

B-6353

最終報告書

試験名：アゾイック CC5 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-6353

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	11
6.	試験材料及び方法	12
6.1	被験物質及び媒体	12
6.1.1	被験物質	12
6.1.2	媒体	13
6.2	投与液の調製	13
6.2.1	媒体の調製	13
6.2.2	被験液の調製	13
6.2.3	投与液の保存方法	13
6.2.4	媒体中での安定性	13
6.2.5	被験液の濃度・均一性確認	13
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	16
6.6	飼料及び飲料水中の混入物質	16
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	17
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	18
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	22
6.11.8.1	剖検	22
6.11.8.2	器官重量測定	22
6.11.8.3	病理組織学検査	22
6.12	統計解析	23
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	24
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	26
7.9	剖検所見	27
7.10	病理組織学検査	28
8.	考察	30
9.	文献	32

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 6-1~6-6	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 10-1~10-4	病理組織学検査

B-6353

3. 試験実施概要

3.1 試験計画書

試験番号 : B-6353
試験表題 : アゾイック CC5 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。

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
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

4. 要約

アゾイック CC5 の 28 日間反復経口投与毒性試験を 6 週齢の Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD(SD)、1 群雌雄各 6 又は 12 匹] を用いて実施した。投与量は 0 (0.5 w/v% メチルセルロース水溶液：対照群)、8、40、200 及び 1000 mg/kg/day とし、また、対照群と 1000 mg/kg 投与群の一部の個体 (1 群雌雄各 6 匹) については投与期間終了後 2 週間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力、自発運動量及び血液学検査に被験物質投与の影響は認められなかった。

体重では、低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雌雄でみられ、投与期間中の体重増加量にも低値が認められた。

摂餌量では、低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雌雄でみられた。

尿検査では、摂水量の低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌で、尿量の低値が 1000 mg/kg の投与群の雄でみられた。

血液化学検査では、リン脂質の高値が 40 mg/kg 投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌雄で、高値傾向が 200 mg/kg 投与群の雄で、総コレステロールの高値が 1000 mg/kg 投与群の雌雄でみられた。

病理学検査では、肝臓において相対重量の高値が 40 mg/kg 以上の投与群の雄と 200 mg/kg 以上の投与群の雌で、組織学的に小葉中心性の肝細胞肥大が 40 mg/kg 以上の投与群の雌雄でみられた。

上述したいずれの変化も休薬により、軽減あるいは消失し回復性を示した。

以上の結果、アゾイック CC5 の本試験条件下における無影響量は主として雌雄で体重及び摂餌量の低値と病理学組織学検査における小葉中心性肝細胞肥大、雄で肝臓の相対重量の変化から、雌雄とも 8 mg/kg/day と推定された。

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、アゾイック CC5 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、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。また、遵守した基準及び準拠したガイドラインなどは以下の通りである。

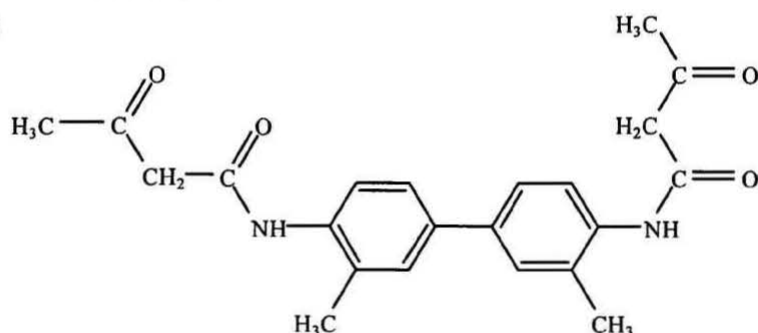
6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

被験物質は 購入した。本試験に使用した被験物質のロット番号、純度等は次の通りである。また、試験成績を添付資料 1 に示した。

名称	:	アゾイック CC5
英名	:	Azoic CC5
別名	:	ナフトール AS-G
化学名	:	N,N'-(3,3'-dimethylbiphenyl-4,4'-ylene)di (acetoacetamide)
官報公示整理番号	:	5-2275
CAS 番号	:	91-96-3
分子量	:	380.44
分子式	:	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄
構造式	:	



ロット番号	:	
純度	:	96.9 %
入手量	:	500 g
性状	:	薄い黄色粉末
保存方法	:	冷暗所（冷蔵庫内、実測値 3~8℃）、密栓
安定性	:	投与終了後、被験物質について購入先で安定性の確認を実施し、安定であることが確認された（添付資料 2）。
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、手袋を着用した。 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た。
返却	:	被験物質 1 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、被験物質の残量は安定性を確認後、すべて廃棄した。

6.1.2 媒体

名称	:	メチルセルロース 400cP
ロット番号	:	EWM1974
メーカー	:	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

なお、媒体については、本試験に先立って実施した被験液中のアゾイック CC5 の安定性・均一性試験（試験番号：A-2108）において、0.5 w/v%メチルセルロース水溶液中での被験物質の安定性及び均一性に良好な結果が得られていることから、0.5 w/v%メチルセルロース水溶液を選択した。

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；8K74）に溶解し、0.5 w/v%メチルセルロース水溶液とした。
保存方法	:	冷所（冷蔵庫内、実測値；3~6℃）に保存し、調製後 9 日以内に使用した。

6.2.2 被験液の調製

濃度ごとに必要量の被験物質を正確に採取し、0.5 w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁して 1.6 mg/mL 液（低用量群液）、8 mg/mL 液（中用量群液）、40 mg/mL 液（高用量群液）及び 200 mg/mL（最高用量群液）を調製した。被験液は週 1 回以上の頻度で調製し、調製後 7 日以内に使用した。

6.2.3 投与液の保存方法

投与液は 1 日必要分ずつ褐色瓶に分注し、使用時まで冷所（冷蔵庫内、実測値：2~7℃）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：0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）は、冷所（冷蔵庫内、1~10℃）、遮光で 8 日間、その後室温で 24 時間安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（試験番号：A-2108、添付資料 3）。

6.2.5 被験液の濃度・均一性確認

投与 1 週と 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 HPLC 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 95.5~105.0 % (許容範囲: 表示値に対する割合; 100 ± 10 %)、均一性は 0.0~4.1 % (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 4-1 及び 4-2)。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 本につき約 10 mL
測定対象物質	:	アゾイック CC5
測定対象標準物質	:	
名称	:	アゾイック CC5
ロット番号	:	4EPBE

1) HPLC システム

機器名及び型式		メーカー
送液ユニット	LC-10AT	株式会社島津製作所
オンラインデガッサ	DGU-12A	
オートインジェクタ	SIL-10A	
カラムオープン	CTO-10A	
検出器	SPD-10A	
システムコントローラ	SCL-10A	Waters Corporation
データ処理装置	ミレニアム ³² クロマトグラフィーマネジャー	

2) 測定実測試料の調製

各測定試料をマグネチックスターラーで攪拌しながら $n=1$ で正確に採取し、以下の表に従い DMSO を用いて溶解した。更に HPLC 移動相で希釈し、測定実測試料を用時調製した。なお、溶解操作では定容する前に、アゾイック CC5 が溶けていることを確認した。

測定試料 (mg/mL)	溶解		希釈		希釈率
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	採取量 (mL)	定容量 (mL)	
1.6	0.5	10	2.5	20	160
8	0.5	50	2.5	20	800
40	1	100	0.5	20	4000
200	1	200	0.5	50	20000

溶媒: 溶解: DMSO

希釈: HPLC 移動相

3) HPLC 条件

カラム : CAPCELL PAK C18 UG120 (4.6 mm I.D. × 250 mm、5 μ m、株式会社資生堂)

カラムオープン設定温度

: 40°C

HPLC 移動相 : 精製水/アセトニトリル、11:9、v/v

流速 : 1.0 mL/min
 検出 : UV (測定波長 300 nm)
 注入量 : 10 µL
 注入順序 :

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液 (システム適合性用)
2	3	標準溶液 (定量用)
3	1	測定実測試料 (1.6 mg/mL) -上
4	1	測定実測試料 (1.6 mg/mL) -中
5	1	測定実測試料 (1.6 mg/mL) -下
6	1	測定実測試料 (8 mg/mL) -上
7	1	測定実測試料 (8 mg/mL) -中
8	1	測定実測試料 (8 mg/mL) -下
9	1	測定実測試料 (40 mg/mL) -上
10	1	測定実測試料 (40 mg/mL) -中
11	1	測定実測試料 (40 mg/mL) -下
12	1	測定実測試料 (200 mg/mL) -上
13	1	測定実測試料 (200 mg/mL) -中
14	1	測定実測試料 (200 mg/mL) -下

標準溶液及び測定実測試料の測定はオートインジェクタ設置後 24 時間以内に実施した。なお、既に実施されたバリデーション試験で、オートインジェクタ内における 24 時間保存後の安定性が確認されている。

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た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 [CrI: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 57 匹^{注)} を 5 週齢で入手し、当所で 7 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、一般状態及び詳細な一般状態の観察に異常がみられず健康と思われる雌雄各 42 匹 (主群として雌雄各 30 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 201~223 g、雌で 141~168 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た) 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 55 匹であったが、実際には雌雄各 57 匹が納入された。

6.5 飼育条件

動物は温度 20~23°C (許容範囲: 23±3°C)、相対湿度 48~62 % (許容範囲: 50±20%)、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 (302 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: 090309) 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ロットについて Eurofins Scientific Analytics 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に水道法に準拠する水質検査を定期的に (年 4 回) 依頼した。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

動物は入荷時に小動物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、高及び最高用量群の順) 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 5 mL/kg 体重とし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した (08:00~12:04 の間)。対照群には媒体 (0.5 w/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

アゾイック CC5 の 0 (0.5 w/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⁾、主な変化として雄では 100 mg/kg 以上の投与群の摂餌量と器官重量、雌では 300 mg/kg 以上の投与群の血液化学検査に変化がみられたものの、被験物質投与との関連性は明らかではなかった。したがって、本試験における投与量は、毒性試験ガイドラインにおける最大投与量である 1000 mg/kg を最高用量とし、公比 5 で除して、200、40 及び 8 mg/kg の 4 用量を設定した。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	5	雄	6	1001~1006	6	1007~1012
				雌	6	1101~1106	6	1107~1112
低用量群	8	1.6	5	雄	6	2001~2006	-	-
				雌	6	2101~2106	-	-
中用量群	40	8	5	雄	6	3001~3006	-	-
				雌	6	3101~3106	-	-
高用量群	200	40	5	雄	6	4001~4006	-	-
				雌	6	4101~4106	-	-
最高用量群	1000	200	5	雄	6	5001~5006	6	5007~5012
				雌	6	5101~5106	6	5107~5112

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とした。

投与 1 日 (day 1 of administration)	: 投与開始日
投与 1 週 (week 1 of administration)	: 投与 1 から投与 7 日
回復 1 日 (day 1 of recovery)	: 回復開始日 (投与期間終了の翌日)
回復 1 週 (week 1 of recovery)	: 回復 1 から回復 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約 2 時間後 (ただし、休日と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を実施する時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、投与 4 週 (雄を投与 25 日、雌を投与 26 日) 及び回復 2 週 (回復 11 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。

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) 手に持った観察

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、投与期間中は投与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1、3、7、10及び14日に測定した。測定は08:27~11:07の間に行った。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（08:06~08:22）。

6.11.4 摂餌量測定

全個体について、投与期間中は投与1、7、14、21及び28日の投与前に、回復期間中は回復7及び14日に測定した。測定は08:40~10:33の間に行った。なお、投与期間中は投与開始日の測定は前日からの1日量を、投与7日は6日間の累積摂餌量を、その後は7日ごとに7日間の累積摂餌量を測定し、1匹1日量を算出した。回復1週は回復1日から7日までの6日間の累積摂餌量を、その後は7日間の累積摂餌量を測定し、1匹1日量を算出した。

6.11.5 尿検査

投与4週及び回復2週に行った。

投与4週（投与23日の投与後）は全個体について、回復2週（回復9日）は回復群の全個体について、検査当日に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/24 h）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（16~20 時間）絶食させた全個体について、エーテル麻酔下で開腹し、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（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：3,000 rpm、1,580×g、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、全個体について May-Grünwald-Giemsa 染色法による血液塗抹標本を作製したが、鏡検による確認は不要と判断し、鏡検は実施しなかった。

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 /μL
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 (Retic.)	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 /μL
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 /μL
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)}	% 10 ² /μL
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 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		
b) : 血液凝固自動測定装置 ACL 100 (Instrumentation Laboratory)		

注) : リンパ球 (LYMP)、好中球 (NEUT)、好酸球 (EOS)、好塩基球 (BASO)、単球 (MONO) 及び大型非染色球 (LUC)。また、白血球百分率と白血球数から各分画の実数を算出した。

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（約 4 mL）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：3,000 rpm、1,580×g、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（約 2 mL）を遠心分離（設定：3,000 rpm、1,580×g、10 分間）し、得られた血漿について表 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（新社名：東芝メディカルシステムズ株式会社、旧社名：株式会社東芝）		

6.11.8 病理学検査

6.11.8.1 剖検

全て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

全て計画剖検動物に、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*、卵巢*、子宮

6.11.8.3 病理組織学検査

全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 10 v/v%ホルマリン液で固定した。ただし、肺はリン酸緩衝 10 v/v%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 3 v/v%グルタルアルデヒド・2.5 v/v%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、それぞれ、リン酸緩衝 10 v/v%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・エオジン染色標本作製し、主群の対照群及び最高用量群（肉眼的異常部位については全例）について鏡検した。*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。なお、被験物質投与の影響が疑われた雌雄の肝臓は低、中及び高用量群並びに回復群の全個体、さらに、すべての肉眼的異常部位については鏡検した。また、上皮小体の欠落が主群で低用量群の雌と高用量群の雄で各 1 例に、回復群で最高用量群の雄 2 例に認められたが、少数例であり、残りの最高用量群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。

大脳、小脳、脊髓（胸部）、坐骨神経、眼球*、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、卵巢*、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*（視神経は眼球と分離せず、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製まで実施した。）、ハーダー腺*、胸大動脈、舌、食道、顎下腺*、舌下腺*、脾臓、膵、精囊、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。まず、Bartlett 検定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) ~6)}。

7. 試験結果

7.1 一般状態

成績を Table 1-1~1-3 及び Appendix 1~12 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認められなかった。

2) 回復期間

いずれの動物においても、回復期間を通じて異常は認められなかった。

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 13~84 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、各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復期間

いずれの検査項目においても異常はなく、1000 mg/kg 投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

7.2.2 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 及び Appendix 85~91 に示した。

1) 投与 4 週

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

2) 回復 2 週

着地開脚幅の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。

7.2.3 握力

成績を Table 2-21、2-22 及び Appendix 92~98 に示した。

1) 投与 4 週

各被験物質投与群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復 2 週

1000 mg/kg 投与群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

7.2.4 自発運動量

成績を Fig. 1~4、Table 2-23、2-24 及び Appendix 99~105 に示した。

1) 投与 4 週

各被験物質投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様に推移し、有意差は認められなかつ

た。

2) 回復 2 週

測定開始後 0~60 分の測定値の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。

7.3 体重

成績を Fig.5、Table 3-1、3-2 及び Appendix 106~112 に示した。

1) 投与期間

有意な低値が 40 mg/kg 投与群の雄で投与 7 から 28 日、雌で投与 24 及び 28 日に、200 及び 1000 mg/kg 投与群の雄で投与 4 から 28 日に、200 mg/kg 投与群の雌で投与 28 日に、1000 mg/kg 投与群の雌で投与 17 から 28 日に認められた。更に、投与期間中での体重増加量の有意な低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雌雄で認められた。なお、8 mg/kg 投与群の雄についても投与期間を通じて低値傾向が認められた。

2) 回復期間

有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄で回復 1 から 14 日、雌で回復 1 日に認められた。

7.4 摂餌量

成績を Fig.6、Table 4-1、4-2 及び Appendix 113~119 に示した。

1) 投与期間

有意な低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雄で投与 7 から 28 日に、40 mg/kg 投与群の雌で投与 21 及び 28 日に、200 mg/kg 投与群の雌で投与 7 及び 28 日に、1000 mg/kg 投与群の雌で投与 21 及び 28 日に認められた。

2) 回復期間

有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄で回復 7 日に認められた。

7.5 尿検査（摂水量含む）

成績を Table 5-1~5-8 及び Appendix 120~140 に示した。

1) 投与 4 週

各被験物質投与群の雌雄とも定性的項目で異常は認められなかった。また、摂水量の有意な低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌で、尿量の有意な低値が 1000 mg/kg の雄で認められた。

2) 回復 2 週

1000 mg/kg 投与群の雌雄とも定性的項目で異常は認められず、また、尿量、摂水量及び浸透圧でも対照群との間に有意差は認められなかった。

7.6 血液学検査

成績を Table 6-1~6-6 及び Appendix 141~161 に示した。

1) 投与期間終了時

フィブリノーゲン量の有意な低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雄で、プロトロビン時間の有意な短縮が 40 及び 200 mg/kg 投与群の雄で、ヘモグロビン量と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 200 mg/kg 投与群の雄で認められた。また、白血球百分率で好酸球比率と分画実数で好酸球数の有意な低値が 40 及び 200 mg/kg 投与群の雄で認められた。

2) 回復期間終了時

赤血球数の有意な低値と網赤血球率の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で、血小板数の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。また、白血球百分率でリンパ球比率の有意な低値と好中球比率の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で、好酸球比率の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌で、分画実数で好中球数の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。

7.7 血液化学検査

成績を Table 7-1~7-4 及び Appendix 162~175 に示した。

1) 投与期間終了時

ALT の有意な低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雌で、ALP の有意な低値が 40 mg/kg 投与群の雌と 1000 mg/kg 投与群の雄で、総コレステロールの有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌雄で、リン脂質の有意な高値が 40 mg/kg 投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌雄で、高値傾向が 200 mg/kg の投与群の雄で認められた。

2) 回復期間終了時

AST、ALT 及びカリウムの有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。

7.8 器官重量

成績を Table 8-1~8-8 及び Appendix 176~203 に示した。

1) 投与期間終了時

最終体重の有意な低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雌雄で認められた。

脳	:	絶対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄に、相対重量の有意な高値が 200 mg/kg 投与群の雄と 40 mg/kg 以上の投与群の雌に認められた。
胸腺	:	絶対重量の有意な低値が 200 mg/kg 以上の投与群の雄に認められた。
心臓	:	相対重量の有意な高値が 200 mg/kg 投与群の雄に認められた。
肝臓	:	相対重量の有意な高値が 40 mg/kg 以上の投与群の雄と 200 mg/kg 以上の投与群の雌に認められた。

脾臓	:	絶対重量の有意な低値が 200 mg/kg 以上の投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌に認められた。
腎臓	:	絶対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌に認められた。
副腎	:	絶対重量の有意な低値が各被験物質投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌に、相対重量の有意な低値が 40 mg/kg 投与群の雄に認められた。
精巣	:	相対重量の有意な高値が 40 及び 200 mg/kg 投与群に認められた。
卵巣	:	絶対重量の有意な低値が 200 mg/kg 投与群に認められた。

2) 回復期間終了時

最終体重の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。

脳	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められた。
心臓	:	絶対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められた。
脾臓	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められた。
副腎	:	絶対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められた。
精巣	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群に認められた。
精巣上体	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群に認められた。

7.9 剖検所見

成績を Table 9-1、9-2 及び Appendix 204~287 に示した。

1) 投与期間終了時

腎臓	:	陥凹巣が対照群及び 40 mg/kg 投与群の雌各 1 例に、のう胞が 200 mg/kg 投与群の雄 1 例と 40 及び 1000 mg/kg 投与群の雌各 1 例に認められた。
脾臓	:	白色巣が 40 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
精巣	:	小型化が 40 mg/kg 投与群の 1 例に認められた。

2) 回復期間終了時

腎臓	:	陥凹巣が 1000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例に、のう胞が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に認められた。
脾臓	:	白色巣が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に認められた。

胃 : 前胃の隆起巣が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に、腺胃の暗赤色巣が対照群の雌 1 例に認められた。

7.10 病理組織学検査

成績を Table 10-1~10-4 及び Appendix 204~287 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肝臓で認められた。

肝臓 : 軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が 40 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 2 例、200 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌全例、1000 mg/kg 投与群の雌 5 例で、軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が 200 mg/kg 投与群の雄 3 例、1000 mg/kg 投与群の雄全例と雌 1 例で認められた。

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。

眼球 : 軽微な網膜異形成が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例で、軽微な網膜萎縮が対照群の雄 1 例、1000 mg/kg 投与群の雌 1 例で認められた。

心臓 : 軽微な限局性の心筋炎が対照群の雌 1 例で認められた。

腎臓 : 軽微な再生尿細管が対照群の雌雄各 3 例、1000 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌 1 例で認められた。

肝臓 : 軽微あるいは軽微な門脈周囲の肝細胞の空胞化が対照群の雄 2 例と雌 5 例、8 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌全例、40 mg/kg 投与群の雌 4 例、200 mg/kg 投与群の雌 5 例、1000 mg/kg 投与群の雌 3 例で、軽微な限局性壊死が 40 mg/kg 投与群の雌 1 例で、軽微な微小肉芽腫が対照群の雌雄各 5 例、8 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌全例、40 mg/kg 投与群の雄全例と雌 5 例、200 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌全例、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌 5 例で認められた。

肺 : 軽微な肺泡マクロファージの出現が対照群の雌雄各 1 例、1000 mg/kg 投与群の雌 1 例で認められた。

下垂体 : 軽微な異所性頭蓋咽頭組織が対照群の雄 1 例で認められた。

前立腺 : 軽微な間質性細胞浸潤が 1000 mg/kg 投与群の 2 例で認められた。

脾臓 : 軽微な髄外造血が対照群の雄 1 例と雌 2 例で認められた。また、軽微な線維性被膜が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例で認められた。

- 甲状腺 : 軽微な異所性胸腺が対照群の雄 1 例で認められた。
 精巢 : 軽度な精子肉芽腫が 40 mg/kg 投与群の 1 例で認められた。

以下に示す所見については、剖検時にみられた肉眼所見に相当すると考えられた。

- 腎臓 : 陥凹巣がみられた対照群及び 40 mg/kg 投与群の雌各 1 例では軽微な線維化が認められた。のう胞がみられた 200 mg/kg 投与群の雄 1 例と 40 及び 1000 mg/kg 投与群の雌各 1 例では軽微なのう胞が認められた。
 脾臓 : 白色巣がみられた 40 mg/kg 投与群の雄 1 例では軽微な線維性被膜が認められた。
 精巢 : 小型化がみられた 40 mg/kg 投与群の 1 例では高度な精細管萎縮が認められた。

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肝臓で認められた。

- 肝臓 : 軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が 1000 mg/kg 投与群の雄 3 例、軽度な小葉中心性の肝細胞肥大が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例で認められた。

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的の変化と判断した。

- 腎臓 : 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例では軽微な再生尿細管が認められた。
 肝臓 : 軽微な門脈周囲の肝細胞の空胞化が対照群の雌 2 例、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 2 例で、軽微あるいは軽度の微小肉芽腫が対照群の雄 4 例と雌全例、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例と雌全例で認められた。

以下に示す所見については、剖検時にみられた肉眼所見に相当すると考えられた。

- 腎臓 : 陥凹巣がみられた 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例では軽微なのう胞が認められた。陥凹巣とのう胞がみられた 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例では軽微なのう胞と線維化が認められた。
 脾臓 : 白色巣がみられた 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例では軽度な炎症性細胞浸潤が認められた。
 胃 : 前胃の隆起巣がみられた 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例では軽微な異所性胃底腺が認められた。また、腺胃の暗赤色巣がみられた対照群の雌 1 例では軽微な腺胃のびらんが認められた。

8. 考察

アゾイック CC5 の 28 日間反復経口投与毒性試験を 6 週齢の Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD(SD)、1 群雌雄各 6 又は 12 匹] を用いて実施した。投与量は 0 (0.5 w/v% メチルセルロース水溶液：対照群)、8、40、200 及び 1000 mg/kg/day とし、また、対照群と 1000 mg/kg 投与群の一部の個体 (1 群雌雄各 6 匹) については投与期間終了後 2 週間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

一般状態、詳細な一般状態の観察及び握力では異常は認められなかった。

機能検査では、回復 2 週に着地開脚幅の高値が 1000 mg/kg 投与群の雄でみられたが、ごく軽度な変化であり、投与 4 週には認められていないことから偶発性的変化と判断した。

自発運動量では、回復 2 週に測定開始後 0~60 分の測定値の高値が 1000 mg/kg 投与群の雌でみられたが、ごく軽度な変化であり、10 分間隔の測定値に異常は認められていないことから偶発性的変化と判断した。

体重では、投与期間中に低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雌雄でみられ、体重増加量も低値を示し、被験物質投与の影響が疑われた。また、8 mg/kg 投与群の雄で投与期間を通じて低値傾向が認められたが、ごく軽度な変化であった。なお、回復期間中も低値が 1000 mg/kg 投与群の雄で回復 1 から 14 日、雌で回復 1 日にみられたが、体重増加量は雌雄とも対照群と差がなく回復性が認められた。

摂餌量では、投与期間中に低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雌雄でみられ、被験物質投与の影響が疑われた。なお、回復期間中も低値が 1000 mg/kg 投与群の雄で回復 7 日にみられたが回復 14 日には変化がみられていないことから、回復性が認められた。

尿検査では、投与 4 週に摂水量の低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌で、尿量の低値が 1000 mg/kg 投与群の雄でみられ、被験物質投与の影響が疑われた。なお、これらの変化は休薬により、いずれも消失し、回復性が認められた。

血液学検査では、投与期間終了時にフィブリノーゲン量の低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雄でみられたがごく軽度な変化であり、投与量との関連性がないことから偶発性と判断した。また、プロトロンビン時間の短縮が 40 及び 200 mg/kg 投与群の雄で、ヘモグロビン量とヘマトクリット値の高値及び網赤血球率の低値が 200 mg/kg 投与群の雄で、更に、白血球百分率及び実数において好酸球の低値が 40 及び 200 mg/kg 投与群の雄でみられたが、いずれも軽度であり、最高用量群ではみられていないことから偶発性的変化と判断した。なお、回復期間終了時にも赤血球数の低値と網赤血球率の高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で、血小板数の高値が 1000 mg/kg 投与群の雌で、更に白血球百分率においてリンパ球比率の低値と好中球比率の高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で、好酸球比率の低値が 1000 mg/kg 投与群の雌で、各分画の実数で好中球数の高値が 1000 mg/kg 投与群の雄でみられたが、いずれの変化もごく軽度であり、投与期間終了時には認められていないことから偶発性的変化と判断した。

血液化学検査では、投与期間終了時にリン脂質の高値が 40 mg/kg 投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌雄で、高値傾向が 200 mg/kg 投与群の雄で、総コレステロールの高値が 1000 mg/kg 投与群の雌雄でみられ、被験物質投与による肝臓への影響が示唆された。なお、これらの変化は休薬により消失し、回復性が認められた。その他、投与期間終了時に ALT の低値が 40 mg/kg 以上の投与群の雌で、ALP の低値が 40 mg/kg 投与群の雌と 1000 mg/kg 投与群の雄でみられたが、いずれもごく軽度であり、障害を示唆するとされる高値ではないことから、重要ではないと判断した。また、回復期間終了時に AST 及び ALT の高値が 1000 mg/kg 投与群の雄でみられたが、いずれもごく軽度であり、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。更に、カリウムの高値が 1000 mg/kg 投与群の雄でみられたが、他の電解質には変化がなく、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。

病理学検査では、投与期間終了時に肝臓において相対重量の高値が 40 mg/kg 以上の投与群の雄と 200 mg/kg 以上の投与群の雌で、組織学的検査に小葉中心性の肝細胞肥大が 40 mg/kg 以上の投与群の雌雄でみられ、被験物質投与の影響が示唆された。なお、回復期間終了時でも肝臓において組織学検査に小葉中心性の肝細胞肥大が 1000 mg/kg 投与群の雄でみられたものの、休薬により程度及び頻度は軽減し、回復性が認められた。また、投与期間終了時に胸腺において絶対重量の低値が 200 mg/kg 以上の投与群の雄で認められた。なお、回復期間終了時には異常はなく回復性が認められた。その他、器官重量では投与あるいは回復期間終了時に絶対重量の低値が脳、心臓、脾臓、腎臓及び卵巣に、相対重量の高値が脳、心臓、脾臓、精巣及び精巣上体にみられたが、これらの変化はいずれも体重の増加が抑制されたことに伴った 2 次的変化と考えられた。副腎については投与期間終了時に絶対重量の低値が各被験物質投与群の雄と 1000 mg/kg 投与群の雌で、相対重量の低値が 40 mg/kg 投与群の雄で、また、回復期間終了時に絶対重量の低値が 1000 mg/kg 投与群の雄でみられたが、いずれもごく軽度であり、通常みられる程度の変化であることから偶発性の変化と判断した。更に、剖検では、投与あるいは回復期間終了時に腎臓の限局性の陥凹巣及びのう胞、脾臓の限局性の白色巣、精巣の小型化、前胃の限局性の隆起巣及び腺胃の暗赤色巣がみられたが、いずれの変化もその出現状況などから偶発性の変化と判断した。

以上の結果、アゾイック CC5 の本試験条件下における無影響量は、主として雌雄で体重及び摂餌量の低値と病理学組織検査における小葉中心性肝細胞肥大、雄で肝臓の相対重量の変化から、雌雄とも 8 mg/kg/day と推定された。なお、いずれの変化も休薬による回復性が認められた。

9. 文献

- 1) 芹澤英樹：アゾイック CC5 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-B404、2009 年）
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods. 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50:1096-121.
- 4) Dunnett CW. New tables for multiple comparisons with a control. Biometrics 1964; 20:482-91.
- 5) 佐久間昭（1977）：薬効評価－計画と解析－I 東京大学出版会, 東京.
- 6) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と解析－II 東京大学出版会, 東京.

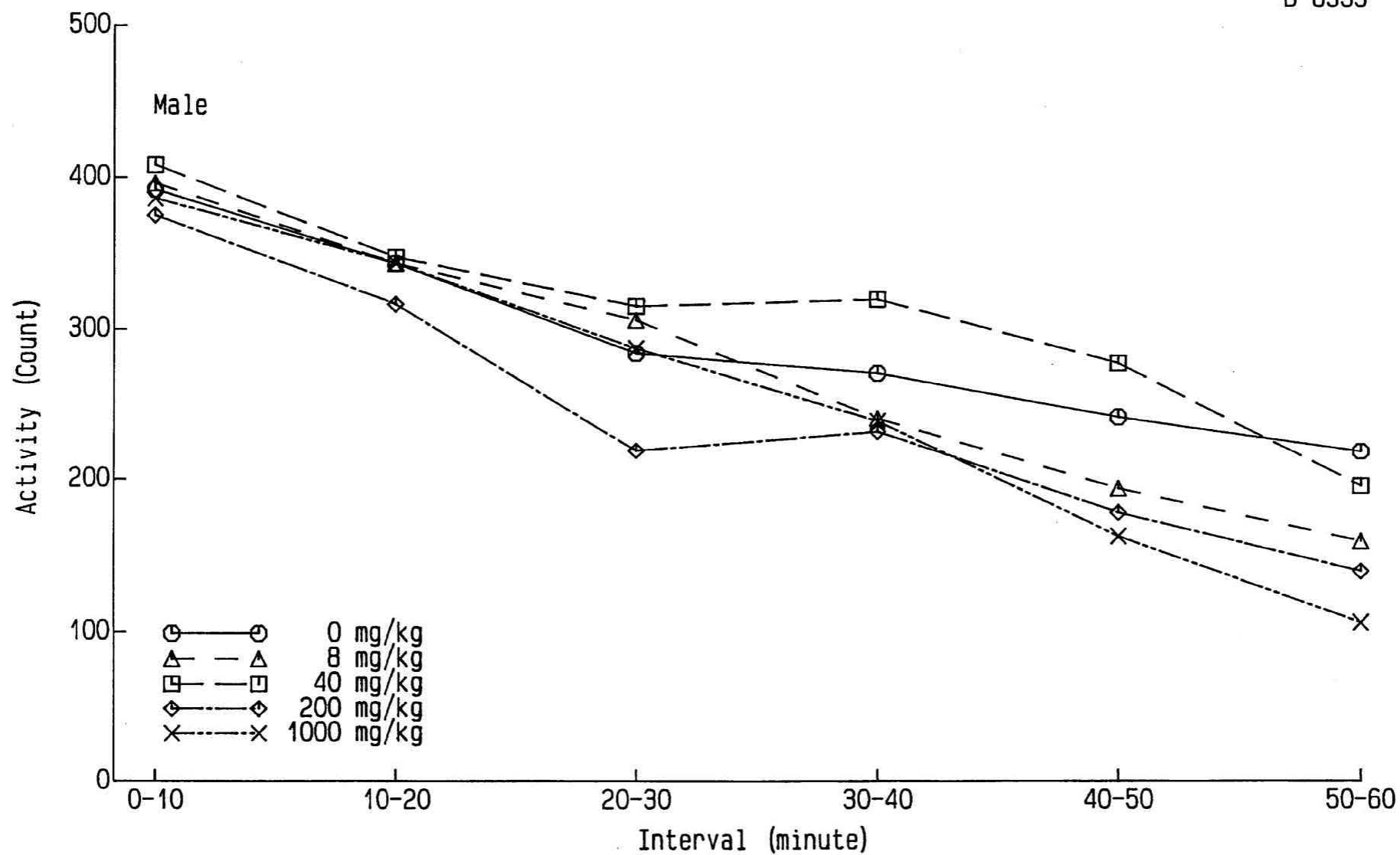


Fig.1 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Motor activity (Week 4 of administration period) ——

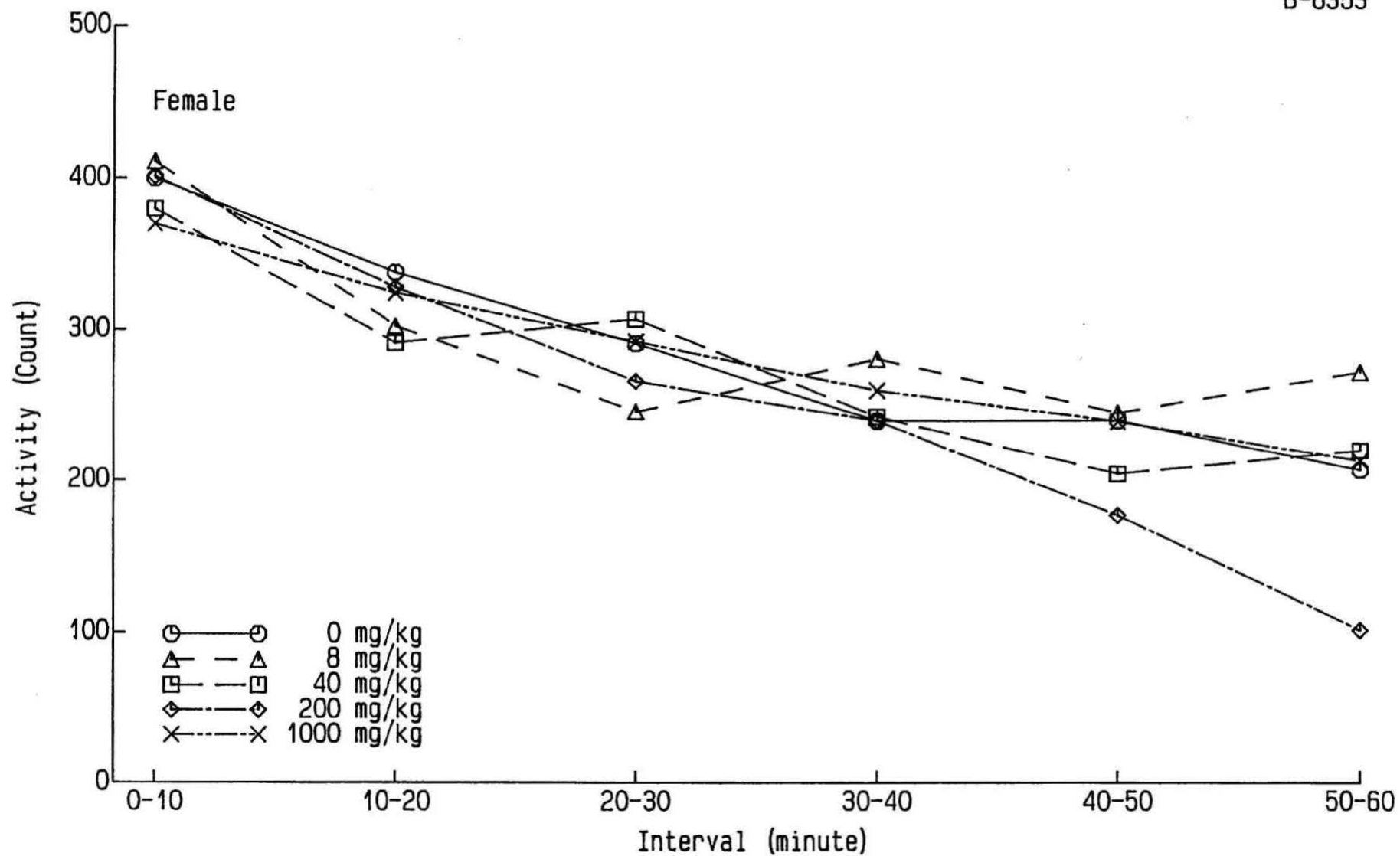


Fig.2 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Motor activity (Week 4 of administration period) ——

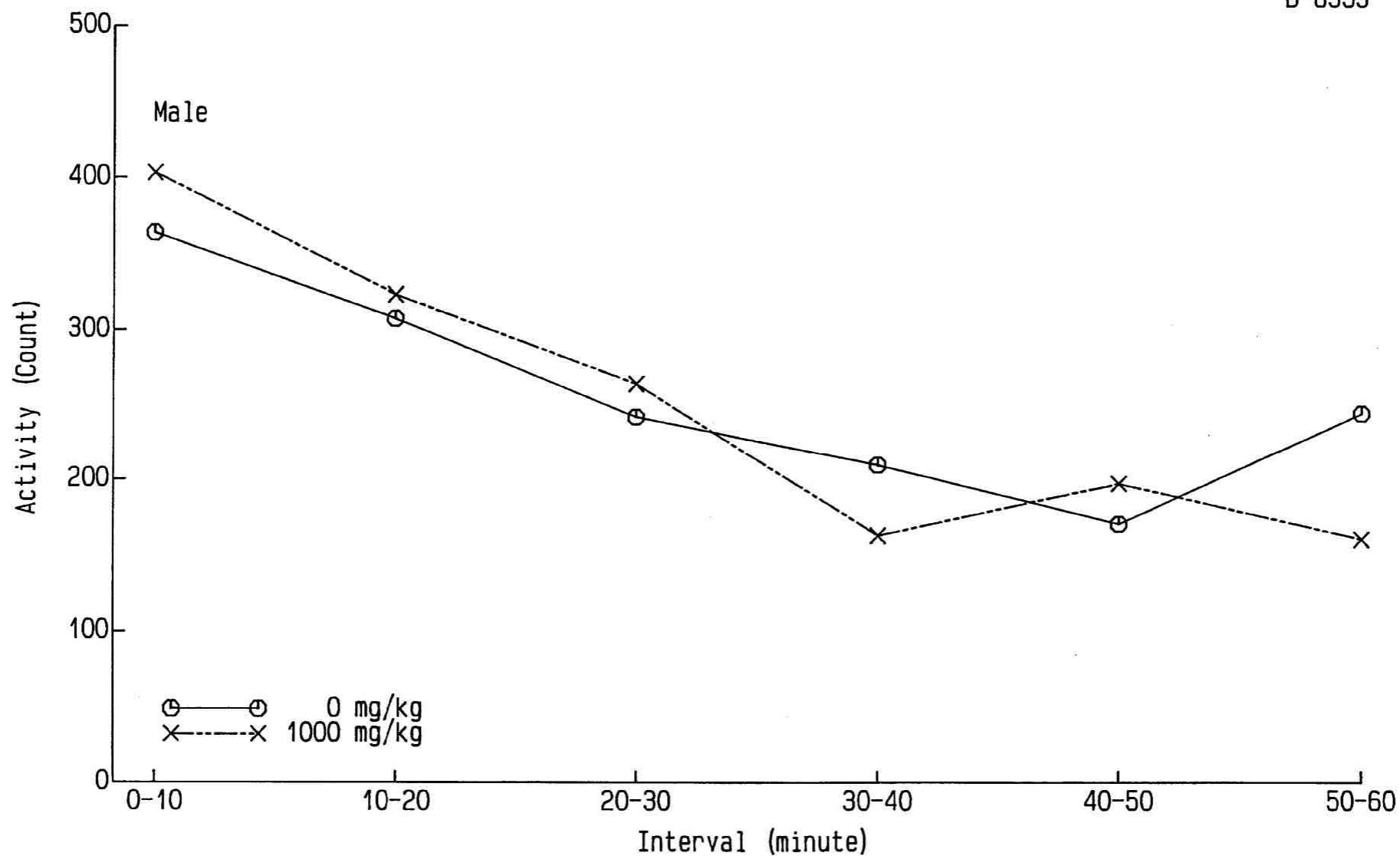


Fig.3 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Motor activity (Week 2 of recovery period) ——

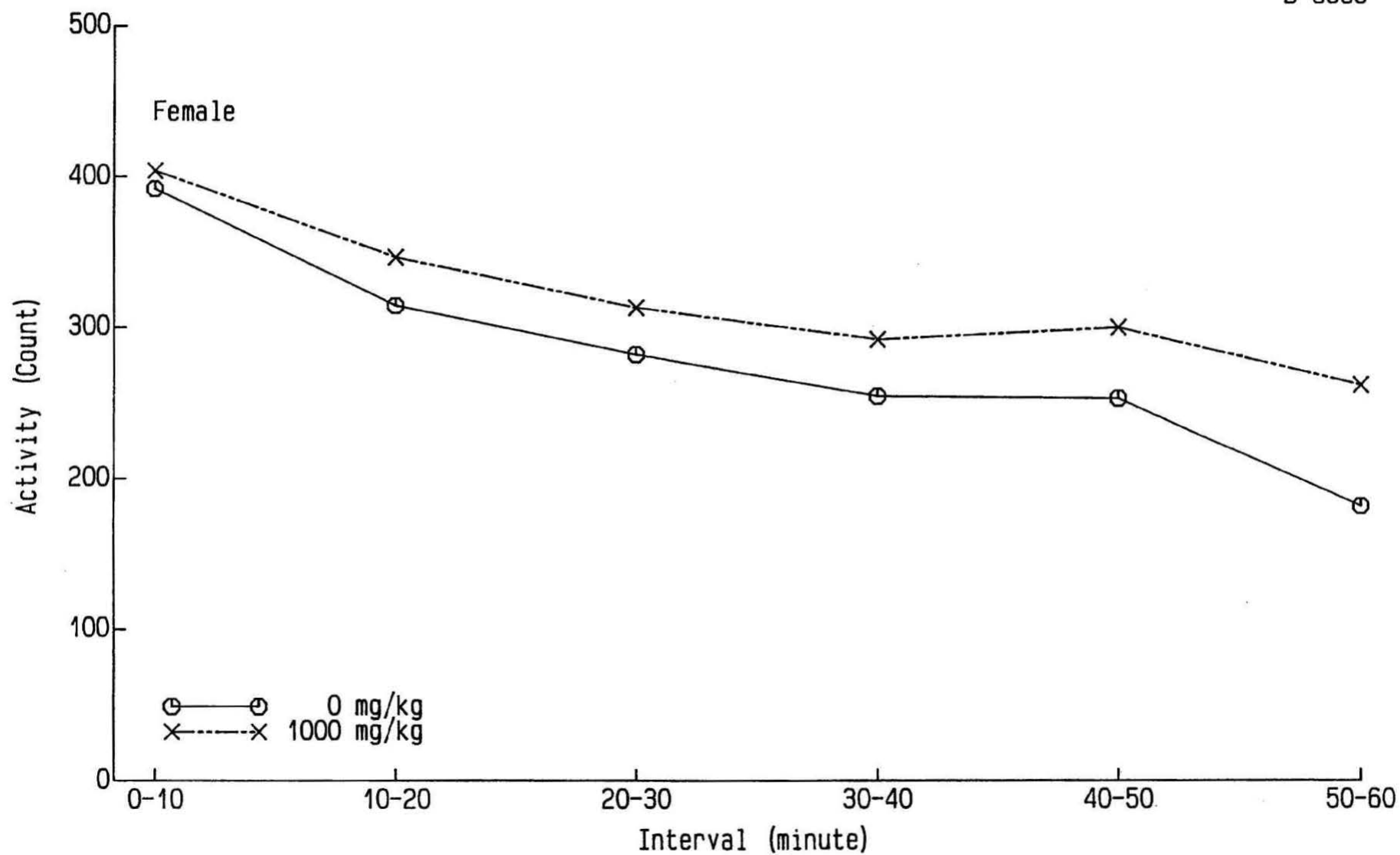


Fig.4 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 2 of recovery period) ——

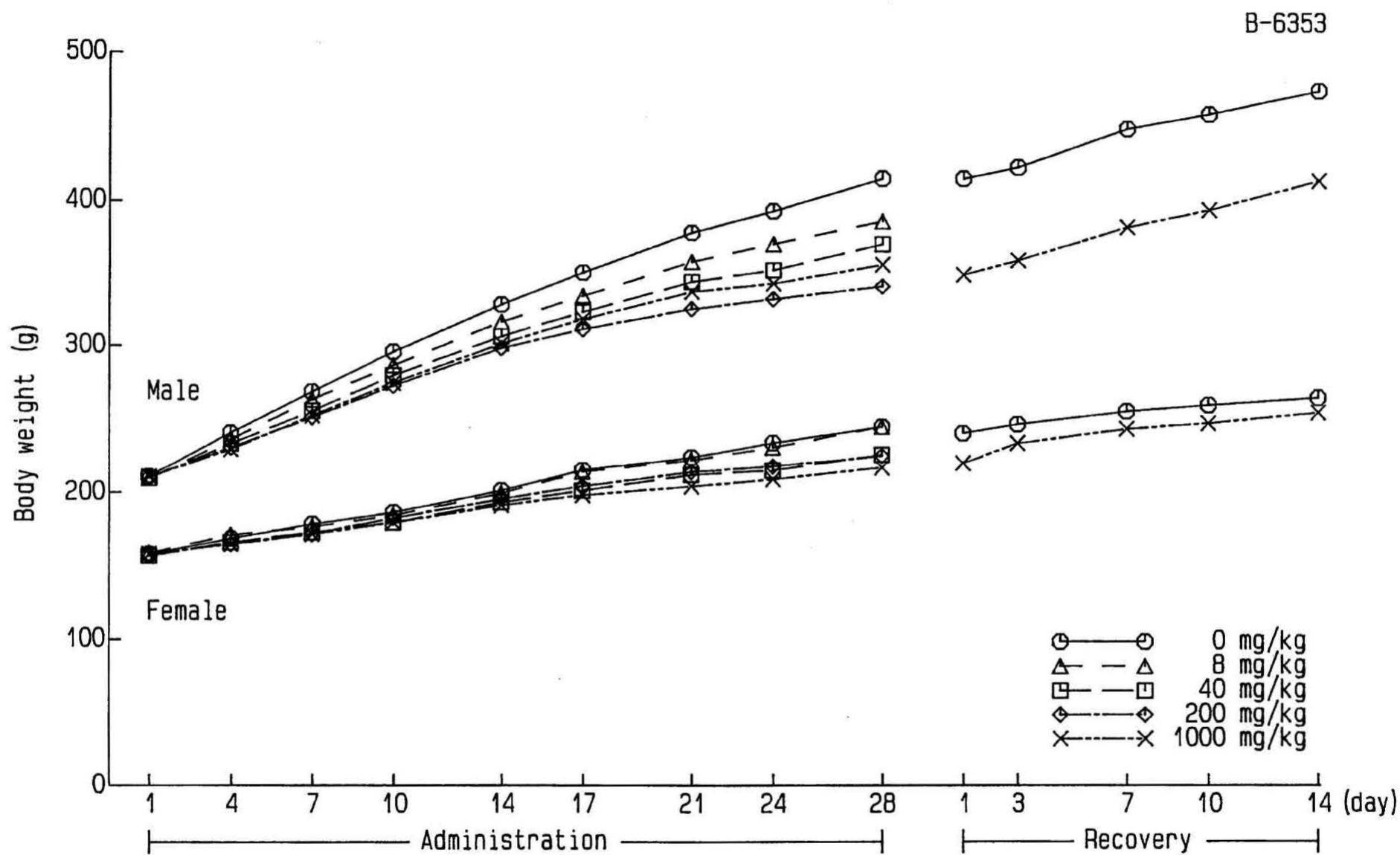


Fig.5 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Body weight ——

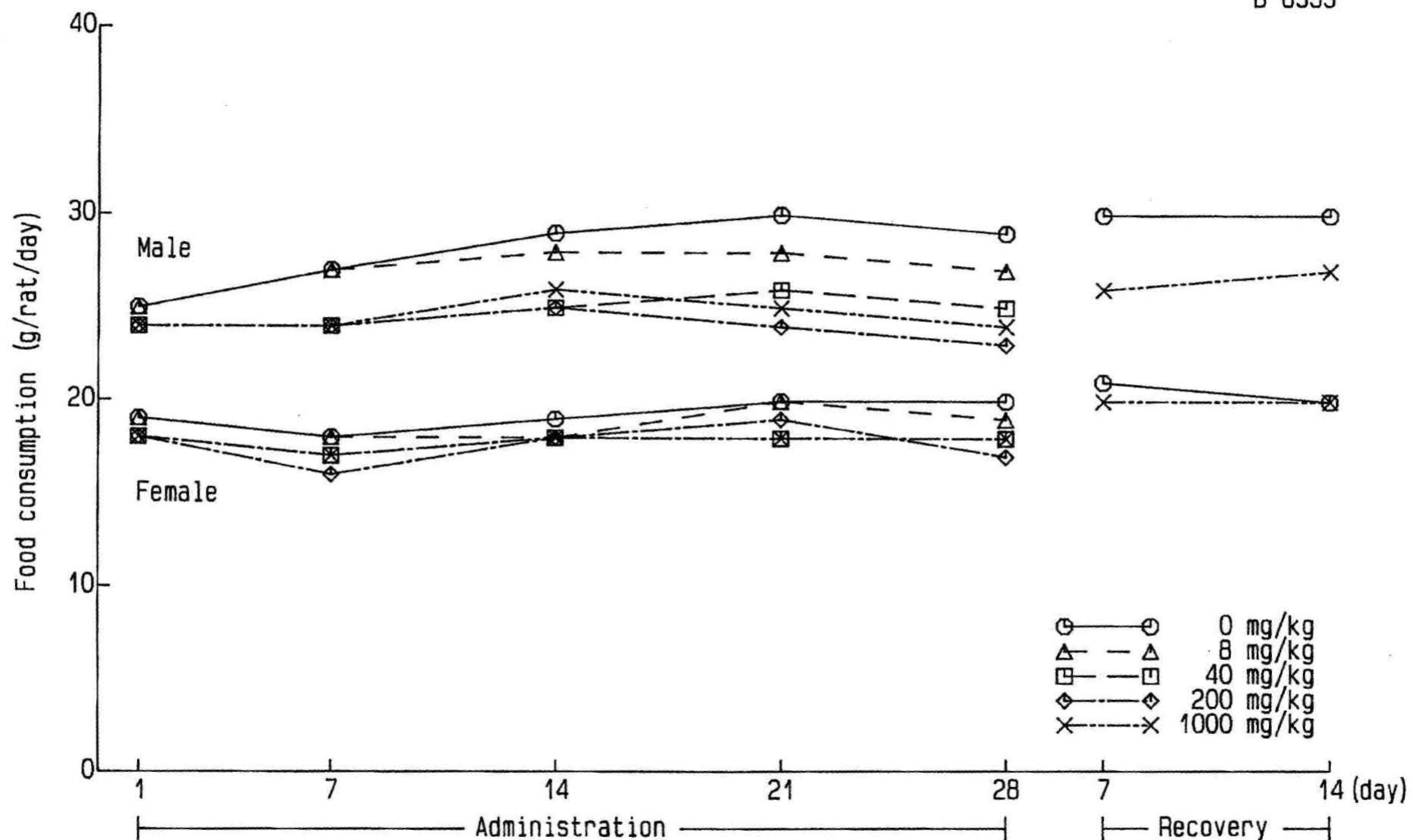


Fig.6 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

— Food consumption —

[illegible]

Table 1-3

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Recovery period)

[illegible]

Table 2-1

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Posture											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Convulsion											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal behavior											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12

Table 2-2

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Posture											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Convulsion											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal behavior											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12

Table 2-3

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 3 of administration period)

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Posture											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Convulsion											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal behavior											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12

Table 2-4

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Posture											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Convulsion											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal behavior											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12

Table 2-5

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	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

Table 2-6 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	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

Table 2-7

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Ease of removal from cage											
Easy		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Fur condition											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Skin											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Secretions-Eye, Nose											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Exophthalmos											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Palpebral closure											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Mucosal membranes											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Lacrimation											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Piloerection											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Pupil size											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Salivation											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal respiration											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Reactivity to handling											
Easy		12	6	6	6	11	12	6	6	6	12
Slightly awkward		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Table 2-8

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Ease of removal from cage											
Easy		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Fur condition											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Skin											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Secretions-Eye, Nose											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Exophthalmos											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Palpebral closure											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Mucosal membranes											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Lacrimation											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Piloerection											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Pupil size											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Salivation											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal respiration											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Reactivity to handling											
Easy		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12

Table 2-9

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Ease of removal from cage											
Easy		12	6	6	6	12	12	6	6	6	11
Some resistance/avoidance		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Fur condition											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Skin											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Secretions-Eye, Nose											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Exophthalmos											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Palpebral closure											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Mucosal membranes											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Lacrimation											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Piloerection											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Pupil size											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Salivation											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal respiration											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Reactivity to handling											
Easy		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12

Table 2-10

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Ease of removal from cage											
Easy		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Fur condition											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Skin											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Secretions-Eye, Nose											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Exophthalmos											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Palpebral closure											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Mucosal membranes											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Lacrimation											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Piloerection											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Pupil size											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Salivation											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal respiration											
Absent		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Reactivity to handling											
Easy		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12

Table 2-11

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		5	6	5	6
Some resistance/avoidance		1	0	1	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		5	6	5	6
Slightly awkward		1	0	1	0

Table 2-12

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	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	6	6	6

Table 2-13

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Arousal											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Convulsion											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal behavior											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Stereotypy											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Gait											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Posture											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Grooming											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 1	4± 2	3± 2	3± 2	4± 3	7± 4	5± 3	6± 1	6± 3	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 1	0± 0	1± 1	1± 1	0± 1	0± 0	0± 0	0± 1	0± 0	0± 1
Urination											
None		8	5	4	5	9	11	3	6	6	10
Small amount		2	1	2	1	1	1	3	0	0	2
Moderate amount		2	0	0	0	2	0	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-14

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Arousal											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Convulsion											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal behavior											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Stereotypy											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Gait											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Posture											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Grooming											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 2	2± 2	3± 2	3± 2	3± 3	6± 2	5± 3	4± 2	7± 2	7± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 1	0± 0	0± 1	1± 1	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 1
Urination											
None		8	3	4	4	7	12	6	5	6	12
Small amount		4	2	1	2	3	0	0	0	0	0
Moderate amount		0	1	1	0	2	0	0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-15

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 3 of administration period)

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Arousal											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Convulsion											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal behavior											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Stereotypy											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Gait											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Posture											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Grooming											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 2	4± 2	4± 3	2± 2	4± 2	8± 5	8± 2	9± 2	9± 2	9± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination											
None		10	5	5	4	11	12	6	6	6	12
Small amount		2	1	1	2	0	0	0	0	0	0
Moderate amount		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-16

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Arousal											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Convulsion											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Abnormal behavior											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Stereotypy											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Gait											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Posture											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Grooming											
None		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 3	5± 1	6± 3	4± 1	5± 2	9± 3	11± 4	8± 2	8± 1	8± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination											
None		9	3	6	5	8	11	5	6	6	12
Small amount		3	1	0	1	3	1	1	0	0	0
Moderate amount		0	2	0	0	1	0	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-17

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
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.)		6± 3	6± 1	10± 4	10± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		6	4	6	6
Small amount		0	2	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-18

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

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

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
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.)		6± 2	5± 2	10± 2	9± 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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-19 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Manipulative test (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male					Female				
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000	0	8	40	200	1000
	No. of animals	12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Auditory response											
Weak		1	0	0	0	0	3	1	0	0	1
Normal		11	6	6	6	12	9	5	6	6	11
Approach response											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Touch response											
Normal		12	6	6	6	12	12	6	6	6	12
Tail pinch response											
Weak		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Normal		12	6	6	6	12	11	6	6	6	12
Pupillary reflex											
Pass, both		12	6	6	6	12	12	6	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	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		81±15	77±22	94±13	79±13	78±14	66±17	61±17	60± 9	50±13	67±17

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-20 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Manipulative test (Week 2 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Auditory response					
Normal		6	6	6	6
Approach response					
Normal		6	6	6	6
Touch response					
Normal		6	6	6	6
Tail pinch response					
Normal		6	6	6	6
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.)		79±13	95± 6*T	52±14	59± 9

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

Table 2-21 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Grip strength (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	12	12
		Mean	1163	548
		S.D.	153	67
	8	No.	6	6
		Mean	1124	532
		S.D.	162	128
	40	No.	6	6
		Mean	1091	604
		S.D.	236	162
	200	No.	6	6
		Mean	1063	522
		S.D.	88	102
	1000	No.	12	12
		Mean	1009	547
		S.D.	124	100
Female	0	No.	12	12
		Mean	916	439
		S.D.	109	57
	8	No.	6	6
		Mean	960	464
		S.D.	97	56
	40	No.	6	6
		Mean	996	411
		S.D.	159	35
	200	No.	6	6
		Mean	843	413
		S.D.	100	45
	1000	No.	12	12
		Mean	918	433
		S.D.	119	55

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-22 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Grip strength (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	6	6
		Mean	1455	714
		S.D.	194	124
	1000	No.	6	6
		Mean	1358	767
		S.D.	126	116
Female	0	No.	6	6
		Mean	987	495
		S.D.	159	121
	1000	No.	6	6
		Mean	1027	534
		S.D.	66	87

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-23 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total (0-60)
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	392	344	285	272	243	220	1755
		S.D.	30	49	51	87	78	118	209
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	396	344	307	242	195	160	1642
		S.D.	28	29	76	113	112	129	422
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	408	348	316	321	279	197	1868
		S.D.	40	55	50	18	38	117	198
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	375	317	220	233	179	140	1464
		S.D.	33	40	73	114	96	87	341
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	386	344	288	240	163	106	1527
		S.D.	41	42	63	93	136	137	397
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	400	339	292	241	242	209	1723
		S.D.	35	61	60	116	148	130	418
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	411	303	247	282	247	274	1764
		S.D.	34	72	122	88	122	29	284
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	380	292	308	244	206	222	1652
		S.D.	102	50	28	118	109	150	494
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	401	329	267	241	178	102	1517
		S.D.	19	68	94	71	101	121	231
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	370	325	293	261	241	215	1705
		S.D.	38	42	49	40	66	70	206

Unit : Count

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-24

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 2 of recovery period)

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	364	308	243	211	172	246	1543
		S.D.	37	40	71	117	115	75	305
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	403	324	265	164	199	162	1517
		S.D.	41	58	40	83	90	93	166
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	392	315	283	256	255	183	1685
		S.D.	37	49	46	43	36	112	204
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	404	347	314	293	301	264	1923*
		S.D.	36	46	53	23	53	43	129T

Unit : Count

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 3-1 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Body weight (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								Gain 1-28	
			1	4	7	10	14	17	21	24		28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	211	241	269	296	329	351	379	394	416	205
		S.D.	6	7	8	10	18	21	26	25	30	31
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	210	237	264	287	317	335	359	371	387	177
		S.D.	5	4	4	5	8	8	11	12	16	16
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	210	234	256**	280**	307**	324**	345**	353**	371**	161**
		S.D.	7	8	9D	11D	17D	18D	23D	25D	30D	24D
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean		211	231**	252**	273**	299**	312**	326**	333**	342**	131**	
S.D.		5	7D	8D	9D	7D	7D	14D	14D	18D	21D	
1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Mean	211	230**	253**	275**	302**	319**	338**	344**	357**	146**	
	S.D.	4	5D	7D	7D	12D	16D	20D	21D	23D	22D	
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	158	169	179	187	202	216	225	235	246	88
		S.D.	7	9	9	9	12	15	17	16	17	14
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	159	171	177	185	200	215	223	232	246	87
		S.D.	6	9	9	9	11	10	11	14	15	10
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	157	166	173	180	194	202	213	216*	227*	70*
		S.D.	6	5	5	3	1	3	4	5D	4D	6D
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	158	165	172	183	196	205	215	219	226*	68**
		S.D.	5	4	6	7	11	10	12	13	14D	11D
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	158	165	172	180	192	199**	205**	210**	218**	61**
		S.D.	5	6	9	9	11	14D	13D	13D	13D	12D

Unit : g

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 3-2 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Body weight (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery					Gain 1-14
			1	3	7	10	14	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	416	424	450	460	476	60
		S.D.	33	33	39	42	45	14
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	350**	360**	383**	395**	415*	66
		S.D.	15T	14AT	17AT	19T	22T	12
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	242	248	257	261	266	24
		S.D.	13	14	17	16	17	9
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	221*	235	245	249	256	35
		S.D.	11T	13	17	18	20	11

Unit : g

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

AT : Aspin-Welch t-test

Table 4-1 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Food consumption (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration				
			1	7	14	21	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	25	27	29	30	29
		S.D.	2	1	3	3	3
	8	No.	6	6	6	6	6
		Mean	25	27	28	28	27
		S.D.	1	1	1	1	1
	40	No.	6	6	6	6	6
		Mean	24	24**	25**	26**	25**
		S.D.	3	1D	2DT	2D	2D
	200	No.	6	6	6	6	6
		Mean	24	24**	25**	24**	23**
		S.D.	1	2D	2DT	2D	2D
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	24	24**	26**	25**	24**
		S.D.	2	1D	1DT	2D	2D
Female	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	19	18	19	20	20
		S.D.	2	1	1	2	2
	8	No.	6	6	6	6	6
		Mean	19	18	18	20	19
		S.D.	2	1	1	1	1
	40	No.	6	6	6	6	6
		Mean	18	17	18	18*	18**
		S.D.	2	1	1	1D	1D
	200	No.	6	6	6	6	6
		Mean	18	16*	18	19	17**
		S.D.	2	1D	1	1	1D
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	18	17	18	18**	18**
		S.D.	2	2	2	2D	1D

Unit : g/rat/day

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 4-2 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Food consumption (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery	
			7	14
Male	0	No.	6	6
		Mean	30	30
		S.D.	3	3
	1000	No.	6	6
		Mean	28*	27
		S.D.	1AT	1
Female	0	No.	6	6
		Mean	21	20
		S.D.	3	2
	1000	No.	6	6
		Mean	20	20
		S.D.	1	2

Unit : g/rat/day

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

AT : Aspin-Welch t-test

Table 5-1 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			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	5	5	1	4	7	0	0	0	2	4	6	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	8	6	0	0	0	0	0	0	2	3	1	0	1	5	0	0	0	1	2	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	40	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	1	2	3	0	0	0	3	1	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	200	6	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	3	3	0	0	0	1	3	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	12	0	0	0	1	0	0	3	6	2	0	3	9	0	0	0	2	2	8	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Female	0	12	0	0	0	1	0	2	3	6	0	7	4	1	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	8	6	0	0	1	0	0	1	1	1	2	3	2	1	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	40	6	0	0	0	0	3	0	2	1	0	3	3	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	200	6	0	0	0	0	0	1	3	2	0	2	4	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	12	0	0	0	3	2	3	1	3	0	5	3	4	0	0	0	5	2	5	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 Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	8	6	4	0	1	1	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	40	6	5	0	0	0	1	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	200	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	1000	12	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0	8	3	1	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
	8	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	40	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	200	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	9	3	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 Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
			CRYSTALLIZATION																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
			RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
			-	+	+	++	+++	-	+	+	++	+++	-	+	+	++	+++	-	+	+	++	+++	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 5-4 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Water intake and urinalysis (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	12	Mean	36	12.8	1931
			S.D.	7	5.4	386
	8	6	Mean	33	10.2	2111
			S.D.	3	2.7	456
	40	6	Mean	29*	12.2	2019
			S.D.	5D	3.4	561
	200	6	Mean	29*	9.3	1870
			S.D.	5D	2.1	392
	1000	12	Mean	29**	8.6*	1952
			S.D.	3D	3.4D	479
Female	0	12	Mean	32	7.5	2191
			S.D.	6	2.8	391
	8	6	Mean	31	7.2	2122
			S.D.	4	2.9	365
	40	6	Mean	26	6.7	2227
			S.D.	6	3.8	648
	200	6	Mean	31	7.0	1996
			S.D.	6	2.5	402
	1000	12	Mean	25*	6.4	2318
			S.D.	7D	3.3	680

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

Table 5-5

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			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	0	1	4	1	0	1	4	1	0	0	0	1	5	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	0	0	1	2	3	0	0	2	4	0	0	0	0	1	5	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	2	1	0	1	0	2	0	4	1	1	0	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	1	2	0	0	1	2	0	1	2	3	0	0	0	2	0	4	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 Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	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 Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 2 of recovery period)

		URINE SEDIMENT																				CRYSTALLIZATION														
Sex	Dose mg/kg	No.	RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO					
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++						
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	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	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
SEC : Squamous Epithelial Cell			-					:					Negative																							
SREC : Small Round Epithelial Cell			+-					:					Slight																							
PS : Phosphate Salts			+					:					Mild																							
CO : Calcium Oxalate			++					:					Moderate																							
			+++					:					Severe																							

Table 5-8 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	6	Mean	34	12.1	1961
			S.D.	9	4.9	350
	1000	6	Mean	31	8.8	2375
			S.D.	5	1.8	365
Female	0	6	Mean	28	7.2	2208
			S.D.	7	3.4	366
	1000	6	Mean	31	6.2	2338
			S.D.	4	3.0	415

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Retic %	PLT X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	FIB mg/dL
Male	0	6	Mean	814	16.2	44.1	54.2	19.9	36.7	1.9	122.8	14.1	19.3	280
			S.D.	17	0.4	0.8	0.8	0.4	0.4	0.4	7.4	1.1	2.8	26
	8	6	Mean	809	16.3	44.3	54.8	20.2	36.8	1.8	119.8	14.2	20.2	265
			S.D.	39	0.4	1.2	1.4	0.6	0.5	0.3	8.7	1.6	3.5	25
	40	6	Mean	826	16.5	44.8	54.3	19.9	36.7	1.8	125.3	12.2**	18.8	235**
			S.D.	20	0.6	1.7	2.8	1.0	0.2	0.3	22.7	0.4DT	1.7	18D
	200	6	Mean	842	17.1**	46.6**	55.5	20.3	36.6	1.3*	121.7	12.4*	18.7	227**
			S.D.	29	0.4D	1.1D	2.3	0.8	0.5	0.4D	13.0	0.4DT	1.4	23D
	1000	6	Mean	807	16.3	44.8	55.6	20.3	36.5	1.7	124.6	12.7	17.7	242*
			S.D.	37	0.4	1.2	2.1	0.7	0.5	0.1	6.4	0.6	0.8	17D
Female	0	6	Mean	782	15.6	42.0	53.7	19.9	37.0	2.0	121.9	12.1	16.5	214
			S.D.	22	0.3	0.8	1.9	0.7	0.2	0.4	19.1	0.3	1.5	16
	8	6	Mean	760	15.3	41.0	53.9	20.1	37.3	2.1	129.0	12.0	15.9	213
			S.D.	30	0.5	1.3	0.9	0.4	0.2	0.4	11.4	0.6	1.5	15
	40	6	Mean	796	15.9	42.7	53.6	19.9	37.1	1.7	133.2	12.1	16.4	221
			S.D.	33	0.9	2.4	1.6	0.5	0.4	0.2	10.2	0.6	2.2	30
	200	6	Mean	783	15.5	41.6	53.2	19.8	37.2	1.7	129.8	11.9	16.0	215
			S.D.	24	0.5	1.4	0.8	0.3	0.1	0.3	9.7	0.8	1.0	12
	1000	6	Mean	778	15.5	41.6	53.6	20.0	37.3	1.8	112.1	11.9	15.7	217
			S.D.	31	0.4	1.1	1.6	0.8	0.4	0.4	5.5	1.0	2.1	10

* : 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 Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				$\times 10^3/\mu\text{L}$	Lymph	Neut	Eos	Baso	Mono	LUC
Male	0	6	Mean	95.2	80.6	15.7	0.8	0.4	1.9	0.7
			S.D.	20.6	4.4	4.4	0.2	0.1	0.5	0.2
	8	6	Mean	100.3	79.7	16.6	0.7	0.4	1.9	0.8
			S.D.	28.9	5.2	5.7	0.3	0.1	0.7	0.4
	40	6	Mean	103.4	78.4	18.1	0.4*	0.4	2.0	0.7
			S.D.	25.7	4.8	4.8	0.2D	0.1	0.4	0.1
	200	6	Mean	99.8	82.3	13.9	0.3**	0.4	2.3	0.8
			S.D.	24.9	4.0	3.8	0.1D	0.1	0.5	0.2
	1000	6	Mean	98.2	79.8	16.3	0.5	0.4	2.2	0.7
			S.D.	22.8	5.2	5.4	0.1	0.1	0.2	0.2
Female	0	6	Mean	76.6	74.7	21.5	1.2	0.2	1.7	0.8
			S.D.	18.0	3.1	3.7	0.5	0.1	0.4	0.4
	8	6	Mean	82.0	76.1	19.6	1.3	0.4	1.8	0.8
			S.D.	23.7	4.5	4.4	0.4	0.1	0.7	0.3
	40	6	Mean	85.2	76.3	20.0	0.9	0.3	1.8	0.8
			S.D.	24.4	10.2	10.4	0.1	0.2	0.6	0.2
	200	6	Mean	72.1	81.2	15.6	0.7	0.3	1.3	0.9
			S.D.	18.8	5.4	5.6	0.2	0.1	0.2	0.4
	1000	6	Mean	72.2	81.5	14.3	0.8	0.4	1.9	1.2
			S.D.	19.3	2.5	2.0	0.2	0.1	1.0	0.4

LUC : Large unstained cells

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-3 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.	Differential leukocyte counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$)						
			Lymph	Neut	Eos	Baso	Mono	LUC	
Male	0	6	Mean	76.8	14.9	0.7	0.4	1.9	0.6
			S.D.	17.2	5.9	0.2	0.1	0.8	0.1
	8	6	Mean	80.5	15.9	0.6	0.4	2.0	0.8
			S.D.	25.7	5.1	0.2	0.2	1.1	0.5
	40	6	Mean	82.0	17.8	0.4*	0.4	2.1	0.7
			S.D.	24.2	1.9	0.2D	0.1	0.5	0.2
	200	6	Mean	82.6	13.4	0.3**	0.4	2.3	0.8
			S.D.	23.1	2.9	0.1D	0.2	0.8	0.2
	1000	6	Mean	78.9	15.5	0.5	0.4	2.2	0.7
			S.D.	21.1	4.9	0.1	0.2	0.6	0.2
Female	0	6	Mean	57.3	16.2	0.9	0.2	1.3	0.6
			S.D.	14.4	3.8	0.6	0.1	0.5	0.4
	8	6	Mean	62.0	16.3	1.2	0.3	1.6	0.7
			S.D.	16.8	6.6	0.6	0.2	0.8	0.4
	40	6	Mean	64.0	18.0	0.7	0.3	1.6	0.6
			S.D.	17.3	13.0	0.2	0.2	0.8	0.2
	200	6	Mean	58.1	11.7	0.5	0.2	1.0	0.7
			S.D.	13.5	6.0	0.2	0.1	0.3	0.3
	1000	6	Mean	58.6	10.4	0.6	0.3	1.5	0.9
			S.D.	14.8	3.2	0.3	0.1	1.0	0.4

LUC : Large unstained cells

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-4 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁶ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Retic %	PLT ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	FIB mg/dL
Male	0	6	Mean	886	15.8	45.4	51.2	17.9	34.9	2.2	108.7	14.8	21.3	283
			S.D.	27	0.5	1.9	1.5	0.6	0.8	0.3	9.0	1.6	2.8	30
	1000	6	Mean	832*	15.4	44.0	52.9	18.5	35.0	3.2**	117.5	17.2	22.1	279
			S.D.	35T	0.6	1.6	2.3	0.7	0.5	0.4T	10.7	2.3	2.8	23
Female	0	6	Mean	814	15.1	42.3	51.9	18.6	35.7	2.0	106.8	11.8	18.5	206
			S.D.	44	0.9	2.3	1.4	0.4	0.6	0.4	3.9	0.3	3.6	10
	1000	6	Mean	778	14.7	40.9	52.6	18.9	35.9	2.3	130.6*	11.8	19.7	222
			S.D.	24	0.2	0.8	1.4	0.5	0.5	0.7	19.4AT	0.7	1.7	34

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

Table 6-5 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				$\times 10^3/\mu\text{L}$	Lymph	Neut	Eos	Baso	Mono	LUC
Male	0	6	Mean	108.0	80.3	15.7	0.9	0.4	2.0	0.8
			S.D.	19.5	3.1	3.3	0.4	0.1	0.4	0.3
	1000	6	Mean	132.0	75.1*	21.1*	0.7	0.4	1.9	0.9
			S.D.	29.7	4.4T	4.9T	0.3	0.1	0.8	0.6
Female	0	6	Mean	70.7	74.4	21.0	1.8	0.3	1.8	0.9
			S.D.	5.6	6.6	6.5	0.4	0.1	0.3	0.4
	1000	6	Mean	100.4	78.5	17.8	1.1*	0.3	1.6	0.7
			S.D.	33.3	3.3	3.0	0.5T	0.1	0.4	0.4

LUC : Large unstained cells

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 6-6 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.	Differential leukocyte counts ($\times 10^3/\mu\text{L}$)						
				Lymph	Neut	Eos	Baso	Mono	LUC
Male	0	6	Mean	87.2	16.4	0.8	0.5	2.2	1.0
			S.D.	18.3	1.5	0.3	0.2	0.8	0.5
	1000	6	Mean	99.3	27.4*	0.8	0.6	2.7	1.3
			S.D.	23.9	7.9AT	0.1	0.3	1.5	1.0
Female	0	6	Mean	52.7	14.8	1.2	0.2	1.2	0.6
			S.D.	6.7	4.6	0.3	0.1	0.2	0.2
	1000	6	Mean	78.5	17.9	1.2	0.4	1.7	0.8
			S.D.	24.9	6.8	0.7	0.3	0.9	0.6

LUC : Large unstained cells

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

AT : Aspin-Welch t-test

Table 7-1

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Blood chemistry (After administration period)

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	65	28	65	1	744	54	84	99	0.1	141
			S.D.	3	4	11	0	131	5	26	5	0.1	18
	8	6	Mean	66	27	73	1	656	51	69	94	0.1	138
			S.D.	6	3	14	0	65	6	22	9	0.0	10
	40	6	Mean	70	27	76	1	647	64	116	116*	0.1	142
			S.D.	10	6	28	1	80	8	49	13D	0.0	14
	200	6	Mean	69	25	64	1	665	60	113	110	0.1	155
			S.D.	12	6	9	0	82	8	37	11	0.0	25
	1000	6	Mean	66	23	70	1	574*	68*	143	124**	0.1	146
			S.D.	9	1	10	0	82D	11D	57	14D	0.1	19
Female	0	6	Mean	74	24	56	1	489	59	12	104	0.1	110
			S.D.	11	4	13	1	113	7	10	15	0.0	12
	8	6	Mean	66	23	54	1	367	55	13	96	0.1	105
			S.D.	4	2	13	0	82	8	5	8	0.0	8
	40	6	Mean	66	19**	52	1	334*	62	17	110	0.1	111
			S.D.	6	2D	3	0	78D	18	7	26	0.0	9
	200	6	Mean	66	20**	54	1	394	62	21	109	0.1	117
			S.D.	7	2D	11	0	136	11	9	17	0.1	10
	1000	6	Mean	65	19**	57	1	370	80*	16	130*	0.1	122
			S.D.	7	2D	13	1	72	13D	6	14D	0.0	16

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-2 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (After administration period)

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	0.27	144	4.8	107	9.6	8.1	6.1	3.0	0.96
			S.D.	1	0.01	1	0.2	2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.11
	8	6	Mean	12	0.26	144	4.8	108	9.4	8.4	6.0	3.1	1.08
			S.D.	2	0.04	1	0.3	1	0.1	1.0	0.3	0.1	0.13
	40	6	Mean	12	0.26	143	4.8	108	9.4	8.2	6.0	3.1	1.06
			S.D.	2	0.02	1	0.3	1	0.3	0.8	0.2	0.1	0.08
	200	6	Mean	15	0.29	143	4.8	109	9.4	8.3	5.8	3.0	1.06
			S.D.	2	0.05	0	0.4	2	0.2	0.4	0.3	0.1	0.08
	1000	6	Mean	13	0.28	144	4.8	109	9.4	8.3	5.8	3.0	1.07
			S.D.	2	0.04	1	0.4	2	0.3	0.4	0.4	0.1	0.10
Female	0	6	Mean	16	0.31	143	4.7	111	9.5	7.0	6.0	3.2	1.11
			S.D.	2	0.02	2	0.3	2	0.2	0.5	0.2	0.1	0.04
	8	6	Mean	17	0.33	143	4.8	111	9.5	7.3	5.9	3.1	1.12
			S.D.	5	0.06	2	0.4	2	0.2	0.4	0.2	0.1	0.06
	40	6	Mean	16	0.32	143	4.7	111	9.5	7.6	6.1	3.2	1.07
			S.D.	2	0.02	1	0.3	1	0.3	0.4	0.3	0.2	0.11
	200	6	Mean	16	0.29	144	4.5	111	9.5	7.6	6.1	3.2	1.13
			S.D.	3	0.03	1	0.2	1	0.4	0.8	0.2	0.2	0.05
	1000	6	Mean	16	0.30	143	4.6	111	9.4	7.7	6.1	3.2	1.07
			S.D.	3	0.04	1	0.2	1	0.2	0.9	0.2	0.1	0.07

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-3

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Blood chemistry (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST	ALT	LDH	γ -GTP	ALP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU
				IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Male	0	6	Mean	64	26	75	1	538	54	69	97	0.1	162
			S.D.	7	4	11	1	103	10	16	10	0.0	18
	1000	6	Mean	74*	32*	70	1	584	53	74	97	0.1	149
			S.D.	8T	4T	13	0	86	5	36	9	0.0	8
Female	0	6	Mean	76	25	64	1	339	53	14	98	0.1	111
			S.D.	9	5	13	0	88	4	5	9	0.0	9
	1000	6	Mean	71	24	56	1	267	52	12	96	0.1	116
			S.D.	9	4	11	0	57	12	6	18	0.0	13

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-4 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (After recovery period)

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	0.26	144	4.3	108	9.8	7.4	6.3	3.2	1.00
			S.D.	1	0.03	1	0.2	1	0.3	0.6	0.3	0.1	0.06
	1000	6	Mean	15	0.24	143	4.8**	108	9.6	7.8	6.0	3.1	1.06
			S.D.	2	0.03	1	0.2T	2	0.1	0.3	0.2	0.1	0.08
Female	0	6	Mean	17	0.31	142	4.4	110	10.0	6.6	6.3	3.2	1.04
			S.D.	2	0.03	1	0.2	1	0.3	0.6	0.5	0.3	0.05
	1000	6	Mean	18	0.30	143	4.5	110	9.8	6.7	6.2	3.3	1.11
			S.D.	3	0.02	1	0.1	1	0.3	0.3	0.4	0.3	0.07

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-1 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After administration period)
 Male

Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
		g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	390	2.06	556	1.21	11.80	0.71	2.71
		S.D.	30	0.10	76	0.12	1.43	0.10	0.22
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	361	1.98	535	1.25	11.13	0.69	2.71
		S.D.	15	0.10	68	0.18	0.56	0.06	0.33
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	342**	2.03	486	1.15	11.42	0.68	2.60
		S.D.	28D	0.09	95	0.04	1.33	0.07	0.17
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	314**	1.94	378**	1.11	11.12	0.59*	2.33
		S.D.	15D	0.05	121D	0.08	0.85	0.05D	0.23
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	339**	1.91*	362**	1.17	13.07	0.59*	2.43
		S.D.	23D	0.09D	78D	0.12	1.31	0.06D	0.34
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.53	143	0.31	3.02	0.18	0.70
		S.D.		0.03	15	0.03	0.22	0.02	0.02
	8	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.55	148	0.35	3.08	0.19	0.75
		S.D.		0.04	20	0.04	0.10	0.02	0.06
	40	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.60	142	0.34	3.33*	0.20	0.76
		S.D.		0.06	26	0.02	0.18D	0.01	0.05
	200	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.62*	120	0.35*	3.54**	0.19	0.75
		S.D.		0.04D	36	0.02D	0.16D	0.01	0.09
	1000	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.57	107	0.34	3.85**	0.17	0.72
		S.D.		0.06	22	0.03	0.28D	0.02	0.07

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

Table 8-2

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After administration period)

Male

Dose mg/kg		Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No. Mean S.D.	6 837 53
	8	No. Mean S.D.	6 808 10
	40	No. Mean S.D.	6 785 68
	200	No. Mean S.D.	6 796 69
	1000	No. Mean S.D.	6 814 101
	0	No. Mean S.D.	6 216 23
	8	No. Mean S.D.	6 224 11
	40	No. Mean S.D.	6 231 32
	200	No. Mean S.D.	6 254 28
	1000	No. Mean S.D.	6 242 39

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 8-3

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After administration period)

Female

Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	
		g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	234	1.89	498	0.82	6.56	0.53	1.76	75
		S.D.	17	0.08	87	0.05	0.49	0.06	0.21	9
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	226	1.86	456	0.82	6.63	0.52	1.70	65
		S.D.	14	0.08	85	0.07	0.63	0.06	0.08	5
	40	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	208**	1.87	419	0.75	6.38	0.48	1.58	66
		S.D.	4D	0.06	103	0.06	0.31	0.10	0.08	9
	200	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	208**	1.86	417	0.78	6.76	0.43	1.61	72
		S.D.	12D	0.08	69	0.06	0.64	0.06	0.13	6
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	204**	1.81	372	0.74	6.77	0.43*	1.52*	63*
		S.D.	14D	0.07	89	0.07	0.56	0.05D	0.15D	8D
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.81	213	0.35	2.81	0.23	0.76	32
		S.D.		0.04	31	0.03	0.14	0.03	0.06	4
	8	No.		6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.83	201	0.37	2.93	0.23	0.75	29
		S.D.		0.03	30	0.02	0.19	0.02	0.04	3
	40	No.		6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.90*	201	0.36	3.06	0.23	0.76	32
		S.D.		0.02D	49	0.02	0.13	0.05	0.04	4
	200	No.		6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.90*	201	0.38	3.25**	0.21	0.78	35
		S.D.		0.08D	30	0.01	0.16D	0.03	0.04	2
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	
		Mean		0.89*	185	0.36	3.33**	0.21	0.75	31
		S.D.		0.06D	50	0.02	0.25D	0.02	0.04	3

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 8-4 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After administration period)
 Female

Dose mg/kg		Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6
		Mean	92.7
		S.D.	13.3
	8	No.	6
		Mean	80.2
		S.D.	11.4
	40	No.	6
		Mean	81.8
		S.D.	13.7
	200	No.	6
		Mean	70.0*
		S.D.	11.8D
	1000	No.	6
		Mean	78.2
		S.D.	9.5
Relative	0	No.	6
		Mean	40.1
		S.D.	7.9
	8	No.	6
		Mean	35.8
		S.D.	6.9
	40	No.	6
		Mean	39.3
		S.D.	6.8
	200	No.	6
		Mean	33.9
		S.D.	7.1
	1000	No.	6
		Mean	38.4
		S.D.	3.9

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

Table 8-5

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After recovery period)

Male

Dose mg/kg	Body weight		Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
	g		g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	442	2.06	495	1.36	12.87	0.72	2.97
		S.D.	41	0.08	143	0.14	2.02	0.11	0.34
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	381**	2.00	434	1.16*	11.47	0.74	2.72
		S.D.	20T	0.07	55	0.06AT	0.71	0.09	0.23
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.47	111	0.31	2.90	0.16	0.67
		S.D.		0.05	25	0.03	0.22	0.01	0.05
	1000	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.53*	114	0.31	3.01	0.19**	0.71
		S.D.		0.03T	17	0.02	0.17	0.01T	0.03

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

AT : Aspin-Welch t-test

Table 8-6

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After recovery period)

Male

Dose		Testis	Epididymis	
mg/kg		(R+L)	(R+L)	
		g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	
Absolute	0	No.	6	
		Mean	2.99	
		S.D.	1027	
	1000	No.	6	
		Mean	1031	
		S.D.	70	
	Relative	0	No.	6
			Mean	234
			S.D.	29
1000		No.	6	
		Mean	271*	
		S.D.	17T	

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-7 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After recovery period)
 Female

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	247	1.95	412	0.83	6.47	0.48	1.77	71
		S.D.	15	0.12	101	0.08	0.33	0.04	0.12	7
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	237	1.88	450	0.84	6.51	0.55	1.70	71
		S.D.	16	0.06	78	0.07	0.53	0.08	0.13	8
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.79	166	0.34	2.63	0.19	0.72	29
		S.D.		0.06	30	0.02	0.11	0.01	0.04	4
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.79	190	0.35	2.74	0.23	0.72	30
		S.D.		0.04	36	0.01	0.14	0.04	0.07	4

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-8 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After recovery period)
 Female

		Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)		Uterus mg(mg/100g BW)
Dose mg/kg				
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	79.2	522
		S.D.	13.0	179
	1000	No.	6	6
		Mean	79.9	418
		S.D.	13.3	41
Relative	0	No.	6	6
		Mean	32.3	212
		S.D.	6.3	70
	1000	No.	6	6
		Mean	33.7	177
		S.D.	5.5	25

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Gross pathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	8 6	40 6	200 6	1000 6	0 6	8 6	40 6	200 6	1000 6
Kidney											
Focus,depressed		0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Cyst		0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
Spleen											
Focus,white		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Testis											
Small		0	0	1	0	0	/	/	/	/	/

M : Male, F : Female
/ : Not applicable

Table 9-2 A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Gross pathological findings (After recovery period)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 1000 6	F 0 6	F 1000 6
Findings					
Kidney					
Focus,depressed		0	1	0	1
Cyst		0	0	0	1
Spleen					
Focus,white		0	0	0	1
Stomach					
Focus,raised,forestomach		0	0	0	1
Focus,dark red,glandular stomach		0	0	1	0

M : Male, F : Female

Table 10-1 A 28-day oral toxicity study of Azotic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
Histopathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	8 6	40 6	200 6	1000 6	0 6	8 6	40 6	200 6	1000 6
Adrenal											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Bone+Bone marrow,femoral											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Bone+Bone marrow,sternal											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Cerebellum											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Cerebrum											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Epididymis											
Number examined		6	0	0	0	6	/	/	/	/	/
Not remarkable		6	0	0	0	6	/	/	/	/	/
Eye											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	0	5	6	0	0	0	5
Dysplasia,retinal		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
minimal		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Atrophy,retinal		1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Heart											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	5	0	0	0	6
Myocarditis,focal		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Intestine,duodenum											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Intestine,jejunum											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Intestine,ileum(Peyer's patch)											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Intestine,cecum											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Intestine,colon											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Intestine,rectum											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6

M : Male, F : Female
/ : Not applicable

Table 10-2

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Histopathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	M	F	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	8 6	40 6	200 6	1000 6	0 6	8 6	40 6	200 6	1000 6
Kidney											
Number examined		6	0	0	1	6	6	0	2	0	6
Not remarkable		3	0	0	0	1	3	0	0	0	5
Cyst		0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
minimal		0	0	0	1	0	0	0	1	0	1
Regeneration, tubular		3	0	0	0	5	3	0	0	0	1
minimal		3	0	0	0	5	3	0	0	0	1
Fibrosis, focal		0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
minimal		0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Liver											
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		0	3	0	0	0	1	0	0	0	0
Vacuolation, hepatocyte, periportal		2	1	0	0	0	5	6	4	5	3
minimal		2	1	0	0	0	4	6	4	5	3
mild		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Necrosis, focal		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Microgranuloma		5	2	6	3	2	5	6	5	6	5
minimal		5	2	6	3	2	5	6	5	6	5
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	0	3	6	6	0	0	2	6	6
minimal		0	0	3	3	0	0	0	2	6	5
mild		0	0	0	3	6	0	0	0	0	1
Lung (bronchus)											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	0	6	5	0	0	0	5
Appearance, alveolar macrophage		1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
minimal		1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Lymph node, mesenteric											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Lymph node, submandibular											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Ovary											
Number examined		/	/	/	/	/	6	0	0	0	6
Not remarkable		/	/	/	/	/	6	0	0	0	6
Parathyroid											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Pituitary											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Aberrant craniopharyngeal tissue		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prostate											
Number examined		6	0	0	0	6	/	/	/	/	/
Not remarkable		6	0	0	0	4	/	/	/	/	/
Cell infiltration, interstitial		0	0	0	0	2	/	/	/	/	/
minimal		0	0	0	0	2	/	/	/	/	/
Sciatic nerve											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6

M : Male, F : Female
 / : Not applicable

Table 10-3

A 28-day oral toxicity study of Azotic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Histopathological findings (After administration period)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 8 6	M 40 6	M 200 6	M 1000 6	F 0 6	F 8 6	F 40 6	F 200 6	F 1000 6
Findings											
Skeletal muscle, femoral											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Spinal cord, thoracic											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Spleen											
Number examined		6	0	1	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	0	5	4	0	0	0	6
Hematopoiesis, extramedullary		1	0	0	0	0	2	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	2	0	0	0	0
Fibrosis, capsule		0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
minimal		0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Stomach											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Testis											
Number examined		6	0	1	0	6	/	/	/	/	/
Not remarkable		6	0	0	0	6	/	/	/	/	/
Atrophy, seminiferous tubular		0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
severe		0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
Granuloma, spermatic		0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
mild		0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
Thymus											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Thyroid											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Ectopic thymus		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trachea											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Urinary bladder											
Number examined		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	0	6	6	0	0	0	6
Uterus											
Number examined		/	/	/	/	/	6	0	0	0	6
Not remarkable		/	/	/	/	/	6	0	0	0	6

M : Male, F : Female
 / : Not applicable

Table 10-4

A 28-day oral toxicity study of Azoic CC5 in rats with a recovery period of 2 weeks
 Histopathological findings (After recovery period)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	1000 6	0 6	1000 6
Kidney					
Number examined		0	1	0	1
Cyst		0	1	0	1
minimal		0	1	0	1
Regeneration, tubular		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Fibrosis, focal		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Liver					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		2	1	0	0
Vacuolation, hepatocyte, periportal		0	1	2	2
minimal		0	1	2	2
Microgranuloma		4	2	6	6
minimal		4	2	6	5
mild		0	0	0	1
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	4	0	0
minimal		0	3	0	0
mild		0	1	0	0
Spleen					
Number examined		0	0	0	1
Cell infiltration, inflammatory		0	0	0	1
mild		0	0	0	1
Stomach					
Number examined		0	0	1	1
Erosion, glandular stomach		0	0	1	0
minimal		0	0	1	0
Ectopic fundus gland		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1

M : Male, F : Female