CERI

受付番号 827-06-D-3215

試験コード番号 B11-0841

最 終 報 告 書

13F-AcOH のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

2007 年 7 月

財団法人
化学物質評価研究機構
日田事業所

本文書は正本を正確に転写したものです。
財団法人 化学物質評価研究機構 日田事業所
2007年 7 月27 日
試験責任者

陳　述　書

財団法人 化学物質評価研究機構
日田事業所

試験委託者　　ダイキン工業株式会社

試験の表題　　13F-AcOH のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

試験コード番号　B11-0841

上記試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(薬食発第 1121003 号、平成 15･11･17 製局第 3 号、環保企発第 031121004 号、平成 15 年 11 月 21 日)に従って実施したものである。

また本最終報告書は生データを正確に反映しており、試験データが有効であることを確認した。

2007 年 7 月 27 日

試験責任者　＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

信頼性保証書

財団法人 化学物質評価研究機構
日田事業所

試 験 委 託 者: ダイキン工業株式会社

試 験 の 表 題: 13F-AcOHのラットにおける28日間反復経口投与毒性試験

試験コード番号: B11-0841

当試験は財団法人 化学物質評価研究機構 日田事業所の信頼性保証部門が監査又は査察を実施しており、監査又は査察を行った日付、試験責任者及び運営管理者に報告を行った日付は以下の通りである。

監査又は査察対象	監査又は査察実施日	監査又は査察結果報告日
試験計画書	2007年3月12日	2007年3月12日
被験物質の調製	2007年3月19日	2007年3月19日
投与及び一般状態観察	2007年3月22日	2007年3月22日
試験計画書再査察	2007年3月23日	2007年3月23日
試験計画書の変更書	2007年4月6日	2007年4月6日
採血	2007年4月18日	2007年4月18日
解剖、剖検及び器官重量測定	2007年4月18日	2007年4月18日
血液学的検査	2007年4月18日	2007年4月18日
尿検査	2007年4月18日	2007年4月18日
血液生化学的検査	2007年4月20日	2007年4月20日
病理標本作製	2007年4月24、26、27日	2007年4月27日
試験計画書の変更書(No.2)	2007年5月9日	2007年5月9日
臨床検査結果	2007年7月5日	2007年7月5日
病理検査結果	2007年7月5日	2007年7月5日
臨床検査結果再査察	2007年7月5日	2007年7月5日
病理検査結果再査察	2007年7月6日	2007年7月6日
動物検査結果	2007年7月11日	2007年7月11日
詳細観察及び機能検査結果	2007年7月11日	2007年7月11日
動物検査結果再査察	2007年7月13日	2007年7月13日
詳細観察及び機能検査結果再査察	2007年7月13日	2007年7月13日
被験物質、飼育条件の記録	2007年7月26日	2007年7月26日
最終報告書草案	2007年7月26日	2007年7月26日
被験物質、飼育条件の記録再査察	2007年7月26日	2007年7月26日
最終報告書草案再査察	2007年7月26日	2007年7月26日
最終報告書草案(2回目)	2007年7月26日	2007年7月27日
最終報告書草案(2回目)再査察	2007年7月27日	2007年7月27日
最終報告書	2007年7月27日	2007年7月27日

なお、以下の査察対象については施設の査察又は他の試験の査察結果をもとに、試験責任者及び運営管理者に報告を行っている。

査察対象	査察実施日	査察結果報告日
動物入荷	2007年1月16日	2007年6月27日
体重測定	2007年2月23日	2007年6月27日
摂餌量測定	2007年2月23日	2007年6月27日
詳細観察及び機能検査	2007年3月23日	2007年6月27日
採尿	2007年3月28日	2007年6月27日

本報告書には、試験で使用した方法、手順が正確に記載されており報告結果は試験の生データを正確に反映している。

2007 年 7 月 27 日

信頼性保証責任者

目　次

	頁
表　　題	3
試験委託者	3
試験施設	3
試験目的	3
試験法	3
適用GLP	3
試験日程	3
資料の保管場所及び保管期間	4
正本の保管	4
試験責任者、その他の試験に従事した者の氏名及び業務分担	5
最終報告書作成者の承認	5
要　約	6
試験材料及び試験方法	
1. 被験物質	7
2. 使用動物	8
3. 飼育環境	8
4. 群構成	9
5. 被験物質の安定性	9
6. 投与液の調製	9
7. 投　　与	10
8. 観察・検査	10
9. 統計学的方法	16
試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因	17
試験成績	
1. 一般状態	17
2. 詳細観察	17
3. 機能検査	17
4. 体　　重	18
5. 摂餌量	18
6. 血液学的検査	18
7. 血液生化学的検査	18
8. 尿検査	18
9. 器官重量	19
10. 剖　　検	19
11. 病理組織学的検査	19
考　察	19

Figures

1 Body weights 22
2 Food intakes 24

Tables

1 Summary of clinical signs 26
2 Summary of detailed clinical observations 27
3 Summary of reflex 52
4 Summary of grip strength 55
5 Summary of motor activity 56
6 Summary of body weights 57
7 Summary of food intakes 59
8 Summary of hematological examinations 61
9 Summary of blood chemical examinations 63
10 Summary of urinalyses 65
11 Summary of absolute organ weights 68
12 Summary of relative organ weights 69
13 Summary of macroscopic examinations 70
14 Summary of histopathological examinations 71

Addenda

1 Clinical signs of individual animals 75
2 Detailed clinical observations of individual animals 79
3 Reflex of individual animals 149
4 Grip strength of individual animals 151
5 Motor activity of individual animals 153
6 Body weights of individual animals 155
7 Food intakes of individual animals 158
8 Hematological data of individual animals 161
9 Blood chemical data of individual animals 165
10 Urinalytic data of individual animals 169
11 Absolute organ weights of individual animals 175
12 Relative organ weights of individual animals 177
13 Pathological findings of individual animals 179
添付資料1 最終報告書「13F-AcOH の安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験(X18-0841)」
添付資料2 写真「病理組織学的検査」

試験コード番号: B11-0841
被験物質コード番号: HR6898
委託者コード番号: D-0060

表　　題　13F-AcOH のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

試験委託者　ダイキン工業株式会社
〒566-8585　大阪府摂津市西一津屋 1-1

試験施設　財団法人 化学物質評価研究機構 日田事業所
〒877-0061　大分県日田市石井町 3 丁目 822 番地

試験目的　動物に被験物質を 28 日間毎日反復経口投与したときに現れる生体の機能及び形態の変化を観察することにより、出現する毒性を明らかにすることを目的とする。

試験法　「新規化学物質等に係る試験の方法について」(薬食発第 1121002 号、平成 15・11・13 製局第 2 号、環保企発第 031121002 号、平成 15 年 11 月 21 日)に定める「ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験」に準拠した。

適用GLP　「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環保企発第 031121004 号、平成 15 年 11 月 21 日)を適用した。

試験日程

試験開始日	2007年 3月 8日
動物入荷日	2007年 3月13日
実験開始日(投与開始日)	2007年 3月21日
投与期間終了後解剖日	2007年 4月18日
回復試験開始日	2007年 4月18日
回復期間終了後解剖日	2007年 5月 2日
実験終了日(病理組織学的検査終了日)	2007年 6月22日
試験終了日	2007年 7月27日

資料の保管場所及び保管期間

生データ、試験計画書、試験計画書の変更書、試験委託書、被験物質調査票、最終報告書、その他の記録文書及び標本は当機構日田事業所の資料保管室で、被験物質のロットごとのサンプルは試験物質保管室で「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(昭和48年法律第117号)」第4条第1項若しくは第2項、第4条の2第2項、第3項若しくは第8項、第5条の4第2項、第24条第2項又は第25条の3第2項の規定による通知を受けた後10年間保管する。通知を受けた日については試験委託者から当機構日田事業所に連絡することとする。保管期限後の処置は試験委託者の承認を得る。ただし保管中に品質が著しく変化する標本や被験物質などの保管期間は、上記の通知を受けた後10年間又は品質低下をおこさないで安定に保存しうる期間のいずれか短い方の期間とし、廃棄に際しては試験委託者の承認を得る。

正本の保管

試験計画書、試験計画書の変更書及び最終報告書の正本は各 1 部とし、当機構日田事業所で保管する。また、試験委託者は試験責任者が正本と相違ないことを証明した写しを保管する。

試験責任者、その他の試験に従事した者の氏名及び業務分担

試　験　責　任　者:

(試験の計画、試験業務の管理、結果の総合的な解析・評価、報告書作成などの試験業務全般に対して責任を負う)

試　験　担　当　者:

(動物の検疫・馴化及び飼育管理、投与液の調製、投与、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、詳細観察、機能検査などの動物試験業務に対して責任を持つ)

病理検査責任者:

(剖検、組織採取及び器官重量測定、病理組織学的検査などの病理形態学的業務に対して責任を持つ)

臨床検査責任者:　(2007年3月29日まで)

(2007年3月30日以降)

(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査などの生体試料の生化学的分析に関連した業務に対して責任を持つ)

最終報告書作成者の承認

試　験　責　任　者:　2007年7月27日

所　属: 日田事業所　試験第二課

要　約

13F-AcOH の 28 日間反復経口投与毒性試験及び 14 日間の回復試験を 5 週齢の雌雄各群 5 匹の Crl:CD(SD)ラットを用いて行った。投与量は 25 mg/kg/day を高用量とし、5 及び 1 mg/kg/day の 3 用量を設定した。25 mg/kg 群及び媒体対照群に回復群を設けた。

試験において死亡はみられなかった。

投与期間中、一般状態において 5 mg/kg 以上の群の雄及び 25 mg/kg 群の雌で切歯の変色、25 mg/kg 群の雌雄で切歯の斑状歯がみられた。詳細観察、機能検査、体重及び摂餌量において被験物質の影響は認められなかった。

投与期間終了時、器官重量において 25 mg/kg 群の雄で肝臓及び腎臓の相対重量増加がみられた。剖検において 5 mg/kg 群の雄で切歯の変色、25 mg/kg 群の雌雄で肝臓の腫大、雄で切歯の斑状歯がみられた。病理組織学的検査において 25 mg/kg 群の雄で切歯の成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少がみられた。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に異常はみられなかった。

回復群では、被験物質の投与に関連した変化のうち、切歯の斑状歯及び変色がみられた。

以上の結果から、13F-AcOH の主影響は切歯に対してみられた。また、肝臓及び腎臓の重量増加がみられたが、回復性のある変化であった。本試験条件下における 13F-AcOH の NOAEL は 5 mg/kg 群の雄で切歯の変色がみられたことから、1 mg/kg/day と推察された。

試験材料及び試験方法

1. 被験物質(試験委託者提供資料)

1.1 名　称

3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-トリデカフルオロオクタン酸

別　　名: 13F-AcOH

CAS番号: —

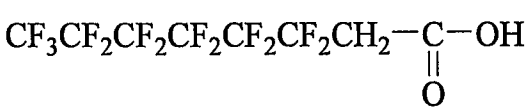
1.2 ロット番号

S6X02

1.3 提供源

ダイキン工業株式会社

1.4 構造式



(分子式　$C_8H_3F_{13}O_2$)

1.5 純　度

99.1%

1.6 不純物の名称及び含有率(濃度)

不明成分　0.9%

1.7 物理化学的性状

常温における性状

白色固体

分子量

378.09

安定性

—

融　点

—

沸　点

—

蒸気圧

—

分配係数

—

加水分解性

—

溶解度

水	不明
DMSO	可溶
アセトン	可溶
その他	—

1.8 保管条件

室温(試験物質保管室、キャビネット 1、許容温度範囲: 10～30℃)で遮光保管した。

1.9 取扱い上の注意

手袋、マスク、帽子及び白衣を着用した。

2. 使用動物

日本チャールス・リバー株式会社(日野飼育センター、〒529-1633 滋賀県蒲生郡日野町下駒月 735)で生産された 4 週齢の Crl:CD(SD)ラット(SPF)を雌雄各 33 匹購入し、6 日間の検疫を含む 8 日間の馴化を行った。すべての動物に異常は認められなかった。投与開始 2 日前に体重層別無作為抽出法で各群の平均体重がほぼ等しくなるように群分けした。群分けにより外れた動物は試験系から除外し、エーテル麻酔下にて安楽死させた。

投与開始時の動物の週齢は 5 週齢で、体重範囲は雄が 137.1-157.2 g、雌が 119.4-137.7 g であった。動物は群分け前は尾部への油性インク塗布、群分け後は耳鋲により識別した。

3. 飼育環境

動物は、検疫・馴化期間中を含む全飼育期間を通して、温度 21-25℃、相対湿度 40-70%、換気回数 10-15 回/時間、明暗サイクル 12 時間間隔(7 時点灯-19 時消灯)に設定したバイオトロン棟(1)バリアーシステムの飼育室(検疫期間中は飼育室 4、検疫終了後は飼育室 1)で飼育した。温度及び相対湿度の実測値はそれぞれ 21.7-23.2℃及び 50.7-61.6%であった。

群分け前は、ステンレス製金網床ケージ(260 W×380 D×180 H mm、トキワ科学器械株式会社)に 3 又は 5 匹/ケージ、群分け後は、ステンレス製金網床ケージ(165 W×300 D×150 H mm、トキワ科学器械株式会社)に個別飼育した。トレイは、群分け前は週 1 回、群分け後は週 2 回交換した。給餌器、ケージ及びラックは群分け時及び投与期間終了時(回復群のみ)に各 1 回交換した。ラック及びケージにはラベルをつけて識別した。

飼料は固型飼料(MF、ロット番号 061204、オリエンタル酵母工業株式会社)を、飲料水は日田市上水道水(塩素添加水)を自動給水装置により自由に摂取させた。飼料及び飼育用器材は、オートクレーブ滅菌(121℃、30 分間)したものを使用した。飼料は、財団法人 日本食品分析センターで実施した分析データを製造元から入手

し、その項目が米国環境保護庁有害物質規制法の「飼料及び媒体の汚染物質限度」(1979)を参考にして当機構日田事業所で定めた基準値内であることを確認できた飼料を使用した。飲料水の混入物については、年に2回、大分県薬剤師会(味のみ日田事業所で実施)において測定し、厚生労働省の水質基準に関する省令(厚生労働省令第101号)に記載されている水質基準を参考にして、当機構日田事業所で定めた項目を検査し、そのデータが基準値内であることを確認している。

4. 群構成

群構成は下表のように設定した。

試験群	投与量 (mg/kg/day)	投与容量 (mL/kg)	投与濃度 (w/v%)	動物数 雄(動物番号)	動物数 雌(動物番号)
媒体対照群	0	10	0	5(1 - 5)	5(31 - 35)
媒体対照回復群	0	10	0	5(6 - 10)	5(36 - 40)
低用量群	1	10	0.01	5(11 - 15)	5(41 - 45)
中用量群	5	10	0.05	5(16 - 20)	5(46 - 50)
高用量群	25	10	0.25	5(21 - 25)	5(51 - 55)
高用量回復群	25	10	0.25	5(25 - 30)	5(56 - 60)

投与用量設定理由: 当機構において7日間反復経口投与毒性試験を25、250、500及び1,000 mg/kg/dayの4用量で行った。その結果、500 mg/kg群及び1,000 mg/kg群の雌雄全例が死亡し、生存例において25 mg/kg群及び250 mg/kg群で肝臓の重量増加、250 mg/kg群で腎臓の重量増加がみられ、剖検では250 mg/kg群で肝臓の腫大、腎臓の変色がみられた。また、死亡例の剖検において500 mg/kg群で腎臓の腫大が認められた。したがって、本試験の用量は高用量を25 mg/kg/dayとし、以下、5及び1 mg/kg/dayの3用量を設定した。なお、回復群は25 mg/kg群及び媒体対照群に設定した。

5. 被験物質の安定性

当機構日田事業所にて「13F-AcOHの安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験(X18-0841)」で実施した。投与開始前と投与期間終了後に赤外分光光度計を用いて4000 cm^{-1} - 400 cm^{-1}の範囲で赤外吸収スペクトルを測定した。投与開始前は、試験委託者より提供されたスペクトルとの比較により確認を行い、投与期間終了後は、投与開始前のスペクトルと比較して変化がないことを確認した。

6. 投与液の調製

6.1 媒 体

被験物質の加水分解性が不明なため、オリーブ油(ロット番号 038OHS 及び

041OMA、株式会社 フヂミ製薬所)を選択した。

6.2 調製法

遮光下で被験物質を正確に秤量し、メノウ乳鉢で粉砕しながらオリーブ油を少量ずつ加えて 0.25 w/v%調製液を調製した。0.01 及び 0.05 w/v%液は 0.25 w/v%液から希釈調製した。0.01 w/v%液は用時調製とした。なお、0.05 及び 0.25 w/v%液については 4、5 又は 7 日に 1 回調製した。また、調製液は冷暗所(調製室、保冷庫 15)に保管した。

6.3 均一性試験及び安定性試験

当機構日田事業所にて試験コード番号 X18-0841 で実施した。0.05 及び 5.0 w/v%調製液の調製直後において上、中及び下層より各 n=1 でサンプリングし、前処理操作を行った後、ガスクロマトグラフィーにより被験物質濃度を各 1 回測定し、均一性を確認した。また調製液を冷暗所に保管し調製直後、5 及び 9 日後に測定して 0.05 及び 5.0 w/v%調製液が 8 日間安定であることを確認した。

6.4 濃度確認試験

当機構日田事業所にて試験コード番号 X18-0841 で実施した。投与開始時(初回調製)に用いた 0.05 及び 0.25 w/v%調製液中の被験物質濃度を測定し、設定した濃度の 100±10%の範囲内であることを確認した。

7. 投 与

ネラトンカテーテル(テルモ株式会社)を接続した注射筒(テルモ株式会社)を用いて、毎日午前中に、28 日間反復して強制経口投与を行った。その後は 14 日間の回復期間を設けた。

8. 観察・検査

日及び週の起算法は、投与開始日を day 1、投与開始前日を day -1、投与開始週を week 1 とした。また、投与最終日翌日を day 1 (回復)、回復開始週を week 1 (回復)とした。

8.1 一般状態

全例について、投与期間中は毎日、投与前、投与中-投与後、午後の 3 回観察した。回復期間中は毎日、午前及び午後の 2 回観察した。

8.2 詳細観察

全例について投与開始前に 1 回行った。投与期間及び回復期間を通じて週 1 回盲検で観察し、スコアリングを行った。盲検は乱数により全ての動物を並び替え、検査用ラベルを用いて投与群が判別できない状態で実施した。

1) ケージから取り出す際の反応

動物を保持するために手を近づけたり、あるいは保持するなど動物に外部刺激を与えた場合の動物の興奮性などの反応を観察した。

観察項目: 出し易さ、発声

2) 手にとっての詳細な観察

観察項目: 筋緊張、体温低下、立毛、被毛の状態(毛の汚れ、被毛粗剛)、皮膚及び粘膜の色(蒼白、発赤、チアノーゼ)、眼の異常(流涙、眼球突出、瞳孔径)、流涎、分泌物

3) アリーナ内での行動の観察

動物をアリーナ内(観察台上)において 1 分間以上観察した。また、1 分間の排糞(糞の数)及び排尿(尿のプール数)回数を記録した。

観察項目: 姿勢、活動性、呼吸、眼瞼閉鎖、歩行状態、振戦・攣縮・痙攣、常同行動、異常行動

8.3 機能検査

全例について、投与 4 週目に行った。投与 4 週目の検査において異常は認められなかったため、回復期間中の検査は実施しなかった。

1) 反応性検査

検査対象となる感覚器に適切な外部刺激を与え、これに対する動物の反応を観察した。検査は詳細観察に引き続き盲検で行った。

(1) 視覚(接近・触覚): 顔面前 3 cm に丸い棒等を近づけ、4 秒間そのまま保持したときの反応を記録した。

(2) 聴　覚: 頭上で指を鳴らしたときの反応を記録した。

(3) 痛　覚: 洗濯バサミで尾の 1/3 尾根部側を挟んだときの反応を記録した。

(4) 瞳孔反射: 光を遮った状態で、ペンライトの光を当て瞳孔の反応を記録した。

(5) 空中正向反射: 動物の腹部を上に向けた状態で約 30 cm の高さから落としたときの反応を記録した。

2) 握力測定

握力メータ(Grip strength meter、コロンバス社製)を用いて盲検で測定した。測定は前肢・後肢ともに 2 回行い、平均値をその個体の値とした。

3) 自発運動量測定

自発運動測定装置(SCANET: MV-10、メイティス社製)を用いて動物の運動量を測定した。赤外線ビームを横切った数を測定値とし、1 時間(10 分間隔で 6 回)測定した。

8.4 体重測定

投与前は day -2 (群分け時)、投与期間中は day 1、3、8、12、17、21、26、28、回復期間中は day 1 (回復)、5、10、14 に測定した。器官の相対重量を算出するために投与期間終了時及び回復期間終了時の搬出時にそれぞれ 1 回測定した。

8.5 摂餌量測定

投与前は day -2 (群分け時)、投与期間中は day 1、3、8、15、22 及び 28、回復期間中は day 1、4、8 及び 14 に測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求

めて、平均1日摂餌量を算出した。

8.6 血液学的検査

投与期間終了時(回復群は除く)及び回復期間終了時に1晩絶食(16-20時間)の後、エーテル麻酔下で腹部大動脈から採血して得られた血液あるいは血漿について、下記項目の測定を行った。なお測定できなかった場合のために、血液塗抹標本を作製した。抗凝固剤として、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測定には3.2%クエン酸ナトリウム水溶液(ロット番号LTR3558、和光純薬工業株式会社)を用い、その他の測定にはEDTA-2K(ロット番号G5071、シスメックス株式会社)を用いた。

項　　目		方　　法
1) 赤血球数(RBC)	($\times 10^4/\mu L$)	電気抵抗法
2) 白血球数(WBC)	($\times 10^2/\mu L$)	電気抵抗法
3) ヘモグロビン濃度(Hb)	(g/dL)	非シアンヘモグロビン法
4) ヘマトクリット値(Ht)	(%)	$\frac{RBC \times MCV}{10^3}$
5) 平均赤血球容積(MCV)	(fL)	電気抵抗法
6) 平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	(pg)	$\frac{Hb}{RBC} \times 10^3$
7) 平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	(g/dL)	$\frac{Hb}{Ht} \times 10^2$
8) 血小板数(Platelet)	($\times 10^4/\mu L$)	電気抵抗法
9) 網状赤血球数比率(Reticulo)	(%)	RNA染色
10) プロトロンビン時間(PT)	(sec)	磁気センサー方式
11) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	(sec)	磁気センサー方式
12) 白血球百分率 (Differentiation of leukocyte)	(%)	フローサイトメトリー法
好中球(Neutro)		
好酸球(Eosino)		
好塩基球(Baso)		
リンパ球(Lymph)		
単　　球(Mono)		
大型非染色球(LUC)		

使用機器 1)-8) 全自動総合血液学分析装置
(CELL-DYN3500、アボットラボラトリーズ)
9),12) 総合血液学検査装置(ADVIA 120、バイエル メディカル)
10), 11) 血液凝固自動測定装置(KC-10A、アメルング)

8.7　血液生化学的検査

8.6 項と同時期に採取する血液から血清を分離し、得られた血清について下記項目の測定を行った。

項　　目		方　　法
1) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)	(IU/L)	UV 法(JSCC 標準化対応法)
2) アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)	(IU/L)	UV 法(JSCC 標準化対応法)
3) アルカリ性フォスファターゼ(ALP)	(IU/L)	*p*-Nitrophenyl phosphate 法
4) コリンエステラーゼ(ChE)	(IU/L)	Butyrylthiocholine iodide 法
5) γ-グルタミルトランスペプチターゼ(γ-GTP)	(IU/L)	L-γ-glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide 法
6) 総コレステロール(T-Cho)	(mg/dL)	COD･ADPS 法
7) トリグリセリド(TG)	(mg/dL)	GPO･ADPS グリセロール消去法
8) 血糖(Glucose)	(mg/dL)	Hexokinase・G-6-PDH 法
9) 総蛋白(T-Protein)	(g/dL)	Biuret 法
10) アルブミン(Albumin)	(g/dL)	Bromocresol green 法
11) A/G 比(A/G ratio)		$\frac{\text{Albumin}}{\text{T - Protein} - \text{Albumin}}$ (計算値)
12) 尿素窒素(BUN)	(mg/dL)	Urease・GlDH 法
13) クレアチニン(Creatinine)	(mg/dL)	Creatininase・F-DAOS 法
14) 総ビリルビン(T-Bil)	(mg/dL)	酵素法
15) カルシウム(Ca)	(mg/dL)	OCPC 法
16) 無機リン(IP)	(mg/dL)	Fiske-Subbarow 法
17) ナトリウム(Na)	(mEq/L)	Crown-Ether 膜電極法
18) カリウム(K)	(mEq/L)	Crown-Ether 膜電極法
19) 塩素(Cl)	(mEq/L)	電量滴定法

使用機器　1),2),4), 9), 10), 14)　生化学自動分析装置(7150 Automatic Analyzer、日立)

3),5)-8), 12), 13), 15), 16)　生化学自動分析装置(7170 Automatic Analyzer、日立)

17)-19)　電解質分析装置(PVA-αIII、A & T)

8.8　尿検査

投与期間最終日(回復群は除く)、回復期間最終日に動物を個体別代謝ケージ(150 W×200 D×263 H mm)内に収容し、絶食、自由飲水にて 15-17 時間蓄積尿を採取した。採取した尿を用いて下記項目の測定を行った。尿沈渣については染色を施し、投与期間終了時の雌雄の媒体対照群及び 25 mg/kg 群について検査した。なお、回復期間終了時の尿沈渣は、投与期間終了時に異常が認められなかったことから検査を行わなかった。

項　　目		方　　法
1) 尿量(Urine volume)	(mL)	容量法
2) 色調(Color)		肉眼観察
3) 濁り(Turbid)		肉眼観察
4) 尿比重(Sp.Gr.)		屈折率法
5) pH		試験紙法
6) 蛋白(Protein)		試験紙法
7) 糖(Glucose)		試験紙法
8) 潜血(Occult blood)		試験紙法
9) 尿沈渣(Urinary sediment)		Sternheimer 変法

使用機器　1)　メスシリンダー
　　4)　アタゴ血清蛋白屈折計 N (SPR-N、株式会社アタゴ)
　　9)　System 生物顕微鏡(BH2、オリンパス光学工業)
　　5)-8)　ヘマコンビスティックス (バイエル メディカル)

8.9　病理学的検査

1)　剖　検

全例について、体表、開孔部、頭蓋腔、胸腔、腹腔とその内容の観察を含む肉眼的観察を行った。

2)　器官重量測定

全例について、以下の器官の重量を測定した。また、搬出時の体重をもとに体重 100 g 当りの相対重量を算出した。

肝臓(g)、心臓(g)、腎臓*(g)、精巣*(g)、精巣上体*(g)、卵巣*(mg)、脳(g)、脾臓(g)、胸腺(mg)、副腎*(mg)

*印は左右合わせて測定した。

3)　病理組織学的検査

(1)　全例について以下の器官・組織を採取した。

分　類	器官・組織
呼吸器系	気管及び肺
消化器系	切歯、胃、腸(十二指腸-直腸、パイエル板を含む)、肝臓
心・血管系	心臓
泌尿器系	腎臓、膀胱
生殖器系	精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、膣
神経系	脳(大脳、小脳及び橋を含む)、脊髄、坐骨神経
造血器系	骨髄(大腿骨)、リンパ節(腋窩及び腸間膜リンパ節)、脾臓、胸腺
内分泌系	下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎
感覚器	眼球

気管、肺及び膀胱は10%中性緩衝ホルマリン液を注入後採取した。胃及び腸は10%中性緩衝ホルマリン液を注入した後、同液に浸漬し、その後内容物を水洗除去した。また、採取した器官・組織は10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。精巣及び精巣上体はブアン液に固定した。

(2) その他の肉眼的病変部として以下の器官・組織を採取した。

試験群(動物番号)	器官・組織
25 mg/kg 群(No. 52)	皮膚

(3) 以下の群の器官・組織についてパラフィン包埋薄切切片作製後、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施し、光学顕微鏡的に検査した。なお、切歯及び骨髄(大腿骨)は切り出しの前に10%蟻酸・ホルマリン液による脱灰操作を行った。表中の( )内はHE染色標本を作製したが、高用量群で組織学的に異常が認められなかったため鏡検を行わなかった。

器官・組織	媒体対照群	媒体対照回復群	1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	25 mg/kg 群	25 mg/kg 回復群
気管	雌雄				雌雄	
肺	雌雄				雌雄	
切歯 [a)]	雌雄	雌雄	雄(雌)	雄(雌)	雌雄	雌雄
前胃	雌雄				雌雄	
腺胃	雌雄				雌雄	
十二指腸-回腸	雌雄				雌雄	
盲腸-直腸	雌雄				雌雄	
肝臓 [b)]	雌雄	(雌雄)	(雌雄)	(雌雄)	雌雄	(雌雄)
心臓	雌雄				雌雄	
腎臓 [c)]	雌雄	(雄)	(雄)	(雄)	雌雄	(雄)
膀胱	雌雄				雌雄	
精巣	雄				雄	
精巣上体	雄				雄	
前立腺	雄				雄	
精嚢	雄				雄	
卵巣	雌				雌	
子宮	雌				雌	
腟	雌				雌	
大脳・小脳・橋	雌雄				雌雄	

器官・組織	媒体対照群	媒体対照回復群	1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	25 mg/kg 群	25 mg/kg 回復群
脊髄	雌雄				雌雄	
坐骨神経	雌雄				雌雄	
骨髄	雌雄				雌雄	
腋窩リンパ節	雌雄				雌雄	
腸間膜リンパ節	雌雄				雌雄	
脾臓	雌雄				雌雄	
胸腺	雌雄				雌雄	
下垂体	雌雄				雌雄	
甲状腺	雌雄				雌雄	
上皮小体	雌雄				雌雄	
副腎	雌雄				雌雄	
眼球	雌雄				雌雄	

a) 雌雄の高用量群で一般状態所見及び剖検所見から標的器官が疑われたため、媒体対照群、高用量群及びそれぞれの回復群、雄の 1 及び 5 mg/kg 群について病理組織学的検査を行い、他のすべての投与群については HE 染色標本を作製した。

b) 雌雄の高用量群で肉眼的に被験物質の投与に関連した変化が疑われたため他のすべての投与群及び回復群についても HE 染色標本を作製した。

c) 雄の高用量群で器官重量に被験物質の投与に関連した変化が疑われたため雄のすべての投与群及び回復群についても HE 染色標本を作製した。

(4) 肉眼的病変部として以下の器官・組織について検査した。

試験群(動物番号)	器官・組織
25 mg/kg 群(No. 52)	皮膚

9. 統計学的方法

体重(搬出時を除く)、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿量、尿比重、器官重量、握力、自発運動量の成績について、Bartlett 法による等分散検定を行い、5%有意水準で等分散が認められた場合、一元配置分散分析を行った。分散分析において有意差が認められた場合は、媒体対照群と各投与群の間において、Dunnett 法による検定を行った。

等分散が認められない場合、Kruskal-Wallis の検定を行い、有意差が認められた場合は、媒体対照群と各投与群の間において、ノンパラメトリックの Dunnett 法による検定を行った。

また、排糞(糞の数)回数、排尿(尿のプール数)回数は、Kruskal-Wallis の検定を行い、有意差が認められた場合は、媒体対照群と各投与群の間において、ノンパラメトリックの Dunnett 法による検定を行った。

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因は認められなかった。

試験成績

1. 一般状態(Table 1, Addendum 1)

1.1 投与期間中

雄: 流涎が媒体対照群で 6 例、1 mg/kg 群で 1 例、5 mg/kg 群で 4 例、25 mg/kg 群で 6 例、切歯の変色が 5 mg/kg 群で 1 例、25 mg/kg 群で 8 例、切歯の斑状歯が 25 mg/kg 群で 9 例にみられた。また、肛門周囲の汚れが 25 mg/kg 群で投与 5 及び 9 日目に 2 例にみられた。なお、流涎は午後の観察時にはすべて消失していた。

雌: 流涎が媒体対照群で 7 例、1 mg/kg 群で 3 例、5 mg/kg 群で 3 例、25 mg/kg 群で 9 例、切歯の変色が 25 mg/kg 群で 4 例、切歯の斑状歯が 25 mg/kg 群で 3 例、紅涙が 25 mg/kg 群で 1 例、脱毛(前肢)が 25 mg/kg 群で 1 例にみられた。なお、流涎は午後の観察時にはすべて消失していた。

1.2 回復期間中

雄: 切歯の変色が 25 mg/kg 群で 5 例、切歯の斑状歯が 25 mg/kg 群で 5 例にみられた。

雌: 切歯の変色が 25 mg/kg 群で 1 例、切歯の斑状歯が 25 mg/kg 群で 5 例、紅涙が 25 mg/kg 群で 1 例にみられた。

2. 詳細観察 (Table 2, Addendum 2)

2.1 投与期間中

雌雄ともに異常は認められなかった。

2.2 回復期間中

雄: 異常は認められなかった。

雌: 25 mg/kg 群で week 1 に分泌物が 1 例にみられた。

3. 機能検査(Tables 3, 4, 5, Addenda 3, 4, 5)

3.1 投与期間中

雌雄ともに異常は認められなかった。

3.2　回復期間中

雌雄ともに投与期間中に異常が認められなかったため、検査は行わなかった。

4. 体　重(Fig.1, Table 6, Addendum 6)

4.1　投与期間中

雌雄ともに異常は認められなかった。

4.2　回復期間中

雌雄ともに異常は認められなかった。

5. 摂餌量(Fig.2, Table 7, Addendum 7)

5.1　投与期間中

雌雄ともに異常は認められなかった。

5.2　回復期間中

雌雄ともに異常は認められなかった。

6. 血液学的検査(Table 8, Addendum 8)

6.1　投与期間終了時

雄: 25 mg/kg 群で好中球比率の有意な増加がみられた。

雌: 異常は認められなかった。

6.2　回復期間終了時

雄: 異常は認められなかった。

雌: 25 mg/kg 群で単球比率の有意な増加がみられた。

7. 血液生化学的検査(Table 9, Addendum 9)

7.1　投与期間終了時

雄: 異常は認められなかった。

雌: 25 mg/kg 群でカルシウムの有意な増加がみられた。

7.2　回復期間終了時

雄: 25 mg/kg 群でアルブミンの有意な減少及びナトリウムの有意な増加がみられた。

雌: 25 mg/kg 群で尿素窒素の有意な増加がみられた。

8. 尿検査(Table 10, Addendum 10)

8.1　投与期間終了時

雌雄ともに異常は認められなかった。

8.2　回復期間終了時

雌雄ともに異常は認められなかった。

9. 器官重量(Tables 11,12, Addenda 11,12)

9.1 投与期間終了時

雄: 25 mg/kg 群で肝臓及び腎臓の相対重量の有意な増加がみられたほか、5 mg/kg 群で脳の絶対重量の有意な増加がみられた。

雌: 25 mg/kg 群で脳の絶対重量の有意な減少がみられた。

9.2 回復期間終了時

雌雄ともに異常は認められなかった。

10. 剖 検(Table 13, Addendum 13)

10.1 投与期間終了時

雄: 5 mg/kg 群で切歯の変色が 1 例(No. 18)、25 mg/kg 群で切歯の斑状歯が 3 例(Nos. 22, 24, 25)、肝臓の腫大が 1 例(No. 24)にみられた。

雌: 25 mg/kg群で肝臓の腫大が2例(Nos. 51, 55)、皮膚の脱毛(前肢)が1例(No.52)にみられたほか、媒体対照群で脾臓の白色部が 1 例(No. 33)に認められた。

10.2 回復期間終了時

雄: 25 mg/kg 群で切歯の斑状歯が 5 例(Nos. 26-30)にみられた。

雌: 25 mg/kg 群で切歯の斑状歯が 4 例(Nos. 57-60)にみられた。

11. 病理組織学的検査(Table 14, Addendum 13)

11.1 投与期間終了時

雄: 25 mg/kg 群で切歯の成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少が 1 例(No. 24(Photo.1, 2))にみられたほか、媒体対照群で精巣の成熟精子細胞の離出阻害及び精子細胞の基底側停滞が 1 例(No. 1)に認められた。

雌: 25 mg/kg 群で腎臓の皮髄境界部の鉱質沈着が 1 例(No. 51)、皮膚の皮下組織の細胞浸潤が 1 例(No. 52)にみられたほか、媒体対照群で腺胃の粘膜下層の水腫が 1 例(No. 32)、肝臓の類洞内組織球性細胞浸潤が 1 例(No. 33)、腎臓の髄質及び被膜下の孤在性嚢胞が 1 例(No. 35)、脾臓の肉芽組織を伴う限局性壊死が 1 例(No. 33)に認められた。

11.2 回復期間終了時

雌雄ともに異常は認められなかった。

考 察

13F-AcOH を Crl: CD (SD)ラットに 1、5 及び 25 mg/kg/day の用量で強制経口投与し、28 日間の毒性試験及び 14 日間の回復試験を行った。

試験において死亡はみられず、投与期間中の詳細観察、機能検査、体重及び摂餌量、投与期間終了時の尿検査において被験物質の影響は認められなかった。

被験物質投与により切歯、肝臓及び腎臓に対する影響を示唆する変化がみられた。

切歯に対する影響として、投与期間終了時の病理組織学的検査において25 mg/kg群の雄1例で切歯の成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少がみられ、肉眼的には切歯の斑状歯として認められた。そのほかに、5 mg/kg群の雄で切歯の変色、25 mg/kg群の雄で切歯の斑状歯がみられたが、脱灰の段階で表面のエナメル質は溶けてしまうため、これらに対応する病理組織学的変化は捉えられなかった。一般状態観察においても、切歯に対する所見として5 mg/kg群以上の雄及び25 mg/kg群の雌で切歯の変色、25 mg/kg群の雌雄で切歯の斑状歯が認められた。これらの変化については、被験物質がその構造中にフッ素を有しており、ラットを含むエナメル質表層が褐色を示す動物では、フッ化物の経口投与によりエナメル芽細胞の胞体内鉄色素の減少及びエナメル芽細胞の変性、壊死などがみられるとの報告があることから[1),2)]、被験物質の切歯に対する影響と考えられた。

肝臓に対する影響として、25 mg/kg 群の雄で肝臓の相対重量の増加がみられ、肉眼的には雌雄で肝臓の腫大が認められた。腎臓に対する影響として、25 mg/kg群の雄で腎臓の相対重量の増加がみられた。これらの変化については、本試験の投与用量設定のために実施した13F-AcOHの7日間反復投与毒性試験(試験コード番号P11-0841)においても、25 mg/kg群及び250 mg/kg群で肝臓の重量増加、250 mg/kg群で腎臓の重量増加がみられており、剖検では250 mg/kg群で肝臓の腫大、500 mg/kg群で腎臓の腫大がみられたことから、被験物質の影響と考えられた。

一般状態において、媒体対照群を含む雌雄のすべての投与群で流涎がみられたが、すべて午後の観察時には消失しており、病理学的検査や詳細観察及び機能検査において神経系への影響を示唆する変化が認められていないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。また、25 mg/kg群の雌で紅涙がみられ、回復week 1の詳細観察においても分泌物として認められたが、一般状態や機能検査において神経系への影響は認められず、1例のみに認められた所見であったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。更に、25 mg/kg群の雄で肛門周囲の汚れがみられたが、day 5又はday 9のみにみられた単発的所見であることから、毒性学的意義のない変化と考えられた。そのほか、25 mg/kg群の雌で脱毛がみられ、病理組織学的検査では皮膚の皮下組織の細胞浸潤として認められたが、1例のみの所見であり、しばしば自然発生病変として観察されることから、被験物質による影響ではないと考えられた。

血液学的検査において、25 mg/kg 群の雄で白血球百分率における好中球比率の増加がみられたが、白血球数や血小板数などに変化は認められておらず、背景値内の変動であることから[3)]、偶発的変化と考えられた。

血液生化学的検査において、25 mg/kg 群の雌でカルシウムの増加がみられたが、背景値内の変動であることから[4)]、偶発的変化と考えられた。

器官重量において、25 mg/kg 群の雌で脳の絶対重量減少がみられたが、軽微な変化であり、相対重量において異常が認められていないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。また、5 mg/kg群の雄で脳の絶対重量増加がみられたが、用量依存性のない変化であることから、被験物質による影響ではないと考えられた。

病理組織学的検査において、25 mg/kg 群の雌で腎臓の皮髄境界部の鉱質沈着がみられたが、背景所見としてもしばしば認められることから [5]、被験物質の影響ではないと考えられた。

回復群においては、被験物質の投与に関連した変化のうち、25 mg/kg 群の雌雄で切歯の斑状歯及び変色がみられた。新たに、25 mg/kg 群の雄でアルブミンの減少、ナトリウムの増加、雌で白血球百分率における単球比率の増加、尿素窒素の増加がみられたが、投与期間終了時には同様の変化がみられていないことから、偶発的変化と考えられた。

以上の結果から、13F-AcOH の主影響は切歯に対する変化であった。また、肝臓及び腎臓の重量増加がみられたが、回復性のある変化であった。したがって、本試験条件下における 13F-AcOH の NOAEL は 5 mg/kg 群の雄で切歯の変色がみられたことから、1 mg/kg/day と推察された。

1) 日本毒性病理学会編(2000)毒性病理組織学、p.137-152、日本毒性病理学会事務局、東京

2) 小椋秀亮、大谷啓一(1995)硬組織の生理および薬理に関する研究、－歯、骨の形成および吸収機構に及ぼす化学物質の作用－、日薬理誌、105、305-318

3) 当機構日田事業所における Crl:CD(SD)ラット血学的検査背景値(8-10 週齢)
媒体:オリーブ油

項目	性	n	平均	Mean-2S.D.	Mean+2S.D.
好中球比率(%)	雄	169	17.8	8.0	27.6

n:検査例数

4) 当機構日田事業所における Crl:CD(SD)ラット当所の血液生化学的検査背景値(8-10 週齢)、媒体:オリーブ油

項目	性	n	平均	Mean-2S.D.	Mean+2S.D.
カルシウム(mg/dL)	雌	202	9.8	9.2	10.4

n:検査例数

5) 当機構日田事業所における Crl:CD(SD)ラットの病理組織学的検査背景値(9-16 週齢)

項　目	性	発生頻度
腎臓の皮髄境界部の鉱質沈着	雌	69/469

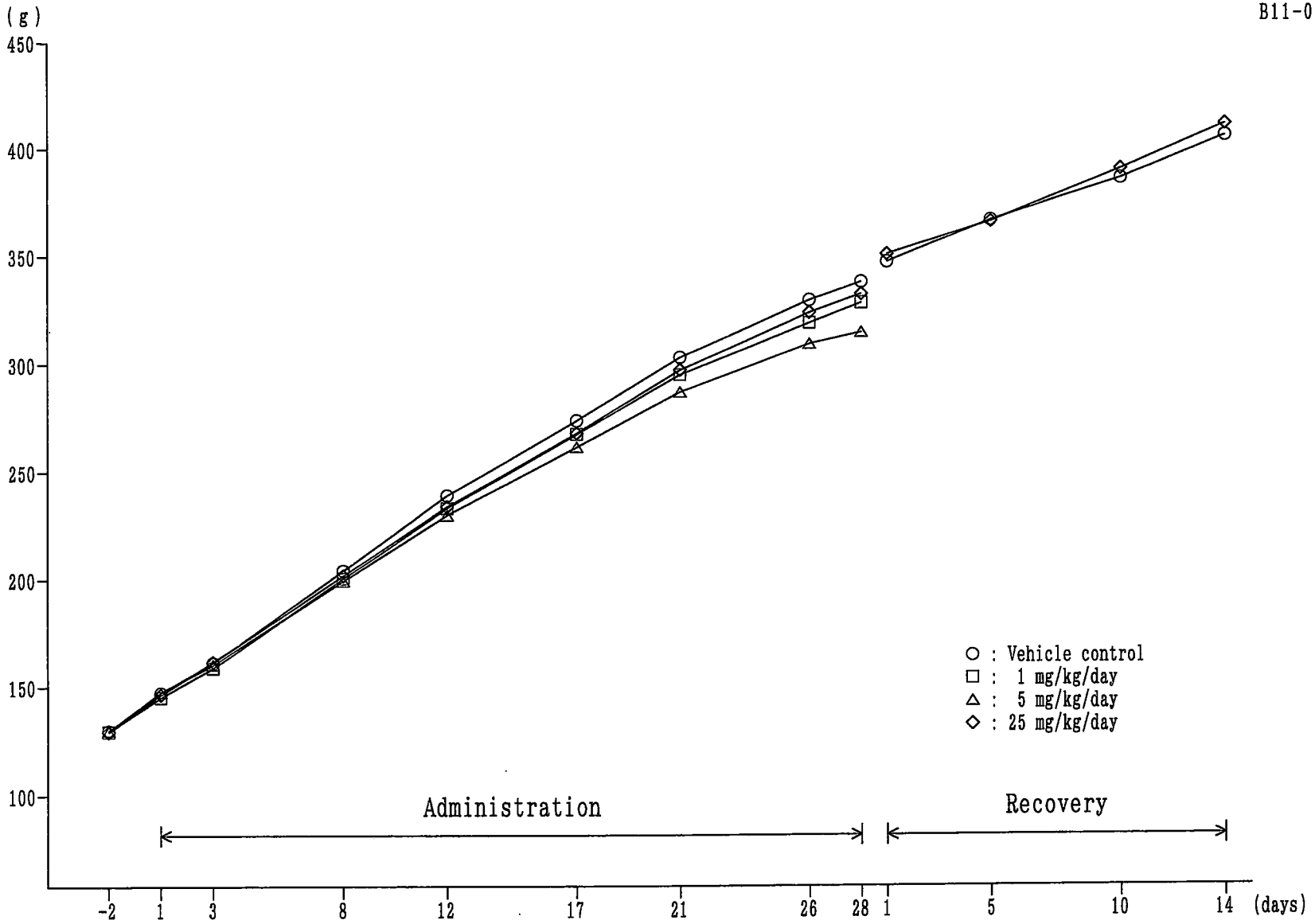


Fig. 1-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights : Male

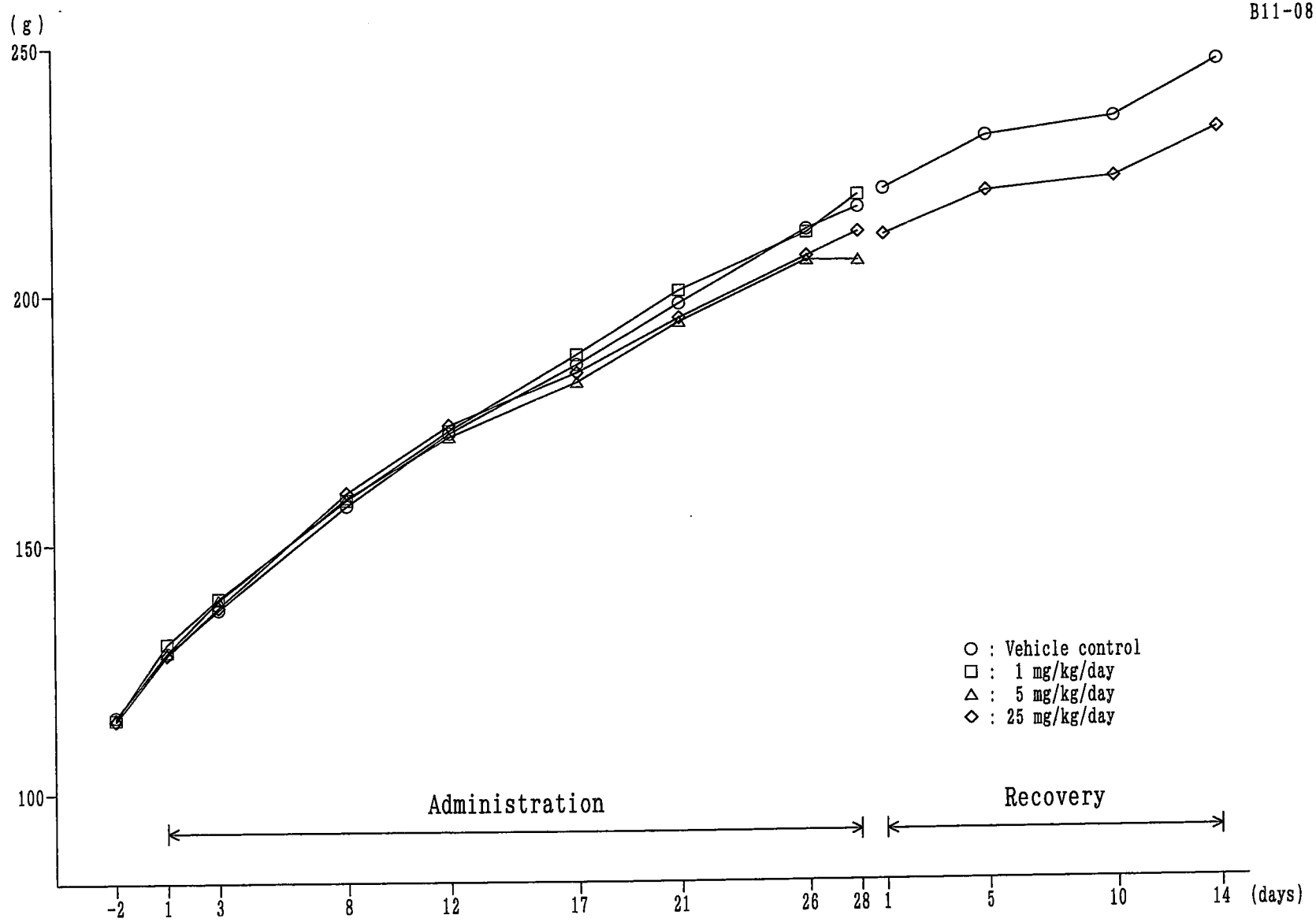


Fig. 1-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights : Female

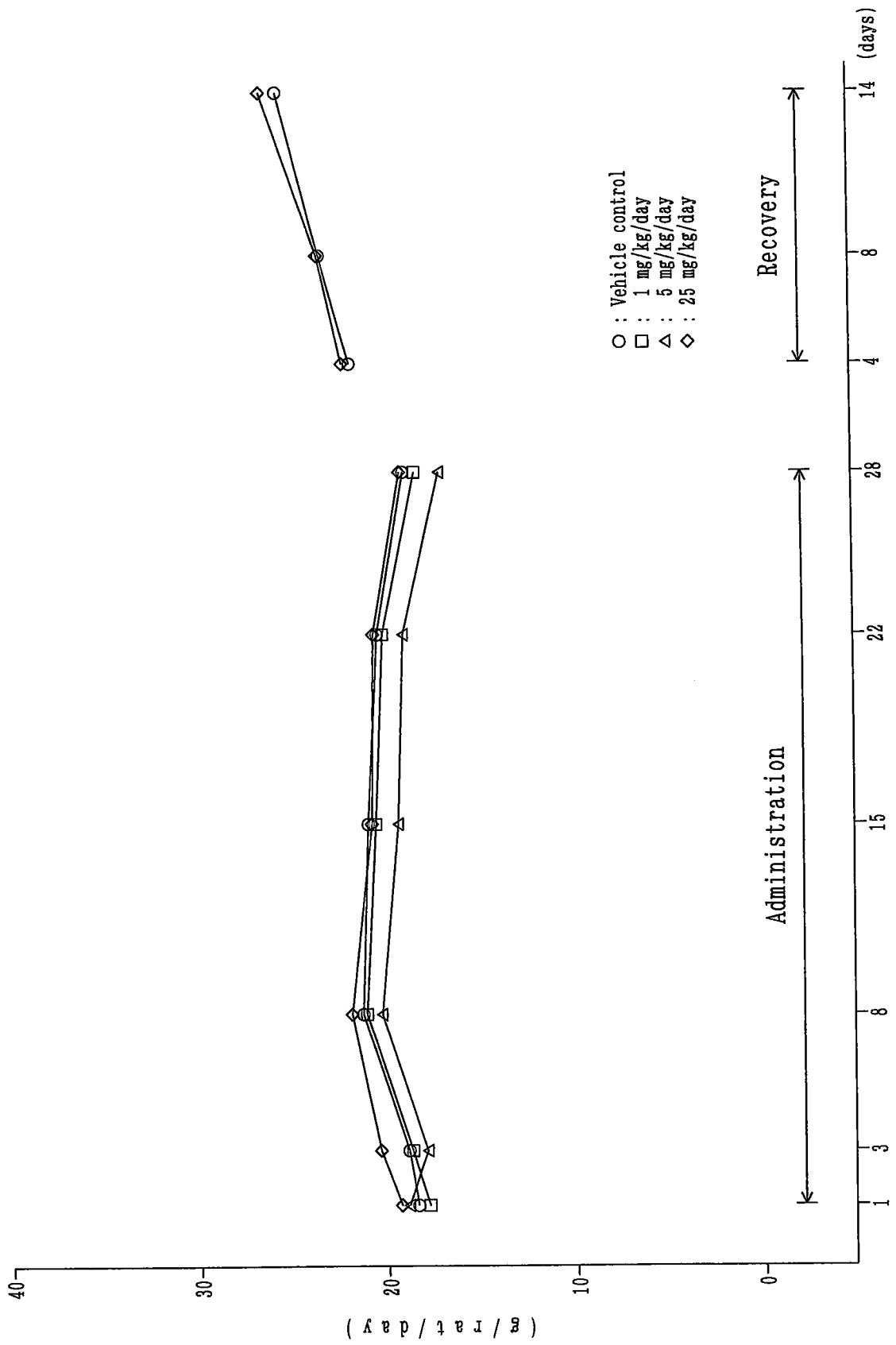


Fig. 2-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food intakes : Male

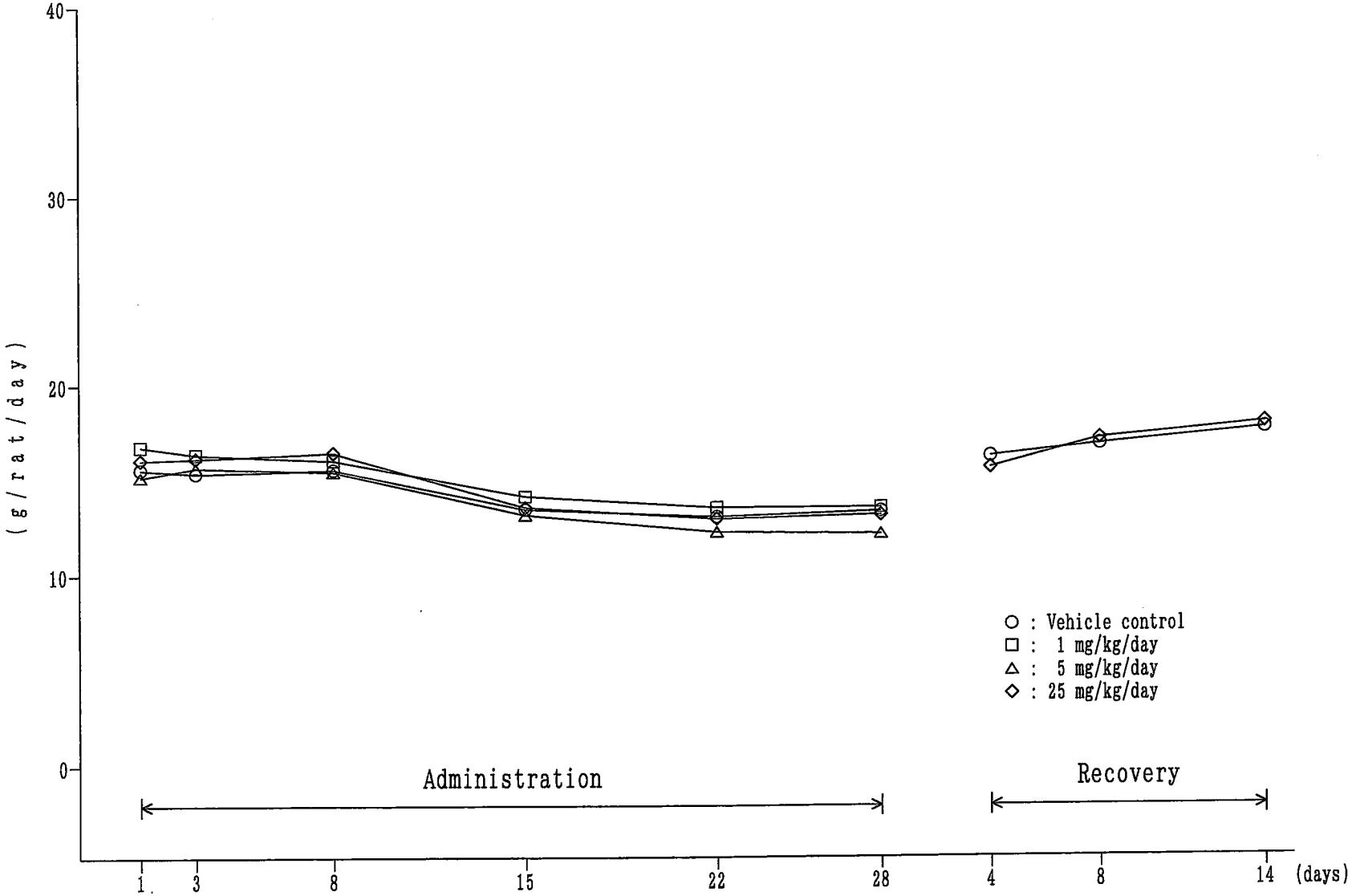


Fig. 2-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food intakes : Female

Table 1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of clinical signs

Sex	Signs	Administration Period						Recovery Period	
	mg/kg/day	VC	VC (R)	1	5	25	25 (R)	VC	25
Male		ta 5[a)]	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5
	No abnormalities detected	3	1	4	1			5	
	Salivation	2	4	1	4	3	3		
	Discoloration of teeth				1	3	5		5
	Mottled teeth					4	5		5
	Staining around anus						2		
Female		ta 5[a)]	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5
	No abnormalities detected	2	1	2	2			5	
	Salivation	3	4	3	3	4	5		
	Discoloration of teeth					2	2		1
	Mottled teeth						3		5
	Reddish tear						1		1
	Loss of hair(forelimb)					1			

a) Number of animals examined.
VC, Vehicle control; (R), Recovery
ta, terminal autopsy.

Table 2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations (scoring scale for detailed clinical observations)

REMOVAL FROM CAGE	
Ease of removal	
-2	No reaction
-1	Very easy
0	Easy (slight resistance)
+1	Difficult
+2	Very difficult
Vocalization	
0	None
+1	Vocalization during handling
+2	Continuous vocalization
HANDLING OBSERVATIONS	
Muscle tone	
-1	Decreased
0	Normal
+1	Increased
Subnormal temperature	
-	Absent
+	Present
Piloerection	
-	Absent
+	Present
Staining hair	
-	Absent
+	Present
Unkempt hair	
-	Absent
+	Present
Paleness	
-	Absent
+	Present
Reddening	
-	Absent
+	Present
Cyanosis	
-	Absent
+	Present
Lacrimation	
-	Absent
+	Present

Table 2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations (scoring scale for detailed clinical observations)

HANDLING OBSERVATIONS-continued		
	Exophthalmos	
	-	Absent
	+	Present
	Pupillary size	
	-1	Miosis
	0	Normal
	+1	Mydriasis
	Salivation	
	-	Absent
	+	Present
	Secretion	
	-	Absent
	+	Present
OBSERVATIONS IN ARENA		
	Posture	
	0	Normal
	+1	Crouching position or hunchback position
	+2	Prone position or lateral position
	Motor activity	
	-2	Significantly decreased
	-1	Decreased
	0	Normal
	+1	Increased
	+2	Significantly increased
	Respiration	
	0	Normal
	+1	Slightly insufficiency
	+2	Moderately insufficiency
	+3	Severely insufficiency
	Lid closure	
	-	Absent
	+	Present
	Gait	
	-	Normal
	S	Staggering gait
	T	Tip toe gait
	P	Shuffling (paralytic) gait
	GD	Gait disturbance

Table 2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations (scoring scale for detailed clinical observations)

OBSERVATIONS IN ARENA-continued	
Tremor/twitch/convulsion	
0	None
+1	Tremor
+2	Twitch or convulsion
+3	Systematic tonic convulsion (opisthotonus or episthotonus etc.)
Stereotypic behavior	
-	None
C	Circling
G	Grooming
S	Sniffing
H	Head bobbing
Abnormal behavior	
-	None
S	Self-biting
B	Backing
C	Circling
R	Rolling
W	Writhing
V	Vocalization
ST	Straub tail
T	Tail lashing behavior

Table 2-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Removal from cage							
				Ease of removal					Vocalization		
				-2	-1	0	+1	+2	0	+1	+2
Male	Predosing	Vehicle control	10	0	0	9	1	0	10	0	0
		1	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		5	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		25	10	0	0	10	0	0	9	1	0
	week 1	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	8	2	0
		1	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		5	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		25	10	0	0	10	0	0	8	2	0
	week 2	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	10	0	0
		1	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		5	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		25	10	0	0	10	0	0	10	0	0
	week 3	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	9	1	0
		1	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		5	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		25	10	0	0	10	0	0	10	0	0
	week 4	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	10	0	0
		1	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		5	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		25	10	0	0	10	0	0	9	1	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		25	5	0	0	5	0	0	5	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		25	5	0	0	5	0	0	5	0	0

Table 2-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Removal from cage							
				Ease of removal					Vocalization		
				-2	-1	0	+1	+2	0	+1	+2
Female	Predosing	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	9	1	0
		1	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		5	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		25	10	0	0	10	0	0	9	1	0
	week 1	Vehicle control	10	0	1	9	0	0	6	4	0
		1	5	0	1	4	0	0	4	1	0
		5	5	0	1	4	0	0	3	2	0
		25	10	0	1	9	0	0	5	5	0
	week 2	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	8	2	0
		1	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		5	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		25	10	0	0	10	0	0	9	1	0
	week 3	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	9	1	0
		1	5	0	0	5	0	0	2	3	0
		5	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		25	10	0	0	10	0	0	7	3	0
	week 4	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	8	1	1
		1	5	0	0	5	0	0	1	4	0
		5	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		25	10	0	0	10	0	0	7	3	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		25	5	0	0	5	0	0	5	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		25	5	0	0	5	0	0	5	0	0

Table 2-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations						
				Muscle tone			Subnormal temperature		Piloerection	
				-1	0	+1	-	+	-	+
Male	Predosing	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0

Table 2-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations						
				Muscle tone			Subnormal temperature		Piloerection	
				-1	0	+1	-	+	-	+
Female	Predosing	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0

Table 2-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations							
				Staining hair		Unkempt hair		Paleness		Reddening	
				-	+	-	+	-	+	-	+
Male	Predosing	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0

*: Yellow staining of whole body

Table 2-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations							
				Staining hair		Unkempt hair		Paleness		Reddening	
				-	+	-	+	-	+	-	+
Female	Predosing	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0

*: Yellow staining of whole body

Table 2-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations					
				Cyanosis		Lacrimation		Exophthalmos	
				-	+	-	+	-	+
Male	Predosing	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0

Table 2-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations					
				Cyanosis		Lacrimation		Exophthalmos	
				-	+	-	+	-	+
Female	Predosing	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		1	5	5	0	5	0	5	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	10	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0

Table 2-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations						
				Pupillary size			Salivation		Secretion	
				-1	0	+1	-	+	-	+
Male	Predosing	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0

Table 2-10 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Handling observations						
				Pupillary size			Salivation		Secretion	
				-1	0	+1	-	+	-	+
Female	Predosing	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	4	1
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0

Table 2-11 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena							
				Posture			Motor activity				
				0	+1	+2	-2	-1	0	+1	+2
Male	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	9	1	0
		1	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	3	2	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	10	10	0	0	0	0	9	1	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	2	8	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	9	1	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	4	1	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	5	0	0

Table 2-12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena							
				Posture			Motor activity				
				0	+1	+2	-2	-1	0	+1	+2
Female	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	9	1	0
		1	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	10	10	0	0	0	0	8	2	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	10	10	0	0	0	1	7	2	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	5	5	0
		1	5	5	0	0	0	0	3	2	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	9	1	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	4	1	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	4	1	0

Table 2-13 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena					
				Respiration				Lid closure	
				0	+1	+2	+3	-	+
Male	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		1	5	5	0	0	0	5	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	10	10	0	0	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		1	5	5	0	0	0	5	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	10	10	0	0	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		1	5	5	0	0	0	5	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	10	10	0	0	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		1	5	5	0	0	0	5	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	10	10	0	0	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		1	5	5	0	0	0	5	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	10	10	0	0	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0

Table 2-14 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena					
				Respiration				Lid closure	
				0	+1	+2	+3	-	+
Female	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		1	5	5	0	0	0	5	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	10	10	0	0	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		1	5	5	0	0	0	5	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	10	10	0	0	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		1	5	5	0	0	0	5	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	10	10	0	0	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		1	5	5	0	0	0	5	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	10	10	0	0	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		1	5	5	0	0	0	5	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	10	10	0	0	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0

Table 2-15 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena				
				Gait				
				-	S	T	P	GD
Male	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0

Table 2-16 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena				
				Gait				
				-	S	T	P	GD
Female	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0

Table 2-17 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena: Tremor/twitch/convulsion 0	+1	+2	+3	Defecation (count/min)[a)]	Urination (count/min)[a)]
Male	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.2 ±0.63	1.3 ±2.11
		1	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	2.0 ±3.46
		5	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	0.8 ±1.79
		25	10	10	0	0	0	0.6 ±0.97	0.7 ±1.06
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.4 ±0.70	2.1 ±2.47
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	1.2 ±1.79
		5	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	0.6 ±1.34
		25	10	10	0	0	0	0.4 ±0.52	1.3 ±1.64
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.2 ±0.63	1.4 ±2.55
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		5	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	1.8 ±2.49
		25	10	10	0	0	0	0.1 ±0.32	1.3 ±2.36
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.2 ±0.42	0.6 ±1.58
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
		5	5	5	0	0	0	0.8 ±1.30	0.4 ±0.89
		25	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±0.84
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.4 ±0.84	0.2 ±0.42
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
		5	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	0.8 ±1.30
		25	10	10	0	0	0	0.1 ±0.32	0.2 ±0.63
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
		25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	2.4 ±3.05
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
		25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±0.89

a) Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 2-18 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena: Tremor/twitch/convulsion 0	+1	+2	+3	Defecation (count/min)[a]	Urination (count/min)[a]
Female	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.8 ±1.55
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±0.55
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		25	10	10	0	0	0	0.2 ±0.42	0.8 ±1.03
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±0.89
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		25	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.6 ±1.26
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.1 ±0.32
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±0.55
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
		25	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	1.2 ±2.53
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		25	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.63
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.63
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		25	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±1.26
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00

a) Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 2-19 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena				
				Stereotypic behavior				
				-	C	G	S	H
Male	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0

Table 2-20 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena				
				Stereotypic behavior				
				-	C	G	S	H
Female	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0

Table 2-21 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena								
				Abnormal behavior								
				-	S	B	C	R	W	V	ST	T
Male	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2-22 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena								
				Abnormal behavior								
				-	S	B	C	R	W	V	ST	T
Female	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of reflex (scoring scale for reflex)

SENSORIMOTOR FUNCTION	
Approach contact/touch response	
-1	No reaction
0	Normal
+1	Hyper reaction
Pinna response	
-1	No reaction
0	Normal
+1	Hyper reaction
Pain response (tail pinch)	
-1	No reaction
0	Normal
+1	Hyper reaction
Pupillary reflex	
+	Normal
-	Abnormal reaction
Air righting reflex	
+	Normal
-	Abnormal reaction

Table 3-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of reflex

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Sensorimotor function					
				Approach contact touch response			Pinna response		
				-1	0	+1	-1	0	+1
Male	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	0	10	0
		1	5	0	5	0	0	5	0
		5	5	0	5	0	0	5	0
		25	10	0	10	0	0	10	0
Female	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	0	10	0
		1	5	0	5	0	0	5	0
		5	5	0	5	0	0	5	0
		25	10	0	10	0	0	10	0

Table 3-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of reflex

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Sensorimotor function						
				Pain response (tail pinch)			Pupillary reflex		Air righting reflex	
				-1	0	+1	+	-	+	-
Male	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0
Female	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		1	5	0	5	0	5	0	5	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	10	0	10	0	10	0	10	0

Table 4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of grip strength

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Forelimb (g)	Hindlimb (g)
Male	week 4	Vehicle control	10	349.3 ±98	412.3 ±74
		1	5	320.6 ±97	446.8 ±86
		5	5	331.6 ±86	456.6 ±103
		25	10	392.4 ±119	431.9 ±103
Female	week 4	Vehicle control	10	324.5 ±97	494.0 ±62
		1	5	319.0 ±89	441.6 ±85
		5	5	321.8 ±26	474.8 ±82
		25	10	308.3 ±89	492.5 ±99

Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at $P<0.05$.

** Significantly different from vehicle control at $P<0.01$.

Table 5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of motor activity

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Interval (min) 0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total
Male	week 4	Vehicle control	10	3842 ±1550	3836 ±792	2217 ±416	1775 ±798	1402 ±863	1941 ±784	15013 ±2780
		1	5	5025 ±539	3417 ±1550	2013 ±1132	1329 ±809	1316 ±1139	1803 ±1317	14903 ±1789
		5	5	5476 ±1595	4291 ±1294	2383 ±1153	1486 ±742	1734 ±1126	2131 ±1247	17500 ±2549
		25	10	4059 ±2086	3790 ±1246	2469 ±1342	1388 ±1088	1472 ±1271	1546 ±1119	14724 ±6221
Female	week 4	Vehicle control	10	6085 ±1198	4052 ±1973	3544 ±2882	3092 ±1877	2923 ±1690	2473 ±1593	22168 ±9957
		1	5	5378 ±1346	2963 ±1370	1816 ±460	3237 ±1432	2783 ±1220	1671 ±824	17847 ±4686
		5	5	5320 ±486	2442 ±1122	1476 ±762	2068 ±1242	1768 ±1174	1330 ±1577	14404 ±2224
		25	10	5312 ±974	2986 ±1624	2714 ±1512	2488 ±1723	1687 ±1665	1491 ±1107	16678 ±7030

Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 6-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of body weights(g)

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Administration period								
			-2	1	3	8	12	17	21	26	28 (days)
Male	Vehicle control	10	129.8 ± 4.2	147.3 ± 4.9	161.3 ± 7.3	204.3 ± 13.6	239.3 ± 18.2	274.1 ± 24.6	303.5 ± 30.5	329.8 ± 35.5	338.2 ± 38.2
	1	5	129.4 ± 5.5	145.3 ± 6.4	158.9 ± 9.0	200.6 ± 13.0	233.4 ± 15.4	267.8 ± 18.6	295.4 ± 19.8	319.4 ± 27.8	328.5 ± 27.9
	5	5	129.7 ± 5.9	147.7 ± 6.8	160.4 ± 8.3	199.5 ± 13.3	230.2 ± 18.7	261.9 ± 24.6	287.3 ± 29.5	309.8 ± 33.9	315.1 ± 33.2
	25	10	129.4 ± 4.7	146.4 ± 5.6	161.8 ± 6.9	201.9 ± 11.4	234.1 ± 15.3	268.3 ± 18.4	297.6 ± 22.5	324.1 ± 27.0	332.6 ± 29.6
Female	Vehicle control	10	115.4 ± 3.5	128.2 ± 4.3	136.9 ± 6.6	157.8 ± 11.0	172.3 ± 13.7	186.0 ± 13.7	198.2 ± 14.5	213.0 ± 14.5	217.4 ± 14.1
	1	5	114.9 ± 4.1	130.1 ± 5.0	139.1 ± 7.2	159.0 ± 10.7	172.8 ± 13.5	188.0 ± 20.2	200.8 ± 21.2	212.3 ± 21.5	219.9 ± 20.4
	5	5	115.2 ± 2.7	128.3 ± 3.2	138.8 ± 5.2	159.3 ± 8.4	171.6 ± 13.3	182.5 ± 16.5	194.5 ± 21.3	206.8 ± 22.6	206.7 ± 21.7
	25	10	114.6 ± 3.8	127.8 ± 5.2	137.3 ± 6.6	160.4 ± 10.6	173.9 ± 12.9	184.4 ± 13.5	195.3 ± 16.3	207.6 ± 16.6	212.4 ± 17.4

Mean ±S.D.
* Significantly different from vehicle control at P<0.05.
** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 6-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of body weights(g)

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Recovery period 1	5	10	14 (days)
Male	Vehicle control	5	347.6 ± 54.3	366.8 ± 55.5	386.3 ± 57.0	405.9 ± 58.9
	25	5	351.1 ± 31.1	366.2 ± 33.5	390.6 ± 32.0	411.4 ± 36.4
Female	Vehicle control	5	221.0 ± 13.8	231.5 ± 14.6	235.2 ± 14.2	246.5 ± 13.3
	25	5	211.8 ± 22.0	220.4 ± 21.2	223.1 ± 19.9	232.8 ± 23.1

Mean ±S.D.
* Significantly different from vehicle control at P<0.05.
** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 7-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of food intakes(g/rat/day)

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Administration period 1	3	8	15	22	28 (days)
Male	Vehicle control	10	18.4 ± 0.7	18.9 ± 1.6	21.3 ± 1.9	21.0 ± 2.1	20.5 ± 2.4	19.0 ± 2.5
	1	5	17.8 ± 1.1	18.7 ± 1.5	21.1 ± 1.9	20.6 ± 1.7	20.2 ± 1.6	18.4 ± 2.0
	5	5	18.9 ± 1.4	17.9 ± 1.6	20.3 ± 1.6	19.4 ± 2.2	19.1 ± 3.1	17.1 ± 1.9
	25	10	19.3 ± 1.5	20.4 ± 1.9	21.9 ± 1.7	20.8 ± 1.9	20.7 ± 2.5	19.2 ± 2.7
Female	Vehicle control	10	15.6 ± 1.1	15.4 ± 1.7	15.6 ± 1.5	13.5 ± 1.0	13.1 ± 1.1	13.4 ± 1.0
	1	5	16.8 ± 1.1	16.4 ± 1.5	16.1 ± 1.3	14.2 ± 1.8	13.6 ± 1.6	13.6 ± 1.2
	5	5	15.2 ± 1.1	15.7 ± 1.4	15.5 ± 1.7	13.2 ± 2.4	12.3 ± 1.7	12.2 ± 1.4
	25	10	16.1 ± 0.9	16.2 ± 1.7	16.5 ± 2.0	13.6 ± 1.2	13.0 ± 1.6	13.2 ± 1.6

Mean ±S.D.
* Significantly different from vehicle control at P<0.05.
** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 7-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841
Summary of food intakes(g/rat/day)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Recovery period 4	8	14 (days)
Male	Vehicle control	5	21.8 ± 3.2	23.4 ± 2.3	25.6 ± 2.4
	25	5	22.2 ± 2.2	23.5 ± 2.1	26.5 ± 2.1
Female	Vehicle control	5	16.3 ± 0.9	16.9 ± 1.8	17.7 ± 1.6
	25	5	15.7 ± 2.7	17.2 ± 1.3	18.0 ± 1.7

Mean ±S.D.
* Significantly different from vehicle control at P<0.05.
** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 8-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of hematological examinations

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	RBC ($\times 10^4/\mu L$)	WBC ($\times 10^2/\mu L$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Platelet ($\times 10^4/\mu L$)	Reticulo (%)	P T (sec)	APTT (sec)
Male	Vehicle control	5	772 ± 39	117 ± 17	15.3 ± 0.5	46.0 ± 1.5	59.7 ± 1.7	19.8 ± 0.6	33.2 ± 0.3	93.8 ± 5.5	2.8 ±0.4	17.9 ± 2.8	28.5 ± 2.9
	1	5	756 ± 43	107 ± 35	15.3 ± 0.4	45.6 ± 1.3	60.4 ± 3.3	20.2 ± 1.0	33.5 ± 0.2	91.5 ± 6.1	2.5 ±0.8	17.5 ± 3.9	27.7 ± 3.0
	5	5	761 ± 29	125 ± 22	15.3 ± 0.5	45.6 ± 1.4	60.0 ± 1.1	20.1 ± 0.4	33.5 ± 0.3	97.0 ± 5.3	2.4 ±0.2	18.4 ± 1.9	31.3 ± 3.0
	25	5	777 ± 32	124 ± 25	15.3 ± 0.3	45.4 ± 1.1	58.4 ± 1.8	19.7 ± 0.6	33.7 ± 0.3	97.8 ± 3.6	2.9 ±0.6	15.8 ± 0.9	25.9 ± 1.8
	Recovery												
	Vehicle control	5	799 ± 34	102 ± 15	15.6 ± 0.5	46.1 ± 1.6	57.8 ± 1.9	19.5 ± 0.5	33.8 ± 0.3	94.4 ± 3.5	2.2 ±0.3	19.1 ± 3.0	30.2 ± 3.8
	25	5	794 ± 17	124 ± 33	15.4 ± 0.4	45.4 ± 1.7	57.2 ± 1.4	19.4 ± 0.4	34.0 ± 0.4	103.0 ± 16.7	2.6 ±0.4	19.9 ± 2.5	30.1 ± 2.2
Female	Vehicle control	5	787 ± 63	88 ± 37	15.4 ± 0.8	45.8 ± 2.6	58.3 ± 1.8	19.6 ± 0.7	33.6 ± 0.5	107.9 ± 7.1	2.2 ±0.6	14.1 ± 0.4	23.6 ± 2.3
	1	5	747 ± 17	112 ± 32	15.1 ± 0.5	44.4 ± 1.5	59.4 ± 2.0	20.2 ± 0.5	34.0 ± 0.4	109.1 ± 8.0	2.6 ±0.8	13.9 ± 0.8	24.2 ± 2.6
	5	5	750 ± 37	110 ± 17	14.8 ± 0.4	43.6 ± 1.4	58.2 ± 1.7	19.7 ± 0.7	33.9 ± 0.1	114.4 ± 3.9	2.2 ±0.2	13.9 ± 0.8	23.6 ± 2.5
	25	5	775 ± 28	100 ± 38	15.2 ± 0.4	45.0 ± 1.1	58.1 ± 1.7	19.6 ± 0.7	33.8 ± 0.4	107.1 ± 11.7	2.2 ±0.5	14.1 ± 0.6	21.8 ± 3.9
	Recovery												
	Vehicle control	5	804 ± 31	96 ± 18	15.3 ± 0.3	43.5 ± 1.0	54.1 ± 1.2	19.0 ± 0.7	35.2 ± 0.5	126.5 ± 7.7	2.1 ±0.6	13.5 ± 0.6	20.8 ± 2.8
	25	5	811 ± 28	82 ± 19	15.2 ± 0.6	43.5 ± 1.8	53.6 ± 0.8	18.7 ± 0.3	35.0 ± 0.2	136.3 ± 12.8	1.7 ±0.2	14.1 ± 0.5	21.9 ± 2.7

Mean ±S.D.
* Significantly different from vehicle control at $P<0.05$.
** Significantly different from vehicle control at $P<0.01$.

Table 8-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of hematological examinations

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Differentiation of leukocyte (%) Neutro	Eosino	Baso	Lymph	Mono	LUC
Male	Vehicle control	5	12.7 ± 3.6	1.7 ±0.4	1.1 ±0.7	81.8 ± 3.8	2.0 ±0.3	0.7 ±0.4
	1	5	16.6 ± 3.6	1.2 ±0.5	1.1 ±0.5	78.3 ± 4.4	2.4 ±0.8	0.5 ±0.2
	5	5	17.2 ± 4.8	1.0 ±0.4	0.7 ±0.4	78.4 ± 4.6	2.1 ±0.3	0.6 ±0.3
	25	5	23.1* ± 8.3	1.3 ±0.6	0.6 ±0.2	72.1 ± 8.6	2.3 ±0.2	0.6 ±0.3
	Recovery							
	Vehicle control	5	16.4 ± 2.3	1.0 ±0.2	0.3 ±0.2	79.4 ± 1.6	2.2 ±1.0	0.6 ±0.2
	25	5	13.5 ± 3.8	0.9 ±0.2	0.2 ±0.1	82.6 ± 3.4	2.4 ±0.8	0.5 ±0.2
Female	Vehicle control	5	20.6 ± 5.6	1.2 ±0.6	0.4 ±0.1	75.5 ± 5.6	1.6 ±0.6	0.7 ±0.2
	1	5	17.0 ± 1.3	1.2 ±0.4	0.2 ±0.1	79.1 ± 1.3	1.8 ±0.2	0.7 ±0.1
	5	5	20.6 ± 5.2	1.0 ±0.5	0.3 ±0.1	75.3 ± 5.2	1.9 ±0.6	0.8 ±0.1
	25	5	22.6 ± 3.3	1.1 ±0.4	0.2 ±0.2	73.6 ± 3.2	1.8 ±0.4	0.7 ±0.1
	Recovery							
	Vehicle control	5	20.4 ± 5.2	1.4 ±0.5	0.1 ±0.1	75.8 ± 5.5	1.6 ±0.5	0.6 ±0.2
	25	5	23.2 ± 8.8	1.5 ±0.4	0.2 ±0.1	71.6 ± 9.2	2.8* ±0.9	0.7 ±0.2

Mean ±S.D.
* Significantly different from vehicle control at P<0.05.
** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 9-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of blood chemical examinations

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	ChE (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T-Cho (mg/dL)	TG (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	T-Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio
Male	Vehicle control	5	66 ± 9	21 ± 3	550 ± 63	41 ± 8	0.8 ±0.1	59 ±10	60 ±25	156 ± 25	5.3 ±0.2	2.7 ±0.1	1.06 ±0.13
	1	5	67 ± 5	21 ± 3	521 ± 56	40 ± 9	0.7 ±0.3	51 ±17	63 ±21	145 ± 14	5.4 ±0.2	2.8 ±0.1	1.08 ±0.05
	5	5	67 ± 5	22 ± 1	494 ±136	40 ± 9	0.7 ±0.1	48 ±10	66 ±18	147 ± 17	5.4 ±0.3	2.7 ±0.2	1.00 ±0.04
	25	5	66 ± 7	25 ± 5	638 ±173	39 ± 8	0.9 ±0.2	47 ±11	69 ±24	142 ± 11	5.4 ±0.1	2.7 ±0.1	0.97 ±0.07
	Recovery Vehicle control	5	62 ± 7	25 ± 5	333 ± 62	41 ± 9	0.9 ±0.2	55 ±10	55 ±16	139 ± 13	5.5 ±0.1	2.8 ±0.0	1.05 ±0.07
	25	5	66 ± 8	25 ± 2	295 ± 54	40 ± 9	0.9 ±0.2	63 ± 9	71 ±27	124 ± 12	5.5 ±0.2	2.7* ±0.1	0.97 ±0.10
Female	Vehicle control	5	66 ±10	18 ± 4	282 ± 57	247 ± 88	0.9 ±0.2	69 ±20	22 ±12	143 ± 12	5.7 ±0.2	2.9 ±0.4	1.08 ±0.24
	1	5	72 ±12	16 ± 2	252 ± 65	199 ± 40	0.8 ±0.2	68 ± 4	25 ± 5	134 ± 5	5.7 ±0.2	2.9 ±0.1	1.06 ±0.11
	5	5	69 ± 5	17 ± 2	274 ± 96	231 ± 73	0.8 ±0.2	66 ± 8	21 ± 8	134 ± 19	5.8 ±0.1	3.0 ±0.2	1.06 ±0.10
	25	5	65 ± 9	17 ± 3	316 ± 52	160 ± 49	1.1 ±0.2	69 ± 9	37 ±23	128 ± 19	6.0 ±0.3	3.2 ±0.2	1.14 ±0.05
	Recovery Vehicle control	5	63 ± 3	21 ± 4	205 ± 36	296 ± 94	1.2 ±0.3	80 ±15	23 ± 9	138 ± 17	6.2 ±0.4	3.1 ±0.3	0.99 ±0.08
	25	5	70 ± 8	23 ± 3	190 ± 58	226 ± 35	1.1 ±0.3	67 ±14	21 ± 6	132 ± 22	6.2 ±0.1	3.1 ±0.1	1.04 ±0.04

Mean ±S.D.
* Significantly different from vehicle control at P<0.05.
** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 9-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of blood chemical examinations

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	T-Bil (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Male	Vehicle control	5	9.8 ± 1.7	0.25 ±0.03	0.07 ±0.02	9.0 ±0.3	7.7 ±0.3	142 ± 0	4.3 ±0.1	107.9 ± 1.4
	1	5	9.3 ± 1.6	0.23 ±0.02	0.07 ±0.02	9.0 ±0.3	7.7 ±0.9	142 ± 1	4.3 ±0.1	106.7 ± 0.9
	5	5	9.3 ± 2.3	0.23 ±0.01	0.08 ±0.03	8.7 ±0.2	7.6 ±0.6	142 ± 1	4.2 ±0.2	106.4 ± 1.4
	25	5	7.3 ± 0.6	0.20 ±0.02	0.08 ±0.02	9.0 ±0.3	7.9 ±0.6	143 ± 1	4.1 ±0.1	107.8 ± 1.4
	Recovery									
	Vehicle control	5	15.2 ± 0.8	0.22 ±0.04	0.06 ±0.01	8.9 ±0.2	7.0 ±0.3	142 ± 1	4.0 ±0.3	105.6 ± 0.3
	25	5	14.5 ± 2.0	0.23 ±0.04	0.07 ±0.02	9.1 ±0.2	7.6 ±0.6	143* ± 1	3.9 ±0.3	106.3 ± 1.6
Female	Vehicle control	5	10.2 ± 1.9	0.23 ±0.04	0.06 ±0.01	9.0 ±0.2	7.1 ±0.7	142 ± 1	4.3 ±0.2	108.3 ± 1.9
	1	5	10.1 ± 1.7	0.22 ±0.02	0.06 ±0.01	9.0 ±0.1	6.9 ±0.4	142 ± 2	4.2 ±0.3	108.2 ± 2.2
	5	5	10.9 ± 0.5	0.24 ±0.02	0.05 ±0.01	9.1 ±0.2	7.2 ±0.5	142 ± 1	4.0 ±0.4	107.4 ± 1.3
	25	5	9.6 ± 0.9	0.21 ±0.04	0.07 ±0.01	9.4* ±0.2	7.7 ±0.3	144 ± 1	3.9 ±0.3	108.1 ± 1.8
	Recovery									
	Vehicle control	5	14.3 ± 0.6	0.25 ±0.04	0.07 ±0.03	9.1 ±0.5	6.1 ±0.6	140 ± 1	4.0 ±0.4	107.3 ± 0.7
	25	5	16.5* ± 2.1	0.26 ±0.01	0.07 ±0.01	9.0 ±0.2	6.1 ±0.9	141 ± 1	4.0 ±0.3	108.0 ± 1.0

Mean ±S.D.
* Significantly different from vehicle control at P<0.05.
** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 10-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of urinalyses

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Urine volume (mL)	Sp.Gr.
Male	Vehicle control	5	6 ± 3	1.045 ±0.023
	1	5	6 ± 2	1.049 ±0.032
	5	5	5 ± 1	1.041 ±0.006
	25	5	9 ± 2	1.027 ±0.007
	Recovery			
	Vehicle control	5	9 ± 5	1.047 ±0.024
	25	5	15 ±11	1.030 ±0.016
Female	Vehicle control	5	5 ± 5	1.052 ±0.027
	1	5	6 ± 4	1.032 ±0.014
	5	5	6 ± 5	1.045 ±0.030
	25	5	5 ± 2	1.053 ±0.024
	Recovery			
	Vehicle control	5	7 ± 5	1.036 ±0.011
	25	5	7 ± 7	1.047 ±0.030

Mean ±S.D.
* Significantly different from vehicle control at P<0.05.
** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 10-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of urinalyses

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Color		Turbidity	pH			Protein			Glucose	Occult blood	
			SY	Y	NT	6.0	6.5	7.0	±	1+	2+	−	−	1+
Male	Vehicle control	5	1	4	5	1	4	0	0	4	1	5	5	0
	1	5	0	5	5	1	4	0	0	4	1	5	4	1
	5	5	0	5	5	1	4	0	0	5	0	5	4	1
	25	5	1	4	5	0	5	0	0	4	1	5	5	0
	Recovery													
	Vehicle control	5	2	3	5	0	4	1	1	3	1	5	5	0
	25	5	2	3	5	0	3	2	2	3	0	5	5	0
Female	Vehicle control	5	1	4	5	2	3	0	1	2	2	5	5	0
	1	5	1	4	5	2	2	1	1	2	2	5	5	0
	5	5	1	4	5	2	2	1	1	3	1	5	5	0
	25	5	0	5	5	2	3	0	0	4	1	5	5	0
	Recovery													
	Vehicle control	5	1	4	5	0	4	1	1	4	0	5	5	0
	25	5	1	4	5	0	4	1	1	3	1	5	5	0

SY, Slightly yellow.
Y, Yellow.
NT, Not turbid.

Table 10-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of urinalyses (Urinary sediment)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Red blood cells[a] 0	White blood cells[a] 0	White blood cells[a] 1-5	Epithelial cells[a] 0	Epithelial cells[a] 1-5	Casts[b] 0	Crystals[c] −	Crystals[c] ±
Male	Vehicle control	5	5	4	1	0	5	5	5	0
	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	25	5	5	5	0	1	4	5	4	1
	Recovery Vehicle control	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Recovery 25	0	-	-	-	-	-	-	-	-
Female	Vehicle control	5	5	4	1	2	3	5	3	2
	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	25	5	5	4	1	1	4	5	2	3
	Recovery Vehicle control	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	Recovery 25	0	-	-	-	-	-	-	-	-

a) Number of cells/10 views (×400).
b) Number of casts/18×18 mm^2.
c) Incidence of crystals/18×18 mm^2.

Table 11 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of absolute organ weights

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Liver (g)	Heart (g)	Kidney (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Ovary (mg)	Brain (g)	Spleen (g)	Thymus (mg)	Adrenal (mg)	Body weight [a] (g)
Male	Vehicle control	5	9.64 ± 0.86	1.09 ± 0.07	2.26 ± 0.15	2.92 ± 0.24	0.70 ± 0.07	- -	1.90 ± 0.04	0.58 ± 0.04	462.6 ± 70.4	44.6 ± 5.4	317.6 ± 21.0
	1	5	9.59 ± 1.46	1.13 ± 0.12	2.16 ± 0.13	2.80 ± 0.10	0.70 ± 0.02	- -	1.95 ± 0.04	0.53 ± 0.07	431.3 ± 50.0	45.8 ± 5.2	313.4 ± 24.6
	5	5	9.15 ± 1.21	1.09 ± 0.13	2.29 ± 0.16	2.81 ± 0.05	0.73 ± 0.03	- -	2.02** ± 0.03	0.61 ± 0.11	481.1 ± 127.6	45.2 ± 4.3	300.5 ± 31.2
	25	5	10.64 ± 0.74	1.16 ± 0.05	2.50 ± 0.22	2.99 ± 0.13	0.73 ± 0.01	- -	1.93 ± 0.07	0.55 ± 0.07	530.5 ± 63.3	46.3 ± 4.3	302.7 ± 19.8
	Recovery												
	Vehicle control	5	10.74 ± 1.88	1.23 ± 0.11	2.76 ± 0.29	3.12 ± 0.23	1.04 ± 0.04	- -	2.00 ± 0.12	0.69 ± 0.13	399.9 ± 82.9	55.0 ± 4.3	383.1 ± 57.4
	25	5	10.84 ± 1.30	1.29 ± 0.13	2.73 ± 0.20	3.09 ± 0.15	1.02 ± 0.06	- -	2.08 ± 0.05	0.64 ± 0.11	513.2 ± 146.4	51.9 ± 6.1	384.6 ± 34.3
Female	Vehicle control	5	6.79 ± 0.97	0.80 ± 0.07	1.68 ± 0.15	- -	- -	69.2 ± 4.9	1.89 ± 0.07	0.48 ± 0.13	462.6 ± 86.4	64.4 ± 4.2	205.2 ± 13.2
	1	5	6.68 ± 0.75	0.81 ± 0.04	1.60 ± 0.18	- -	- -	74.7 ± 9.9	1.86 ± 0.04	0.43 ± 0.07	441.6 ± 129.4	63.1 ± 11.1	211.0 ± 20.4
	5	5	6.64 ± 1.05	0.80 ± 0.08	1.58 ± 0.20	- -	- -	80.3 ± 16.2	1.85 ± 0.03	0.42 ± 0.05	384.4 ± 23.9	58.4 ± 12.2	201.0 ± 21.2
	25	5	7.71 ± 0.96	0.84 ± 0.08	1.65 ± 0.10	- -	- -	77.4 ± 15.2	1.79** ± 0.04	0.43 ± 0.08	464.1 ± 108.8	58.9 ± 5.8	204.1 ± 11.6
	Recovery												
	Vehicle control	5	6.36 ± 0.46	0.78 ± 0.03	1.70 ± 0.05	- -	- -	83.0 ± 15.9	1.90 ± 0.06	0.49 ± 0.04	440.3 ± 119.5	61.9 ± 9.5	227.7 ± 12.3
	25	5	6.26 ± 0.55	0.77 ± 0.05	1.61 ± 0.21	- -	- -	81.8 ± 15.1	1.87 ± 0.14	0.46 ± 0.08	381.4 ± 118.2	64.1 ± 10.6	218.7 ± 23.7

Mean ±S.D.
a) Statistical analysis was not applied.
* Significantly different from vehicle control at P<0.05.
** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of relative organ weights

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Liver (g/100g)	Heart (g/100g)	Kidney (g/100g)	Testis (g/100g)	Epididymis (g/100g)	Ovary (mg/100g)	Brain (g/100g)	Spleen (g/100g)	Thymus (mg/100g)	Adrenal (mg/100g)	Body weight [a] (g)
Male	Vehicle control	5	3.03 ±0.12	0.34 ±0.02	0.71 ±0.04	0.92 ±0.07	0.22 ±0.02	- -	0.60 ±0.04	0.18 ±0.02	146.4 ± 27.0	14.1 ± 2.1	317.6 ± 21.0
	1	5	3.05 ±0.27	0.36 ±0.01	0.69 ±0.04	0.89 ±0.07	0.22 ±0.02	- -	0.62 ±0.04	0.17 ±0.02	137.9 ± 15.3	14.7 ± 1.9	313.4 ± 24.6
	5	5	3.04 ±0.17	0.36 ±0.03	0.76 ±0.05	0.95 ±0.09	0.25 ±0.03	- -	0.68 ±0.08	0.20 ±0.03	158.0 ± 26.4	15.1 ± 1.7	300.5 ± 31.2
	25	5	3.52** ±0.09	0.38 ±0.03	0.82** ±0.05	1.00 ±0.10	0.24 ±0.01	- -	0.64 ±0.02	0.18 ±0.02	175.1 ± 15.6	15.4 ± 2.0	302.7 ± 19.8
	Recovery Vehicle control	5	2.80 ±0.08	0.32 ±0.02	0.73 ±0.07	0.82 ±0.09	0.28 ±0.04	- -	0.53 ±0.05	0.18 ±0.02	106.6 ± 27.6	14.5 ± 1.8	383.1 ± 57.4
	25	5	2.81 ±0.12	0.34 ±0.03	0.71 ±0.06	0.80 ±0.05	0.27 ±0.02	- -	0.54 ±0.05	0.16 ±0.02	132.3 ± 31.7	13.7 ± 2.6	384.6 ± 34.3
Female	Vehicle control	5	3.30 ±0.38	0.39 ±0.02	0.82 ±0.05	- -	- -	33.8 ± 2.6	0.92 ±0.03	0.23 ±0.06	224.7 ± 34.9	31.5 ± 2.5	205.2 ± 13.2
	1	5	3.16 ±0.17	0.39 ±0.04	0.76 ±0.05	- -	- -	35.8 ± 6.6	0.89 ±0.08	0.20 ±0.02	207.2 ± 46.0	29.9 ± 4.1	211.0 ± 20.4
	5	5	3.29 ±0.32	0.40 ±0.04	0.79 ±0.05	- -	- -	39.9 ± 6.8	0.93 ±0.09	0.21 ±0.03	192.8 ± 22.9	28.9 ± 4.7	201.0 ± 21.2
	25	5	3.77 ±0.30	0.41 ±0.03	0.81 ±0.02	- -	- -	37.9 ± 6.9	0.88 ±0.05	0.21 ±0.03	227.2 ± 49.4	29.0 ± 4.3	204.1 ± 11.6
	Recovery Vehicle control	5	2.80 ±0.18	0.34 ±0.01	0.75 ±0.05	- -	- -	36.4 ± 6.5	0.84 ±0.04	0.22 ±0.01	193.5 ± 52.3	27.1 ± 3.1	227.7 ± 12.3
	25	5	2.87 ±0.12	0.35 ±0.03	0.74 ±0.02	- -	- -	37.2 ± 3.0	0.86 ±0.04	0.21 ±0.02	171.8 ± 41.5	29.2 ± 2.7	218.7 ± 23.7

Mean ±S.D.
a) Statistical analysis was not applied.
* Significantly different from vehicle control at P<0.05.
** Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 13 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of macroscopic examinations

Findings	Male						Female						(mg/kg/day)
	Vehicle control	Vehicle control (Recovery)	1	5	25	25 (Recovery)	Vehicle control	Vehicle control (Recovery)	1	5	25	25 (Recovery)	
	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	
	5[a)]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
No abnormalities detected	5	5	5	4	2	0	4	5	5	5	2	1	
Oral cavity													
Discoloration of teeth	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Mottled teeth	0	0	0	0	3	5	0	0	0	0	0	4	
Liver													
Enlargement	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	
Spleen													
Whitish region	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
Skin													
Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

ta, terminal autopsy.

a) Number of animals examined.

Table 14-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations

Findings	Grade	Male						Female						(mg/kg/day)
		Vehicle control	Vehicle control (Recovery)	1	5	25	25 (Recovery)	Vehicle control	Vehicle control (Recovery)	1	5	25	25 (Recovery)	
		ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	
		5[a)]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Trachea														
No abnormalities detected		5/5[b)]	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Lung														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Incisor														
No abnormalities detected		5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5	5/5	—	—	5/5	5/5	
Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage	+	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	—	—	0/5	0/5	
Forestomach														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Glandular stomach														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	4/5	—	—	—	5/5	—	
Edema in submucosal layer	+	0/5	—	—	—	0/5	—	1/5	—	—	—	0/5	—	
Duodenum														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Jejunum														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Ileum														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Cecum														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	

ta, terminal autopsy.
a) Number of animals autopsied.
b) Number of animals affected / Number of animals examined.
—, Not examined.
+, slight.

Table 14-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations

Findings	Grade	Male						Female						(mg/kg/day)
		Vehicle control	Vehicle control (Recovery)	1	5	25	25 (Recovery)	Vehicle control	Vehicle control (Recovery)	1	5	25	25 (Recovery)	
		ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	
		5[a)]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Colon														
No abnormalities detected		5/5[b)]	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Rectum														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Liver														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	4/5	—	—	—	5/5	—	
Histiocytic cell infiltration in sinusoid	+	0/5	—	—	—	0/5	—	1/5	—	—	—	0/5	—	
Heart														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Kidney														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	4/5	—	—	—	4/5	—	
Mineralization in cortico-medullary junction	+	0/5	—	—	—	0/5	—	0/5	—	—	—	1/5	—	
Solitary cyst in medulla	+	0/5	—	—	—	0/5	—	1/5	—	—	—	0/5	—	
Subcapsular solitary cyst	+	0/5	—	—	—	0/5	—	1/5	—	—	—	0/5	—	
Urinary bladder														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Testis														
No abnormalities detected		4/5	—	—	—	5/5	—							
Inhibited spermiation and deep retention of spermatids	+	1/5	—	—	—	0/5	—							
Epididymis														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—							

ta, terminal autopsy.
a) Number of animals autopsied.
b) Number of animals affected / Number of animals examined.
—, Not examined.
+, slight.

Table 14-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations

Findings	Grade	Male						Female						(mg/kg/day)
		Vehicle control	Vehicle control (Recovery)	1	5	25	25 (Recovery)	Vehicle control	Vehicle control (Recovery)	1	5	25	25 (Recovery)	
		ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	
		5[a)]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Prostate														
No abnormalities detected		5/5[b)]	—	—	—	5/5	—							
Seminal vesicle														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—							
Ovary														
No abnormalities detected								5/5	—	—	—	5/5	—	
Uterus														
No abnormalities detected								5/5	—	—	—	5/5	—	
Vagina														
No abnormalities detected								5/5	—	—	—	5/5	—	
Cerebrum														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Cerebellum														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Pons														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Spinal cord														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Sciatic nerve														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Bone marrow														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	

ta, terminal autopsy.
a) Number of animals autopsied.
b) Number of animals affected / Number of animals examined.
—, Not examined.

Table 14-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations

Findings	Grade	Male						Female						(mg/kg/day)
		Vehicle control	Vehicle control (Recovery)	1	5	25	25 (Recovery)	Vehicle control	Vehicle control (Recovery)	1	5	25	25 (Recovery)	
		ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	
		5[a)]	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Axillar lymph node														
No abnormalities detected		5/5[b)]	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Mesenteric lymph node														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Spleen														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	4/5	—	—	—	5/5	—	
Focal necrosis with granulation tissue	++	0/5	—	—	—	0/5	—	1/5	—	—	—	0/5	—	
Thymus														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Pituitary gland														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Thyroid														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Parathyroid														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Adrenal														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Eye ball														
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—	
Skin														
Cell infiltration in subcutis	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1/1	—	

ta, terminal autopsy.
a) Number of animals autopsied.
b) Number of animals affected / Number of animals examined.
—, Not examined.
+, slight; ++, moderate.

Addendum 1-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Clinical signs of individual animals
Vehicle control

Signs	Sex	Administration Period				Recovery Period		(week)
		1	2	3	4	1	2	
No abnormalities detected	Male	1,[a] 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	1, 2, 3, 4, 5, 6, 10	1, 3, 4, 6, 8, 9	1, 2, 3, 4, 6, 8, 10	6, 7, 8, 9, 10	6, 7, 8, 9, 10	
	Female	31, 32, 33, 34, 38, 40	31, 32, 33, 34, 38, 40	31, 33, 38	31, 32, 33, 34, 36, 38, 39, 40	36, 37, 38, 39, 40	36, 37, 38, 39, 40	
Salivation	Male		7, 8, 9	2, 5, 7, 10	5, 7, 9			
	Female	35, 36, 37, 39	35, 36, 37, 39	32, 34, 35, 36, 37, 39, 40	35, 37			

a) Animal number.

Addendum 1-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Clinical signs of individual animals
1 mg/kg/day

Signs	Sex	Administration Period				Recovery Period		
		1	2	3	4	1	2	(week)
No abnormalities detected	Male	11,[a] 12, 13, 15	11, 12, 13, 15	11, 12, 13, 15	11, 12, 13, 15			
	Female	41, 44, 45	41, 43, 44, 45	41, 42, 43, 44, 45	41, 42, 43, 44			
Salivation	Male	14	14	14	14			
	Female	42, 43	42		45			

a) Animal number.

Addendum 1-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Clinical signs of individual animals
5 mg/kg/day

Signs	Sex	Administration Period				Recovery Period		
		1	2	3	4	1	2	(week)
No abnormalities detected	Male	16,[a] 17, 18, 19, 20	17	16, 17, 18, 19	16, 17, 19, 20			
	Female	46, 47, 50	46, 47, 50	46, 48, 50	46, 47, 50			
Salivation	Male		16, 18, 19, 20	20				
	Female	48, 49	48, 49	47, 49	48, 49			
Discoloration of teeth	Male				18			
	Female							

a) Animal number.

Addendum 1-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Clinical signs of individual animals
25 mg/kg/day

Signs	Sex	Administration Period 1	2	3	4	Recovery Period 1	2 (week)
No abnormalities detected	Male	21,[a] 23, 25, 27	21, 25, 26, 28, 29	21, 23, 25, 26, 27, 29, 30			
	Female	51, 53, 58, 60	51, 52, 53, 60	53, 54, 55, 57, 59	51, 54		
Salivation	Male	22, 24, 28, 29, 30	22, 23, 24, 30	22, 24, 28	22, 28, 30		
	Female	52, 54, 55, 56, 57, 59	54, 55, 56, 57, 58, 59	51, 52, 56, 58, 60	55, 56, 58		
Discoloration of teeth	Male				21, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 30	26, 27, 28, 29, 30	26, 27, 28, 29, 30
	Female				53, 55, 59, 60	59	59
Mottled teeth	Male				21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30	26, 27, 28, 29, 30	26, 27, 28, 29, 30
	Female				58, 59, 60	56, 57, 58, 59, 60	56, 57, 58, 59, 60
Staining around anus	Male	26	27				
	Female						
Reddish tear	Male						
	Female				57	57	
Loss of hair(forelimb)	Male						
	Female				52		

a) Animal number.

Addendum 2-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	Vehicle control	1	0	0
		2	+1	0
		3	0	0
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	0
		10	0	0
	1	11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
	5	16	0	0
		17	0	+1
		18	0	0
		19	0	0
		20	0	0
	25	21	0	0
		22	0	+1
		23	0	0
		24	0	0
		25	0	0
		26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	0
		30	0	0

Addendum 2-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Female	Vehicle control	31	0	0
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	0
		35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	+1
	1	41	0	0
		42	0	0
		43	0	0
		44	0	0
		45	0	0
	5	46	0	0
		47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	25	51	0	0
		52	0	0
		53	0	0
		54	0	0
		55	0	+1
		56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

Addendum 2-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	Vehicle control	1	0	0
		2	0	0
		3	0	+1
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	+1
		10	0	0
	1	11	0	+1
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
	5	16	0	0
		17	0	+1
		18	0	+1
		19	0	0
		20	0	0
	25	21	0	0
		22	0	0
		23	0	0
		24	0	0
		25	0	0
		26	0	0
		27	0	0
		28	0	+1
		29	0	+1
		30	0	0

Addendum 2-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Female	Vehicle control	31	0	0
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	+1
		35	0	+1
		36	0	0
		37	0	+1
		38	0	0
		39	0	0
		40	-1	+1
	1	41	0	+1
		42	0	0
		43	0	0
		44	0	0
		45	-1	0
	5	46	0	+1
		47	0	+1
		48	-1	0
		49	0	0
		50	0	0
	25	51	0	0
		52	0	0
		53	0	+1
		54	0	+1
		55	0	+1
		56	0	0
		57	0	+1
		58	0	+1
		59	-1	0
		60	0	0

Addendum 2-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	Vehicle control	1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	0
		10	0	0
	1	11	0	+1
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
	5	16	0	0
		17	0	0
		18	0	0
		19	0	0
		20	0	0
	25	21	0	0
		22	0	0
		23	0	0
		24	0	0
		25	0	0
		26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	0
		30	0	0

Addendum 2-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Female	Vehicle control	31	0	0
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	0
		35	0	+1
		36	0	0
		37	0	+1
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	1	41	0	0
		42	0	0
		43	0	+1
		44	0	0
		45	0	+1
	5	46	0	0
		47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	25	51	0	0
		52	0	0
		53	0	0
		54	0	0
		55	0	+1
		56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

Addendum 2-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	Vehicle control	1	0	0
		2	0	0
		3	0	+1
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	0
		10	0	0
	1	11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
	5	16	0	0
		17	0	0
		18	0	+1
		19	0	+1
		20	0	0
	25	21	0	0
		22	0	0
		23	0	0
		24	0	0
		25	0	0
		26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	0
		30	0	0

Addendum 2-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Female	Vehicle control	31	0	0
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	+1
		35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	1	41	0	+1
		42	0	0
		43	0	+1
		44	0	0
		45	0	+1
	5	46	0	+1
		47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	25	51	0	+1
		52	0	0
		53	0	0
		54	0	+1
		55	0	+1
		56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

Addendum 2-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	Vehicle control	1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	0
		10	0	0
	1	11	0	+1
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
	5	16	0	0
		17	0	0
		18	0	+1
		19	0	+1
		20	0	0
	25	21	0	0
		22	0	+1
		23	0	0
		24	0	0
		25	0	0
		26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	0
		30	0	0

Addendum 2-10 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Female	Vehicle control	31	0	0
		32	0	0
		33	0	0
		34	0	+2
		35	0	+1
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	1	41	0	+1
		42	0	+1
		43	0	+1
		44	0	0
		45	0	+1
	5	46	0	+1
		47	0	+1
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	25	51	0	+1
		52	0	0
		53	0	0
		54	0	0
		55	0	+1
		56	0	0
		57	0	+1
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

Addendum 2-11 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	Vehicle control	6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	0
		10	0	0
	25	26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	0
		30	0	0

Table 2-12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena							
				Posture			Motor activity				
				0	+1	+2	-2	-1	0	+1	+2
Female	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	9	1	0
		1	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	10	10	0	0	0	0	8	2	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		1	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	10	10	0	0	0	1	7	2	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	5	5	0
		1	5	5	0	0	0	0	3	2	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	10	10	0	0	0	0	9	1	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	4	1	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	5	0	0

Addendum 2-13 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	Vehicle control	6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	0
		10	0	0
	25	26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	0
		30	0	0

Addendum 2-14 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Female	Vehicle control	36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	25	56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

Addendum 2-15 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	Vehicle control	1	0	-	-	-	-	-	-
		2	0	-	-	-	-	-	-
		3	0	-	-	-	-	-	-
		4	0	-	-	-	-	-	-
		5	0	-	-	-	-	-	-
		6	0	-	-	-	-	-	-
		7	0	-	-	-	-	-	-
		8	0	-	-	-	-	-	-
		9	0	-	-	-	-	-	-
		10	0	-	-	-	-	-	-
	1	11	0	-	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-	-
		13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
	5	16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
		18	0	-	-	-	-	-	-
		19	0	-	-	-	-	-	-
		20	0	-	-	-	-	-	-
	25	21	0	-	-	-	-	-	-
		22	0	-	-	-	-	-	-
		23	0	-	-	-	-	-	-
		24	0	-	-	-	-	-	-
		25	0	-	-	-	-	-	-
		26	0	-	-	-	-	-	-
		27	0	-	-	-	-	-	-
		28	0	-	-	-	-	-	-
		29	0	-	-	-	-	-	-
		30	0	-	-	-	-	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Female	Vehicle control	31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
		35	0	-	-	-	-	-	-
		36	0	-	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-	-
		40	0	-	-	-	-	-	-
	1	41	0	-	-	-	-	-	-
		42	0	-	-	-	-	-	-
		43	0	-	-	-	-	-	-
		44	0	-	-	-	-	-	-
		45	0	-	-	-	-	-	-
	5	46	0	-	-	-	-	-	-
		47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
	25	51	0	-	-	-	-	-	-
		52	0	-	-	-	-	-	-
		53	0	-	-	-	-	-	-
		54	0	-	-	-	-	-	-
		55	0	-	-	-	-	-	-
		56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-17 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	Vehicle control	1	0	-	-	-	-	-	-
		2	0	-	-	-	-	-	-
		3	0	-	-	-	-	-	-
		4	0	-	-	-	-	-	-
		5	0	-	-	-	-	-	-
		6	0	-	-	-	-	-	-
		7	0	-	-	-	-	-	-
		8	0	-	-	-	-	-	-
		9	0	-	-	-	-	-	-
		10	0	-	-	-	-	-	-
	1	11	0	-	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-	-
		13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
	5	16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
		18	0	-	-	-	-	-	-
		19	0	-	-	-	-	-	-
		20	0	-	-	-	-	-	-
	25	21	0	-	-	-	-	-	-
		22	0	-	-	-	-	-	-
		23	0	-	-	-	-	-	-
		24	0	-	-	-	-	-	-
		25	0	-	-	-	-	-	-
		26	0	-	-	-	-	-	-
		27	0	-	-	-	-	-	-
		28	0	-	-	-	-	-	-
		29	0	-	-	-	-	-	-
		30	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-18 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Female	Vehicle control	31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
		35	0	-	-	-	-	-	-
		36	0	-	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-	-
		40	0	-	-	-	-	-	-
	1	41	0	-	-	-	-	-	-
		42	0	-	-	-	-	-	-
		43	0	-	-	-	-	-	-
		44	0	-	-	-	-	-	-
		45	0	-	-	-	-	-	-
	5	46	0	-	-	-	-	-	-
		47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
	25	51	0	-	-	-	-	-	-
		52	0	-	-	-	-	-	-
		53	0	-	-	-	-	-	-
		54	0	-	-	-	-	-	-
		55	0	-	-	-	-	-	-
		56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-19 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	Vehicle control	1	0	-	-	-	-	-	-
		2	0	-	-	-	-	-	-
		3	0	-	-	-	-	-	-
		4	0	-	-	-	-	-	-
		5	0	-	-	-	-	-	-
		6	0	-	-	-	-	-	-
		7	0	-	-	-	-	-	-
		8	0	-	-	-	-	-	-
		9	0	-	-	-	-	-	-
		10	0	-	-	-	-	-	-
	1	11	0	-	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-	-
		13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
	5	16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
		18	0	-	-	-	-	-	-
		19	0	-	-	-	-	-	-
		20	0	-	-	-	-	-	-
	25	21	0	-	-	-	-	-	-
		22	0	-	-	-	-	-	-
		23	0	-	-	-	-	-	-
		24	0	-	-	-	-	-	-
		25	0	-	-	-	-	-	-
		26	0	-	-	-	-	-	-
		27	0	-	-	-	-	-	-
		28	0	-	-	-	-	-	-
		29	0	-	-	-	-	-	-
		30	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-20 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Female	Vehicle control	31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
		35	0	-	-	-	-	-	-
		36	0	-	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-	-
		40	0	-	-	-	-	-	-
	1	41	0	-	-	-	-	-	-
		42	0	-	-	-	-	-	-
		43	0	-	-	-	-	-	-
		44	0	-	-	-	-	-	-
		45	0	-	-	-	-	-	-
	5	46	0	-	-	-	-	-	-
		47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
	25	51	0	-	-	-	-	-	-
		52	0	-	-	-	-	-	-
		53	0	-	-	-	-	-	-
		54	0	-	-	-	-	-	-
		55	0	-	-	-	-	-	-
		56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-21 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	Vehicle control	1	0	-	-	-	-	-	-
		2	0	-	-	-	-	-	-
		3	0	-	-	-	-	-	-
		4	0	-	-	-	-	-	-
		5	0	-	-	-	-	-	-
		6	0	-	-	-	-	-	-
		7	0	-	-	-	-	-	-
		8	0	-	-	-	-	-	-
		9	0	-	-	-	-	-	-
		10	0	-	-	-	-	-	-
	1	11	0	-	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-	-
		13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
	5	16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
		18	0	-	-	-	-	-	-
		19	0	-	-	-	-	-	-
		20	0	-	-	-	-	-	-
	25	21	0	-	-	-	-	-	-
		22	0	-	-	-	-	-	-
		23	0	-	-	-	-	-	-
		24	0	-	-	-	-	-	-
		25	0	-	-	-	-	-	-
		26	0	-	-	-	-	-	-
		27	0	-	-	-	-	-	-
		28	0	-	-	-	-	-	-
		29	0	-	-	-	-	-	-
		30	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-22 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Female	Vehicle control	31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
		35	0	-	-	-	-	-	-
		36	0	-	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-	-
		40	0	-	-	-	-	-	-
	1	41	0	-	-	-	-	-	-
		42	0	-	-	-	-	-	-
		43	0	-	-	-	-	-	-
		44	0	-	-	-	-	-	-
		45	0	-	-	-	-	-	-
	5	46	0	-	-	-	-	-	-
		47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
	25	51	0	-	-	-	-	-	-
		52	0	-	-	-	-	-	-
		53	0	-	-	-	-	-	-
		54	0	-	-	-	-	-	-
		55	0	-	-	-	-	-	-
		56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-23 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	Vehicle control	1	0	-	-	-	-	-	-
		2	0	-	-	-	-	-	-
		3	0	-	-	-	-	-	-
		4	0	-	-	-	-	-	-
		5	0	-	-	-	-	-	-
		6	0	-	-	-	-	-	-
		7	0	-	-	-	-	-	-
		8	0	-	-	-	-	-	-
		9	0	-	-	-	-	-	-
		10	0	-	-	-	-	-	-
	1	11	0	-	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-	-
		13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
	5	16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
		18	0	-	-	-	-	-	-
		19	0	-	-	-	-	-	-
		20	0	-	-	-	-	-	-
	25	21	0	-	-	-	-	-	-
		22	0	-	-	-	-	-	-
		23	0	-	-	-	-	-	-
		24	0	-	-	-	-	-	-
		25	0	-	-	-	-	-	-
		26	0	-	-	-	-	-	-
		27	0	-	-	-	-	-	-
		28	0	-	-	-	-	-	-
		29	0	-	-	-	-	-	-
		30	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-24 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Female	Vehicle control	31	0	-	-	-	-	-	-
		32	0	-	-	-	-	-	-
		33	0	-	-	-	-	-	-
		34	0	-	-	-	-	-	-
		35	0	-	-	-	-	-	-
		36	0	-	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-	-
		40	0	-	-	-	-	-	-
	1	41	0	-	-	-	-	-	-
		42	0	-	-	-	-	-	-
		43	0	-	-	-	-	-	-
		44	0	-	-	-	-	-	-
		45	0	-	-	-	-	-	-
	5	46	0	-	-	-	-	-	-
		47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
	25	51	0	-	-	-	-	-	-
		52	0	-	-	-	-	-	-
		53	0	-	-	-	-	-	-
		54	0	-	-	-	-	-	-
		55	0	-	-	-	-	-	-
		56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-25 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	Vehicle control	6	0	-	-	-	-	-	-
		7	0	-	-	-	-	-	-
		8	0	-	-	-	-	-	-
		9	0	-	-	-	-	-	-
		10	0	-	-	-	-	-	-
	25	26	0	-	-	-	-	-	-
		27	0	-	-	-	-	-	-
		28	0	-	-	-	-	-	-
		29	0	-	-	-	-	-	-
		30	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-26 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Female	Vehicle control	36	0	-	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-	-
		40	0	-	-	-	-	-	-
	25	56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-27 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Male	Vehicle control	6	0	-	-	-	-	-	-
		7	0	-	-	-	-	-	-
		8	0	-	-	-	-	-	-
		9	0	-	-	-	-	-	-
		10	0	-	-	-	-	-	-
	25	26	0	-	-	-	-	-	-
		27	0	-	-	-	-	-	-
		28	0	-	-	-	-	-	-
		29	0	-	-	-	-	-	-
		30	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-28 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations						
			Muscle tone	Subnormal temperature	Piloerection	Staining hair	Unkempt hair	Paleness	Reddening
Female	Vehicle control	36	0	-	-	-	-	-	-
		37	0	-	-	-	-	-	-
		38	0	-	-	-	-	-	-
		39	0	-	-	-	-	-	-
		40	0	-	-	-	-	-	-
	25	56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

Addendum 2-29 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	Vehicle control	1	-	-	-	0	-	-
		2	-	-	-	0	-	-
		3	-	-	-	0	-	-
		4	-	-	-	0	-	-
		5	-	-	-	0	-	-
		6	-	-	-	0	-	-
		7	-	-	-	0	-	-
		8	-	-	-	0	-	-
		9	-	-	-	0	-	-
		10	-	-	-	0	-	-
	1	11	-	-	-	0	-	-
		12	-	-	-	0	-	-
		13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
	5	16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
		18	-	-	-	0	-	-
		19	-	-	-	0	-	-
		20	-	-	-	0	-	-
	25	21	-	-	-	0	-	-
		22	-	-	-	0	-	-
		23	-	-	-	0	-	-
		24	-	-	-	0	-	-
		25	-	-	-	0	-	-
		26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-30 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Female	Vehicle control	31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
		35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	1	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	5	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
	25	51	-	-	-	0	-	-
		52	-	-	-	0	-	-
		53	-	-	-	0	-	-
		54	-	-	-	0	-	-
		55	-	-	-	0	-	-
		56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-31 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	Vehicle control	1	-	-	-	0	-	-
		2	-	-	-	0	-	-
		3	-	-	-	0	-	-
		4	-	-	-	0	-	-
		5	-	-	-	0	-	-
		6	-	-	-	0	-	-
		7	-	-	-	0	-	-
		8	-	-	-	0	-	-
		9	-	-	-	0	-	-
		10	-	-	-	0	-	-
	1	11	-	-	-	0	-	-
		12	-	-	-	0	-	-
		13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
	5	16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
		18	-	-	-	0	-	-
		19	-	-	-	0	-	-
		20	-	-	-	0	-	-
	25	21	-	-	-	0	-	-
		22	-	-	-	0	-	-
		23	-	-	-	0	-	-
		24	-	-	-	0	-	-
		25	-	-	-	0	-	-
		26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-32 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Female	Vehicle control	31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
		35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	1	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	5	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
	25	51	-	-	-	0	-	-
		52	-	-	-	0	-	-
		53	-	-	-	0	-	-
		54	-	-	-	0	-	-
		55	-	-	-	0	-	-
		56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-33 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	Vehicle control	1	-	-	-	0	-	-
		2	-	-	-	0	-	-
		3	-	-	-	0	-	-
		4	-	-	-	0	-	-
		5	-	-	-	0	-	-
		6	-	-	-	0	-	-
		7	-	-	-	0	-	-
		8	-	-	-	0	-	-
		9	-	-	-	0	-	-
		10	-	-	-	0	-	-
	1	11	-	-	-	0	-	-
		12	-	-	-	0	-	-
		13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
	5	16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
		18	-	-	-	0	-	-
		19	-	-	-	0	-	-
		20	-	-	-	0	-	-
	25	21	-	-	-	0	-	-
		22	-	-	-	0	-	-
		23	-	-	-	0	-	-
		24	-	-	-	0	-	-
		25	-	-	-	0	-	-
		26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-34 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Female	Vehicle control	31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
		35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	1	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	5	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
	25	51	-	-	-	0	-	-
		52	-	-	-	0	-	-
		53	-	-	-	0	-	-
		54	-	-	-	0	-	-
		55	-	-	-	0	-	-
		56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-35 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	Vehicle control	1	-	-	-	0	-	-
		2	-	-	-	0	-	-
		3	-	-	-	0	-	-
		4	-	-	-	0	-	-
		5	-	-	-	0	-	-
		6	-	-	-	0	-	-
		7	-	-	-	0	-	-
		8	-	-	-	0	-	-
		9	-	-	-	0	-	-
		10	-	-	-	0	-	-
	1	11	-	-	-	0	-	-
		12	-	-	-	0	-	-
		13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
	5	16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
		18	-	-	-	0	-	-
		19	-	-	-	0	-	-
		20	-	-	-	0	-	-
	25	21	-	-	-	0	-	-
		22	-	-	-	0	-	-
		23	-	-	-	0	-	-
		24	-	-	-	0	-	-
		25	-	-	-	0	-	-
		26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-36 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Female	Vehicle control	31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
		35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	1	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	5	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
	25	51	-	-	-	0	-	-
		52	-	-	-	0	-	-
		53	-	-	-	0	-	-
		54	-	-	-	0	-	-
		55	-	-	-	0	-	-
		56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-37 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	Vehicle control	1	-	-	-	0	-	-
		2	-	-	-	0	-	-
		3	-	-	-	0	-	-
		4	-	-	-	0	-	-
		5	-	-	-	0	-	-
		6	-	-	-	0	-	-
		7	-	-	-	0	-	-
		8	-	-	-	0	-	-
		9	-	-	-	0	-	-
		10	-	-	-	0	-	-
	1	11	-	-	-	0	-	-
		12	-	-	-	0	-	-
		13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
	5	16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
		18	-	-	-	0	-	-
		19	-	-	-	0	-	-
		20	-	-	-	0	-	-
	25	21	-	-	-	0	-	-
		22	-	-	-	0	-	-
		23	-	-	-	0	-	-
		24	-	-	-	0	-	-
		25	-	-	-	0	-	-
		26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-38 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Female	Vehicle control	31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
		35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	1	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	5	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
	25	51	-	-	-	0	-	-
		52	-	-	-	0	-	-
		53	-	-	-	0	-	-
		54	-	-	-	0	-	-
		55	-	-	-	0	-	-
		56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-39 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	Vehicle control	6	-	-	-	0	-	-
		7	-	-	-	0	-	-
		8	-	-	-	0	-	-
		9	-	-	-	0	-	-
		10	-	-	-	0	-	-
	25	26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-40 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Female	Vehicle control	36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	25	56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	+
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-41 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Male	Vehicle control	6	-	-	-	0	-	-
		7	-	-	-	0	-	-
		8	-	-	-	0	-	-
		9	-	-	-	0	-	-
		10	-	-	-	0	-	-
	25	26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-42 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	Secretion
Female	Vehicle control	36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	25	56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Addendum 2-43 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	Vehicle control	1	0	0	0	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

Addendum 2-44 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-45 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	Vehicle control	1	0	0	0	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	+1	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

Addendum 2-46 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	+1	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	+1	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	+1	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	+1	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-47 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	Vehicle control	1	0	0	0	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

Addendum 2-48 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	+1	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-49 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	Vehicle control	1	0	0	0	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	+1	0	-	-
		13	0	+1	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	+1	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	+1	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

Addendum 2-50 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	+1	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	+1	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	+1	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	-1	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	+1	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-51 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	Vehicle control	1	0	-1	0	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	-1	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	+1	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

Addendum 2-52 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	+1	0	-	-
		33	0	+1	0	-	-
		34	0	+1	0	-	-
		35	0	+1	0	-	-
		36	0	+1	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	+1	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	+1	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	+1	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-53 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	Vehicle control	6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	25	26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	+1	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

Addendum 2-54 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	25	56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	+1	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-55 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Male	Vehicle control	6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	25	26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

Addendum 2-56 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	25	56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	+1	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-57 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	Vehicle control	1	0	0	0	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	0	4	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	1	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	6	-	-
		9	0	0	2	-	-
		10	0	2	0	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	2	2	-	-
		14	0	0	8	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	1	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	4	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	1	0	-	-
		22	0	0	2	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	1	1	-	-
		25	0	3	1	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	3	-	-
		30	0	1	0	-	-

Addendum 2-58 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	1	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	1	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	1	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	5	-	-
	1	41	0	0	1	-	-
		42	0	0	1	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	1	1	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	1	-	-
		55	0	0	3	-	-
		56	0	1	2	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	1	-	-

Addendum 2-59 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	Vehicle control	1	0	1	1	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	2	4	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	6	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	6	-	-
		9	0	1	3	-	-
		10	0	0	1	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	2	-	-
		15	0	0	4	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	3	-	-
		19	0	1	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	1	0	-	-
		22	0	0	2	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	4	-	-
		25	0	1	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	1	1	-	-
		29	0	0	2	-	-
		30	0	1	4	-	-

Addendum 2-60 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	2	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	1	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	1	-	-
		55	0	0	4	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-61 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	Vehicle control	1	0	2	8	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	0	2	-	-
		4	0	0	1	-	-
		5	0	0	3	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	2	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	6	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	1	1	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	1	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	4	-	-
		25	0	1	7	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	1	-	-

Addendum 2-62 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	1	-	-
	1	41	0	0	1	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	1	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	1	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	8	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	2	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	2	-	-

Addendum 2-63 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	Vehicle control	1	0	1	1	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	0	5	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	1	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	1	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	3	2	-	-
		20	0	1	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	2	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	2	-	-

Addendum 2-64 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	2	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-65 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	Vehicle control	1	0	2	1	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	2	1	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	1	11	0	0	1	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	1	-	-
		19	0	2	3	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	1	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	2	-	-

Addendum 2-66 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	2	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	4	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-67 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	Vehicle control	6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	1	-	-
		10	0	0	0	-	-
	25	26	0	0	4	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	1	-	-
		30	0	0	7	-	-

Addendum 2-68 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Female	Vehicle control	36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	25	56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 2-69 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	Vehicle control	6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	1	-	-
		10	0	0	0	-	-
	25	26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	2	-	-

Addendum 2-70 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Female	Vehicle control	36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	25	56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Addendum 3-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Reflex of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Sensorimotor function				
			Approach contact/ touch response	Pinna response	Pain response (tail pinch)	Pupillary reflex	Air righting reflex
Male	Vehicle control	1	0	0	0	+	+
		2	0	0	0	+	+
		3	0	0	0	+	+
		4	0	0	0	+	+
		5	0	0	0	+	+
		6	0	0	0	+	+
		7	0	0	0	+	+
		8	0	0	0	+	+
		9	0	0	0	+	+
		10	0	0	0	+	+
	1	11	0	0	0	+	+
		12	0	0	0	+	+
		13	0	0	0	+	+
		14	0	0	0	+	+
		15	0	0	0	+	+
	5	16	0	0	0	+	+
		17	0	0	0	+	+
		18	0	0	0	+	+
		19	0	0	0	+	+
		20	0	0	0	+	+
	25	21	0	0	0	+	+
		22	0	0	0	+	+
		23	0	0	0	+	+
		24	0	0	0	+	+
		25	0	0	0	+	+
		26	0	0	0	+	+
		27	0	0	0	+	+
		28	0	0	0	+	+
		29	0	0	0	+	+
		30	0	0	0	+	+

Addendum 3-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Reflex of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Sensorimotor function				
			Approach contact/ touch response	Pinna response	Pain response (tail pinch)	Pupillary reflex	Air righting reflex
Female	Vehicle control	31	0	0	0	+	+
		32	0	0	0	+	+
		33	0	0	0	+	+
		34	0	0	0	+	+
		35	0	0	0	+	+
		36	0	0	0	+	+
		37	0	0	0	+	+
		38	0	0	0	+	+
		39	0	0	0	+	+
		40	0	0	0	+	+
	1	41	0	0	0	+	+
		42	0	0	0	+	+
		43	0	0	0	+	+
		44	0	0	0	+	+
		45	0	0	0	+	+
	5	46	0	0	0	+	+
		47	0	0	0	+	+
		48	0	0	0	+	+
		49	0	0	0	+	+
		50	0	0	0	+	+
	25	51	0	0	0	+	+
		52	0	0	0	+	+
		53	0	0	0	+	+
		54	0	0	0	+	+
		55	0	0	0	+	+
		56	0	0	0	+	+
		57	0	0	0	+	+
		58	0	0	0	+	+
		59	0	0	0	+	+
		60	0	0	0	+	+

Addendum 4-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Grip strength of individual animals (week 4)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Forelimb (g)			Hindlimb (g)		
			Trial 1	Trial 2	Mean	Trial 1	Trial 2	Mean
Male	Vehicle control	1	466	545	506	477	429	453
		2	176	325	251	305	514	410
		3	337	288	313	266	247	257
		4	312	475	394	395	432	414
		5	285	288	287	316	498	407
		6	272	307	290	458	358	408
		7	182	207	195	509	489	499
		8	493	408	451	337	483	410
		9	281	469	375	364	328	346
		10	314	548	431	391	647	519
	1	11	287	359	323	562	412	487
		12	361	555	458	316	495	406
		13	361	286	324	228	495	362
		14	224	403	314	546	608	577
		15	179	189	184	427	376	402
	5	16	251	530	391	509	604	557
		17	221	267	244	473	418	446
		18	210	262	236	341	270	306
		19	371	355	363	390	457	424
		20	586	261	424	467	632	550
	25	21	171	285	228	301	415	358
		22	208	277	243	239	292	266
		23	566	575	571	346	481	414
		24	274	297	286	494	449	472
		25	345	445	395	468	424	446
		26	475	469	472	323	644	484
		27	299	433	366	445	334	390
		28	354	349	352	301	366	334
		29	436	533	485	638	599	619
		30	487	565	526	419	653	536

Addendum 4-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Grip strength of individual animals (week 4)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Forelimb (g)			Hindlimb (g)		
			Trial 1	Trial 2	Mean	Trial 1	Trial 2	Mean
Female	Vehicle control	31	348	331	340	486	601	544
		32	361	512	437	496	535	516
		33	569	393	481	529	662	596
		34	235	234	235	524	446	485
		35	219	195	207	397	464	431
		36	319	454	387	559	442	501
		37	234	204	219	497	604	551
		38	264	312	288	366	554	460
		39	423	364	394	518	429	474
		40	285	229	257	325	439	382
	1	41	343	409	376	453	552	503
		42	270	215	243	472	489	481
		43	277	412	345	329	362	346
		44	187	234	211	310	400	355
		45	415	425	420	508	538	523
	5	46	405	314	360	545	507	526
		47	325	274	300	625	507	566
		48	199	399	299	436	501	469
		49	302	326	314	413	515	464
		50	373	298	336	383	315	349
	25	51	329	442	386	463	525	494
		52	211	170	191	573	501	537
		53	305	269	287	394	459	427
		54	376	272	324	534	651	593
		55	384	358	371	579	619	599
		56	193	190	192	344	296	320
		57	259	319	289	317	416	367
		58	325	612	469	500	429	465
		59	210	249	230	456	574	515
		60	359	329	344	575	640	608

Addendum 5-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Motor activity of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Interval (min)						
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total
Male	Vehicle control	1	2866	2893	2179	824	2067	2411	13240
		2	5051	3540	2805	1560	761	1213	14930
		3	678	3280	2630	917	419	1999	9923
		4	5595	5358	2214	455	693	384	14699
		5	3459	3142	2285	2710	1404	2092	15092
		6	5023	4486	2285	2310	1474	2037	17615
		7	4929	3661	2001	2132	966	1548	15237
		8	2138	3248	1474	1989	931	2473	12253
		9	4357	4675	2606	2183	2000	3314	19135
		10	4327	4081	1686	2670	3303	1943	18010
	1	11	4527	3806	3059	786	1148	2428	15754
		12	5507	3600	2953	1974	1436	1875	17345
		13	4968	5665	2454	1098	58	6	14249
		14	4480	2452	846	433	805	3516	12532
		15	5643	1563	751	2354	3133	1191	14635
	5	16	5866	4109	3442	1959	2754	2772	20902
		17	5348	5411	2655	792	910	3030	18146
		18	4181	3642	3451	2026	1929	1994	17223
		19	7966	5718	1408	2086	267	16	17461
		20	4017	2574	959	565	2810	2845	13770
	25	21	5187	4035	2597	791	281	573	13464
		22	3742	1575	1348	215	67	859	7806
		23	6140	5022	3435	1648	1850	2830	20925
		24	3751	3421	1630	40	1578	28	10448
		25	2382	4373	999	2090	1239	2587	13670
		26	6137	4851	3861	1435	127	1179	17590
		27	1604	2021	231	31	839	403	5129
		28	5423	5009	4191	2624	4141	2885	24273
		29	5987	4593	3487	1917	2640	2784	21408
		30	236	2998	2913	3088	1960	1327	12522

Addendum 5-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841

Motor activity of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Interval (min)						
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total
Female	Vehicle control	31	6895	5854	8904	4935	2286	4265	33139
		32	7802	7253	5942	5830	6087	4822	37736
		33	4841	856	275	928	61	22	6983
		34	7294	4959	4621	3558	4208	3702	28342
		35	5622	3914	4295	4270	2140	2322	22563
		36	5001	2241	2517	2303	1978	2526	16566
		37	4033	2345	265	1696	1749	47	10135
		38	6655	5862	5743	4628	4321	2345	29554
		39	6010	3051	2512	2762	2726	1784	18845
		40	6695	4180	361	12	3674	2897	17819
	1	41	4857	1954	1152	868	3864	2364	15059
		42	7739	4884	2335	3736	4262	2683	25639
		43	4447	2810	1918	3157	2170	1222	15724
		44	4676	1467	2086	3745	1408	711	14093
		45	5171	3699	1587	4678	2209	1375	18719
	5	46	4842	2729	1273	839	3168	3138	15989
		47	6119	2708	377	3499	2613	553	15869
		48	5119	1694	2473	1491	174	7	10958
		49	5136	1072	1751	3308	1654	2940	15861
		50	5383	4006	1507	1205	1230	12	13343
	25	51	5242	2730	2335	607	1286	920	13120
		52	6262	4015	3291	3312	2471	2648	21999
		53	5001	2077	3006	2804	467	3336	16691
		54	5430	1752	3522	2069	952	64	13789
		55	4934	3041	725	2120	84	4	10908
		56	4594	2536	1889	1208	2478	1814	14519
		57	6023	3298	3282	3061	2177	1948	19789
		58	3195	38	90	154	386	782	4645
		59	6560	4298	3746	3317	846	2332	21099
		60	5879	6074	5255	6227	5727	1063	30225

Addendum 6-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals(g)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period								
			-2	1	3	8	12	17	21	26	28 (days)
Male	Vehicle control	1	131.3	150.6	164.5	209.8	247.9	283.5	319.6	349.6	363.0
		2	131.1	149.8	165.7	210.2	248.0	283.3	313.1	337.1	346.4
		3	135.1	148.3	162.3	195.2	228.4	262.7	293.2	310.1	317.9
		4	122.7	140.1	154.2	192.2	226.8	261.1	289.4	311.4	319.5
		5	126.8	142.8	153.2	193.6	228.3	259.7	282.5	308.7	316.7
		6	130.4	145.2	158.6	208.9	244.8	290.1	329.2	363.8	376.1
		7	133.0	152.0	172.3	222.1	258.9	296.3	325.6	360.0	370.4
		8	135.1	156.1	172.5	228.3	273.1	319.0	356.1	387.6	395.9
		9	127.8	144.3	156.1	191.8	218.3	240.5	257.4	273.4	273.7
		10	125.0	143.3	153.9	190.8	218.7	244.7	268.5	296.4	302.2
	1	11	123.1	137.1	148.3	186.3	219.4	250.1	279.3	304.4	315.6
		12	133.7	152.4	170.3	215.2	247.6	288.7	322.1	360.4	370.3
		13	129.3	141.0	153.1	191.0	219.9	252.7	277.5	294.6	302.9
		14	136.0	150.5	165.5	213.2	252.0	286.6	310.2	335.8	343.2
		15	125.1	145.6	157.1	197.1	228.2	261.0	287.8	302.0	310.4
	5	16	133.9	148.1	158.4	203.9	231.4	268.7	293.9	316.2	320.8
		17	129.5	149.6	162.7	203.7	235.2	267.0	293.0	316.3	321.8
		18	136.3	157.2	173.1	214.3	253.8	289.1	321.7	350.4	354.8
		19	127.6	145.4	157.3	197.3	228.9	262.8	287.6	310.0	315.6
		20	121.0	138.3	150.5	178.3	201.7	221.8	240.2	256.2	262.5
	25	21	129.8	145.2	160.6	200.4	228.0	264.3	303.3	332.8	343.1
		22	122.7	138.0	153.0	184.7	208.7	236.6	261.3	287.8	297.4
		23	132.4	148.6	164.0	202.4	233.0	270.2	303.5	334.3	344.1
		24	126.7	144.1	156.3	195.1	229.7	259.7	279.9	299.0	304.4
		25	135.8	154.0	172.1	211.5	238.2	266.1	283.8	300.7	305.3
		26	123.4	141.4	157.5	201.3	240.1	276.6	310.7	341.2	352.0
		27	128.5	145.1	159.9	200.2	233.1	265.2	294.1	317.8	326.1
		28	131.8	147.3	159.5	198.3	231.2	276.1	310.5	340.7	348.8
		29	136.5	156.6	175.1	228.0	270.2	309.8	343.9	378.9	393.5
		30	126.7	143.7	159.9	196.7	228.6	258.6	285.0	307.3	310.9

Addendum 6-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals(g)

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period								
			−2	1	3	8	12	17	21	26	28 (days)
Female	Vehicle control	31	116.8	129.9	136.3	159.8	174.1	191.4	202.5	210.6	221.8
		32	119.6	133.8	146.9	175.1	186.8	198.8	210.3	224.2	225.6
		33	113.4	127.1	133.6	154.3	170.0	183.6	197.9	209.0	210.7
		34	108.6	123.2	126.7	135.8	145.3	158.9	170.4	184.3	190.8
		35	118.0	130.9	145.3	168.2	186.5	192.9	203.3	223.9	234.2
		36	119.7	135.6	143.5	166.1	189.4	207.3	222.4	233.9	237.1
		37	115.3	125.4	136.1	154.5	168.0	176.6	188.1	202.9	205.8
		38	113.2	126.6	129.9	147.9	159.9	181.0	193.7	212.4	218.3
		39	112.3	123.1	134.2	159.2	177.6	192.9	206.6	225.9	222.7
		40	117.0	126.2	136.1	156.9	165.3	176.9	186.3	202.7	206.6
	1	41	117.6	129.7	141.8	153.3	163.0	179.6	187.7	198.6	209.8
		42	112.8	130.7	140.8	166.7	179.8	196.7	211.3	220.0	217.3
		43	120.4	137.7	148.3	170.9	187.9	211.7	225.8	238.4	244.1
		44	110.1	124.0	129.3	144.0	154.8	158.2	171.6	183.4	192.8
		45	113.7	128.5	135.3	159.9	178.7	193.7	207.6	221.1	235.4
	5	46	117.6	130.1	142.8	164.4	178.9	189.7	205.1	215.4	217.0
		47	118.3	131.0	142.9	165.2	177.8	188.8	203.5	220.1	211.2
		48	112.1	122.9	130.4	144.6	147.9	153.0	157.4	168.1	171.5
		49	114.2	129.1	137.5	162.0	177.7	190.7	209.9	223.8	229.3
		50	113.7	128.6	140.5	160.1	175.9	190.4	196.6	206.5	204.7
	25	51	114.0	126.3	136.1	163.4	182.2	195.8	209.7	220.7	230.4
		52	109.8	123.2	133.4	161.0	176.2	190.8	204.0	216.6	219.5
		53	116.8	130.6	143.0	167.5	175.1	184.6	194.8	209.4	207.4
		54	113.4	126.7	133.6	149.6	161.8	170.5	178.7	193.7	194.5
		55	118.0	128.1	135.0	156.1	175.9	187.1	202.1	211.7	219.9
		56	108.7	119.4	128.5	146.3	152.1	160.1	165.9	174.9	184.0
		57	114.3	124.3	130.6	146.2	157.7	172.4	180.4	195.4	192.9
		58	120.9	135.7	144.5	165.5	177.6	182.2	190.4	202.3	212.7
		59	117.7	135.7	149.5	177.0	190.3	197.0	212.9	233.6	236.2
		60	112.5	127.7	138.4	171.1	189.6	203.7	214.4	217.4	226.0

Addendum 6-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights of individual animals(g)

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Recovery period 1	5	10	14 (days)
Male	Vehicle control	6	378.7	403.0	426.2	449.7
		7	376.3	389.3	399.2	419.7
		8	401.9	423.1	448.0	467.3
		9	274.5	290.0	308.2	324.9
		10	306.4	328.8	349.8	367.9
	25	26	354.1	378.9	406.1	432.7
		27	330.3	343.9	370.9	385.0
		28	356.2	367.1	394.1	415.2
		29	398.2	414.1	432.6	457.5
		30	316.7	326.9	349.4	366.5
Female	Vehicle control	36	240.4	250.4	253.9	263.8
		37	204.5	211.7	217.0	228.4
		38	222.8	236.4	239.0	246.1
		39	225.6	235.5	240.3	253.3
		40	211.5	223.4	225.8	241.0
	25	56	184.6	192.5	195.1	203.6
		57	197.0	207.4	213.5	217.3
		58	209.7	222.3	227.3	237.6
		59	233.9	246.5	247.9	263.0
		60	233.8	233.1	231.6	242.7

Addendum 7-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food intakes of individual animals(g/rat/day)

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period 1	3	8	15	22	28 (days)
Male	Vehicle control	1	18.4	18.2	21.2	20.6	20.0	18.7
		2	18.8	19.2	22.5	22.2	20.7	18.6
		3	17.1	18.6	19.1	19.2	19.6	17.0
		4	17.8	17.8	19.6	19.6	19.3	17.4
		5	18.3	17.7	20.8	21.8	20.7	19.3
		6	18.1	18.1	21.9	22.7	24.3	23.0
		7	19.0	22.4	24.2	22.9	21.2	21.0
		8	19.6	21.2	24.1	24.5	24.1	21.9
		9	18.2	17.4	19.1	17.9	16.6	14.6
		10	18.6	18.5	20.2	19.0	18.4	18.1
	1	11	16.1	16.6	18.8	18.4	19.2	17.5
		12	18.8	20.6	23.4	22.1	22.7	21.6
		13	17.9	18.1	20.2	19.7	18.4	16.2
		14	17.5	19.7	22.7	22.6	20.3	18.6
		15	18.7	18.5	20.4	20.4	20.3	17.9
	5	16	17.8	17.4	20.9	19.2	19.4	16.9
		17	20.3	17.5	20.6	19.8	19.4	17.0
		18	20.5	20.7	22.2	22.4	22.8	19.4
		19	18.4	17.0	20.1	19.4	19.6	18.1
		20	17.5	17.0	17.8	16.2	14.1	14.2
	25	21	18.9	21.4	21.8	19.3	21.0	20.3
		22	17.0	18.2	19.3	17.4	17.7	17.2
		23	20.2	20.9	21.7	22.1	22.2	21.1
		24	18.6	18.2	21.4	19.9	17.4	15.3
		25	21.0	22.4	23.2	19.8	18.7	16.9
		26	18.2	19.4	21.4	22.0	22.2	20.9
		27	19.1	20.4	22.0	21.3	20.3	18.4
		28	19.1	19.3	21.3	21.0	22.6	20.6
		29	22.5	24.3	25.8	24.6	25.5	24.3
		30	18.8	19.8	20.7	20.2	19.2	17.4

Addendum 7-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food intakes of individual animals(g/rat/day)

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period 1	3	8	15	22	28 (days)
Female	Vehicle control	31	16.5	17.7	17.0	13.7	13.6	13.9
		32	16.6	17.7	17.8	13.3	13.2	14.2
		33	15.3	13.2	15.2	13.6	13.9	12.6
		34	14.4	13.4	13.1	12.3	12.2	13.9
		35	16.6	17.5	17.0	15.2	14.1	15.3
		36	17.1	15.9	16.5	15.2	13.9	13.0
		37	14.9	15.1	14.4	12.5	11.9	11.9
		38	15.6	14.5	14.1	13.3	14.4	14.2
		39	13.8	14.3	15.5	13.1	12.4	12.6
		40	15.3	14.5	15.0	12.6	11.0	12.5
	1	41	17.2	18.0	15.2	13.7	12.5	13.3
		42	17.2	16.2	17.5	15.2	12.6	11.9
		43	18.1	17.7	17.2	16.4	16.3	14.2
		44	15.2	15.9	14.5	11.5	12.5	13.6
		45	16.2	14.4	16.0	14.1	13.9	15.1
	5	46	16.0	17.7	16.8	14.4	13.4	13.0
		47	14.9	15.1	15.0	12.1	11.9	12.8
		48	13.4	14.1	13.4	9.8	10.0	10.9
		49	15.2	16.6	17.6	16.2	14.3	13.9
		50	16.3	14.9	14.7	13.5	11.8	10.6
	25	51	15.6	16.4	16.3	15.7	14.9	15.3
		52	15.8	16.5	17.1	14.1	14.2	12.9
		53	15.5	16.5	17.5	12.9	11.5	11.4
		54	16.4	16.1	13.9	12.3	11.7	12.3
		55	15.7	14.7	15.3	14.1	14.6	14.2
		56	14.5	15.1	16.0	12.2	10.7	11.6
		57	15.5	13.9	14.3	12.9	11.8	11.9
		58	16.9	16.0	15.3	12.9	11.9	12.5
		59	17.9	20.1	20.3	14.1	14.7	15.7
		60	16.7	16.8	19.0	15.2	14.3	14.3

Addendum 7-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841
Food intakes of individual animals(g/rat/day)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Recovery period 4	8	14 (days)
Male	Vehicle control	6	25.9	25.7	28.3
		7	20.3	21.8	24.6
		8	23.5	25.9	27.6
		9	17.5	20.8	22.5
		10	21.7	22.7	24.8
	25	26	24.5	25.8	29.3
		27	20.0	22.9	25.3
		28	22.3	22.9	26.9
		29	24.2	25.3	27.3
		30	20.0	20.5	23.9
Female	Vehicle control	36	16.2	17.1	18.9
		37	16.1	13.8	15.6
		38	17.2	18.8	19.5
		39	17.1	17.4	17.8
		40	15.1	17.3	16.8
	25	56	12.3	15.8	17.1
		57	14.5	16.0	15.8
		58	15.2	17.5	18.1
		59	19.7	19.0	20.2
		60	16.6	17.5	18.7

Addendum 8-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	RBC ($\times 10^4/\mu L$)	WBC ($\times 10^2/\mu L$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Platelet ($\times 10^4/\mu L$)	Reticulo (%)	P T (sec)	APTT (sec)
Male	Vehicle control	1	735	110	14.9	44.2	60.2	20.2	33.6	96.7	3.4	17.5	26.0
		2	743	112	14.8	45.1	60.7	19.9	32.8	89.9	2.4	16.2	27.6
		3	780	145	16.0	47.7	61.2	20.5	33.4	88.2	2.9	18.6	31.3
		4	769	101	15.1	45.7	59.4	19.6	33.0	101.9	2.4	22.4	31.9
		5	833	119	15.7	47.4	56.9	18.9	33.2	92.4	2.9	15.0	25.8
		Recovery											
		6	790	112	15.5	45.7	57.9	19.6	33.9	88.8	2.8	16.1	27.6
		7	805	117	15.7	46.6	57.8	19.5	33.7	96.2	2.0	21.0	30.8
		8	752	83	14.8	43.7	58.1	19.7	33.8	95.0	2.2	20.8	34.6
		9	846	89	15.9	46.5	54.9	18.7	34.1	98.2	2.0	22.0	32.8
		10	802	107	16.1	48.2	60.1	20.1	33.4	93.7	2.2	15.6	25.1
	1	11	731	143	14.8	44.2	60.4	20.2	33.5	101.0	2.6	14.3	25.6
		12	701	138	15.3	46.0	65.6	21.8	33.3	85.3	3.8	14.1	23.9
		13	767	108	15.7	46.6	60.7	20.4	33.6	92.9	2.0	15.9	27.7
		14	815	85	15.6	46.9	57.5	19.1	33.3	87.5	1.9	23.1	29.9
		15	764	62	14.9	44.2	57.8	19.5	33.7	90.9	2.1	20.0	31.3
	5	16	731	144	15.0	44.6	61.0	20.5	33.6	95.8	2.2	19.9	34.1
		17	739	141	15.2	45.3	61.3	20.5	33.5	89.6	2.5	18.0	30.6
		18	806	138	16.2	48.1	59.6	20.1	33.7	97.0	2.6	16.0	28.3
		19	764	101	15.2	44.9	58.7	19.8	33.8	104.5	2.4	17.5	34.6
		20	763	100	15.0	45.3	59.4	19.6	33.0	97.9	2.2	20.7	28.7
	25	21	744	84	15.4	45.6	61.2	20.7	33.8	95.9	3.2	16.7	26.6
		22	751	127	14.8	44.2	58.8	19.7	33.5	93.1	3.2	15.5	27.1
		23	771	152	15.1	44.3	57.4	19.6	34.1	97.2	3.3	14.6	23.0
		24	817	135	15.4	46.3	56.6	18.9	33.4	101.5	2.6	16.8	27.5
		25	801	123	15.6	46.6	58.2	19.5	33.5	101.2	2.0	15.5	25.3
		Recovery											
		26	772	168	14.8	43.1	55.8	19.2	34.3	114.7	3.1	23.7	28.6
		27	788	92	15.9	46.5	58.9	20.1	34.2	80.5	2.7	18.4	31.6
		28	803	148	15.3	44.7	55.7	19.0	34.2	117.2	2.8	18.8	30.8
		29	818	109	15.8	47.4	57.9	19.3	33.4	112.8	2.1	21.0	32.6
		30	788	102	15.3	45.5	57.7	19.4	33.7	89.8	2.5	17.4	27.1

Addendum 8-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	RBC (x10⁴/μL)	WBC (x10²/μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Platelet (x10⁴/μL)	Reticulo (%)	P T (sec)	APTT (sec)
Female	Vehicle control	31	855	57	16.4	48.7	56.9	19.2	33.7	112.7	2.1	14.5	21.5
		32	798	61	15.6	46.8	58.6	19.6	33.4	102.4	1.4	14.4	25.9
		33	682	149	14.2	41.7	61.1	20.8	34.0	113.1	2.9	14.4	22.4
		34	796	85	15.3	46.3	58.2	19.2	32.9	98.1	2.6	13.5	26.3
		35	802	90	15.4	45.3	56.5	19.3	34.1	113.2	1.8	13.9	22.0
		Recovery											
		36	838	97	15.7	44.6	53.2	18.7	35.2	129.3	1.9	13.8	21.9
		37	776	106	15.0	42.2	54.4	19.3	35.5	125.0	2.0	14.2	18.2
		38	767	80	15.3	42.7	55.7	19.9	35.7	114.6	3.0	13.4	24.0
		39	828	76	15.0	43.6	52.7	18.1	34.3	135.6	2.2	12.6	17.5
		40	810	119	15.6	44.2	54.6	19.2	35.2	127.8	1.4	13.3	22.6
	1	41	748	118	15.7	46.8	62.5	20.9	33.5	99.1	2.9	14.8	23.3
		42	766	78	15.4	44.8	58.5	20.0	34.3	109.6	1.7	13.2	23.6
		43	745	159	15.2	44.0	59.0	20.4	34.5	109.0	2.1	13.4	22.8
		44	755	87	14.7	43.2	57.2	19.5	34.0	106.4	2.6	14.6	22.6
		45	721	119	14.5	43.0	59.6	20.1	33.7	121.2	3.7	13.3	28.9
	5	46	745	98	15.1	44.3	59.4	20.2	34.0	114.3	2.3	13.9	22.8
		47	809	88	15.1	44.7	55.3	18.6	33.7	115.7	2.2	13.8	21.9
		48	756	131	15.1	44.8	59.2	20.0	33.8	120.1	2.3	15.2	24.5
		49	713	117	14.3	42.1	59.0	20.1	34.0	109.6	2.5	13.8	21.1
		50	729	115	14.4	42.2	57.9	19.7	34.0	112.5	1.9	13.0	27.5
	25	51	754	154	15.7	45.9	60.8	20.8	34.3	124.8	2.4	13.9	18.3
		52	809	72	15.4	45.9	56.8	19.0	33.4	97.9	1.7	14.8	21.3
		53	751	89	14.8	43.4	57.8	19.7	34.0	112.7	2.0	13.2	21.0
		54	803	121	15.3	45.4	56.6	19.0	33.6	103.2	1.8	14.6	20.1
		55	758	62	15.0	44.5	58.7	19.7	33.6	96.9	2.9	13.9	28.4
		Recovery											
		56	801	64	14.9	42.5	53.0	18.5	35.0	122.2	1.9	14.1	18.2
		57	796	95	15.2	43.5	54.6	19.1	34.9	132.5	1.8	14.9	21.8
		58	783	71	14.6	41.5	53.1	18.6	35.1	156.9	1.5	14.1	21.6
		59	821	71	15.1	43.5	53.0	18.4	34.8	132.2	1.6	13.9	22.0
		60	856	109	16.3	46.4	54.2	19.1	35.2	137.5	1.7	13.7	25.7

Addendum 8-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841
Hematological data of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Differentiation of leukocyte (%) Neutro	Eosino	Baso	Lymph	Mono	LUC
Male	Vehicle control	1	14.5	2.0	1.7	79.8	1.6	0.4
		2	14.7	1.5	2.0	79.2	2.4	0.3
		3	10.8	1.1	0.9	84.1	2.0	1.2
		4	7.3	1.8	0.7	87.4	1.9	0.8
		5	16.0	1.9	0.4	78.7	2.2	0.8
		Recovery						
		6	13.3	0.9	0.3	81.1	3.6	0.8
		7	18.1	1.1	0.5	78.2	1.7	0.5
		8	14.7	1.3	0.4	81.2	1.9	0.4
		9	18.7	1.1	0.2	78.3	1.0	0.6
		10	17.3	0.7	0.1	78.1	3.0	0.8
	1	11	11.9	0.8	1.0	83.8	1.7	0.8
		12	14.3	0.8	1.5	80.6	2.1	0.7
		13	21.1	1.0	1.7	72.2	3.8	0.3
		14	17.0	1.8	0.5	78.3	2.1	0.3
		15	18.7	1.6	0.6	76.4	2.3	0.5
	5	16	14.0	1.1	1.1	80.9	2.1	0.8
		17	13.7	0.4	1.0	81.7	2.1	1.0
		18	16.0	1.1	0.7	79.3	2.4	0.4
		19	25.5	0.8	0.4	70.4	2.3	0.5
		20	16.6	1.4	0.3	79.9	1.6	0.3
	25	21	17.4	1.5	0.8	77.8	2.3	0.2
		22	19.6	0.9	0.6	75.6	2.2	1.1
		23	24.0	0.9	0.7	71.5	2.2	0.7
		24	17.3	1.1	0.4	78.2	2.5	0.5
		25	37.0	2.3	0.3	57.4	2.5	0.5
		Recovery						
		26	13.6	0.5	0.3	83.3	1.6	0.6
		27	10.7	1.2	0.1	84.0	3.4	0.7
		28	11.1	0.9	0.1	85.6	1.8	0.4
		29	12.0	0.9	0.2	83.5	3.1	0.3
		30	19.9	0.9	0.3	76.8	1.9	0.4

Addendum 8-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Hematological data of individual animals

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Differentiation of leukocyte (%)					
			Neutro	Eosino	Baso	Lymph	Mono	LUC
Female	Vehicle control	31	18.2	2.2	0.4	77.6	1.1	0.4
		32	16.5	1.1	0.6	80.2	1.2	0.5
		33	22.2	1.0	0.5	72.8	2.5	0.9
		34	16.5	0.7	0.4	79.9	1.8	0.7
		35	29.8	0.9	0.2	67.0	1.3	0.9
		Recovery						
		36	18.6	1.9	0.2	76.9	1.6	0.8
		37	14.7	1.7	0.1	81.4	1.6	0.5
		38	26.1	1.7	0.1	68.9	2.5	0.6
		39	16.9	0.8	0.2	80.5	1.3	0.4
		40	25.6	0.9	0.1	71.5	1.1	0.8
	1	41	17.3	1.0	0.3	79.2	1.4	0.7
		42	15.9	1.2	0.2	80.4	1.7	0.7
		43	15.6	1.7	0.2	79.9	1.9	0.7
		44	18.7	1.4	0.1	76.9	2.0	0.8
		45	17.7	0.6	0.2	79.0	1.8	0.6
	5	46	23.7	1.0	0.3	72.7	1.5	0.8
		47	19.7	1.7	0.4	74.9	2.6	0.7
		48	13.4	0.4	0.4	83.3	1.8	0.8
		49	27.3	0.9	0.2	69.4	1.2	0.9
		50	19.0	1.1	0.2	76.4	2.4	0.9
	25	51	20.8	0.6	0.5	76.1	1.4	0.7
		52	19.7	1.8	0.2	76.0	1.7	0.6
		53	23.1	0.9	0.1	72.4	2.5	0.9
		54	21.3	1.0	0.3	74.9	1.9	0.7
		55	28.1	1.1	0.1	68.6	1.5	0.5
		Recovery						
		56	31.8	1.5	0.3	62.2	3.7	0.5
		57	24.0	1.1	0.2	71.8	2.2	0.7
		58	23.9	1.3	0.2	70.0	3.7	0.9
		59	27.7	1.3	0.1	67.2	2.9	0.8
		60	8.6	2.2	0.1	86.8	1.6	0.6

Addendum 9-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Blood chemical data of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	ChE (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T-Cho (mg/dL)	TG (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	T-Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio
Male	Vehicle control	1	54	22	543	38	0.9	62	100	162	5.4	2.7	1.00
		2	58	18	567	51	0.8	47	63	184	5.5	2.8	1.04
		3	74	21	640	35	0.9	62	34	175	5.2	2.8	1.17
		4	68	18	466	33	0.8	51	55	131	5.3	2.5	0.89
		5	75	24	536	48	0.7	73	46	128	5.1	2.8	1.22
		Recovery											
		6	62	33	347	49	1.0	62	73	145	5.5	2.8	1.04
		7	53	20	292	51	0.7	56	58	147	5.6	2.8	1.00
		8	56	23	307	42	0.6	57	66	145	5.4	2.8	1.08
		9	68	26	286	30	1.0	60	31	143	5.4	2.9	1.16
		10	69	24	435	33	1.1	38	48	117	5.7	2.8	0.97
	1	11	67	21	518	53	0.7	54	69	142	5.3	2.7	1.04
		12	62	25	589	37	0.7	79	96	168	5.4	2.8	1.08
		13	66	22	491	33	0.4	42	45	147	5.7	2.9	1.04
		14	75	18	559	44	1.2	33	56	138	5.4	2.9	1.16
		15	67	21	446	32	0.5	48	49	132	5.4	2.8	1.08
	5	16	61	20	479	47	0.8	57	93	139	5.1	2.5	0.96
		17	63	21	540	37	0.8	59	72	136	5.6	2.8	1.00
		18	69	23	413	50	0.7	46	64	178	5.7	2.9	1.04
		19	69	23	697	37	0.5	39	56	141	5.5	2.7	0.96
		20	73	23	341	27	0.8	38	45	141	5.1	2.6	1.04
	25	21	66	26	475	40	1.0	48	68	152	5.4	2.5	0.86
		22	63	21	878	34	1.0	55	99	149	5.3	2.7	1.04
		23	78	30	761	52	1.1	39	84	124	5.3	2.6	0.96
		24	66	30	535	36	0.7	34	57	147	5.6	2.8	1.00
		25	59	20	540	31	0.6	60	38	138	5.4	2.7	1.00
		Recovery											
		26	63	25	231	39	1.2	63	60	142	5.7	2.6	0.84
		27	60	22	248	34	0.7	59	71	122	5.3	2.7	1.04
		28	62	24	319	39	1.0	77	117	126	5.4	2.7	1.00
		29	79	27	317	55	0.9	52	56	120	5.7	2.7	0.90
		30	68	25	362	31	0.9	62	50	109	5.4	2.8	1.08

Addendum 9-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Blood chemical data of individual animals

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	ChE (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T-Cho (mg/dL)	TG (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	T-Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio
Female	Vehicle control	31	54	19	257	310	0.7	94	22	140	6.0	3.4	1.31
		32	75	18	315	192	0.9	46	12	133	5.7	3.0	1.11
		33	61	24	235	122	1.2	75	42	132	5.4	2.3	0.74
		34	64	16	366	278	0.8	53	13	148	5.7	3.2	1.28
		35	78	15	238	335	1.0	79	19	160	5.7	2.8	0.97
		Recovery											
		36	61	25	209	237	1.6	91	28	147	6.0	2.9	0.94
		37	59	24	148	461	0.7	72	37	124	6.9	3.5	1.03
		38	64	17	240	284	1.3	96	19	155	6.2	3.0	0.94
		39	62	17	231	241	1.2	59	16	147	5.8	2.8	0.93
		40	68	22	197	258	1.2	82	17	116	5.9	3.1	1.11
	1	41	58	15	318	181	0.7	64	29	140	5.7	3.1	1.19
		42	71	17	318	244	0.8	65	28	133	6.0	2.9	0.94
		43	81	18	222	213	1.2	68	21	136	5.6	2.9	1.07
		44	61	13	170	217	0.7	73	18	137	5.6	3.0	1.15
		45	87	17	232	140	0.7	70	29	126	5.5	2.7	0.96
	5	46	68	16	340	263	0.7	59	21	140	5.9	3.0	1.03
		47	64	18	219	209	0.7	66	22	162	5.9	3.2	1.19
		48	78	15	412	143	1.1	67	34	112	5.7	2.8	0.97
		49	66	17	198	337	1.0	59	13	134	5.9	2.9	0.97
		50	70	21	203	201	0.6	79	17	122	5.8	3.1	1.15
	25	51	58	21	339	127	0.9	83	70	149	6.5	3.4	1.10
		52	72	16	316	133	0.9	66	52	109	5.7	3.0	1.11
		53	55	12	279	137	1.2	66	26	141	5.9	3.1	1.11
		54	77	19	390	246	1.1	59	17	108	6.1	3.3	1.18
		55	61	16	257	155	1.2	70	19	134	6.0	3.3	1.22
		Recovery											
		56	63	22	177	197	0.8	75	31	148	6.2	3.1	1.00
		57	67	27	112	222	0.8	61	21	160	6.0	3.1	1.07
		58	65	24	171	264	1.0	66	17	112	6.1	3.2	1.10
		59	83	20	260	187	1.2	47	18	127	6.3	3.2	1.03
		60	74	23	232	260	1.5	84	16	111	6.2	3.1	1.00

Addendum 9-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Blood chemical data of individual animals

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	T-Bil (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Male	Vehicle control	1	9.1	0.24	0.05	8.9	7.7	142	4.4	110.1
		2	9.2	0.25	0.05	9.0	7.3	142	4.4	107.0
		3	12.8	0.29	0.09	8.6	7.6	142	4.3	106.7
		4	9.7	0.25	0.07	9.4	7.9	142	4.2	108.2
		5	8.4	0.21	0.08	8.9	8.2	143	4.1	107.3
		Recovery								
		6	15.9	0.24	0.08	9.1	7.4	141	4.1	105.8
		7	14.6	0.22	0.05	8.7	7.1	142	4.4	105.5
		8	14.6	0.23	0.05	8.7	6.8	143	3.9	105.4
		9	16.2	0.16	0.06	8.7	6.7	142	3.7	106.0
		10	14.5	0.25	0.07	9.2	6.8	142	4.1	105.4
	1	11	7.1	0.22	0.05	8.7	7.4	141	4.3	107.8
		12	10.1	0.27	0.07	9.4	8.7	142	4.3	106.4
		13	11.3	0.22	0.09	8.9	6.6	141	4.2	107.2
		14	8.6	0.24	0.06	8.7	7.3	143	4.2	106.7
		15	9.2	0.21	0.08	9.2	8.7	144	4.3	105.4
	5	16	6.6	0.21	0.04	8.5	7.7	143	4.1	108.7
		17	8.7	0.24	0.06	8.8	7.2	142	4.2	106.5
		18	12.4	0.24	0.09	9.0	6.8	143	4.1	106.5
		19	10.9	0.24	0.13	8.5	8.1	141	4.4	105.0
		20	7.9	0.22	0.07	8.7	8.3	142	4.4	105.5
	25	21	8.0	0.24	0.10	8.8	8.2	144	4.2	108.3
		22	6.7	0.20	0.09	9.2	7.2	144	3.9	108.1
		23	7.8	0.18	0.06	9.1	7.7	141	4.2	105.8
		24	6.9	0.21	0.06	8.7	7.5	143	4.1	109.6
		25	7.2	0.19	0.07	9.3	8.7	144	4.2	107.3
		Recovery								
		26	17.1	0.28	0.06	9.1	8.1	143	4.1	104.6
		27	11.9	0.18	0.09	8.9	6.9	144	3.6	107.2
		28	15.4	0.21	0.05	9.4	7.3	144	4.2	107.0
		29	13.3	0.24	0.06	9.2	7.4	142	3.6	104.6
		30	14.9	0.24	0.09	9.1	8.3	144	4.0	107.9

Addendum 9-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Blood chemical data of individual animals

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	T-Bil (mg/dL)	Ca (mg/dL)	IP (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Female	Vehicle control	31	8.6	0.19	0.05	9.2	7.0	142	4.2	106.6
		32	12.7	0.27	0.07	8.7	6.3	143	4.0	110.5
		33	11.7	0.29	0.04	9.0	6.7	141	4.5	108.8
		34	9.4	0.21	0.07	9.1	8.0	144	4.4	109.6
		35	8.5	0.20	0.05	9.2	7.6	141	4.2	106.1
		Recovery								
		36	14.0	0.23	0.05	9.4	5.7	140	4.1	107.6
		37	14.8	0.22	0.11	9.7	6.0	140	4.2	106.7
		38	15.1	0.23	0.09	8.5	5.5	141	3.4	106.7
		39	13.8	0.31	0.06	8.8	6.3	141	4.0	108.3
		40	14.0	0.24	0.04	9.1	7.1	140	4.3	107.3
	1	41	7.8	0.20	0.06	9.0	6.3	141	3.8	107.3
		42	11.8	0.24	0.06	9.1	7.2	143	4.0	108.4
		43	10.3	0.23	0.05	8.9	6.6	141	4.1	107.2
		44	11.4	0.22	0.05	9.1	7.2	145	4.3	111.9
		45	9.1	0.19	0.07	8.9	7.1	140	4.7	106.3
	5	46	10.3	0.22	0.05	9.2	7.6	143	4.1	106.0
		47	10.8	0.24	0.06	9.2	6.8	141	3.8	106.9
		48	10.9	0.24	0.07	8.7	6.8	143	3.5	106.9
		49	10.6	0.22	0.04	9.0	6.9	142	4.1	109.5
		50	11.7	0.26	0.05	9.3	7.9	142	4.6	107.6
	25	51	10.8	0.17	0.08	9.6	7.6	144	3.9	105.3
		52	8.8	0.21	0.06	9.7	7.6	145	4.3	110.3
		53	10.4	0.25	0.07	9.3	8.2	143	3.7	108.1
		54	9.3	0.24	0.07	9.2	7.5	144	3.6	108.3
		55	8.8	0.16	0.06	9.4	7.5	142	4.1	108.7
		Recovery								
		56	17.2	0.26	0.07	9.0	5.5	141	3.8	108.9
		57	14.6	0.25	0.08	8.7	5.1	141	3.7	107.0
		58	16.1	0.27	0.05	9.3	6.1	140	4.2	107.8
		59	15.0	0.27	0.07	8.8	6.3	142	3.9	109.2
		60	19.8	0.27	0.08	9.1	7.4	142	4.3	107.2

Addendum 10-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841
Urinalytic data of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Urine volume (mL)	Sp.Gr.
Male	Vehicle control	1	10	1.029
		2	6	1.040
		3	3	1.084
		4	5	1.040
		5	6	1.030
		Recovery		
		6	5	1.075
		7	6	1.052
		8	6	1.062
		9	16	1.016
		10	10	1.030
	1	11	6	1.040
		12	7	1.044
		13	8	1.025
		14	8	1.029
		15	2	1.105
	5	16	5	1.040
		17	5	1.038
		18	6	1.044
		19	7	1.034
		20	3	1.050
	25	21	7	1.035
		22	12	1.017
		23	11	1.025
		24	7	1.030
		25	9	1.026
		Recovery		
		26	19	1.019
		27	33	1.009
		28	7	1.050
		29	9	1.040
		30	7	1.034

Addendum 10-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0841
Urinalytic data of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Urine volume (mL)	Sp.Gr.
Female	Vehicle control	31	6	1.029
		32	13	1.018
		33	3	1.062
		34	1	1.075
		35	1	1.078
		Recovery		
		36	5	1.040
		37	16	1.017
		38	7	1.033
		39	5	1.042
		40	4	1.046
	1	41	3	1.048
		42	3	1.033
		43	8	1.025
		44	13	1.013
		45	5	1.040
	5	46	5	1.027
		47	5	1.040
		48	4	1.048
		49	14	1.015
		50	2	1.093
	25	51	7	1.040
		52	6	1.038
		53	1	1.087
		54	5	1.032
		55	4	1.070
		Recovery		
		56	3	1.048
		57	7	1.028
		58	18	1.013
		59	3	1.058
		60	2	1.090

Addendum 10-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinalytic data of individual animals

B11-0841

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Color	Turbidity	pH	Protein	Glucose	Occult blood
Male	Vehicle control	1	SY	NT	6.5	1+	−	−
		2	Y	NT	6.5	1+	−	−
		3	Y	NT	6.0	2+	−	−
		4	Y	NT	6.5	1+	−	−
		5	Y	NT	6.5	1+	−	−
		Recovery						
		6	Y	NT	6.5	2+	−	−
		7	Y	NT	6.5	1+	−	−
		8	Y	NT	6.5	1+	−	−
		9	SY	NT	7.0	±	−	−
		10	SY	NT	6.5	1+	−	−
	1	11	Y	NT	6.5	1+	−	−
		12	Y	NT	6.5	1+	−	−
		13	Y	NT	6.5	1+	−	1+
		14	Y	NT	6.5	1+	−	−
		15	Y	NT	6.0	2+	−	−
	5	16	Y	NT	6.5	1+	−	−
		17	Y	NT	6.5	1+	−	−
		18	Y	NT	6.5	1+	−	1+
		19	Y	NT	6.0	1+	−	−
		20	Y	NT	6.5	1+	−	−
	25	21	Y	NT	6.5	1+	−	−
		22	SY	NT	6.5	1+	−	−
		23	Y	NT	6.5	1+	−	−
		24	Y	NT	6.5	2+	−	−
		25	Y	NT	6.5	1+	−	−
		Recovery						
		26	SY	NT	7.0	±	−	−
		27	SY	NT	7.0	±	−	−
		28	Y	NT	6.5	1+	−	−
		29	Y	NT	6.5	1+	−	−
		30	Y	NT	6.5	1+	−	−

SY, Slightly yellow.
Y, Yellow.
NT, Not turbid.

Addendum 10-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinalytic data of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Color	Turbidity	pH	Protein	Glucose	Occult blood
Female	Vehicle control	31	Y	NT	6.5	1+	−	−
		32	SY	NT	6.5	±	−	−
		33	Y	NT	6.5	1+	−	−
		34	Y	NT	6.0	2+	−	−
		35	Y	NT	6.0	2+	−	−
		Recovery						
		36	Y	NT	6.5	1+	−	−
		37	SY	NT	7.0	±	−	−
		38	Y	NT	6.5	1+	−	−
		39	Y	NT	6.5	1+	−	−
		40	Y	NT	6.5	1+	−	−
	1	41	Y	NT	6.0	2+	−	−
		42	Y	NT	6.0	2+	−	−
		43	Y	NT	6.5	1+	−	−
		44	SY	NT	7.0	±	−	−
		45	Y	NT	6.5	1+	−	−
	5	46	Y	NT	6.5	1+	−	−
		47	Y	NT	6.5	1+	−	−
		48	Y	NT	6.0	1+	−	−
		49	SY	NT	7.0	±	−	−
		50	Y	NT	6.0	2+	−	−
	25	51	Y	NT	6.5	1+	−	−
		52	Y	NT	6.5	1+	−	−
		53	Y	NT	6.0	2+	−	−
		54	Y	NT	6.5	1+	−	−
		55	Y	NT	6.0	1+	−	−
		Recovery						
		56	Y	NT	6.5	1+	−	−
		57	Y	NT	6.5	1+	−	−
		58	SY	NT	7.0	±	−	−
		59	Y	NT	6.5	1+	−	−
		60	Y	NT	6.5	2+	−	−

SY, Slightly yellow.
Y, Yellow.
NT, Not turbid.

Addendum 10-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinalytic data of individual animals (Urinary sediment)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Red blood cells[a]	White blood cells[a]	Epithelial cells[a]	Casts[b]	Crystals[c]
Male	Vehicle control	1	0	0	2	0	—
		2	0	0	4	0	—
		3	0	0	2	0	—
		4	0	1	3	0	—
		5	0	0	1	0	—
		Recovery					
		6 [d]	-	-	-	-	-
		7 [d]	-	-	-	-	-
		8 [d]	-	-	-	-	-
		9 [d]	-	-	-	-	-
		10 [d]	-	-	-	-	-
	1	11 [d]	-	-	-	-	-
		12 [d]	-	-	-	-	-
		13 [d]	-	-	-	-	-
		14 [d]	-	-	-	-	-
		15 [d]	-	-	-	-	-
	5	16 [d]	-	-	-	-	-
		17 [d]	-	-	-	-	-
		18 [d]	-	-	-	-	-
		19 [d]	-	-	-	-	-
		20 [d]	-	-	-	-	-
	25	21	0	0	1	0	—
		22	0	0	5	0	—
		23	0	0	0	0	±
		24	0	0	2	0	—
		25	0	0	1	0	—
		Recovery					
		26 [d]	-	-	-	-	-
		27 [d]	-	-	-	-	-
		28 [d]	-	-	-	-	-
		29 [d]	-	-	-	-	-
		30 [d]	-	-	-	-	-

a) Number of cells/10 views (×400).
b) Number of casts/18×18 mm^2.
c) Incidence of crystals/18×18 mm^2.
d) Not examined.

Addendum 10-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinalytic data of individual animals (Urinary sediment)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Red blood cells[a]	White blood cells[a]	Epithelial cells[a]	Casts[b]	Crystals[c]
Female	Vehicle control	31	0	1	3	0	−
		32	0	0	2	0	−
		33	0	0	0	0	±
		34	0	0	2	0	±
		35	0	0	0	0	−
		Recovery					
		36 [d]	-	-	-	-	-
		37 [d]	-	-	-	-	-
		38 [d]	-	-	-	-	-
		39 [d]	-	-	-	-	-
		40 [d]	-	-	-	-	-
	1	41 [d]	-	-	-	-	-
		42 [d]	-	-	-	-	-
		43 [d]	-	-	-	-	-
		44 [d]	-	-	-	-	-
		45 [d]	-	-	-	-	-
	5	46 [d]	-	-	-	-	-
		47 [d]	-	-	-	-	-
		48 [d]	-	-	-	-	-
		49 [d]	-	-	-	-	-
		50 [d]	-	-	-	-	-
	25	51	0	0	5	0	−
		52	0	0	3	0	±
		53	0	1	3	0	±
		54	0	0	0	0	−
		55	0	0	4	0	±
		Recovery					
		56 [d]	-	-	-	-	-
		57 [d]	-	-	-	-	-
		58 [d]	-	-	-	-	-
		59 [d]	-	-	-	-	-
		60 [d]	-	-	-	-	-

a) Number of cells/10 views (×400).
b) Number of casts/18×18 mm^2.
c) Incidence of crystals/18×18 mm^2.
d) Not examined.

Addendum 11-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Absolute organ weights of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Liver (g)	Heart (g)	Kidney (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Ovary (mg)	Brain (g)	Spleen (g)	Thymus (mg)	Adrenal (mg)	Body weight (g)
Male	Vehicle control	1	10.50	1.08	2.28	3.18	0.74	–	1.90	0.57	435.4	45.6	348.5
		2	10.65	1.19	2.48	2.90	0.77	–	1.85	0.57	416.3	42.2	330.1
		3	9.03	1.01	2.27	3.07	0.72	–	1.95	0.55	507.4	53.6	301.6
		4	8.94	1.14	2.09	2.92	0.68	–	1.93	0.64	562.2	40.7	308.0
		5	9.08	1.04	2.16	2.54	0.59	–	1.87	0.55	391.6	40.9	300.0
		Recovery											
		6	11.96	1.34	3.03	3.24	1.06	–	2.08	0.83	518.6	59.2	425.8
		7	11.25	1.29	2.84	2.97	0.99	–	2.00	0.66	302.0	59.9	399.8
		8	12.82	1.28	3.00	3.47	1.10	–	2.15	0.79	344.7	53.1	441.2
		9	8.20	1.06	2.59	2.95	1.05	–	1.87	0.49	407.3	51.3	304.8
		10	9.49	1.18	2.34	2.95	1.01	–	1.90	0.68	427.0	51.3	343.7
	1	11	9.21	1.07	2.07	2.77	0.68	–	1.96	0.52	498.7	46.6	302.9
		12	12.15	1.32	2.24	2.93	0.68	–	1.97	0.62	469.2	47.4	350.9
		13	8.50	1.00	1.98	2.78	0.69	–	1.88	0.47	390.5	39.7	288.7
		14	8.86	1.17	2.25	2.67	0.71	–	1.98	0.44	410.8	42.2	324.5
		15	9.25	1.09	2.26	2.85	0.73	–	1.96	0.58	387.5	53.1	300.0
	5	16	9.26	1.05	2.48	2.83	0.75	–	2.02	0.64	505.1	52.5	304.6
		17	10.10	1.21	2.35	2.86	0.70	–	2.02	0.77	452.8	42.6	304.4
		18	10.22	1.12	2.32	2.81	0.72	–	1.99	0.61	670.8	44.3	340.4
		19	8.96	1.19	2.28	2.84	0.77	–	2.00	0.56	461.3	45.2	300.4
		20	7.22	0.88	2.03	2.72	0.73	–	2.06	0.48	315.7	41.6	252.8
	25	21	11.38	1.12	2.45	2.78	0.73	–	1.99	0.52	554.6	43.3	320.7
		22	9.64	1.18	2.30	3.06	0.72	–	1.82	0.45	421.2	43.3	282.0
		23	11.35	1.23	2.85	2.98	0.75	–	1.99	0.59	583.8	44.4	326.8
		24	10.58	1.11	2.32	3.12	0.72	–	1.92	0.62	537.7	46.9	289.9
		25	10.27	1.14	2.56	3.02	0.73	–	1.93	0.58	555.4	53.4	294.0
		Recovery											
		26	11.97	1.21	2.56	3.03	1.01	–	2.10	0.78	548.3	44.9	403.7
		27	10.00	1.35	2.83	2.96	0.98	–	2.12	0.59	354.3	53.4	359.9
		28	11.10	1.24	2.77	3.21	1.00	–	2.00	0.51	695.7	57.5	386.6
		29	12.08	1.48	2.98	3.28	1.13	–	2.11	0.72	593.8	46.3	429.5
		30	9.07	1.17	2.49	2.96	1.00	–	2.05	0.58	373.8	57.6	343.2

Addendum 11-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Absolute organ weights of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Liver (g)	Heart (g)	Kidney (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Ovary (mg)	Brain (g)	Spleen (g)	Thymus (mg)	Adrenal (mg)	Body weight (g)
Female	Vehicle control	31	6.80	0.79	1.77	–	–	63.3	1.90	0.45	386.0	63.1	207.8
		32	6.04	0.89	1.56	–	–	76.3	1.92	0.39	511.7	71.9	211.9
		33	7.71	0.74	1.66	–	–	70.7	1.87	0.69	540.1	61.9	202.2
		34	5.62	0.73	1.51	–	–	66.2	1.80	0.38	353.0	62.9	184.4
		35	7.77	0.83	1.89	–	–	69.3	1.98	0.49	522.1	62.4	219.5
		Recovery											
		36	6.64	0.80	1.73	–	–	72.5	1.93	0.52	445.9	76.2	240.7
		37	6.16	0.75	1.78	–	–	71.2	1.91	0.48	312.4	59.9	214.3
		38	6.99	0.80	1.68	–	–	106.7	1.82	0.52	625.4	58.1	228.0
		39	6.23	0.82	1.69	–	–	92.1	1.99	0.49	361.6	64.7	239.0
		40	5.80	0.75	1.64	–	–	72.3	1.87	0.43	456.1	50.6	216.5
	1	41	6.24	0.87	1.66	–	–	81.0	1.84	0.41	414.3	66.0	201.8
		42	6.13	0.77	1.57	–	–	64.2	1.88	0.37	302.1	47.5	209.5
		43	7.51	0.81	1.67	–	–	64.3	1.92	0.52	574.7	76.3	237.5
		44	6.03	0.79	1.32	–	–	78.1	1.85	0.37	339.2	57.1	183.7
		45	7.47	0.82	1.79	–	–	85.7	1.82	0.50	577.9	68.6	222.5
	5	46	7.94	0.78	1.52	–	–	91.3	1.88	0.36	358.9	51.4	206.1
		47	6.74	0.89	1.74	–	–	85.0	1.86	0.41	376.0	60.3	211.9
		48	5.15	0.74	1.34	–	–	57.0	1.81	0.39	371.9	41.7	165.8
		49	7.19	0.87	1.83	–	–	71.2	1.88	0.49	394.5	65.6	221.2
		50	6.17	0.70	1.46	–	–	97.1	1.83	0.46	420.6	72.8	200.2
	25	51	9.21	0.89	1.80	–	–	96.0	1.80	0.55	635.5	53.6	217.8
		52	7.25	0.82	1.61	–	–	61.9	1.82	0.36	440.6	53.6	209.5
		53	7.53	0.83	1.62	–	–	62.6	1.73	0.36	383.5	66.0	200.1
		54	6.65	0.72	1.53	–	–	78.3	1.79	0.42	496.1	63.8	186.7
		55	7.92	0.94	1.67	–	–	88.1	1.83	0.44	364.6	57.3	206.3
		Recovery											
		56	5.74	0.74	1.32	–	–	66.3	1.69	0.35	199.0	51.5	188.4
		57	5.76	0.75	1.48	–	–	66.3	1.80	0.41	355.8	56.3	199.6
		58	6.17	0.72	1.69	–	–	87.8	1.84	0.55	393.3	67.1	226.8
		59	6.95	0.85	1.85	–	–	100.4	2.00	0.48	443.1	67.1	244.8
		60	6.70	0.77	1.71	–	–	88.4	2.01	0.50	515.6	78.7	233.7

Addendum 12-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Liver (g/100g)	Heart (g/100g)	Kidney (g/100g)	Testis (g/100g)	Epididymis (g/100g)	Ovary (mg/100g)	Brain (g/100g)	Spleen (g/100g)	Thymus (mg/100g)	Adrenal (mg/100g)	Body weight (g)
Male	Vehicle control	1	3.01	0.31	0.65	0.91	0.21	-	0.55	0.16	124.9	13.1	348.5
		2	3.23	0.36	0.75	0.88	0.23	-	0.56	0.17	126.1	12.8	330.1
		3	2.99	0.33	0.75	1.02	0.24	-	0.65	0.18	168.2	17.8	301.6
		4	2.90	0.37	0.68	0.95	0.22	-	0.63	0.21	182.5	13.2	308.0
		5	3.03	0.35	0.72	0.85	0.20	-	0.62	0.18	130.5	13.6	300.0
		Recovery											
		6	2.81	0.31	0.71	0.76	0.25	-	0.49	0.19	121.8	13.9	425.8
		7	2.81	0.32	0.71	0.74	0.25	-	0.50	0.17	75.5	15.0	399.8
		8	2.91	0.29	0.68	0.79	0.25	-	0.49	0.18	78.1	12.0	441.2
		9	2.69	0.35	0.85	0.97	0.34	-	0.61	0.16	133.6	16.8	304.8
		10	2.76	0.34	0.68	0.86	0.29	-	0.55	0.20	124.2	14.9	343.7
	1	11	3.04	0.35	0.68	0.91	0.22	-	0.65	0.17	164.6	15.4	302.9
		12	3.46	0.38	0.64	0.83	0.19	-	0.56	0.18	133.7	13.5	350.9
		13	2.94	0.35	0.69	0.96	0.24	-	0.65	0.16	135.3	13.8	288.7
		14	2.73	0.36	0.69	0.82	0.22	-	0.61	0.14	126.6	13.0	324.5
		15	3.08	0.36	0.75	0.95	0.24	-	0.65	0.19	129.2	17.7	300.0
	5	16	3.04	0.34	0.81	0.93	0.25	-	0.66	0.21	165.8	17.2	304.6
		17	3.32	0.40	0.77	0.94	0.23	-	0.66	0.25	148.8	14.0	304.4
		18	3.00	0.33	0.68	0.83	0.21	-	0.58	0.18	197.1	13.0	340.4
		19	2.98	0.40	0.76	0.95	0.26	-	0.67	0.19	153.6	15.0	300.4
		20	2.86	0.35	0.80	1.08	0.29	-	0.81	0.19	124.9	16.5	252.8
	25	21	3.55	0.35	0.76	0.87	0.23	-	0.62	0.16	172.9	13.5	320.7
		22	3.42	0.42	0.82	1.09	0.26	-	0.65	0.16	149.4	15.4	282.0
		23	3.47	0.38	0.87	0.91	0.23	-	0.61	0.18	178.6	13.6	326.8
		24	3.65	0.38	0.80	1.08	0.25	-	0.66	0.21	185.5	16.2	289.9
		25	3.49	0.39	0.87	1.03	0.25	-	0.66	0.20	188.9	18.2	294.0
		Recovery											
		26	2.97	0.30	0.63	0.75	0.25	-	0.52	0.19	135.8	11.1	403.7
		27	2.78	0.38	0.79	0.82	0.27	-	0.59	0.16	98.4	14.8	359.9
		28	2.87	0.32	0.72	0.83	0.26	-	0.52	0.13	180.0	14.9	386.6
		29	2.81	0.34	0.69	0.76	0.26	-	0.49	0.17	138.3	10.8	429.5
		30	2.64	0.34	0.73	0.86	0.29	-	0.60	0.17	108.9	16.8	343.2

Addendum 12-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Relative organ weights of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Liver (g/100g)	Heart (g/100g)	Kidney (g/100g)	Testis (g/100g)	Epididymis (g/100g)	Ovary (mg/100g)	Brain (g/100g)	Spleen (g/100g)	Thymus (mg/100g)	Adrenal (mg/100g)	Body weight (g)
Female	Vehicle control	31	3.27	0.38	0.85	–	–	30.5	0.91	0.22	185.8	30.4	207.8
		32	2.85	0.42	0.74	–	–	36.0	0.91	0.18	241.5	33.9	211.9
		33	3.81	0.37	0.82	–	–	35.0	0.92	0.34	267.1	30.6	202.2
		34	3.05	0.40	0.82	–	–	35.9	0.98	0.21	191.4	34.1	184.4
		35	3.54	0.38	0.86	–	–	31.6	0.90	0.22	237.9	28.4	219.5
		Recovery											
		36	2.76	0.33	0.72	–	–	30.1	0.80	0.22	185.3	31.7	240.7
		37	2.87	0.35	0.83	–	–	33.2	0.89	0.22	145.8	28.0	214.3
		38	3.07	0.35	0.74	–	–	46.8	0.80	0.23	274.3	25.5	228.0
		39	2.61	0.34	0.71	–	–	38.5	0.83	0.21	151.3	27.1	239.0
		40	2.68	0.35	0.76	–	–	33.4	0.86	0.20	210.7	23.4	216.5
	1	41	3.09	0.43	0.82	–	–	40.1	0.91	0.20	205.3	32.7	201.8
		42	2.93	0.37	0.75	–	–	30.6	0.90	0.18	144.2	22.7	209.5
		43	3.16	0.34	0.70	–	–	27.1	0.81	0.22	242.0	32.1	237.5
		44	3.28	0.43	0.72	–	–	42.5	1.01	0.20	184.6	31.1	183.7
		45	3.36	0.37	0.80	–	–	38.5	0.82	0.22	259.7	30.8	222.5
	5	46	3.85	0.38	0.74	–	–	44.3	0.91	0.17	174.1	24.9	206.1
		47	3.18	0.42	0.82	–	–	40.1	0.88	0.19	177.4	28.5	211.9
		48	3.11	0.45	0.81	–	–	34.4	1.09	0.24	224.3	25.2	165.8
		49	3.25	0.39	0.83	–	–	32.2	0.85	0.22	178.3	29.7	221.2
		50	3.08	0.35	0.73	–	–	48.5	0.91	0.23	210.1	36.4	200.2
	25	51	4.23	0.41	0.83	–	–	44.1	0.83	0.25	291.8	24.6	217.8
		52	3.46	0.39	0.77	–	–	29.5	0.87	0.17	210.3	25.6	209.5
		53	3.76	0.41	0.81	–	–	31.3	0.86	0.18	191.7	33.0	200.1
		54	3.56	0.39	0.82	–	–	41.9	0.96	0.22	265.7	34.2	186.7
		55	3.84	0.46	0.81	–	–	42.7	0.89	0.21	176.7	27.8	206.3
		Recovery											
		56	3.05	0.39	0.70	–	–	35.2	0.90	0.19	105.6	27.3	188.4
		57	2.89	0.38	0.74	–	–	33.2	0.90	0.21	178.3	28.2	199.6
		58	2.72	0.32	0.75	–	–	38.7	0.81	0.24	173.4	29.6	226.8
		59	2.84	0.35	0.76	–	–	41.0	0.82	0.20	181.0	27.4	244.8
		60	2.87	0.33	0.73	–	–	37.8	0.86	0.21	220.6	33.7	233.7

Addendum 13-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings[a)]
Male	Vehicle control	1	ta	No abnormalities detected	Testis Inhibited spermiation and deep retention of spermatids +
		2	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		3	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		4	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		5	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: trachea, lungs, incisor, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, liver, heart, kidneys, urinary bladder, testes, epididymides, prostate, seminal vesicle, cerebrum, cerebellum, pons, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, axillar lymph node, mesenteric lymph node, spleen, thymus, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenals and eye ball.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

Addendum 13-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings[a)]
Male	Vehicle control (Recovery)	6	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		7	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		8	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		9	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		10	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor.
ta, terminal autopsy.

Addendum 13-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings[a)]
Male	1	11	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		12	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		13	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		14	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		15	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor.
ta, terminal autopsy.

Addendum 13-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings[a)]
Male	5	16	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		17	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		18	ta	Oral cavity Discoloration of teeth (upper incisors)	No abnormalities detected
		19	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		20	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor.
ta, terminal autopsy.

Addendum 13-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings[a)]
Male	25	21	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		22	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected Incisor No abnormalities detected
		23	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		24	ta	Oral cavity Mottled teeth (lower incisors) Liver Enlargement	Incisor Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage + Liver No abnormalities detected
		25	ta	Oral cavity Mottled teeth (lower incisors)	No abnormalities detected Incisor No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: trachea, lungs, incisor, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, liver, heart, kidneys, urinary bladder, testes, epididymides, prostate, seminal vesicle, cerebrum, cerebellum, pons, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, axillar lymph node, mesenteric lymph node, spleen, thymus, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenals and eye ball.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

Addendum 13-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings[a)]
Male	25 (Recovery)	26	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected
		27	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper incisors)	No abnormalities detected
		28	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper incisors)	No abnormalities detected
		29	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected
		30	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor.
ta, terminal autopsy.

Addendum 13-7 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings[a)]
Female	Vehicle control	31	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		32	ta	No abnormalities detected	Glandular stomach Edema in submucosal layer +
		33	ta	Spleen Whitish region (ϕ 5 mm)	Liver Histiocytic cell infiltration in sinusoid + Spleen Focal necrosis with granulation tissue ++
		34	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		35	ta	No abnormalities detected	Kidney Solitary cyst in medulla + Subcapsular solitary cyst +

a) Organs/tissues examined as follows: trachea, lungs, incisor, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, liver, heart, kidneys, urinary bladder, ovaries, uterus, vagina, cerebrum, cerebellum, pons, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, axillar lymph node, mesenteric lymph node, spleen, thymus, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenals and eye ball.

ta, terminal autopsy.

+, slight; ++, moderate.

Addendum 13-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings[a)]
Female	Vehicle control (Recovery)	36	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		37	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		38	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		39	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		40	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor.
ta, terminal autopsy.

Addendum 13-9 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings
Female	1	41	ta	No abnormalities detected	Not examined
		42	ta	No abnormalities detected	Not examined
		43	ta	No abnormalities detected	Not examined
		44	ta	No abnormalities detected	Not examined
		45	ta	No abnormalities detected	Not examined

ta, terminal autopsy.

Addendum 13-10 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings
Female	5	46	ta	No abnormalities detected	Not examined
		47	ta	No abnormalities detected	Not examined
		48	ta	No abnormalities detected	Not examined
		49	ta	No abnormalities detected	Not examined
		50	ta	No abnormalities detected	Not examined

ta, terminal autopsy.

Addendum 13-11 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings[a)]
Female	25	51	ta	Liver Enlargement	Liver No abnormalities detected Kidney Mineralization in cortico-medullary junction +
		52	ta	Skin Loss of hair (forelimbs)	Skin Cell infiltration in subcutis +
		53	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		54	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		55	ta	Liver Enlargement	No abnormalities detected Liver No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: trachea, lungs, incisor, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, liver, heart, kidneys, urinary bladder, ovaries, uterus, vagina, cerebrum, cerebellum, pons, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, axillar lymph node, mesenteric lymph node, spleen, thymus, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenals, eye ball and macroscopic lesion.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

Addendum 13-12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings[a)]
Female	25 (Recovery)	56	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		57	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected
		58	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper incisors)	No abnormalities detected
		59	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected
		60	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper incisors)	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor.
ta, terminal autopsy.