



受付番号 827-06-D-3209

試験コード番号 B11-0839

最 終 報 告 書

13F-EtOH 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



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 25 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 ^{13}F -EtOH 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 B11-0839

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 25 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-EtOH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：B11-0839

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19日	2007年3月19日
検疫・馴化	2007年3月28日	2007年3月28日
群分け及び動物の識別	2007年3月28日	2007年3月28日
被験物質の調製	2007年3月28日	2007年3月28日
投与及び一般状態観察	2007年3月30日	2007年3月30日
試験計画書の変更書	2007年3月30日	2007年3月30日
動物検査結果	2007年6月22日	2007年6月22日
詳細観察及び機能検査結果	2007年6月22日	2007年6月22日
試験計画書の変更書(No.2)	2007年6月29日	2007年6月29日
臨床検査結果	2007年7月4日	2007年7月4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	2007年7月17日	2007年7月17日
被験物質、飼育条件の記録	2007年7月23日	2007年7月23日
最終報告書草案	2007年7月23日	2007年7月24日
記録類及び最終報告書草案再査察	2007年7月24日	2007年7月24日
最終報告書草案(2回目)	2007年7月25日	2007年7月25日
最終報告書草案(2回目)再査察	2007年7月25日	2007年7月25日
最終報告書	2007年7月25日	2007年7月25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22日
体重測定	2007年2月23日	2007年6月22日
摂餌量測定	2007年2月23日	2007年6月22日
詳細観察及び機能検査	2007年3月23日	2007年6月22日
採尿	2007年3月28日	2007年6月22日
採血	2007年4月18日	2007年6月22日
解剖、剖検及び器官重量測定	2007年4月18日	2007年6月22日
血液学的検査	2007年4月18日	2007年6月22日
血液生化学的検査	2007年4月20日	2007年6月22日
尿検査	2007年4月18日	2007年6月22日
病理標本作製	2007年4月24、26、27日	2007年6月22日

本報告書には、試験で使用方法、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 25 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	10
7. 投 与	10
8. 観察・検査	10
9. 統計学的方法	17
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	18
3. 機能検査	18
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	19
8. 尿 検 査	19
9. 器官重量	19
10. 剖 検	19
11. 病理組織学的検査	20
考 察	21

Figures

1	Body weights	24
2	Food intakes	26

Tables

1	Summary of clinical signs	28
2	Summary of detailed clinical observations	29
3	Summary of reflex	54
4	Summary of grip strength	57
5	Summary of motor activity	58
6	Summary of body weights	59
7	Summary of food intakes	61
8	Summary of hematological examinations	63
9	Summary of blood chemical examinations	65
10	Summary of urinalyses	67
11	Summary of absolute organ weights	70
12	Summary of relative organ weights	71
13	Summary of macroscopic examinations	72
14	Summary of histopathological examinations	73

Addenda

1	Clinical signs of individual animals	78
2	Detailed clinical observations of individual animals	82
3	Reflex of individual animals	152
4	Grip strength of individual animals	154
5	Motor activity of individual animals	156
6	Body weights of individual animals	158
7	Food intakes of individual animals	161
8	Hematological data of individual animals	164
9	Blood chemical data of individual animals	168
10	Urinalytic data of individual animals	172
11	Absolute organ weights of individual animals	178
12	Relative organ weights of individual animals	180
13	Pathological findings of individual animals	182

添付資料 1 写真「病理組織学的検査」

添付資料 2 最終報告書「13F-EtOH の安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験(X18-0839)」

試験コード番号: B11-0839

被験物質コード番号: HR6854

委託者コード番号: D-0060

表 題	13F-EtOH 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	ラットに被験物質を 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、被験物質の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	<table><tr><td>試験開始日</td><td>2007年 3月15日</td></tr><tr><td>動物入荷日</td><td>2007年 3月20日</td></tr><tr><td>実験開始日(投与開始日)</td><td>2007年 3月30日</td></tr><tr><td>投与期間終了後解剖日</td><td>2007年 4月27日</td></tr><tr><td>回復試験開始日</td><td>2007年 4月27日</td></tr><tr><td>回復期間終了後解剖日</td><td>2007年 5月11日</td></tr><tr><td>実験終了日(病理学的検査終了日)</td><td>2007年 7月 4日</td></tr><tr><td>試験終了日</td><td>2007年 7月25日</td></tr></table>		試験開始日	2007年 3月15日	動物入荷日	2007年 3月20日	実験開始日(投与開始日)	2007年 3月30日	投与期間終了後解剖日	2007年 4月27日	回復試験開始日	2007年 4月27日	回復期間終了後解剖日	2007年 5月11日	実験終了日(病理学的検査終了日)	2007年 7月 4日	試験終了日	2007年 7月25日
試験開始日	2007年 3月15日																	
動物入荷日	2007年 3月20日																	
実験開始日(投与開始日)	2007年 3月30日																	
投与期間終了後解剖日	2007年 4月27日																	
回復試験開始日	2007年 4月27日																	
回復期間終了後解剖日	2007年 5月11日																	
実験終了日(病理学的検査終了日)	2007年 7月 4日																	
試験終了日	2007年 7月25日																	

資料の保管場所及び保管期間

生データ、試験計画書及び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、標本は当機構日田事業所の資料保管室で、また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

試験計画書及び試験計画書の変更書の正本、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、被験物質の調製、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日から)

(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25日

所 属: 日田事業所 試験第二課

要 約

13F-EtOH 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 CrI:CD(SD)ラットを用いて行った。投与量は 125 mg/kg/day を高用量とし、25 及び 5 mg/kg/day の 3 用量を設定した。125 mg/kg 群及び媒体対照群に回復群を設けた。

投与期間中及び回復期間中に死亡はみられなかった。

投与期間中の詳細観察、機能検査、体重及び摂餌量、投与期間終了時の血液学的検査及び尿検査に異常はみられなかった。一般状態において 25 mg/kg 以上の群の雌雄で切歯の変色、25 mg/kg 以上の群の雄及び 125 mg/kg 群の雌で斑状歯、125 mg/kg 群の雄で自発運動低下、呼吸数減少、半眼がみられた。投与期間終了時、血液生化学的検査において 125 mg/kg 群の雌雄で γ -グルタミルトランスペプチターゼの増加、雄でアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、雌で総コレステロールの増加がみられた。器官重量において 25 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量増加、125 mg/kg 群の雄で肝臓の相対重量増加、雌で肝臓の絶対及び相対重量増加がみられた。剖検において 25 mg/kg 以上の群の雄及び 125 mg/kg 群の雌で斑状歯、25 mg/kg 以上の群の雌及び 125 mg/kg 群の雄で肝臓の腫大、125 mg/kg 群の雄で腺胃の粘膜黒色部がみられた。病理組織学的検査において 125 mg/kg 群の雌雄で切歯の成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少、腺胃の粘膜下層の水腫、雄で腺胃の出血及び胃底腺部粘膜壊死、結腸の杯細胞減少、肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大、雌で肝臓のびまん性肝細胞肥大がみられた。

回復群においては、投与期間中及び投与期間終了時にみられた切歯の変色、斑状歯、成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少に加えて、新たに下顎切歯先端の表面剥離、歯肉内の細胞浸潤、成熟期エナメル芽細胞の配列不整がみられた。胃、腸管及び肝臓に対する変化は消失又は軽減していた。

以上の結果から、13F-EtOH の NOAEL は 25 mg/kg 群の雌雄で切歯の変色、雄で斑状歯、雌で肝臓の相対重量の増加、肝臓の腫大がみられたことから、5 mg/kg/day と推定された。

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

2-(ペルフルオロヘキシル)エタノール

別 名: 13F-EtOH

CAS番号: 647-42-7

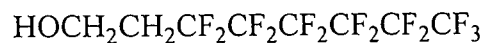
1.2 ロット番号

180804

1.3 提供源

ダイキン工業株式会社

1.4 構造式

(分子式又は組成式 $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_{13}\text{O}$)

1.5 純 度

99.8%

1.6 不純物の名称及び含有率(濃度)

不明成分 0.2%

1.7 物理化学的性状

常温における性状

無色透明液体

分子量

364.10

安定性

—

融 点

—

沸 点

78°C (14 mmHg)

蒸気圧

—

密度

1.678 g/cm³ (20°C)

分配係数(1-オクタノール/水分配係数)

—

加水分解性

不明

溶解性

—

溶解度

水 不溶

DMSO 可溶(任意に混合)

アセトン 可溶(任意に混合)

1.8 保管条件

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

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 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 10 日間の馴化を行った。すべての動物に異常はみられなかった。投与 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から除外し、エーテル深麻酔により、安楽致死させた。投与開始時の動物の週齢は 5 週齢で、体重範囲は雄が 143.0-175.9 g、雌が 118.3-140.0 g であった。動物は群分け前は尾部への油性インク塗布、群分け後は耳鉋により識別した。

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 2)で飼育した。温度及び相対湿度の実測値は、それぞれ 22.2-23.6℃及び 46.4-59.3%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。またトレイ上に多量の餌がみられた動物について週 3 回交換した。給餌器、ケージ及びラックは、群分け時と投与期間終了時(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 及び 070201、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ものを使用した。飲料水の混入物については、年 2 回、大分県薬剤師会(味の検査は当機構日田事業所で実施)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)	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	5	10	0.05	5 (11 - 15)	5 (41 - 45)
中用量群	25	10	0.25	5 (16 - 20)	5 (46 - 50)
高用量群	125	10	1.25	5 (21 - 25)	5 (51 - 55)
高用量回復群	125	10	1.25	5 (26 - 30)	5 (56 - 60)

投与用量設定理由: 当機構日田事業所において 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、250 mg/kg 以上の群で肝臓の重量増加及び腫大、500 mg/kg 以上の群で自発運動低下、腎臓の重量増加、1,000 mg/kg 群で死亡がみられた。したがって、本試験の用量は、高用量を 125 mg/kg/day とし、以下、25 及び 5 mg/kg/day の 3 用量を設定した。回復群は 125 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-EtOH の安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験(X18-0839)」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

投与液の調製法を 10.0 w/v%濃度で検討した結果、被験物質は精製水及びオリーブ油に不溶であったが、オリーブ油中での懸濁状態が良好であったため、媒体としてオリーブ油(ロット番号 040OHY、株式会社 フジミ製薬所)を選択した。

6.2 調製及び保管

被験物質を正確に秤量し、オリーブ油を加えて 1.25 w/v%液を調製した。0.05 及び 0.25 w/v%調製液は 1.25 w/v%液から希釈した。これらの調製は 7 又は 8 日に 1 回の頻度で行い、調製液は冷暗所に保管した。

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 X18-0839 で実施した。10.0 及び 0.01 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 回測定して均一性を確認した。また調製液を冷暗所に保管し、5 及び 9 日後に測定して、10.0 及び 0.01 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 X18-0839 で実施した。投与開始時(初回調製)に用いた 0.05、0.25 及び 1.25 w/v%調製液中の被験物質濃度を測定し、設定した濃度の $100\pm 10\%$ 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

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。また投与期間中及び回復期間中を通じて週 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がみられなかったことから、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、スコアリングを行った。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。測定は前肢及び後肢ともに2回行い、平均値をその個体の前肢及び後肢の値とした。

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

投与前は群分け時、投与期間中は day 1、3、8、12、17、21、26 及び 28、回復期間中は day 1 (回復)、5、10 及び 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、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)	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	電気抵抗法
2) 白血球数(WBC)	($\times 10^2/\mu\text{L}$)	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)	(%)	$\frac{\text{RBC} \times \text{MCV}}{10^3}$
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)	$\frac{\text{Hb}}{\text{RBC}} \times 10^3$
7) 平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	(g/dL)	$\frac{\text{Hb}}{\text{Ht}} \times 10^2$
8) 血小板数(Platelet)	($\times 10^4/\mu\text{L}$)	電気抵抗法
9) 網状赤血球数比率(Reticulo)	(%)	RNA 染色法
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		フローサイトメトリー法
(Differentiation of leukocyte)	(%)	
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) <i>p</i> -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ぺプチターゼ (γ -GTP)	(IU/L) L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide 法
6) 総コレステロール(T-Chol)	(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・GIDH 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- α III、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、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、投与期間終了時に雌雄の媒体対照群及び125 mg/kg 群について検査した。

項 目	方 法
1) 尿量(Urine volume) (mL)	容量法
2) 色調(Color)	肉眼観察
3) 濁り(Turbidity)	肉眼観察
4) 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)
 5)-8) ヘマコンビスティックス (パイエル メディカル)
 9) System 生物顕微鏡(BH2、オリンパス光学工業)

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、精囊、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	骨髓(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
媒体対照回復群(No. 9)	皮膚
5 mg/kg 群(No. 13)	皮膚
25 mg/kg 群(No. 17)	皮膚
25 mg/kg 群(No. 49)	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、切歯及び骨髓(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	5 mg/kg 群	25 mg/kg 群	125 mg/kg 群	125 mg/kg 回復群
気管	雌雄				雌雄	
肺	雌雄				雌雄	
切歯 ^{a)}	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄
前胃 ^{b)}	雌雄	(雌雄)	(雌雄)	(雌雄)	雌雄	(雌雄)
腺胃 ^{c)}	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄
十二指腸-回腸	雌雄				雌雄	
盲腸-直腸 ^{d)}	雌雄	雄	雄	雄	雌雄	雄
肝臓 ^{c)}	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄
心臓	雌雄				雌雄	
腎臓	雌雄				雌雄	
膀胱	雌雄				雌雄	
精巣	雄				雄	
精巣上体	雄				雄	
前立腺 ^{d)}	雄	雄	雄	雄	雄	雄
精囊	雄				雄	
卵巢	雌				雌	

子宮	雌	雌
膣	雌	雌
大脳・小脳 ・橋	雌雄	雌雄
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) 雌雄の高用量群及び高用量回復群で剖検所見から標的器官が疑われたため、媒体対照群及び高用量群について病理組織学的検査を行った。また雌雄の高用量群で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病理組織学的検査を実施した。
- b) 雌雄の高用量群で腺胃に被験物質の投与に関連した変化が疑われたため、前胃についても腺胃に連続する組織として他のすべての投与群及び回復群について HE 染色標本を作製した。
- c) 雌雄の高用量群で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病理組織学的検査を実施した。
- d) 雄の高用量群で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病理組織学的検査を実施した。

(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
媒体対照回復群(No. 9)	皮膚
5 mg/kg 群(No. 13)	皮膚
25 mg/kg 群(No. 17)	皮膚
25 mg/kg 群(No. 49)	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。

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: 投与後の流涎が媒体対照群で 9 例、5 mg/kg 以上の群で全例にみられた。このうち 125 mg/kg 群では投与直前にも 1 例で散発的にみられた。また媒体対照群で脱毛及び痂皮形成が 1 例、5 及び 25 mg/kg 群で脱毛、痂皮形成及び滲出液が各 1 例、125 mg/kg 群で脱毛が 1 例にみられた。このほかに切歯の変色が 25 mg/kg 群で 2 例、125 mg/kg 群で全例、斑状歯が 25 mg/kg 群で 1 例、125 mg/kg 群で 8 例にみられた。また 125 mg/kg 群で day 7 の午後に半眼が 1 例、day 18 にトレイ上多量の餌が 1 例、day 6 以降の投与後又は午後の観察時に、自発運動低下がほぼ毎日全例に、呼吸数減少が散発的に 8 例にみられた。

雌: 投与後のみの流涎が媒体対照群で 2 例、5 mg/kg 群で 3 例、25 mg/kg 群で 2 例、125 mg/kg 群で全例にみられた。このほかに 25 mg/kg 群で脱毛、痂皮形成、滲出液及び紅涙が 1 例、125 mg/kg 群で脱毛が 1 例にみられた。また切歯の変色が 25 mg/kg 群で 3 例、125 mg/kg 群で全例、斑状歯が 125 mg/kg 群で 6 例にみられた。

1.2 回復期間中

雄: 媒体対照群で脱毛、痂皮形成及び滲出液が1例、125 mg/kg 群で切歯の変色及び斑状歯が全例、下顎切歯先端の表面剥離が4例にみられた。

雌: 125 mg/kg 群で切歯の変色、斑状歯及び下顎切歯先端の表面剥離が全例にみられた。

2. 詳細観察(Table 2, Addendum 2)

2.1 投与期間中

雄: 異常はみられなかった。

雌: 25 mg/kg 群で week 1 に分泌物が1例にみられた。

2.2 回復期間中

雌雄ともに異常はみられなかった。

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

3.1 投与期間中

雌雄ともに異常はみられなかった。

3.2 回復期間中

検査を行わなかった。

4. 体重(Fig.1, Table 6, Addendum 6)

4.1 投与期間中

雌雄ともに異常はみられなかった。

4.2 回復期間中

雌雄ともに異常はみられなかった。

5. 摂餌量(Fig.2, Table 7, Addendum 7)

5.1 投与期間中

雌雄ともに異常はみられなかった。

5.2 回復期間中

雄: 125 mg/kg 群で day 4-14 に有意な低値がみられた。

雌: 異常はみられなかった。

6. 血液学的検査(Table 8, Addendum 8)

6.1 投与期間終了時

雌雄ともに異常はみられなかった。

6.2 回復期間終了時

雄: 異常はみられなかった。

雌: 125 mg/kg 群で平均赤血球ヘモグロビン濃度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: 125 mg/kg 群でアラニンアミノトランスフェラーゼ及びγ-グルタミルトランスペプチターゼの有意な増加がみられた。

雌: 25 mg/kg 群で塩素の有意な減少、125 mg/kg 群でγ-グルタミルトランスペプチターゼ及び総コレステロールの有意な増加がみられた。

7.2 回復期間終了時

雄: 125 mg/kg 群でコリンエステラーゼの有意な減少がみられた。

雌: 125 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

雌雄ともに異常はみられなかった。

8.2 回復期間終了時

雌雄ともに異常はみられなかった。

9. 器官重量(Tables 11,12, Addenda 11,12)

9.1 投与期間終了時

雄: 125 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な増加がみられた。

雌: 25 mg/kg 群で肝臓の相対重量の有意な増加、125 mg/kg 群で肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加がみられた。

9.2 回復期間終了時

雄: 125 mg/kg 群で精巣の相対重量の有意な増加がみられた。

雌: 125 mg/kg 群で肝臓及び卵巣の相対重量の有意な増加がみられた。

10. 剖 検(Table 13, Addendum 13)

10.1 投与期間終了時

雄: 媒体対照群で脾臓の被膜上の白色部が 1 例(No. 4)、5 mg/kg 群で皮膚のびらんが 1 例(No. 13)、25 mg/kg 群で斑状歯が 2 例(Nos. 17, 18)、皮膚のびらんが 1 例(No. 17)、125 mg/kg 群で斑状歯が全例(Nos. 21, 22, 23, 24, 25)、腺胃の粘膜黒色部が 2 例(Nos. 21, 22)、肝臓の腫大が 2 例(Nos. 22, 23)、大脳の皮質の部分欠損が 1 例(No. 23)、甲状腺の左葉の小型化が 1 例(No. 22)にみられた。

雌: 媒体対照群で腎臓の腎盂拡張が 1 例(No. 34)、25 mg/kg 群で肝臓の腫大及び皮膚の痂皮形成が 1 例(No. 49)、125 mg/kg 群で斑状歯が 4 例(Nos. 51, 52, 54, 55)、肝臓の腫大が全例(Nos. 51, 52, 53, 54, 55)にみられた。

10.2 回復期間終了時

雄: 媒体対照群で皮膚の脱毛及び痂皮形成が 1 例(No. 9)、125 mg/kg 群で斑状歯が全例(Nos. 26, 27, 28, 29, 30)、切歯の表面粗造が 2 例(Nos. 26, 28)、腺胃の粘膜陥凹部が 1 例(No. 28)にみられた。

雌: 媒体対照群で腺胃の粘膜陥凹部が 1 例(No. 36)、125 mg/kg 群で斑状歯が全例(Nos. 56, 57, 58, 59, 60)、切歯の表面粗造が 4 例(Nos. 56, 57, 58, 59)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: 媒体対照群で肝臓の小肉芽腫が 1 例(No. 3)、腎臓の髄質の孤在性嚢胞が 1 例(No. 4)、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. 2)、脾臓の被膜炎が 1 例(No. 4)、5 mg/kg 群で前立腺の限局性萎縮が 1 例(No. 12)、皮膚の潰瘍が 1 例(No. 13)、25 mg/kg 群で肝臓の小肉芽腫が 1 例(No. 17)、皮膚の潰瘍が 1 例(No. 17)、125 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. 23)、腺胃の粘膜下層の水腫及び出血が 1 例(No. 21)、腺胃の胃底腺部粘膜壊死が 2 例(Nos. 21, 22)、結腸の杯細胞減少が 1 例(No. 24)、肝臓の小葉周辺性肝細胞肥大が全例(Nos. 21, 22, 23, 24, 25)、前立腺の萎縮が 1 例(No. 21)、大脳の脳室拡張並びに皮質及び髄質の部分欠損が 1 例(No. 23)、甲状腺の左葉低形成が 1 例(No. 22)にみられた。

雌: 媒体対照群で腎臓の腎盂拡張が 1 例(No. 34)、5 mg/kg 群で肝臓の小肉芽腫が 1 例(No. 44)、25 mg/kg 群で肝臓の小肉芽腫及び皮膚の潰瘍が 1 例(No. 49)、125 mg/kg 群で切歯の成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少が 2 例(No. 54, 55)、腺胃の粘膜下層の水腫が 1 例(No. 52)、肝臓のびまん性肝細胞肥大が全例(Nos. 51, 52, 53, 54, 55)にみられた。

11.2 回復期間終了時

雄: 媒体対照群で皮膚の潰瘍が 1 例(No. 9)、125 mg/kg 群で切歯の歯肉内の細胞浸潤、成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少及び腺胃の胃底腺部粘膜壊死が 1 例(No. 28)にみられた。

雌: 125 mg/kg 群で切歯の歯肉内の細胞浸潤が 1 例(No. 59)、切歯の成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少が 1 例(No. 56)、切歯の成熟期エナメル芽細胞の配列不整が 3 例(Nos. 56, 58, 59)にみられた。

考 察

13F-EtOH を Crl:CD(SD)ラットに 5、25 及び 125 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。

投与期間中及び回復期間中に死亡はみられなかった。

被験物質投与により切歯、肝臓、胃及び腸管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 125 mg/kg 群の雌雄で成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少がみられた。ラットのように褐色のエナメル質表層を持つ動物においては、フッ化物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¹⁾²⁾があることから、被験物質の影響と考えられた。なお切歯の変化は、肉眼的には 25 mg/kg 以上の群の雌雄でみられた変色又は同群の雄及び 125 mg/kg 群の雌でみられた斑状歯であったが、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。

肝臓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 125 mg/kg 群の雌雄で肝細胞肥大がみられ、剖検では雌の 25 mg/kg 以上の群及び雄の 125 mg/kg 群で肝臓の腫大がみられた。血液生化学的検査においては 125 mg/kg 群の雌雄でγ-グルタミルトランスペプチターゼの増加、雄でアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、雌で総コレステロールの増加がみられた。器官重量では雄の 125 mg/kg 群で相対重量の増加、雌の 25 mg/kg 群で相対重量の増加、125 mg/kg 群で絶対及び相対重量の増加がみられた。

胃及び腸管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 125 mg/kg 群の雌雄で腺胃の粘膜下層の水腫、雄で腺胃の出血及び胃底腺部粘膜壊死、結腸の杯細胞減少がみられ、剖検では、雄で腺胃の粘膜黒色部がみられた。

一般状態において、投与期間中に 125 mg/kg 群の雄で自発運動低下、呼吸数減少、半眼がみられた。このうち自発運動低下及び呼吸数減少は投与期間を通してみられた。半眼は day 7 のみの変化であったが、被験物質の影響を否定できなかった。125 mg/kg 群の雄の 1 例でトレイ上に多量の餌がみられ、餌の食べこぼしの増加に起因する変化と考えられたが、他の動物と比較して、この動物のみに食べこぼしが増加するような切歯の異常はみられていないことから、毒性学的意義は不明であった。また媒体対照群を含むすべての群で流涎がみられ、ほとんどは投与後のみの発現であったが、雄 1 例で散発的に投与直前にも観察されていることから、被験物質の味などに起因した条件反射の成立が考えられ、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。このほかに脱毛、痂皮形成又は滲出液が、雄のすべての群及び雌の 25 mg/kg 以上の群でみられ、これらに関連して剖検及び病理組織学的検査において皮膚のびらん及び潰瘍がみられた。しかしながら、いずれの群も 1 例のみの発現で、しばしば自然発生病変としても観察されることから、被験物質の影響ではないと考えられた。

詳細観察において、投与期間中の week 1 に 25 mg/kg 群で分泌物がみられ、一般状態

における紅涙に対応する変化であったが、用量依存性はみられなかった。

血液生化学的検査において、投与期間終了時に 25 mg/kg 群の雌で塩素の減少がみられたが、用量依存性のない変化であった。

病理組織学的検査において、投与期間終了時に 125 mg/kg 群の雄で脳の脳室拡張並びに皮質及び髄質の部分欠損、甲状腺の左葉低形成がみられ、剖検では脳の皮質の部分欠損及び甲状腺の左葉小型化であったが、いずれも 1 例のみで、しばしば自然発生病変としても観察されることから、偶発的变化と考えられた。このほかに 5 及び 25 mg/kg 群の雌及び 25 mg/kg 群の雄で肝臓の小肉芽腫、5 及び 125 mg/kg 群の雄で前立腺の萎縮がみられたが、いずれも 1 例のみで、用量依存性に乏しく、しばしば自然発生病変としても観察されることから、偶発的变化と考えられた。

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、切歯に対する変化は 125mg/kg 群の雌雄で変色、斑状歯及び下顎切歯先端の表面剥離が回復期間中にみられた。回復期間終了時には、剖検において雌雄で斑状歯及び表面粗造がみられた。病理組織学的には、投与期間終了時にみられたエナメル芽細胞の鉄色素減少に加えて、雌雄で歯肉内の細胞浸潤、雌で成熟期エナメル芽細胞の配列不整がみられたことから、回復性が良好とはいえなかった。胃に対する影響は、125 mg/kg 群の雄の 1 例でみられた腺胃の粘膜陥凹部及び胃底腺部粘膜壊死のみであり、他の変化は消失していた。また結腸の影響も消失していた。肝臓に対する影響は、125 mg/kg 群の雌の相対重量増加のみであることから、胃、結腸及び肝臓に対する影響は回復性を有するものと考えられた。このほかに摂餌量の減少が 125 mg/kg 群の雄でみられたが、切歯の影響に雌雄差はなく、体重にも異常はみられていないことから、毒性学的意義は不明であった。血液学的検査において 125 mg/kg 群の雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加、血液生化学的検査において 125 mg/kg 群の雄でコリンエステラーゼの減少、雌で尿素窒素の増加がみられたが、同様の変化が投与期間終了時にはみられていないこと、またいずれも背景値³⁾の範囲内の軽微な変動であることから、被験物質の影響とは考えられなかった。器官重量において 125 mg/kg 群の雄で精巣の相対重量増加、雌で卵巣の相対重量増加がみられたが、絶対重量に変化はみられず、投与期間終了時において同様の変化がみられていないことから、被験物質の影響とは考えられなかった。

以上、13F-EtOH の影響は、切歯の成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少、腺胃の粘膜下層の水腫、出血及び胃底腺部粘膜壊死、結腸の杯細胞減少、肝臓の肝細胞肥大、重量増加及び血液生化学的な異常であった。また切歯の影響は回復期間終了時まで残存した。したがって 13F-EtOH の NOAEL は、25 mg/kg 群の雌雄で切歯の変色、雄で斑状歯、雌で肝臓の相対重量の増加、肝臓の腫大がみられたことから、5 mg/kg/day と推定された。

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、一歯、骨の形成および吸収機構に及ぼす化学物質の作用一、日薬理誌、105、305-318

- 3) 当機構日田事業所の背景値(11-13 週齢)、媒体:オリーブ油

項目	性	n	平均	Mean-2S.D.	Mean+2S.D.
平均赤血球ヘモグロビン濃度(g/dL)	雌	186	34.5	33.3	35.7
コリンエステラーゼ(IU/L)	雄	186	46	29	75
尿素窒素(mg/dL)	雌	186	16.1	11.3	20.9

n: 検査例数

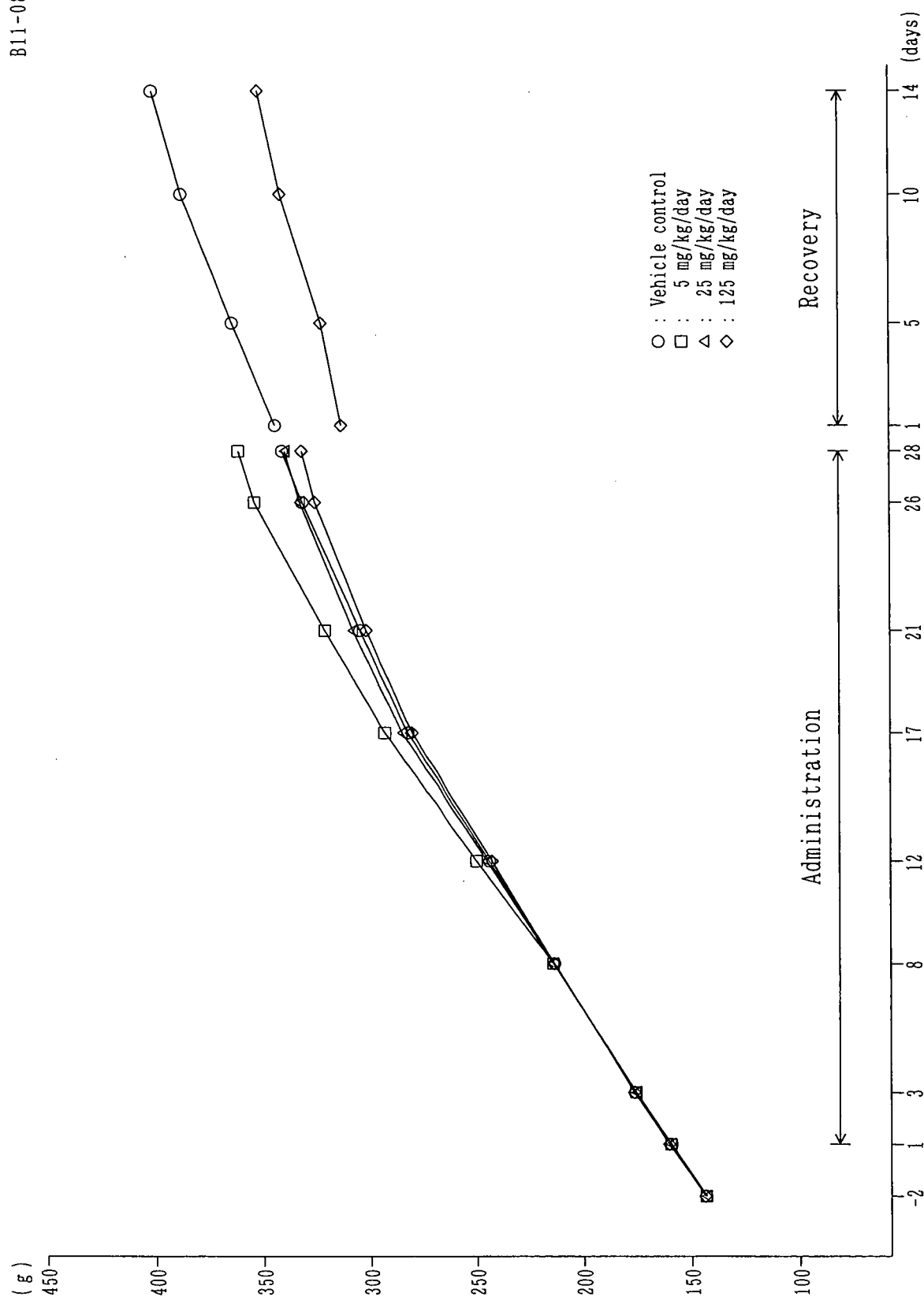


Fig. 1-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights : Male

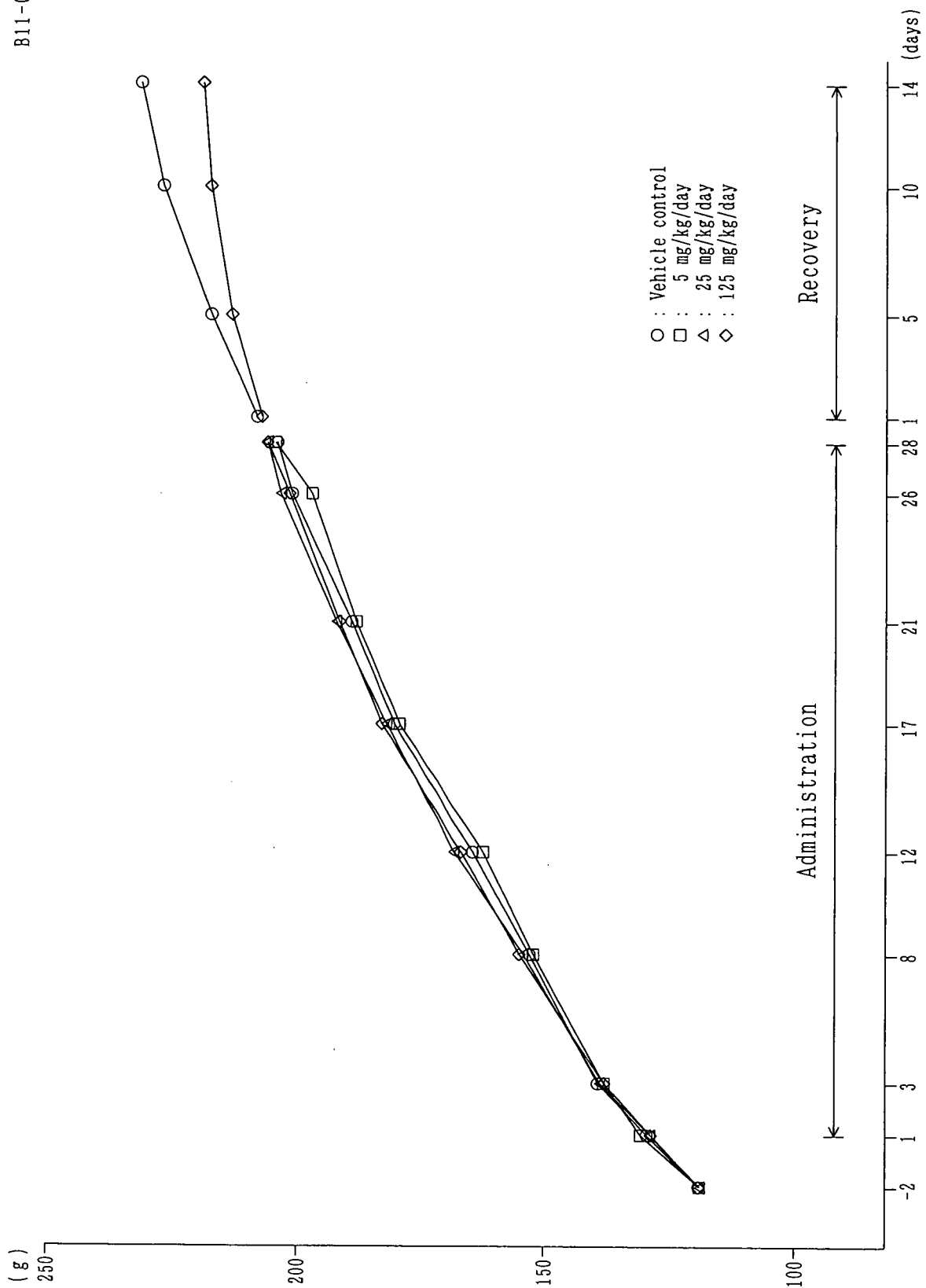


Fig. 1-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights : Female

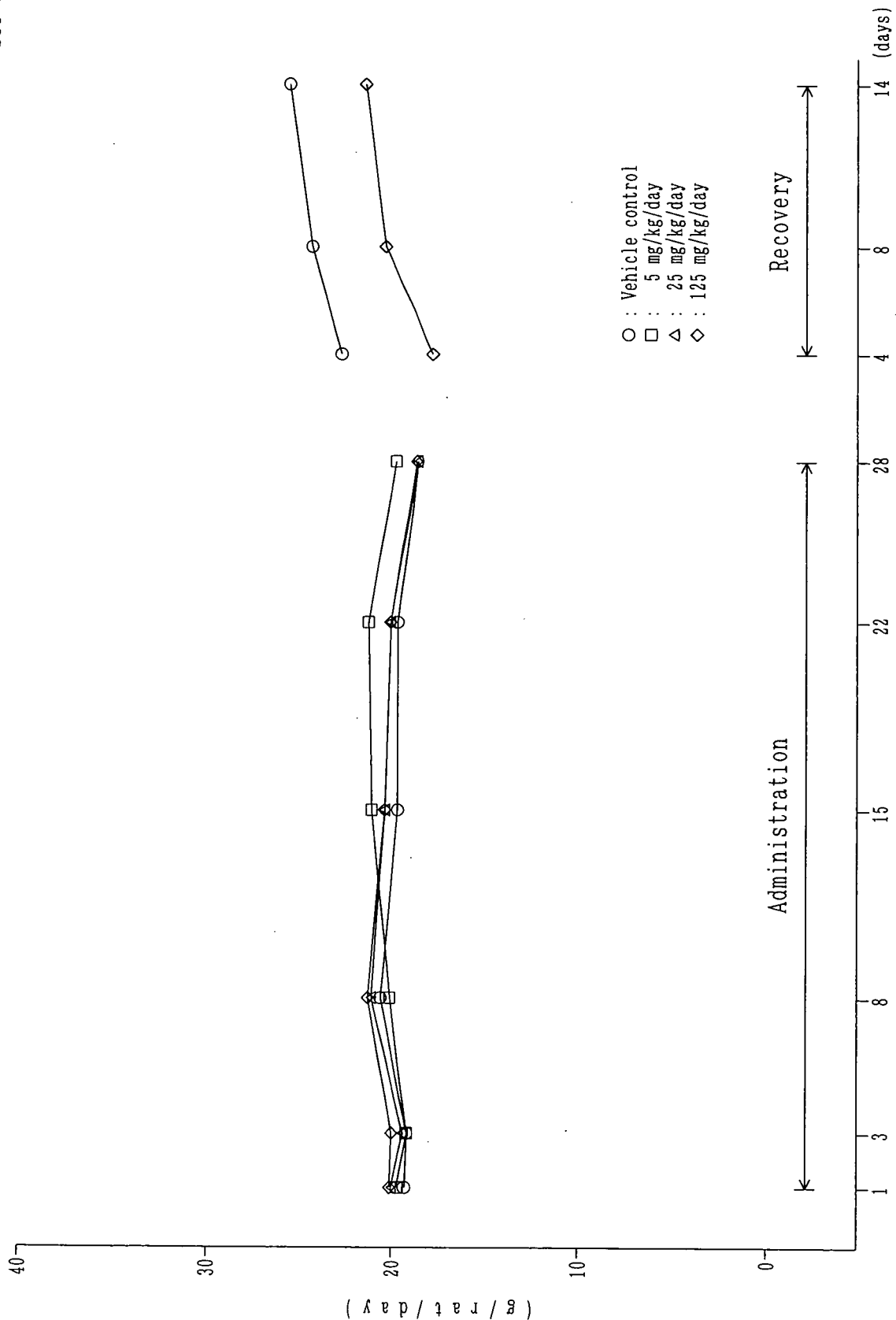


Fig. 2-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food intakes : Male

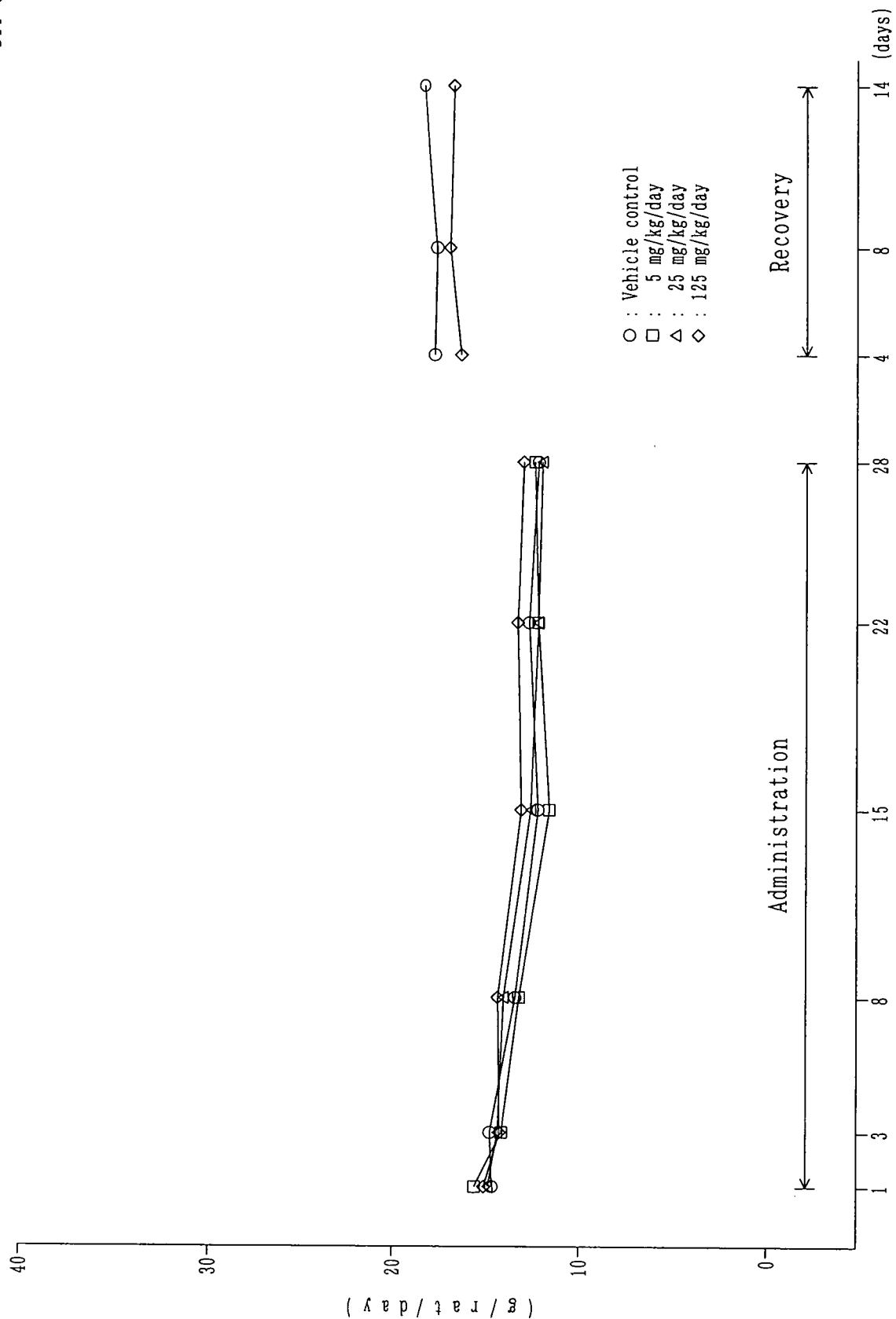


Fig. 2-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food intakes : Female

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)	5	25	125	125 (R)	VC	125	
Male		ta 5 ^{a)}	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	
	No abnormalities detected	1							4		
	Salivation	4	5	5	5	5	5				
	Loss of hair		1	1	1	1			1		
	Scab formation		1	1	1				1		
	Exudate			1	1				1		
	Discoloration of teeth					2	5	5		5	
	Mottled teeth					1	4	4		5	
	Decreased spontaneous locomotion						5	5			
	Decreased respiratory rate						3	5			
	Incomplete eyelid opening						1				
	Much food on tray						1				
	Delamination of lower incisor tip surface									4	
	Female		ta 5 ^{a)}	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5
		No abnormalities detected	4	4	2	1				5	
Salivation		1	1	3	2	5	5				
Loss of hair					1	1					
Scab formation					1						
Exudate					1						
Reddish tear					1						
Discoloration of teeth						3	5	5		5	
Mottled teeth							4	2		5	
Delamination of lower incisor tip surface										5	

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

B11-0839

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

B11-0839

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

B11-0839

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

B11-0839

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	10	0	0	9	1	0
		5	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		25	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		125	10	0	0	10	0	0	10	0	0
	week 1	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	8	2	0
		5	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		25	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		125	10	0	1	9	0	0	9	1	0
	week 2	Vehicle control	10	0	0	9	1	0	8	2	0
		5	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		25	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		125	10	0	0	10	0	0	9	1	0
	week 3	Vehicle control	10	0	1	9	0	0	9	1	0
		5	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		25	5	0	1	4	0	0	3	2	0
		125	10	0	0	10	0	0	8	2	0
	week 4	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	9	1	0
		5	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		25	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		125	10	0	0	10	0	0	9	1	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		125	5	0	0	5	0	0	2	3	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		125	5	0	0	5	0	0	3	2	0

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

B11-0839

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
		5	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		25	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		125	10	0	0	10	0	0	9	1	0
	week 1	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	10	0	0
		5	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		25	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		125	10	0	0	10	0	0	7	3	0
	week 2	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	7	3	0
		5	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		25	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		125	10	0	0	10	0	0	8	2	0
	week 3	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	10	0	0
		5	5	0	0	5	0	0	4	1	0
		25	5	0	0	5	0	0	3	2	0
		125	10	0	0	10	0	0	8	2	0
	week 4	Vehicle control	10	0	0	10	0	0	10	0	0
		5	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		25	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		125	10	0	0	10	0	0	10	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		125	5	0	0	5	0	0	5	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	0	5	0	0	5	0	0
		125	5	0	0	5	0	0	4	1	0

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

B11-0839

Summary of detailed clinical observations

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
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	0	5	0	5	0	5	0

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

B11-0839

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
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	0	5	0	5	0	5	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	5	0	5	0	5	0	5	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	5	0	5	0	5	0	5	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0
		125	5	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0
		125	5	5	0	5	0	5	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	10	0	10	0
		5	5	5	0	5	0	5	0
		25	5	5	0	5	0	5	0
		125	10	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0
		125	5	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	5	0	5	0
		125	5	5	0	5	0	5	0

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

B11-0839

Summary of detailed clinical observations

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
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	7	3	10	0
	week 3	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	0	5	0	5	0	5	0

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

B11-0839

Summary of detailed clinical observations

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
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	4	1
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	0	5	0	5	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	5	0	5	0	5	0	5	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	1	4	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	1	7	2	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		125	10	10	0	0	0	1	9	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	9	1	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	5	5	0	0	0	1	4	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	9	1	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	2	3	0
		125	5	5	0	0	0	0	5	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	3	2	0
		125	5	5	0	0	0	0	5	0	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	5	5	0	0	0	0	3	2	0
		125	10	10	0	0	0	0	10	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	9	1	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	8	2	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	10	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		25	5	5	0	0	0	0	4	1	0
		125	10	10	0	0	0	0	9	1	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	5	0	0
		125	5	5	0	0	0	0	5	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0	3	2	0
		125	5	5	0	0	0	0	3	2	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
		125	10	10	0	0	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
		125	10	10	0	0	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
		125	10	10	0	0	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
		125	10	10	0	0	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
		125	10	10	0	0	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	5	0
		125	5	5	0	0	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	5	0
		125	5	5	0	0	0	5	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
		125	10	10	0	0	0	10	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
		125	10	10	0	0	0	10	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
		125	10	10	0	0	0	10	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
		125	10	10	0	0	0	10	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	10	0
		5	5	5	0	0	0	5	0
		25	5	5	0	0	0	5	0
		125	10	10	0	0	0	10	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	5	0
		125	5	5	0	0	0	5	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	5	0
		125	5	5	0	0	0	5	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		125	5	5	0	0	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		125	5	5	0	0	0	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		125	5	5	0	0	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		125	5	5	0	0	0	0

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

B11-0839

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena					
				Tremor/twitch/convulsion				Defecation (count/min) ^{a)}	Urination (count/min) ^{a)}
				0	+1	+2	+3		
Male	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.2 ±0.42	0.6 ±1.07
		5	5	5	0	0	0	0.4 ±0.55	0.4 ±0.55
		25	5	5	0	0	0	1.0 ±1.41	0.2 ±0.45
		125	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	1.0 ±1.25
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.3 ±0.67
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	1.2 ±1.79
		25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.8 ±1.10
		125	10	10	0	0	0	0.1 ±0.32	0.1 ±0.32
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.3 ±0.48	0.4 ±0.70
		5	5	5	0	0	0	0.8 ±1.30	0.0 ±0.00
		25	5	5	0	0	0	0.4 ±0.55	0.4 ±0.89
		125	10	10	0	0	0	0.3 ±0.48	0.0 ±0.00
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.1 ±0.32	0.7 ±1.64
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	2.8 ±6.26
		25	5	5	0	0	0	1.0 ±1.41	0.8 ±1.79
		125	10	10	0	0	0	0.3 ±0.67	0.3 ±0.48
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		5	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	1.6 ±3.58
		25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		125	10	10	0	0	0	0.1 ±0.32	0.0 ±0.00
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	3.0 ±4.47
		125	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	2.6 ±5.81
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	2.0 ±3.94
		125	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	1.6 ±3.58

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

B11-0839

Summary of detailed clinical observations

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Observations in arena					
				Tremor/twitch/convulsion				Defecation (count/min) ^{a)}	Urination (count/min) ^{a)}
				0	+1	+2	+3		
Female	Predosing	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.42
		5	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
		125	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.8 ±1.87
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
		25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
		125	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.6 ±1.35
	week 2	Vehicle control	10	10	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	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		125	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.3 ±0.95
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	1.3 ±3.77
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
		125	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	1.1 ±2.42
	week 4	Vehicle control	10	10	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	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±0.89
		125	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.1 ±0.32
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		125	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		125	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

B11-0839

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
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		125	5	5	0	0	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		125	5	5	0	0	0	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		125	5	5	0	0	0	0
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0
		125	5	5	0	0	0	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		125	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
		125	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
		125	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0

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

B11-0839

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
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		125	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		25	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		125	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
		125	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
		125	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of reflex (scoring scale for reflex)

B11-0839

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
Summary of reflex

B11-0839

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
		5	5	0	5	0	0	5	0
		25	5	0	5	0	0	5	0
		125	10	0	10	0	0	10	0
Female	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	0	10	0
		5	5	0	5	0	0	5	0
		25	5	0	5	0	0	5	0
		125	10	0	10	0	0	10	0

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

B11-0839

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	1	9	0	10	0	10	0
		5	5	0	5	0	5	0	5	0
		25	5	1	4	0	5	0	5	0
		125	10	1	9	0	10	0	10	0
Female	week 4	Vehicle control	10	0	10	0	10	0	10	0
		5	5	1	4	0	5	0	5	0
		25	5	0	5	0	5	0	5	0
		125	10	0	10	0	10	0	10	0

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

B11-0839

Summary of grip strength

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Forelimb (g)	Hindlimb (g)
Male	week 4	Vehicle control	10	333 ±66	450 ±48
		5	5	378 ±30	428 ±42
		25	5	375 ±19	422 ±46
		125	10	326 ±65	429 ±44
Female	week 4	Vehicle control	10	333 ±52	466 ±63
		5	5	336 ±51	474 ±46
		25	4	357 ±48	426 ±63
		125	10	359 ±70	502 ±65

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
Summary of motor activity

B11-0839

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Interval (min)						Total
				0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Male	week 4	Vehicle control	10	4355 ±1159	3567 ±1489	2026 ±998	1238 ±808	1101 ±1052	1029 ±1022	13317 ±4223
		5	5	4627 ±1455	3735 ±1787	2262 ±1156	2312 ±1388	674 ±1069	1041 ±1444	14652 ±6650
		25	5	3653 ±489	3842 ±703	2729 ±823	1749 ±598	1542 ±363	2008 ±1391	15523 ±2193
		125	10	4590 ±1178	3698 ±983	2652 ±1096	1445 ±1086	1176 ±949	1044 ±1051	14604 ±4565
		Vehicle control	10	5106 ±872	4059 ±1128	3085 ±1113	2152 ±775	1586 ±579	1291 ±1538	17278 ±4068
		5	5	4935 ±336	4110 ±1098	2220 ±1451	1252 ±1430	1016 ±1006	1208 ±1658	14740 ±6247
		25	5	5059 ±1386	4138 ±1395	3144 ±1562	1133 ±1102	962 ±1325	447 ±885	14882 ±6817
		125	10	5163 ±683	3792 ±685	3245 ±1426	2010 ±1451	1195 ±878	911 ±841	16315 ±4475

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)

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	143.3 ± 7.8	159.3 ± 9.2	176.3 ± 10.6	213.7 ± 14.8	244.3 ± 17.4	282.7 ± 21.8	305.1 ± 26.0	332.2 ± 29.9	341.5 ± 28.9	
	5	5	143.2 ± 6.2	159.6 ± 8.5	175.9 ± 11.1	214.3 ± 18.3	250.3 ± 24.8	293.4 ± 32.0	321.7 ± 38.6	354.5 ± 47.1	362.1 ± 50.2	
	25	5	142.9 ± 5.3	159.6 ± 6.8	175.7 ± 7.8	214.3 ± 9.2	245.3 ± 14.4	285.3 ± 16.0	308.5 ± 19.5	333.3 ± 19.6	340.3 ± 21.1	
	125	10	143.6 ± 6.9	160.5 ± 7.7	176.7 ± 9.7	213.8 ± 12.9	243.0 ± 13.9	280.7 ± 16.6	302.2 ± 19.6	326.3 ± 25.0	332.4 ± 27.8	
Female	Vehicle control	10	118.9 ± 6.1	129.3 ± 6.8	139.2 ± 5.7	153.0 ± 7.7	164.4 ± 10.3	180.3 ± 12.9	189.0 ± 15.5	201.2 ± 15.0	204.2 ± 12.6	
	5	5	118.7 ± 4.7	130.6 ± 2.0	138.0 ± 6.6	152.2 ± 7.1	162.3 ± 7.6	179.2 ± 10.5	188.1 ± 15.0	197.1 ± 13.5	204.6 ± 15.1	
	25	5	118.6 ± 5.8	128.6 ± 8.5	138.8 ± 8.5	154.2 ± 13.8	168.0 ± 19.6	181.9 ± 24.7	192.1 ± 29.2	203.5 ± 33.3	206.2 ± 31.5	
	125	10	118.9 ± 4.8	128.5 ± 5.6	138.0 ± 6.5	155.0 ± 8.9	166.7 ± 9.9	182.8 ± 12.6	191.5 ± 13.1	201.7 ± 14.4	206.2 ± 12.6	

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)

B11-0839

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Recovery period			
			1	5	10	14 (days)
Male	Vehicle control	5	344.8 ± 44.9	364.9 ± 45.6	388.6 ± 43.9	402.0 ± 45.3
	125	5	313.9 ± 20.8	323.4 ± 22.1	342.3 ± 19.6	352.8 ± 20.7
Female	Vehicle control	5	208.4 ± 20.2	217.6 ± 20.6	227.1 ± 24.6	231.5 ± 26.9
	125	5	207.4 ± 14.1	213.5 ± 15.9	217.7 ± 17.8	219.2 ± 16.3

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)

B11-0839

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Administration period					
			1	3	8	15	22	28 (days)
Male	Vehicle control	10	19.3 ± 1.4	19.2 ± 1.5	20.6 ± 1.5	19.7 ± 1.4	19.7 ± 1.6	18.6 ± 1.7
	5	5	19.7 ± 1.9	19.2 ± 3.0	20.1 ± 2.3	21.1 ± 2.4	21.3 ± 2.6	19.8 ± 3.0
	25	5	20.0 ± 1.1	19.4 ± 0.9	21.1 ± 1.1	20.4 ± 1.5	20.1 ± 1.4	18.6 ± 1.2
	125	10	20.1 ± 1.6	20.0 ± 1.6	21.3 ± 1.9	20.4 ± 1.9	20.1 ± 2.7	18.7 ± 3.7
Female	Vehicle control	10	14.6 ± 1.6	14.7 ± 1.4	13.4 ± 1.1	12.2 ± 1.1	12.7 ± 1.4	12.2 ± 1.1
	5	5	15.5 ± 1.0	14.1 ± 1.3	13.2 ± 1.8	11.6 ± 1.4	12.2 ± 1.4	12.4 ± 1.1
	25	5	14.8 ± 1.9	14.3 ± 2.0	14.0 ± 2.4	12.6 ± 2.9	12.2 ± 2.9	12.0 ± 2.8
	125	10	15.0 ± 1.6	14.2 ± 1.4	14.3 ± 1.2	13.1 ± 1.1	13.3 ± 1.4	13.0 ± 0.9

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
Summary of food intakes(g/rat/day)

B11-0839

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Recovery period		
			4	8	14 (days)
Male	Vehicle control	5	22.8 ± 1.3	24.4 ± 1.0	25.6 ± 1.0
	125	5	17.8** ± 1.9	20.4** ± 1.8	21.5** ± 1.2
Female	Vehicle control	5	17.7 ± 2.5	17.6 ± 1.9	18.3 ± 2.0
	125	5	16.3 ± 2.0	16.9 ± 1.1	16.7 ± 1.0

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

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Platelet ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	Reticulo (%)	P T (sec)	APTT (sec)
Male	Vehicle control	5	766 ± 13	120 ± 37	15.3 ± 0.5	45.6 ± 1.0	59.5 ± 0.9	20.0 ± 0.3	33.6 ± 0.3	108.2 ± 13.6	2.7 ± 0.6	16.2 ± 2.1	24.2 ± 3.4
		5	742 ± 13	117 ± 26	14.8 ± 0.4	43.7 ± 1.6	58.9 ± 1.7	19.9 ± 0.3	33.8 ± 0.6	106.8 ± 10.5	2.6 ± 0.3	16.0 ± 2.2	25.9 ± 2.8
		25	747 ± 28	150 ± 41	14.8 ± 0.4	43.4 ± 1.6	58.1 ± 2.0	19.9 ± 0.8	34.2 ± 0.5	103.0 ± 8.1	2.6 ± 0.3	16.2 ± 1.5	25.1 ± 0.6
		125	744 ± 32	141 ± 62	14.7 ± 0.4	43.7 ± 1.4	58.8 ± 1.1	19.8 ± 0.4	33.7 ± 0.3	99.5 ± 8.0	2.6 ± 1.0	16.4 ± 2.0	22.1 ± 3.0
	Recovery												
	Vehicle control	5	828 ± 12	124 ± 39	15.6 ± 0.4	45.5 ± 1.0	54.9 ± 1.2	18.8 ± 0.5	34.2 ± 0.4	97.4 ± 3.4	2.3 ± 0.4	18.6 ± 1.9	29.7 ± 2.7
		5	813 ± 47	124 ± 30	15.3 ± 0.6	44.5 ± 2.0	54.8 ± 1.0	18.8 ± 0.4	34.4 ± 0.3	103.1 ± 8.9	2.6 ± 0.6	20.7 ± 2.4	31.2 ± 3.5
		25	732 ± 39	92 ± 10	14.6 ± 0.8	42.8 ± 2.4	58.4 ± 0.9	19.9 ± 0.4	34.0 ± 0.4	108.8 ± 7.7	2.0 ± 0.3	14.1 ± 0.6	21.0 ± 1.7
		5	753 ± 45	119 ± 31	14.7 ± 0.7	42.9 ± 2.2	57.0 ± 2.1	19.5 ± 0.7	34.2 ± 0.1	117.1 ± 18.1	2.4 ± 0.7	13.8 ± 0.8	20.7 ± 2.5
Female	Vehicle control	5	746 ± 34	102 ± 8	14.7 ± 0.8	43.2 ± 2.6	57.9 ± 2.4	19.7 ± 0.7	34.0 ± 0.4	109.5 ± 4.0	2.1 ± 0.3	13.8 ± 0.8	20.0 ± 3.0
		25	738 ± 69	87 ± 27	14.5 ± 1.0	42.8 ± 2.8	58.2 ± 2.8	19.8 ± 1.0	34.0 ± 0.3	99.0 ± 11.2	2.3 ± 0.4	13.4 ± 0.5	22.4 ± 2.6
		125	788 ± 53	89 ± 16	14.8 ± 0.9	43.0 ± 2.6	54.6 ± 0.7	18.8 ± 0.3	34.5 ± 0.4	123.8 ± 14.7	2.1 ± 0.5	14.1 ± 0.5	22.4 ± 1.4
		5	780 ± 20	83 ± 14	15.0 ± 0.3	43.0 ± 1.0	55.1 ± 1.5	19.2 ± 0.5	34.9* ± 0.2	120.9 ± 9.7	2.1 ± 0.6	14.2 ± 0.5	24.6 ± 1.9
	Recovery												

Mean $\pm$ 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

B11-0839

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Differentiation of leukocyte (%)					
			Neutro	Eosino	Baso	Lymph	Mono	LUC
Male	Vehicle control	5	22.4 ± 3.6	1.1 ± 0.5	2.1 ± 1.8	72.1 ± 5.5	2.7 ± 1.3	0.5 ± 0.3
	5	5	23.3 ± 7.9	1.4 ± 0.4	0.8 ± 0.8	71.9 ± 7.4	2.1 ± 0.2	0.4 ± 0.1
	25	5	22.5 ± 5.7	1.3 ± 0.1	1.6 ± 1.2	71.4 ± 7.2	2.6 ± 0.8	0.5 ± 0.1
	125	5	21.6 ± 3.1	1.6 ± 0.5	1.2 ± 0.6	72.7 ± 3.7	2.4 ± 0.5	0.6 ± 0.1
	Recovery							
	Vehicle control	5	19.9 ± 7.2	0.9 ± 0.2	0.2 ± 0.1	76.4 ± 7.7	2.2 ± 0.6	0.5 ± 0.2
	125	5	19.9 ± 4.7	1.1 ± 0.2	0.1 ± 0.1	76.2 ± 4.9	2.1 ± 0.6	0.6 ± 0.2
	Vehicle control	5	24.8 ± 11.0	1.1 ± 0.4	0.3 ± 0.1	71.8 ± 11.2	1.4 ± 0.4	0.6 ± 0.2
	5	5	23.2 ± 6.4	0.9 ± 0.3	0.2 ± 0.1	73.5 ± 6.0	1.7 ± 0.5	0.5 ± 0.2
	25	5	18.7 ± 4.9	1.0 ± 0.3	0.3 ± 0.1	77.4 ± 5.3	2.0 ± 0.4	0.6 ± 0.2
Female	125	5	25.4 ± 6.6	1.3 ± 0.4	0.2 ± 0.1	71.2 ± 6.8	1.4 ± 0.5	0.5 ± 0.1
	Recovery							
	Vehicle control	5	28.0 ± 11.6	1.2 ± 0.5	0.1 ± 0.0	68.0 ± 12.3	2.3 ± 1.0	0.5 ± 0.3
	125	5	21.9 ± 5.1	1.4 ± 0.6	0.1 ± 0.1	73.9 ± 4.2	1.9 ± 0.5	0.8 ± 0.3

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

B11-0839

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	67 $\pm$ 9	21 $\pm$ 3	525 $\pm$ 40	53 $\pm$ 18	0.7 $\pm$ 0.2	56 $\pm$ 10	76 $\pm$ 33	143 $\pm$ 19	5.7 $\pm$ 0.4	2.8 $\pm$ 0.2	0.97 $\pm$ 0.05
	5	5	70 $\pm$ 9	21 $\pm$ 2	424 $\pm$ 65	43 $\pm$ 11	0.8 $\pm$ 0.2	59 $\pm$ 9	78 $\pm$ 17	129 $\pm$ 12	5.6 $\pm$ 0.2	2.8 $\pm$ 0.1	0.99 $\pm$ 0.06
	25	5	70 $\pm$ 6	24 $\pm$ 5	486 $\pm$ 106	44 $\pm$ 6	0.7 $\pm$ 0.3	53 $\pm$ 4	80 $\pm$ 20	134 $\pm$ 7	5.5 $\pm$ 0.2	2.7 $\pm$ 0.1	0.95 $\pm$ 0.06
	125	5	72 $\pm$ 8	33** $\pm$ 5	738 $\pm$ 271	39 $\pm$ 6	1.1* $\pm$ 0.3	46 $\pm$ 7	73 $\pm$ 35	144 $\pm$ 10	5.5 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.1	0.99 $\pm$ 0.08
	Recovery												
	Vehicle control	5	63 $\pm$ 6	23 $\pm$ 4	352 $\pm$ 92	48 $\pm$ 11	0.9 $\pm$ 0.2	56 $\pm$ 4	69 $\pm$ 23	131 $\pm$ 16	5.7 $\pm$ 0.1	2.7 $\pm$ 0.1	0.92 $\pm$ 0.05
	125	5	63 $\pm$ 6	25 $\pm$ 3	373 $\pm$ 74	30* $\pm$ 7	1.0 $\pm$ 0.2	56 $\pm$ 8	63 $\pm$ 29	129 $\pm$ 13	5.5 $\pm$ 0.3	2.7 $\pm$ 0.2	0.94 $\pm$ 0.10
	Recovery												
	Vehicle control	5	69 $\pm$ 9	18 $\pm$ 3	280 $\pm$ 50	223 $\pm$ 27	0.8 $\pm$ 0.2	54 $\pm$ 9	19 $\pm$ 6	119 $\pm$ 14	5.8 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 0.3	1.05 $\pm$ 0.11
	5	5	76 $\pm$ 6	19 $\pm$ 4	304 $\pm$ 46	173 $\pm$ 100	0.8 $\pm$ 0.2	57 $\pm$ 6	21 $\pm$ 5	115 $\pm$ 15	5.7 $\pm$ 0.4	3.0 $\pm$ 0.4	1.09 $\pm$ 0.14
	25	5	68 $\pm$ 8	18 $\pm$ 3	238 $\pm$ 45	157 $\pm$ 56	0.8 $\pm$ 0.1	68 $\pm$ 17	24 $\pm$ 5	132 $\pm$ 16	6.0 $\pm$ 0.2	3.1 $\pm$ 0.2	1.06 $\pm$ 0.06
Female	125	5	68 $\pm$ 12	19 $\pm$ 3	342 $\pm$ 122	102 $\pm$ 25	2.3* $\pm$ 0.5	77* $\pm$ 4	24 $\pm$ 7	143 $\pm$ 35	6.1 $\pm$ 0.3	3.4 $\pm$ 0.2	1.22 $\pm$ 0.06
	Recovery												
	Vehicle control	5	66 $\pm$ 9	19 $\pm$ 3	201 $\pm$ 21	286 $\pm$ 64	1.4 $\pm$ 0.3	85 $\pm$ 11	26 $\pm$ 13	144 $\pm$ 4	6.2 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 0.2	0.94 $\pm$ 0.11
	125	5	61 $\pm$ 8	18 $\pm$ 4	172 $\pm$ 44	245 $\pm$ 46	1.4 $\pm$ 0.2	75 $\pm$ 16	21 $\pm$ 5	138 $\pm$ 10	6.4 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 0.2	1.04 $\pm$ 0.10

Mean $\pm$ 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

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	8.6 ± 1.9	0.23 ± 0.03	0.06 ± 0.02	9.2 ± 0.2	7.8 ± 0.5	142 ± 1	4.1 ± 0.2	106.0 ± 1.1
	5	5	8.8 ± 1.2	0.21 ± 0.02	0.04 ± 0.01	9.0 ± 0.2	7.8 ± 0.6	141 ± 2	4.4 ± 0.2	105.9 ± 1.4
	25	5	8.9 ± 2.8	0.21 ± 0.03	0.07 ± 0.01	9.1 ± 0.3	7.9 ± 0.5	142 ± 1	4.3 ± 0.3	106.4 ± 1.1
	125	5	9.6 ± 1.9	0.23 ± 0.02	0.08 ± 0.01	8.9 ± 0.4	8.0 ± 0.9	141 ± 1	4.0 ± 0.1	105.8 ± 0.7
	Recovery									
	Vehicle control	5	15.2 ± 1.9	0.25 ± 0.03	0.06 ± 0.02	8.3 ± 0.3	6.7 ± 0.3	142 ± 1	4.0 ± 0.3	106.2 ± 1.4
	125	5	14.9 ± 1.6	0.24 ± 0.02	0.05 ± 0.02	8.3 ± 0.2	6.9 ± 0.4	143 ± 1	4.1 ± 0.4	106.9 ± 1.8
	Vehicle control	5	10.8 ± 2.5	0.23 ± 0.02	0.06 ± 0.01	9.0 ± 0.5	7.2 ± 0.3	142 ± 1	4.2 ± 0.3	110.2 ± 1.0
	5	5	11.4 ± 0.7	0.24 ± 0.06	0.05 ± 0.01	8.7 ± 0.4	7.2 ± 0.7	144 ± 1	4.1 ± 0.3	110.4 ± 1.8
	25	5	10.2 ± 1.7	0.21 ± 0.03	0.07 ± 0.02	9.0 ± 0.2	7.5 ± 1.0	142 ± 1	4.2 ± 0.2	107.6* ± 1.9
	125	5	8.7 ± 2.1	0.22 ± 0.03	0.06 ± 0.01	9.0 ± 0.3	7.4 ± 0.5	143 ± 1	4.0 ± 0.4	108.9 ± 1.3
	Recovery									
Female	Vehicle control	5	13.8 ± 2.2	0.23 ± 0.04	0.06 ± 0.01	8.4 ± 0.2	6.0 ± 0.7	141 ± 1	4.0 ± 0.3	108.6 ± 1.7
	125	5	18.6* ± 2.7	0.29 ± 0.06	0.05 ± 0.01	8.4 ± 0.2	6.4 ± 0.6	141 ± 1	4.0 ± 0.1	109.6 ± 2.3

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

811-0839

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Urine volume (mL)	Sp.Gr.
Male	Vehicle control	5	8 ± 4	1.033 ±0.012
	5	5	8 ± 3	1.034 ±0.013
	25	5	10 ± 5	1.034 ±0.027
	125	5	13 ± 5	1.028 ±0.014
	Recovery			
	Vehicle control	5	10 ± 6	1.042 ±0.015
	125	5	12 ± 7	1.031 ±0.010
	Vehicle control	5	8 ± 6	1.033 ±0.021
	5	5	8 ± 1	1.022 ±0.003
	25	5	8 ± 3	1.026 ±0.006
Female	125	5	6 ± 2	1.037 ±0.014
	Recovery			
	Vehicle control	5	6 ± 3	1.054 ±0.032
	125	5	8 ± 4	1.036 ±0.023

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

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Color SY Y	Turbidity NT	pH 6.0 6.5 7.0	Protein ± 1+ 2+	Glucose	Occult blood - ± 1+
Male	Vehicle control	5	1 4	5	0 4 1	0 4 1	5	4 0 1
	5	5	1 4	5	0 5 0	1 4 0	5	4 1 0
	25	5	1 4	5	1 4 0	0 4 1	5	4 0 1
	125	5	2 3	5	0 4 1	1 3 1	5	5 0 0
Female	Recovery Vehicle control	5	1 4	5	1 4 0	1 1 3	5	4 1 0
	125	5	1 4	5	0 5 0	1 4 0	5	4 1 0
	Vehicle control	5	1 4	5	1 4 0	1 3 1	5	4 0 1
	5	5	1 4	5	1 4 0	2 3 0	5	5 0 0
Female	25	5	1 4	5	1 4 0	2 3 0	5	5 0 0
	125	5	0 5	5	2 3 0	1 4 0	5	5 0 0
	Recovery Vehicle control	5	0 5	5	1 3 1	1 3 1	5	4 1 0
	125	5	1 4	5	1 3 1	1 3 1	5	5 0 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)}	White blood cells ^{a)}	Epithelial cells ^{a)}			Casts ^{b)}			Crystals ^{c)}		
			0	0	1-5	6-20		0	-	±	+	++	
Male	Vehicle control	5	5	3	4	1		5	1	2	1	1	
	5	0	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
	25	0	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
	125	5	5	4	4	1		5	2	1	2	0	
Female	Recovery Vehicle control	0	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
	125	0	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
	Vehicle control	5	5	4	5	0		5	3	2	0	0	
	5	0	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
Female	25	0	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
	125	5	5	5	4	1		5	3	1	1	0	
	Recovery Vehicle control	0	-	-	-	-		-	-	-	-	-	
	125	0	-	-	-	-		-	-	-	-	-	

a) Number of cells/10 views ($\times 400$).

b) Number of casts/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$.

c) Incidence of crystals/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$.

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

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	9.93 ± 0.39	1.19 ± 0.12	2.30 ± 0.18	3.08 ± 0.15	0.76 ± 0.04	-	1.97 ± 0.03	0.63 ± 0.10	409.6 ± 86.0	49.6 ± 1.6	323.1 ± 16.0
	5	5	10.78 ± 2.27	1.13 ± 0.14	2.53 ± 0.34	3.31 ± 0.17	0.79 ± 0.02	-	2.00 ± 0.02	0.59 ± 0.09	554.5 ± 100.2	45.1 ± 3.1	345.1 ± 49.6
	25	5	10.95 ± 0.96	1.16 ± 0.09	2.59 ± 0.25	2.95 ± 0.37	0.76 ± 0.05	-	2.03 ± 0.07	0.63 ± 0.06	459.8 ± 104.1	47.0 ± 7.8	324.3 ± 20.2
	125	5	12.65 ± 1.26	1.20 ± 0.07	2.60 ± 0.22	3.07 ± 0.14	0.72 ± 0.04	-	1.92 ± 0.22	0.63 ± 0.11	402.6 ± 82.8	46.9 ± 3.2	330.2 ± 19.4
	Recovery												
	Vehicle control	5	9.84 ± 1.57	1.24 ± 0.18	2.59 ± 0.21	3.05 ± 0.21	1.07 ± 0.07	-	2.06 ± 0.07	0.65 ± 0.09	428.6 ± 39.1	51.0 ± 5.9	376.2 ± 44.6
	125	5	8.44 ± 0.53	1.17 ± 0.10	2.41 ± 0.06	3.11 ± 0.17	1.05 ± 0.06	-	1.98 ± 0.06	0.57 ± 0.10	452.3 ± 124.2	52.5 ± 3.7	331.1 ± 18.8
	Vehicle control	5	5.86 ± 0.25	0.70 ± 0.06	1.46 ± 0.08	-	-	70.4 ± 11.0	1.81 ± 0.08	0.41 ± 0.03	370.6 ± 34.6	54.9 ± 6.8	193.3 ± 7.1
	5	5	5.84 ± 0.59	0.73 ± 0.05	1.34 ± 0.10	-	-	71.2 ± 11.9	1.84 ± 0.06	0.46 ± 0.06	369.9 ± 46.2	51.1 ± 6.2	194.6 ± 15.6
	25	5	7.05 ± 1.51	0.76 ± 0.07	1.52 ± 0.25	-	-	74.3 ± 20.4	1.85 ± 0.11	0.45 ± 0.16	380.1 ± 105.0	56.2 ± 7.9	197.7 ± 31.5
	125	5	8.30* ± 0.48	0.75 ± 0.07	1.62 ± 0.13	-	-	73.5 ± 6.3	1.85 ± 0.08	0.36 ± 0.03	388.9 ± 83.7	54.7 ± 3.4	195.0 ± 12.8
Female	Recovery												
	Vehicle control	5	6.29 ± 0.75	0.79 ± 0.09	1.65 ± 0.11	-	-	71.7 ± 12.7	1.88 ± 0.11	0.45 ± 0.04	376.3 ± 41.3	67.0 ± 14.7	217.4 ± 23.4
	125	5	6.51 ± 0.62	0.80 ± 0.08	1.61 ± 0.11	-	-	81.3 ± 9.5	1.79 ± 0.03	0.44 ± 0.05	348.7 ± 58.8	60.3 ± 8.8	205.8 ± 16.2

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

B11-0839

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	3.08 ±0.15	0.37 ±0.03	0.71 ±0.06	0.95 ±0.04	0.24 ±0.01	-	0.61 ±0.02	0.19 ±0.02	126.8 ±25.4	15.4 ±0.8	323.1 ±16.0
	5	5	3.10 ±0.25	0.33 ±0.03	0.74 ±0.03	0.97 ±0.10	0.23 ±0.03	-	0.59 ±0.08	0.17 ±0.01	161.8 ±28.6	13.2 ±1.3	345.1 ±49.6
	25	5	3.38 ±0.18	0.36 ±0.04	0.80 ±0.08	0.91 ±0.07	0.23 ±0.02	-	0.63 ±0.03	0.20 ±0.02	142.5 ±35.6	14.4 ±1.6	324.3 ±20.2
	125	5	3.83** ±0.24	0.36 ±0.02	0.79 ±0.06	0.93 ±0.06	0.22 ±0.02	-	0.58 ±0.07	0.19 ±0.03	121.7 ±22.5	14.3 ±1.4	330.2 ±19.4
Recovery													
Female	Vehicle control	5	2.61 ±0.14	0.33 ±0.02	0.69 ±0.05	0.81 ±0.05	0.29 ±0.04	-	0.56 ±0.08	0.17 ±0.01	114.6 ±10.6	13.7 ±2.1	376.2 ±44.6
	5	5	2.55 ±0.07	0.35 ±0.02	0.73 ±0.03	0.94** ±0.05	0.32 ±0.01	-	0.60 ±0.03	0.17 ±0.02	135.9 ±32.5	15.9 ±2.0	331.1 ±18.8
	25	5	3.04 ±0.19	0.36 ±0.04	0.76 ±0.06	-	-	36.5 ±6.1	0.94 ±0.02	0.21 ±0.02	191.6 ±14.9	28.4 ±2.9	193.3 ±7.1
	125	5	3.00 ±0.14	0.38 ±0.04	0.69 ±0.04	-	-	36.5 ±4.6	0.95 ±0.06	0.24 ±0.04	190.2 ±21.4	26.3 ±2.3	194.6 ±15.6
Recovery	25	5	3.54** ±0.19	0.38 ±0.03	0.77 ±0.05	-	-	37.4 ±6.2	0.95 ±0.11	0.23 ±0.04	192.0 ±36.5	28.6 ±3.5	197.7 ±31.5
	125	5	4.27** ±0.24	0.38 ±0.04	0.83 ±0.04	-	-	37.9 ±4.6	0.95 ±0.08	0.18 ±0.02	200.0 ±45.7	28.1 ±2.2	195.0 ±12.8
	Vehicle control	5	2.89 ±0.11	0.37 ±0.03	0.76 ±0.05	-	-	32.8 ±2.6	0.87 ±0.08	0.21 ±0.03	174.3 ±21.6	30.9 ±6.1	217.4 ±23.4
	125	5	3.16* ±0.15	0.39 ±0.02	0.78 ±0.03	-	-	39.5* ±3.6	0.88 ±0.06	0.21 ±0.01	168.5 ±15.4	29.3 ±3.4	205.8 ±16.2

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					
	Vehicle control (Recovery)			25			125 (Recovery)			Vehicle control (Recovery)		
	ta			ta			ta			ta		
	5 ^{a)}	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
No abnormalities detected	4	4	4	3	0	0	4	4	5	4	0	0
Oral cavity												
Mottled teeth	0	0	0	2	5	5	0	0	0	0	4	5
Rough surface of incisor	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4
Glandular stomach												
Blackish region of mucosa	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
Recessed region of mucosa	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Liver												
Enlargement	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	5	0
Kidney												
Pelvic dilatation	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Cerebrum												
Partial defect of cortex	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Spleen												
Whitish region on capsule	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thyroid												
Decreased in size of left lobe	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Skin												
Erosion	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Loss of hair	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Scab formation	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	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	Male										Female									
	Vehicle control					125 (Recovery)					Vehicle control (Recovery)					125 (Recovery)				
	Grade					125 (Recovery)					Vehicle control (Recovery)					125 (Recovery)				
	ta	5	25	5	5	ta	5	25	5	5	ta	5	25	5	5	ta	5	25	5	5
Trachea	5 ^{a)}	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
No abnormalities detected	5/5 ^{b)}	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—
Lung	5/5	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—
Incisor	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	5/5	2/5	2/5
No abnormalities detected	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	5/5	2/5	2/5
Cell infiltration in gingiva	+	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5
Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage	+	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5
Irregular alignment of ameloblasts at maturation stage	+	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	3/5	3/5
Forestomach	5/5	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—
Glandular stomach	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	3/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5	5/5
No abnormalities detected	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	3/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5	5/5
Edema in submucosal layer	+	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
++	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Hemorrhage	+	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Necrosis of fundic mucosa	+	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	2/5	2/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Duodenum	5/5	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—
Jejunum	5/5	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	—	5/5	—	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; ++, moderate.

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

Findings	Male						Female					
	Vehicle control			25			5			125		
	(Recovery)			(Recovery)			(Recovery)			(Recovery)		
	ta	ta	5 ^{a)}	ta	ta	5	ta	ta	5	ta	ta	5
Ileum												
No abnormalities detected	5/5 ^{b)}	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Cecum												
No abnormalities detected	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	—	—	—	5/5	—
Colon												
No abnormalities detected	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	—	—	—	5/5	—
Decreased goblet cells	+	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	—	—	—	0/5	—
Rectum												
No abnormalities detected	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	—	—	—	5/5	—
Liver												
No abnormalities detected	4/5	5/5	5/5	5/5	4/5	0/5	5/5	5/5	4/5	4/5	0/5	5/5
Diffuse hypertrophy of hepatocytes	+	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5
Microgranuloma	+	1/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	1/5	1/5	0/5	0/5
Periportal hypertrophy of hepatocytes	+	0/5	0/5	0/5	0/5	5/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Heart												
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 14-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of histopathological examinations

Findings	Male										Female									
	Vehicle control					Vehicle control (Recovery)					Vehicle control					Vehicle control (Recovery)				
	Grade		5		25		125		125 (Recovery)		5		25		125		125 (Recovery)		(mg/kg/day)	
	ta	5 ^{a)}	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5
Kidney																				
No abnormalities detected		4/5 ^{b)}	—	—	—	—	5/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Pelvic dilatation	+	0/5	—	—	—	—	0/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Solitary cyst in medulla	+	1/5	—	—	—	—	0/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Urinary bladder																				
No abnormalities detected		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	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Prostate																				
No abnormalities detected		5/5	5/5	4/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5	5/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Atrophy	+	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Focal atrophy	+	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Seminal vesicle																				
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	—	5/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ovary																				
No abnormalities detected		—	—	—	—	—	5/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Uterus																				
No abnormalities detected		—	—	—	—	—	5/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vagina																				
No abnormalities detected		—	—	—	—	—	5/5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

ta, terminal autopsy.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

—, Not examined.

+, slight.

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

Findings	Male										Female									
	Vehicle control (Recovery)					125 (Recovery)					Vehicle control (Recovery)					125 (Recovery)				
	Grade		ta		5	ta		25	5	125	ta		5	125	25	5	125	25	5	125
					5 ^{a)}			5	5	5			5	5	5	5	5	5	5	5
Cerebrum																				
No abnormalities detected					5/5 ^{b)}			—	—	4/5			5/5	—	—	—	5/5	—	—	—
Dilatation of ventricle	++				0/5			—	—	1/5			0/5	—	—	—	0/5	—	—	—
Partial defect of cortex and medulla	+				0/5			—	—	1/5			0/5	—	—	—	0/5	—	—	—
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	—	—	—
Axillar lymph node																				
No abnormalities detected					5/5			—	—	5/5			5/5	—	—	—	5/5	—	—	—
Mesenteric lymph node																				
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; ++, moderate.

Table 14-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Findings		Male										Female									
		Vehicle control (Recovery)					125 (Recovery)					Vehicle control (Recovery)					125 (Recovery)				
		Grade		5		25		125		125		5		25		125		125		125	
		ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta
Spleen		5 ^{a)}	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
No abnormalities detected		4/5 ^{b)}	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
Capsulitis	+	1/5	—	—	—	—	—	0/5	—	0/5	—	—	—	—	—	0/5	—	0/5	—	—	—
Thymus		5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
Pituitary gland		5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
Thyroid		5/5	—	—	—	—	—	4/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	—	—	4/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
Hypoplasia of left lobe	+	0/5	—	—	—	—	—	1/5	—	0/5	—	—	—	—	—	0/5	—	0/5	—	—	—
Parathyroid		5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
Adrenal		5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
Eye ball		5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
No abnormalities detected		5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—
Skin		—	1/1	1/1	0/1	0/1	—	—	—	—	—	—	—	—	1/1	—	—	—	—	—	—
Ulcer	++	—	0/1	0/1	1/1	1/1	—	—	—	—	—	—	—	—	0/1	—	—	—	—	—	—

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	5 ^{a)}	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10	1, 2, 4, 5, 9, 10	1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10	6, 7, 8, 10	6, 7, 8, 10	
	Female	31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40	31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 40	31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 40	31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 40	36, 37, 38, 39, 40	36, 37, 38, 39, 40	
Salivation	Male	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10	3	3, 6, 7, 8	3			
	Female		35, 39	35, 39	35, 39			
Loss of hair (neck)	Male				9	9	9	
	Female							
Scab formation (neck)	Male				9	9	9	
	Female							
Exudate (neck)	Male						9	
	Female							

a) Animal number.

Addendum 1-2 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		(week)
		1	2	3	4	1	2	
No abnormalities detected	Male	12 ^{a)}	11, 12, 14	14, 15	14, 15			
	Female	41, 42, 43, 45	41, 42, 43, 45	43, 45	42, 43, 45			
Salivation	Male	11, 13, 14, 15	13, 15	11, 12, 13	11, 12, 13			
	Female	44	44	41, 42, 44	41, 44			
Loss of hair (neck)	Male			13	13			
	Female							
Scab formation (neck)	Male			13	13			
	Female							
Exudate (neck)	Male			13	13			
	Female							

a) Animal number.

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

		Administration Period				Recovery Period		
Signs	Sex	1	2	3	4	1	2	(week)
No abnormalities detected	Male	16 ^{a)}						
	Female	46, 47, 48, 50	47, 49, 50	47, 50	50			
Salivation	Male	16, 17, 18, 19, 20	17, 18, 19, 20	16, 17, 18, 19, 20	16, 17, 18, 19, 20			
	Female	46, 48		46, 48	46, 48			
Loss of hair (neck)	Male					17		
	Female				49	49		
Loss of hair (under right auricle)	Male							
	Female					49		
Scab formation (neck)	Male					17		
	Female							
Scab formation (under right auricle)	Male							
	Female					49		
Exudate (neck)	Male					17		
	Female				49	49		
Reddish tear	Male							
	Female	49						
Discoloration of teeth	Male					17, 19		
	Female					46, 47, 49		
Mottled 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
125 mg/kg/day

Signs	Sex	Administration Period				Recovery Period		(week)
		1	2	3	4	1	2	
No abnormalities detected	Male							
	Female	51, ^{a)} 54, 56, 58, 60						
Salivation	Male	21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30	21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30	21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30	21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30			
			51, 52,	51, 52,	51, 52,			
	Female	52, 53, 55, 57, 59	53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60	53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60	53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60			
	Male							
Loss of hair (neck)	Male				21			
	Female			53	53			
Decreased spontaneous locomotion	Male	22, 27	22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30	21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30	22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30			
Decreased respiratory rate	Male	22, 27	22, 24, 25, 26, 27, 29, 30	22, 27, 28				
Incomplete eyelid opening	Male	22						
	Female							
Much food on tray	Male			23	23			
	Female							
Discoloration of teeth	Male			22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29	21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30	26, 27, 28, 29, 30	26, 27, 28, 29, 30	
				51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 60	51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60	56, 57, 58, 59, 60	56, 57, 58, 59, 60	
	Female							
	Male							
Mottled teeth	Male				22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29	26, 27, 28, 29, 30	26, 27, 28, 29, 30	
					51, 52, 54, 55, 57, 60	56, 57, 58, 59, 60	56, 57, 58, 59, 60	
	Female							
Delamination of lower incisor tip surface	Male						26, 27, 28, 30	
							56, 57, 58, 59, 60	
	Female							

a) Animal number.

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	+1
		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
	5	11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	+1
	25	16	0	+1
		17	0	0
		18	0	0
		19	0	0
		20	0	0
	125	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

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	+1
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	5	41	0	0
		42	0	0
		43	0	0
		44	0	0
		45	0	0
	25	46	0	+1
		47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	125	51	0	0
		52	0	0
		53	0	0
		54	0	0
		55	0	0
		56	0	+1
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

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	+1
		2	0	0
		3	0	0
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	+1
		10	0	0
	5	11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	+1
	25	16	0	0
		17	0	+1
		18	0	0
		19	0	0
		20	0	0
	125	21	0	0
		22	-1	0
		23	0	0
		24	0	0
		25	0	0
		26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	+1
		30	0	0

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	0
		35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	5	41	0	0
		42	0	0
		43	0	0
		44	0	0
		45	0	+1
	25	46	0	+1
		47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	125	51	0	0
		52	0	0
		53	0	+1
		54	0	0
		55	0	+1
		56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	+1

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	+1
		2	0	0
		3	+1	0
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	+1
		10	0	0
	5	11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	+1
	25	16	0	0
		17	0	+1
		18	0	0
		19	0	0
		20	0	0
	125	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	0
		30	0	0

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	+1
		32	0	+1
		33	0	+1
		34	0	0
		35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	5	41	0	0
		42	0	0
		43	0	+1
		44	0	0
		45	0	+1
	25	46	0	+1
		47	0	0
		48	0	+1
		49	0	0
		50	0	0
	125	51	0	+1
		52	0	0
		53	0	+1
		54	0	0
		55	0	0
		56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

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	+1
		2	0	0
		3	0	0
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	-1	0
		10	0	0
	5	11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	+1
	25	16	0	+1
		17	0	+1
		18	0	0
		19	-1	0
		20	0	0
	125	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

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	0
		35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	5	41	0	0
		42	0	0
		43	0	+1
		44	0	0
		45	0	0
	25	46	0	0
		47	0	+1
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	+1
	125	51	0	+1
		52	0	0
		53	0	+1
		54	0	0
		55	0	0
		56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

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	+1
		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
	5	11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	+1
	25	16	0	+1
		17	0	+1
		18	0	0
		19	0	0
		20	0	0
	125	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	0
		30	0	0

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	0
		35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	5	41	0	0
		42	0	0
		43	0	0
		44	0	0
		45	0	0
	25	46	0	0
		47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	125	51	0	0
		52	0	0
		53	0	0
		54	0	0
		55	0	0
		56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

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
	125	26	0	+1
		27	0	0
		28	0	+1
		29	0	0
		30	0	+1

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

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
	125	56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

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	+1
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	0
		10	0	0
	125	26	0	0
		27	0	0
		28	0	+1
		29	0	+1
		30	0	0

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
	125	56	0	0
		57	0	+1
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	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
Male	Vehicle control	1	0	-	-	-	-	-	-
		2	0	-	-	-	-	-	-
		3	0	-	-	-	-	-	-
		4	0	-	-	-	-	-	-
		5	0	-	-	-	-	-	-
		6	0	-	-	-	-	-	-
		7	0	-	-	-	-	-	-
		8	0	-	-	-	-	-	-
		9	0	-	-	-	-	-	-
		10	0	-	-	-	-	-	-
	5	11	0	-	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-	-
		13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
	25	16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
		18	0	-	-	-	-	-	-
		19	0	-	-	-	-	-	-
		20	0	-	-	-	-	-	-
	125	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	-	-	-	-	-	-
	5	41	0	-	-	-	-	-	-
		42	0	-	-	-	-	-	-
		43	0	-	-	-	-	-	-
		44	0	-	-	-	-	-	-
		45	0	-	-	-	-	-	-
	25	46	0	-	-	-	-	-	-
		47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
	125	51	0	-	-	-	-	-	-
		52	0	-	-	-	-	-	-
		53	0	-	-	-	-	-	-
		54	0	-	-	-	-	-	-
		55	0	-	-	-	-	-	-
		56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

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	-	-	-	-	-	-
	5	11	0	-	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-	-
		13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
	25	16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
		18	0	-	-	-	-	-	-
		19	0	-	-	-	-	-	-
		20	0	-	-	-	-	-	-
	125	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 (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	-	-	-	-	-
	5	41	0	-	-	-	-	-
		42	0	-	-	-	-	-
		43	0	-	-	-	-	-
		44	0	-	-	-	-	-
		45	0	-	-	-	-	-
	25	46	0	-	-	-	-	-
		47	0	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-
	125	51	0	-	-	-	-	-
		52	0	-	-	-	-	-
		53	0	-	-	-	-	-
		54	0	-	-	-	-	-
		55	0	-	-	-	-	-
		56	0	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Detailed clinical observations of individual animals (week 27)									
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	-	-	-	-	-	-
	5	11	0	-	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-	-
		13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
	25	16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
		18	0	-	-	-	-	-	-
		19	0	-	-	-	-	-	-
		20	0	-	-	-	-	-	-
	125	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 (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	-	-	-	-	-	-
	5	41	0	-	-	-	-	-	-
		42	0	-	-	-	-	-	-
		43	0	-	-	-	-	-	-
		44	0	-	-	-	-	-	-
		45	0	-	-	-	-	-	-
	25	46	0	-	-	-	-	-	-
		47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
	125	51	0	-	-	-	-	-	-
		52	0	-	-	-	-	-	-
		53	0	-	-	-	-	-	-
		54	0	-	-	-	-	-	-
		55	0	-	-	-	-	-	-
		56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

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	-	-	-	-	-
	5	11	0	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-
		13	0	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-
	25	16	0	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-
		18	0	-	-	-	-	-
		19	0	-	-	-	-	-
		20	0	-	-	-	-	-
	125	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 (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	-	-	-	-	-	-
	5	41	0	-	-	-	-	-	-
		42	0	-	-	-	-	-	-
		43	0	-	-	-	-	-	-
		44	0	-	-	-	-	-	-
		45	0	-	-	-	-	-	-
	25	46	0	-	-	-	-	-	-
		47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
	125	51	0	-	-	-	-	-	-
		52	0	-	-	-	-	-	-
		53	0	-	-	-	-	-	-
		54	0	-	-	-	-	-	-
		55	0	-	-	-	-	-	-
		56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

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	-	-	-	-	-	-
	5	11	0	-	-	-	-	-	-
		12	0	-	-	-	-	-	-
		13	0	-	-	-	-	-	-
		14	0	-	-	-	-	-	-
		15	0	-	-	-	-	-	-
	25	16	0	-	-	-	-	-	-
		17	0	-	-	-	-	-	-
		18	0	-	-	-	-	-	-
		19	0	-	-	-	-	-	-
		20	0	-	-	-	-	-	-
	125	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 (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	-	-	-	-	-	-
	5	41	0	-	-	-	-	-	-
		42	0	-	-	-	-	-	-
		43	0	-	-	-	-	-	-
		44	0	-	-	-	-	-	-
		45	0	-	-	-	-	-	-
	25	46	0	-	-	-	-	-	-
		47	0	-	-	-	-	-	-
		48	0	-	-	-	-	-	-
		49	0	-	-	-	-	-	-
		50	0	-	-	-	-	-	-
	125	51	0	-	-	-	-	-	-
		52	0	-	-	-	-	-	-
		53	0	-	-	-	-	-	-
		54	0	-	-	-	-	-	-
		55	0	-	-	-	-	-	-
		56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

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	-	-	-	-	-	-
	125	26	0	-	-	-	-	-	-
		27	0	-	-	-	-	-	-
		28	0	-	-	-	-	-	-
		29	0	-	-	-	-	-	-
		30	0	-	-	-	-	-	-

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	-	-	-	-	-	-
	125	56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

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	-	-	-	-	-	-
	125	26	0	-	-	-	-	-	-
		27	0	-	-	-	-	-	-
		28	0	-	-	-	-	-	-
		29	0	-	-	-	-	-	-
		30	0	-	-	-	-	-	-

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	-	-	-	-	-	-
	125	56	0	-	-	-	-	-	-
		57	0	-	-	-	-	-	-
		58	0	-	-	-	-	-	-
		59	0	-	-	-	-	-	-
		60	0	-	-	-	-	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					Salivation	Secretion
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size			
Male	Vehicle control	1	-	-	-	0	-	-	
		2	-	-	-	0	-	-	
		3	-	-	-	0	-	-	
		4	-	-	-	0	-	-	
		5	-	-	-	0	-	-	
		6	-	-	-	0	-	-	
		7	-	-	-	0	-	-	
		8	-	-	-	0	-	-	
		9	-	-	-	0	-	-	
		10	-	-	-	0	-	-	
	5	11	-	-	-	0	-	-	
		12	-	-	-	0	-	-	
		13	-	-	-	0	-	-	
		14	-	-	-	0	-	-	
		15	-	-	-	0	-	-	
	25	16	-	-	-	0	-	-	
		17	-	-	-	0	-	-	
		18	-	-	-	0	-	-	
		19	-	-	-	0	-	-	
		20	-	-	-	0	-	-	
	125	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					Salivation	Secretion
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size			
Female	Vehicle control	31	-	-	-	0	-	-	
		32	-	-	-	0	-	-	
		33	-	-	-	0	-	-	
		34	-	-	-	0	-	-	
		35	-	-	-	0	-	-	
		36	-	-	-	0	-	-	
		37	-	-	-	0	-	-	
		38	-	-	-	0	-	-	
		39	-	-	-	0	-	-	
		40	-	-	-	0	-	-	
	5	41	-	-	-	0	-	-	
		42	-	-	-	0	-	-	
		43	-	-	-	0	-	-	
		44	-	-	-	0	-	-	
		45	-	-	-	0	-	-	
	25	46	-	-	-	0	-	-	
		47	-	-	-	0	-	-	
		48	-	-	-	0	-	-	
		49	-	-	-	0	-	-	
		50	-	-	-	0	-	-	
125	51	-	-	-	0	-	-		
	52	-	-	-	0	-	-		
	53	-	-	-	0	-	-		
	54	-	-	-	0	-	-		
	55	-	-	-	0	-	-		
	56	-	-	-	0	-	-		
	57	-	-	-	0	-	-		
	58	-	-	-	0	-	-		
	59	-	-	-	0	-	-		
	60	-	-	-	0	-	-		

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					Secretion
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	
Male	Vehicle control	1	-	-	-	0	-	-
		2	-	-	-	0	-	-
		3	-	-	-	0	-	-
		4	-	-	-	0	-	-
		5	-	-	-	0	-	-
		6	-	-	-	0	-	-
		7	-	-	-	0	-	-
		8	-	-	-	0	-	-
		9	-	-	-	0	-	-
		10	-	-	-	0	-	-
	5	11	-	-	-	0	-	-
		12	-	-	-	0	-	-
		13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
	25	16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
		18	-	-	-	0	-	-
		19	-	-	-	0	-	-
		20	-	-	-	0	-	-
	125	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 (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	-	-
	5	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	25	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	+ ^{a)}
		50	-	-	-	0	-	-
	125	51	-	-	-	0	-	-
		52	-	-	-	0	-	-
		53	-	-	-	0	-	-
		54	-	-	-	0	-	-
		55	-	-	-	0	-	-
		56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

a) Reddish tear

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	-	-
	5	11	-	-	-	0	-	-
		12	-	-	-	0	-	-
		13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
	25	16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
		18	-	-	-	0	-	-
		19	-	-	-	0	-	-
		20	-	-	-	0	-	-
	125	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 (week 2)

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)								
Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					Secretion
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	
Female	Vehicle control	31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
		35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	5	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	25	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
	125	51	-	-	-	0	-	-
		52	-	-	-	0	-	-
		53	-	-	-	0	-	-
		54	-	-	-	0	-	-
		55	-	-	-	0	-	-
		56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Detailed clinical observations of individual animals (continued)								
Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					Secretion
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	
Male	Vehicle control	1	-	-	-	0	-	-
		2	-	-	-	0	-	-
		3	-	-	-	0	-	-
		4	-	-	-	0	-	-
		5	-	-	-	0	-	-
		6	-	-	-	0	-	-
		7	-	-	-	0	-	-
		8	-	-	-	0	-	-
		9	-	-	-	0	-	-
		10	-	-	-	0	-	-
	5	11	-	-	-	0	-	-
		12	-	-	-	0	-	-
		13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
	25	16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
		18	-	-	-	0	-	-
		19	-	-	-	0	-	-
		20	-	-	-	0	-	-
	125	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 (week 3)

Detailed clinical observations of individual animals (week 5)								
Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					Secretion
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	
Female	Vehicle control	31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
		35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	5	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	25	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
125	51	-	-	-	0	-	-	
	52	-	-	-	0	-	-	
	53	-	-	-	0	-	-	
	54	-	-	-	0	-	-	
	55	-	-	-	0	-	-	
	56	-	-	-	0	-	-	
	57	-	-	-	0	-	-	
	58	-	-	-	0	-	-	
	59	-	-	-	0	-	-	
	60	-	-	-	0	-	-	

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)									
Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					Salivation	Secretion
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size			
Male	Vehicle control	1	-	-	-	0	-	-	
		2	-	-	-	0	-	-	
		3	-	-	-	0	-	-	
		4	-	-	-	0	-	-	
		5	-	-	-	0	-	-	
		6	-	-	-	0	-	-	
		7	-	-	-	0	-	-	
		8	-	-	-	0	-	-	
		9	-	-	-	0	-	-	
		10	-	-	-	0	-	-	
	5	11	-	-	-	0	-	-	
		12	-	-	-	0	-	-	
		13	-	-	-	0	-	-	
		14	-	-	-	0	-	-	
		15	-	-	-	0	-	-	
	25	16	-	-	-	0	-	-	
		17	-	-	-	0	-	-	
		18	-	-	-	0	-	-	
		19	-	-	-	0	-	-	
		20	-	-	-	0	-	-	
	125	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 (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					Secretion
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	
Female	Vehicle control	31	-	-	-	0	-	-
		32	-	-	-	0	-	-
		33	-	-	-	0	-	-
		34	-	-	-	0	-	-
		35	-	-	-	0	-	-
		36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	5	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	25	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
	125	51	-	-	-	0	-	-
		52	-	-	-	0	-	-
		53	-	-	-	0	-	-
		54	-	-	-	0	-	-
		55	-	-	-	0	-	-
		56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					Secretion
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	
Male	Vehicle control	6	-	-	-	0	-	-
		7	-	-	-	0	-	-
		8	-	-	-	0	-	-
		9	-	-	-	0	-	-
		10	-	-	-	0	-	-
	125	26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Handling observations					Secretion
			Cyanosis	Lacrimation	Exophthalmos	Pupillary size	Salivation	
Female	Vehicle control	36	-	-	-	0	-	-
		37	-	-	-	0	-	-
		38	-	-	-	0	-	-
		39	-	-	-	0	-	-
		40	-	-	-	0	-	-
	125	56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

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	-	-
	125	26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

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	-	-
	125	56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

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	-	-
	5	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	25	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	125	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	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				Gait
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	
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	-	-
	5	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	25	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	125	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	-	-

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	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	5	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	25	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	-1	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	125	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	-	-

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	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	5	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	25	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	125	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	-	-

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	-1	0	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	+1	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	-	-
	5	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	25	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	125	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	-1	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	-	-

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	-	-
	5	41	0	+1	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	25	46	0	+1	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	+1	0	-	-
	125	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	-	-

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	-	-
	5	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	25	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	125	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	-	-

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	+1	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	-	-
	5	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	+1	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	25	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	125	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	+1	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	+1	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	0	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	-	-
	5	11	0	+1	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	25	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	-1	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	125	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	+1	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	-	-

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	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	-	-
	5	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	+1	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	25	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	+1	0	-	-
	125	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	+1	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	+1	0	-	-
		8	0	+1	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	+1	0	-	-
	125	26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

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	-	-
	125	56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	+1	0	-	-
		7	0	+1	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	125	26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

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	+1	0	-	-
		38	0	+1	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	125	56	0	+1	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	+1	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	1	0	-	-
		6	0	0	3	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	1	1	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	2	-	-
	5	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	1	0	-	-
		14	0	1	1	-	-
		15	0	0	1	-	-
	25	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	2	1	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	3	0	-	-
	125	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	1	-	-
		24	0	0	3	-	-
		25	0	0	3	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	2	-	-
		30	0	0	1	-	-

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	0	-	-
		34	0	0	1	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	1	-	-
		40	0	0	0	-	-
	5	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	25	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	125	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	1	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	1	-	-
		56	0	0	6	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	0	0	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	2	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	1	-	-
	5	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	2	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	4	-	-
		15	0	0	0	-	-
	25	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	2	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	2	-	-
		20	0	0	0	-	-
	125	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	1	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	1	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

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	-	-
	5	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	1	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	25	46	0	0	1	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	125	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	4	-	-
		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	2	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	0	0	-	-
		2	0	1	0	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	1	0	-	-
		6	0	0	1	-	-
		7	0	0	2	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	1	1	-	-
	5	11	0	0	0	-	-
		12	0	1	0	-	-
		13	0	3	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	25	16	0	1	2	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	1	0	-	-
	125	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	1	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	1	0	-	-
		29	0	1	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

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	0	-	-
	5	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	25	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	125	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	3	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	0	0	-	-
		2	0	0	0	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	1	0	-	-
		6	0	0	5	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	2	-	-
	5	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	14	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	25	16	0	2	4	-	-
		17	0	3	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	125	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	1	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	2	1	-	-
		29	0	1	1	-	-
		30	0	0	0	-	-

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	1	-	-
		34	0	0	12	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	5	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	25	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	1	-	-
		50	0	0	0	-	-
	125	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	4	-	-
		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	7	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	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	-	-
	5	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	1	8	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	25	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	125	21	0	0	0	-	-
		22	0	1	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	-	-

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	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	5	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	25	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	2	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	125	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	1	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	10	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	1	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	5	-	-
	125	26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	1	13	-	-
		30	0	0	0	-	-

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	-	-
	125	56	0	0	0	-	-
		57	0	0	1	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	9	-	-
		7	0	0	1	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	125	26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	1	8	-	-
		30	0	0	0	-	-

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	-	-
	125	56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

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	-1	+	+
		6	0	0	0	+	+
		7	0	0	0	+	+
		8	0	0	0	+	+
		9	0	0	0	+	+
		10	0	0	0	+	+
	5	11	0	0	0	+	+
		12	0	0	0	+	+
		13	0	0	0	+	+
		14	0	0	0	+	+
		15	0	0	0	+	+
	25	16	0	0	0	+	+
		17	0	0	0	+	+
		18	0	0	-1	+	+
		19	0	0	0	+	+
		20	0	0	0	+	+
	125	21	0	0	0	+	+
		22	0	0	0	+	+
		23	0	0	0	+	+
		24	0	0	-1	+	+
		25	0	0	0	+	+
		26	0	0	0	+	+
		27	0	0	0	+	+
		28	0	0	0	+	+
		29	0	0	0	+	+
		30	0	0	0	+	+

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	+	+
	5	41	0	0	0	+	+
		42	0	0	-1	+	+
		43	0	0	0	+	+
		44	0	0	0	+	+
		45	0	0	0	+	+
	25	46	0	0	0	+	+
		47	0	0	0	+	+
		48	0	0	0	+	+
		49	0	0	0	+	+
		50	0	0	0	+	+
	125	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	+	+

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	268	338	303	428	488	458
		2	218	266	242	500	390	445
		3	460	503	482	546	452	499
		4	358	298	328	400	429	415
		5	419	367	393	454	366	410
		6	348	356	352	584	516	550
		7	354	293	324	522	383	453
		8	336	312	324	512	424	468
		9	277	310	294	444	337	391
		10	258	320	289	474	346	410
	5	11	328	374	351	537	394	466
		12	305	396	351	485	466	476
		13	348	422	385	410	366	388
		14	367	480	424	420	432	426
		15	366	393	380	338	434	386
	25	16	302	389	346	438	405	422
		17	364	385	375	557	439	498
		18	350	420	385	313	477	395
		19	421	372	397	454	378	416
		20	389	358	374	402	353	378
	125	21	373	244	309	376	474	425
		22	200	244	222	343	575	459
		23	352	284	318	526	485	506
		24	455	455	455	490	461	476
		25	383	352	368	385	433	409
		26	339	271	305	409	346	378
		27	395	228	312	500	409	455
		28	238	277	258	421	388	405
		29	383	280	332	372	455	414
		30	386	377	382	380	354	367

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	352	372	362	416	565	491
		32	356	253	305	288	377	333
		33	337	309	323	399	463	431
		34	264	267	266	476	493	485
		35	361	315	338	534	488	511
		36	305	427	366	570	577	574
		37	449	380	415	459	502	481
		38	346	309	328	498	381	440
		39	236	251	244	474	400	437
		40	395	373	384	402	543	473
	5	41	393	434	414	529	486	508
		42	235	344	290	490	522	506
		43	229	491	360	493	525	509
		44	380	220	300	405	435	420
		45	277	359	318	388	470	429
	25	46	398	323	361	467	523	495
		47	345	368	357	397	430	414
		48	340	507	424	368	450	409
		49	225	351	288	504	452	478
		50	353	361	357	310	362	336
	125	51	265	311	288	484	514	499
		52	274	281	278	517	560	539
		53	362	456	409	656	493	575
		54	414	439	427	422	400	411
		55	335	281	308	424	580	502
		56	356	310	333	601	516	559
		57	414	544	479	521	431	476
		58	362	381	372	567	530	549
		59	271	304	288	340	408	374
		60	380	439	410	500	563	532

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	4241	4108	1634	1034	1652	240	12909
		2	3602	3727	3504	1719	2932	2717	18201
		3	3753	3648	2048	1420	39	2529	13437
		4	6105	6017	2850	3090	2248	574	20884
		5	2907	2913	609	897	73	13	7412
		6	3694	4270	758	47	91	1719	10579
		7	6012	4905	2946	797	857	1557	17074
		8	3296	2732	1095	1519	1355	457	10454
		9	4289	2907	2003	1204	1766	485	12654
		10	5649	441	2815	657	0	2	9564
	5	11	5009	3730	3829	3973	2572	2140	21253
		12	6786	4532	2942	2847	182	3029	20318
		13	3182	874	854	275	52	2	5239
		14	4776	5720	1627	2734	420	13	15290
		15	3384	3820	2059	1730	146	21	11160
	25	16	3240	3026	2306	1698	1752	1630	13652
		17	3393	3584	2627	1388	1464	1423	13879
		18	4149	4860	3936	1047	964	3283	18239
		19	4221	3549	1745	2608	1911	3522	17556
		20	3264	4189	3033	2004	1617	182	14289
	125	21	5634	3316	2961	1895	1732	1712	17250
		22	4157	4734	3976	3496	2483	2851	21697
		23	5772	4788	3581	1970	109	416	16636
		24	5311	4392	3529	2703	2610	127	18672
		25	3786	2542	1319	9	904	1935	10495
		26	5394	3768	2968	810	114	0	13054
		27	5750	4058	2660	1230	1724	2182	17604
		28	4542	3883	3304	1363	837	177	14106
		29	2605	1631	740	530	1195	1031	7732
		30	2944	3865	1479	447	48	8	8791

Motor activity of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Interval (min)						Total
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Female	Vehicle control	31	6127	5191	3635	2139	1475	2273	20840
		32	4849	3637	250	4	1986	32	10758
		33	4069	1706	2664	2577	438	19	11473
		34	6407	4573	4276	2565	1923	5	19749
		35	5219	4843	2880	2396	1502	2804	19644
		36	5570	4950	3782	2348	2259	3180	22089
		37	5643	3994	3820	2594	1579	25	17655
		38	4171	3035	2977	2460	1553	30	14226
		39	3850	3438	3118	2071	2262	774	15513
		40	5151	5222	3443	2365	884	3770	20835
	5	41	5209	4618	2287	2410	1174	1015	16713
		42	5120	5664	4475	3135	2281	4058	24733
		43	4932	3259	1812	104	2	79	10188
		44	5052	4091	447	2	1	1	9594
		45	4362	2917	2081	607	1621	885	12473
	25	46	3874	2598	2387	207	38	7	9111
		47	5382	5702	4790	2647	1240	2022	21783
		48	3497	3299	1101	157	4	5	8063
		49	6901	5529	4627	1910	3158	201	22326
		50	5640	3561	2816	742	370	0	13129
	125	51	4378	3980	3594	3201	2463	1102	18718
		52	5447	4344	3964	4038	306	1402	19501
		53	4921	3577	2679	856	366	1070	13469
		54	6514	4699	4916	3389	1978	1047	22543
		55	4499	2794	3225	1960	1253	108	13839
		56	5093	4319	3902	2095	1823	1080	18312
		57	5969	3767	3289	103	284	32	13444
		58	4793	3851	4938	3357	1768	2801	21508
		59	4594	4079	1645	1028	1707	467	13520
		60	5417	2508	298	72	4	0	8299

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	156.4	171.6	187.1	224.0	255.6	294.1	321.6	354.0	362.3	
		2	143.6	162.9	181.2	218.2	252.1	292.6	319.2	338.3	346.6	
		3	148.4	165.0	187.0	230.9	259.4	294.4	312.4	336.9	343.9	
		4	139.2	155.3	174.4	211.7	240.4	275.8	294.5	319.7	330.8	
		5	130.7	143.0	160.5	197.5	229.4	265.5	287.7	314.6	321.5	
		6	147.3	160.6	177.1	213.3	243.4	284.8	301.3	332.2	342.1	
		7	149.5	170.7	188.8	234.8	270.0	318.8	347.2	381.8	389.1	
		8	143.7	157.1	175.4	214.7	248.3	293.7	326.7	361.3	372.5	
		9	132.2	147.5	157.8	185.7	207.9	238.4	255.0	276.5	289.9	
		10	141.9	159.0	173.9	205.7	236.3	269.3	285.5	306.9	315.8	
	5	11	142.4	163.1	180.4	228.2	271.8	319.8	347.6	378.5	388.6	
		12	149.1	164.9	179.7	214.4	249.7	287.6	318.9	355.5	360.5	
		13	145.6	159.3	173.8	203.2	230.1	263.8	282.3	302.3	306.0	
		14	146.1	165.8	187.6	235.4	278.2	332.9	372.3	419.0	431.4	
		15	133.0	145.1	158.2	190.4	221.7	262.9	287.3	317.0	324.1	
	25	16	138.0	153.9	164.4	201.9	226.1	265.6	288.5	314.9	320.1	
		17	146.1	162.5	180.2	215.8	247.2	286.7	308.9	330.2	339.8	
		18	136.8	151.3	170.8	209.9	236.8	275.8	293.1	321.8	325.6	
		19	144.9	162.9	179.9	217.1	253.1	290.0	314.4	333.8	341.5	
		20	148.8	167.6	183.1	226.7	263.2	308.2	337.6	365.9	374.4	
	125	21	139.1	151.8	167.9	200.6	233.7	283.1	307.6	348.4	359.4	
		22	147.2	165.4	185.6	222.9	256.3	296.0	323.6	348.6	361.0	
		23	143.8	161.6	180.3	224.3	250.7	296.8	321.0	348.2	352.4	
		24	157.0	175.9	196.2	239.7	270.1	309.7	331.5	362.4	368.9	
		25	131.7	151.0	164.1	199.6	228.2	266.3	285.1	309.1	314.7	
		26	137.4	153.5	168.5	202.0	230.7	266.7	290.1	318.7	324.4	
		27	146.9	161.9	178.9	218.3	251.3	284.2	308.4	326.8	335.9	
		28	141.3	157.5	171.3	205.3	227.9	256.1	270.2	282.9	283.5	
		29	142.7	159.0	172.7	209.9	239.1	270.2	287.1	305.6	305.5	
		30	148.5	166.9	181.9	215.2	242.0	277.6	297.6	311.8	318.7	

Addendum 6-2 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)	
Female	Vehicle control	31	120.1	126.4	138.7	146.9	154.0	167.0	171.4	184.7	199.7	
		32	129.2	140.0	143.3	155.0	166.8	181.5	191.2	201.7	203.7	
		33	118.8	126.7	137.6	151.2	162.8	177.2	182.2	194.9	197.0	
		34	110.8	119.9	132.5	149.9	162.6	182.6	188.2	198.1	198.0	
		35	113.8	129.9	135.3	154.5	168.4	189.1	197.7	205.7	211.0	
		36	127.3	138.2	149.4	168.0	184.1	201.3	217.1	231.1	227.6	
		37	111.3	120.1	130.1	139.9	146.0	156.6	163.8	178.8	183.2	
		38	120.2	130.9	144.3	157.7	167.0	181.9	190.7	207.0	208.2	
		39	119.5	134.0	141.1	158.8	172.8	193.3	205.1	215.5	218.1	
		40	118.0	126.9	139.5	147.6	159.5	172.3	182.6	194.1	195.5	
	5	41	122.0	132.3	141.8	161.4	170.9	187.0	206.9	213.3	225.2	
		42	112.9	128.5	127.3	142.9	154.8	169.2	176.6	187.5	187.4	
		43	123.7	130.8	144.7	147.8	153.8	167.0	171.0	184.7	194.6	
		44	120.1	132.8	139.1	154.0	165.6	182.4	186.8	189.8	202.3	
		45	114.6	128.6	137.3	154.7	166.3	190.2	199.1	210.2	213.7	
	25	46	115.5	122.0	135.2	149.6	159.2	172.0	182.2	191.4	188.2	
		47	118.6	129.2	139.2	156.2	171.6	186.5	198.2	206.4	212.0	
		48	125.2	135.8	142.9	156.8	166.0	180.4	185.0	195.0	202.9	
		49	123.0	137.9	149.7	173.2	198.1	219.1	237.4	257.3	255.8	
		50	110.8	118.3	126.9	135.0	145.0	151.4	157.7	167.3	172.3	
125	51	124.8	126.4	142.3	160.4	171.3	184.9	190.9	203.0	209.3		
	52	112.8	123.1	132.9	151.9	160.3	174.6	185.1	191.3	199.6		
	53	112.9	124.0	127.7	146.8	156.8	174.9	182.6	191.1	197.0		
	54	119.2	128.6	142.2	150.8	157.8	166.1	175.8	195.1	199.9		
	55	123.5	139.8	145.9	166.5	180.4	202.3	215.4	231.0	229.0		
	56	120.4	132.5	141.0	164.3	181.8	198.4	203.2	209.9	210.7		
	57	125.2	134.4	146.6	167.0	171.2	182.8	197.6	204.1	205.8		
	58	118.3	126.9	134.7	153.2	172.7	196.5	203.4	214.1	224.4		
	59	112.7	121.7	131.2	146.2	158.6	177.2	185.7	198.5	197.9		
	60	118.9	127.9	135.2	142.6	156.5	170.0	175.6	179.1	188.6		

Addendum 6-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
 Body weights of individual animals(g) B11-0839

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Recovery period			
			1	5	10	14 (days)
Male	Vehicle control	6	347.3	368.1	394.5	411.2
		7	395.1	416.9	431.7	444.1
		8	378.9	398.3	426.8	441.4
		9	284.4	303.8	328.3	338.3
	125	10	318.1	337.5	361.6	374.8
		26	326.1	337.8	356.3	366.7
		27	337.0	344.2	355.8	366.0
		28	282.3	288.6	310.1	318.7
		29	307.9	316.3	337.1	347.6
		30	316.2	330.2	352.0	365.1
Female	Vehicle control	36	234.4	241.6	253.0	263.9
		37	183.4	192.0	190.9	193.2
		38	203.5	212.5	229.0	231.3
		39	222.7	235.4	245.4	248.1
	125	40	198.0	206.3	217.3	221.2
		56	214.3	213.4	213.0	211.6
		57	210.5	211.7	222.6	225.8
		58	224.7	237.0	240.8	239.6
		59	199.5	213.3	220.6	222.7
		60	187.9	192.3	191.6	196.2

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

B11-0839

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period					
			1	3	8	15	22	28 (days)
Male	Vehicle control	1	20.1	19.7	20.4	18.9	19.1	19.2
		2	20.0	20.0	22.1	20.4	20.4	17.1
		3	19.0	20.5	22.1	19.2	19.1	16.9
		4	19.4	19.9	21.7	20.9	19.3	17.7
		5	18.9	19.0	21.0	20.4	20.4	18.9
		6	19.4	18.6	19.7	19.7	19.1	19.0
		7	22.3	21.1	22.1	21.7	22.1	21.0
		8	18.0	18.9	20.1	20.2	22.4	21.7
		9	16.9	15.5	17.3	17.1	17.9	17.3
		10	19.3	18.9	19.6	18.0	17.5	16.8
	5	11	20.6	21.4	21.9	23.2	23.0	21.5
		12	18.7	18.5	18.6	19.4	19.5	19.0
		13	21.5	17.6	19.2	19.0	18.5	15.8
		14	21.0	22.9	23.1	24.2	24.8	23.8
		15	16.9	15.4	17.7	19.5	20.9	19.1
	25	16	19.9	18.1	19.9	18.7	19.4	18.0
		17	19.7	19.7	21.9	21.8	20.5	19.5
		18	18.5	18.8	20.1	18.9	18.5	17.6
		19	20.1	19.9	21.5	20.8	20.0	17.8
		20	21.6	20.4	22.3	21.7	22.2	20.3
	125	21	17.6	18.7	19.8	20.1	20.6	23.1
		22	20.9	21.3	22.0	22.3	21.6	20.6
		23	22.1	21.7	24.6	23.4	26.0	25.1
		24	22.7	22.1	23.8	21.3	20.7	20.0
		25	19.5	18.8	20.1	19.9	19.6	18.0
		26	18.1	17.9	19.2	19.0	18.9	17.7
		27	20.4	21.4	22.8	21.7	20.8	18.6
		28	19.1	18.9	19.2	16.5	15.8	12.7
		29	19.6	18.6	20.2	19.5	17.5	15.8
		30	20.9	20.4	21.5	20.4	19.4	15.3

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

B11-0839

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period					
			1	3	8	15	22	28 (days)
Female	Vehicle control	31	14.1	13.0	11.4	10.9	9.8	11.3
		32	15.9	13.1	12.6	11.1	12.1	10.8
		33	16.1	14.9	12.9	12.1	12.4	11.4
		34	11.0	15.9	14.4	12.2	12.7	11.3
		35	15.0	13.5	13.8	13.2	13.9	12.5
		36	14.7	14.4	13.7	12.5	13.1	12.9
		37	13.0	14.3	12.6	10.7	11.5	11.7
		38	16.0	17.2	15.0	13.7	13.9	13.7
		39	15.6	16.1	14.3	13.8	14.7	14.1
		40	14.3	14.9	12.8	12.1	12.5	11.8
	5	41	16.2	13.6	14.5	11.5	12.6	13.0
		42	15.3	12.3	12.1	10.7	11.5	10.8
		43	14.0	15.0	10.7	10.0	10.4	12.2
		44	15.7	13.9	14.2	12.5	12.1	12.2
		45	16.5	15.5	14.7	13.5	14.2	13.8
	25	46	13.3	14.4	13.5	11.2	11.2	10.4
		47	15.1	14.7	14.9	12.9	12.2	12.5
		48	15.5	13.1	12.7	12.0	10.7	10.9
		49	17.5	17.4	17.7	17.3	17.0	16.6
		50	12.7	12.1	11.3	9.6	9.7	9.7
	125	51	14.4	15.4	15.1	12.6	13.4	13.0
		52	14.4	13.6	13.7	12.3	12.3	12.6
		53	14.6	11.5	13.1	11.6	12.8	12.0
		54	12.8	16.0	13.7	11.5	11.7	12.5
		55	18.5	14.9	15.8	14.4	14.5	13.6
		56	15.5	14.2	15.5	14.5	15.5	14.0
		57	16.5	16.0	15.9	13.4	11.5	11.7
		58	14.3	13.1	14.1	14.5	15.1	14.4
		59	14.0	13.9	13.8	12.7	13.8	13.1
		60	15.4	13.6	12.2	13.1	12.4	13.3

Addendum 7-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food intakes of individual animals(g/rat/day) B11-0839

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Recovery period		
			4	8	14 (days)
Male	Vehicle control	6	22.7	24.1	26.2
		7	24.8	24.6	25.2
		8	23.2	26.0	27.0
		9	22.0	23.6	25.2
	125	10	21.4	23.5	24.6
		26	18.6	20.5	21.3
		27	19.4	21.6	21.9
		28	14.6	17.3	19.9
		29	17.4	20.8	21.5
		30	19.0	21.8	23.1
Female	Vehicle control	36	18.5	19.8	19.5
		37	14.0	15.0	15.8
		38	20.6	17.3	17.9
		39	18.8	19.2	20.9
	125	40	16.5	16.7	17.4
		56	14.7	16.0	15.1
		57	13.7	16.2	17.0
		58	17.5	18.7	17.6
		59	17.9	16.9	17.4
		60	17.7	16.7	16.6

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

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Platelet ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	Reticulo (%)	P T (sec)	APTT (sec)
Male	Vehicle control	1	746	164	14.9	45.1	60.5	20.0	33.1	101.5	3.7	16.3	23.3
		2	765	112	15.3	45.2	59.1	19.9	33.8	127.0	2.5	15.2	25.5
		3	770	63	15.1	45.1	58.6	19.7	33.5	113.8	2.4	15.1	19.5
		4	767	122	15.2	45.2	58.9	19.9	33.7	90.7	2.3	14.6	23.8
		5	782	138	16.1	47.4	60.6	20.6	33.9	108.2	2.5	19.7	28.8
	Recovery	6											
	5	6	835	112	15.4	45.3	54.3	18.5	34.1	93.5	2.6	16.3	28.4
		7	808	131	15.5	44.9	55.5	19.2	34.5	102.0	2.6	19.1	28.6
		8	824	185	15.8	45.3	55.0	19.2	34.8	98.4	2.4	17.7	33.2
		9	838	113	15.1	44.8	53.4	18.1	33.8	98.7	1.9	21.4	31.7
		10	834	80	16.0	47.2	56.5	19.2	34.0	94.6	1.9	18.7	26.5
	25	11	728	147	14.4	41.6	57.1	19.8	34.6	109.3	2.6	15.1	24.2
		12	764	117	15.2	45.1	59.0	19.9	33.7	103.9	2.8	14.4	25.9
		13	737	136	14.4	42.8	58.1	19.6	33.7	118.5	2.5	18.3	29.9
		14	741	84	15.1	45.6	61.6	20.4	33.0	90.5	3.0	13.6	22.6
		15	741	100	14.8	43.5	58.7	19.9	34.0	112.0	2.3	18.4	26.8
	125	16	773	186	14.5	42.9	55.5	18.8	33.8	100.3	2.4	18.6	24.4
		17	707	179	14.3	40.9	57.8	20.2	34.9	97.2	2.9	16.0	25.7
		18	738	166	15.4	44.9	60.9	20.9	34.3	94.6	2.8	16.2	25.2
		19	744	134	14.8	43.9	59.0	19.9	33.7	113.3	2.5	15.2	24.7
		20	774	86	15.1	44.3	57.2	19.6	34.2	109.5	2.3	14.9	25.6
	Recovery	21	699	249	14.4	42.3	60.4	20.5	34.0	100.1	4.4	15.4	21.1
		22	725	132	14.4	42.4	58.5	19.8	33.9	98.0	1.8	15.9	20.6
		23	751	121	14.6	43.6	58.0	19.5	33.6	93.5	2.1	19.8	27.3
		24	768	98	15.1	45.5	59.3	19.7	33.3	93.0	2.3	16.3	21.7
		25	775	106	15.1	44.8	57.8	19.4	33.6	112.8	2.5	14.6	19.9
	Recovery	26											
	125	26	811	129	15.5	44.6	55.0	19.1	34.7	92.1	2.8	20.1	29.8
		27	815	169	15.5	45.4	55.7	19.0	34.1	106.0	1.7	23.2	35.1
		28	830	112	15.6	45.0	54.2	18.7	34.6	111.5	2.6	19.3	30.3
		29	871	86	15.8	46.4	53.3	18.1	34.0	95.3	2.5	23.2	34.1
		30	740	123	14.2	41.2	55.7	19.2	34.6	110.6	3.3	17.7	26.5

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	RBC (x10 ⁴ / μ L)	WBC (x10 ² / μ L)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Platelet (x10 ⁴ / μ L)	Reticulo (%)	P T (sec)	APTT (sec)
Female	Vehicle control	31	680	104	13.4	39.3	57.8	19.7	34.1	99.0	2.3	14.2	18.2
		32	730	98	14.8	42.7	58.5	20.2	34.6	118.4	1.8	13.7	22.4
		33	789	80	15.5	45.9	58.1	19.6	33.7	113.8	1.9	13.6	20.5
		34	730	83	14.9	43.8	60.0	20.4	34.1	103.9	2.3	13.7	21.7
		35	729	97	14.2	42.1	57.7	19.4	33.6	109.0	1.6	15.1	22.2
	Recovery	36	697	113	13.2	38.5	55.3	18.9	34.2	149.5	2.8	13.8	21.2
	5	37	818	96	15.0	43.7	53.5	18.3	34.2	119.0	1.7	13.9	21.0
		38	786	84	15.1	43.1	54.9	19.2	35.0	120.8	1.5	14.1	23.3
		39	823	79	15.6	44.9	54.6	18.9	34.7	112.2	2.3	13.6	24.3
		40	816	72	15.3	44.6	54.7	18.7	34.3	117.7	2.1	14.9	22.4
		41	697	109	13.5	39.5	56.6	19.4	34.3	143.5	3.4	14.3	21.2
	25	42	725	169	14.4	42.2	58.2	19.8	34.1	92.7	2.5	13.4	20.9
		43	786	83	15.3	44.7	56.8	19.5	34.4	115.4	2.4	14.2	19.8
		44	808	121	14.9	43.6	53.9	18.4	34.1	119.1	1.6	14.3	24.3
		45	749	113	15.2	44.7	59.6	20.3	34.1	114.6	2.0	12.6	17.4
		46	763	111	15.0	44.4	58.1	19.6	33.8	109.4	1.9	14.4	21.3
	125	47	714	89	14.8	43.7	61.2	20.7	33.8	108.6	2.6	14.4	18.1
		48	762	101	14.9	44.4	58.3	19.5	33.6	103.9	1.9	14.4	22.1
		49	706	108	13.3	38.5	54.6	18.9	34.5	114.9	1.9	12.9	15.6
		50	785	103	15.4	44.8	57.1	19.6	34.3	110.7	2.2	12.8	22.7
		51	636	69	13.6	39.9	62.7	21.4	34.1	99.2	2.7	13.9	22.1
	Recovery	52	698	50	13.6	40.3	57.7	19.5	33.7	86.4	2.4	13.7	20.7
		53	789	94	15.7	45.9	58.2	20.0	34.3	115.1	2.3	13.5	26.9
		54	769	101	14.5	42.5	55.2	18.8	34.1	91.0	2.3	12.9	21.2
		55	796	119	15.3	45.5	57.2	19.2	33.6	103.1	1.7	12.9	21.0
		56	780	64	14.6	41.7	53.4	18.7	34.9	119.7	1.3	14.7	22.8
		57	754	77	14.8	42.0	55.7	19.6	35.2	125.2	1.9	14.5	23.2
		58	767	84	15.3	44.0	57.4	20.0	34.9	122.6	2.5	14.4	27.4
		59	796	103	15.0	43.4	54.5	18.9	34.7	105.5	2.8	14.1	25.7
		60	804	85	15.3	43.7	54.3	19.0	35.0	131.6	1.9	13.5	24.1

Addendum 8-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0839
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	23.8	1.0	5.2	69.5	4.6	1.0
		2	16.9	0.7	0.8	80.0	1.2	0.4
		3	26.3	2.0	2.1	66.0	3.1	0.5
		4	24.1	0.8	1.8	70.0	2.8	0.4
		5	21.0	0.9	0.6	75.2	1.9	0.4
	Recovery	6	15.9	1.0	0.2	81.0	1.5	0.4
		7	11.3	0.9	0.2	85.5	1.7	0.5
		8	29.5	0.8	0.2	65.7	3.1	0.7
		9	18.3	1.1	0.1	77.6	2.3	0.6
		10	24.4	0.6	0.1	72.1	2.4	0.3
	5	11	15.2	1.0	1.6	79.6	2.1	0.4
		12	20.6	1.6	1.8	73.8	2.0	0.3
		13	34.8	1.3	0.2	61.5	1.8	0.4
		14	18.5	1.2	0.4	77.0	2.2	0.6
		15	27.6	1.9	0.2	67.5	2.3	0.5
	25	16	31.6	1.2	3.1	60.1	3.3	0.7
		17	20.2	1.4	2.7	72.7	2.5	0.5
		18	18.3	1.2	0.9	76.8	3.1	0.6
		19	24.5	1.4	1.0	69.2	3.5	0.5
		20	18.1	1.5	0.3	78.1	1.6	0.4
	125	21	19.4	1.3	2.0	74.8	2.2	0.4
		22	19.6	1.2	1.0	75.6	1.8	0.7
		23	19.1	1.2	1.4	75.4	2.4	0.5
		24	25.7	2.4	1.3	67.5	2.7	0.5
		25	24.1	1.8	0.3	70.2	3.0	0.7
	Recovery	26	20.2	1.3	0.1	74.8	2.8	0.8
		27	12.9	1.2	0.2	83.7	1.6	0.4
		28	18.5	1.0	0.2	78.4	1.5	0.5
		29	23.2	0.8	0.1	72.8	2.6	0.5
		30	24.9	1.2	0.1	71.4	1.8	0.6

Addendum 8-4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0839
Hematological data of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Differentiation of leukocyte (%)					LUC
			Neutro	Eosino	Baso	Lymph	Mono	
Female	Vehicle control	31	24.0	1.3	0.1	72.8	1.1	0.6
		32	25.3	1.6	0.4	71.0	1.1	0.6
		33	11.8	0.8	0.3	85.2	1.1	0.9
		34	20.9	0.6	0.4	75.7	1.7	0.7
		35	42.1	1.1	0.2	54.4	1.8	0.4
		Recovery						
		36	38.5	1.7	0.0	55.6	3.7	0.5
		37	13.1	0.6	0.1	84.3	1.3	0.7
		38	22.3	0.8	0.1	73.8	2.7	0.3
		39	25.2	1.3	0.1	70.6	2.1	0.7
	5	40	40.7	1.6	0.1	55.8	1.6	0.1
		41	33.2	1.1	0.1	64.1	1.2	0.3
		42	21.8	1.0	0.2	75.3	1.4	0.3
		43	25.5	0.4	0.2	71.4	1.8	0.8
		44	18.0	1.1	0.3	77.6	2.4	0.6
		45	17.6	1.0	0.2	79.0	1.6	0.5
		46	21.8	1.0	0.3	74.7	1.5	0.7
		47	15.4	1.3	0.2	80.5	2.2	0.4
		48	15.2	0.6	0.5	80.9	1.9	0.9
		49	25.9	1.3	0.4	69.3	2.6	0.6
	25	50	15.4	0.9	0.2	81.4	1.7	0.4
		51	35.1	2.0	0.2	61.4	0.9	0.5
		52	18.1	0.8	0.4	79.3	0.9	0.4
		53	26.5	1.2	0.3	69.7	2.0	0.4
		54	20.6	1.3	0.2	75.8	1.4	0.6
		55	26.6	1.2	0.1	69.6	1.7	0.7
		Recovery						
		56	27.6	1.3	0.1	69.0	1.4	0.7
		57	25.6	1.2	0.1	70.7	1.6	0.8
		58	16.7	2.4	0.2	77.1	2.8	0.8
	125	59	23.0	1.0	0.2	73.7	1.8	0.4
		60	16.6	1.3	0.1	79.0	1.9	1.1

Addendum 9-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0839
 Blood chemical data of individual animals

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	AST Animal No. (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	83	26	554	68	0.4	38	147	5.6	2.7	0.93	
		2	61	20	480	69	0.8	64	157	5.6	2.7	0.93	
		3	63	17	577	61	0.6	78	143	5.6	2.8	1.00	
		4	66	20	513	37	0.6	56	128	111	5.5	2.8	1.04
		5	64	22	501	30	1.0	67	71	158	6.4	3.1	0.94
		Recovery											
		6	63	26	266	66	1.0	56	62	125	5.5	2.6	0.90
		7	58	19	269	50	0.7	53	99	152	5.6	2.7	0.93
		8	64	29	388	46	1.1	60	85	141	5.8	2.9	1.00
		9	71	21	487	40	0.8	50	39	127	5.8	2.7	0.87
	10	57	20	350	40	1.1	60	62	111	5.7	2.7	0.90	
	5	11	66	22	459	51	0.8	47	67	137	5.4	2.6	0.93
		12	59	17	433	45	0.5	52	102	134	5.6	2.9	1.07
		13	81	22	505	29	1.1	60	69	118	5.5	2.7	0.96
		14	76	20	339	56	0.7	63	90	141	5.7	2.9	1.04
		15	69	22	384	34	0.7	71	63	115	5.9	2.9	0.97
		16	67	22	368	49	1.2	49	73	138	5.7	2.7	0.90
		17	76	22	610	51	0.6	49	68	123	5.7	2.9	1.04
		18	62	25	549	43	0.4	57	109	132	5.2	2.6	1.00
		19	76	32	520	40	0.7	54	91	139	5.5	2.6	0.90
		20	70	19	385	37	0.8	54	58	137	5.6	2.7	0.93
	25	21	69	34	674	46	1.6	46	54	159	5.3	2.5	0.89
		22	66	40	951	44	0.9	40	109	144	5.4	2.8	1.08
		23	84	35	1084	33	1.1	38	58	130	5.3	2.7	1.04
		24	64	26	531	40	1.1	55	110	142	6.0	2.9	0.94
		25	76	31	452	34	1.0	49	33	145	5.4	2.7	1.00
		Recovery											
		26	54	23	425	22	0.7	49	41	147	5.2	2.5	0.93
		27	67	28	416	27	0.8	55	75	137	5.8	2.7	0.87
		28	61	24	437	39	1.1	52	53	126	5.6	2.8	1.00
		29	64	27	303	35	1.1	53	109	124	5.8	3.0	1.07
	30	68	22	282	29	1.3	70	38	112	5.3	2.4	0.83	

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	
Female	Vehicle control	31	78	20	303	193	0.9	41	11	136	5.3	2.7	1.04	
		32	71	17	255	263	0.9	50	16	116	5.9	3.0	1.03	
		33	64	17	342	212	0.7	62	27	128	5.8	3.0	1.07	
		34	56	14	210	211	1.0	62	20	116	6.2	3.4	1.21	
		35	74	22	290	235	0.6	53	19	100	5.9	2.8	0.90	
		Recovery												
		36	60	18	208	275	1.3	95	48	147	5.9	2.9	0.97	
		37	68	16	206	211	1.4	82	14	142	6.2	3.2	1.07	
		38	58	18	188	365	0.9	80	27	140	6.4	3.2	1.00	
		39	62	23	229	336	1.4	70	21	144	6.4	3.0	0.88	
	40	80	20	175	242	1.8	96	22	149	5.9	2.6	0.79		
	41	81	18	368	108	0.9	50	15	134	5.4	2.6	0.93		
	42	80	21	310	93	0.7	57	26	98	5.3	2.7	1.04		
	43	81	16	258	271	0.6	55	24	102	6.0	3.4	1.31		
	44	73	25	321	100	1.1	55	24	117	5.7	2.9	1.04		
	45	67	16	261	294	0.6	66	18	122	6.2	3.3	1.14		
	46	70	16	241	110	0.8	67	19	135	6.2	3.3	1.14		
	47	79	22	281	99	0.6	90	23	127	5.7	2.8	0.97		
	48	67	14	248	176	0.9	58	21	134	6.1	3.1	1.03		
	49	63	20	163	238	0.8	79	30	109	6.0	3.1	1.07		
50	59	16	257	161	0.9	47	29	153	6.0	3.1	1.07			
125	51	55	21	306	110	2.4	81	18	184	6.3	3.4	1.17		
	52	56	17	337	81	2.5	72	19	177	5.9	3.2	1.19		
	53	80	18	292	117	1.5	75	19	103	6.5	3.5	1.17		
	54	72	17	548	130	2.8	76	29	128	6.2	3.5	1.30		
	55	78	23	226	72	2.2	79	33	124	5.7	3.2	1.28		
	Recovery													
	56	53	14	165	315	1.4	97	25	135	7.0	3.5	1.00		
	57	57	15	242	230	1.2	59	22	141	6.3	3.0	0.91		
	58	62	23	141	251	1.2	83	21	139	6.3	3.2	1.03		
	59	60	20	131	187	1.5	76	23	151	6.1	3.3	1.18		
60	74	20	181	243	1.8	59	13	124	6.2	3.2	1.07			

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

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	7.7	0.28	0.10	9.5	8.6	143	3.9	105.0
		2	7.2	0.23	0.05	9.0	7.3	141	4.3	105.8
		3	6.8	0.22	0.06	9.2	7.5	144	4.0	107.7
		4	10.1	0.22	0.05	9.1	7.6	141	4.4	106.0
		5	11.0	0.20	0.06	9.0	7.8	142	4.0	105.3
	Recovery	6	16.7	0.29	0.08	8.2	6.4	141	4.5	108.0
	5	7	15.8	0.26	0.03	8.0	6.7	141	4.0	106.0
		8	13.2	0.23	0.05	8.5	7.0	143	3.6	104.2
		9	17.2	0.23	0.08	8.2	6.4	142	4.1	106.2
		10	13.1	0.22	0.04	8.8	6.9	143	3.9	106.4
		11	9.1	0.22	0.05	9.0	7.3	139	4.4	106.2
	25	12	9.6	0.21	0.04	9.1	7.3	141	4.3	107.1
		13	6.7	0.21	0.03	8.7	7.8	143	4.0	107.3
		14	9.7	0.23	0.05	8.9	8.6	142	4.5	104.7
		15	8.9	0.18	0.05	9.3	8.1	142	4.6	104.2
		16	7.6	0.19	0.07	8.8	7.3	143	4.0	107.2
	125	17	13.5	0.22	0.08	9.1	8.0	142	4.0	106.6
		18	7.5	0.20	0.07	8.9	7.8	141	4.5	107.6
		19	9.6	0.26	0.09	9.0	7.9	141	4.4	105.0
		20	6.3	0.17	0.05	9.5	8.6	142	4.6	105.6
		21	10.8	0.25	0.08	8.6	8.4	140	4.0	105.0
	Recovery	22	12.0	0.24	0.07	8.8	7.3	141	3.9	105.6
		23	9.0	0.24	0.09	8.7	7.2	140	4.1	107.0
		24	8.9	0.20	0.08	8.9	7.8	142	4.1	105.8
		25	7.1	0.20	0.06	9.5	9.3	143	4.0	105.6
		26	16.4	0.26	0.04	8.3	7.0	141	4.3	108.6
	28	27	16.6	0.26	0.04	8.2	6.6	143	3.7	104.5
		28	15.0	0.22	0.08	8.4	7.5	145	3.7	106.6
		29	13.6	0.23	0.04	8.6	6.8	142	4.1	106.0
		30	13.0	0.24	0.05	8.1	6.6	143	4.5	108.7

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

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	31	8.1	0.23	0.04	8.3	7.3	142	4.6	111.1
		32	9.9	0.23	0.06	9.2	6.7	141	3.9	109.6
		33	9.2	0.22	0.06	9.5	7.5	143	4.3	108.9
		34	12.5	0.21	0.07	9.0	7.5	142	4.0	111.3
		35	14.3	0.26	0.05	8.8	7.0	143	4.3	109.9
	control	Recovery								
		36	15.4	0.29	0.06	8.5	7.1	142	4.1	108.6
		37	14.2	0.23	0.05	8.1	5.2	141	3.9	111.1
		38	13.9	0.24	0.05	8.5	5.6	140	3.7	106.5
		39	15.3	0.23	0.06	8.6	5.9	141	4.1	107.8
		40	10.0	0.17	0.06	8.4	6.2	140	4.4	109.1
	5	41	12.0	0.29	0.05	8.4	6.3	142	4.4	110.4
		42	11.7	0.32	0.04	8.4	7.1	143	4.2	113.0
		43	10.7	0.22	0.04	8.7	7.2	144	4.0	111.1
		44	10.7	0.22	0.05	8.7	7.2	144	3.7	109.6
		45	12.1	0.17	0.06	9.4	8.2	145	4.4	108.0
	25	46	12.4	0.19	0.08	9.0	7.4	141	4.5	107.6
		47	8.4	0.27	0.08	8.9	7.1	142	4.1	109.2
		48	9.0	0.19	0.07	9.4	6.3	142	4.0	108.9
		49	9.9	0.21	0.08	8.9	7.7	142	4.2	104.5
		50	11.5	0.20	0.04	9.0	9.1	144	4.3	107.6
	125	51	6.9	0.24	0.07	8.9	6.7	143	3.5	109.7
		52	7.5	0.25	0.07	9.2	8.0	144	3.6	109.4
		53	12.2	0.20	0.04	8.7	7.5	142	4.4	109.5
		54	9.0	0.24	0.07	9.4	7.7	143	4.2	109.4
		55	8.0	0.18	0.06	9.0	7.3	142	4.4	106.6
	Recovery	56	17.6	0.26	0.05	8.5	6.0	142	4.0	110.6
		57	18.8	0.25	0.04	8.2	5.8	142	4.1	112.7
		58	23.0	0.39	0.06	8.4	7.1	141	4.0	109.9
		59	15.6	0.23	0.06	8.8	7.0	140	3.9	106.9
		60	18.0	0.30	0.06	8.3	6.2	140	3.8	107.9

Addendum 10-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0839
Urinalytic data of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Urine volume Animal No. (mL)	Sp.Gr.
Male	Vehicle control	1	1.028
		2	1.024
		3	1.025
		4	1.035
		5	1.052
	Recovery	6	1.035
		7	1.044
		8	1.021
		9	1.052
		10	1.060
	5	11	1.027
		12	1.042
		13	1.046
		14	1.042
		15	1.015
	25	16	1.020
		17	1.022
		18	1.017
		19	1.081
		20	1.028
	125	21	1.048
		22	1.029
		23	1.018
		24	1.034
		25	1.013
	Recovery	26	1.030
		27	1.035
		28	1.040
		29	1.035
		30	1.013

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No. (mL)	Urine volume Sp.Gr.
Female	Vehicle control	31	4
		32	8
		33	2
		34	7
		35	17
		Recovery	1.015
		36	6
		37	2
		38	8
		39	4
		40	11
	5	41	10
		42	6
		43	8
		44	7
		45	8
	25	46	7
		47	8
		48	7
		49	12
		50	4
	125	51	4
		52	6
		53	4
		54	6
		55	8
		Recovery	1.022
		56	2
		57	13
		58	8
		59	7
		60	9

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

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Color	Turbidity	pH	Protein	Glucose	Occult blood
Male	Vehicle control	1	Y	NT	6.5	1+	—	—
		2	SY	NT	7.0	1+	—	—
		3	Y	NT	6.5	1+	—	—
		4	Y	NT	6.5	1+	—	1+
		5	Y	NT	6.5	2+	—	—
	Recovery	6	Y	NT	6.5	1+	—	—
		7	Y	NT	6.5	2+	—	—
		8	SY	NT	6.5	±	—	—
		9	Y	NT	6.5	2+	—	±
		10	Y	NT	6.0	2+	—	—
	5	11	Y	NT	6.5	1+	—	—
		12	Y	NT	6.5	1+	—	—
		13	Y	NT	6.5	1+	—	±
		14	Y	NT	6.5	1+	—	—
		15	SY	NT	6.5	±	—	—
	25	16	Y	NT	6.5	1+	—	1+
		17	SY	NT	6.5	1+	—	—
		18	Y	NT	6.5	1+	—	—
		19	Y	NT	6.0	2+	—	—
		20	Y	NT	6.5	1+	—	—
	125	21	Y	NT	6.5	2+	—	—
		22	Y	NT	6.5	1+	—	—
		23	SY	NT	6.5	1+	—	—
		24	Y	NT	6.5	1+	—	—
		25	SY	NT	7.0	±	—	—
	Recovery	26	Y	NT	6.5	1+	—	—
		27	Y	NT	6.5	1+	—	—
		28	Y	NT	6.5	1+	—	—
		29	Y	NT	6.5	1+	—	—
		30	SY	NT	6.5	±	—	±

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	Y	NT	6.5	1+	-	-
		33	Y	NT	6.0	2+	-	-
		34	Y	NT	6.5	1+	-	-
		35	SY	NT	6.5	±	-	1+
	Recovery	36	Y	NT	6.5	1+	-	±
		37	Y	NT	6.0	2+	-	-
		38	Y	NT	6.5	1+	-	-
		39	Y	NT	6.5	1+	-	-
		40	Y	NT	7.0	±	-	-
	5	41	SY	NT	6.5	±	-	-
		42	Y	NT	6.0	1+	-	-
		43	Y	NT	6.5	1+	-	-
		44	Y	NT	6.5	1+	-	-
		45	Y	NT	6.5	±	-	-
	25	46	Y	NT	6.5	±	-	-
		47	Y	NT	6.5	1+	-	-
		48	Y	NT	6.5	1+	-	-
		49	SY	NT	6.5	±	-	-
		50	Y	NT	6.0	1+	-	-
	125	51	Y	NT	6.0	1+	-	-
		52	Y	NT	6.5	1+	-	-
		53	Y	NT	6.0	1+	-	-
		54	Y	NT	6.5	1+	-	-
		55	Y	NT	6.5	±	-	-
	Recovery	56	Y	NT	6.0	2+	-	-
		57	SY	NT	7.0	±	-	-
		58	Y	NT	6.5	1+	-	-
		59	Y	NT	6.5	1+	-	-
		60	Y	NT	6.5	1+	-	-

SY, Slightly yellow.

Y, Yellow.

NT, Not turbid.

Addendum 10-5 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinary 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	1	4	0	++
		3	0	0	2	0	-
		4	0	2	1	0	±
		5	0	0	6	0	±
	Recovery	6 d)	-	-	-	-	-
		7 d)	-	-	-	-	-
		8 d)	-	-	-	-	-
		9 d)	-	-	-	-	-
		10 d)	-	-	-	-	-
	5	11 d)	-	-	-	-	-
		12 d)	-	-	-	-	-
		13 d)	-	-	-	-	-
		14 d)	-	-	-	-	-
		15 d)	-	-	-	-	-
	25	16 d)	-	-	-	-	-
		17 d)	-	-	-	-	-
		18 d)	-	-	-	-	-
		19 d)	-	-	-	-	-
		20 d)	-	-	-	-	-
	125	21	0	0	1	0	±
		22	0	0	3	0	+
		23	0	0	6	0	-
		24	0	1	1	0	+
		25	0	0	1	0	-
	Recovery	26 d)	-	-	-	-	-
		27 d)	-	-	-	-	-
		28 d)	-	-	-	-	-
		29 d)	-	-	-	-	-
		30 d)	-	-	-	-	-

a) Number of cells/10 views ($\times 400$).b) Number of casts/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$.c) Incidence of crystals/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$.

d) Not examined.

Addendum 10-6 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Urinary 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	0	1	0	±
		32	0	0	3	0	-
		33	0	0	4	0	-
		34	0	1	2	0	±
		35	0	0	2	0	-
	Recovery	36 ^{d)}	-	-	-	-	-
		37 ^{d)}	-	-	-	-	-
		38 ^{d)}	-	-	-	-	-
		39 ^{d)}	-	-	-	-	-
		40 ^{d)}	-	-	-	-	-
	5	41 ^{d)}	-	-	-	-	-
		42 ^{d)}	-	-	-	-	-
		43 ^{d)}	-	-	-	-	-
		44 ^{d)}	-	-	-	-	-
		45 ^{d)}	-	-	-	-	-
	25	46 ^{d)}	-	-	-	-	-
		47 ^{d)}	-	-	-	-	-
		48 ^{d)}	-	-	-	-	-
		49 ^{d)}	-	-	-	-	-
		50 ^{d)}	-	-	-	-	-
	125	51	0	0	4	0	-
		52	0	0	1	0	-
		53	0	0	2	0	±
		54	0	0	6	0	+
		55	0	0	4	0	-
	Recovery	56 ^{d)}	-	-	-	-	-
		57 ^{d)}	-	-	-	-	-
		58 ^{d)}	-	-	-	-	-
		59 ^{d)}	-	-	-	-	-
		60 ^{d)}	-	-	-	-	-

a) Number of cells/10 views ($\times 400$).b) Number of casts/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$.c) Incidence of crystals/ $18 \times 18 \text{ mm}^2$.

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	9.96	1.21	2.30	3.16	0.80	-	2.02	0.77	395.5	51.6	342.7
		2	9.89	1.29	2.26	3.03	0.73	-	1.98	0.61	526.5	48.7	333.5
		3	10.57	1.30	2.60	3.29	0.78	-	1.95	0.67	302.3	49.7	323.0
		4	9.60	1.13	2.09	2.99	0.79	-	1.97	0.60	457.7	47.6	314.4
		5	9.62	1.02	2.27	2.91	0.72	-	1.93	0.51	366.0	50.5	301.7
	Recovery	6	9.49	1.20	2.79	3.12	1.10	-	2.12	0.66	398.8	59.5	382.9
		7	11.80	1.38	2.63	3.33	1.13	-	2.01	0.74	438.4	49.3	421.2
		8	11.11	1.45	2.76	3.08	1.01	-	1.97	0.74	478.2	45.8	413.5
		9	8.13	1.00	2.27	2.77	1.14	-	2.12	0.55	380.4	45.9	315.6
		10	8.65	1.18	2.49	2.94	0.99	-	2.09	0.56	447.0	54.3	347.6
	5	11	12.37	1.29	2.69	3.47	0.81	-	2.01	0.72	661.1	43.8	374.9
		12	11.31	1.14	2.68	3.15	0.79	-	1.99	0.60	621.3	47.8	345.6
		13	7.89	1.07	2.08	3.18	0.79	-	2.01	0.51	554.4	41.6	290.6
		14	13.30	1.23	2.92	3.51	0.82	-	2.01	0.61	536.3	49.0	410.6
		15	9.04	0.94	2.29	3.25	0.76	-	1.97	0.51	399.5	43.5	303.8
	25	16	10.37	1.30	2.79	2.89	0.77	-	2.06	0.60	484.6	37.4	304.4
		17	11.18	1.12	2.33	2.73	0.76	-	2.02	0.73	367.0	45.4	327.1
		18	10.85	1.07	2.42	2.58	0.72	-	1.91	0.66	603.7	45.1	310.7
		19	9.90	1.16	2.48	3.01	0.85	-	2.05	0.59	349.2	48.2	322.9
		20	12.43	1.17	2.92	3.54	0.72	-	2.09	0.59	494.3	59.1	356.6
	125	21	13.26	1.22	2.42	2.89	0.66	-	1.95	0.81	442.6	42.2	342.0
		22	12.42	1.28	2.69	3.19	0.74	-	2.11	0.58	522.2	50.9	336.6
		23	11.88	1.10	2.52	3.07	0.70	-	1.56	0.57	313.1	48.4	332.2
		24	14.45	1.22	2.95	3.22	0.78	-	2.09	0.64	390.7	46.0	343.9
		25	11.22	1.16	2.43	2.99	0.72	-	1.87	0.55	344.4	47.1	296.5
	Recovery	26	8.62	1.28	2.44	3.10	1.07	-	1.93	0.57	599.5	54.3	344.4
		27	9.04	1.10	2.42	3.00	1.02	-	2.04	0.53	342.3	47.7	339.8
		28	7.59	1.03	2.35	2.89	0.97	-	1.91	0.51	361.1	57.4	300.2
		29	8.38	1.22	2.37	3.24	1.08	-	2.04	0.50	384.0	52.9	326.5
		30	8.55	1.22	2.49	3.31	1.12	-	1.98	0.74	574.6	50.2	344.6

Appendum 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	5.54	0.71	1.55	-	-	57.4	1.77	0.41	351.3	60.2	192.7
		32	5.85	0.74	1.35	-	-	84.4	1.80	0.39	404.6	52.8	196.4
		33	5.79	0.64	1.45	-	-	78.4	1.75	0.37	320.0	54.1	186.8
		34	6.23	0.77	1.53	-	-	63.1	1.94	0.44	383.0	45.1	186.7
		35	5.89	0.63	1.43	-	-	63.1	1.94	0.45	394.0	62.3	203.7
	5	Recovery											
		36	7.24	0.93	1.66	-	-	92.0	1.90	0.50	353.4	71.4	246.7
		37	5.45	0.76	1.46	-	-	59.2	1.83	0.46	354.0	65.7	184.3
		38	5.84	0.81	1.72	-	-	69.5	1.79	0.38	405.9	61.1	215.5
		39	6.90	0.78	1.74	-	-	74.2	2.06	0.47	433.1	88.5	230.5
	25	40	6.01	0.69	1.66	-	-	63.5	1.84	0.45	335.2	48.5	209.8
		41	6.41	0.76	1.47	-	-	80.6	1.90	0.50	412.4	60.4	216.5
		42	5.06	0.69	1.18	-	-	66.8	1.79	0.55	402.8	45.4	181.2
		43	5.70	0.70	1.36	-	-	71.7	1.78	0.39	297.7	53.9	183.6
		44	5.56	0.81	1.33	-	-	53.5	1.90	0.44	353.4	46.0	186.1
	125	45	6.46	0.69	1.37	-	-	83.3	1.81	0.42	383.4	49.7	205.7
		46	6.33	0.74	1.47	-	-	61.2	1.77	0.38	371.3	43.9	180.4
		47	7.14	0.75	1.46	-	-	62.9	1.78	0.38	306.1	61.7	203.7
		48	6.65	0.75	1.61	-	-	66.7	1.87	0.44	304.0	58.5	195.4
		49	9.54	0.87	1.89	-	-	110.2	2.04	0.73	559.9	63.5	246.5
	Recovery	50	5.57	0.67	1.19	-	-	70.5	1.81	0.33	359.2	53.5	162.5
		51	8.76	0.66	1.74	-	-	81.7	1.76	0.32	424.5	52.1	197.0
		52	8.35	0.68	1.47	-	-	75.6	1.90	0.36	344.7	58.0	189.2
		53	7.52	0.79	1.63	-	-	75.4	1.95	0.38	509.2	56.6	187.2
		54	8.27	0.82	1.51	-	-	70.1	1.80	0.39	287.9	50.1	185.2
	125	55	8.62	0.78	1.75	-	-	64.9	1.85	0.35	378.0	56.8	216.4
		Recovery											
		56	6.58	0.83	1.55	-	-	69.4	1.74	0.39	303.9	60.5	195.8
		57	6.22	0.82	1.55	-	-	82.4	1.80	0.47	374.1	50.9	210.0
		58	7.43	0.87	1.79	-	-	95.2	1.83	0.50	439.0	74.7	229.7
		59	6.60	0.80	1.64	-	-	76.5	1.81	0.44	329.6	56.6	206.8
		60	5.74	0.67	1.52	-	-	83.0	1.79	0.39	297.0	58.9	186.9

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	2.91	0.35	0.67	0.92	0.23	-	0.59	0.22	115.4	15.1	342.7
		2	2.97	0.39	0.68	0.91	0.22	-	0.59	0.18	157.9	14.6	333.5
		3	3.27	0.40	0.80	1.02	0.24	-	0.60	0.21	93.6	15.4	323.0
		4	3.05	0.36	0.66	0.95	0.25	-	0.63	0.19	145.6	15.1	314.4
		5	3.19	0.34	0.75	0.96	0.24	-	0.64	0.17	121.3	16.7	301.7
	5	Recovery											
		6	2.48	0.31	0.73	0.81	0.29	-	0.55	0.17	104.2	15.5	382.9
		7	2.80	0.33	0.62	0.79	0.27	-	0.48	0.18	104.1	11.7	421.2
		8	2.69	0.35	0.67	0.74	0.24	-	0.48	0.18	115.6	11.1	413.5
		9	2.58	0.32	0.72	0.88	0.36	-	0.67	0.17	120.5	14.5	315.6
	25	10	2.49	0.34	0.72	0.85	0.28	-	0.60	0.16	128.6	15.6	347.6
		11	3.30	0.34	0.72	0.93	0.22	-	0.54	0.19	176.3	11.7	374.9
		12	3.27	0.33	0.78	0.91	0.23	-	0.58	0.17	179.8	13.8	345.6
		13	2.72	0.37	0.72	1.09	0.27	-	0.69	0.18	190.8	14.3	290.6
		14	3.24	0.30	0.71	0.85	0.20	-	0.49	0.15	130.6	11.9	410.6
	125	15	2.98	0.31	0.75	1.07	0.25	-	0.65	0.17	131.5	14.3	303.8
		16	3.41	0.43	0.92	0.95	0.25	-	0.68	0.20	159.2	12.3	304.4
		17	3.42	0.34	0.71	0.83	0.23	-	0.62	0.22	112.2	13.9	327.1
		18	3.49	0.34	0.78	0.83	0.23	-	0.61	0.21	194.3	14.5	310.7
		19	3.07	0.36	0.77	0.93	0.26	-	0.63	0.18	108.1	14.9	322.9
	Recovery	20	3.49	0.33	0.82	0.99	0.20	-	0.59	0.17	138.6	16.6	356.6
		21	3.88	0.36	0.71	0.85	0.19	-	0.57	0.24	129.4	12.3	342.0
		22	3.69	0.38	0.80	0.95	0.22	-	0.63	0.17	155.1	15.1	336.6
		23	3.58	0.33	0.76	0.92	0.21	-	0.47	0.17	94.3	14.6	332.2
		24	4.20	0.35	0.86	0.94	0.23	-	0.61	0.19	113.6	13.4	343.9
	125	25	3.78	0.39	0.82	1.01	0.24	-	0.63	0.19	116.2	15.9	296.5
		Recovery											
		26	2.50	0.37	0.71	0.90	0.31	-	0.56	0.17	174.1	15.8	344.4
		27	2.66	0.32	0.71	0.88	0.30	-	0.60	0.16	100.7	14.0	339.8
		28	2.53	0.34	0.78	0.96	0.32	-	0.64	0.17	120.3	19.1	300.2
		29	2.57	0.37	0.73	0.99	0.33	-	0.62	0.15	117.6	16.2	326.5
		30	2.48	0.35	0.72	0.96	0.33	-	0.57	0.21	166.7	14.6	344.6

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	2.87	0.37	0.80	-	-	29.8	0.92	0.21	182.3	31.2	192.7
		32	2.98	0.38	0.69	-	-	43.0	0.92	0.20	206.0	26.9	196.4
		33	3.10	0.34	0.78	-	-	36.8	0.94	0.20	171.3	29.0	186.8
		34	3.34	0.41	0.82	-	-	42.0	0.96	0.24	205.1	24.2	186.7
		35	2.89	0.31	0.70	-	-	31.0	0.95	0.22	193.4	30.6	203.7
	5	Recovery											
		36	2.93	0.38	0.67	-	-	37.3	0.77	0.20	143.3	28.9	246.7
		37	2.96	0.41	0.79	-	-	32.1	0.99	0.25	192.1	35.6	184.3
		38	2.71	0.38	0.80	-	-	32.3	0.83	0.18	188.4	28.4	215.5
		39	2.99	0.34	0.75	-	-	32.2	0.89	0.20	187.9	38.4	230.5
	25	40	2.86	0.33	0.79	-	-	30.3	0.88	0.21	159.8	23.1	209.8
		41	2.96	0.35	0.68	-	-	37.2	0.88	0.23	190.5	27.9	216.5
		42	2.79	0.38	0.65	-	-	36.9	0.99	0.30	222.3	25.1	181.2
		43	3.10	0.38	0.74	-	-	39.1	0.97	0.21	162.1	29.4	183.6
		44	2.99	0.44	0.71	-	-	28.7	1.02	0.24	189.9	24.7	186.1
	125	45	3.14	0.34	0.67	-	-	40.5	0.88	0.20	186.4	24.2	205.7
		46	3.51	0.41	0.81	-	-	33.9	0.98	0.21	205.8	24.3	180.4
		47	3.51	0.37	0.72	-	-	30.9	0.87	0.19	150.3	30.3	203.7
		48	3.40	0.38	0.82	-	-	34.1	0.96	0.23	155.6	29.9	195.4
		49	3.87	0.35	0.77	-	-	44.7	0.83	0.30	227.1	25.8	246.5
		50	3.43	0.41	0.73	-	-	43.4	1.11	0.20	221.0	32.9	162.5
		51	4.45	0.34	0.88	-	-	41.5	0.89	0.16	215.5	26.4	197.0
		52	4.41	0.36	0.78	-	-	40.0	1.00	0.19	182.2	30.7	189.2
		53	4.02	0.42	0.87	-	-	40.3	1.04	0.20	272.0	30.2	187.2
		54	4.47	0.44	0.82	-	-	37.9	0.97	0.21	155.5	27.1	185.2
	Recovery	55	3.98	0.36	0.81	-	-	30.0	0.85	0.16	174.7	26.2	216.4
		56	3.36	0.42	0.79	-	-	35.4	0.89	0.20	155.2	30.9	195.8
		57	2.96	0.39	0.74	-	-	39.2	0.86	0.22	178.1	24.2	210.0
		58	3.23	0.38	0.78	-	-	41.4	0.80	0.22	191.1	32.5	229.7
		59	3.19	0.39	0.79	-	-	37.0	0.88	0.21	159.4	27.4	206.8
		60	3.07	0.36	0.81	-	-	44.4	0.96	0.21	158.9	31.5	186.9

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	No abnormalities detected
		2	ta	No abnormalities detected	Testis Inhibited spermiation and deep retention of spermatids +
		3	ta	No abnormalities detected	Liver Microgranuloma +
		4	ta	Spleen Whitish region on capsule (multiple, spotty)	Kidney Solitary cyst in medulla + Spleen Capsulitis +
		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	Skin	Skin
				Loss of hair (neck)	Ulcer +
				Scab formation (neck)	
		10	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor, glandular stomach, cecum, colon, rectum, liver, prostate and macroscopic lesion.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

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	5	11	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		12	ta	No abnormalities detected	Prostate
					Focal atrophy +
		13	ta	Skin	Skin
				Erosion (neck)	Ulcer +
		14	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		15	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor, glandular stomach, cecum, colon, rectum, liver, prostate and macroscopic lesion.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

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	25	16	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		17	ta	Oral cavity	Incisor
				Mottled teeth (lower incisors)	No abnormalities detected
				Skin	Liver
				Erosion (neck)	Microgranuloma +
					Skin
					Ulcer ++
		18	ta	Oral cavity	No abnormalities detected
				Mottled teeth (lower incisors)	Incisor
					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, glandular stomach, cecum, colon, rectum, liver, prostate and macroscopic lesion.
ta, terminal autopsy.
+, slight; ++, moderate.

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	125	21	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper incisors) Glandular stomach Blackish region of mucosa (2 regions, 1×2 mm, 1×3 mm)	Incisor No abnormalities detected Glandular stomach Edema in submucosal layer + Hemorrhage + Necrosis of fundic mucosa + Liver Periportal hypertrophy of hepatocytes + Prostate Atrophy +
		22	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Glandular stomach Blackish region of mucosa (3 regions, ϕ 1 mm, spotty) Liver Enlargement Thyroid Decreased in size of left lobe	Incisor No abnormalities detected Glandular stomach Necrosis of fundic mucosa + Liver Periportal hypertrophy of hepatocytes + Thyroid Hypoplasia of left lobe +
		23	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Liver Enlargement Cerebrum Partial defect of cortex	Incisor Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage + Liver Periportal hypertrophy of hepatocytes + Cerebrum Dilatation of ventricle ++ Partial defect of cortex and medulla +

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; ++, moderate.

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	125	24	ta	Oral cavity	Incisor
				Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected
		25	ta	Oral cavity	Colon
					Decreased goblet cells +
					Liver
					Periportal hypertrophy of hepatocytes +
					Incisor
					No abnormalities detected
					Liver
					Periportal hypertrophy of hepatocytes +

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 13-7 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	125 (Recovery)	26	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Rough surface of incisor (lower incisors)	No abnormalities detected Incisor No abnormalities detected
		27	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected Incisor No abnormalities detected
		28	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Rough surface of incisor (lower incisors) Glandular stomach Recessed region of mucosa (1×3 mm)	Incisor Cell infiltration in gingiva + Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage + Glandular stomach Necrosis of fundic mucosa +
		29	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected Incisor No abnormalities detected
		30	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected Incisor No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor, glandular stomach, cecum, colon, rectum, liver and prostate.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

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	31	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		32	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		33	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		34	ta	Kidney	Kidney
				Pelvic dilatation (right)	Pelvic dilatation +
		35	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, 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.

Addendum 13-9 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	Glandular stomach Recessed region of mucosa (ϕ 1 mm)	No abnormalities detected Glandular stomach 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, glandular stomach and liver.

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 ^{a)}
Female	5	41	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		42	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		43	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		44	ta	No abnormalities detected	Liver Microgranuloma +
		45	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor, glandular stomach and liver.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

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	46	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		47	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		48	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		49	ta	Liver	Liver
				Enlargement	Microgranuloma +
				Skin	Skin
				Scab formation (neck)	Ulcer +
		50	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor, glandular stomach, liver 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	125	51	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Liver Enlargement	Incisor No abnormalities detected Liver Diffuse hypertrophy of hepatocytes +
		52	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Liver Enlargement	Incisor No abnormalities detected Glandular stomach Edema in submucosal layer ++ Liver Diffuse hypertrophy of hepatocytes +
		53	ta	Liver Enlargement	Liver Diffuse hypertrophy of hepatocytes +
		54	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Liver Enlargement	Incisor Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage + Liver Diffuse hypertrophy of hepatocytes +
		55	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Liver Enlargement	Incisor Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage + Liver Diffuse hypertrophy of hepatocytes +

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.

+, slight; ++, moderate.

Addendum 13-13 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	125 (Recovery)	56	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Rough surface of incisor (lower incisors)	Incisor Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage + Irregular alignment of ameloblasts at maturation stage +
		57	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Rough surface of incisor (lower incisors)	No abnormalities detected Incisor No abnormalities detected
		58	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Rough surface of incisor (lower incisors)	Incisor Irregular alignment of ameloblasts at maturation stage +
		59	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors) Rough surface of incisor (lower incisors)	Incisor Cell infiltration in gingiva + Irregular alignment of ameloblasts at maturation stage +
		60	ta	Oral cavity Mottled teeth (upper and lower incisors)	No abnormalities detected Incisor No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor, glandular stomach and liver.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

添付資料 1

写 真

「病理組織学的検査」

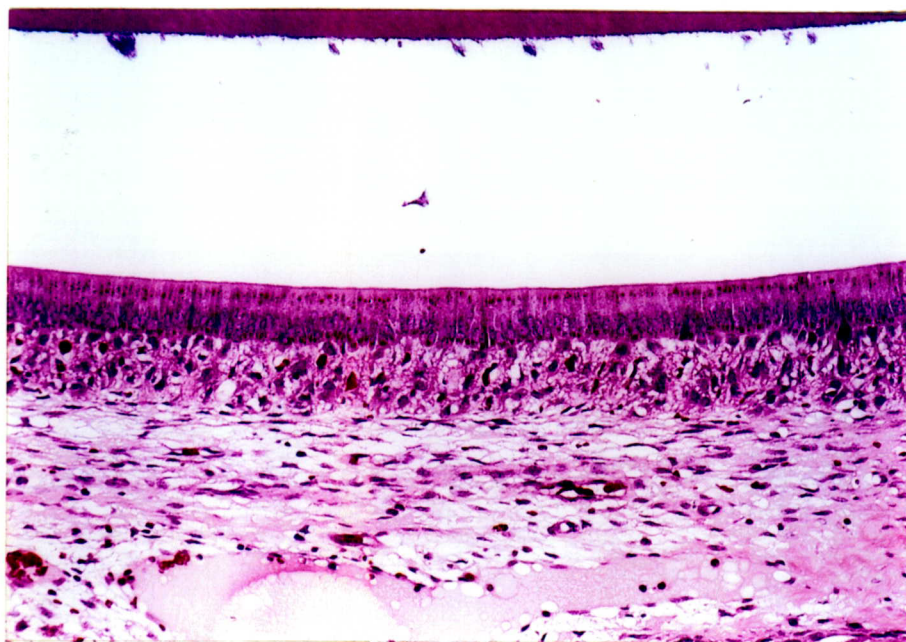


Photo. 1 Incisor of a female rat from vehicle control group.

Normal.

No. 35 animal. HE. $\times 180$.

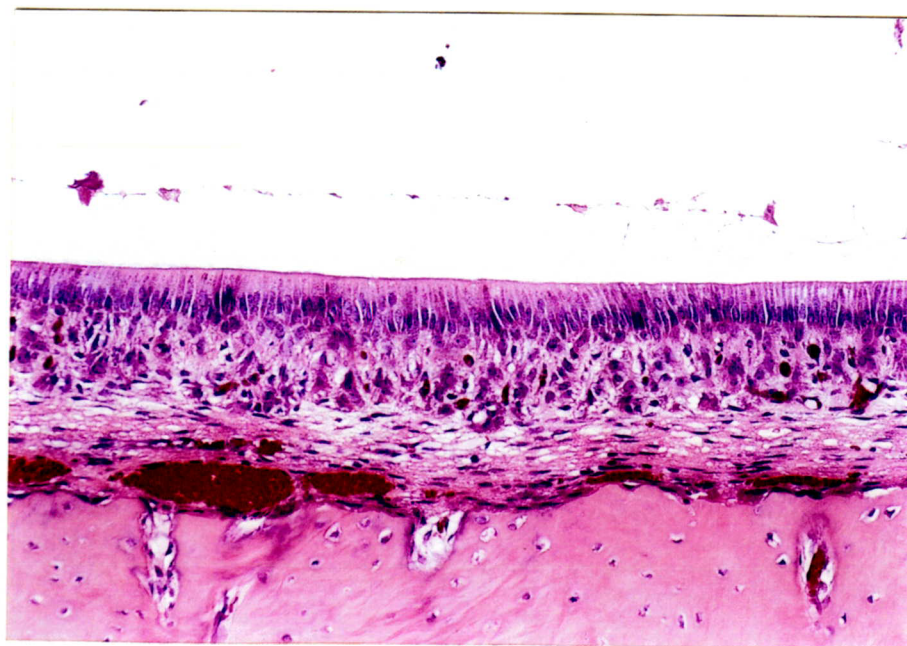


Photo. 2 Incisor of a female rat from 125 mg/kg/day group.

Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage.

No. 55 animal. HE. $\times 180$.

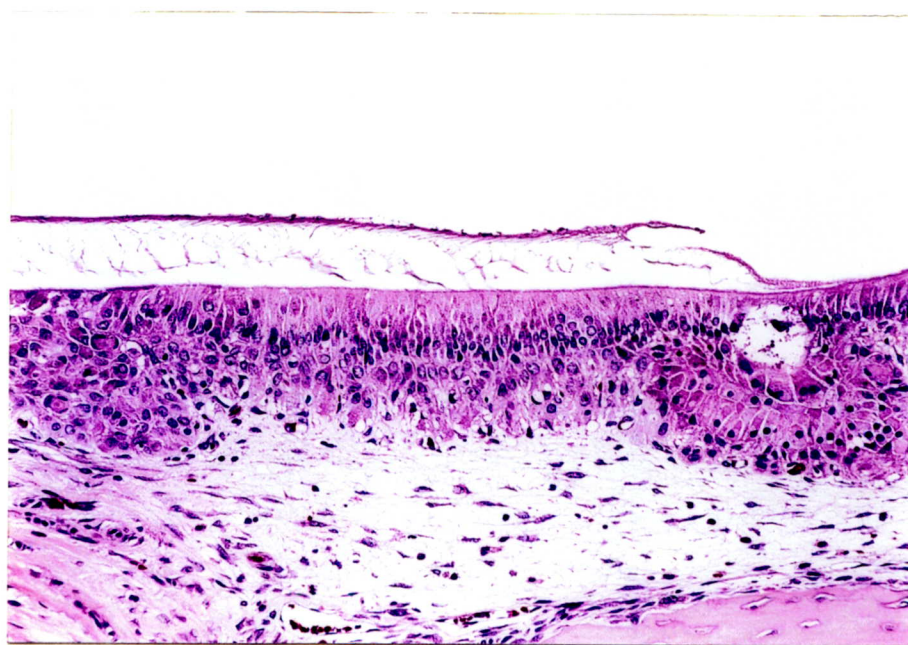


Photo. 3 Incisor of a female rat from 125 mg/kg/day group (recovery).
Irregular alignment of ameloblasts at maturation stage.
No. 56 animal. HE. $\times 180$.

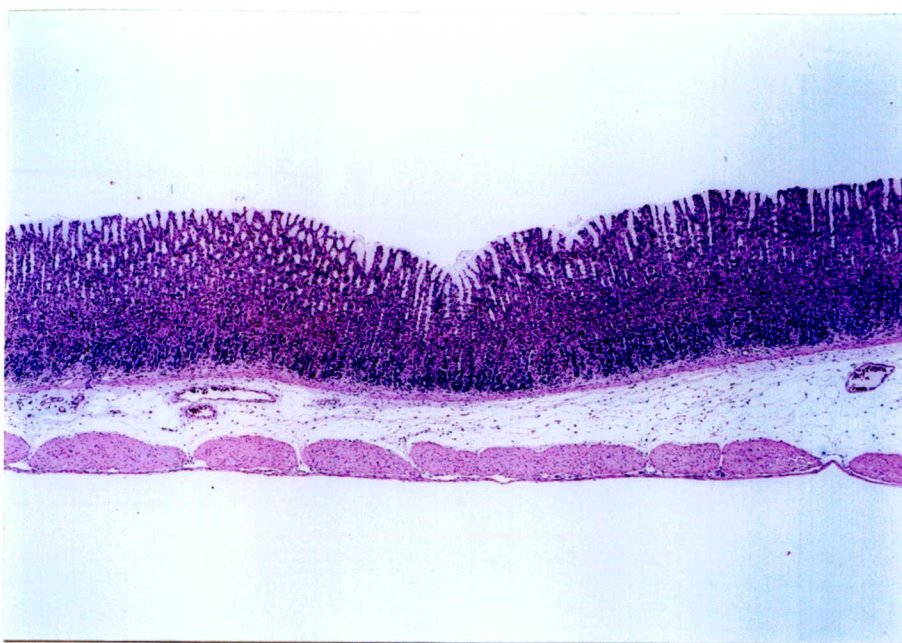


Photo. 4 Glandular stomach of a male rat from vehicle control group.
Normal.
No. 3 animal. HE. $\times 36$.

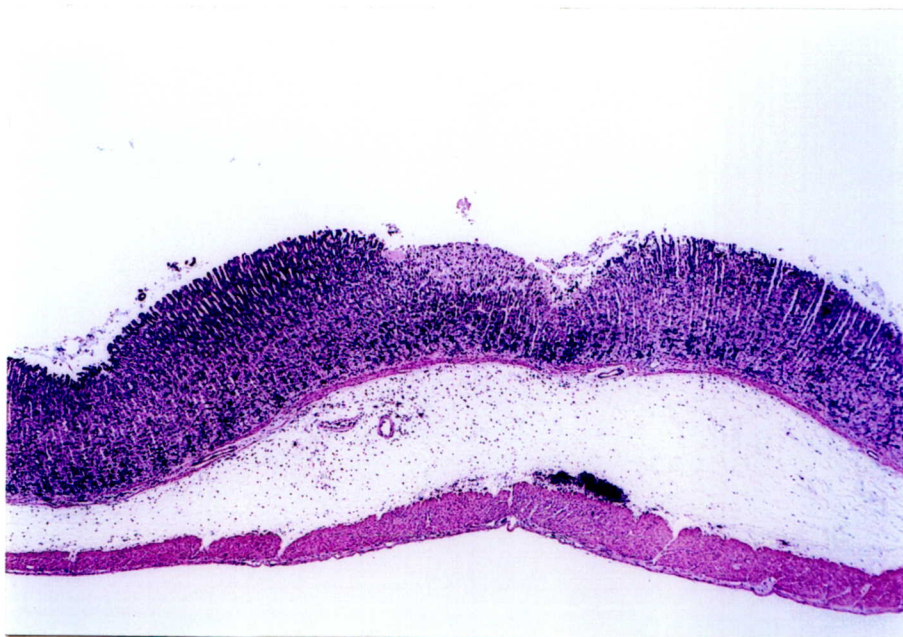


Photo. 5 Glandular stomach of a male rat from 125 mg/kg/day group.
Necrosis of fundic mucosa, hemorrhage and edema in submucosal layer.
No. 21 animal. HE. $\times 36$.

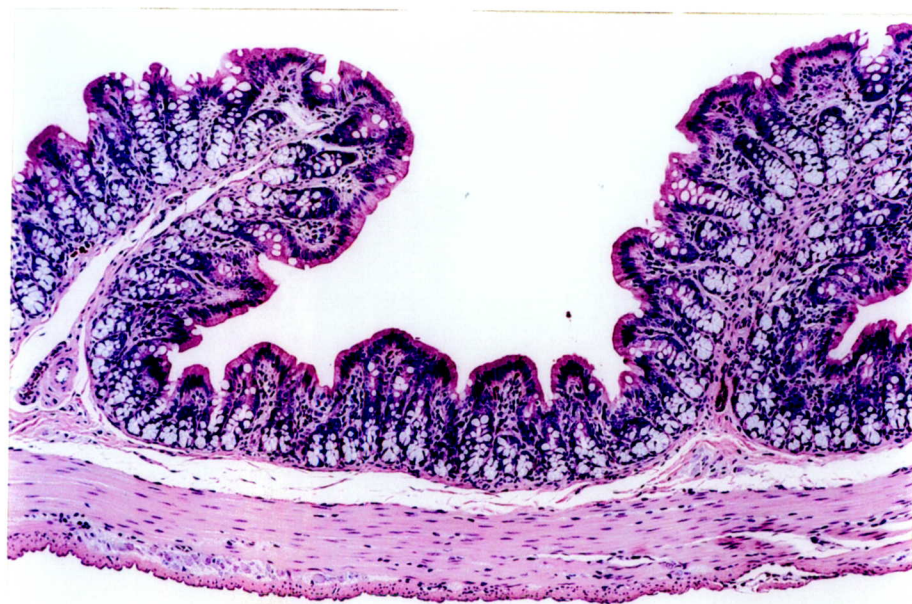


Photo. 6 Colon of a male rat from vehicle control group.
Normal.
No. 3 animal. HE. $\times 90$.

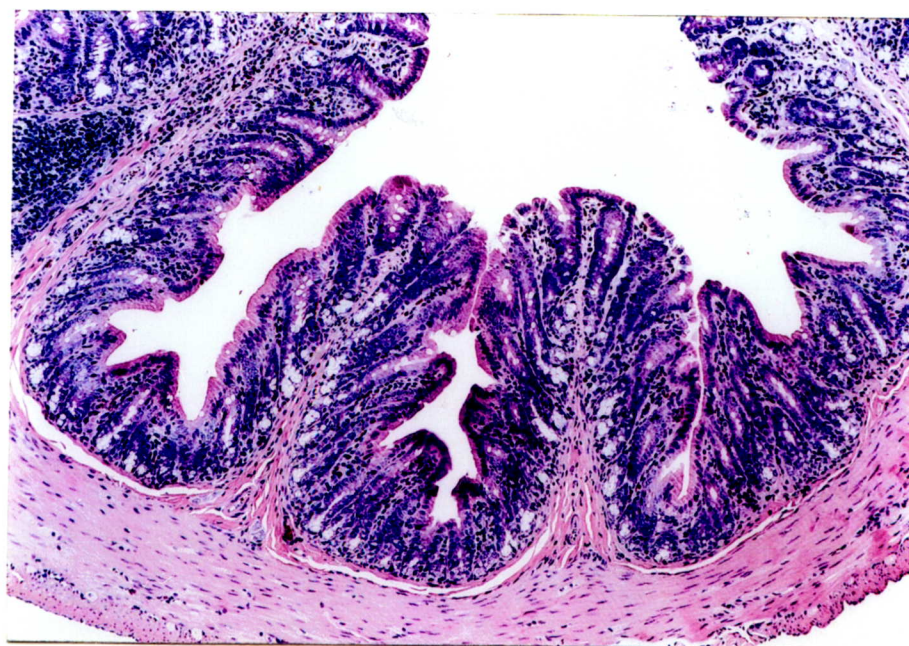


Photo. 7 Colon of a male rat from 125 mg/kg/day group.
Decreased goblet cells.
No. 24 animal. HE. $\times 90$.

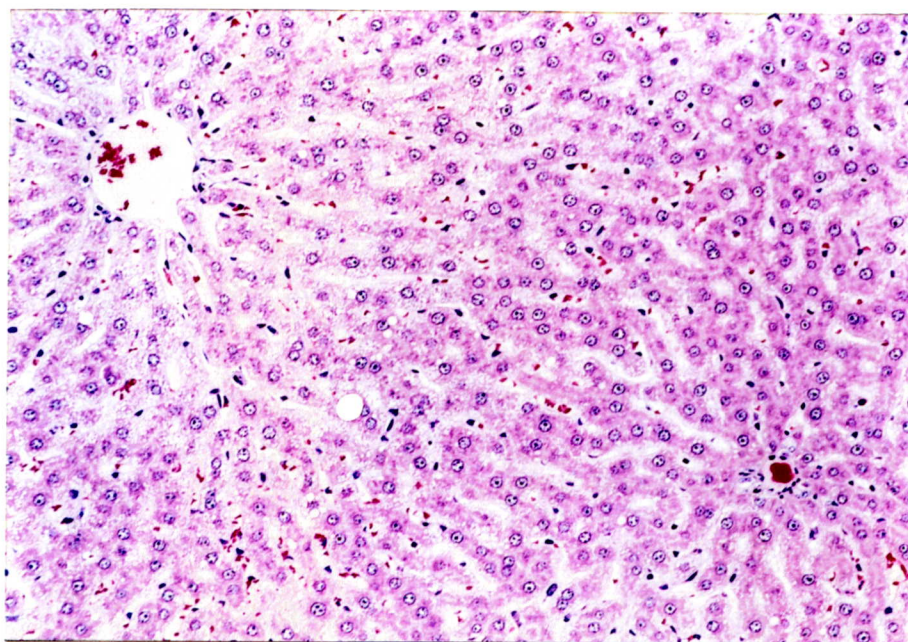


Photo. 8 Liver of a male rat from vehicle control group.
Normal.
No. 2 animal. HE. $\times 180$.

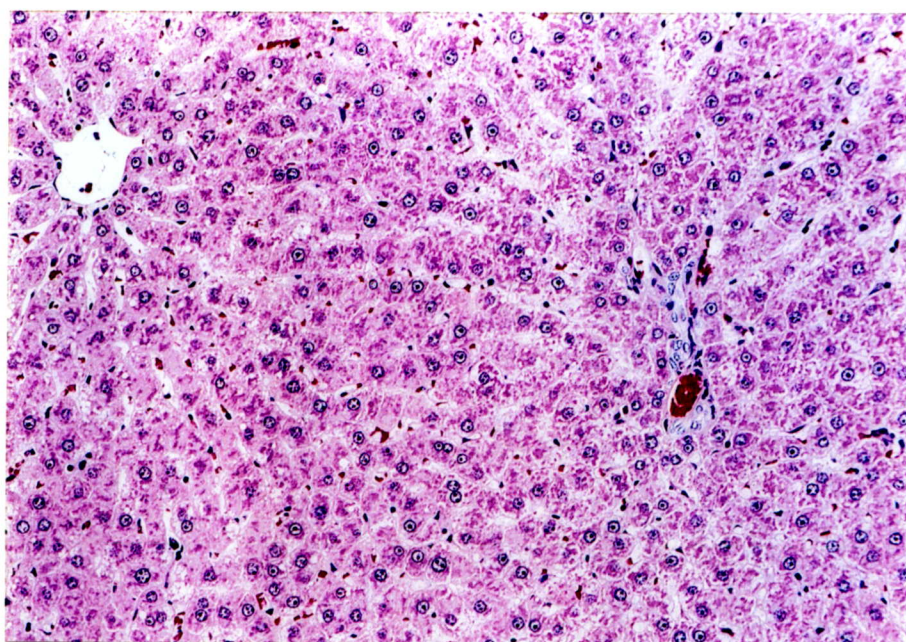


Photo. 9 Liver of a male rat from 125 mg/kg/day group.
Periportal hypertrophy of hepatocytes.
No. 24 animal. HE. $\times 180$.

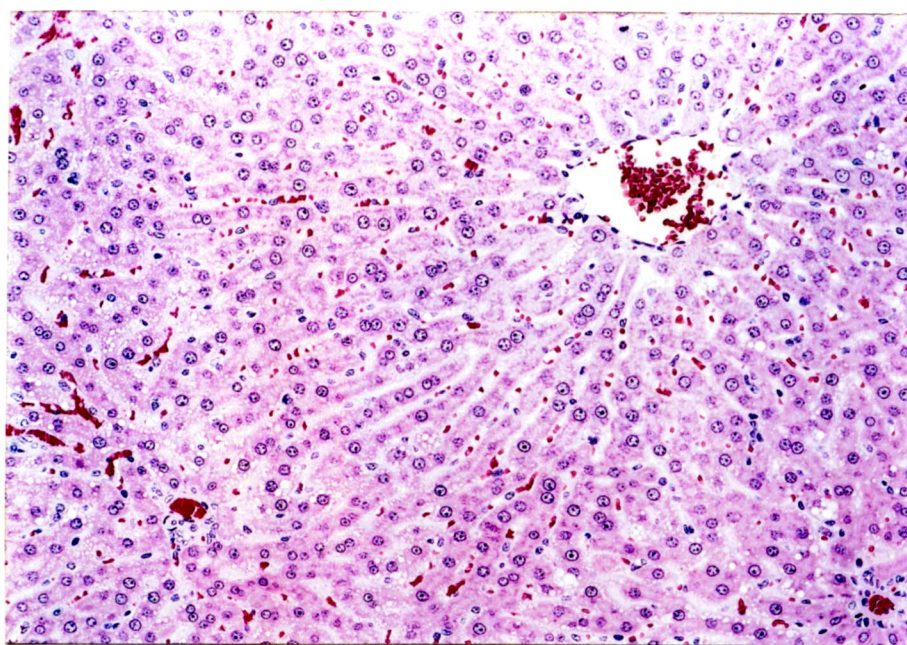


Photo. 10 Liver of a female rat from vehicle control group.

Normal.

No. 32 animal. HE. $\times 180$.

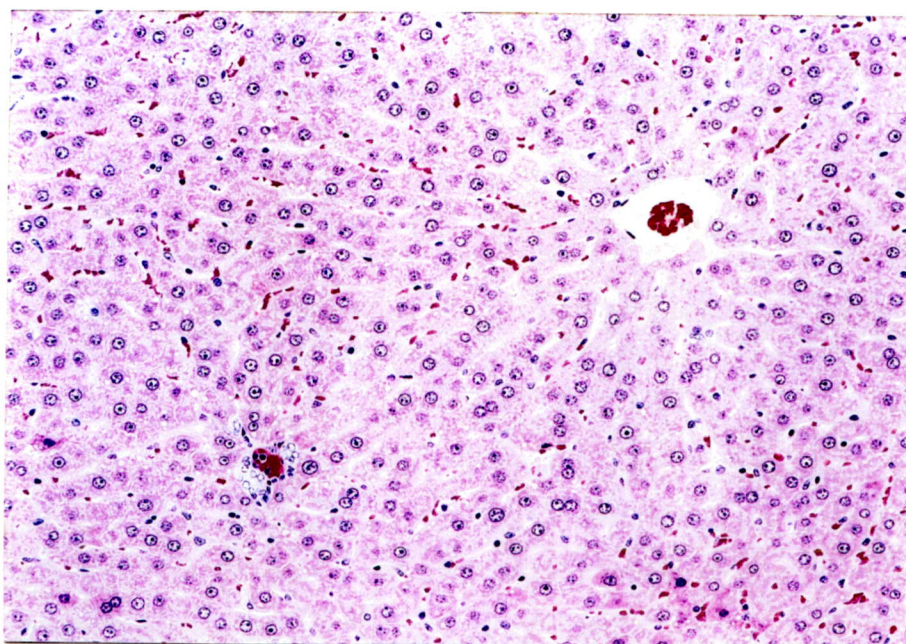


Photo. 11 Liver of a female rat from 125 mg/kg/day group.

Diffuse hypertrophy of hepatocytes.

No. 55 animal. HE. $\times 180$.

添付資料 2

最終報告書

「 $^{13}\text{F-EtOH}$ の安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験」

(試験コード番号: X18-0839)



受付番号 827-06-D-3209

試験コード番号 X18-0839

最 終 報 告 書

13F-EtOH の安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験

2007 年 7 月

化学物質評価研究機構



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-EtOH の安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験

試験コード番号 X18-0839

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 23 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-EtOHの安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験

試験コード番号: X18-0839

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11日	2007年3月12日
赤外吸収スペクトル測定	2007年3月12日	2007年3月12日
被験物質調製液の均一性及び安定性試験	2007年3月14日	2007年3月14日
試験計画書の変更書	2007年3月20日	2007年3月20日
被験物質調製液の濃度確認試験	2007年3月28日	2007年3月28日
記録類及び最終報告書草案	2007年7月19日	2007年7月19日
記録類及び最終報告書草案再査察	2007年7月20日	2007年7月20日
最終報告書	2007年7月23日	2007年7月23日

本報告書には、試験で使用方法、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23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
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	4
最終報告書作成者の承認	4
要 約	5
試験材料	
1. 被験物質	6
試験方法	
1. 対象となる試験	7
2. 被験物質の安定性試験	7
3. 調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験	8
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	12
試験成績及び考察	
1. 試験成績	12
2. 考察	13

Tables

1	Homogeneity and stability of the test substance in formulation	14
2	Concentration of the test substance in dose formulation	14

Figures

1	IR spectrum measured prior to the administration period	15
2	IR spectrum measured after the end of the administration period . .	15

Reference

1	IR spectrum provided by the sponsor	15
---	---	----

試験コード番号: X18-0839

被験物質コード番号: HR6854

委託者コード番号: D-0060

表 題	13F-EtOH の安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験		
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	「13F-EtOH 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: B11-0839)における被験物質の投与期間中の安定性を確認する。また、調製液中の被験物質の均一性、安定性及び濃度を確認する。		
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	
	実験開始日(分析開始日)	2007年 3月 12日	
	実験終了日(分析終了日)	2007年 5月 11日	
	試験終了日	2007年 7月 23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、その他の記録文書は、当機構日田事業所の資料保管室で B11-0839 の紙資料と同期間保管する。保管期限後の処置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 1 部とし、当機構日田事業所で保管する。また、試験責任者が正本と相違ないことを証明した写しを試験委託者に送付する。

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:

試験担当者:

(被験物質の分析)

(被験物質調製液の調製)

最終報告書作成者の承認

試験責任者:

2007 年 7 月 23 日

所 属: 日田事業所 試験第一課

要 約

被験物質(13F-EtOH)は対象となる試験(試験コード番号: B11-0839)の投与期間中安定であった。

10.0 及び 0.01 w/v%調製液中の被験物質は良好な均一性を有し、冷暗所保管で調製後 8 日間安定であった。また、対象となる試験の 1.25、0.25 及び 0.05 w/v%調製液中の被験物質は、ほぼ設定通りの濃度に調製されていることが確認された。

試験材料

1. 被験物質(試験委託者提供資料)

1.1 名 称

2-(ペルフルオロヘキシル)エタノール

別 名: 13F-EtOH

CAS番号: 647-42-7

1.2 ロット番号

180804

1.3 提供源

ダイキン工業株式会社

1.4 構造式

(分子式 $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_{13}\text{O}$)

1.5 純 度

99.8%

1.6 不純物の名称及び含有率

不明成分 0.2%

1.7 物理化学的性状

常温における性状

無色透明液体

分子量

364.10

安定性

—

融 点

—

沸 点

78°C(14 mmHg)

蒸気圧

—

密度

1.678 g/cm³(20°C)

分配係数

—

加水分解性

不明

溶解性

—

溶解度

水 不溶

DMSO 可溶(任意に混合)

アセトン 可溶(任意に混合)

その他 —

1.8 保管条件

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

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。

試験方法

1. 対象となる試験

13F-EtOH 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: B11-0839)

2. 被験物質の安定性試験

対象となる試験の投与開始前と投与期間終了後に赤外吸収スペクトル(IR)を測定した。なお、被験物質は遮光下で取扱い、前処理操作を行った。

2.1 IR 測定

1) 使用機器

赤外分光光度計: FT-720 (株式会社 堀場製作所)

2) 測定条件

波数: 4000 cm^{-1} - 400 cm^{-1}

3) 前処理法

臭化カリウム液膜法で測定した。

2.2 判断基準

投与開始前において試験委託者より提供されたスペクトルと同様なスペクトルが得られることを確認した。

投与期間終了後において投与開始前と比較して被験物質のスペクトルに変化が認められない場合に安定であると判断した。

3. 調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験

調製液中の被験物質の均一性については、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(GC)により被験物質濃度を 1 回測定した。

調製液中の被験物質の安定性については、均一性試験に用いた調製液を冷暗所において 8 日間保存した。測定ポイント(調製 5 日後及び 9 日後)に中層より $n=1$ でサンプリングし、前処理操作を行った後、GC により被験物質濃度を 1 回測定した。

調製液中の被験物質の濃度確認については、対象となる試験の投与開始時において実施した。調製液の調製直後において中層より $n=1$ でサンプリングし、前処理操作を行った後、GC により被験物質濃度を 1 回測定した。

なお、被験物質及び調製液は遮光下で取扱い、前処理操作を行った。

3.1 調製液

1) 均一性及び安定性試験

(1) 濃度

10.0 及び 0.01 w/v%

(2) 調製法

被験物質 10.0 g を正確に秤量し、オリーブ油を加えて 100 mL に定容し、10.0 w/v%調製液を調製した。0.01 w/v%調製液は 10.0 w/v%調製液 0.1 mL をオリーブ油で 100 mL に希釈して調製した。

媒 体: オリーブ油(ロット番号 0400HY、株式会社フジミ製薬所)

2) 濃度確認試験

対象となる試験の投与開始時(初回調製)の 1.25、0.25 及び 0.05 w/v%調製液とした。

3.2 分析法の概要

当試験施設において非 GLP 下で実施した分析法バリデーションの結果に基づき分析法を決定した。

1) 分析法バリデーション

(1) 測定試料の調製

a) 分析法バリデーション用標準原液

被験物質 0.1002 g を 100 mL 容メスフラスコに秤量し、酢酸エチルで定容して 1002 $\mu\text{g/mL}$ の分析法バリデーション用標準原液を調製した。

b) 特異性用試料

分析法バリデーション用標準原液を酢酸エチルで希釈して 10.0 $\mu\text{g/mL}$ の標準溶液及び媒体(オリーブ油)を 10 v/v%含む(希釈倍率 10 倍相当) 10.0 $\mu\text{g/mL}$ の媒体添加標準を調製した。酢酸エチルを溶媒ブランクとした。また、媒体を 10 v/v%含む媒体ブランクを調製した。

c) 直線性用試料

分析法バリデーション用標準原液を酢酸エチルで希釈して 5.00、10.0^{*1}

及び 20.0 µg/mL の標準溶液を調製した。

*1: 3.2.1) (1) b)項で調製した 10.0 µg/mL の標準溶液を使用した。

d) 真度及び併行精度用試料

直線性用試料と同様に 5.00、10.0 及び 20.0 µg/mL の標準溶液を調製(各濃度 n=3)した。

(2) 特異性

特異性用試料を GC により測定した。媒体添加標準中の被験物質の検出値(ピーク面積)は、標準溶液中の被験物質の検出値に対し、変動は-0.1%と判断基準(±5%以内)を満たしていることを確認した。また、溶媒ブランク及び媒体ブランクのいずれも被験物質ピーク位置にノイズやピークが無いことを確認した。

(3) 直線性

直線性用試料を GC により測定した。横軸に被験物質濃度、縦軸に被験物質の検出値とした検量線を作成し、最小二乗法により得られた回帰式が原点を通り、相関係数が $R=0.999$ と判断基準(0.999 以上)を満たしていることを確認した。

(4) 真度及び併行精度

真度及び併行精度用試料を GC により測定した。直線性で求めた回帰式より被験物質濃度を算出し、真度及び併行精度を求めた。

5.00 µg/mL の標準溶液において真度は 4.5、1.8 及び 2.7%であった。

10.0 µg/mL の標準溶液において真度は 0.7、2.2 及び 0.6%であった。

20.0 µg/mL の標準溶液において真度は 3.5、4.2 及び 3.3%であった。

5.00、10.0 及び 20.0 µg/mL の各標準溶液において併行精度はそれぞれ 1.3、0.9 及び 0.5%であった。

真度及び併行精度とも判断基準(真度±10%以内、併行精度 5%以下)を満たしていることを確認した。

2) 標準溶液の調製

被験物質 0.1000 g を 100 mL 容メスフラスコに秤量し、酢酸エチルで定容して 1000 µg/mL の標準原液を調製した。標準原液 1 mL を 10 mL 容メスフラスコに正確にとり、酢酸エチルで定容して 100 µg/mL の標準溶液を調製した。さらに、これより 2 mL を 20 mL 容メスフラスコに正確にとり、酢酸エチルで定容して 10.0 µg/mL の標準溶液を調製した。

3) 前処理法

調製液はマグネチックスターラーで十分に攪拌し、以下の通りに前処理操作を行った。

(1) 均一性及び安定性試験

a) 10.0 w/v%調製液

調製液 0.5 mL を 50 mL 容メスフラスコに正確にとり、酢酸エチルで定

容した。これより 0.5 mL を 50 mL 容メスフラスコに正確にとり、酢酸エチルで定容し、GC 試料(希釈倍率 10000)とした。

b) 0.01 w/v%調製液

調製液 0.5 mL を 5 mL 容メスフラスコに正確にとり、酢酸エチルで定容した。これを GC 試料(希釈倍率 10)とした。

(2) 濃度確認試験

a) 1.25 w/v%調製液

調製液 0.5 mL を 25 mL 容メスフラスコに正確にとり、酢酸エチルで定容した。これより 1 mL を 25 mL 容メスフラスコに正確にとり、酢酸エチルで定容し、GC 試料(希釈倍率 1250)とした。

b) 0.25 w/v%調製液

調製液 0.5 mL を 25 mL 容メスフラスコに正確にとり、酢酸エチルで定容した。これより 2 mL を 10 mL 容メスフラスコに正確にとり、酢酸エチルで定容し、GC 試料(希釈倍率 250)とした。

c) 0.05 w/v%調製液

調製液 0.5 mL を 25 mL 容メスフラスコに正確にとり、酢酸エチルで定容した。これを GC 試料(希釈倍率 50)とした。

4) GC 分析条件

(1) 使用機器(HP6890)

ガスクロマトグラフ: HP6890 Series(横河アナリティカルシステムズ(株))
 コントローラー: G1512A(横河アナリティカルシステムズ(株))
 オートサンプラー: 18596C(横河アナリティカルシステムズ(株))
 インジェクター: 18593B(横河アナリティカルシステムズ(株))
 データ処理装置: GC-Chemstation
 (横河アナリティカルシステムズ(株))

(2) 測定条件

カラム: HP-1MS (F.T.0.25 μ m) 0.25 mm I.D. $\times$ 30 m
 オープン温度: 70°C
 注入口温度: 250°C
 キャリアーガス: ヘリウム
 キャリアーガス流量: 1.0 mL/min
 検出器: FID
 検出器温度: 250°C
 注入方法: スプリット(スプリット比 10:1)
 注入量: 2 μ L

3.3 データ処理

1) 検出値

ピーク面積を検出値とした。

2) 定量分析法

分析法バリデーションにおいて、5.00、10.0 及び 20.0 µg/mL の標準溶液を用い、原点を通る良好な直線性が確認されたため、分析試料の定量分析は 1 点検量で行った。

3) 分析試料中の被験物質濃度の算出

下記の計算式に従って被験物質濃度(C: w/v%)を算出し、計算結果は有効数字 3 桁に丸めて表示した。

$$C = \frac{C_s \times A \times D}{A_s \times 10000}$$

Cs : 標準溶液中の被験物質濃度(µg/mL)

As : 標準溶液中の被験物質の検出値

A : 各 GC 試料中の被験物質の検出値

D : 各 GC 試料の希釈倍率

3.4 判断基準

1) 均一性試験

各層間の被験物質濃度の変動係数(CV)を求め、その値が 5%以内である場合に均一であると判断した。

$$CV(\%) = \frac{\text{各層間の被験物質濃度の標準偏差}}{\text{各層間の被験物質濃度の平均値}} \times 100$$

2) 安定性試験

調製直後の被験物質濃度(均一性試験において測定した各層の被験物質濃度)より設定濃度に対する相対比(R.N.)を求め、それらの値が 100±10%以内であること。また、測定ポイントの被験物質濃度より調製直後の濃度(均一性試験において測定した被験物質濃度の平均値)に対する保持率(R.P.)及び R.N.を求め、それぞれの値が 100±10%以内であること。

上記を満たす場合に安定であると判断した。

$$R.N.(%) = \frac{\text{測定濃度}}{\text{設定濃度}} \times 100$$

$$R.P.(%) = \frac{\text{測定濃度}}{\text{調製直後の濃度}} \times 100$$

3) 濃度確認試験

調製直後の被験物質濃度より設定濃度に対する相対比(R.N.)を求め、その値

が $100 \pm 10\%$ 以内であることを確認した。

$$R.N.(%) = \frac{\text{測定濃度}}{\text{設定濃度}} \times 100$$

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。

試験成績及び考察

1. 試験成績

1.1 被験物質の安定性試験

対象となる試験の投与開始前に測定した被験物質の IR(Figure 1)は試験委託者より提供された IR(Reference 1)と全ての吸収帯について合致していた。

対象となる試験の投与期間終了後に測定した IR(Figure 2)と投与開始前に測定した IR(Figure 1)において変化はみられなかった。

1.2 調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験

1) 均一性及び安定性試験

Table 1 に調製液の均一性及び安定性試験結果を示した。

(1) 均一性試験

10.0 及び 0.01 w/v%調製液の各層間の CV は 0.3 及び 0.1%であり、判断基準を満たしていた。

(2) 安定性試験

a) 10.0 w/v%調製液

調製直後の R.N.は 98.7~99.3%であった。

調製 5 日後の R.N.は 99.3%、R.P.は 100%であった。

調製 9 日後の R.N.は 97.4%、R.P.は 98.4%であった。

R.N.及び R.P.はともに、全ての測定ポイントにおいて判断基準を満たしていた。

b) 0.01 w/v%調製液

調製直後の R.N.は 99.4~99.6%であった。

調製 5 日後の R.N.は 99.5%、R.P.は 100%であった。

調製 9 日後の R.N.は 98.1%、R.P.は 98.6%であった。

R.N.及び R.P.はともに、全ての測定ポイントにおいて判断基準を満たしていた。

2) 濃度確認試験

Table 2 に調製液の濃度確認試験結果を示した。

1.25、0.25 及び 0.05 w/v%調製液の R.N.は 98.2～98.8%であり、判断基準を満たしていた。

2. 考察

被験物質は対象となる試験の投与期間中安定であった。

10.0 及び 0.01 w/v%調製液中の被験物質は良好な均一性を有し、冷暗所保管で調製後 8 日間安定であった。また、対象となる試験の 1.25、0.25 及び 0.05 w/v%調製液中の被験物質は、ほぼ設定通りの濃度に調製されていることが確認された。

Table 1 Homogeneity and stability of the test substance in formulation

Nominal conc. (w/v%)	Time point of measurement	Layer of measurement	Actual conc. (w/v%)	R.N. (%)	Mean conc. (w/v%)	R.P. (%)	CV (%)
10.0	Immediately after preparation	Upper	9.90	99.0	9.90	-	0.3
		Middle	9.93	99.3			
		Lower	9.87	98.7			
	5 days after preparation	Middle	9.93	99.3	-	100	-
	9 days after preparation	Middle	9.74	97.4	-	98.4	-
0.01	Immediately after preparation	Upper	0.00995	99.5	0.00995	-	0.1
		Middle	0.00994	99.4			
		Lower	0.00996	99.6			
	5 days after preparation	Middle	0.00995	99.5	-	100	-
	9 days after preparation	Middle	0.00981	98.1	-	98.6	-

R.N.: Rate to the nominal concentration

R.P.: Rate to the concentration measured immediately after preparation

CV: Coefficient of variation

Table 2 Concentration of the test substance in dose formulation

Date of analysis	Nominal conc. (w/v%)	Actual conc. (w/v%)	R.N. (%)
Mar. 28, 2007	1.25	1.23	98.4
	0.25	0.247	98.8
	0.05	0.0491	98.2

R.N.: Rate to the nominal concentration

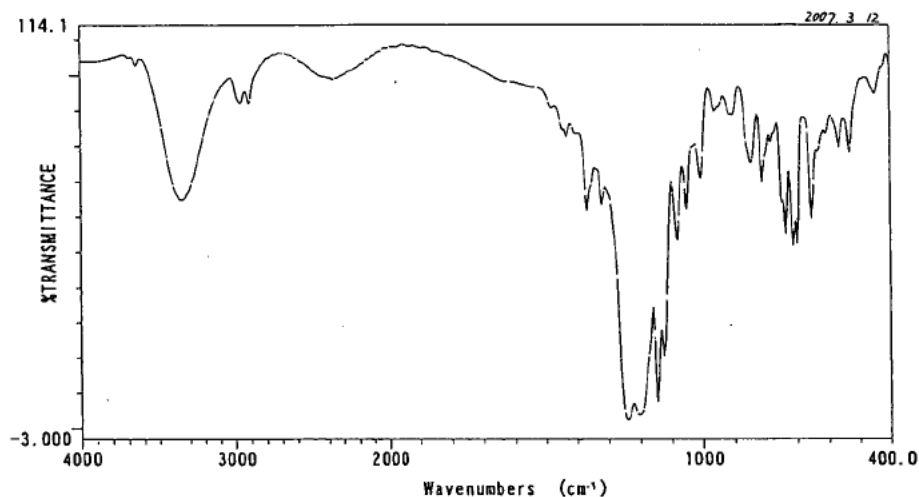


Figure 1 IR spectrum measured prior to the administration period

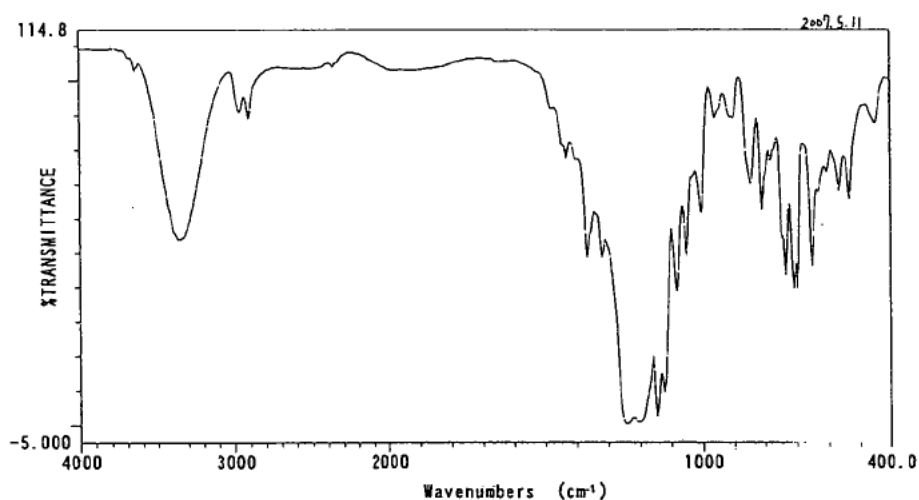
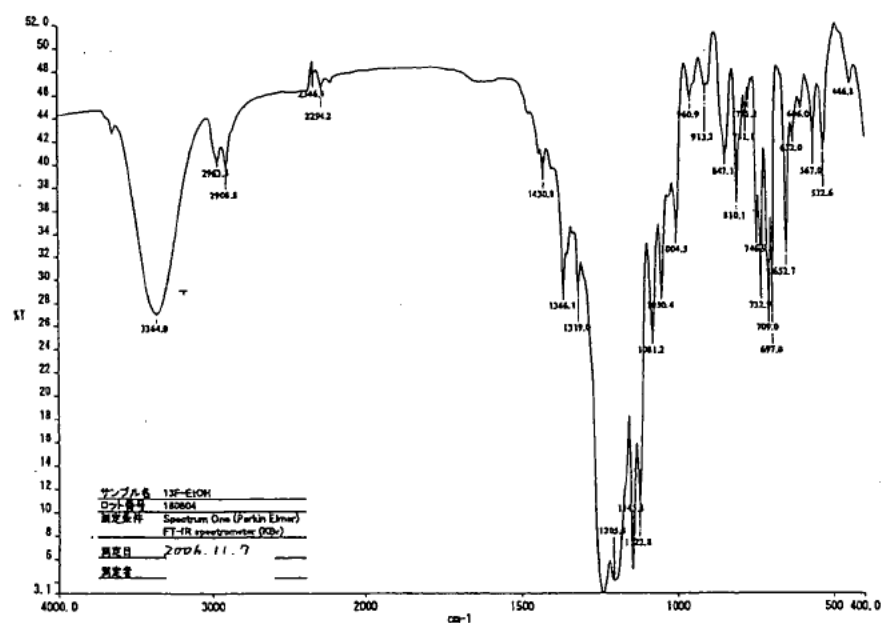


Figure 2 IR spectrum measured after the end of the administration period



Reference 1 IR spectrum provided by the sponsor