



受付番号 827-06-D-3207

試験コード番号 B11-0837

最 終 報 告 書

13F-SFMA 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

化学物質評価研究機構



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 10 日

試験責任者

陳 述 書

財団法人 化学物質評価研究機構
日田事業所

試験委託者 ダイキン工業株式会社

試験の表題 13F-SFMA 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 B11-0837

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 10 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-SFMA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: B11-0837

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2月19日	2007年2月19日
試験計画書の変更書	2007年2月27日	2007年2月27日
試験計画書再査察	2007年3月1日	2007年3月1日
投与及び一般状態観察	2007年3月1日	2007年3月1日
被験物質の調製	2007年3月6日	2007年3月7日
詳細観察及び機能検査	2007年3月23日	2007年3月23日
採尿	2007年3月28日	2007年3月28日
試験計画書の変更書(No.2)	2007年3月29日	2007年3月29日
試験計画書の変更書(No.3)	2007年5月7日	2007年5月7日
病理検査結果	2007年6月22日	2007年6月22日
動物検査結果	2007年6月25日	2007年6月25日
詳細観察及び機能検査結果	2007年6月25日	2007年6月25日
被験物質、飼育条件の記録	2007年6月25日	2007年6月25日
動物検査結果再査察	2007年6月26日	2007年6月26日
被験物質、飼育条件の記録再査察	2007年6月26日	2007年6月26日
臨床検査結果	2007年6月28日	2007年6月28日
最終報告書草案	2007年7月4日	2007年7月4日
最終報告書草案再査察	2007年7月5日	2007年7月5日
最終報告書草案(2回目)	2007年7月9日	2007年7月9日
最終報告書草案(2回目)再査察	2007年7月10日	2007年7月10日
最終報告書	2007年7月10日	2007年7月10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7月10日
体重測定	2007年2月23日	2007年7月10日
摂餌量測定	2007年2月23日	2007年7月10日
採血	2007年1月16日	2007年7月10日
解剖、剖検及び器官重量測定	2007年1月16日	2007年7月10日
血液学的検査	2007年1月16日	2007年7月10日
血液生化学的検査	2007年1月16日	2007年7月10日
尿検査	2007年1月16日	2007年7月10日
病理標本作製	2007年2月6日、9日、15日	2007年7月10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 10 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	4
最終報告書作成者の承認	5
要 約	6
試験材料及び試験方法	
1. 被験物質	7
2. 使用動物	8
3. 飼育環境	8
4. 群 構 成	9
5. 被験物質の安定性	9
6. 投与液の調製	9
7. 投 与	10
8. 観察・検査	10
9. 統計学的方法	16
試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因	17
試験成績	
1. 一般状態	17
2. 詳細観察	17
3. 機能検査	17
4. 体 重	17
5. 摂 餌 量	18
6. 血液学的検査	18
7. 血液生化学的検査	18
8. 尿 検 査	18
9. 器官重量	18
10. 剖 検	19
11. 病理組織学的検査	19
考 察	19

Figures

1	Body weights	22
2	Food intakes	24

Tables

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

Addenda

1	Clinical signs of individual animals	75
2	Detailed clinical observations of individual animals	79
3	Reflex of individual animals	149
4	Grip strength of individual animals	151
5	Motor activity of individual animals	153
6	Body weights of individual animals	155
7	Food intakes of individual animals	158
8	Hematological data of individual animals	161
9	Blood chemical data of individual animals	165
10	Urinalytic data of individual animals	169
11	Absolute organ weights of individual animals	175
12	Relative organ weights of individual animals	177
13	Pathological findings of individual animals	179

添付資料 1 写真「病理組織学的検査」

添付資料 2 最終報告書「13F-SFMA の安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験(X18-0837)」

試験コード番号: B11-0837

被験物質コード番号: HR6852

委託者コード番号: D-0060

表 題	13F-SFMA 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		
	試験開始日	2007年 2月16日
	動物入荷日	2007年 2月20日
	実験開始日(投与開始日)	2007年 3月 1日
	投与期間終了後解剖日	2007年 3月29日
	回復試験開始日	2007年 3月29日
	回復期間終了後解剖日	2007年 4月12日
	実験終了日(病理組織学的検査終了日)	2007年 6月 7日
	試験終了日	2007年 7月10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。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・評価及び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、血液生化学的検査及び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 10日

要 約

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

投与期間中及び回復期間中に死亡はみられなかった。

投与期間中の一般状態、詳細観察、機能検査、体重及び摂餌量に異常はみられなかった。投与期間終了時、器官重量において 25 mg/kg 群の雄で腎臓の相対重量の増加、雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。病理組織学的検査において 25 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がみられた。このほかの血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に異常はみられなかった。

回復群においては、被験物質の投与に関連した変化のうち、切歯に対する影響は剖検において斑状歯としてみられたが、病理組織学的にエナメル芽細胞の異常はみられなかった。また肝臓及び腎臓の重量増加もみられず、回復性を有する変化と考えられた。

以上の結果から、13F-SFMA の主影響は切歯にみられた。また腎臓及び肝臓の重量が増加したが、切歯、腎臓及び肝臓ともに回復性のある変化であった。したがって、13F-SFMA の NOAEL は、25 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、雄で腎臓の相対重量の増加、雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられたことから、5 mg/kg/day と推察された。

試験材料及び試験方法

1. 被験物質(試験委託者提供資料)

1.1 名 称

3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-トリデカフルオロオクチル=メタクリラート

別 名: 13F-SFMA

CAS番号: 2144-53-8

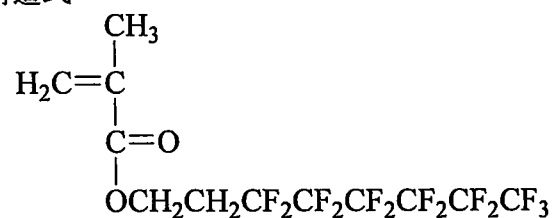
1.2 ロット番号

6Y002

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: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_{13}\text{O}_2$)

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

432.18

安定性

—

融 点

—

沸 点

92°C (8 mmHg)

蒸気圧

—

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

1.9 取扱い上の注意

手袋、マスク、帽子及び白衣を着用した。

2. 使用動物

日本チャールス・リバー株式会社(日野飼育センター、〒529-1633 滋賀県蒲生郡日野町下駒月 735)で生産された CrI:CD(SD)ラット(SPF)を雌雄各 33 匹購入し、6 日間の検疫を含む 9 日間の馴化を行った。雄の 1 例で口唇部の創傷がみられたため、この動物を除外して、投与開始 2 日前に体重層別無作為抽出法で各群の平均体重がほぼ等しくなるように群分けした。群分けにより外れた動物は試験から除外し、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 140.4-159.9 g、雌が 116.3-141.3 g であった。動物は群分け前は尾部への油性インク塗布、群分け後は耳鋏により識別した。

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(検疫中は飼育室 4、検疫終了後は飼育室 8)で飼育した。温度及び相対湿度の実測値は、それぞれ 22.5-23.8℃及び 49.9-58.8%であった。

群分け前は、ステンレス製金網床ケージ(260 W×380 D×180 H mm、トキワ科学器械株式会社)に 3 又は 5 匹/ケージ、群分け後はステンレス製金網床ケージ(165 W×300 D×150 H mm、トキワ科学器械株式会社)に個別飼育した。トレイは、群分け前は週 1 回、群分け後は週 2 回交換した。給餌器、ケージ及びラックは群分け時と投与期間終了時(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、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	1	10	0.01	5 (11 - 15)	5 (41 - 45)
中用量群	5	10	0.05	5 (16 - 20)	5 (46 - 50)
高用量群	25	10	0.25	5 (21 - 25)	5 (51 - 55)
高用量回復群	25	10	0.25	5 (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、25 mg/kg以上の群で肝臓の相対重量の増加、250 mg/kg以上の群で肝臓の絶対重量の増加、腎臓の相対重量の増加、肝臓の腫大、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25 mg/kg/dayとし、以下5及び1 mg/kg/dayの3用量を設定した。回復群を25 mg/kg群及び媒体対照群に設定した。

5. 被験物質の安定性

当機構日田事業所にて「13F-SFMAの安定性、調製液の均一性、安定性及び濃度確認試験(X18-0837)」で実施した。投与開始前と投与期間終了後に赤外分光光度計を用いて4000 cm⁻¹ - 400 cm⁻¹の範囲で赤外吸収スペクトルを測定した。投与開始前は、試験委託者より提供されたスペクトルとの比較により確認を行い、投与期間終了後は、投与開始前のスペクトルと比較して変化がないことを確認した。

6. 投与液の調製

6.1 媒 体

被験物質の加水分解性が不明なため、オリーブ油(ロット番号 0400HY、株式会社 フジミ製薬所)を用いた。

6.2 調製及び保管

遮光下で被験物質を正確に秤量し、オリーブ油を加えて攪拌し 0.25 w/v%液を調製した。0.01 及び 0.05 w/v%調製液は 0.25 w/v%液から希釈調製した。これらの調製は 1、5 又は 7 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 X18-0837 で実施した。1.0 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、1.0 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 X18-0837 で実施した。投与開始時(初回調製)に用いた 0.25、0.05 及び 0.01 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。なお 0.01 w/v%液の濃度が設定範囲以下であったため、この濃度のみ改めて希釈調製し、設定した範囲内であることを確認した。

7. 投 与

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

8. 観察・検査

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

8.1 一般状態

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

8.2 詳細観察

全例について投与開始前に 1 回行った。また投与期間中及び回復期間中を通じて週 1 回盲検で観察した。盲検は乱数によりすべ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。なお投与4週目の検査において異常がみられなかったため、回復期間中の検査は実施しなかった。

1) 反応性検査

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

- (1) 視覚(接近・触覚): 顔面前3 cm に丸い棒等を近づけ、4秒間そのまま保持したときの反応を記録した。
- (2) 聴 覚: 頭上で指を鳴らしたときの反応を記録した。
- (3) 痛 覚: 洗濯バサミで尾の1/3尾根部側を挟んだときの反応を記録した。
- (4) 瞳孔反射: 光を遮った状態で、ペンライトの光を当て瞳孔の反応を記録した。
- (5) 空中正向反射: 動物の腹部を上に向けた状態で約30 cmの高さから落としたときの反応を記録した。

2) 握力測定

握力メータ(Grip strength meter、コロンバス社製)を用いて盲検で測定した。測定は前肢及び後肢ともに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、5、10及び14に測定した。ま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 day1、3、8、15、22 及び 28、回復期間中は day1、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 (Differentiation of leukocyte)	(%)	フローサイトメトリー法
好中球(Neutro)		
好酸球(Eosino)		
好塩基球(Baso)		
リンパ球(Lymph)		
単球(Mono)		
大型非染色球(LUC)		

使用機器 1)-8) 全自動総合血液学分析装置(CELL-DYN3500、アボットラボラトリーズ)

9),12) 総合血液学検査装置(ADVIA 120、バイエル メディカル)

10), 11) 血液凝固自動測定装置(KC-10A、アメルング)

8.7 血液生化学的検査

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

項 目	方 法
1) アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)	(IU/L) UV 法(JSCC 標準化対応法)
2) アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)	(IU/L) UV 法(JSCC 標準化対応法)
3) アルカリ性フォスファターゼ(ALP)	(IU/L) <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-Cho)	(mg/dL) COD・ADPS 法
7) トリグリセリド(TG)	(mg/dL) GPO・ADPS グリセロール消去法
8) 血糖(Glucose)	(mg/dL) Hexokinase・G-6-PDH 法
9) 総蛋白(T-Protein)	(g/dL) Biuret 法
10) アルブミン(Albumin)	(g/dL) Bromocresol green 法
11) A/G 比(A/G ratio)	$\frac{\text{Albumin}}{\text{T-Protein} - \text{Albumin}}$ (計算値)
12) 尿素窒素(BUN)	(mg/dL) Urease・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)内に收容し、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25 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 (バイエル 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、皮下、頭蓋腔、胸腔、腹腔、骨盤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。*印は左右合わせて測定した。

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)

3) 病理組織学的検査

(1) 全例について以下の器官・組織を採取した。

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

気管、肺及び膀胱は 10%中性緩衝ホルマリン液を注入後採取した。胃及び腸は 10%中性緩衝ホルマリン液を注入した後、同液に浸漬し、その後内容を水

洗除去した。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) 肉眼的病変部として以下の器官・組織について採取した。

試験群(動物番号)	器官・組織
5 mg/kg 群(No. 18)	皮膚
25 mg/kg 群(No. 53)	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。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染色標本作製したが、高用量群で組織学的に異常が認められなかったため鏡検を行わなかった。

器官・組織	媒体 対照群	媒体対照 回復群	1 mg/kg 群	5 mg/kg 群	25 mg/kg 群	25 mg/kg 回復群
気管	雌雄				雌雄	
肺	雌雄				雌雄	
切歯 ^{a)}	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄	雌雄
前胃	雌雄				雌雄	
腺胃	雌雄				雌雄	
十二指腸- 回腸	雌雄				雌雄	
盲腸-直腸	雌雄				雌雄	
肝臓 ^{b)}	雌雄	(雌)	(雌)	(雌)	雌雄	(雌)
心臓	雌雄				雌雄	
腎臓 ^{b)}	雌雄	(雄)	(雄)	(雄)	雌雄	(雄)
膀胱	雌雄				雌雄	
精巣	雄				雄	
精巣上体	雄				雄	
前立腺	雄				雄	
精囊	雄				雄	
卵巣	雌				雌	
子宮	雌				雌	
膣	雌				雌	
大脳・小脳 ・橋	雌雄				雌雄	
脊髓	雌雄				雌雄	
坐骨神経	雌雄				雌雄	
骨髓	雌雄				雌雄	

腋窩	雌雄	雌雄
リンパ節		
腸間膜	雌雄	雌雄
リンパ節		
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) 雌雄の高用量回復群で被験物質の投与に関連した変化が疑われたため、他のすべての用量群及び回復群について病理組織学的検査を実施した。

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

(4) 肉眼的病変部として以下の器官・組織について検査した。

試験群(動物番号)	器官・組織
1 mg/kg 群(No. 12)	脾臓
5 mg/kg 群(No. 18)	皮膚
5 mg/kg 群(No. 47)	甲状腺
25 mg/kg 群(No. 53)	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

摂餌量において、回復期間中の媒体対照群及び 25 mg/kg 群で雌雄ともに day 14 に増加がみられたが、餌の食べこぼしはなく、天秤、生データ、計算式などを確認したが、異常はないことから原因は特定できなかった。しかしながら投与期間中及び day 14 以外の回復期間中の摂餌量及び体重に異常はみられていないことから被験物質の影響とは考えられず、試験結果の評価は可能と考えられた。

試験成績

1. 一般状態(Table 1, Addendum 1)

1.1 投与期間中

雄: 投与後のみの流涎が、媒体対照群で 2 例、1 mg/kg 群で 2 例、5 mg/kg 群で 1 例、25 mg/kg 群で 9 例にみられた。このほかに 5 mg/kg 群の 1 例で滲出液、痂皮形成及び脱毛がみられた。

雌: 投与後のみの流涎が、媒体対照群で 4 例、25 mg/kg 群で 7 例にみられた。このほかに 25 mg/kg 群の 1 例で脱毛がみられた。

1.2 回復期間中

雄: 25 mg/kg 群で斑状歯が全例にみられた。

雌: 25 mg/kg 群で斑状歯が 1 例にみられた。

2. 詳細観察 (Table 2, Addendum 2)

2.1 投与期間中

雄: 媒体対照群の week 2 及び 25 mg/kg 群の week 3 に各 1 例でケージから取り出す際に連続した発声がみられた。

雌: 異常はみられなかった。

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

媒体対照群及び 25 mg/kg 群の雌雄ともに day 14 に増加がみられた。

6. 血液学的検査(Table 8, Addendum 8)

6.1 投与期間終了時

雄: 25 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長がみられた。

雌: 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: 25 mg/kg 群でヘモグロビン濃度の有意な減少がみられた。

7. 血液生化学的検査(Table 9, Addendum 9)

7.1 投与期間終了時

雄: 異常はみられなかった。

雌: 1 mg/kg 群でコリンエステラーゼの有意な増加がみられた。

7.2 回復期間終了時

雄: 25 mg/kg 群で無機リンの有意な増加がみられた。

雌: 異常はみられなかった。

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: 25 mg/kg 群で腎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

雌雄ともに異常はみられなかった。

10. 剖 検(Table 13, Addendum 13)

10.1 投与期間終了時

雄: 1 mg/kg 群で脾臓の被膜上の白色部が 1 例(No. 12)、5 mg/kg 群で皮膚の脱毛が 1 例(No. 18)みられた。

雌: 媒体対照群で脾臓の被膜上の白色部が 1 例(No. 34)、5 mg/kg 群で甲状腺の左葉の小型化が 1 例(No. 47)、25 mg/kg 群で皮膚(頸部)の疎毛が 1 例(No. 53)みられた。

10.2 回復期間終了時

雄: 25 mg/kg 群で口腔の斑状歯が 3 例(Nos. 27, 29, 30)にみられた。

雌: 25 mg/kg 群で口腔の斑状歯が 1 例(No. 56)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: 媒体対照群で腎臓の髓質の孤在性嚢胞が 2 例(Nos. 1, 2)、精巣の精母細胞の変性が 1 例(No. 3)、1 mg/kg 群で脾臓の被膜炎が 1 例(No. 12)、5 mg/kg 群で皮膚の皮下組織の細胞浸潤及び痂皮形成が 1 例(No. 18)、25 mg/kg 群で切歯の成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少が 2 例(Nos. 24, 25)にみられた。

雌: 媒体対照群で腎臓の皮髓境界部の鉍質沈着が 1 例(No. 32)、脾臓の被膜炎が 1 例(No. 34)、5 mg/kg 群で甲状腺の左葉低形成が 1 例(No. 47)、25 mg/kg 群で切歯の成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少が 1 例(No. 51)、皮膚の毛包減少が 1 例(No. 53)にみられた。

11.2 回復期間終了時

雌雄ともに異常はみられなかった。

考 察

13F-SFMA を Crl:CD(SD)ラットに 0、1、5 及び 25 mg/kg/day の用量で強制経口投与し、28 日間の毒性試験及び 14 日間の回復試験を行った。

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、肝臓及び腎臓に対する影響を示唆する変化がみられた。

切歯に対する影響として、投与期間終了時に病理組織学的検査において 25 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がみられた。被験物質はその構造中にフッ素を有しており、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、これらの変化は被験物質の影響と考えられた。

肝臓に対する影響として、25 mg/kg 群の雌で絶対及び相対重量の増加、腎臓に対する影響として、25 mg/kg 群の雄で相対重量の増加がみられた。本試験の投与用量設定の

ために実施した 13F-SFMA の 7 日間反復投与毒性試験(試験コード番号 P11-0837)においても、肝臓及び腎臓の重量は増加し、さらに肝臓の腫大、死亡例では腎臓の退色がみられたことから、いずれも被験物質の影響と考えられた。

一般状態において、流涎が雄の媒体対照群を含む全群並びに雌の媒体対照群及び 25 mg/kg 群でみられたが、神経学的な異常はみられず、いずれも投与後のみの発現であることから、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。また 5 mg/kg 群の雄の 1 例で滲出液、痂皮形成及び脱毛がみられたが、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。

詳細観察において、25 mg/kg 群の雄の 1 例で week 3 にケージから取り出す際に連続した発声がみられたが、単発的な変化で、媒体対照群においてもみられていることから、被験物質の影響とは考えられなかった。

血液学的検査において、25 mg/kg 群の雄で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみられたが、延長の程度は弱く、背景値³⁾の範囲内の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。

血液生化学的検査において、1 mg/kg 群の雌でコリンエステラーゼの増加がみられたが、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、25 mg/kg 群の雌の 1 例で皮膚の毛包減少がみられ、肉眼的には頸部の疎毛であったが、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影響が剖検において斑状歯としてみられた。脱灰の段階で表面のエナメル質は溶けてしまうため、肉眼的所見に対応する変化は病理組織学的には捉えられなかったが、エナメル芽細胞に異常はみられなかったことから、切歯の伸張に伴って、肉眼的異常も漸進的に回復するものと考えられた。また肝臓及び腎臓の重量にも異常はみられなかったことから、いずれも回復性を有する変化と考えられた。このほかに 25 mg/kg 群の雄で無機リンの増加、雌でヘモグロビン濃度の減少がみられたが、投与期間終了時には同様の変化はみられないこと、これらに関連するような所見が回復期間終了時の腎臓又は赤血球数などにみられないことから、偶発的变化と考えられた。

以上、13F-SFMA の主影響は切歯の成熟期エナメル芽細胞の鉄色素減少であった。また腎臓及び肝臓の重量増加がみられた。したがって 13F-SFMA の NOAEL は、25 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、雄で腎臓の相対重量の増加、雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられたことから、5 mg/kg/day と推察された。

- 1) 日本毒性病理学会編(2000)毒性病理組織学、p.137-152、日本毒性病理学会事務局、東京
- 2) 小椋秀亮、大谷啓一(1995)硬組織の生理および薬理に関する研究、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血液学的検査背景値(8-10 週齢)、媒体:オリーブ油

項目	性	n	平均	Mean-2S.D.	Mean+2S.D.
活性化部分トロンボプラスチン時間(sec)	雄	201	23.6	14.8	32.4

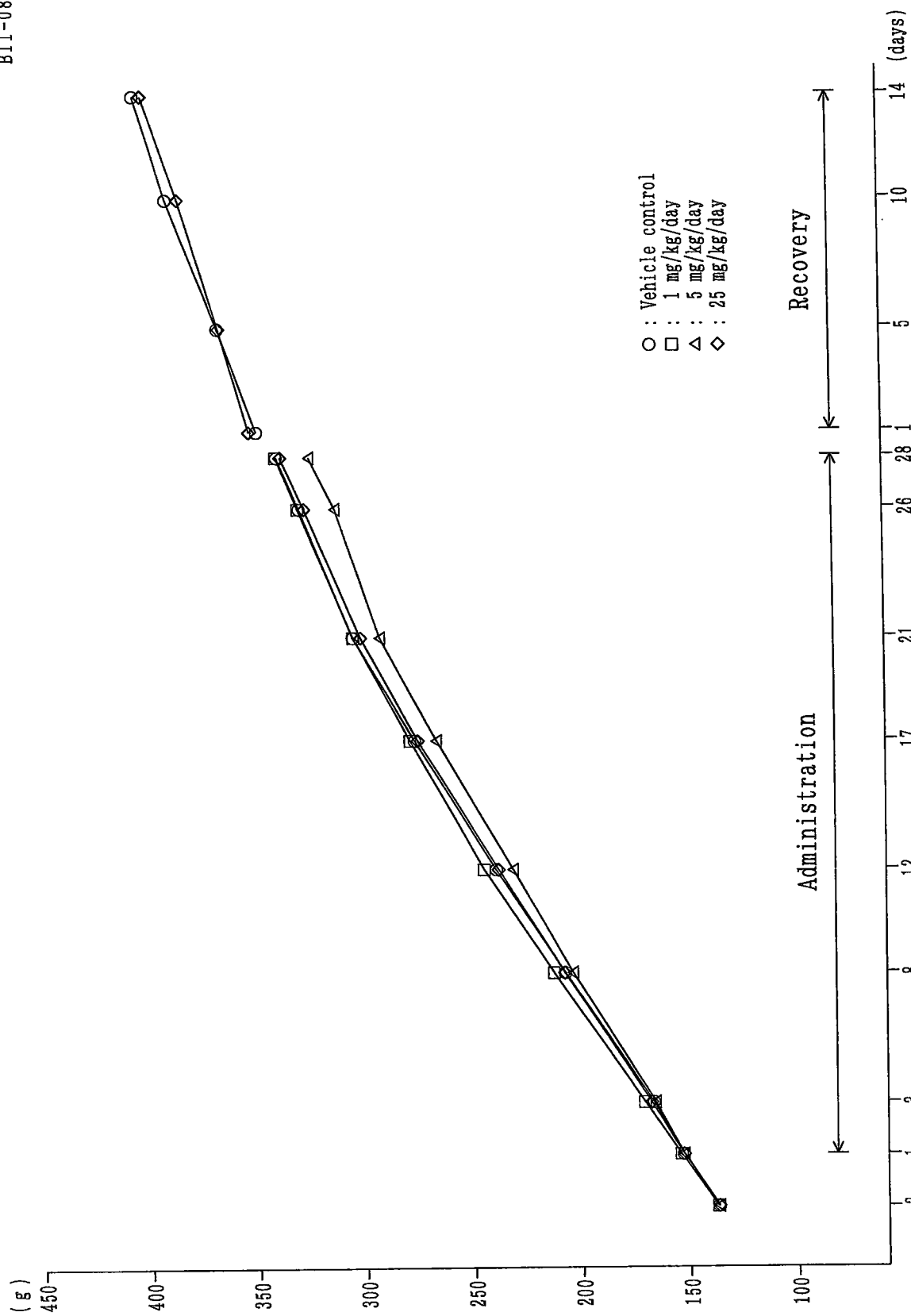


Fig. 1-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights : Male

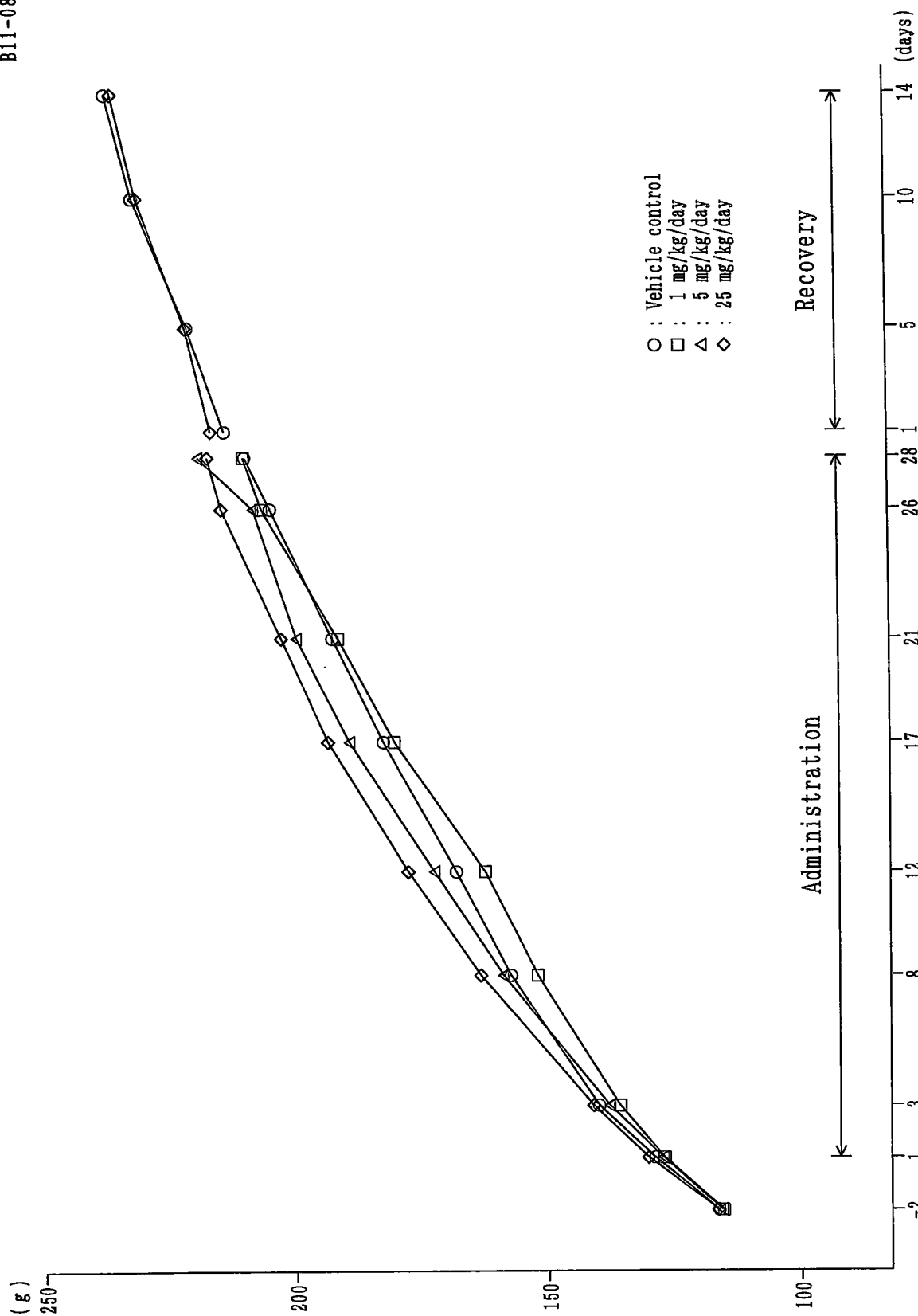


Fig. 1-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Body weights : Female

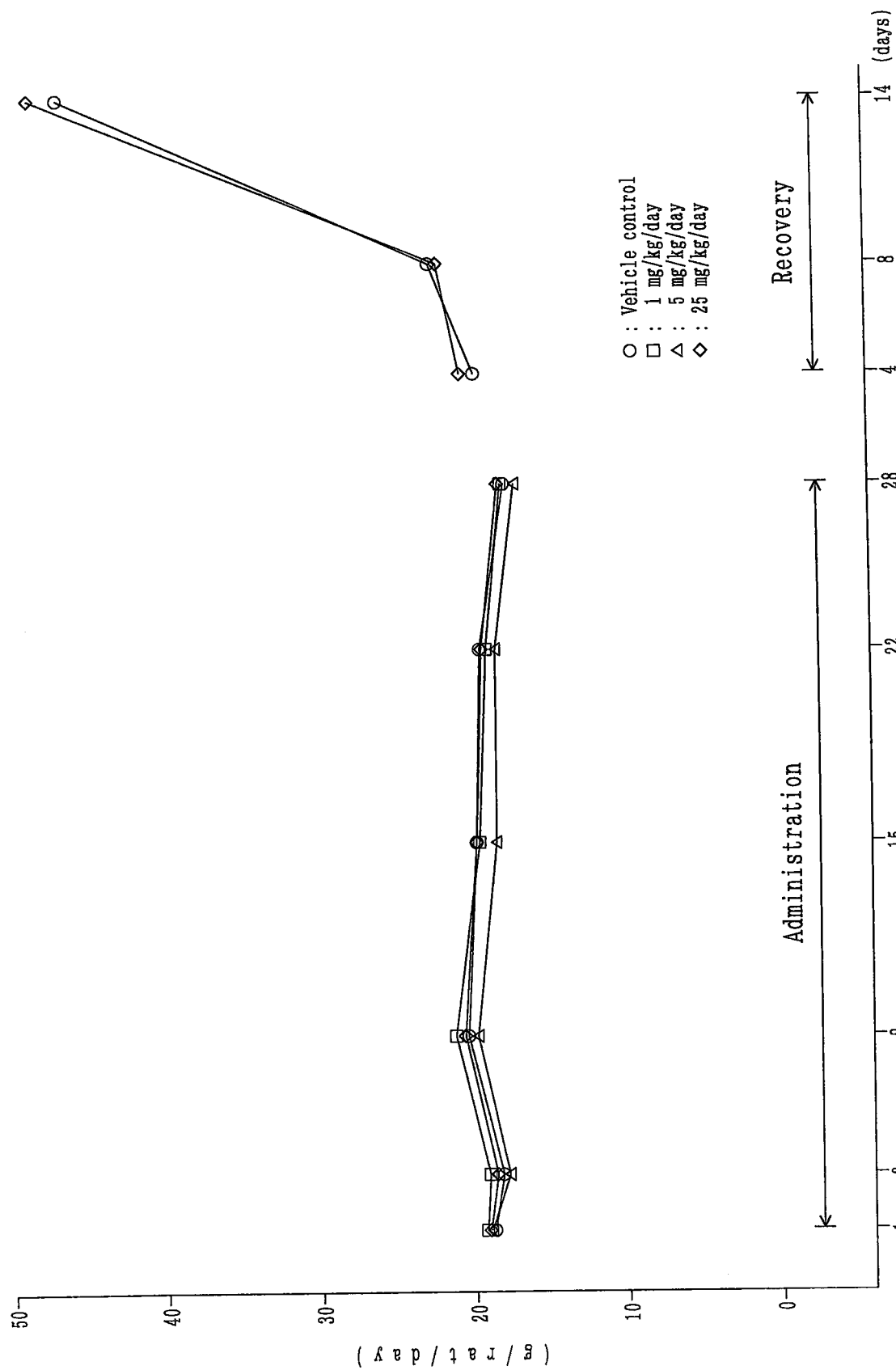


Fig. 2-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food intakes : Male

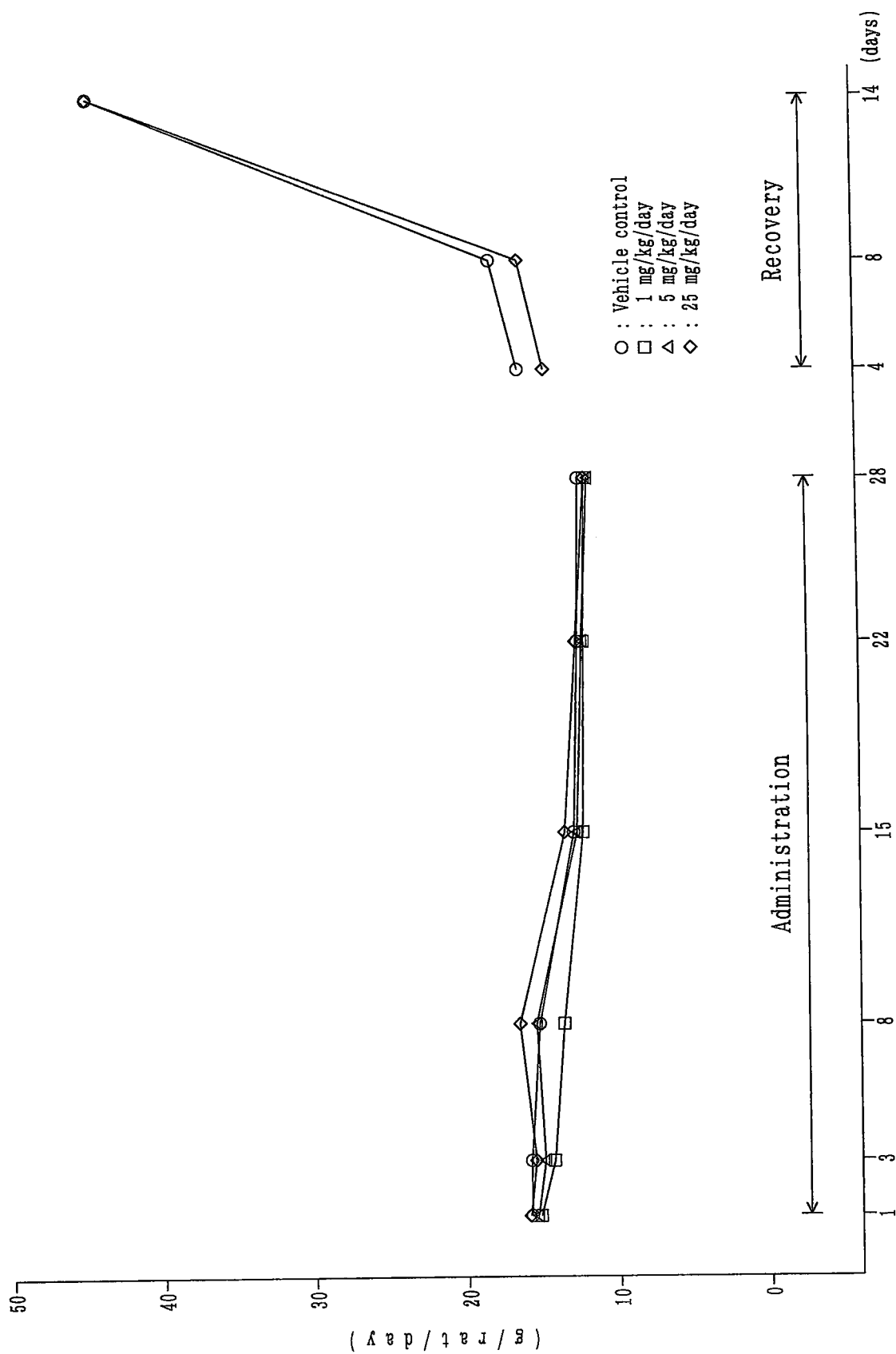


Fig. 2-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Food intakes : Female

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

Summary of clinical signs										
Sex	Signs	mg/kg/day	Administration Period					Recovery Period		
			VC	VC (R)	1	5	25	25 (R)	VC	25
Male			ta 5 ^{a)}	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5
	No abnormalities detected		4	4	3	3		1	5	
	Salivation		1	1	2	1	5	4		
	Mottled teeth									5
	Exudate					1				
	Scab formation					1				
	Loss of hair					1				
	Female		ta 5 ^{a)}	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5	ta 5
No abnormalities detected		3	3	5	5	3		5	4	
Salivation		2	2			2	5			
Mottled teeth									1	
Loss of hair						1				

a) Number of animals examined.

VC, Vehicle control; (R), Recovery

ta, terminal autopsy.

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

B11-0837

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

B11-0837

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

B11-0837

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

B11-0837

Summary of detailed clinical observations

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

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

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

Summary of detailed clinical observations

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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	0.4 ±0.70	1.7 ±1.83
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	5.6 ±12.52
		5	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	4.0 ±1.87
		25	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	3.7 ±5.21
	week 1	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.6 ±0.70	2.2 ±3.74
		1	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	0.8 ±1.30
		5	5	5	0	0	0	0.6 ±1.34	1.6 ±1.67
		25	10	10	0	0	0	0.6 ±1.26	1.1 ±1.66
	week 2	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.4 ±0.70	2.0 ±4.40
		1	5	5	0	0	0	0.4 ±0.55	1.6 ±3.05
		5	5	5	0	0	0	1.4 ±0.89	1.0 ±1.00
		25	10	10	0	0	0	0.5 ±0.85	1.0 ±1.49
	week 3	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.8 ±0.92	0.9 ±1.10
		1	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	2.0 ±3.08
		5	5	5	0	0	0	0.8 ±1.30	1.0 ±2.24
		25	10	10	0	0	0	1.4 ±2.07	2.1 ±2.73
	week 4	Vehicle control	10	10	0	0	0	0.1 ±0.32	1.1 ±1.73
		1	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	1.6 ±3.58
		5	5	5	0	0	0	0.2 ±0.45	2.0 ±4.47
		25	10	10	0	0	0	0.3 ±0.67	0.7 ±0.95
	Recovery week 1	Vehicle control	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	0.0 ±0.00
		25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
	Recovery week 2	Vehicle control	5	5	0	0	0	0.4 ±0.55	4.6 ±8.71
		25	5	5	0	0	0	0.8 ±1.79	3.2 ±4.09

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

B11-0837

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	0.1 ±0.32	0.8 ±1.62
		1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	1.2 ±1.64
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	1.2 ±1.64
		25	10	10	0	0	0	0.1 ±0.32	0.7 ±1.16
		Vehicle control	10	10	0	0	0	0.4 ±1.26	0.3 ±0.95
	week 1	1	5	5	0	0	0	0.4 ±0.89	0.8 ±1.30
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	1.0 ±1.41
		25	10	10	0	0	0	0.1 ±0.32	0.3 ±0.95
		Vehicle control	10	10	0	0	0	0.1 ±0.32	0.6 ±1.58
	week 2	1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.4 ±0.89
		25	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.63
		Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.3 ±0.95
	week 3	1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		25	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.3 ±0.67
		Vehicle control	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	1.7 ±5.03
	week 4	1	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.8 ±1.79
		5	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		25	10	10	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		Vehicle control	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.2 ±0.45
	Recovery week 1	25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00
		Vehicle control	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.6 ±1.34
	Recovery week 2	25	5	5	0	0	0	0.0 ±0.00	0.0 ±0.00

a) Mean ±S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

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

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

B11-0837

Summary of detailed clinical observations

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

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

B11-0837

Summary of detailed clinical observations

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

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

B11-0837

Summary of detailed clinical observations

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

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

B11-0837

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

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

B11-0837

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

Table 4 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Summary of grip strength

B11-0837

Sex	Period	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Forelimb (g)	Hindlimb (g)
Male	week 4	Vehicle control	10	583.2 ±105	435.5 ±72
		1	5	516.8 ±104	432.0 ±59
		5	5	552.0 ±101	452.0 ±37
		25	10	556.1 ±103	473.4 ±46
Female	week 4	Vehicle control	10	534.9 ±71	438.8 ±39
		1	5	477.4 ±57	372.0 ±49
		5	5	537.6 ±91	474.4 ±26
		25	10	510.7 ±60	407.8 ±87

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

B11-0837

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	4171 ±964	3734 ±1062	3063 ±1202	1545 ±846	1391 ±1100	745 ±943	14650 ±4187
		1	5	3858 ±2025	4090 ±810	3564 ±870	2350 ±1260	2423 ±1589	1420 ±866	17705 ±5977
		5	5	3728 ±2183	3206 ±1881	2096 ±1327	1376 ±1267	665 ±921	306 ±509	11377 ±7024
		25	10	3477 ±1497	3582 ±399	3119 ±1409	1979 ±1137	1875 ±1163	1608 ±1262	15640 ±4761
		Vehicle control	10	4876 ±1546	3589 ±1289	2185 ±1969	1745 ±2006	1580 ±1581	1252 ±1401	15227 ±8884
		1	5	4549 ±864	3650 ±1134	2815 ±1907	2035 ±1689	1581 ±1503	938 ±1072	15569 ±6472
		5	5	4291 ±1028	2810 ±1296	2750 ±686	1774 ±2041	652 ±541	1044 ±1050	13321 ±4222
		25	10	4830 ±723	3676 ±1034	2931 ±1495	2142 ±1270	1520 ±1568	1542 ±1406	16640 ±6204
Female	week 4	Vehicle control	10	4876 ±1546	3589 ±1289	2185 ±1969	1745 ±2006	1580 ±1581	1252 ±1401	15227 ±8884
		1	5	4549 ±864	3650 ±1134	2815 ±1907	2035 ±1689	1581 ±1503	938 ±1072	15569 ±6472
		5	5	4291 ±1028	2810 ±1296	2750 ±686	1774 ±2041	652 ±541	1044 ±1050	13321 ±4222
		25	10	4830 ±723	3676 ±1034	2931 ±1495	2142 ±1270	1520 ±1568	1542 ±1406	16640 ±6204

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	136.6 ± 6.1	152.8 ± 7.2	166.6 ± 8.9	207.3 ± 14.7	239.3 ± 19.8	276.5 ± 26.9	304.9 ± 30.4	329.3 ± 35.7	339.6 ± 37.9
	1	5	136.9 ± 4.1	153.9 ± 3.1	170.7 ± 2.9	212.6 ± 4.9	244.8 ± 8.9	278.6 ± 18.8	304.7 ± 26.9	329.9 ± 36.5	339.9 ± 36.4
	5	5	136.4 ± 5.4	152.6 ± 5.1	165.8 ± 7.6	203.7 ± 7.6	231.4 ± 10.3	266.6 ± 16.8	292.4 ± 21.7	312.6 ± 25.7	324.5 ± 25.8
	25	10	136.5 ± 5.0	152.7 ± 5.0	167.6 ± 6.6	207.5 ± 11.7	238.2 ± 15.0	275.1 ± 20.0	301.3 ± 24.4	326.9 ± 25.9	337.8 ± 27.1
Female	Vehicle control	10	116.3 ± 5.3	128.8 ± 7.7	139.8 ± 8.2	157.4 ± 14.0	168.2 ± 16.2	182.5 ± 18.6	192.5 ± 20.3	204.6 ± 21.8	209.6 ± 22.0
	1	5	115.4 ± 5.4	127.0 ± 7.8	135.7 ± 7.1	152.0 ± 1.9	162.5 ± 4.4	180.3 ± 7.0	191.4 ± 6.0	206.3 ± 8.9	209.9 ± 4.7
	5	5	115.7 ± 4.1	127.2 ± 4.2	137.7 ± 4.0	158.9 ± 7.3	172.5 ± 7.8	189.2 ± 11.7	199.6 ± 12.8	208.0 ± 14.7	219.0 ± 16.2
	25	10	116.4 ± 5.6	130.1 ± 6.7	140.9 ± 7.1	163.4 ± 8.5	177.6 ± 11.4	193.4 ± 12.4	202.6 ± 12.2	214.4 ± 13.7	217.1 ± 15.3

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)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Recovery period			
			1	5	10	14 (days)
Male	Vehicle control	5	348.7 ± 23.9	366.3 ± 27.3	389.8 ± 23.8	404.5 ± 25.9
	25	5	352.2 ± 19.3	365.9 ± 20.0	384.1 ± 24.0	400.9 ± 24.8
Female	Vehicle control	5	213.7 ± 23.2	220.9 ± 25.5	231.7 ± 29.7	236.9 ± 31.6
	25	5	216.4 ± 14.0	221.3 ± 13.8	230.9 ± 18.0	235.7 ± 18.3

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)

B11-0837

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Administration period					
			1	3	8	15	22	28 (days)
Male	Vehicle control	10	18.8 ± 1.5	18.2 ± 1.6	20.4 ± 1.9	19.8 ± 2.4	19.5 ± 2.8	17.8 ± 2.3
	1	5	19.3 ± 0.8	19.1 ± 1.0	21.2 ± 0.9	19.6 ± 1.7	19.1 ± 3.1	18.0 ± 4.1
	5	5	19.0 ± 1.0	17.8 ± 1.3	19.8 ± 1.4	18.5 ± 1.9	18.5 ± 2.3	17.1 ± 2.8
	25	10	19.1 ± 1.2	18.6 ± 1.6	20.6 ± 1.7	19.8 ± 1.8	19.4 ± 2.6	18.2 ± 2.2
	Vehicle control	10	15.8 ± 2.0	15.8 ± 2.1	15.2 ± 2.9	12.9 ± 2.0	12.6 ± 1.9	12.4 ± 1.8
	1	5	15.2 ± 0.9	14.3 ± 1.0	13.6 ± 0.7	12.3 ± 0.6	12.2 ± 1.0	12.0 ± 0.4
Female	5	5	15.4 ± 0.9	14.9 ± 0.7	15.4 ± 0.5	12.7 ± 0.7	12.3 ± 0.8	11.8 ± 1.1
	25	10	15.9 ± 1.3	15.5 ± 1.5	16.5 ± 1.4	13.5 ± 1.2	12.7 ± 1.3	12.0 ± 1.5

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)

B11-0837

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Recovery period		
			4	8	14 (days)
Male	Vehicle control	5	19.6 ± 1.5	22.4 ± 1.5	46.5 ± 1.2
	25	5	20.5 ± 1.7	21.9 ± 1.6	48.4 ± 2.6
Female	Vehicle control	5	16.2 ± 2.7	18.0 ± 2.3	44.5 ± 2.5
	25	5	14.5 ± 2.1	16.1 ± 1.5	44.5 ± 2.1

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 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	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	779 ± 44	102 ± 24	15.3 ± 0.7	45.1 ± 2.4	57.9 ± 1.1	19.6 ± 0.5	33.9 ± 0.5	100.7 ± 6.1	2.4 ± 0.3	14.7 ± 0.5	22.8 ± 1.7
	1	5	764 ± 39	101 ± 18	15.4 ± 0.4	45.9 ± 1.7	60.1 ± 2.4	20.2 ± 0.7	33.6 ± 0.4	105.9 ± 11.1	2.8 ± 0.8	14.9 ± 1.9	26.0 ± 3.0
	5	5	785 ± 31	125 ± 19	15.4 ± 0.4	45.7 ± 1.1	58.3 ± 1.3	19.6 ± 0.4	33.6 ± 0.2	105.3 ± 8.1	2.5 ± 0.6	15.0 ± 1.1	25.0 ± 1.7
	25	5	753 ± 19	117 ± 36	14.9 ± 0.1	44.5 ± 0.4	59.1 ± 1.9	19.7 ± 0.5	33.4 ± 0.4	97.9 ± 7.1	2.5 ± 0.7	15.2 ± 0.6	26.5* ± 1.2
Female	Recovery Vehicle control	5	812 ± 35	103 ± 16	15.7 ± 0.3	46.6 ± 1.1	57.5 ± 1.1	19.4 ± 0.4	33.8 ± 0.2	107.6 ± 12.1	2.3 ± 0.2	16.4 ± 1.1	28.7 ± 4.7
	25	5	827 ± 22	122 ± 25	15.8 ± 0.2	46.6 ± 1.2	56.4 ± 0.8	19.1 ± 0.2	33.8 ± 0.4	103.3 ± 13.6	2.3 ± 0.4	18.6 ± 3.7	28.9 ± 3.4
	Vehicle control	5	765 ± 46	82 ± 19	15.1 ± 0.8	44.3 ± 2.3	57.9 ± 1.1	19.8 ± 0.4	34.2 ± 0.2	105.3 ± 10.0	2.1 ± 0.3	13.5 ± 0.6	22.4 ± 3.0
	1	5	761 ± 45	95 ± 22	15.0 ± 0.6	43.8 ± 1.6	57.6 ± 1.7	19.8 ± 0.4	34.3 ± 0.4	110.0 ± 5.6	2.2 ± 0.2	13.2 ± 0.4	21.1 ± 1.4
Female	5	5	751 ± 32	94 ± 18	14.8 ± 0.2	43.6 ± 1.1	58.2 ± 1.4	19.8 ± 0.7	34.0 ± 0.4	105.0 ± 3.8	2.1 ± 0.6	13.5 ± 0.7	22.3 ± 2.9
	25	5	743 ± 28	103 ± 24	14.9 ± 0.3	43.6 ± 1.2	58.8 ± 1.1	20.1 ± 0.5	34.2 ± 0.5	109.0 ± 8.8	2.1 ± 0.2	13.9 ± 0.4	21.5 ± 1.7
	Recovery Vehicle control	5	814 ± 23	83 ± 17	15.7 ± 0.1	45.1 ± 0.7	55.5 ± 2.0	19.3 ± 0.5	34.8 ± 0.5	128.4 ± 10.8	1.7 ± 0.2	13.7 ± 0.7	24.4 ± 2.2
	25	5	795 ± 31	88 ± 5	15.0** ± 0.5	43.0 ± 2.0	54.1 ± 0.9	18.8 ± 0.2	34.8 ± 0.3	119.1 ± 15.2	2.0 ± 0.4	13.9 ± 0.3	22.9 ± 2.3

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

B11-0837

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Differentiation of leukocyte (%)					
			Neutro	Eosino	Baso	Lymph	Mono	LUC
Male	Vehicle control	5	15.7 ± 3.5	1.6 ±0.6	1.1 ±1.0	78.4 ± 4.6	2.5 ±0.6	0.7 ±0.4
	1	5	17.5 ± 5.3	1.8 ±1.7	0.3 ±0.1	77.1 ± 5.0	2.6 ±0.6	0.7 ±0.3
	5	5	21.9 ± 2.9	1.3 ±0.5	0.6 ±0.5	72.4 ± 2.9	2.7 ±0.9	1.2 ±0.7
	25	5	14.4 ± 4.5	1.3 ±1.0	0.8 ±0.5	80.9 ± 3.8	2.0 ±0.2	0.5 ±0.1
	Recovery							
	Vehicle control	5	15.8 ± 3.0	1.9 ±0.6	1.8 ±1.0	77.9 ± 2.4	2.1 ±0.6	0.5 ±0.2
	25	5	14.9 ± 5.0	1.4 ±0.7	1.1 ±0.4	80.2 ± 5.7	1.7 ±0.4	0.6 ±0.4
	Vehicle control	5	21.3 ± 6.6	1.3 ±0.2	0.2 ±0.1	75.0 ± 7.0	1.7 ±0.5	0.5 ±0.1
	1	5	14.8 ± 2.7	1.2 ±0.4	0.2 ±0.1	80.7 ± 2.7	2.1 ±0.5	1.0 ±0.3
	5	5	17.2 ± 5.8	1.5 ±0.4	0.3 ±0.1	78.4 ± 5.8	2.0 ±0.8	0.8 ±0.2
Female	25	5	21.0 ± 2.3	1.3 ±0.3	0.2 ±0.1	74.7 ± 2.3	1.9 ±0.6	0.9 ±0.3
	Recovery							
	Vehicle control	5	19.0 ± 6.6	2.0 ±0.6	0.7 ±0.5	75.9 ± 7.0	1.7 ±0.3	0.7 ±0.2
	25	5	19.3 ± 5.5	1.6 ±0.5	0.5 ±0.3	76.1 ± 6.1	1.9 ±0.6	0.6 ±0.1

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

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-Chol (mg/dL)	TG (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	T-Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/g ratio
Male	Vehicle control	5	63 ± 8	22 ± 4	534 ± 56	35 ± 2	0.7 ± 0.3	51 ± 5	60 ± 18	145 ± 24	5.5 ± 0.1	2.9 ± 0.1	1.17 ± 0.08
	1	5	66 ± 4	21 ± 3	448 ± 82	44 ± 11	0.6 ± 0.2	61 ± 10	82 ± 22	129 ± 13	5.4 ± 0.1	2.9 ± 0.1	1.12 ± 0.08
	5	5	67 ± 10	23 ± 4	519 ± 75	37 ± 3	0.7 ± 0.3	48 ± 4	76 ± 18	143 ± 14	5.5 ± 0.1	2.8 ± 0.1	1.07 ± 0.03
	25	5	65 ± 7	23 ± 4	473 ± 63	40 ± 14	0.8 ± 0.3	46 ± 10	65 ± 20	145 ± 16	5.5 ± 0.1	2.8 ± 0.1	1.07 ± 0.04
Female	Recovery Vehicle control	5	66 ± 6	24 ± 3	361 ± 42	43 ± 11	0.9 ± 0.2	61 ± 13	76 ± 15	131 ± 10	5.8 ± 0.2	2.9 ± 0.1	0.97 ± 0.08
	25	5	66 ± 8	24 ± 2	340 ± 85	39 ± 5	0.8 ± 0.3	49 ± 5	71 ± 36	131 ± 12	5.8 ± 0.2	2.9 ± 0.1	0.98 ± 0.06
	Vehicle control	5	66 ± 8	17 ± 3	300 ± 50	199 ± 50	1.0 ± 0.2	60 ± 6	25 ± 9	140 ± 28	5.7 ± 0.2	3.1 ± 0.1	1.19 ± 0.08
	1	5	67 ± 8	16 ± 2	274 ± 26	303* ± 54	1.1 ± 0.3	60 ± 9	28 ± 19	122 ± 29	5.6 ± 0.3	3.0 ± 0.2	1.17 ± 0.03
	5	5	65 ± 12	17 ± 3	275 ± 36	255 ± 84	1.0 ± 0.2	63 ± 16	25 ± 6	143 ± 28	5.7 ± 0.2	3.1 ± 0.1	1.17 ± 0.04
	25	5	66 ± 10	17 ± 2	276 ± 87	127 ± 27	0.9 ± 0.4	66 ± 19	32 ± 11	121 ± 12	5.8 ± 0.2	3.1 ± 0.1	1.12 ± 0.12
	Recovery Vehicle control	5	55 ± 5	18 ± 2	166 ± 32	410 ± 132	0.8 ± 0.2	69 ± 17	19 ± 4	141 ± 13	6.2 ± 0.3	3.2 ± 0.2	1.07 ± 0.06
	25	5	61 ± 7	17 ± 1	165 ± 31	277 ± 108	0.8 ± 0.2	69 ± 10	19 ± 4	153 ± 18	6.1 ± 0.3	3.1 ± 0.1	1.02 ± 0.05

Mean ± S.D.

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

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

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

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	8.2 ± 0.8	0.21 ± 0.04	0.06 ± 0.02	9.4 ± 0.5	7.8 ± 0.3	143 ± 1	4.3 ± 0.4	104.7 ± 0.7
	1	5	9.3 ± 1.7	0.22 ± 0.03	0.06 ± 0.01	9.1 ± 0.2	8.0 ± 0.4	142 ± 2	4.3 ± 0.5	103.5 ± 2.4
	5	5	9.4 ± 1.7	0.19 ± 0.03	0.05 ± 0.02	9.2 ± 0.2	7.7 ± 0.5	144 ± 1	4.3 ± 0.1	106.1 ± 1.2
	25	5	8.9 ± 1.6	0.20 ± 0.01	0.07 ± 0.01	9.2 ± 0.5	7.9 ± 0.5	143 ± 2	4.4 ± 0.2	105.4 ± 1.3
Female	Recovery Vehicle control	5	12.7 ± 1.9	0.27 ± 0.02	0.06 ± 0.01	9.1 ± 0.3	6.4 ± 0.5	142 ± 1	4.1 ± 0.2	105.0 ± 0.5
	25	5	13.3 ± 1.3	0.26 ± 0.03	0.07 ± 0.02	9.3 ± 0.3	7.1* ± 0.3	142 ± 1	4.2 ± 0.4	105.2 ± 2.3
	Vehicle control	5	11.2 ± 1.2	0.22 ± 0.02	0.04 ± 0.01	9.1 ± 0.4	7.0 ± 0.5	143 ± 1	4.3 ± 0.4	108.7 ± 1.8
	1	5	10.6 ± 1.0	0.23 ± 0.03	0.05 ± 0.01	9.2 ± 0.4	7.5 ± 0.7	143 ± 1	4.1 ± 0.3	109.1 ± 1.5
Female	5	5	11.4 ± 1.8	0.24 ± 0.02	0.05 ± 0.02	9.3 ± 0.1	7.8 ± 0.5	142 ± 1	4.4 ± 0.3	107.7 ± 1.8
	25	5	9.7 ± 0.9	0.22 ± 0.02	0.05 ± 0.01	9.2 ± 0.3	7.5 ± 0.3	143 ± 1	4.0 ± 0.2	108.0 ± 2.0
	Recovery Vehicle control	5	14.8 ± 1.5	0.27 ± 0.03	0.07 ± 0.02	9.2 ± 0.3	6.2 ± 0.8	142 ± 1	4.0 ± 0.3	106.8 ± 1.0
	25	5	15.7 ± 1.9	0.27 ± 0.04	0.07 ± 0.02	8.9 ± 0.3	6.9 ± 1.1	141 ± 1	4.0 ± 0.3	108.1 ± 1.7

Mean ± S.D.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

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

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

B11-0837

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Urine volume (mL)	Sp.Gr.
Male	Vehicle control	5	11 ± 6	1.033 ±0.032
	1	5	9 ±11	1.048 ±0.039
	5	5	9 ± 4	1.030 ±0.014
	25	5	7 ± 3	1.043 ±0.035
	Recovery Vehicle control	5	14 ± 9	1.028 ±0.014
	25	5	12 ± 3	1.029 ±0.009
Female	Vehicle control	5	9 ± 6	1.025 ±0.014
	1	5	6 ± 5	1.032 ±0.022
	5	5	8 ± 4	1.025 ±0.011
	25	5	8 ± 3	1.028 ±0.016
	Recovery Vehicle control	5	8 ± 3	1.044 ±0.034
	25	5	6 ± 1	1.038 ±0.009

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		Turbidity		pH			Protein	Glucose	Occult blood
			SY	Y	T	NT	6.0	6.5	7.0			
Male	Vehicle control	5	2	3	0	5	1	3	1	± 1	3	— 1+
	1	5	1	4	1	4	2	2	1	1	2	5 0
	5	5	1	4	1	4	0	3	2	1	4	4 1
	25	5	0	5	0	5	1	4	0	0	4	5 0
Female	Recovery Vehicle control	5	2	3	0	5	0	2	3	1	4	5 0
	25	5	3	2	0	5	0	3	2	1	4	5 0
	Vehicle control	5	2	3	0	5	2	2	1	2	3	5 0
	1	5	2	3	0	5	2	3	0	2	1	4 1
Female	5	5	2	3	0	5	1	3	1	2	2	4 1
	25	5	1	4	0	5	1	4	0	2	3	5 0
	Recovery Vehicle control	5	2	3	0	5	1	3	1	1	3	5 0
	25	5	0	5	0	5	0	4	1	1	4	5 0

SY, Slightly yellow.

Y, Yellow.

T, Turbidity.

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)}
Male	Vehicle control	5	0	0	0	0	- ± +
	1	0	-	-	-	-	- -
	5	0	-	-	-	-	- -
	25	5	5	4	0	5	4 0 1
Female	Vehicle control	5	5	3	1	4	5 1 0
	1	0	-	-	-	-	- -
	5	0	-	-	-	-	- -
	25	5	5	4	0	5	5 0 0
Recovery	Vehicle control	0	-	-	-	-	- -
	1	0	-	-	-	-	- -
	5	0	-	-	-	-	- -
	25	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	9.60 ± 2.11	1.07 ± 0.11	2.23 ± 0.37	2.92 ± 0.11	0.75 ± 0.05	-	1.88 ± 0.10	0.56 ± 0.09	446.0 ± 114.1	46.5 ± 10.3	319.0 ± 45.4
	1	5	9.74 ± 1.38	1.09 ± 0.07	2.23 ± 0.26	2.89 ± 0.19	0.74 ± 0.06	-	1.95 ± 0.06	0.58 ± 0.11	470.5 ± 116.8	48.2 ± 6.8	324.0 ± 35.8
	5	5	9.37 ± 1.88	1.08 ± 0.08	2.28 ± 0.29	2.97 ± 0.09	0.79 ± 0.04	-	1.89 ± 0.05	0.58 ± 0.11	488.4 ± 168.4	46.7 ± 5.5	307.0 ± 25.7
	25	5	10.25 ± 1.41	1.13 ± 0.05	2.44 ± 0.18	2.97 ± 0.36	0.73 ± 0.12	-	1.99 ± 0.13	0.56 ± 0.05	468.2 ± 127.9	50.3 ± 7.7	313.9 ± 31.6
Recovery													
Female	Vehicle control	5	9.84 ± 1.29	1.20 ± 0.11	2.65 ± 0.32	3.10 ± 0.32	1.05 ± 0.11	-	1.99 ± 0.07	0.60 ± 0.10	434.8 ± 116.8	52.3 ± 5.0	378.8 ± 22.8
	25	5	10.14 ± 0.90	1.23 ± 0.05	2.73 ± 0.09	3.11 ± 0.09	1.08 ± 0.06	-	2.03 ± 0.06	0.66 ± 0.03	466.4 ± 62.0	55.7 ± 4.3	373.5 ± 21.8
	Vehicle control	5	6.14 ± 0.90	0.76 ± 0.13	1.41 ± 0.16	-	-	73.8 ± 7.1	1.85 ± 0.05	0.40 ± 0.03	382.3 ± 61.3	59.4 ± 8.8	197.2 ± 19.2
	1	5	6.25 ± 0.33	0.77 ± 0.05	1.51 ± 0.08	-	-	74.6 ± 18.5	1.81 ± 0.08	0.42 ± 0.03	405.1 ± 73.7	56.4 ± 7.4	201.1 ± 5.2
Female	5	5	6.51 ± 0.50	0.78 ± 0.07	1.43 ± 0.13	-	-	80.4 ± 13.5	1.83 ± 0.06	0.40 ± 0.10	467.8 ± 49.0	58.4 ± 8.4	205.7 ± 14.6
	25	5	7.20* ± 0.47	0.75 ± 0.04	1.54 ± 0.11	-	-	72.4 ± 15.6	1.83 ± 0.07	0.46 ± 0.03	462.4 ± 61.2	54.8 ± 5.2	209.9 ± 12.4
Recovery													
Female	Vehicle control	5	6.30 ± 0.66	0.79 ± 0.10	1.64 ± 0.13	-	-	92.3 ± 15.3	1.83 ± 0.06	0.46 ± 0.06	337.3 ± 75.0	61.1 ± 9.4	222.9 ± 26.9
	25	5	6.28 ± 0.71	0.79 ± 0.06	1.57 ± 0.21	-	-	90.5 ± 17.7	1.88 ± 0.10	0.47 ± 0.10	391.7 ± 63.5	66.8 ± 12.5	218.6 ± 17.3

Mean ± S.D.

a) Statistical analysis was not applied.

* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

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

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

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Number of animals	Liver (g/100g)	Heart (g/100g)	Kidney (g/100g)	Testis (g/100g)	Epididymis (g/100g)	Ovary (mg/100g)	Brain (g/100g)	Spleen (g/100g)	Thymus (mg/100g)	Adrenal (mg/100g)	Body weight ^{a)} (g)
Male	Vehicle control	5	2.98 ±0.25	0.34 ±0.03	0.70 ±0.04	0.93 ±0.12	0.24 ±0.04	-	0.60 ±0.06	0.17 ±0.01	139.2 ±26.4	14.6 ±2.3	319.0 ±45.4
	1	5	3.00 ±0.13	0.34 ±0.02	0.69 ±0.04	0.90 ±0.09	0.23 ±0.02	-	0.61 ±0.06	0.18 ±0.03	144.4 ±29.0	14.9 ±1.9	324.0 ±35.8
	5	5	3.03 ±0.36	0.35 ±0.01	0.74 ±0.06	0.98 ±0.09	0.26 ±0.02	-	0.62 ±0.04	0.19 ±0.02	158.0 ±46.6	15.2 ±1.2	307.0 ±25.7
	25	5	3.25 ±0.14	0.36 ±0.03	0.78* ±0.05	0.95 ±0.13	0.23 ±0.04	-	0.64 ±0.10	0.18 ±0.01	147.9 ±32.7	16.2 ±3.3	313.9 ±31.6
	Recovery Vehicle control	5	2.59 ±0.21	0.32 ±0.02	0.70 ±0.05	0.82 ±0.10	0.28 ±0.03	-	0.53 ±0.03	0.16 ±0.02	113.9 ±25.3	13.8 ±1.0	378.8 ±22.8
Female	25	5	2.72 ±0.23	0.33 ±0.02	0.73 ±0.05	0.83 ±0.04	0.29 ±0.02	-	0.55 ±0.02	0.18 ±0.01	124.8 ±14.6	15.0 ±1.6	373.5 ±21.8
	Vehicle control	5	3.11 ±0.21	0.38 ±0.03	0.71 ±0.02	-	-	37.6 ±4.0	0.95 ±0.09	0.21 ±0.01	193.8 ±24.2	30.1 ±2.3	197.2 ±19.2
	1	5	3.10 ±0.11	0.38 ±0.02	0.76 ±0.04	-	-	37.2 ±9.5	0.90 ±0.03	0.21 ±0.01	201.8 ±38.6	28.0 ±3.2	201.1 ±5.2
	5	5	3.17 ±0.18	0.38 ±0.04	0.70 ±0.09	-	-	39.4 ±8.0	0.89 ±0.08	0.19 ±0.04	227.2 ±13.1	28.5 ±4.9	205.7 ±14.6
	25	5	3.43* ±0.14	0.36 ±0.02	0.73 ±0.05	-	-	34.5 ±6.7	0.87 ±0.04	0.22 ±0.02	219.7 ±18.6	26.1 ±2.8	209.9 ±12.4
Recovery	Vehicle control	5	2.84 ±0.24	0.36 ±0.04	0.74 ±0.08	-	-	41.5 ±5.4	0.83 ±0.08	0.21 ±0.02	150.1 ±18.7	27.8 ±5.5	222.9 ±26.9
	25	5	2.88 ±0.21	0.36 ±0.02	0.72* ±0.06	-	-	41.3 ±6.2	0.86 ±0.05	0.22 ±0.03	179.9 ±32.0	30.4 ±3.5	218.6 ±17.3

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 (Recovery)			Vehicle control (Recovery)			25 (Recovery)		
	ta			ta			ta			ta		
	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
No abnormalities detected	5	5	4	4	5	2	4	5	5	4	4	4
Oral cavity												
Mottled teeth	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1
Spleen												
Whitish region on capsule	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Thyroid												
Decreased in size of left lobe	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Skin												
Loss of hair	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Sparsed fur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

ta, terminal autopsy.

a) Number of animals examined.

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

Findings	Male						Female					
	Vehicle control (Recovery)			25 (Recovery)			Vehicle control (Recovery)			25 (Recovery)		
	Grade	control	1	5	25	25	control	1	5	25	25	(mg/kg/day)
	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ta
Trachea	5 ^{a)}	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
No abnormalities detected	5/5 ^{b)}	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
Lung	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
Incisor	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5
No abnormalities detected	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5
Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage	+	0/5	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5
Forestomach	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
Glandular stomach	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
Duodenum	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
Jejunum	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
Ileum	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	5/5	—	—

ta, terminal autopsy.

a) Number of animals autopsied.

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

—, Not examined.

+, slight.

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

Findings	Male						Female					
	Vehicle control			25 (Recovery)			Vehicle control (Recovery)			25 (Recovery)		
	Grade			1			1			1		
	ta	ta	5 ^{a)}	ta	ta	5	ta	ta	5	ta	ta	5
Cecum												
No abnormalities detected	5/5 ^{b)}	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Colon												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Rectum												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Liver												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Heart												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Kidney												
No abnormalities detected	3/5	—	—	—	5/5	—	4/5	—	—	—	5/5	—
Mineralization in cortico-medullary junction	+	0/5	—	—	0/5	—	1/5	—	—	—	0/5	—
Solitary cyst in medulla	+	2/5	—	—	0/5	—	0/5	—	—	—	0/5	—
Urinary bladder												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Testis												
No abnormalities detected	4/5	—	—	—	5/5	—	—	—	—	—	—	—
Degeneration of spermatocytes	+	1/5	—	—	0/5	—	—	—	—	—	—	—
Epididymis												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	—	—	—	—	—	—
Prostate												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	—	—	—	—	—	—

ta, terminal autopsy.

a) Number of animals autopsied.

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

—, Not examined.

+, slight.

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

Findings	Male						Female					
	Vehicle control (Recovery)			25 (Recovery)			Vehicle control (Recovery)			25 (Recovery)		
	Grade	ta	5	ta	5	ta	ta	5	ta	5	ta	5
	5 ^{a)}	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Seminal vesicle												
No abnormalities detected	5/5 ^{b)}	—	—	—	5/5	—						
Ovary												
No abnormalities detected							5/5	—	—	—	5/5	—
Uterus												
No abnormalities detected							5/5	—	—	—	5/5	—
Vagina												
No abnormalities detected							5/5	—	—	—	5/5	—
Cerebrum												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Cerebellum												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Pons												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Spinal cord												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Sciatic nerve												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Bone marrow												
No abnormalities detected	5/5	—	—	—	5/5	—	5/5	—	—	—	5/5	—
Axillar 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.

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

Summary of histopathological examinations																																														
Findings		Male										Female																																		
		Vehicle control (Recovery)					25 (Recovery)					Vehicle control (Recovery)				25 (Recovery)																														
		Grade		1		5	25		25 (Recovery)		Vehicle control		1		5		25		25 (Recovery)																											
		ta	5 ^{a)}	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5	ta	5																											
Mesenteric lymph node																																														
No abnormalities detected		5/5 ^{b)}					—					5/5					—					5/5					—																			
Spleen																																														
No abnormalities detected		5/5					—					0/1					—					5/5					—																			
Capsulitis		+					0/5					—					1/1					—					0/5					—														
Thymus																																														
No abnormalities detected		5/5					—					—					5/5					—					5/5					—														
Pituitary gland																																														
No abnormalities detected		5/5					—					—					5/5					—					5/5					—														
Thyroid																																														
No abnormalities detected		5/5					—					—					5/5					—					0/1					5/5					—									
Hypoplasia of left lobe		+					0/5					—					—					0/5					—					1/1					0/5					—				
Parathyroid																																														
No abnormalities detected		5/5					—					—					5/5					—					5/5					—					5/5					—				
Adrenal																																														
No abnormalities detected		5/5					—					—					5/5					—					5/5					—					5/5					—				
Eye ball																																														
No abnormalities detected		5/5					—					—					5/5					—					5/5					—					5/5					—				
Skin																																														
Cell infiltration in subcutis		+					—					—					1/1					—					—					—					0/1					—				
Decreased hair follicles		+					—					—					0/1					—					—					—					1/1					—				
Scab formation		+					—					—					1/1					—					—					—					0/1					—				

ta, terminal autopsy.

a) Number of animals autopsied.

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

—, Not examined.

+, slight.

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

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

a) Animal number.

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

Clinical signs of individual animals

1 mg/kg/day

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

a) Animal number.

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

Clinical signs of individual animals

5 mg/kg/day

Signs	Sex	Administration Period				Recovery Period		(week)
		1	2	3	4	1	2	
No abnormalities detected	Male	16, ^{a)} 17, 18, 19, 20	16, 17, 18, 19, 20	16, 17, 20	16, 17, 19, 20			
	Female	46, 47, 48, 49, 50	46, 47, 48, 49, 50	46, 47, 48, 49, 50	46, 47, 48, 49, 50			
Salivation	Male			19				
	Female							
Exudate(neck)	Male			18	18			
	Female							
Scab formation(neck)	Male				18			
	Female							
Loss of hair(neck)	Male				18			
	Female							

a) Animal number.

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

Signs	Sex	Administration Period				Recovery Period		(week)
		1	2	3	4	1	2	
No abnormalities detected	Male	21, ^{a)} 22, 23, 26, 28, 29	21, 22, 23, 26, 28, 29, 30	21, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30	28	26		
	Female	51, 52, 53, 54, 55, 56, 59	51, 52, 54, 55, 60	51, 52, 54, 55, 59	51, 52, 55, 59, 60	57, 58, 59, 60	57, 58, 59, 60	
Salivation	Male	24, 25, 27, 30	24, 25, 27	25	21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30			
	Female	57, 58, 60	53, 57, 56, 58, 59	53, 56, 57, 58, 60	53, 54, 56, 57, 58			
Mottled teeth	Male					27, 28, 29, 30	26, 27, 28, 29, 30	
	Female					56	56	
Loss of hair(neck)	Male							
	Female				53			

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	0
		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
	1	11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
	5	16	0	0
		17	0	0
		18	0	0
		19	0	0
		20	0	0
	25	21	0	0
		22	0	0
		23	0	0
		24	0	0
		25	0	0
		26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	0
		30	0	0

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	+1
		35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	1	41	0	0
		42	0	0
		43	0	0
		44	0	0
		45	0	0
	5	46	0	0
		47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	25	51	0	0
		52	0	0
		53	0	0
		54	0	0
		55	0	0
		56	0	0
		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	0
		2	0	0
		3	0	0
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	0
		10	0	0
	1	11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
	5	16	0	0
		17	0	0
		18	0	0
		19	0	+1
		20	0	0
	25	21	0	0
		22	0	0
		23	0	0
		24	0	0
		25	0	0
		26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	0
		30	0	0

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	+1
		34	0	0
		35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	+1
		39	0	0
		40	0	0
	1	41	0	0
		42	0	0
		43	0	0
		44	0	0
		45	0	0
	5	46	0	0
		47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	25	51	0	0
		52	0	0
		53	0	+1
		54	0	0
		55	0	0
		56	0	0
		57	0	+1
		58	0	0
		59	0	0
		60	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
Male	Vehicle control	1	0	0
		2	0	+1
		3	0	0
		4	0	0
		5	+1	+2
		6	-1	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	+1
		10	0	0
	1	11	0	0
		12	0	0
		13	0	+1
		14	0	0
		15	0	0
	5	16	0	0
		17	0	0
		18	0	0
		19	0	0
		20	0	0
	25	21	0	0
		22	0	0
		23	0	0
		24	0	0
		25	0	0
		26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	+1
		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	0
		32	0	0
		33	0	+1
		34	0	+1
		35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	1	41	0	0
		42	0	0
		43	0	0
		44	0	0
		45	0	0
	5	46	0	0
		47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	25	51	0	0
		52	0	0
		53	0	+1
		54	0	0
		55	0	0
		56	0	0
		57	0	+1
		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	0
		2	0	+1
		3	0	0
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	+1
		10	-1	0
	1	11	-1	0
		12	0	0
		13	-1	0
		14	0	0
		15	0	+1
	5	16	0	0
		17	0	0
		18	0	0
		19	0	0
		20	0	0
	25	21	+1	+2
		22	0	0
		23	0	0
		24	0	0
		25	-1	0
		26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		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	+1
		34	0	0
		35	0	0
		36	0	+1
		37	0	+1
		38	0	0
		39	0	+1
		40	0	+1
	1	41	0	0
		42	0	0
		43	0	0
		44	0	0
		45	0	0
	5	46	0	0
		47	0	0
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	25	51	0	0
		52	0	0
		53	0	0
		54	0	0
		55	0	+1
		56	0	+1
		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	0
		2	0	0
		3	0	0
		4	0	0
		5	0	0
		6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	0
		10	0	0
	1	11	0	0
		12	0	0
		13	0	0
		14	0	0
		15	0	0
	5	16	0	0
		17	0	0
		18	0	0
		19	0	0
		20	0	0
	25	21	0	+1
		22	0	0
		23	-1	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 (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	+1
		33	0	0
		34	0	+1
		35	0	0
		36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	+1
	1	41	0	0
		42	0	0
		43	0	0
		44	0	0
		45	0	0
	5	46	0	0
		47	0	+1
		48	0	0
		49	0	0
		50	0	0
	25	51	0	0
		52	0	0
		53	0	0
		54	0	0
		55	-1	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
	25	26	0	0
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	0
		30	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
Female	Vehicle control	36	0	0
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	25	56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Removal from cage	
			Ease of removal	Vocalization
Male	Vehicle control	6	0	0
		7	0	0
		8	0	0
		9	0	+1
		10	0	0
	25	26	0	+1
		27	0	0
		28	0	0
		29	0	0
		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	+1
		37	0	0
		38	0	0
		39	0	0
		40	0	0
	25	56	0	0
		57	0	0
		58	0	0
		59	0	0
		60	0	0

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

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

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

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

Addendum 2-17 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

B11-0837

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

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

Addendum 2-22 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

B11-0837

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

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

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

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

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

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

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

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

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

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

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

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	-	-
	1	11	-	-	-	0	-	-
		12	-	-	-	0	-	-
		13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
	5	16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
		18	-	-	-	0	-	-
		19	-	-	-	0	-	-
		20	-	-	-	0	-	-
	25	21	-	-	-	0	-	-
		22	-	-	-	0	-	-
		23	-	-	-	0	-	-
		24	-	-	-	0	-	-
		25	-	-	-	0	-	-
		26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

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	-	-	
	1	11	-	-	-	0	-	-	
		12	-	-	-	0	-	-	
		13	-	-	-	0	-	-	
		14	-	-	-	0	-	-	
		15	-	-	-	0	-	-	
	5	16	-	-	-	0	-	-	
		17	-	-	-	0	-	-	
		18	-	-	-	0	-	-	
		19	-	-	-	0	-	-	
		20	-	-	-	0	-	-	
	25	21	-	-	-	0	-	-	
		22	-	-	-	0	-	-	
		23	-	-	-	0	-	-	
		24	-	-	-	0	-	-	
		25	-	-	-	0	-	-	
		26	-	-	-	0	-	-	
		27	-	-	-	0	-	-	
		28	-	-	-	0	-	-	
		29	-	-	-	0	-	-	
		30	-	-	-	0	-	-	

Detailed clinical observations of individual animals (week 1)

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

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

Detailed clinical observations of individual animals (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	-	-
	1	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	5	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
	25	51	-	-	-	0	-	-
		52	-	-	-	0	-	-
		53	-	-	-	0	-	-
		54	-	-	-	0	-	-
		55	-	-	-	0	-	-
		56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 4)

Sex	Exp. group	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	-	-
	1	11	-	-	-	0	-	-
		12	-	-	-	0	-	-
		13	-	-	-	0	-	-
		14	-	-	-	0	-	-
		15	-	-	-	0	-	-
	5	16	-	-	-	0	-	-
		17	-	-	-	0	-	-
		18	-	-	-	0	-	-
		19	-	-	-	0	-	-
		20	-	-	-	0	-	-
	25	21	-	-	-	0	-	-
		22	-	-	-	0	-	-
		23	-	-	-	0	-	-
		24	-	-	-	0	-	-
		25	-	-	-	0	-	-
		26	-	-	-	0	-	-
		27	-	-	-	0	-	-
		28	-	-	-	0	-	-
		29	-	-	-	0	-	-
		30	-	-	-	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (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	-	-
	1	41	-	-	-	0	-	-
		42	-	-	-	0	-	-
		43	-	-	-	0	-	-
		44	-	-	-	0	-	-
		45	-	-	-	0	-	-
	5	46	-	-	-	0	-	-
		47	-	-	-	0	-	-
		48	-	-	-	0	-	-
		49	-	-	-	0	-	-
		50	-	-	-	0	-	-
	25	51	-	-	-	0	-	-
		52	-	-	-	0	-	-
		53	-	-	-	0	-	-
		54	-	-	-	0	-	-
		55	-	-	-	0	-	-
		56	-	-	-	0	-	-
		57	-	-	-	0	-	-
		58	-	-	-	0	-	-
		59	-	-	-	0	-	-
		60	-	-	-	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

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

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

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

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

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

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

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

Detailed clinical observations of individual animals (Predosing)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	+1	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	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

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

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

Detailed clinical observations of individual animals (week 2)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	+1	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	+1	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	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	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	+1	0	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (week 3)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	31	0	0	0	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	+1	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	+1	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	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	0	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	0	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	0	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	0	0	-	-
		24	0	0	0	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

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	+1	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	+1	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	+1	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	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	25	26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	+1	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	0	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Posture	Motor activity	Respiration	Lid closure	Gait
Female	Vehicle control	36	0	0	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	25	56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	+1	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	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	0	0	-	-
	25	26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	+1	0	-	-
		29	0	0	0	-	-
		30	0	+1	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	+1	0	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	25	56	0	+1	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	+1	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	2	-	-
		2	0	0	1	-	-
		3	0	1	3	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	2	-	-
		6	0	0	1	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	1	6	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	2	2	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	0	0	-	-
		14	0	0	28	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	7	-	-
		17	0	0	4	-	-
		18	0	0	3	-	-
		19	0	0	2	-	-
		20	0	1	4	-	-
	25	21	0	0	1	-	-
		22	0	0	4	-	-
		23	0	0	1	-	-
		24	0	0	1	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	4	-	-
		29	0	0	11	-	-
		30	0	0	15	-	-

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	2	-	-
		37	0	1	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	5	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	3	-	-
		45	0	0	3	-	-
	5	46	0	0	3	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	3	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	1	2	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	2	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	3	-	-

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

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	4	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	3	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	2	3	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	1	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	2	-	-
		49	0	0	3	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	1	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	3	-	-
		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
Male	Vehicle control	1	0	0	0	-
		2	0	0	0	-
		3	0	1	0	-
		4	0	0	0	-
		5	0	0	1	-
		6	0	0	0	-
		7	0	0	14	-
		8	0	0	0	-
		9	0	1	1	-
		10	0	2	4	-
	1	11	0	0	0	-
		12	0	1	1	-
		13	0	1	0	-
		14	0	0	7	-
		15	0	0	0	-
	5	16	0	2	2	-
		17	0	1	1	-
		18	0	2	2	-
		19	0	0	0	-
		20	0	2	0	-
	25	21	0	0	0	-
		22	0	0	1	-
		23	0	0	2	-
		24	0	2	0	-
		25	0	0	0	-
		26	0	0	0	-
		27	0	0	0	-
		28	0	0	3	-
		29	0	1	4	-
		30	0	2	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	1	0	-	-
		32	0	0	1	-	-
		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	5	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	2	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	2	-	-
		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	2	2	-	-
		2	0	1	1	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	2	2	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	1	1	-	-
		10	0	2	3	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	3	-	-
		13	0	2	0	-	-
		14	0	0	7	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	3	5	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	1	0	-	-
	25	21	0	0	0	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	2	7	-	-
		24	0	3	3	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	0	-	-
		27	0	0	1	-	-
		28	0	0	6	-	-
		29	0	6	4	-	-
		30	0	3	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	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	3	-	-
		37	0	0	0	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	0	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	2	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	1	-	-
		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 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	1	-	-
		2	0	0	5	-	-
		3	0	0	0	-	-
		4	0	0	0	-	-
		5	0	0	0	-	-
		6	0	0	0	-	-
		7	0	0	2	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	1	3	-	-
	1	11	0	0	0	-	-
		12	0	0	0	-	-
		13	0	2	0	-	-
		14	0	0	8	-	-
		15	0	0	0	-	-
	5	16	0	0	0	-	-
		17	0	0	0	-	-
		18	0	0	10	-	-
		19	0	0	0	-	-
		20	0	1	0	-	-
	25	21	0	0	1	-	-
		22	0	0	0	-	-
		23	0	1	1	-	-
		24	0	0	3	-	-
		25	0	0	0	-	-
		26	0	0	1	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	1	-	-
		29	0	2	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	16	-	-
		32	0	0	0	-	-
		33	0	0	0	-	-
		34	0	0	0	-	-
		35	0	0	0	-	-
		36	0	0	0	-	-
		37	0	0	1	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	1	41	0	0	0	-	-
		42	0	0	4	-	-
		43	0	0	0	-	-
		44	0	0	0	-	-
		45	0	0	0	-	-
	5	46	0	0	0	-	-
		47	0	0	0	-	-
		48	0	0	0	-	-
		49	0	0	0	-	-
		50	0	0	0	-	-
	25	51	0	0	0	-	-
		52	0	0	0	-	-
		53	0	0	0	-	-
		54	0	0	0	-	-
		55	0	0	0	-	-
		56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 1)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	Vehicle control	6	0	0	0	-	-
		7	0	0	0	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	0	-	-
		10	0	2	0	-	-
	25	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				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Female	Vehicle control	36	0	0	0	-	-
		37	0	0	1	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	25	56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

Detailed clinical observations of individual animals (Recovery week 2)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Observations in arena				
			Tremor/twitch/ convulsion	Defecation (count/min)	Urination (count/min)	Stereotypic behavior	Abnormal behavior
Male	Vehicle control	6	0	0	0	-	-
		7	0	1	3	-	-
		8	0	0	0	-	-
		9	0	0	20	-	-
		10	0	1	0	-	-
	25	26	0	0	0	-	-
		27	0	0	0	-	-
		28	0	0	1	-	-
		29	0	4	9	-	-
		30	0	0	6	-	-

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	3	-	-
		38	0	0	0	-	-
		39	0	0	0	-	-
		40	0	0	0	-	-
	25	56	0	0	0	-	-
		57	0	0	0	-	-
		58	0	0	0	-	-
		59	0	0	0	-	-
		60	0	0	0	-	-

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

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

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	565	447	506	371	434	403
		2	779	653	716	465	380	423
		3	839	590	715	415	464	440
		4	309	545	427	507	446	477
		5	411	501	456	355	408	382
		6	502	540	521	320	380	350
		7	672	554	613	301	462	382
		8	622	592	607	530	433	482
		9	805	585	695	512	695	604
		10	496	656	576	400	424	412
	1	11	359	352	356	371	529	450
		12	634	494	564	366	548	457
		13	546	407	477	431	474	453
		14	710	542	626	252	401	327
		15	634	488	561	473	473	473
	5	16	551	435	493	469	407	438
		17	496	622	559	455	493	474
		18	583	865	724	519	372	446
		19	537	405	471	357	447	402
		20	517	509	513	479	521	500
	25	21	630	526	578	430	473	452
		22	599	430	515	412	409	411
		23	696	497	597	517	466	492
		24	629	610	620	585	491	538
		25	416	388	402	439	464	452
		26	429	560	495	502	581	542
		27	501	407	454	488	389	439
		28	563	411	487	532	358	445
		29	820	586	703	515	524	520
		30	752	668	710	513	372	443

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	576	430	503	418	450	434
		32	500	415	458	411	397	404
		33	565	660	613	569	415	492
		34	577	340	459	363	405	384
		35	576	535	556	408	490	449
		36	424	522	473	421	469	445
		37	673	628	651	343	416	380
		38	609	520	565	477	433	455
		39	424	524	474	436	487	462
		40	631	562	597	492	474	483
	1	41	551	508	530	346	399	373
		42	480	385	433	419	318	369
		43	474	350	412	295	289	292
		44	439	504	472	370	462	416
		45	607	472	540	498	321	410
	5	46	500	482	491	509	478	494
		47	539	596	568	440	428	434
		48	535	611	573	478	447	463
		49	465	352	409	537	454	496
		50	665	629	647	448	522	485
	25	51	572	529	551	344	353	349
		52	592	411	502	321	312	317
		53	611	607	609	273	248	261
		54	485	592	539	469	501	485
		55	482	441	462	344	407	376
		56	524	415	470	401	581	491
		57	430	584	507	471	527	499
		58	590	585	588	453	480	467
		59	493	412	453	511	456	484
		60	408	444	426	429	268	349

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	
Male	Vehicle control	1	4439	5166	4269	3336	3061	2569	22840
		2	5449	4069	4645	2160	1987	261	18571
		3	3740	3857	2506	1835	1647	2103	15688
		4	3760	4220	3790	2195	2546	0	16511
		5	5157	4537	3668	1224	27	7	14620
		6	4914	4390	1990	791	578	390	13053
		7	2386	1692	505	774	1828	325	7510
		8	3390	2191	3345	665	27	1451	11069
		9	4934	3407	3094	992	209	30	12666
		10	3540	3813	2820	1476	2003	315	13967
	1	11	6636	5263	4621	4213	3914	2337	26984
		12	3844	4202	4191	2418	3175	1529	19359
		13	1138	4080	3619	2607	3369	1446	16259
		14	3035	3912	2739	1711	1644	1787	14828
		15	4635	2993	2652	800	13	2	11095
	5	16	4792	3297	2072	265	8	4	10438
		17	5206	4851	3310	3125	2194	1202	19888
		18	7	11	205	11	183	74	491
		19	5094	3649	1511	1772	864	235	13125
		20	3540	4222	3382	1706	75	16	12941
	25	21	4567	3533	3743	2807	2399	2645	19694
		22	5073	4575	4435	2416	2815	3037	22351
		23	4917	3533	3724	2289	1192	1483	17138
		24	1137	3550	4600	2000	2234	1288	14809
		25	3583	3267	2080	27	18	36	9011
		26	4623	3172	1986	1786	2616	1777	15960
		27	1537	3345	3921	3541	2718	2509	17571
		28	2315	3870	753	134	1100	35	8207
		29	2408	3572	4482	2955	3424	3264	20105
		30	4614	3402	1469	1837	231	3	11556

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	3297	3200	1879	3983	3031	2243	17633
		32	4547	2587	3547	288	1192	806	12967
		33	7974	6896	6451	6029	5010	4325	36685
		34	3480	2865	723	1867	1730	23	10688
		35	4860	3480	348	164	8	17	8877
		36	7052	4486	3916	2898	2335	2132	22819
		37	5366	2608	2367	1331	1621	1722	15015
		38	3668	3251	1024	0	0	48	7991
		39	4553	2917	88	66	52	5	7681
		40	3965	3595	1503	828	818	1201	11910
	1	41	3971	3788	3692	3526	2404	841	18222
		42	4085	3610	3329	2833	1976	2750	18583
		43	6070	4057	5163	3402	3442	797	22931
		44	4256	1844	233	160	79	0	6572
		45	4363	4952	1658	256	5	303	11537
	5	46	5509	2516	1766	1594	489	1790	13664
		47	3964	2598	2813	1915	582	2439	14311
		48	4817	3121	3700	5115	1499	820	19072
		49	2758	1110	2673	95	689	0	7325
		50	4405	4707	2796	153	3	169	12233
	25	51	3840	2195	2781	1597	1478	2298	14189
		52	5644	4012	3295	2631	631	3441	19654
		53	4461	3101	2352	3911	375	4	14204
		54	5248	4313	5239	2881	3465	1946	23092
		55	4444	3691	212	10	2	2	8361
		56	5661	3535	3575	1791	2438	2853	19853
		57	4660	2176	1679	484	148	2	9149
		58	3863	3507	1727	1573	4	5	10679
		59	4689	4841	3962	3188	2244	1852	20776
		60	5791	5387	4483	3356	4415	3012	26444

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

B11-0837

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period									
			-2	1	3	8	12	17	21	26	28 (days)	
Male	Vehicle control	1	144.4	157.8	167.7	211.1	244.4	284.5	318.7	337.6	355.9	
		2	136.3	155.6	169.4	203.2	227.7	254.1	274.6	293.0	302.8	
		3	139.9	158.1	171.8	222.2	261.7	307.1	345.6	384.3	398.7	
		4	131.9	149.3	163.9	202.5	236.2	279.9	308.8	338.5	347.6	
		5	128.5	141.7	152.0	178.8	199.9	221.4	246.8	265.7	271.6	
		6	135.3	149.4	164.3	209.1	245.4	290.5	312.7	341.8	348.6	
		7	127.0	140.4	152.2	188.0	217.6	253.3	281.2	301.3	310.5	
		8	137.7	156.0	171.5	215.3	255.3	297.5	323.8	349.8	354.1	
		9	143.8	159.3	174.5	217.6	242.8	272.4	297.9	314.3	324.9	
		10	141.4	159.9	178.9	225.2	262.2	304.4	338.4	366.2	381.3	
	1	11	141.6	156.1	174.6	220.8	260.7	311.7	352.1	393.5	402.1	
		12	136.2	154.1	169.5	212.8	242.0	268.9	291.1	312.2	322.9	
		13	131.6	149.0	166.7	208.2	239.4	267.8	294.1	315.6	332.2	
		14	134.6	153.4	172.0	211.9	240.4	268.9	286.9	302.6	307.6	
		15	140.4	157.1	170.5	209.5	241.7	275.6	299.3	325.8	334.9	
5	16	142.3	157.6	171.8	207.8	235.2	266.4	291.8	305.2	317.8		
	17	139.9	155.4	169.6	214.0	246.5	293.0	324.8	347.0	356.8		
	18	132.1	147.9	157.4	194.3	218.6	246.2	266.0	282.1	294.3		
	19	129.5	146.4	157.8	199.0	229.1	265.5	297.1	329.6	344.8		
	20	138.2	155.9	172.4	203.4	227.7	262.0	282.1	299.2	308.8		
25	21	140.4	157.2	172.8	215.7	250.9	295.9	328.4	357.9	374.4		
	22	143.0	158.2	172.4	213.3	246.4	279.7	308.2	326.2	334.9		
	23	135.6	152.9	163.2	199.0	231.5	270.6	292.8	322.8	334.6		
	24	132.7	148.2	161.3	191.0	212.5	238.7	254.6	272.9	281.8		
	25	130.6	144.2	158.8	194.8	227.1	265.0	290.3	314.5	324.2		
	26	134.6	152.9	168.3	217.3	255.8	302.9	334.0	360.1	374.4		
	27	128.6	146.3	159.5	196.0	222.7	256.8	281.2	311.5	322.2		
	28	143.3	157.9	177.4	225.0	257.5	298.1	326.8	351.2	354.9		
	29	139.4	156.7	174.0	216.9	243.2	276.0	303.1	332.0	343.3		
	30	136.5	152.1	167.8	206.4	234.0	267.3	293.8	319.4	333.1		

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	116.3	130.9	140.0	152.4	164.3	185.4	194.2	209.7	205.7
		32	124.5	140.8	152.2	178.2	187.3	206.2	220.6	229.2	240.1
		33	109.1	116.3	129.2	142.7	152.6	160.3	168.9	188.2	190.3
		34	117.9	128.2	136.8	147.8	154.9	162.6	173.9	182.5	187.6
		35	112.7	123.7	134.4	151.3	164.0	184.5	193.5	204.7	208.6
		36	122.3	136.6	149.9	183.2	201.6	216.9	230.7	252.0	254.2
		37	110.8	123.2	135.5	153.2	159.0	166.9	173.8	186.5	191.9
		38	112.3	123.8	132.5	145.6	154.8	173.3	180.4	192.9	197.2
		39	121.8	137.8	150.5	167.8	179.8	192.4	200.0	208.6	216.9
		40	115.1	126.9	136.6	151.6	163.4	176.1	188.7	192.0	203.2
	1	41	109.2	118.9	126.1	149.2	163.9	179.1	189.2	209.5	214.7
		42	117.1	131.8	139.3	152.3	163.1	185.5	194.4	209.6	209.7
		43	112.8	124.6	135.3	154.1	168.3	188.0	199.0	217.2	214.4
		44	123.7	138.0	145.0	153.0	156.3	169.9	183.0	194.0	204.2
		45	114.2	121.6	133.0	151.2	161.1	179.1	191.2	201.1	206.3
		46	122.0	133.4	144.1	171.3	184.7	207.3	217.7	229.9	237.6
		47	111.9	122.3	133.1	156.8	173.2	185.3	197.0	208.7	220.4
		48	115.4	126.9	136.6	156.2	164.9	176.5	182.7	188.8	193.3
		49	116.8	128.7	137.5	157.9	173.2	192.8	204.5	209.2	225.8
		50	112.5	124.8	137.2	152.2	166.7	184.1	196.0	203.6	217.9
	5	51	114.3	124.5	132.1	153.7	165.9	182.4	198.5	210.1	212.5
		52	112.6	128.9	139.3	159.3	168.8	181.6	193.9	204.7	208.8
		53	124.0	141.3	151.6	175.5	184.3	201.9	213.1	229.1	235.7
		54	118.2	133.1	139.9	167.4	186.3	205.4	217.4	227.3	233.3
		55	111.8	127.2	140.2	164.0	179.1	191.6	197.9	206.3	214.8
		56	112.7	126.1	136.6	164.7	175.5	186.7	190.9	204.5	199.0
		57	115.7	125.3	136.1	151.8	160.2	177.1	185.4	196.5	199.3
		58	124.9	139.1	150.6	177.7	194.4	217.5	224.2	241.0	243.5
		59	121.8	134.6	149.0	163.1	176.0	196.9	202.3	211.8	209.0
		60	108.0	120.5	133.1	157.0	175.0	192.6	202.7	212.5	215.5

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

B11-0837

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Recovery period			
			1	5	10	14 (days)
Male	Vehicle control	6	355.0	380.1	405.6	426.7
		7	321.7	328.2	360.5	372.7
		8	357.7	378.2	402.4	417.2
		9	328.3	348.8	367.9	380.4
		10	380.7	396.2	412.5	425.4
	25	26	380.3	395.5	419.4	439.8
		27	330.8	351.9	370.8	390.9
		28	361.6	373.5	391.0	405.6
		29	347.4	364.1	384.0	395.3
		30	340.9	344.3	355.3	372.7
Female	Vehicle control	36	249.1	261.2	281.2	290.0
		37	188.0	192.1	203.8	210.1
		38	202.0	211.8	223.8	231.9
		39	221.9	225.3	233.1	236.3
		40	207.5	214.1	216.6	216.0
	25	56	206.0	211.8	220.3	221.8
		57	203.2	207.0	214.3	220.8
		58	238.6	242.8	260.8	264.9
		59	215.7	221.6	232.2	241.4
		60	218.3	223.5	226.8	229.8

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

811-0837

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period					
			1	3	8	15	22	28 (days)
Male	Vehicle control	1	18.7	17.0	19.6	19.7	19.8	16.8
		2	20.6	19.0	20.6	17.6	16.2	15.3
		3	19.4	19.3	22.7	23.3	24.3	22.0
		4	20.0	19.0	20.4	20.7	21.5	19.9
		5	16.9	15.8	16.8	15.4	15.5	15.2
		6	18.2	18.3	20.3	21.4	20.5	18.3
		7	16.0	15.5	17.7	17.5	17.6	16.2
		8	19.2	19.6	21.6	21.9	20.0	17.6
		9	19.0	18.8	21.5	18.7	17.4	16.2
		10	20.2	20.0	22.7	21.4	21.9	20.3
	1	11	19.4	20.2	22.7	22.7	24.5	25.0
		12	19.8	19.2	21.0	18.5	17.7	15.6
		13	19.6	19.1	20.9	19.0	17.8	17.3
		14	19.8	19.6	21.3	19.2	16.8	14.8
		15	18.0	17.4	20.1	18.7	18.5	17.3
	5	16	18.2	17.1	19.2	18.2	18.1	15.2
		17	19.9	18.6	21.1	21.1	21.0	18.9
		18	18.0	16.2	17.9	16.5	15.3	14.4
		19	18.7	17.4	21.2	19.9	20.4	21.1
		20	20.2	19.5	19.8	17.0	17.8	16.0
	25	21	18.7	18.0	20.6	20.5	20.6	19.8
		22	18.2	17.5	19.6	19.5	17.5	16.0
		23	18.7	17.5	19.5	19.1	18.1	16.9
		24	17.1	16.0	17.7	15.7	14.1	13.9
		25	19.0	18.9	20.2	20.0	20.0	17.9
		26	19.2	19.1	21.9	22.4	23.7	21.3
		27	19.7	17.9	19.7	18.7	18.3	18.6
		28	20.2	20.5	23.0	21.1	21.5	18.4
		29	21.6	21.7	23.2	20.4	19.5	18.6
		30	18.9	18.5	20.5	20.3	20.4	20.3

Addendum 7-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0837
Food intakes of individual animals(g/rat/day)

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Administration period					
			1	3	8	15	22	28 (days)
Female	Vehicle control	31	15.8	15.0	13.6	13.3	12.5	11.9
		32	17.8	16.6	18.0	14.5	14.9	15.7
		33	11.9	19.3	10.2	11.0	10.3	10.5
		34	15.3	15.2	13.6	10.6	11.6	11.5
		35	14.7	14.0	14.9	14.0	14.2	13.1
		36	17.6	16.6	19.4	16.7	15.9	14.8
		37	15.2	15.4	15.9	10.7	10.7	11.1
		38	15.5	14.6	14.2	12.1	11.5	10.4
		39	19.0	18.6	18.7	14.0	13.1	13.0
		40	15.6	12.5	13.1	11.7	11.2	11.8
		41	14.9	13.1	14.4	12.7	12.9	12.7
		42	16.3	15.5	14.3	12.6	11.7	11.6
	1	43	14.4	15.0	13.6	12.8	12.4	12.0
		44	16.0	13.4	12.7	11.3	10.7	11.8
		45	14.2	14.3	13.1	11.9	13.2	12.0
		46	15.5	15.0	16.2	13.3	13.0	11.4
	5	47	13.9	15.2	15.5	13.0	12.1	11.7
		48	16.0	15.5	15.4	11.4	11.1	10.4
		49	16.2	13.7	15.4	12.7	12.7	12.4
		50	15.6	15.3	14.7	13.0	12.8	13.2
	25	51	14.1	13.9	14.9	12.8	13.2	12.4
		52	16.1	15.4	16.3	12.5	13.3	12.3
		53	17.9	17.1	18.2	14.0	12.3	12.9
		54	16.7	15.0	17.4	14.6	13.8	12.5
		55	16.7	16.7	17.6	14.3	11.9	11.8
		56	14.2	13.6	15.6	12.0	10.1	9.7
		57	15.1	13.6	13.6	11.5	11.5	9.9
		58	17.2	15.7	17.6	14.7	14.9	14.5
		59	16.2	17.9	16.7	14.7	12.6	10.8
		60	14.6	15.8	17.0	14.3	13.4	12.9

Addendum 7-3 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0837
Food intakes of individual animals(g/rat/day)

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Recovery period		
			4	8	14 (days)
Male	Vehicle control	6	20.4	24.7	45.9
		7	16.9	20.7	46.2
		8	20.2	22.8	48.3
		9	19.9	22.3	46.9
	25	10	20.6	21.5	45.2
		26	21.6	23.1	45.8
		27	22.8	23.9	51.0
		28	19.4	21.1	49.3
		29	20.3	21.3	45.5
		30	18.6	20.1	50.3
Female	Vehicle control	36	21.0	21.8	48.8
		37	15.0	15.8	43.2
		38	15.3	18.0	44.5
		39	15.6	17.8	43.4
	25	40	14.1	16.7	42.8
		56	12.3	14.7	44.0
		57	13.0	14.4	44.0
		58	17.7	18.1	41.5
		59	14.6	16.7	46.1
		60	15.0	16.7	47.0

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	728	123	14.2	41.7	57.3	19.5	34.1	101.0	2.2	14.7	21.4
		2	791	107	15.3	44.8	56.7	19.3	34.1	96.8	2.3	14.0	23.5
		3	755	98	15.2	44.7	59.2	20.1	34.0	104.7	2.9	14.8	20.7
		4	777	120	15.7	45.8	59.0	20.2	34.2	92.9	2.5	14.8	23.6
		5	845	63	16.0	48.5	57.3	19.0	33.1	108.1	2.2	15.3	24.8
	Recovery	6	778	109	15.4	45.6	58.6	19.8	33.9	93.3	2.5	15.5	25.3
		7	806	98	15.8	46.7	57.9	19.6	33.9	99.3	2.2	15.1	25.3
		8	802	96	15.6	46.0	57.4	19.5	34.0	123.2	2.4	17.5	33.7
		9	872	83	16.3	48.5	55.7	18.7	33.5	106.6	2.0	17.4	34.0
		10	800	127	15.6	46.2	57.7	19.5	33.7	115.6	2.2	16.5	25.2
	1	11	711	106	14.8	43.7	61.4	20.8	33.9	106.0	3.3	14.0	24.9
		12	814	88	16.0	47.8	58.7	19.7	33.5	110.2	2.3	18.0	30.8
		13	748	119	15.6	47.2	63.2	20.9	33.1	87.0	3.5	15.4	26.1
		14	785	77	15.2	44.8	57.0	19.4	34.0	115.5	1.6	14.0	25.3
		15	764	113	15.5	46.1	60.4	20.3	33.6	110.8	3.1	13.1	22.7
	5	16	764	109	15.1	45.2	59.2	19.8	33.5	101.4	2.0	14.9	23.6
		17	804	127	15.7	46.5	57.8	19.5	33.7	118.3	2.3	14.5	23.8
		18	770	131	14.9	44.3	57.5	19.4	33.7	106.4	2.9	17.0	24.7
		19	756	151	15.2	45.5	60.2	20.1	33.3	96.6	3.4	14.2	25.4
		20	830	105	15.9	47.2	56.9	19.1	33.6	103.9	1.9	14.5	27.7
	25	21	766	132	15.0	44.8	58.6	19.6	33.5	98.0	2.3	15.7	25.0
		22	762	169	14.7	44.4	58.3	19.3	33.2	104.3	1.9	15.2	27.1
		23	721	97	14.8	45.0	62.5	20.5	32.8	91.1	3.8	15.7	27.7
		24	764	110	15.0	44.0	57.7	19.6	34.0	90.5	2.2	15.0	25.3
		25	751	76	14.8	44.1	58.6	19.7	33.6	105.5	2.3	14.2	27.2
	Recovery	26	852	156	16.0	47.2	55.4	18.8	34.0	96.8	2.2	18.4	30.3
		27	799	132	15.4	44.8	56.1	19.2	34.3	126.2	2.8	16.7	31.8
		28	829	91	15.8	46.6	56.2	19.1	33.9	103.5	2.3	14.7	23.5
		29	844	105	15.9	48.1	57.0	18.9	33.1	99.0	1.6	24.5	27.5
		30	810	124	15.7	46.5	57.4	19.4	33.8	90.8	2.5	18.7	31.3

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

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	RBC ($\times 10^4 / \mu\text{L}$)	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)
Female	Vehicle control	31	791	67	15.7	45.6	57.6	19.8	34.4	109.3	1.7	13.7	21.3
		32	735	79	14.5	42.5	57.8	19.7	34.0	119.1	2.6	13.1	18.8
		33	728	73	14.2	41.8	57.4	19.5	34.1	98.8	2.2	13.7	20.7
		34	835	115	16.2	47.5	56.9	19.4	34.1	92.9	2.0	14.2	25.0
		35	738	76	15.1	44.1	59.8	20.5	34.2	106.4	2.2	12.7	26.0
	1	Recovery											
		36	803	66	15.8	46.1	57.4	19.7	34.4	113.9	1.7	13.3	21.6
		37	830	85	15.9	45.0	54.2	19.1	35.3	137.1	2.1	13.6	23.5
		38	809	75	15.7	44.3	54.8	19.4	35.3	136.3	1.5	13.2	23.8
		39	843	80	15.6	44.9	53.3	18.5	34.7	135.0	1.5	13.7	27.1
	5	40	785	111	15.6	45.3	57.8	19.9	34.4	119.8	1.7	14.9	25.9
		41	723	130	14.7	43.3	59.9	20.3	33.9	102.1	2.3	13.8	21.6
		42	760	93	15.0	43.0	56.6	19.7	34.8	107.8	2.4	13.1	19.0
		43	734	71	14.6	43.0	58.6	19.9	33.9	114.8	2.2	12.8	20.7
		44	752	87	14.9	43.0	57.3	19.9	34.7	116.0	2.3	13.3	21.8
	25	45	838	94	16.0	46.6	55.5	19.1	34.4	109.3	1.9	12.8	22.6
		46	724	114	14.7	43.0	59.4	20.4	34.3	101.5	1.7	14.6	21.5
		47	776	94	15.0	44.6	57.6	19.4	33.7	108.2	2.8	13.7	21.0
		48	789	75	14.8	44.2	56.0	18.8	33.5	107.9	1.4	13.4	27.5
		49	749	111	15.1	44.4	59.3	20.1	34.0	100.2	2.1	13.3	20.5
	Recovery	50	716	77	14.5	42.0	58.6	20.3	34.6	107.1	2.7	12.7	21.1
		51	736	110	14.8	44.2	60.1	20.1	33.5	114.4	2.4	13.8	22.3
		52	765	87	15.2	44.4	58.1	19.9	34.2	114.7	1.8	13.5	20.8
		53	755	89	14.8	43.5	57.6	19.6	34.0	105.3	2.2	13.5	24.2
		54	696	87	14.6	41.5	59.7	20.9	35.0	95.0	2.0	14.3	20.0
	25	55	762	142	15.3	44.5	58.4	20.0	34.3	115.4	2.1	14.4	20.3
		Recovery											
		56	779	81	14.6	41.8	53.7	18.7	34.9	129.5	1.9	14.0	20.5
		57	830	88	15.3	44.1	53.2	18.5	34.7	140.5	2.0	13.8	22.4
		58	817	87	15.5	45.0	55.0	19.0	34.6	107.3	1.5	13.6	22.2
	60	59	751	87	14.2	40.2	53.5	18.9	35.4	106.5	2.5	14.3	22.9
		60	799	96	15.2	44.1	55.1	19.1	34.6	111.6	2.3	14.0	26.7

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Differentiation of leukocyte (%)					
			Neutro	Eosino	Baso	Lymph	Mono	LUC
Male	Vehicle control	1	19.5	1.8	2.8	72.8	2.7	0.5
		2	18.6	1.3	0.7	75.4	2.6	0.6
		3	16.0	0.9	0.7	77.8	3.3	1.3
		4	12.6	1.2	0.6	82.6	2.5	0.5
		5	11.8	2.5	0.2	83.6	1.5	0.4
	Recovery	6	13.1	2.0	3.3	79.4	1.9	0.4
		7	16.0	2.0	2.4	78.2	1.2	0.2
		8	20.7	1.3	1.1	74.1	2.3	0.5
		9	15.5	2.8	1.1	77.5	2.5	0.7
		10	13.8	1.5	1.1	80.4	2.6	0.5
	1	11	17.4	0.7	0.3	77.9	2.9	0.7
		12	24.9	1.1	0.4	69.7	3.5	0.5
		13	20.1	1.2	0.3	75.2	2.2	1.1
		14	12.0	4.8	0.4	79.9	1.9	1.0
		15	12.9	1.0	0.2	83.0	2.5	0.4
	5	16	20.4	2.0	1.4	72.9	2.7	0.6
		17	20.0	1.4	0.3	75.3	1.8	1.2
		18	19.4	0.9	0.4	75.0	2.7	1.5
		19	23.4	0.6	0.5	69.2	4.2	2.1
		20	26.3	1.5	0.2	69.5	2.1	0.5
	25	21	11.1	1.1	1.4	83.7	2.1	0.6
		22	11.8	1.1	1.1	83.5	1.8	0.7
		23	15.3	0.9	0.9	80.4	2.0	0.5
		24	21.9	0.5	0.3	74.5	2.3	0.4
		25	12.1	3.0	0.3	82.4	1.7	0.4
	Recovery	26	14.6	1.4	1.7	80.2	1.4	0.7
		27	13.2	0.4	0.9	82.0	2.2	1.2
		28	23.3	2.4	1.0	70.9	2.0	0.3
		29	9.9	1.4	0.7	86.4	1.1	0.4
		30	13.7	1.6	1.3	81.3	1.6	0.5

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Differentiation of leukocyte (%)					
			Neutro	Eosino	Baso	Lymph	Mono	LUC
Female	Vehicle control	31	14.1	1.2	0.2	82.2	1.7	0.5
		32	25.9	1.5	0.1	70.1	1.8	0.5
		33	19.1	1.0	0.2	78.2	0.9	0.6
		34	17.1	1.2	0.2	79.2	1.7	0.6
		35	30.1	1.5	0.1	65.5	2.3	0.5
		Recovery						
		36	17.4	2.9	1.4	75.9	1.7	0.7
		37	22.1	1.8	1.0	72.4	2.2	0.6
		38	28.5	2.5	0.3	66.5	1.7	0.5
		39	15.6	1.6	0.5	80.2	1.6	0.5
	1	40	11.3	1.4	0.4	84.6	1.3	1.1
		41	10.9	1.1	0.2	84.7	1.7	1.4
		42	16.4	1.2	0.2	79.2	2.5	0.5
		43	17.3	1.6	0.3	77.4	2.4	1.0
		44	16.1	0.6	0.3	80.5	1.6	0.9
		45	13.2	1.4	0.2	81.6	2.5	1.2
		46	19.8	1.5	0.4	74.3	3.2	0.9
		47	10.9	2.0	0.3	84.0	2.1	0.7
		48	10.9	1.4	0.1	85.5	1.2	0.9
		49	21.7	1.0	0.3	75.0	1.2	0.9
	5	50	22.5	1.4	0.2	73.3	2.2	0.5
		51	21.8	1.4	0.2	72.8	2.7	1.1
		52	22.6	1.1	0.3	73.4	1.8	0.8
		53	17.8	1.5	0.2	77.5	2.3	0.6
		54	23.3	1.6	0.1	73.1	1.3	0.7
		55	19.3	0.8	0.1	76.9	1.5	1.4
		Recovery						
		56	23.7	0.8	0.8	71.7	2.3	0.7
		57	17.0	2.0	0.3	79.0	1.1	0.6
		58	21.6	1.9	0.8	73.4	1.7	0.7
	25	59	23.5	2.0	0.3	71.1	2.6	0.5
		60	10.7	1.2	0.3	85.4	1.9	0.6

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

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	ChE (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	T-Chol (mg/dL)	TG (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	T-Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio
Male	Vehicle control	1	51	20	438	34	1.1	47	68	163	5.5	2.9	1.12
		2	70	28	576	32	0.8	52	33	172	5.3	2.9	1.21
		3	63	19	546	37	0.6	59	76	147	5.5	2.9	1.12
		4	62	21	538	37	0.8	50	73	123	5.5	3.1	1.29
		5	69	20	572	37	0.3	47	49	118	5.5	2.9	1.12
	Recovery	6	56	21	383	56	0.8	80	92	137	6.1	2.9	0.91
		7	68	25	363	29	0.6	68	78	122	5.6	2.9	1.07
		8	68	26	289	52	1.2	60	58	119	5.9	2.8	0.90
		9	73	27	375	37	0.9	45	62	135	5.7	2.9	1.04
		10	66	22	393	41	0.8	54	89	141	5.8	2.8	0.93
	1	11	63	23	445	60	0.4	48	94	138	5.3	2.7	1.04
		12	70	25	526	37	0.9	64	72	120	5.5	3.0	1.20
		13	65	20	316	30	0.5	55	97	120	5.5	3.0	1.20
		14	63	18	449	48	0.5	68	49	120	5.3	2.8	1.12
		15	70	19	506	46	0.6	72	100	149	5.5	2.8	1.04
	5	16	73	27	645	39	0.6	48	83	133	5.4	2.8	1.08
		17	53	19	464	42	0.4	42	99	144	5.7	3.0	1.11
		18	71	20	526	36	1.1	47	51	163	5.5	2.8	1.04
		19	78	28	496	35	0.9	50	69	150	5.4	2.8	1.08
		20	62	21	462	35	0.7	54	77	126	5.5	2.8	1.04
	25	21	61	25	432	46	0.5	53	69	152	5.7	3.0	1.11
		22	61	20	526	27	0.6	33	45	167	5.4	2.8	1.08
		23	65	21	469	31	0.8	38	79	139	5.4	2.8	1.08
		24	78	29	395	34	1.3	55	44	123	5.4	2.7	1.00
		25	62	19	544	62	0.7	49	88	145	5.4	2.8	1.08
	Recovery	26	79	26	405	46	1.0	55	89	139	5.8	2.8	0.93
		27	58	26	290	36	0.5	47	124	135	5.9	2.9	0.97
		28	61	22	218	33	1.2	52	49	112	5.7	2.8	0.97
		29	65	23	365	40	0.4	44	35	128	6.0	2.9	0.94
		30	65	23	422	41	0.7	45	57	143	5.6	2.9	1.07

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

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	ChE (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	T-Chol (mg/dL)	TG (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	T-Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio
Female	Vehicle control	31	68	21	299	267	1.0	56	13	137	5.8	3.3	1.32
		32	65	19	221	215	0.8	68	33	178	5.8	3.1	1.15
		33	60	13	326	139	0.9	53	21	154	5.5	3.0	1.20
		34	59	18	354	164	1.3	64	34	127	5.7	3.1	1.19
		35	78	16	302	209	0.9	61	26	104	5.9	3.1	1.11
		Recovery											
		36	59	17	143	374	0.8	70	16	150	6.1	3.2	1.10
		37	59	19	185	266	1.0	54	20	130	6.0	3.2	1.14
		38	47	16	181	329	0.5	81	20	142	6.8	3.5	1.06
		39	53	21	199	478	0.8	49	14	126	6.0	3.0	1.00
	1	40	57	18	122	602	0.9	89	24	156	6.3	3.2	1.03
		41	55	13	294	335	1.0	56	61	170	5.5	2.9	1.12
		42	68	17	256	381	0.7	70	13	105	6.1	3.3	1.18
		43	77	17	237	282	1.1	53	17	107	5.5	3.0	1.20
		44	68	15	282	255	1.5	52	23	129	5.5	3.0	1.20
		45	68	17	299	263	1.1	69	25	98	5.6	3.0	1.15
		46	73	20	249	208	0.8	51	34	114	5.7	3.0	1.11
		47	49	15	238	359	0.9	66	26	176	5.8	3.1	1.15
		48	59	14	275	293	1.2	43	17	169	5.8	3.2	1.23
		49	80	20	285	140	1.1	74	22	134	5.4	2.9	1.16
5	5	50	63	14	330	275	1.1	80	26	121	5.7	3.1	1.19
		51	62	20	257	137	0.6	49	24	114	5.7	3.2	1.28
		52	53	18	309	100	0.7	72	45	119	5.7	3.1	1.19
		53	69	16	238	134	1.4	88	31	138	5.8	3.1	1.15
		54	79	18	404	101	1.2	44	19	107	6.0	3.0	1.00
		55	67	15	171	163	0.7	77	39	128	6.0	3.0	1.00
		Recovery											
		56	51	15	132	358	1.0	84	23	146	6.0	3.1	1.07
		57	64	17	205	184	0.9	64	16	156	6.0	3.1	1.07
		58	56	17	157	349	0.6	72	22	138	6.5	3.2	0.97
25	25	59	67	18	188	357	0.7	59	22	141	6.4	3.2	1.00
		60	66	16	142	137	1.0	65	13	182	5.8	2.9	1.00

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	7.1	0.26	0.05	9.5	8.2	141	3.8	104.2
		2	9.3	0.25	0.04	8.8	7.3	144	4.6	104.9
		3	8.6	0.19	0.09	9.3	7.9	143	4.9	105.5
		4	8.0	0.18	0.06	10.2	7.7	143	4.4	103.8
		5	8.0	0.19	0.06	9.2	7.9	144	4.0	104.9
	Recovery	6	13.8	0.25	0.07	9.4	6.7	143	3.8	104.5
		7	13.1	0.29	0.05	8.7	5.7	141	4.1	104.4
		8	9.4	0.25	0.04	8.9	6.4	142	4.2	105.2
		9	13.4	0.26	0.07	9.3	6.9	143	4.2	105.3
		10	13.9	0.28	0.05	9.3	6.1	143	4.0	105.4
	1	11	12.1	0.26	0.04	9.1	8.4	144	3.6	102.1
		12	9.4	0.22	0.05	8.9	7.4	141	3.9	103.3
		13	8.8	0.18	0.07	9.3	7.9	142	4.8	105.0
		14	8.0	0.24	0.06	9.0	8.3	141	4.6	100.5
		15	8.0	0.19	0.06	9.3	7.8	144	4.5	106.7
	5	16	7.3	0.22	0.06	8.9	7.0	145	4.2	107.2
		17	10.7	0.17	0.03	9.5	7.9	144	4.3	107.2
		18	8.8	0.23	0.04	9.1	8.0	145	4.4	104.5
		19	11.5	0.17	0.05	9.3	7.2	143	4.4	105.8
		20	8.6	0.17	0.07	9.2	8.2	143	4.1	105.6
	25	21	7.1	0.20	0.06	9.1	7.8	145	4.5	105.7
		22	10.4	0.21	0.06	9.0	7.7	141	4.2	104.3
		23	10.5	0.20	0.07	9.1	8.1	144	4.6	107.1
		24	9.0	0.20	0.06	8.8	7.3	142	4.6	106.1
		25	7.3	0.18	0.08	10.0	8.7	143	4.3	103.8
	Recovery	26	13.8	0.30	0.06	9.2	7.4	142	4.4	107.5
		27	12.9	0.24	0.04	9.7	6.8	140	4.5	104.9
		28	15.1	0.26	0.08	9.2	7.4	142	3.8	103.2
		29	13.4	0.27	0.08	8.9	7.0	143	3.7	102.6
		30	11.4	0.21	0.08	9.3	7.1	143	4.7	107.6

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 control	31	10.1	0.23	0.05	9.5	7.4	142	4.5	109.5
		32	12.8	0.24	0.04	9.0	6.4	144	3.7	106.2
		33	10.9	0.24	0.03	8.7	6.8	142	4.2	110.2
		34	10.1	0.19	0.06	9.0	6.7	142	4.6	107.4
		35	12.0	0.22	0.04	9.5	7.5	144	4.4	110.3
	Recovery	36	15.5	0.29	0.06	8.9	5.1	143	4.2	108.3
		37	13.7	0.21	0.09	9.1	6.5	141	4.2	106.4
		38	13.1	0.28	0.08	9.5	5.9	143	3.5	105.7
		39	16.8	0.28	0.05	9.0	6.7	142	4.2	106.2
		40	14.9	0.27	0.09	9.5	7.0	143	4.0	107.3
	1	41	9.3	0.20	0.05	9.7	7.5	142	3.7	109.6
		42	11.9	0.27	0.04	9.1	6.6	143	4.2	107.4
		43	10.6	0.26	0.04	8.7	7.7	143	4.3	107.6
		44	10.1	0.22	0.04	9.1	7.3	144	4.3	111.0
		45	10.9	0.21	0.06	9.5	8.5	145	4.2	109.7
	5	46	11.0	0.26	0.07	9.3	7.0	141	4.2	107.8
		47	13.5	0.26	0.06	9.5	7.7	143	4.9	109.8
		48	13.1	0.24	0.03	9.2	8.1	142	4.2	108.6
		49	10.0	0.24	0.04	9.1	7.6	143	4.2	107.0
		50	9.6	0.21	0.05	9.3	8.4	142	4.6	105.1
	25	51	9.6	0.22	0.04	9.3	7.3	142	4.2	106.6
		52	11.1	0.24	0.06	9.3	7.2	143	3.7	105.5
		53	8.7	0.22	0.05	9.3	7.7	142	4.2	109.8
		54	9.6	0.24	0.04	8.7	7.3	144	3.9	110.1
		55	9.6	0.19	0.07	9.6	7.8	144	4.1	107.9
	Recovery	56	18.3	0.33	0.05	8.6	5.9	142	4.2	110.5
		57	13.8	0.27	0.06	8.8	7.1	140	4.0	108.3
		58	14.3	0.23	0.07	9.2	6.7	143	3.6	107.6
		59	17.0	0.27	0.10	9.3	6.2	141	3.9	105.7
		60	15.0	0.26	0.07	8.6	8.7	141	4.5	108.4

Addendum 10-1 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0837
Urinalytic data of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Urine volume Animal No. (mL)	Sp.Gr.
Male	Vehicle control	1 11	1.022
		2 3	1.090
		3 18	1.015
		4 10	1.025
		5 14	1.014
	Recovery	6 10	1.036
		7 29	1.010
		8 17	1.020
		9 9	1.030
		10 7	1.046
	1	11 2	1.105
		12 29	1.007
		13 3	1.068
		14 7	1.024
		15 6	1.035
	5	16 15	1.012
		17 5	1.050
		18 5	1.034
		19 11	1.027
		20 8	1.025
	25	21 10	1.032
		22 2	1.105
		23 7	1.032
		24 9	1.021
		25 9	1.027
	Recovery	26 12	1.029
		27 15	1.024
		28 7	1.044
		29 12	1.024
		30 14	1.022

Addendum 10-2 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats B11-0837
Urinalytic data of individual animals

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Urine volume Animal No. (mL)	Sp.Gr.
Female	Vehicle control	31	3 1.044
		32	18 1.014
		33	3 1.036
		34	8 1.018
		35	11 1.015
	Recovery		
	1	36	10 1.029
		37	9 1.026
		38	10 1.024
		39	7 1.035
		40	2 1.105
	5	41	1 1.054
		42	2 1.058
		43	10 1.014
		44	7 1.018
		45	11 1.015
	25	46	13 1.014
		47	10 1.022
		48	3 1.042
		49	11 1.017
		50	4 1.030
	Recovery	51	4 1.052
		52	9 1.022
		53	5 1.035
		54	11 1.013
		55	9 1.018
		56	6 1.040
		57	8 1.023
		58	7 1.040
		59	5 1.040
		60	5 1.048

Addendum 10-3 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
Male	Vehicle control	1	Y	NT	6.5	1+	—	—
		2	Y	NT	6.0	2+	—	—
		3	SY	NT	6.5	±	—	—
		4	Y	NT	6.5	1+	—	—
		5	SY	NT	7.0	1+	—	—
	Recovery	6	Y	NT	6.5	1+	—	—
		7	SY	NT	7.0	±	—	—
		8	SY	NT	7.0	1+	—	—
		9	Y	NT	7.0	1+	—	—
		10	Y	NT	6.5	1+	—	—
	1	11	Y	NT	6.0	2+	—	—
		12	SY	NT	7.0	±	—	—
		13	Y	NT	6.0	2+	—	—
		14	Y	T	6.5	1+	—	—
		15	Y	NT	6.5	1+	—	—
	5	16	SY	NT	7.0	±	—	—
		17	Y	NT	6.5	1+	—	1+
		18	Y	T	7.0	1+	—	—
		19	Y	NT	6.5	1+	—	—
		20	Y	NT	6.5	1+	—	—
	25	21	Y	NT	6.5	1+	—	—
		22	Y	NT	6.0	2+	—	—
		23	Y	NT	6.5	1+	—	—
		24	Y	NT	6.5	1+	—	—
		25	Y	NT	6.5	1+	—	—
	Recovery	26	SY	NT	7.0	1+	—	—
		27	SY	NT	7.0	1+	—	—
		28	Y	NT	6.5	1+	—	—
		29	Y	NT	6.5	1+	—	—
		30	SY	NT	6.5	±	—	—

SY, Slightly yellow.

Y, Yellow.

T, Turbidity.

NT, Not turbid.

Addendum 10-4 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
Female	Vehicle control	31	Y	NT	6.0	1+	-	-
		32	SY	NT	7.0	±	-	-
		33	Y	NT	6.0	1+	-	-
		34	Y	NT	6.5	1+	-	-
		35	SY	NT	6.5	±	-	-
	Recovery	36	SY	NT	6.5	1+	-	-
		37	Y	NT	6.5	1+	-	-
		38	SY	NT	7.0	±	-	-
		39	Y	NT	6.5	1+	-	-
		40	Y	NT	6.0	2+	-	-
	1	41	Y	NT	6.0	2+	-	-
		42	Y	NT	6.0	2+	-	-
		43	SY	NT	6.5	±	-	-
		44	Y	NT	6.5	1+	-	1+
		45	SY	NT	6.5	±	-	-
	5	46	SY	NT	6.5	±	-	1+
		47	Y	NT	6.5	1+	-	-
		48	Y	NT	6.0	2+	-	-
		49	SY	NT	7.0	±	-	-
		50	Y	NT	6.5	1+	-	-
	25	51	Y	NT	6.0	1+	-	-
		52	Y	NT	6.5	±	-	-
		53	Y	NT	6.5	1+	-	-
		54	SY	NT	6.5	±	-	-
		55	Y	NT	6.5	1+	-	-
	Recovery	56	Y	NT	6.5	1+	-	-
		57	Y	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	3	0	±
		2	0	0	0	0	+
		3	0	0	0	0	-
		4	0	0	2	0	±
		5	0	0	2	0	-
	Recovery	6 d)	-	-	-	-	-
		7 d)	-	-	-	-	-
		8 d)	-	-	-	-	-
		9 d)	-	-	-	-	-
		10 d)	-	-	-	-	-
	1	11 d)	-	-	-	-	-
		12 d)	-	-	-	-	-
		13 d)	-	-	-	-	-
		14 d)	-	-	-	-	-
		15 d)	-	-	-	-	-
	5	16 d)	-	-	-	-	-
		17 d)	-	-	-	-	-
		18 d)	-	-	-	-	-
		19 d)	-	-	-	-	-
		20 d)	-	-	-	-	-
	25	21	0	0	1	0	-
		22	0	0	3	0	-
		23	0	0	4	0	-
		24	0	2	4	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	1	2	0	-
		32	0	0	0	0	-
		33	0	0	1	0	-
		34	0	3	4	0	±
		35	0	0	5	0	-
		Recovery	-	-	-	-	-
		36 d)	-	-	-	-	-
		37 d)	-	-	-	-	-
		38 d)	-	-	-	-	-
		39 d)	-	-	-	-	-
		40 d)	-	-	-	-	-
	1	41 d)	-	-	-	-	-
		42 d)	-	-	-	-	-
		43 d)	-	-	-	-	-
		44 d)	-	-	-	-	-
		45 d)	-	-	-	-	-
	5	46 d)	-	-	-	-	-
		47 d)	-	-	-	-	-
		48 d)	-	-	-	-	-
		49 d)	-	-	-	-	-
		50 d)	-	-	-	-	-
	25	51	0	0	4	0	-
		52	0	0	3	0	-
		53	0	0	3	0	-
		54	0	0	1	0	-
		55	0	1	2	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	10.56	1.19	2.13	3.02	0.80	-	1.85	0.61	463.2	43.3	336.3
		2	7.91	1.04	2.05	2.82	0.78	-	1.88	0.46	354.8	37.1	288.7
		3	12.16	1.18	2.73	3.04	0.76	-	2.05	0.64	469.7	64.1	377.6
		4	10.40	1.02	2.46	2.81	0.68	-	1.87	0.62	615.5	42.9	332.1
		5	6.97	0.93	1.79	2.90	0.73	-	1.77	0.45	327.0	45.1	260.4
	Recovery	6	11.63	1.31	2.98	3.05	1.15	-	1.93	0.63	407.2	56.6	397.3
		7	8.48	1.16	2.19	2.99	0.96	-	1.99	0.48	304.3	43.7	353.3
		8	10.07	1.24	2.86	3.57	1.11	-	2.11	0.74	470.8	53.4	386.0
		9	8.69	1.04	2.48	3.20	1.13	-	1.95	0.57	377.6	53.7	355.9
		10	10.33	1.26	2.74	2.68	0.92	-	1.98	0.58	614.3	54.2	401.4
	1	11	11.95	1.19	2.60	2.88	0.78	-	1.97	0.60	570.7	51.1	385.4
		12	9.12	1.10	1.91	3.05	0.77	-	1.93	0.56	372.4	49.3	304.3
		13	9.22	1.01	2.28	2.91	0.69	-	1.89	0.76	559.5	49.5	315.0
		14	8.33	1.06	2.09	2.58	0.66	-	1.91	0.46	318.2	36.6	294.4
		15	10.09	1.11	2.28	3.04	0.81	-	2.04	0.54	531.7	54.3	320.9
	5	16	8.10	1.03	2.05	2.83	0.78	-	1.85	0.54	422.7	45.2	298.9
		17	11.87	1.21	2.66	2.94	0.80	-	1.96	0.60	438.0	56.3	338.9
		18	7.42	1.00	1.93	3.04	0.74	-	1.91	0.51	409.8	42.3	276.7
		19	10.77	1.10	2.38	3.03	0.81	-	1.92	0.76	787.6	44.0	327.9
		20	8.67	1.07	2.40	3.03	0.84	-	1.83	0.51	383.9	45.9	292.6
	25	21	11.94	1.19	2.66	3.06	0.86	-	1.91	0.59	525.3	58.6	352.8
		22	10.86	1.11	2.44	2.70	0.60	-	1.92	0.61	584.0	49.4	323.5
		23	10.04	1.17	2.59	3.55	0.77	-	2.18	0.60	569.9	41.9	316.6
		24	8.10	1.07	2.25	2.82	0.79	-	2.06	0.49	311.2	57.6	265.2
		25	10.30	1.10	2.28	2.70	0.61	-	1.88	0.53	350.7	43.9	311.2
	Recovery	26	10.95	1.22	2.72	3.19	1.07	-	2.06	0.67	521.2	50.7	406.4
		27	11.16	1.30	2.71	3.04	1.07	-	2.01	0.64	538.6	55.4	363.9
		28	10.00	1.22	2.62	3.20	1.18	-	2.07	0.69	458.3	62.2	378.7
		29	9.05	1.25	2.87	3.00	1.01	-	2.09	0.66	407.9	53.4	371.3
		30	9.55	1.15	2.75	3.11	1.05	-	1.94	0.62	406.0	57.0	347.2

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

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Animal No.	Liver (g)	Heart (g)	Kidney (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Ovary (mg)	Brain (g)	Spleen (g)	Thymus (mg)	Adrenal (mg)	Body weight (g)
Female	Vehicle control	31	5.61	0.69	1.41	-	-	64.0	1.80	0.41	331.1	57.8	199.7
		32	7.57	0.98	1.66	-	-	83.7	1.91	0.43	443.8	74.8	227.0
		33	5.53	0.64	1.24	-	-	73.1	1.89	0.39	309.4	56.1	178.7
		34	5.51	0.73	1.30	-	-	76.2	1.87	0.36	387.9	54.5	181.7
		35	6.50	0.74	1.43	-	-	72.2	1.80	0.41	439.5	53.7	199.0
	1	Recovery											
		36	6.73	0.82	1.69	-	-	100.2	1.84	0.50	436.0	54.9	266.3
		37	5.14	0.69	1.55	-	-	72.9	1.79	0.46	246.1	63.8	195.4
		38	6.50	0.78	1.50	-	-	82.6	1.82	0.42	292.5	51.7	216.2
		39	6.69	0.94	1.83	-	-	112.5	1.93	0.53	385.3	75.7	227.2
	5	40	6.42	0.73	1.65	-	-	93.5	1.79	0.39	326.5	59.4	209.4
		41	6.67	0.78	1.54	-	-	55.4	1.74	0.42	498.7	49.3	203.2
		42	6.35	0.78	1.51	-	-	58.3	1.85	0.38	383.7	61.9	205.4
		43	6.30	0.78	1.52	-	-	90.5	1.92	0.43	297.7	64.0	205.9
		44	6.15	0.82	1.61	-	-	96.5	1.73	0.46	408.8	58.8	196.9
	25	45	5.77	0.68	1.39	-	-	72.4	1.82	0.41	436.5	47.9	194.3
		46	6.75	0.79	1.42	-	-	77.5	1.83	0.49	539.0	58.8	224.6
		47	7.19	0.87	1.26	-	-	94.0	1.74	0.51	490.7	49.8	207.1
		48	5.83	0.78	1.42	-	-	85.3	1.87	0.27	413.1	57.2	184.9
		49	6.41	0.68	1.45	-	-	58.6	1.89	0.37	437.4	54.2	211.5
		50	6.38	0.80	1.62	-	-	86.4	1.83	0.37	458.6	72.1	200.5
		51	6.94	0.69	1.51	-	-	60.0	1.85	0.47	433.1	62.8	205.8
		52	6.58	0.75	1.39	-	-	77.0	1.79	0.48	427.8	54.2	196.8
		53	7.81	0.75	1.51	-	-	62.1	1.94	0.42	477.3	53.1	222.5
		54	7.38	0.78	1.67	-	-	97.7	1.84	0.47	562.7	55.5	223.5
	Recovery	55	7.31	0.79	1.60	-	-	65.3	1.75	0.48	411.2	48.3	201.0
		56	5.68	0.79	1.38	-	-	69.3	1.96	0.41	316.8	53.7	209.4
		57	5.53	0.68	1.51	-	-	79.2	1.72	0.42	378.7	58.5	201.4
		58	7.13	0.85	1.92	-	-	112.0	1.97	0.62	390.3	85.2	246.2
		59	6.21	0.80	1.44	-	-	87.3	1.92	0.53	379.7	72.7	222.9
		60	6.87	0.81	1.59	-	-	104.9	1.84	0.38	492.8	64.0	213.0

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

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Liver (g/100g)	Heart (g/100g)	Kidney (g/100g)	Testis (g/100g)	Epididymis (g/100g)	Ovary (mg/100g)	Brain (g/100g)	Spleen (g/100g)	Thymus (mg/100g)	Adrenal (mg/100g)	Body weight (g)
Male	Vehicle control	1	3.14	0.35	0.63	0.90	0.24	-	0.55	0.18	137.7	12.9	336.3
		2	2.74	0.36	0.71	0.98	0.27	-	0.65	0.16	122.9	12.9	288.7
		3	3.22	0.31	0.72	0.81	0.20	-	0.54	0.17	124.4	17.0	377.6
		4	3.13	0.31	0.74	0.85	0.20	-	0.56	0.19	185.3	12.9	332.1
		5	2.68	0.36	0.69	1.11	0.28	-	0.68	0.17	125.6	17.3	260.4
	Recovery	6	2.93	0.33	0.75	0.77	0.29	-	0.49	0.16	102.5	14.2	397.3
		7	2.40	0.33	0.62	0.85	0.27	-	0.56	0.14	86.1	12.4	353.3
		8	2.61	0.32	0.74	0.92	0.29	-	0.55	0.19	122.0	13.8	386.0
		9	2.44	0.29	0.70	0.90	0.32	-	0.55	0.16	106.1	15.1	355.9
		10	2.57	0.31	0.68	0.67	0.23	-	0.49	0.14	153.0	13.5	401.4
	1	11	3.10	0.31	0.67	0.75	0.20	-	0.51	0.16	148.1	13.3	385.4
		12	3.00	0.36	0.63	1.00	0.25	-	0.63	0.18	122.4	16.2	304.3
		13	2.93	0.32	0.72	0.92	0.22	-	0.60	0.24	177.6	15.7	315.0
		14	2.83	0.36	0.71	0.88	0.22	-	0.65	0.16	108.1	12.4	294.4
		15	3.14	0.35	0.71	0.95	0.25	-	0.64	0.17	165.7	16.9	320.9
	5	16	2.71	0.34	0.69	0.95	0.26	-	0.62	0.18	141.4	15.1	298.9
		17	3.50	0.36	0.78	0.87	0.24	-	0.58	0.18	129.2	16.6	338.9
		18	2.68	0.36	0.70	1.10	0.27	-	0.69	0.18	148.1	15.3	276.7
		19	3.28	0.34	0.73	0.92	0.25	-	0.59	0.23	240.2	13.4	327.9
		20	2.96	0.37	0.82	1.04	0.29	-	0.63	0.17	131.2	15.7	292.6
	25	21	3.38	0.34	0.75	0.87	0.24	-	0.54	0.17	148.9	16.6	352.8
		22	3.36	0.34	0.75	0.83	0.19	-	0.59	0.19	180.5	15.3	323.5
		23	3.17	0.37	0.82	1.12	0.24	-	0.69	0.19	180.0	13.2	316.6
		24	3.05	0.40	0.85	1.06	0.30	-	0.78	0.18	117.3	21.7	265.2
		25	3.31	0.35	0.73	0.87	0.20	-	0.60	0.17	112.7	14.1	311.2
	Recovery	26	2.69	0.30	0.67	0.78	0.26	-	0.51	0.16	128.2	12.5	406.4
		27	3.07	0.36	0.74	0.84	0.29	-	0.55	0.18	148.0	15.2	363.9
		28	2.64	0.32	0.69	0.84	0.31	-	0.55	0.18	121.0	16.4	378.7
		29	2.44	0.34	0.77	0.81	0.27	-	0.56	0.18	109.9	14.4	371.3
		30	2.75	0.33	0.79	0.90	0.30	-	0.56	0.18	116.9	16.4	347.2

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

B11-0837

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	2.81	0.35	0.71	-	-	32.0	0.90	0.21	165.8	28.9	199.7
		32	3.33	0.43	0.73	-	-	36.9	0.84	0.19	195.5	33.0	227.0
		33	3.09	0.36	0.69	-	-	40.9	1.06	0.22	173.1	31.4	178.7
		34	3.03	0.40	0.72	-	-	41.9	1.03	0.20	213.5	30.0	181.7
		35	3.27	0.37	0.72	-	-	36.3	0.90	0.21	220.9	27.0	199.0
	Recovery	36	2.53	0.31	0.63	-	-	37.6	0.69	0.19	163.7	20.6	266.3
	1	37	2.63	0.35	0.79	-	-	37.3	0.92	0.24	125.9	32.7	195.4
		38	3.01	0.36	0.69	-	-	38.2	0.84	0.19	135.3	23.9	216.2
		39	2.94	0.41	0.81	-	-	49.5	0.85	0.23	169.6	33.3	227.2
		40	3.07	0.35	0.79	-	-	44.7	0.85	0.19	155.9	28.4	209.4
		41	3.28	0.38	0.76	-	-	27.3	0.86	0.21	245.4	24.3	203.2
	5	42	3.09	0.38	0.74	-	-	28.4	0.90	0.19	186.8	30.1	205.4
		43	3.06	0.38	0.74	-	-	44.0	0.93	0.21	144.6	31.1	205.9
		44	3.12	0.42	0.82	-	-	49.0	0.88	0.23	207.6	29.9	196.9
		45	2.97	0.35	0.72	-	-	37.3	0.94	0.21	224.7	24.7	194.3
		46	3.01	0.35	0.63	-	-	34.5	0.81	0.22	240.0	26.2	224.6
	25	47	3.47	0.42	0.61	-	-	45.4	0.84	0.25	236.9	24.0	207.1
		48	3.15	0.42	0.77	-	-	46.1	1.01	0.15	223.4	30.9	184.9
		49	3.03	0.32	0.69	-	-	27.7	0.89	0.17	206.8	25.6	211.5
		50	3.18	0.40	0.81	-	-	43.1	0.91	0.18	228.7	36.0	200.5
		51	3.37	0.34	0.73	-	-	29.2	0.90	0.23	210.4	30.5	205.8
Male	Recovery	52	3.34	0.38	0.71	-	-	39.1	0.91	0.24	217.4	27.5	196.8
		53	3.51	0.34	0.68	-	-	27.9	0.87	0.19	214.5	23.9	222.5
		54	3.30	0.35	0.75	-	-	43.7	0.82	0.21	251.8	24.8	223.5
		55	3.64	0.39	0.80	-	-	32.5	0.87	0.24	204.6	24.0	201.0
		56	2.71	0.38	0.66	-	-	33.1	0.94	0.20	151.3	25.6	209.4
	25	57	2.75	0.34	0.75	-	-	39.3	0.85	0.21	188.0	29.0	201.4
		58	2.90	0.35	0.78	-	-	45.5	0.80	0.25	158.5	34.6	246.2
		59	2.79	0.36	0.65	-	-	39.2	0.86	0.24	170.3	32.6	222.9
		60	3.23	0.38	0.75	-	-	49.2	0.86	0.18	231.4	30.0	213.0

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	Kidney Solitary cyst in medulla +
		2	ta	No abnormalities detected	Kidney Solitary cyst in medulla +
		3	ta	No abnormalities detected	Testis Degeneration of spermatocytes +
		4	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		5	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

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

ta, terminal autopsy.

+, slight.

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

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

a) Organs/tissues examined as follows: incisor.

ta, terminal autopsy.

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

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Male	1	11	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		12	ta	Spleen	Spleen
				Whitish region on capsule (multiple, spotty)	Capsulitis +
		13	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		14	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		15	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor 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	5	16	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		17	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		18	ta	Skin	Skin
				Loss of hair (neck)	Cell infiltration in subcutis + Scab formation +
		19	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		20	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor and macroscopic lesion.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

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

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Male	25	21	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		22	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		23	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		24	ta	No abnormalities detected	Incisor
					Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage +
		25	ta	No abnormalities detected	Incisor
					Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage +

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

ta, terminal autopsy.

+, slight.

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

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

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

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

Sex	Exp.group	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Female	Vehicle control	31	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		32	ta	No abnormalities detected	Kidney Mineralization in cortico-medullary junction +
		33	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		34	ta	Spleen Whitish region on capsule (multiple, spotty)	Spleen Capsulitis +
		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 13-8 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats
Pathological findings of individual animals

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

a) Organs/tissues examined as follows: incisor.

ta, terminal autopsy.

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

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings ^{a)}
Female	1	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	No abnormalities detected
		45	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor.

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	46	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		47	ta	Thyroid	Thyroid
				Decreased in size of left lobe	Hypoplasia of left lobe +
		48	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		49	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		50	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: incisor and macroscopic lesion.

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	51	ta	No abnormalities detected	Incisor Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage +
		52	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		53	ta	Skin	Skin
				Sparsed fur (neck)	Decreased hair follicles +
		54	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		55	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, eye ball and macroscopic lesion.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

Addendum 13-12 Twenty-eight-day repeated-dose oral toxicity study in rats

Pathological findings of individual animals

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

a) Organs/tissues examined as follows: incisor.

ta, terminal autopsy.

添付資料 1

写 真

「病理組織学的検査」

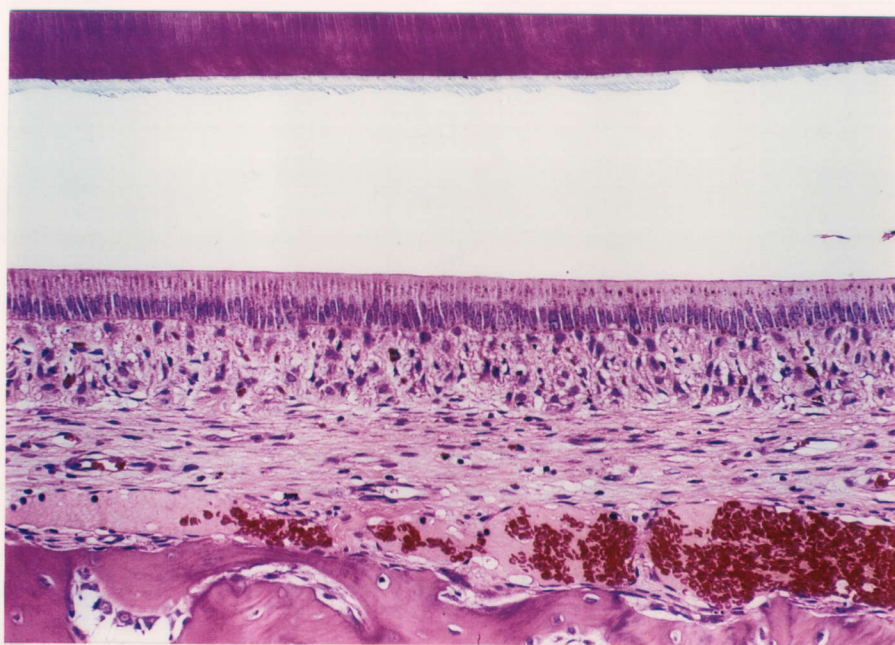


Photo. 1 Incisor of a male rat from vehicle control group.

Normal.

No. 2 animal. HE. $\times 180$.

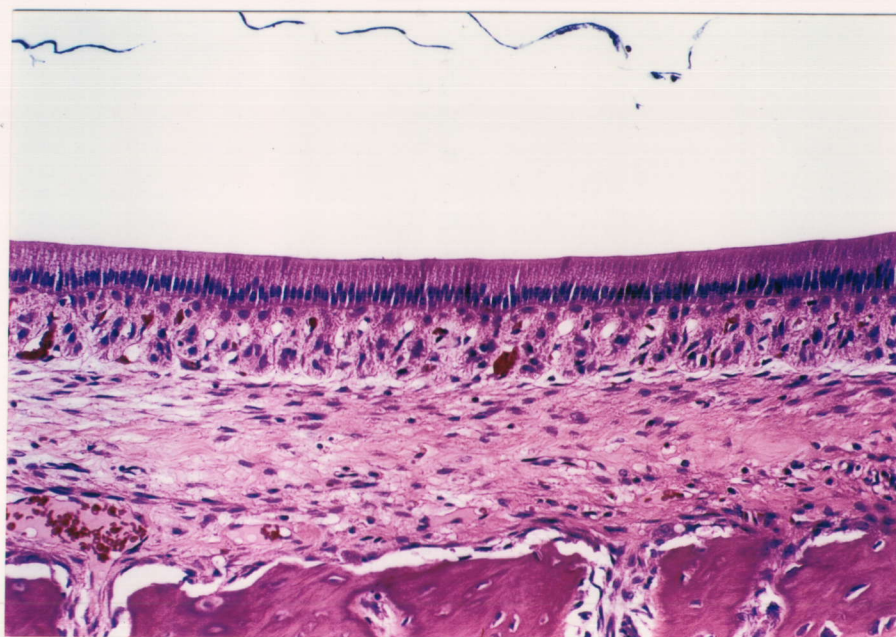


Photo. 2 Incisor of a male rat from 25 mg/kg/day group.

Decreased iron pigments of ameloblasts at maturation stage.

No. 24 animal. HE. $\times 180$.

添付資料 2

最終報告書

「13F-SFMA 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: X18-0837)

試験コード番号 X18-0837

最 終 報 告 書

13F-SFMA 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-SFMA 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 X18-0837

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 10 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-SFMA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: X18-0837

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2月9日	2007年2月9日
赤外吸収スペクトル測定	2007年2月13日	2007年2月13日
被験物質調製液の均一性及び安定性試験	2007年2月14日	2007年2月14日
試験計画書の変更書	2007年2月27日	2007年2月27日
被験物質調製液の濃度確認試験	2007年2月27日	2007年2月27日
記録類及び最終報告書草案	2007年7月6日	2007年7月6日
記録類及び最終報告書草案再査察	2007年7月10日	2007年7月10日
最終報告書	2007年7月10日	2007年7月10日

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

2007年7月10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: X18-0837

被験物質コード番号: HR6852

委託者コード番号: D-0060

表 題	13F-SFMA 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-SFMA 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: B11-0837)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 2月 8日	
	実験開始日(分析開始日)	2007年 2月 13日	
	実験終了日(分析終了日)	2007年 4月 23日	
	試験終了日	2007年 7月 10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 B11-0837 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: 楠 根 裕 司

試験担当者: 光 永 俊 之
(被験物質の分析)

穴 井 孝 志
(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 10 日

所 属: 日田事業所 試験第一課

要 約

被験物質(13F-SFMA)は対象となる試験(試験コード番号: B11-0837)の投与期間中安定であった。

1.0 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 0.25、0.05 及び 0.01 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

3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-トリデカフルオロオクチル=メタクリラート

別 名: 13F-SFMA

CAS番号: 2144-53-8

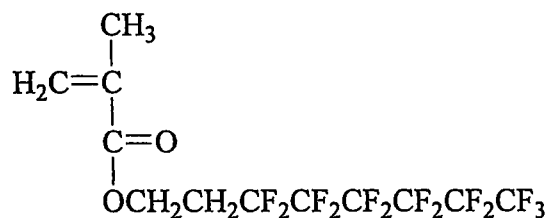
1.2 ロット番号

6Y002

1.3 提供源

ダイキン工業株式会社

1.4 構造式

(分子式: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_{13}\text{O}_2$)

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

432.18

安定性

—

融 点

—

沸 点

92°C(8 mmHg)

蒸気圧

—

密度

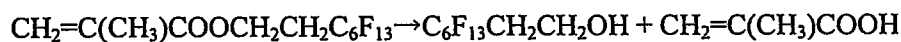
1.496 g/cm³(25℃)

分配係数

—

加水分解性

不明



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

1.9 取扱い上の注意

手袋、マスク、帽子及び白衣を着用した。

試験方法

1. 対象となる試験

13F-SFMA 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: B11-0837)

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、測定の結果、初回調製において 0.01 w/v%調製液の濃度が判断基準を満たさなかったため、0.01 w/v%調製液の再調製を行い、再調製した調製液の結果を採用した。また、0.25 及び 0.05 w/v%調製液については、同時に再測定のみを行い、再測定の結果を採用した。

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

1.0 及び 0.01 w/v%

(2) 調製法

被験物質 1.0 g を正確に秤量し、オリーブ油を加えて攪拌して 100 mL に定容し、1.0 w/v%調製液を調製した。0.01 w/v%調製液は 1.0 w/v%調製液 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、株式会社フヂミ製薬所)

2) 濃度確認試験

対象となる試験の投与開始時の 0.25、0.05 及び 0.01 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 0.10047 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 1004.7 $\mu\text{g/mL}$ 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 20.1 $\mu\text{g/mL}$

の標準溶液及び媒体(オリーブ油)を 20 v/v%含む(希釈倍率 5 倍相当) 20.1 µg/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 20 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 10.0、20.1^{*1} 及び 40.2 µg/mL の標準溶液を調製した。

*1: 特異性用試料の 20.1 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 10.0、20.1 及び 40.2 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 1.7%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た。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。

10.0 µg/mL の標準溶液において真度は 0.2、0.4 及び 1.0%であった。

20.1 µg/mL の標準溶液において真度は-0.5、0.0 及び 0.0%であった。

40.2 µg/mL の標準溶液において真度は-0.1、-0.2 及び 0.0%であった。

10.0、20.1 及び 40.2 µg/mL の各標準溶液において併行精度はそれぞれ 0.4、0.3 及び 0.1%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

被験物質約 0.1 g を 100 mL 容メスフラスコに精密に秤量し、酢酸エチルで定容して約 1000 µg/mL の標準原液を調製した。標準原液 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約 20 µg/mL の標準溶液を調製した。

なお、試験期間中に保管していた標準溶液の検出値が調製直後に対し 114% となり、SOP の基準範囲内(100±15%)ではあったが、測定時に基準範囲外にな

る可能性があるため、標準溶液の再調製を行った。各試験の測定ポイントにおいて用いた被験物質量、標準原液の濃度及び標準溶液の濃度を下記に示した。

測定	被験物質 (g)	標準原液濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	標準溶液濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
均一性及び安定性(調製直後)	0.1001	1001	20.0
安定性(調製 5 日後及び 9 日後) 濃度確認	0.1000	1000	20.0

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) 1.0 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 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 500)とした。

b) 0.01 w/v%調製液

調製液 1 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 5)とした。

(2) 濃度確認試験

a) 0.25 w/v%調製液

調製液 0.8 mL を 100 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 125)とした。

b) 0.05 w/v%調製液

調製液 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た。これを GC 試料(希釈倍率 25)とした。

c) 0.01 w/v%調製液

調製液 1 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 5)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 μm) 0.25 mm I.D. $\times$ 30 m
オープン温度:	100 $^{\circ}\text{C}$
注入口温度:	250 $^{\circ}\text{C}$
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 $^{\circ}\text{C}$
注入方法:	スプリット(スプリット比 10:1)
注入量:	2 μL

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、10.0、20.1 及び 40.2 $\mu\text{g/mL}$ 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。

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

C_s : 標準溶液中の被験物質濃度($\mu\text{g/mL}$)

A_s : 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。

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

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 $100 \pm 10\%$ 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 $100 \pm 10\%$ 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。

試験計画書に従わなかったこととして、試験計画書には調製する標準溶液の濃度を約 $10 \mu\text{g/mL}$ と記載していたが、これは約 $20 \mu\text{g/mL}$ の誤記載であり、実際には $20.0 \mu\text{g/mL}$ を調製した。分析法バリデーションにおいて、特異性に使用した標準溶液は $20.1 \mu\text{g/mL}$ であり、 10.0 、 20.1 及び $40.2 \mu\text{g/mL}$ の標準溶液で直線性も確認しており、調製液希釈後の GC 試料の濃度は約 $20 \mu\text{g/mL}$ であることから、試験成績への影響はないと判断した。

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

1.0 及び 0.01 w/v%調製液の各層間の CV は 0.5 及び 1.0%であり、判断基準を満たしていた。

(2) 安定性試験

a) 1.0 w/v%調製液

調製直後の R.N.は 99.0～99.9%であった。

調製 5 日後の R.N.は 100%、R.P.は 100%であった。

調製 9 日後の R.N.は 99.9%、R.P.は 100%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 99.1～101%であった。

調製 5 日後の R.N.は 100%、R.P.は 100%であった。

調製 9 日後の R.N.は 102%、R.P.は 102%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。

0.25、0.05 及び 0.01 w/v%調製液の R.N.は 96.9～100%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。

1.0 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 0.25、0.05 及び 0.01 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 (%)
1.0	Immediately after preparation	Upper	0.998	99.8	0.996	-	0.5
		Middle	0.999	99.9			
		Lower	0.990	99.0			
	5 days after preparation	Middle	1.00	100	-	100	-
	9 days after preparation	Middle	0.999	99.9	-	100	-
0.01	Immediately after preparation	Upper	0.0101	101	0.0100	-	1.0
		Middle	0.0100	100			
		Lower	0.00991	99.1			
	5 days after preparation	Middle	0.0100	100	-	100	-
	9 days after preparation	Middle	0.0102	102	-	102	-

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. (%)
Feb. 27, 2007	0.25	0.250	100
	0.05	0.0500	100
	0.01	0.00969	96.9

R.N.: Rate to the nominal concentration

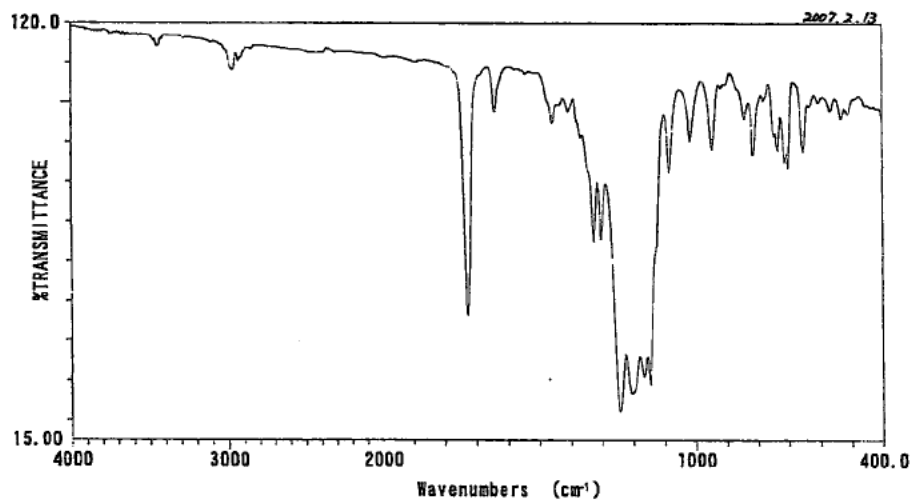


Figure 1 IR spectrum measured prior to the administration period

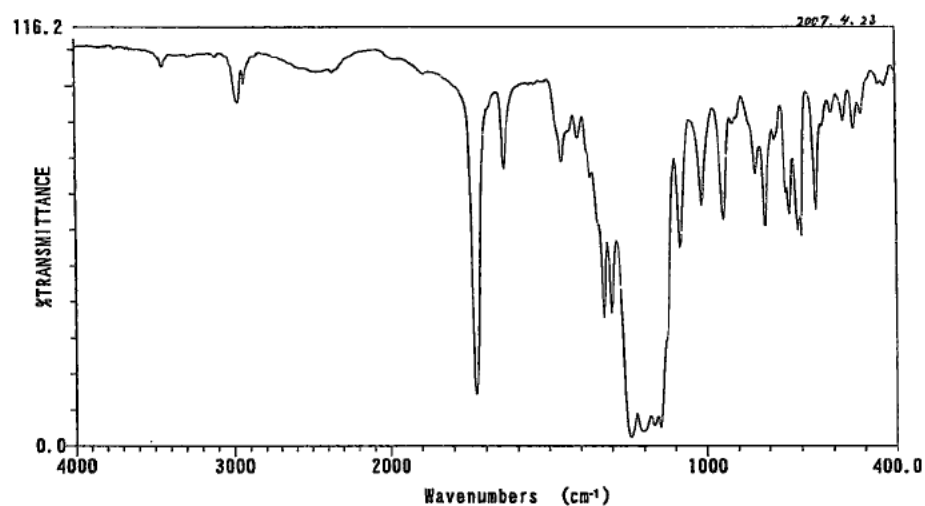
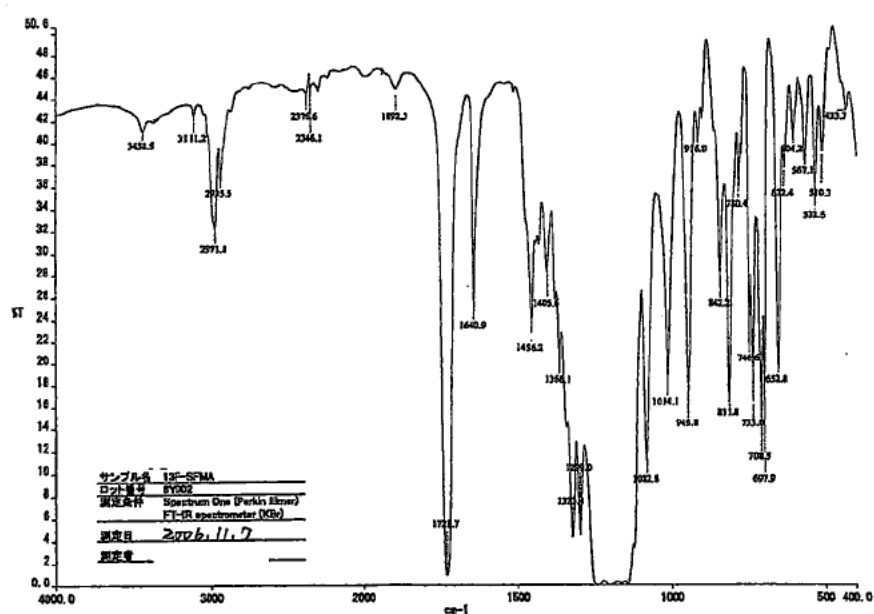


Figure 2 IR spectrum measured after the end of the administration period



Reference 1 IR spectrum provided by the sponsor