



最 終 報 告 書

BK1、BK2 及び PA：ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験

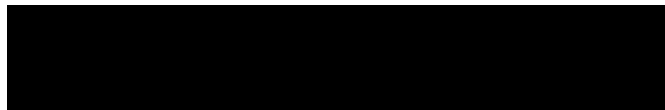
試験番号



試験期間

2024 年 3 月 29 日-2024 年 6 月 25 日

試験施設



試験委託者

小林製薬株式会社

〒567-0057 大阪府茨木市豊川 1-30-3

試験受託者



1. 目次

1.	目次	2
2.	試験実施概要	5
2.1	試験番号	5
2.2	試験表題	5
2.3	試験目的	5
2.4	規制に関する情報	5
2.5	試験委託者	5
2.6	試験受託者	5
2.7	試験施設	6
2.8	試験責任者	6
2.9	試験担当者	6
2.10	試験日程	6
2.11	予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのあ る事態及び試験計画書に従わなかったこと	6
2.12	資料保存	6
2.13	試験責任者の署名	7
3.	要約	8
4.	試験材料及び方法	10
4.1	被験物質及び媒体	10
4.1.1	被験物質 1	10
4.1.2	被験物質 2	10
4.1.3	被験物質 3	10
4.1.4	媒体	11
4.2	媒体及び被験液の調製	11
4.2.1	媒体の調製	11
4.2.1.1	調製方法	11
4.2.1.2	調製頻度	11
4.2.1.3	保存条件	11
4.2.2	被験液の調製	11
4.2.2.1	調製方法	11
4.2.2.2	調製頻度	12
4.2.2.3	投与後の残余被験液	12
4.3	試験系及び系統の選択理由	12
4.4	試験動物及び群分け	12
4.5	飼育条件	13
4.6	動物の識別	13



4.7	投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由.....	14
4.8	投与方法.....	14
4.9	投与量及び群構成	14
4.10	投与量の設定根拠	14
5.	検査及び方法	14
5.1	一般状態の観察.....	15
5.2	体重測定.....	15
5.3	摂餌量測定	15
5.4	臨床検査.....	15
5.4.1	尿検査.....	15
5.4.2	臨床検査のための採血	16
5.4.3	血液学検査.....	17
5.4.4	凝固系検査.....	18
5.4.5	血液化学検査.....	18
5.5	病理学検査	18
5.5.1	剖検	18
5.5.2	器官重量測定.....	19
5.5.3	病理組織学検査	19
6.	データ採取に使用したコンピュータシステム	19
7.	統計解析	19
8.	試験結果	20
8.1	死亡状況及び一般状態	20
8.2	体重	20
8.3	摂餌量	20
8.4	臨床検査.....	21
8.4.1	尿検査.....	21
8.4.2	血液学検査.....	23
8.4.3	凝固系検査.....	24
8.4.4	血液化学検査.....	24
8.5	病理学検査	25
8.5.1	器官重量	25
8.5.2	剖検	27
8.5.3	病理組織学検査	28
9.	考察・結論.....	30
10.	結論.....	30
11.	参考文献	30

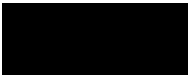


表

Table 1-1、1-2	Clinical sign	31
Table 2-1、2-2	Body weight	33
Table 3-1、3-2	Food consumption	35
Table 4-1~4-13	Urinalysis	37
Table 5-1~5-3	Hematology	50
Table 6-1、6-2	Coagulation tests	53
Table 7-1~7-3	Blood chemistry	55
Table 8-1~8-4	Organ weight	58
Table 9-1、9-2	Gross pathological findings	62
Table 10-1、10-2	Histopathological findings	64

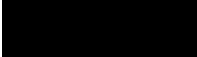
附表

Appendix 1-1~1-10	Clinical sign, individual data	66
Appendix 2-1~2-10	Body weight, individual data	76
Appendix 3-1~3-10	Food consumption, individual data	86
Appendix 4-1~4-41	Urinalysis, individual data	96
Appendix 5-1~5-10	Hematology, individual data	137
Appendix 6-1~6-10	Coagulation tests, individual data	147
Appendix 7-1~7-10	Blood chemistry, individual data	157
Appendix 8-1~8-10	Organ weight, individual data	167
Appendix 9-1~9-48	Gross and histopathological findings, individual data	177



2. 試験実施概要

2.1 試験番号



2.2 試験表題

BK1、BK2 及び PA：ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験

2.3 試験目的

BK1、BK2（同一品のロット違い）及び BK より抽出した PA をラットに 7 日間反復経口投与した時の毒性を予備的に検討し、次の反復投与試験の計画に資することを目的とした。

2.4 規制に関する情報

本試験は非 GLP 試験として実施したが、生データは適切に記録され、試験の再構築に必要な文書は試験資料としてファイルされている。また、本試験は以下の動物福祉に関する規制／ガイドラインに従って実施した。

- ・ 「動物の愛護及び管理に関する法律」
（昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号）
- ・ 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」
（平成 18 年 4 月 28 日環境省告示第 88 号）
- ・ 「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」
（日本学術会議、平成 18 年 6 月 1 日）

本試験は動物実験委員会（IACUC）の承認を受けて実施した（承認番号 ）。

また、試験施設は The Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) International の認証を受けている。

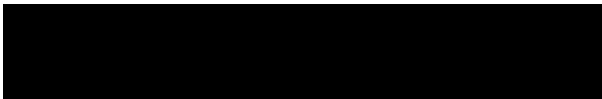
2.5 試験委託者

小林製薬株式会社

〒567-0057 大阪府茨木市豊川 1-30-3

試験モニター：

2.6 試験受託者



2.7 試験施設

2.8 試験責任者

2.9 試験担当者

被験物質管理責任者 :
試験主担当者 :
臨床検査責任者 :
病理検査責任者 :

2.10 試験日程

試験開始日 : 2024 年 3 月 29 日
被験物質受領日 : 2024 年 3 月 29 日
動物入荷日 : 2024 年 3 月 29 日
投与開始日 : 2024 年 4 月 5 日
投与終了日 : 2024 年 4 月 11 日
剖検日 : 2024 年 4 月 12 日
試験終了日 : 2024 年 6 月 25 日

2.11 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと

本試験に関し、予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったことはなかった。

2.12 資料保存

試験計画書（試験計画書変更書を含む）原本、記録文書、生データ、報告書類（最終報告書の原本を含む）及び標本は試験終了後に小林製薬株式会社に送付する。ただし、臨床検査後の残余生体試料については、試験終了前に試験委託者指定の施設に送付した。



2.13 試験責任者の署名



2024 年 6 月 25 日



3. 要約

BK1、BK2 及び PA を Sprague-Dawley 系ラット [CrI:CD(SD)、投与開始時 6 週齢] に 7 日間反復経口投与した時の毒性を検討した。雌雄ラット（対照群は雌雄各 4 匹、被験物質投与群は各群雌雄各 5 匹）に媒体（0.5 w/v%メチルセルロース溶液）又は媒体に懸濁した BK1、BK2 及び PA について BK1 は 1200 mg/kg の 1 用量、BK2 は 360 及び 1200 mg/kg の 2 用量、PA は 8.52 mg/kg の 1 用量をそれぞれ投与容量 10 mL/kg で 1 日 1 回強制経口投与した。毒性評価指標として、生死及び一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、臨床検査（尿検査、血液学検査、凝固系検査及び血液化学検査）及び病理学検査（器官重量測定、剖検及び病理組織学検査）を行った。得られた結果を以下に示す。

死亡あるいは瀕死動物は認められず、一般状態において BK1、BK2 及び PA に関連する変化はみられなかった。

体重では、雄はいずれの被験物質群にも変化はみられなかったが、雌の BK2 1200 mg/kg 群及び PA 群は体重減少を示し、投与期間終了時の平均体重は媒体対照群のそれぞれ 16%及び 13%下回った。

摂餌量では、雄はいずれの被験物質群にも変化はみられなかったが、雌の BK2 1200 mg/kg 群及び PA 群では投与期間終了時に媒体対照群を下回った。

尿検査では、BK1 群の雄で塩素の高値、雌でタンパク質の陽性程度が増強した。BK2 群及び PA 群の雄に共通の変化として、カリウム及び塩素の高値がみられ、PA 群ではナトリウムにも高値がみられた。BK2 1200 mg/kg 群及び PA 群の雌では、タンパク質陽性例、ケトン体陽性例及び潜血陽性例の増加並びにグルコース陽性、淡黄色の尿、小円形細胞及び円柱の出現、浸透圧、カリウム及び塩素の低値、尿量の高値が共通してみられた。また、BK2 1200 mg/kg 群の雌では尿沈渣に赤血球頻度の増加もみられた。

血液学検査では、BK1 群、BK2 1200 mg/kg 群及び PA 群の雄で好中球数の低値が、PA 群では単球数の低値もみられた。BK2 1200 mg/kg 群及び PA 群の雌では、網赤血球数の低値及び好中球数の高値がみられ、更に BK2 1200 mg/kg 群に MCHC の低値がみられた。

凝固系検査では、BK2 1200 mg/kg 群及び PA 群の雌に PT の短縮及び FIB の高値がみられた。

血液化学検査では、BK1 群の雄でグルコースの高値がみられた。BK2 1200 mg/kg 群及び PA 群の雌で LDH、BUN 及びクレアチニンの高値並びに無機リン及びアルブミンの低値が、更に、BK2 1200 mg/kg 群の雌にはグルコースの高値及びナトリウムの低値が、PA 群の雌にはトリグリセライド及び塩素の高値もみられた。

病理学検査では、BK2 及び PA に関連する所見が腎臓にみられた。剖検では BK2 1200 mg/kg 群及び PA 群の雌に腎臓の大型化及び退色が、また大型化に伴う腎重量の増加がみられ、病理組織学検査で、BK2 360 mg/kg 群の雌、BK2 1200 mg/kg 群及び



PA 群の雌雄に近位尿細管の変性・壊死が、BK2 1200 mg/kg 群の雌雄及び PA 群の雌に近位尿細管の再生、巨大核の出現、間質の細胞浸潤が、BK2 1200 mg/kg 群及び PA 群の雌に硝子円柱が、また、BK2 1200 mg/kg 群の雌に近位尿細管の拡張がみられた。

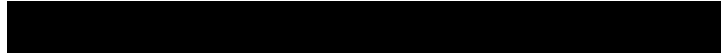
他に、剖検で BK2 1200 mg/kg 群の雌に重量低下を伴う胸腺の小型化がみられた。器官重量では、BK1 群の雄で肺の相対重量の低値、雌で卵巢の絶対及び相対重量の低値が、BK2 1200 mg/kg 群の雌で肺の絶対重量の低値が、BK2 1200 mg/kg 群の雄及び 360 mg/kg 群の雌で肺の相対重量の低値が、360 及び 1200 mg/kg 群で卵巢の絶対重量及び 360 mg/kg 群で卵巢の相対重量の低値が、PA 群の雌で顎下リンパ節の絶対及び相対重量の低値、肺の絶対重量の低値、卵巢の絶対重量の低値がみられた。

以上、主な毒性として腎臓の変化がみられ、BK2 及び PA 投与により、近位尿細管の変性及び壊死を主体とする腎障害が認められた。

4. 試験材料及び方法

4.1 被験物質及び媒体

4.1.1 被験物質 1

供給者 : 小林製薬株式会社
名称 : BK1
ロット番号 : 
含量 : 100%
組成又は由来 : 天然原料
性状 : 粉末
保存条件 : 冷蔵（許容範囲：2℃～8℃、実測値は許容範囲内であった）、遮光、密閉
保存場所 : 
残余品の処理 : 使用後の残余は全て試験委託者に返却した。

4.1.2 被験物質 2

供給者 : 小林製薬株式会社
名称 : BK2
ロット番号 : 
含量 : 100%
組成又は由来 : 天然原料
性状 : 粉末
保存条件 : 冷蔵（許容範囲：2℃～8℃、実測値は許容範囲内であった）、遮光、密閉
保存場所 : 
残余品の処理 : 使用後の残余は全て試験委託者に返却した。

4.1.3 被験物質 3

供給者 : 小林製薬株式会社
名称 : PA
ロット番号 : 
含量 : 100%
組成又は由来 : 天然原料
性状 : 粘ちょう性もしくは粉末状の固体
保存条件 : 冷蔵（許容範囲：2℃～8℃、実測値は許容範囲内であった）、遮光、密閉
保存場所 : 
残余品の処理 : 使用後の残余は国立医薬品食品衛生研究所に送付した。

4.1.4 媒体

名称 : 0.5 w/v%メチルセルロース溶液 (略称 0.5% MC 溶液)

4.2 媒体及び被験液の調製

4.2.1 媒体の調製

4.2.1.1 調製方法

必要量のメチルセルロース (メチルセルロース 400、富士フイルム和光純薬株式会社、ロット番号 [REDACTED]) を秤取し、攪拌しながら温めた適量の注射用水 (日本薬局方、株式会社大塚製薬工場、ロット番号 [REDACTED]) に徐々に加えて分散させた。更に注射用水を加えて 0.5%溶液とした。一部を媒体対照群投与液として 1 日必要分を褐色ガラス瓶に分注し、残りを被験液調製に用いた。

4.2.1.2 調製頻度

被験液調製当日までに調製し、調製後 10 日以内に被験液調製または投与に使用した。

4.2.1.3 保存条件

被験液調製に使用するまで冷蔵 (許容範囲 : 1°C~10°C、実測値は許容範囲内であった) 保存した。

4.2.2 被験液の調製

4.2.2.1 調製方法

<被験物質 1 及び 2>

被験物質を常温に戻し、各投与量群液 1 日分 (BK1 は 120 mg/mL、BK2 は 36 及び 120 mg/mL) の調製に必要な量の被験物質を秤取し、プラスチック製の気密容器に入れた。被験物質の秤量は 1 日分ずつ最大 2 日分を一括して行い、秤量した被験物質は冷蔵 (許容範囲 : 2°C~8°C、実測値は許容範囲内であった)、遮光、密閉下で使用時まで保存した。被験液調製時に秤量済みの被験物質を常温に戻し、スターラーで攪拌しながら、適量の媒体に秤取した被験物質を少しずつ加えて溶解させた。これをメスシリンダーに移し、更に媒体を加えて規定量にした。各被験液は褐色ガラス瓶に移した。

<被験物質 3>

被験物質を常温に戻し、PA 群液 (0.852 mg/mL) 1 日分の調製に必要な量の被験物質を秤取し、プラスチック製の気密容器に入れた。被験物質の秤量は 1 日分ずつ最大 2 日分を一括して行い、秤量した被験物質は冷蔵 (許容範囲 : 2°C~8°C、実測値は許容範囲内であった)、遮光、密閉下で使用時まで保存した。被験液調製時に秤量済みの被験物質を磁性乳鉢に入れ、磁性乳棒で磨砕して媒体を徐々に加えながら懸濁した。

これをメスシリンダーに移し、更に媒体を加えて規定量にして 0.852 mg/mL 液とした。被験液は褐色ガラス瓶に移した。

被験物質 3 の投与 1 及び 7 日の投与に用いる被験液についてはスターラーで攪拌しながら、中層から約 2 mL を採取し、試験委託者へ送付するまで冷蔵（許容範囲：1°C~10°C、実測値は許容範囲内であった）、遮光下で保存した。

4.2.2.2 調製頻度

用時調製とした。

4.2.2.3 投与後の残余被験液

全ての投与日の投与後の各被験液は、試験委託者へ送付するまで冷蔵（許容範囲：1°C~10°C、実測値は許容範囲内であった）、遮光下で保存した。

4.3 試験系及び系統の選択理由

ラットは安全性試験に広く用いられており、この試験に使用された Sprague-Dawley 系ラットはその特性がよく知られ、背景資料が豊富であることから選択した。

4.4 試験動物及び群分け

動物種 : ラット (SPF)
系統 : Sprague-Dawley [CrI:CD(SD)]
供給源 :

入荷時週齢 : 5 週齢
入荷匹数 : 雌雄各 24 匹
検疫・馴化期間 : 7 日間 (4 日間の検疫期間を含む)
投与開始時週齢 : 6 週齢
供試動物数 : 雌雄各 24 匹

検疫・馴化期間中の飼育観察

: 全動物について、体重測定を 3 回（投与開始の 7 及び 4 日前並びに群分け日）、生死及び体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常などの一般状態の観察を 1 日 1 回実施した。

供試動物の選択 : 上記の観察結果を基に健康と考えられる動物を選択した。一般状態及び体重推移に異常を示す動物はみられなかった。

群分け : 上記に示した手順で選択した動物のうち、群分け当日（投与開始の 2 日前）の体重に基づいて、各群の平均体重ができるだけ均等となるように群分けを行った。動物



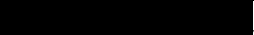
の割付けはコンピュータを用いたブロック・ランダム化により行った（ブロック配置により必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた）。

投与開始時の体重範囲

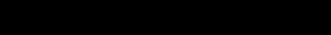
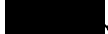
：雄で 185 g~220 g（平均 200 g）、雌で 143 g~172 g（平均 156 g）であり、平均値 $\pm 20\%$ 以内であった。

4.5 飼育条件

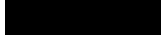
飼育室の環境

：温度 $23^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ （実測値は許容範囲内であった）、相対湿度 $50\% \pm 20\%$ （実測値は許容範囲内であった）、換気回数 1 時間 10~20 回、照明 1 日 12 時間（07:00~19:00）の動物飼育室（）で、床敷（ 、ロット番号 ）を入れたプラスチックケージ（W 440 × D 275 × H 180 mm）に、群分けまでは同性 3 匹、群分け以降は同性 2 匹ずつ収容した（ただし群分け後の対照群を除く各群の最後のケージは 1 匹ずつ収容した）。

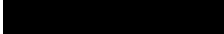
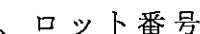
飼料

：固型飼料 （ γ 線滅菌、 、ロット番号 ）を、ステンレス製給餌器を用いて自由に摂取させた。

飲料水

： 水道水を給水瓶により自由に摂取させた。

環境エンリッチメント

：動物実験委員会の指針に従って、ステンレス棒及び  （、ロット番号 ）を与えた。

4.6 動物の識別

小動物用耳標

：入荷時に装着した。耳標には 1~999 までの番号が刻印されており、実験期間を通じて耳標の番号を個体識別の基本とした。

動物番号

：群分け後は、試験群、性及び群内の個体が区別できるよう、4 桁の数字を割り当てた（表 1 の群構成表参照）。

ケージラベル

：群分け後、各飼育ケージには投与量（群）ごとに色分けしたケージラベルを付け、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び剖検予定日を明記した。

4.7 投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由

ヒトでの摂取主な暴露経路は経口であることから経口投与を選択し、投与期間は 7 日間とした。投与回数は反復投与試験で標準的に行われている 1 日 1 回（7 日/週）とした。

4.8 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して標準的な強制経口投与とした。

投与容量は 10 mL/kg とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて被験液を胃内に強制経口投与した（08:00~15:00 の間）。媒体対照群には媒体（0.5%MC 溶液）を同様に投与した。動物ごとの投与液量（表示単位：0.1 mL）は直近の体重を基準に算出した。

4.9 投与量及び群構成

投与量について、BK1 群は 1200 mg/kg の 1 用量、BK2 群は 360 及び 1200 mg/kg の 2 用量、PA 群は 8.52 mg/kg の 1 用量とし、媒体対照群を加え 5 群構成とした。1 群当たりの動物を媒体対照群は雌雄各 4 匹、被験物質投与各群は雌雄各 5 匹とした。群構成を次の表 1 に示す。

表 1. 群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	濃 度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	動物数	動物番号
媒体 対照群	0	0	10	雄	4	1001~1004
				雌	4	1101~1104
BK1 群	1200	120	10	雄	5	2001~2005
				雌	5	2101~2105
BK2 低用量群	360	36	10	雄	5	3001~3005
				雌	5	3101~3105
BK2 高用量群	1200	120	10	雄	5	4001~4005
				雌	5	4101~4105
PA 群	8.52	0.852	10	雄	5	5001~5005
				雌	5	5101~5105

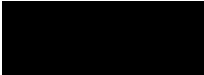
4.10 投与量の設定根拠

試験委託者の指示による。

5. 検査及び方法

試験群について観察及び検査を実施した。試験日の起算に関しては以下の通りとした。

投与 1 日（Day 1）：投与開始日
投与 1 週（Week 1）：投与 1 日から投与 7 日



5.1 一般状態の観察

全動物について、生死及び体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常などの一般状態を観察した。

観察は、投与期間中は1日3回、投与前、投与直後及び投与1~3時間後の間（休日は1日2回、投与前と投与直後）に行った。また、計画剖検日には剖検のための動物搬出前に1回観察を行った。

5.2 体重測定

全動物について、投与1、3及び7日に測定した（07:00~12:30の間）。

計画剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約16時間絶食させた後の体重を測定した。

また、投与期間中の体重増加量（投与1日から投与7日）を算出した。

5.3 摂餌量測定

ケージごとに、投与1、3及び7日の投与前に給餌量／残餌量を測定した（07:00~12:30の間）。投与1日は前日からの1日量を、投与3及び7日は2又は4日間の累積摂取量を測定し、1匹1日量（ケージごと）を算出した。

5.4 臨床検査

5.4.1 尿検査

全動物について検査した。

投与6日後に採尿器をセットしたケージに動物を個別に収容し、自由摂食・自由摂水下で20時間尿を採取し、次いで、投与7日の投与後に絶食・自由摂水下で4時間尿を採取し、表2に記載した項目を検査した。なお、20時間尿については、測定操作の前に一部を試験委託者送付用に採取し、試験委託者指定の施設に送付までは冷凍（許容範囲：-70℃以下、実測値は許容範囲内であった）保存した。

表 2. 尿検査項目

1) 4 時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
pH	マルティステックス試験紙 ^{a)}
タンパク質	マルティステックス試験紙 ^{a)}
ケトン体	マルティステックス試験紙 ^{a)}
グルコース	マルティステックス試験紙 ^{a)}
潜血	マルティステックス試験紙 ^{a)}
ビリルビン	マルティステックス試験紙 ^{a)}
ウロビリノーゲン	マルティステックス試験紙 ^{a)}
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量 (4 時間量) ^{注 1}	容量測定 (単位: mL)
2) 20 時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
尿量 (20 時間量) ^{注 1}	容量測定 (単位: mL)
浸透圧	氷点降下法 ^{b)} (単位: mOsm/kg)
ナトリウム (U-Na) ^{注 2}	イオン選択電極法 ^{c)} (単位: mmol/day)
カリウム (U-K) ^{注 2}	イオン選択電極法 ^{c)} (単位: mmol/day)
塩素 (U-Cl) ^{注 2}	イオン選択電極法 ^{c)} (単位: mmol/day)
使用測定機器	
a): 尿自動分析装置	
b): 自動浸透圧測定装置	
c): 臨床化学自動分析装置	
注 1: 4 時間の尿量と 20 時間の尿量を合計して 24 時間の尿量 (mL) を算出した。	
注 2: 20 時間尿について濃度を測定し、測定濃度と 24 時間の尿量から 1 日当たりの排泄量を算出した。	

欠測値について以下に示した。

動物番号	項目	理由	採用データ
1002、5003、 1102、2104、3105	20 時間尿の検査	採取された尿量が少量であったため、 全量を試験委託者送付用として、測定 は実施しなかった。	欠測値

5.4.2 臨床検査のための採血

計画剖検時（最終投与の翌日）に、採血針を用いて以下の表 3 に従って各検査用として別々に採血した。採血は全ての計画剖検動物から行った。試験委託者への送付用の血液の採取は臨床検査のための採血の終了後に可能な範囲で実施し、送付までは冷凍（許容範囲：-70℃ 以下、実測値は許容範囲内であった）保存した。

表 3. 臨床検査のための採血

	血液学検査	凝固系検査	血液化学検査	試験委託者 送付用
絶食	前日から一夜（約 16~21 時間）絶食			
麻酔	イソフルラン吸入			
採血部位	腹大動脈			
抗凝固剤	EDTA-2K	3.2%クエン酸 ナトリウム	ヘパリン ナトリウム	ヘパリン ナトリウム
採血量	約 1mL	0.9 mL	約 2 mL	約 1 mL
採血容器	BD Vacutainer (Becton, Dickinson and Company)	インセパック II-W (積水メディカル株 式会社)	ベノジェクト II ヘ パリンナトリウム、 3 mL 採血用（テル モ株式会社）	ヘパリン入り 容器
試料	全血	血漿	血漿	全血 ^注
遠心条件	遠心分離は行わない	設定：23°C、 2,380×g、 10 分間	設定：23°C、 2,380×g、 10 分間	遠心分離は行 わない
注：得られた血液試料をサンプルチューブ 2 本（約 500 μ L×2 本）に分取した。				

5.4.3 血液学検査

得られた血液について表 4 に記載した項目を検査した。また、鏡検による確認の必要はなかったため、血液塗抹標本を作製しなかった。

表 4. 血液学検査項目

検査項目	測定方法	単位
赤血球数 (RBC)	フローサイトメトリー法 ^{a)}	$10^4(E4)/\mu$ L
ヘモグロビン濃度 (HGB)	シアンメトヘモグロビン変法 ^{a)}	g/dL
ヘマトクリット値 (HCT)	RBC 及び MCV から算出 ^{a)}	%
平均赤血球容積 (MCV)	フローサイトメトリー法 ^{a)}	fL
平均赤血球ヘモグロビン 量 (MCH)	RBC 及び HGB から算出 ^{a)}	pg
平均赤血球ヘモグロビン 濃度 (MCHC)	HGB 及び HCT から算出 ^{a)}	g/dL
赤血球容積分布幅 (RDW)	赤血球容積ヒストグラムの標準偏差と MCV から算出 ^{a)}	%
網赤血球数 (Retic)	フローサイトメトリー法 ^{a)}	$10^9(E9)/L$
血小板数 (PLT)	フローサイトメトリー法 ^{a)}	$10^4(E4)/\mu$ L
白血球数 (WBC)	フローサイトメトリー法 ^{a)}	$10^2(E2)/\mu$ L
白血球分類 ^注	フローサイトメトリー法 ^{a)}	$10^2(E2)/\mu$ L
使用測定機器		
a)：総合血液学検査装置		
注：リンパ球 (LYMP)、好中球 (NEUT)、好酸球 (EOS)、好塩基球 (BASO)、 単球 (MONO) 及び大型非染色球 (LUC)		

5.4.4 凝固系検査

得られた血漿について表 5 に記載した項目を検査した。

表 5. 凝固系検査項目

検査項目	測定方法	単位
プロトロンビン時間 (PT)	Coagulometric test ^{a)}	s
活性化部分トロンボ プラスチン時間 (APTT)	Coagulometric test ^{a)}	s
フィブリノゲン量 (FIB)	Coagulometric test ^{a)}	mg/dL
使用測定機器		
a): 血液凝固自動分析装置		

5.4.5 血液化学検査

得られた血漿について表 6 に記載の項目を検査した。

表 6. 血液化学検査項目

検査項目	測定方法	単位
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ (AST)	UV-rate 法 ^{a)}	IU/L
アラニンアミノトランスフェラ ーゼ (ALT)	UV-rate 法 ^{a)}	IU/L
乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)	UV-rate 法 ^{a)}	IU/L
アルカリホスファターゼ (ALP)	Bessey-Lowry 法 ^{a)}	IU/L
γ-グルタミルトランスぺプチダ ーゼ (γ-GTP)	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法 ^{a)}	IU/L
総コレステロール (T-CHO)	CEH-COD-POD 法 ^{a)}	mg/dL
トリグリセライド (TG)	LPL-GK-GPO-POD 法 ^{a)}	mg/dL
リン脂質 (PL)	PLD-ChOD-POD 法 ^{a)}	mg/dL
総ビリルビン (T-BIL)	ビリルビンオキシダーゼ法 ^{a)}	mg/dL
グルコース (GLU)	グルコースデヒドロゲナーゼ法 ^{a)}	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-LEDH 法 ^{a)}	mg/dL
クレアチニン (CRNN)	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD 法 ^{a)}	mg/dL
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法 ^{a)}	mmol/L
カリウム (K)	イオン選択電極法 ^{a)}	mmol/L
塩素 (Cl)	イオン選択電極法 ^{a)}	mmol/L
カルシウム (Ca)	OCPC 法 ^{a)}	mg/dL
無機リン (P)	モリブデン酸法 ^{a)}	mg/dL
総タンパク質 (TP)	Biuret 法 ^{a)}	g/dL
アルブミン (ALB)	BCG 法 ^{a)}	g/dL
A/G 比 (A/G)	総タンパク質及びアルブミンから算出	
使用測定機器		
a): 臨床化学自動分析装置		

5.5 病理学検査

5.5.1 剖検

全ての計画剖検動物について、臨床検査のための採血後に腹大動脈からの放血により安楽死させ、外表及び全ての内部器官／組織を詳細に観察した。



5.5.2 器官重量測定

全ての計画剖検動物について、以下に示す器官の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から相対重量を算出した。両側性の器官については左右一緒に測定した。

胸腺、脾臓、顎下リンパ節、肺（気管支を含む）、盲腸（内容物を含む）、肝臓、腎臓、精巣、卵巣、腋窩リンパ節

5.5.3 病理組織学検査

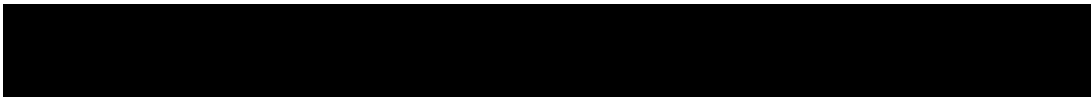
全ての動物について以下に示す全器官／組織をリン酸緩衝 10%ホルマリン液で固定した。ただし、眼球及び視神経はリン酸緩衝 3%グルタルアルデヒド・2.5%ホルマリン液で固定した後、精巣及び精巣上体は Davidson 変法液で固定した後、リン酸緩衝 10%ホルマリン液で保存した。このうち、全動物の腎臓及び全動物の卵巣、子宮及び陰をパラフィンに包埋し、薄切後、ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色標本を作製して鏡検した。

非腫瘍性病変の重篤度については 5 段階で評価した（著変無し Not remarkable、軽微 Minimal、軽度 Mild、中等度 Moderate、高度 Severe）。

脳（大脳、小脳）、延髄、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、坐骨神経、視神経、眼球、ハーパー腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、パイエル板（回腸）、心臓、胸大動脈、気管、肺（気管支を含む）、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下腺、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊（凝固腺を含む）、卵巣、子宮、陰、乳腺（鼠径部）、胸骨、大腿骨、膝関節、胸骨骨髓、大腿骨骨髓、大腿四頭筋、皮膚（鼠径部）、眼窩外涙腺、喉頭、鼻腔、個体識別部（耳標を装着した耳介）

6. データ採取に使用したコンピュータシステム

・
・
・

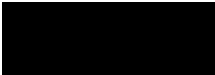


7. 統計解析

統計解析には SAS Release 9.1.3（SAS Institute Inc.）を使用した。

計量データ（体重／体重増加量、尿検査の定量的項目、血液学検査、凝固系検査、血液化学検査及び器官重量）

先ず Bartlett 検定により分散の均一性を検定した（有意水準：0.01）。分散が均一であった場合は Dunnett 検定により媒体対照群と各被験物質群の間で平均値の差の検定を行った（有意水準：0.05 及び 0.01、両側）。分散が均一でなかった場合は Steel 検定により媒体対照群と各被験物質群の間で平均順位の差の検定を行った（有意水準：0.05 及び 0.01、両側）。



8. 試験結果

8.1 死亡状況及び一般状態

成績を Table 1-1、1-2 及び Appendix 1-1~1-10 に示す。

雌雄のいずれの群にも死亡あるいは瀕死を認めず、BK1、BK2 または PA による一般状態の異常はみられなかった。

8.2 体重

成績を Table 2-1、2-2 及び Appendix 2-1~2-10 に示す。

1) BK1

雌雄ともに媒体対照群と同様の推移であった。

2) BK2

雄はいずれの投与群も媒体対照群と同様の推移であった。

雌の 360 mg/kg 群は媒体対照群と同様の推移であったが、1200 mg/kg 群は投与 3 日以降に体重減少を示し、投与期間終了時の平均体重は媒体対照群に比して 16% 下回って統計学的に有意な差が認められた。投与期間中の体重増加量も減少を示した。

3) PA

雄は媒体対照群と同様の推移であった。

雌の投与期間終了時の平均体重は媒体対照群に比して 13% 下回った。投与期間中の体重増加量も減少を示した。

8.3 摂餌量

成績を Table 3-1、3-2 及び Appendix 3-1~3-10 に示す。

1) BK1

雌雄ともに媒体対照群との同様の推移であった。

2) BK2

雄はいずれの投与群も媒体対照群と同様の推移であった。

雌の 360 mg/kg 群は媒体対照群と同様の推移であったが、1200 mg/kg 群は投与 7 日に摂餌量の低値がみられた。

3) PA

雄は媒体対照群と同様の推移であった。

雌は投与 7 日に摂餌量の低値がみられた。

8.4 臨床検査

8.4.1 尿検査

成績を Table 4-1~4-13 及び Appendix 4-1~4-41 に、結果の総括を表 7 に示す。

表 7. 尿検査の総括

性	雄				
被験物質	Vehicle	BK1	BK2		PA
投与量(mg/kg)	0	1200	360	1200	8.52
動物数	3	5	5	5	4
Na (mmol/day)	0.6	1.0	1.0	0.9	1.1* (+83%)
K (mmol/day)	1.6	2.6	2.6* (+63%)	2.3	2.9* (+81%)
Cl (mmol/day)	0.9	1.7* (+89%)	1.7* (+89%)	1.5	1.9** (+111%)

表中の数値は平均値を示す。括弧内は媒体対照群平均値からの変化率 (+: 増加)

*/**: p<0.05/0.01 (媒体対照群との間に有意差有り)

性	雌				
被験物質	Vehicle	BK1	BK2		PA
投与量(mg/kg)	0	1200	360	1200	8.52
動物数	4	5	5	5	5
pH ^{a)}					
6.0	1	0	0	1	4
6.5	0	1	0	1	1
7.0	2	1	2	1	0
7.5	0	0	0	1	0
8.0	0	2	3	1	0
8.5	1	1	0	0	0
タンパク質 ^{a)}					
-	4	2	3	0	0
+/-	0	2	2	0	1
1+	0	1	0	0	0
2+	0	0	0	2	1
3+	0	0	0	3	3
ケトン体 ^{a)}					
-	4	4	5	2	2
+/-	0	1	0	1	0
1+	0	0	0	2	3
グルコース ^{a)}					
-	4	5	5	0	3
1+	0	0	0	0	0
2+	0	0	0	1	1
3+	0	0	0	1	0
4+	0	0	0	3	1
潜血 ^{a)}					
-	4	4	5	1	3
+/-	0	1	0	0	1
1+	0	0	0	1	1
2+	0	0	0	3	0



色調 ^{a)}	LY	0	0	0	5	4
	Y	4	5	5	0	1
赤血球 ^{a)}	-	4	4	5	2	5
	+/-	0	1	0	3	0
小円形細胞 ^{a)}	-	4	5	5	3	1
	+/-	0	0	0	2	4
円柱 ^{a)}	-	4	5	5	4	2
	+/-	0	0	0	0	0
	1+	0	0	0	1	0
	2+	0	0	0	0	2
	3+	0	0	0	0	1
b)の検査の動物数		3	4	4	5	5
浸透圧 ^{b)} (mOsm/kg)		1880	1600	1408	342 (-82%)	455 (-76%)
K ^{b)} (mmol/day)		1.7	1.6	1.6	1.0 (-41%)	1.1 (-35%)
Cl ^{b)} (mmol/day)		1.1	1.1	1.0	0.7 (-36%)	0.6 (-45%)
尿量 ^{b)} (mL)		3.7	4.2	4.9	23.3* (+530%)	15.4* (+316%)

a) : 表中の値は当該所見を示す動物の例数を示す。

b) : 表中の数値は平均値を示す。

括弧内は媒体対照群平均値からの変化率 (+ : 増加)

* : $p < 0.05$ (媒体対照群との間に有意差有り)

1) BK1

雄は塩素の有意な高値がみられた。

雌はタンパク質陽性程度が増強した。

2) BK2

雄はカリウム及び塩素の高値が 360 及び 1200 mg/kg 群にみられ、360 mg/kg 群ではともに統計学的に有意な差であった。

雌は 1200 mg/kg 群に以下の変化がみられた。タンパク質陽性例 (2+以上)、ケトン体陽性例 (1+以上) 及び潜血陽性例 (1+以上) の増数並びにグルコース陽性 (2+以上)、淡黄色の尿、尿沈渣で赤血球の増加、小円形細胞及び円柱の出現、定量的項目では浸透圧、カリウム及び塩素の低値、尿量の有意な高値。

3) PA

雄はナトリウム、カリウム及び塩素の有意な高値がみられた。

雌は以下の変化がみられた。pH の低下傾向、タンパク質陽性例 (2+以上)、ケトン体陽性例 (1+以上) 及び潜血陽性例 (1+以上) の増加並びにグルコース陽性 (2+以上)、

淡黄色の尿、尿沈渣で小円形細胞及び円柱の出現、定量的項目では浸透圧、カリウム及び塩素排泄量の低値、尿量の有意な高値。

8.4.2 血液学検査

成績を Table 5-1~5-3 及び Appendix 5-1~5-10 に、結果の総括を表 8 に示す。

表 8 . 血液学検査の総括

性	雄				
被験物質	Vehicle	BK1	BK2		PA
投与量(mg/kg)	0	1200	360	1200	8.52
動物数	4	5	5	5	5
NEUT (10 ² /μL)	25.0	11.2** (-55%)	17.6	13.3* (-47%)	13.2* (-47%)
MONO (10 ² /μL)	4.4	2.6	3.0	3.4	1.7* (-61%)

表中の数値は平均値を示す。括弧内は媒体対照群平均値からの変化率（-：減少）

*/**：p<0.05/0.01（媒体対照群との間に有意差有り）

性	雌				
被験物質	Vehicle	BK1	BK2		PA
投与量(mg/kg)	0	1200	360	1200	8.52
動物数	4	5	5	5	5
MCHC (g/dL)	32.6	32.5	32.5	31.5* (-3%)	31.8
Retic (10 ⁹ /L)	266.6	258.7	258.9	57.3** (-79%)	157.6* (-41%)
NEUT (10 ² /μL)	7.8	10.6	8.1	32.2* (+313%)	21.3 (+173%)

表中の数値は平均値を示す。括弧内は媒体対照群平均値からの変化率（+：増加、-：減少）

*/**：p<0.05/0.01（媒体対照群との間に有意差有り）

1) BK1

雄は好中球数の有意な低値がみられた。

雌はBK1による変化はみられなかった。

2) BK2

雄は好中球数の有意な低値が 1200 mg/kg 群にみられた。

雌はMCHC及び網赤血球数の有意な低値、好中球数の有意な高値が 1200 mg/kg 群にみられた。

3) PA

雄は好中球数及び単球数の有意な低値がみられた。

雌は網赤血球数の有意な低値及び好中球数の高値がみられた。

8.4.3 凝固系検査

成績を Table 6-1、6-2 及び Appendix 6-1~6-10 に、結果の総括を表 9 に示す。

表 9 . 凝固系検査の総括

性	雌				
被験物質	Vehicle	BK1	BK2		PA
投与量(mg/kg)	0	1200	360	1200	8.52
動物数	4	5	5	5	5
PT (s)	9.0	8.9	9.0	7.2** (-20%)	7.8* (-13%)
FIB (mg/mL)	313	331	328	406* (+30%)	393* (+26%)

表中の数値は平均値を示す。括弧内は媒体対照群平均値からの変化率 (+: 増加、 -: 減少)

*/**: p<0.05/0.01 (媒体対照群との間に有意差有り)

1) BK1

雌雄ともに BK1 による変化はみられなかった。

2) BK2

雄は BK2 による変化はみられなかった。

雌は PT の有意な短縮及び FIB の有意な高値が 1200 mg/kg 群にみられた。

3) PA

雄は PA による変化はみられなかった。

雌は PT の有意な短縮及び FIB の有意な高値がみられた。

8.4.4 血液化学検査

成績を Table 7-1~7-3 及び Appendix 7-1~7-10 に、結果の総括を表 10 に示す。

表 10. 血液化学検査の総括

性	雄				
被験物質	Vehicle	BK1	BK2		PA
投与量(mg/kg)	0	1200	360	1200	8.52
動物数	4	5	5	5	5
GLU (mg/dL)	92	119* (+29%)	91	108	109

表中の数値は平均値を示す。括弧内は媒体対照群平均値からの変化率 (+: 増加)

*: p<0.05 (媒体対照群との間に有意差有り)

性 被験物質	雌				
	Vehicle	BK1	BK2		PA
投与量(mg/kg)	0	1200	360	1200	8.52
動物数	4	5	5	5	5
LDH (IU/L)	112	104	97	424* (+279%)	246
TG (mg/dL)	18	18	26	73	50* (+178%)
GLU (mg/dL)	105	104	108	147* (+40%)	122
BUN (mg/dL)	15	12* (-20%)	14	72* (+380%)	41
CRNN (mg/dL)	0.21	0.16	0.20	1.09* (+419%)	0.72* (+243%)
Na (mmol/L)	144	143	144	140** (-3%)	142
Cl (mmol/L)	106	105	105	109	115* (+8%)
P (mg/dL)	7.4	7.5	7.4	6.3* (-15%)	6.1* (-18%)
ALB (g/dL)	2.9	2.7	2.8	2.5** (-14%)	2.4** (-17%)

表中の数値は平均値を示す。括弧内は媒体対照群平均値からの変化率（+：増加、-：減少）
 */**：p<0.05/0.01（媒体対照群との間に有意差有り）

1) BK1

雄はグルコースの有意な高値がみられた。

雌は BUN の有意な低値がみられた。

2) BK2

雄は BK2 による変化はみられなかった。

雌は LDH、グルコース、BUN 及びクレアチニンの有意な高値が、ナトリウム、無機リン及びアルブミンの有意な低値が 1200 mg/kg 群にみられた。ビリルビンの有意な低値が 1200 mg/kg 群にみられたが、媒体対照群と平均値はほぼ同値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。

3) PA

雄は PA による変化はみられなかった。

雌はトリグリセライド、クレアチニン及び塩素の有意な高値が、無機リン及びアルブミンの有意な低値がみられた。また、LDH 及び BUN の高値がみられた。

8.5 病理学検査

8.5.1 器官重量

成績を Table 8-1~8-4 及び Appendix 8-1~8-10 に、結果の総括を表 11 に示す。

表 11 . 器官重量の総括

性	雄				
被験物質	Vehicle	BK1	BK2		PA
投与量(mg/kg)	0	1200	360	1200	8.52
動物数	4	5	5	5	5
最終体重 (g)	225	239	235	235	219
肺					
絶対重量 (g)	1.11	1.05	1.06	1.02	1.02
相対重量 (%)	0.49	0.44* (-10%)	0.45	0.44* (-10%)	0.47
腎臓					
絶対重量 (g)	1.93	2.18	2.07	2.37** (+23%)	2.08
相対重量 (%)	0.86	0.91	0.88	1.01** (+17%)	0.95

表中の数値は平均値を示す。括弧内は媒体対照群平均値からの変化率 (+ : 増加、- : 減少)
 */** : p<0.05/0.01 (媒体対照群との間に有意差有り)

性	雌				
被験物質	Vehicle	BK1	BK2		PA
投与量(mg/kg)	0	1200	360	1200	8.52
動物数	4	5	5	5	5
最終体重 (g)	161	172	160	135* (-16%)	144
顎下リンパ節					
絶対重量 (mg)	79	74	61	67	44** (-44%)
相対重量 (%)	0.049	0.043	0.039	0.049	0.030* (-39%)
胸腺					
絶対重量 (mg)	454	475	507	310* (-32%)	358
相対重量 (%)	0.283	0.277	0.317	0.226	0.246
肺					
絶対重量 (g)	0.87	0.90	0.79	0.75* (-14%)	0.76* (-13%)
相対重量 (%)	0.54	0.53	0.50* (-7%)	0.55	0.53
腎臓					
絶対重量 (g)	1.37	1.53	1.51	2.22* (+62%)	2.01* (+47%)
相対重量 (%)	0.85	0.89	0.94	1.63* (+92%)	1.41* (+66%)
卵巣					
絶対重量 (mg)	78.4	62.0* (-21%)	55.7** (-29%)	57.8** (-26%)	54.6** (-30%)
相対重量 (%)	0.0488	0.0362* (-26%)	0.0348* (-29%)	0.0434	0.0377

表中の数値は平均値を示す。括弧内は媒体対照群平均値からの変化率 (+ : 増加、- : 減少)
 */** : p<0.05/0.01 (媒体対照群との間に有意差有り)

1) BK1

雄は肺の相対重量の有意な低値がみられた。

雌は卵巣の絶対及び相対重量の有意な低値がみられた。

2) BK2

雄は肺の相対重量の有意な低値が、腎臓の絶対及び相対重量の有意な高値が 1200 mg/kg 群にみられた。

雌は胸腺の絶対重量の有意な低値が 1200 mg/kg 群に、肺の絶対重量の有意な低値が 1200 mg/kg 群及び相対重量の有意な低値が 360 mg/kg 群に、腎臓の絶対及び相対重量の有意な高値が 1200 mg/kg 群に、卵巣の絶対重量の有意な低値が 360 及び 1200 mg/kg 群にみられ、相対重量の有意な低値が 360 mg/kg 群にみられた。

3) PA

雄は PA による変化はみられなかった。

雌は顎下リンパ節の絶対及び相対重量の有意な低値が、肺の絶対重量の有意な低値が、腎臓の絶対及び相対重量の有意な高値が、卵巣の絶対重量の有意な低値がみられた。

8.5.2 剖検

成績を Table 9-1、9-2 及び Appendix 9-1~9-48 に、結果の総括を表 12 に示す。

表 12．剖検所見の総括

器官 所見	被験物質 投与量(mg/kg) 動物数	性 雄				
		Vehicle	BK1	BK2		PA
		0	1200	360	1200	8.52
腎臓		4	5	5	5	5
大型化		<4>	<5>	<5>	<5>	<5>
		0	0	0	1	0

< >: 剖検動物数

数値は所見を有する動物数を示す

器官 所見	被験物質 投与量(mg/kg) 動物数	性 雌				
		Vehicle	BK1	BK2		PA
		0	1200	360	1200	8.52
腎臓		4	5	5	5	5
退色		<4>	<5>	<5>	<5>	<5>
大型化		0	0	0	5	5
胸腺		0	0	0	4	5
小型化		<4>	<5>	<5>	<5>	<5>
		0	0	0	3	0

< >: 剖検動物数

数値は所見を有する動物数を示す

1) BK1

雌雄ともにBK1による変化はみられなかった。

2) BK2

BK2に関連する所見が腎臓及び胸腺にみられた。

腎臓 : 1200 mg/kg 群の雄に大型化、雌に大型化及び退色がみられた。

胸腺 : 1200 mg/kg 群の雌に小型化がみられた。

その他の観察された所見は用量の増加に伴う頻度の偏りがないこと及び病理学的特徴から偶発所見と判断した。

3) PA

PAに関連する所見が腎臓にみられた。

腎臓 : 雌に大型化及び退色がみられた。

8.5.3 病理組織学検査

成績を Table 10-1、10-2 及び Appendix 9-1~9-48 に、結果の総括を表 13 に示す。

表 13 . 病理組織所見の総括

器官 所見	性 被験物質 投与量(mg/kg) 動物数	雄				
		Vehicle	BK1	BK2		PA
		0	1200	360	1200	8.52
		4	5	5	5	5
腎臓	G	<4>	<5>	<5>	<5>	<5>
変性、尿細管、近位	1	0	0	0	3	4
	2	0	0	0	2	0
壊死、尿細管、近位	1	0	0	0	5	1
再生、尿細管、近位	2	0	0	0	2	0
細胞浸潤、間質	1	0	0	0	1	0
巨大核、尿細管、近位	1	0	0	0	1	0

<>: 剖検動物数、G (程度): 1,軽微、2,軽度、3,中等度、4,高度
数値は所見を有する動物数を示す

器官 所見	性 被験物質 投与量(mg/kg) 動物数	雌				
		Vehicle	BK1	BK2		PA
		0	1200	360	1200	8.52
		4	5	5	5	5
腎臓	G	<4>	<5>	<5>	<5>	<5>
拡張、尿細管、近位	1	0	0	0	2	0
	2	0	0	0	2	0
変性、尿細管、近位	1	0	0	5	0	0
	2	0	0	0	0	2
	3	0	0	0	1	2
	4	0	0	0	4	1
壊死、尿細管、近位	1	0	0	2	0	1
	2	0	0	0	1	3
	3	0	0	0	4	1
再生、尿細管、近位	2	0	0	0	1	5
	3	0	0	0	4	0
硝子円柱	1	0	0	0	4	3
細胞浸潤、間質	1	0	0	0	5	5
巨大核、尿細管、近位	1	0	0	0	1	2
	2	0	0	0	4	3

<>: 剖検動物数、G (程度): 1,軽微、2,軽度、3,中等度、4,高度
数値は所見を有する動物数を示す

1) BK1

雌雄ともに BK1 による変化はみられなかった。
膣には上皮粘液細胞の増加がみられた。

2) BK2

BK2 に関連する所見が腎臓にみられた。

腎臓 : 近位尿細管の拡張が 1200 mg/kg 群の雌に、近位尿細管の変性及び壊死が 360 mg/kg 群の雌及び 1200 mg/kg 群の雌雄に、近位尿細管の再生が 1200 mg/kg 群の雌雄に、硝子円柱が 1200 mg/kg 群の雌に、間質の細胞浸潤及び近位尿細管の巨大核の出現が 1200 mg/kg 群の雌雄にみられた。

子宮の萎縮及び膣の上皮粘液細胞の増加が 1200 mg/kg 群にみられた。

3) PA

PA に関連する所見が腎臓にみられた。

腎臓 : 近位尿細管の変性及び壊死が雌雄に、近位尿細管の再生、硝子円柱、間質の細胞浸潤及び近位尿細管の巨大核の出現が雌にみられた。

子宮と膣の上皮には萎縮がみられた。

9. 考察・結論

BK2あるいはPAが誘発する毒性標的器官は腎臓であり、病理組織学検査ではBK2の1200 mg/kg及びPA群の雌雄に近位尿細管の変性と壊死を主体とする腎傷害が観察された。近位尿細管の変性と壊死はBK2 360 mg/kg群の雌にも生じた。また、この変性と壊死はPA群よりBK2の1200 mg/kgでより強くみられた。一方で、BK1群では雌雄ともに特記すべき変化はみられなかった。

これらの病理組織学的腎臓病変に関連して、BK2 1200 mg/kg群の雌雄では剖検で腎臓の大型化とそれに伴う腎重量の増加がみられ、BK2 1200 mg/kg群の雌では血液化学検査で血漿中BUN及びCRNNの増加、尿検査で尿中タンパク質、ケトン体、グルコースの増加、尿沈渣中への小円形細胞及び円柱の出現、尿量の高値が臨床検査でみられ、いずれも腎臓傷害がもたらす所見と考えられた。このようにBK2が誘発する腎臓傷害は雄よりも雌でより強く発現した。

体重及び摂餌量についてはBK2 1200 mg/kg群及びPA群の雌で低下し、影響は雄より雌で強く発現する傾向が伺えた。

他に、卵巣重量の低下がBK1、BK2の360及び1200 mg/kg群、ならびにPA群にみられたが、病理組織学検査では異常はみられず、重量変化の詳細は明らかでなかった。子宮や膣に観察された萎縮性変化や上皮の粘液細胞の増加は一般状態の悪化や体重減少によって起こることが知られており¹⁾、BK2 1200 mg/kg群及びPA群では体重減少に伴った変化と考えられた。BK1群にみられた膣上皮の粘液細胞の増加についても無処置ラットにも観察される非特異的变化であることから被験物質投与との関連性は低いと考えられた。

また、血液学的検査値や器官重量に変動がみられたが、関連臓器の組織学的検査を実施していないことから、その評価は限定的となっている。

10. 結論

主な毒性として腎臓の変化がみられ、BK2及びPA投与により、近位尿細管の変性及び壊死を主体とする腎障害が認められた。

11. 参考文献

- 1) Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, Rosol TJ, Sellers T. Interpreting stress responses during routine toxicity studies: a review of the biology, impact, and assessment. Toxicol Pathol. 2013;41(4):560-614.

Table 1 - 1 BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. [REDACTED]

Clinical sign Sex : Male		Period : Administration Day 1-8																Species : Rat			
Test article	Dose	Clinical signs	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6		Day 7		Day 8				
			Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time				
Vehicle	n	No abnormality	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
0 mg/kg	n	No abnormality	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
BK1	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
1200 mg/kg	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
BK2	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
360 mg/kg	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
BK2	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
1200 mg/kg	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
PA	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
8.52 mg/kg	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
Test article	Dose	Clinical signs	Day 6		Day 7		Day 8														
			Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time						
Vehicle	n	No abnormality	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
0 mg/kg	n	No abnormality	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
BK1	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
1200 mg/kg	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
BK2	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
360 mg/kg	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
BK2	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
1200 mg/kg	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
PA	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
8.52 mg/kg	n	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
Administration) 10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy																					

Table 1 - 2		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No. : [REDACTED]									
Clinical sign		Period : Administration Day 1-8																			
Sex : Female												Species : Rat									
Test article		Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6		Day 7		Day 8					
Dose		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time					
Vehicle		n		n		n		n		n		n		n		n					
0 mg/kg		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality					
BK1		n		n		n		n		n		n		n		n					
1200 mg/kg		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality					
BK2		n		n		n		n		n		n		n		n					
360 mg/kg		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality					
BK2		n		n		n		n		n		n		n		n					
1200 mg/kg		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality					
PA		n		n		n		n		n		n		n		n					
8.52 mg/kg		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality					
Test article		Day 6		Day 7		Day 8															
Dose		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time					
Vehicle		n		n		n		n		n		n		n		n					
0 mg/kg		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality					
BK1		n		n		n		n		n		n		n		n					
1200 mg/kg		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality					
BK2		n		n		n		n		n		n		n		n					
360 mg/kg		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality					
BK2		n		n		n		n		n		n		n		n					
1200 mg/kg		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality					
PA		n		n		n		n		n		n		n		n					
8.52 mg/kg		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality		No abnormality					
Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy																					

Table 2 - 1										BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No. :									
										Body weight										Period : Administration Day 1-8									
										Sex : Male										Unit : g									
										Species : Rat																			
Test article										/Day										Body weight									
Dose										1										3									
										4										7									
Vehicle										n										4									
0 mg/kg										Mean										211									
										S.D.										9									
																				10									
																				13									
																				5									
BK1										n										5									
1200 mg/kg										Mean										205									
										S.D.										10									
																				12									
																				15									
																				7									
BK2										n										5									
360 mg/kg										Mean										201									
										S.D.										6									
																				8									
																				11									
																				6									
BK2										n										5									
1200 mg/kg										Mean										206									
										S.D.										11									
																				12									
																				9									
																				3									
PA										n										5									
8.52 mg/kg										Mean										193									
										S.D.										5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									
																				5									

Table 2 - 2		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No. :		
		Body weight		Period : Administration Day 1-8		Unit : g		Species : Rat	
Test article	Dose	Sex : Female		Body weight		Body weight			
		/Day		1		3		7	
Vehicle	0 mg/kg	n		4		4		4	
		Mean		154		159		171	
		S.D.		10		5		2	
BK1	1200 mg/kg	n		5		5		5	
		Mean		157		164		181	
		S.D.		8		10		12	
BK2	360 mg/kg	n		5		5		5	
		Mean		152		157		171	
		S.D.		6		8		12	
BK2	1200 mg/kg	n		5		5		5	
		Mean		158		156		144	
		S.D.		10		12		12	
PA	8.52 mg/kg	n		5		5		5	
		Mean		159		161		149	
		S.D.		5		9		17	
Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05, ** P<0.01									
DT : Dunnett test (two-side)									

Study No. [REDACTED]

Table 3 - 1		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Period : Administration Day 1-8		Food consumption		Sex : Male		Unit : g		Species : Rat	
Test article		/Day		1		3		7							
Dose		n		2		2		2							
Vehicle		Mean		22		23		25							
0 mg/kg		S.D.		1		2		1							
BK1		n		3		3		3							
1200 mg/kg		Mean		24		25		27							
		S.D.		1		1		1							
BK2		n		3		3		3							
360 mg/kg		Mean		24		23		26							
		S.D.		1		2		1							
BK2		n		3		3		3							
1200 mg/kg		Mean		23		24		26							
		S.D.		2		1		0							
PA		n		3		3		3							
8.52 mg/kg		Mean		22		21		24							
		S.D.		1		1		1							

Table 3 - 2										BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No. : [REDACTED]																			
Food consumption										Period : Administration Day 1-8										Unit : g										Species : Rat									
Sex : Female																																							
Test article										/Day																													
Dose										1										3										7									
Vehicle										n										2										2									
0 mg/kg										Mean										17										16									
										S.D.										2										0									
BK1										n										3										3									
1200 mg/kg										Mean										16										17									
										S.D.										1										1									
BK2										n										3										3									
360 mg/kg										Mean										16										15									
										S.D.										0										2									
BK2										n										3										3									
1200 mg/kg										Mean										17										15									
										S.D.										1										2									
PA										n										3										3									
8.52 mg/kg										Mean										17										16									
										S.D.										1										1									

Table 4 - 1		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No. 3	
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period										Species : Rat	
Sex : Male		pH											
Test article													
Dose													
Vehicle		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9.0			
0 mg/kg		n	0	0	0	0	0	0	1	3	0		
BK1		n	0	0	0	0	1	0	1	3	0		
1200 mg/kg													
BK2		n	0	0	0	0	0	0	0	5	0		
360 mg/kg													
BK2		n	0	0	0	0	0	1	1	3	0		
1200 mg/kg													
PA		n	0	0	0	0	1	1	1	2	0		
8.52 mg/kg													
		Protein										Ketones	
Test article													
Dose													
Vehicle		-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+		
0 mg/kg		n	0	1	3	0	0	1	1	2	0		
BK1		n	0	1	3	1	0	1	2	2	0		
1200 mg/kg													
BK2		n	0	1	4	0	0	0	2	3	0		
360 mg/kg													
BK2		n	0	2	1	2	0	1	2	2	0		
1200 mg/kg													
PA		n	1	2	1	1	0	4	0	1	0		
8.52 mg/kg													

Table 4 - 2		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : XXXXXXXXXX			
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period				Species : Rat			
Sex : Male		Glucose				Occult blood			
Test article Dose	n	-				+			
		4	1+	2+	3+	4+	+	1+	3+
Vehicle 0 mg/kg	n	4	0	0	0	0	4	0	0
BK1 1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	5	0	0
BK2 360 mg/kg	n	5	0	0	0	0	5	0	0
BK2 1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	5	0	0
PA 8.52 mg/kg	n	5	0	0	0	0	5	0	0
		Urobilinogen				Bilirubin			
Test article Dose	n	+/-				+			
		4	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
Vehicle 0 mg/kg	n	4	0	0	0	0	3	1	0
BK1 1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	4	1	0
BK2 360 mg/kg	n	5	0	0	0	0	4	1	0
BK2 1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	3	2	0
PA 8.52 mg/kg	n	5	0	0	0	0	4	1	0

Table 4 - 3		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : XXXXXXXXXX	
		Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period		Species : Rat	
		Sex : Male					
Test article	Dose	n	Osmotic pressure mOsm/kg	U-Na mmol/day	U-K mmol/day	U-Cl mmol/day	
Vehicle	0 mg/kg	3	1342	0.6	1.6	0.9	
		S.D.	107	0.1	0.4	0.1	
BK1	1200 mg/kg	5	2093	1.0	2.6	1.7	
		Mean	760	0.4	0.8	0.5	
		S.D.				DT *	
BK2	360 mg/kg	5	1719	1.0	2.6	1.7	
		Mean	275	0.2	0.6	0.3	
		S.D.			DT *	DT *	
BK2	1200 mg/kg	5	1489	0.9	2.3	1.5	
		Mean	404	0.1	0.2	0.1	
		S.D.					
PA	8.52 mg/kg	4	1870	1.1	2.9	1.9	
		Mean	553	0.2	0.4	0.3	
		S.D.		DT *	DT *	DT **	

Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05, ** P<0.01
DT : Dunnett test (two-side)

Table 4 - 4 BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. [REDACTED]

Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period										Species : Rat			
Sex : Male		Color										RBC			
Test article	Dose	LY		Y	DY	Other		RB	+/-		1+	2+		3+	
		n	0			4	5		0	0		4	0		0
BK1	1200 mg/kg	n	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
BK2	360 mg/kg	n	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
BK2	1200 mg/kg	n	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
PA	8.52 mg/kg	n	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
Test article	Dose	WBC										Squamous epithelial cells			
		n <th>-<th>+/-<th>1+<th>2+<th>3+<th>-<th>+/-<th>4<th>0<th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th></th></th></th></th></th></th></th></th></th>	- <th>+/-<th>1+<th>2+<th>3+<th>-<th>+/-<th>4<th>0<th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th></th></th></th></th></th></th></th></th>	+/- <th>1+<th>2+<th>3+<th>-<th>+/-<th>4<th>0<th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th></th></th></th></th></th></th></th>	1+ <th>2+<th>3+<th>-<th>+/-<th>4<th>0<th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th></th></th></th></th></th></th>	2+ <th>3+<th>-<th>+/-<th>4<th>0<th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th></th></th></th></th></th>	3+ <th>-<th>+/-<th>4<th>0<th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th></th></th></th></th>	- <th>+/-<th>4<th>0<th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th></th></th></th>	+/- <th>4<th>0<th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th></th></th>	4 <th>0<th>1+</th><th>2+</th><th>3+</th></th>	0 <th>1+</th> <th>2+</th> <th>3+</th>	1+	2+	3+	
Vehicle	0 mg/kg	n	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
BK1	1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	
BK2	360 mg/kg	n	5	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	
BK2	1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	
PA	8.52 mg/kg	n	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	

Table 4 - 5 BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : [REDACTED]

Test article Dose	Urinalysis Sex : Male	Stage : Week 1 of dosing period										Species : Rat		
		Small round epithelial cells										Cast		
		-	+/+	1+	2+	3+	-	+/+	1+	2+	3+	-	+/+	1+
Vehicle 0 mg/kg	n	4	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
BK1 1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
BK2 360 mg/kg	n	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
BK2 1200 mg/kg	n	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
PA 8.52 mg/kg	n	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
Test article Dose	Urinalysis Sex : Male	Crystal phosphate salts										Crystal calcium oxalate		
		-	+/+	1+	2+	3+	-	+/+	1+	2+	3+	-	+/+	1+
		4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
Vehicle 0 mg/kg	n	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0
BK1 1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
BK2 360 mg/kg	n	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
BK2 1200 mg/kg	n	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0
PA 8.52 mg/kg	n	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

Table 4 - 6		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats		Study No. : XXXXXXXXXX
		Urinalysis	Stage : Week 1 of dosing period	Species : Rat
		Sex : Male	Urine volume	
Test article			mL	
Dose		n	4	
Vehicle		Mean	3.8	
0 mg/kg		S.D.	1.7	
BK1		n	5	
1200 mg/kg		Mean	5.7	
		S.D.	3.2	
BK2		n	5	
360 mg/kg		Mean	6.0	
		S.D.	1.1	
BK2		n	5	
1200 mg/kg		Mean	6.5	
		S.D.	1.4	
PA		n	5	
8.52 mg/kg		Mean	5.6	
		S.D.	2.6	
Not significantly different from Vehicle 0 mg/kg				

Table 4 - 9		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No.	
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period				Species : Rat	
Sex : Female		Osmotic pressure mOsm/kg	U-Na mmol/day	U-K mmol/day	U-Cl mmol/day		
Test article	Dose						
Vehicle							
	n	3	3	3	3		
	Mean	1880	0.7	1.7	1.1		
	S.D.	656	0.1	0.2	0.1		
BK1							
	n	4	4	4	4		
	Mean	1600	0.6	1.6	1.1		
	S.D.	460	0.3	0.3	0.3		
BK2							
	n	4	4	4	4		
	Mean	1408	0.6	1.6	1.0		
	S.D.	513	0.2	0.5	0.3		
BK2							
	n	5	5	5	5		
	Mean	342	0.7	1.0	0.7		
	S.D.	66	0.4	0.4	0.4		
PA							
	n	5	5	5	5		
	Mean	455	0.5	1.1	0.6		
	S.D.	108	0.2	0.3	0.4		
Not significantly different from Vehicle 0 mg/kg							

Table 4 - 10

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : [REDACTED]

Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period										Species : Rat				
Sex : Female		Color										RBC				
Test article	Dose	n	LY		Y	DY	Other	RB	-	+/-	1+	2+	3+			
			0	4												
Vehicle	0 mg/kg		0	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0			
BK1	1200 mg/kg	n	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0			
BK2	360 mg/kg	n	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0			
BK2	1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0			
PA	8.52 mg/kg	n	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0			
Test article	Dose	n	WBC										Squamous epithelial cells			
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+				
Vehicle	0 mg/kg		4	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0			
BK1	1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0			
BK2	360 mg/kg	n	5	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0			
BK2	1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0			
PA	8.52 mg/kg	n	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0			

Table 4 - 11		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. XXXXXXXXXX	
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period				Species : Rat	
Sex : Female		Small round epithelial cells				Cast	
Test article							
Dose							
Vehicle							
0 mg/kg		-	+/-	1+	2+	3+	0
n		4	0	0	0	0	0
BK1	1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0
							0
BK2	360 mg/kg	n	5	0	0	0	0
							0
BK2	1200 mg/kg	n	3	2	0	0	0
							1
PA	8.52 mg/kg	n	1	4	0	0	0
							2
							1
Test article		Crystal phosphate salts				Crystal calcium oxalate	
Dose							
Vehicle							
0 mg/kg		-	+/-	1+	2+	3+	0
n		4	0	0	0	0	0
BK1	1200 mg/kg	n	4	1	0	0	0
							0
BK2	360 mg/kg	n	5	0	0	0	0
							0
BK2	1200 mg/kg	n	5	0	0	0	0
							0
PA	8.52 mg/kg	n	5	0	0	0	0
							0

Table 4 - 12		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats		Study No.	
		Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period	
		Sex : Female		Species : Rat	
		Urine volume			
Test article		mL			
Dose					
Vehicle		4			
0 mg/kg		3.7			
		1.9			
BK1		5			
1200 mg/kg		4.2			
		2.5			
BK2		5			
360 mg/kg		4.9			
		3.6			
BK2		5			
1200 mg/kg		23.3			
		13.3			
		ST *			
PA		5			
8.52 mg/kg		15.4			
		6.1			
		ST *			
Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05					
ST : Steel test (two-side)					

Table 4 - 13	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats	Study No.
Urinalysis		Species : Rat
Stage : Week 1 of dosing period		
Protein)	-Negative, +/-:15, 1+ :30, 2+ :100, 3+ :≥300 mg/dL	
Ketones)	-Negative, +/-:5, 1+ :15, 2+ :40, 3+ :80 mg/dL	
Glucose)	-Negative, 1+ :100, 2+ :250, 3+ :500, 4+ :≥1000 mg/dL	
Occult blood)	-Negative, +/-:0.015, 1+ :0.062, 2+ :0.135, 3+ :0.405 mg/dL	
Urobilinogen)	+/-:0.1-1.0, 1+ :2.0, 2+ :4.0, 3+ :≥8.0 Ehrlich U/dL	
Bilirubin)	-Negative, 1+ :0.8, 2+ :1.6, 3+ :3.2 mg/dL	
Color)	LY:Light yellow, Y:Yellow, DY:Dark yellow, Other:Other color	
RBC)	-Negative, +/-:Slight, 1+ :Mild, 2+ :Moderate, 3+ :Severe	
WBC)	-Negative, +/-:Slight, 1+ :Mild, 2+ :Moderate, 3+ :Severe	
Squamous epithelial cells)	-Negative, +/-:Slight, 1+ :Mild, 2+ :Moderate, 3+ :Severe	
Small round epithelial cells)	-Negative, +/-:Slight, 1+ :Mild, 2+ :Moderate, 3+ :Severe	
Cast)	-Negative, +/-:Slight, 1+ :Mild, 2+ :Moderate, 3+ :Severe	
Crystal phosphate salts)	-Negative, +/-:Slight, 1+ :Mild, 2+ :Moderate, 3+ :Severe	
Crystal calcium oxalate)	-Negative, +/-:Slight, 1+ :Mild, 2+ :Moderate, 3+ :Severe	

Study No. 3									
Table 5 - 1									
BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats									
Hematology									
Sex : Male									
Stage : End of dosing period									
Species : Rat									
Retic									
PLT									
RDW									
MCHC									
MCH									
MCV									
HCT									
HGB									
RBC									
WBC									
10 ³ /µL									
10 ⁶ /µL									
g/dL									
%									
fL									
pg									
g/dL									
%									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ³ /µL									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10 ⁹ /L									
10 ⁶ /µL									
10									

Table 5 - 2

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : XXXXXXXXXX

Hematology		Stage : End of dosing period				Species : Rat	
Sex : Male		NEUT	LYMP	MONO	EOS	BASO	LUC
Test article		10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL
Dose							
Vehicle	n	4	4	4	4	4	4
0 mg/kg	Mean	25.0	75.9	4.4	0.9	0.3	0.6
	S.D.	9.0	21.4	2.2	0.6	0.1	0.2
BK1	n	5	5	5	5	5	5
1200 mg/kg	Mean	11.2	87.1	2.6	0.6	0.3	0.6
	S.D.	2.9	14.5	1.3	0.4	0.2	0.4
		DT **					
BK2	n	5	5	5	5	5	5
360 mg/kg	Mean	17.6	68.0	3.0	0.7	0.2	0.6
	S.D.	4.8	18.5	0.8	0.3	0.1	0.3
BK2	n	5	5	5	5	5	5
1200 mg/kg	Mean	13.3	72.6	3.4	0.7	0.3	0.5
	S.D.	4.7	41.3	1.5	0.2	0.2	0.4
		DT *					
PA	n	5	5	5	5	5	5
8.52 mg/kg	Mean	13.2	64.4	1.7	0.5	0.2	0.5
	S.D.	5.9	21.1	0.5	0.1	0.1	0.2
		DT *		DT *			

Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05, ** P<0.01

DT : Dunnett test (two-side)

Table 5 - 3

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. [REDACTED]

Hematology		Stage : End of dosing period										Species : Rat	
Sex : Female		WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	Retic		
Test article		10 ³ /µL	10 ⁶ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ³ /µL	10 ⁹ /L		
Dose													
Vehicle	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
0 mg/kg	Mean	71.9	728	14.7	45.1	62.0	20.2	32.6	12.1	152.4	266.6	266.6	
	S.D.	8.2	27	0.6	1.8	1.6	0.6	0.2	0.3	14.9	78.9	78.9	
BK1	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
1200 mg/kg	Mean	67.7	678	13.7	42.2	62.3	20.2	32.5	12.4	166.4	258.7	258.7	
	S.D.	10.0	29	0.5	1.6	1.2	0.5	0.3	0.7	17.2	51.1	51.1	
BK2	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
360 mg/kg	Mean	75.5	715	14.0	43.2	60.3	19.6	32.5	12.1	150.8	258.9	258.9	
	S.D.	14.5	22	0.4	1.0	0.9	0.4	0.3	0.4	21.4	77.0	77.0	
BK2	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
1200 mg/kg	Mean	89.5	748	14.6	46.1	61.8	19.5	31.5	12.1	165.8	57.3	57.3	
	S.D.	10.4	74	1.1	2.9	3.3	0.8	0.5	0.4	24.4	12.3	12.3	
PA	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
8.52 mg/kg	Mean	90.8	724	14.6	45.9	63.5	20.2	31.8	11.8	162.3	157.6	157.6	
	S.D.	19.4	29	0.6	1.6	0.6	0.3	0.7	0.3	21.0	34.6	34.6	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *	
												DT *</	

Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05, ** P<0.01

DT : Dunnett test (two-side), ST : Steel test (two-side)

Table 6 - 1		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. :	
		Coagulation tests		Stage : End of dosing period		Species : Rat	
		Sex : Male					
		PT		APTT		FIB	
		s		s		mg/dL	
Test article	Test article						
Dose	Dose						
Vehicle	n	4	4	4	4		
	Mean	9.2	14.4	349			
	S.D.	0.4	1.1	21			
BK1 1200 mg/kg	n	5	5	5	5		
	Mean	9.1	14.8	339			
	S.D.	0.2	0.6	15			
BK2 360 mg/kg	n	5	5	5	5		
	Mean	9.2	13.4	354			
	S.D.	0.6	1.4	10			
BK2 1200 mg/kg	n	5	5	5	5		
	Mean	9.2	14.0	366			
	S.D.	0.3	1.3	26			
PA 8.52 mg/kg	n	5	5	5	5		
	Mean	9.1	13.8	351			
	S.D.	0.3	1.2	21			
Not significantly different from Vehicle 0 mg/kg							

Table 6 - 2		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. :	
		Coagulation tests		Stage : End of dosing period		Species : Rat	
		Sex : Female					
		PT		APTT		FIB	
Test article		s		s		mg/dL	
Dose							
Vehicle	n	4	4	4			
	Mean	9.0	14.2	313			
	S.D.	0.2	0.6	6			
BK1	n	5	5	5			
	Mean	8.9	13.6	331			
	S.D.	0.3	0.8	30			
BK2	n	5	5	5			
	Mean	9.0	13.5	328			
	S.D.	0.6	1.3	37			
BK2	n	5	5	5			
	Mean	7.2	15.8	406			
	S.D.	0.7	0.9	33			
		DT **		DT *			
PA	n	5	5	5			
	Mean	7.8	14.5	393			
	S.D.	1.0	1.0	79			
		DT *		DT *			
Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05, ** P<0.01							
DT : Dunnett test (two-side)							

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No. :											
Blood chemistry		Stage : End of dosing period										Species : Rat									
Sex : Male		AST		ALT		LDH		ALP		r-GTP		T-CHO		TG		PL		T-BIL		GLU	
Test article Dose		IU/L		IU/L		IU/L		IU/L		IU/L		mg/dL		mg/dL		mg/dL		mg/dL		mg/dL	
Vehicle 0 mg/kg	n	4		4		4		4		4		4		4		4		4		4	
	Mean	78		35		103		978		1		95		73		139		0.1		92	
	S.D.	6		9		11		79		1		8		49		17		0.0		11	
BK1 1200 mg/kg	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5		5	
	Mean	71		39		92		803		0		89		59		135		0.1		119	
	S.D.	6		6		9		220		1		10		23		14		0.0		18	
BK2 360 mg/kg	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5		5	
	Mean	73		44		85		1093		0		104		74		150		0.1		91	
	S.D.	3		7		6		90		1		18		19		20		0.0		3	
BK2 1200 mg/kg	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5		5	
	Mean	81		38		98		1038		0		103		64		146		0.1		108	
	S.D.	8		4		14		201		0		23		25		25		0.0		10	
PA 8.52 mg/kg	n	5		5		5		5		5		5		5		5		5		5	
	Mean	70		31		96		865		1		103		75		148		0.1		109	
	S.D.	4		5		12		158		1		9		15		13		0.0		18	
																		EF			

Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05

DT : Dunnett test (two-side)

EF : The group mean is the same and unbiased variance 0 for all groups. All data of all groups are same.

Table 7 - 2

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : XXXXXXXXXX

Blood chemistry Sex : Male		Stage : End of dosing period										Species : Rat		
												TP	ALB	A/G
		Sex : Male												
Test article Dose	n	BUN	CRNN	Na	K	Cl	Ca	P						
		mg/dL	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	g/dL	g/dL	g/dL	
Vehicle 0 mg/kg	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Mean	12	0.16	145	3.6	104	10.4	8.9	5.9	2.7	0.9			
	S.D.	2	0.02	1	0.2	1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1			
BK1 1200 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean	12	0.15	145	3.7	103	10.4	8.7	5.9	2.8	0.9			
	S.D.	2	0.03	1	0.2	2	0.1	0.3	0.1	0.1	0.0			
BK2 360 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean	16	0.16	145	3.8	105	10.6	8.8	5.9	2.7	0.8			
	S.D.	3	0.02	1	0.3	1	0.2	0.5	0.1	0.1	0.0			
BK2 1200 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean	12	0.19	145	3.4	106	10.4	9.2	5.9	2.7	0.9			
	S.D.	3	0.04	2	0.4	3	0.3	0.8	0.1	0.1	0.0			
PA 8.52 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Mean	11	0.17	145	3.8	104	10.2	9.1	5.8	2.7	0.9			
	S.D.	2	0.01	1	0.3	1	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1			
Not significantly different from Vehicle 0 mg/kg														

Not significantly different from Vehicle 0 mg/kg

Table 7 - 3

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : [REDACTED]

Blood chemistry		Stage : End of dosing period										Species : Rat	
Sex : Female		AST	ALT	LDH	ALP	r-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU		
Test article	Dose	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL		
Vehicle	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
	Mean	77	35	112	721	1	79	18	129	0.1	105		
	S.D.	4	11	23	77	1	12	6	16	0.0	8		
BK1	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	Mean	72	28	104	565	0	82	18	122	0.1	104		
	S.D.	5	3	16	64	1	16	9	17	0.0	8		
BK2	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	Mean	74	31	97	724	1	85	26	130	0.1	108		
	S.D.	10	7	19	131	1	11	12	14	0.0	8		
BK2	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	Mean	132	36	424	734	1	100	73	146	0.0	147		
	S.D.	46	11	211	181	0	21	50	31	0.0	34		
PA	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	Mean	93	30	246	754	1	84	50	126	0.0	122		
	S.D.	34	4	185	154	1	24	47	32	0.0	19		
ST *													
Test article	Dose	BUN	CRNN	Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	A/G		
		mg/dL	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL			
Vehicle	n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
	Mean	15	0.21	144	3.6	106	10.1	7.4	5.9	2.9	0.9		
	S.D.	1	0.03	1	0.2	1	0.3	0.4	0.3	0.1	0.1		
BK1	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	Mean	12	0.16	143	3.4	105	10.0	7.5	5.7	2.7	0.9		
	S.D.	1	0.02	1	0.2	1	0.3	0.5	0.2	0.1	0.0		
BK2	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	Mean	14	0.20	144	3.5	105	10.2	7.4	5.9	2.8	0.9		
	S.D.	2	0.04	1	0.4	1	0.2	0.4	0.3	0.1	0.1		
BK2	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	Mean	72	1.09	140	3.5	109	10.1	6.3	5.8	2.5	0.8		
	S.D.	37	0.50	2	0.3	4	0.6	0.9	0.4	0.2	0.1		
PA	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
	Mean	41	0.72	142	3.1	115	9.8	6.1	5.5	2.4	0.8		
	S.D.	31	0.45	1	0.5	4	0.3	0.5	0.3	0.2	0.1		
ST *													

Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05, ** P<0.01

DT : Dunnett test (two-side), ST : Steel test (two-side)

Table 8 - 1 BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Organ weight Sex : Male			Stage : End of dosing period										Species : Rat	
Test article Dose	Body weight g	n	Submandibular lymph node			Thymus			Lung			Liver		
			AB mg	-RL mg	RE %	AB mg	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %	
Vehicle 0 mg/kg	4		4	4		4	4		4	4		4	4	
	225	Mean	118	0.052	540	0.239	1.11	0.49	0.49	6.92	3.07	3.18	3.09	
	14	S.D.	6	0.003	87	0.029	0.04	0.04	0.04	0.49	0.09	0.07	0.16	
BK1 1200 mg/kg	5		5	5		5	5		5	5		5	5	
	239	Mean	84	0.035	635	0.266	1.05	0.44	0.44	7.59	3.18	3.18	3.09	
	16	S.D.	38	0.014	59	0.025	0.11	0.11	DT *	0.55	0.07	0.07	0.16	
BK2 360 mg/kg	5		5	5		5	5		5	5		5	5	
	235	Mean	88	0.037	552	0.234	1.06	0.45	0.45	7.09	3.01	3.01	3.09	
	9	S.D.	14	0.006	104	0.038	0.08	0.02	0.02	0.55	0.17	0.17	0.16	
BK2 1200 mg/kg	5		5	5		5	5		5	5		5	5	
	235	Mean	93	0.040	578	0.245	1.02	0.44	0.44	7.53	3.21	3.21	3.09	
	10	S.D.	33	0.014	144	0.057	0.10	0.03	0.03	0.52	0.11	0.11	0.16	
PA 8.52 mg/kg	5		5	5		5	5		5	5		5	5	
	219	Mean	75	0.034	565	0.258	1.02	0.47	0.47	6.77	3.09	3.09	3.09	
	4	S.D.	24	0.011	128	0.061	0.08	0.03	0.03	0.33	0.16	0.16	0.16	

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight
Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05
DT : Dunnett test (two-side)

Table 8 - 2

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : XXXXXXXXXX

Organ weight Sex : Male		Stage : End of dosing period										Species : Rat			
		Spleen			Cecum-full			Kidney-RL			Axillary lymph node -RL			Testis-RL	
Test article Dose	n	AB g	RE %	4	AB g	RE %	4	AB g	RE %	4	AB mg	RE %	4	AB g	RE %
Vehicle															
0 mg/kg	Mean	0.59	0.26	4	4.09	1.80	4	1.93	0.86	4	54	0.024	4	2.28	1.02
	S.D.	0.05	0.03		1.12	0.41		0.09	0.06		10	0.003		0.10	0.08
BK1															
1200 mg/kg	Mean	0.63	0.27	5	4.64	1.95	5	2.18	0.91	5	65	0.027	5	2.32	0.98
	S.D.	0.06	0.02		0.38	0.19		0.24	0.07		27	0.011		0.23	0.16
BK2															
360 mg/kg	Mean	0.62	0.27	5	4.72	2.01	5	2.07	0.88	5	58	0.025	5	2.39	1.02
	S.D.	0.03	0.02		0.85	0.35		0.19	0.07		12	0.005		0.21	0.07
BK2															
1200 mg/kg	Mean	0.64	0.27	5	4.72	2.01	5	2.37	1.01	5	67	0.029	5	2.28	0.97
	S.D.	0.13	0.05		0.88	0.35		0.23	0.06		20	0.008		0.08	0.05
PA															
8.52 mg/kg	Mean	0.55	0.25	5	3.36	1.53	5	2.08	0.95	5	49	0.022	5	2.29	1.04
	S.D.	0.08	0.03		0.88	0.40		0.10	0.04		13	0.006		0.03	0.02

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight

Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : ** P<0.01

DT : Dunnett test (two-side)

Table 8 - 3 BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : XXXXXXXXXX

Test article Dose	Organ weight Sex : Female		Stage : End of dosing period										Species : Rat	
	Body weight		Submandibular lymph node					Thymus					Liver	
	n	g	AB mg	RE %	DT	AB mg	RE %	DT	AB mg	RE %	DT	AB g	RE %	DT
Vehicle	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	161	161	79	0.049		454	0.283		0.87	0.54		5.02	3.12	
S.D.	5	5	7	0.004		66	0.042		0.05	0.02		0.35	0.21	
BK1	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	172	172	74	0.043		475	0.277		0.90	0.53		5.48	3.19	
S.D.	11	11	13	0.009		51	0.026		0.08	0.03		0.50	0.12	
BK2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	160	160	61	0.039		507	0.317		0.79	0.50		4.93	3.08	
S.D.	10	10	12	0.008		52	0.027		0.06	0.02		0.59	0.28	
BK2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	135	135	67	0.049		310	0.226		0.75	0.55		4.55	3.36	
S.D.	11	11	18	0.012		119	0.075		0.05	0.03		0.41	0.23	
DT *						DT *			DT *					
PA	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	144	144	44	0.030		358	0.246		0.76	0.53		4.54	3.15	
S.D.	16	16	18	0.010		80	0.035		0.05	0.02		0.56	0.26	
DT *			DT **	DT *		DT *			DT *					

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight
 Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05, ** P<0.01
 DT : Dunnett test (two-side)

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No. :					
Organ weight										Species : Rat					
Sex : Female										Stage : End of dosing period					
Test article Dose	Spleen			Cecum-full			Kidney-RL			Axillary lymph node			Ovary-RL		
	AB g	RE %	n	AB g	RE %	n	AB g	RE %	n	AB mg	RE %	n	AB mg	RE %	n
Vehicle 0 mg/kg	0.34 0.03	0.21 0.03	4 4	2.55 1.01	1.58 0.60	4 4	1.37 0.08	0.85 0.03	4 4	47 9	0.029 0.006	4 4	78.4 10.6	0.0488 0.0066	4 4
BK1 1200 mg/kg	0.39 0.04	0.23 0.02	5 5	2.87 0.30	1.68 0.20	5 5	1.53 0.13	0.89 0.02	5 5	47 13	0.027 0.007	5 5	62.0 DT *	0.0362 0.0026	5 4.3
BK2 360 mg/kg	0.37 0.06	0.23 0.03	5 5	2.80 0.78	1.75 0.42	5 5	1.51 0.19	0.94 0.08	5 5	49 18	0.030 0.010	5 5	55.7 DT **	0.0348 0.0033	5 DT *
BK2 1200 mg/kg	0.34 0.07	0.25 0.05	5 5	2.24 0.42	1.66 0.29	5 5	2.22 0.48	1.63 ST *	5 5	36 12	0.026 0.008	5 5	57.8 DT **	0.0434 0.0120	5 5
PA 8.52 mg/kg	0.34 0.04	0.24 0.01	5 5	2.31 0.73	1.58 0.38	5 5	2.01 0.10	1.41 ST *	5 5	35 13	0.025 0.008	5 5	54.6 DT **	0.0377 0.0039	5 DT **
LAB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight Significantly different from Vehicle 0 mg/kg : * P<0.05, ** P<0.01 DT : Dunnett test (two-side), ST : Steel test (two-side)															

Table 9-1 BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats
Gross pathological findings

	Sex:	M	M	M	M	M
Organs	Test article:	Vehicle	BK1	BK2	BK2	PA
Findings	Dose (mg/kg):	0	1200	360	1200	8.52
	Number:	4	5	5	5	5
Kidney						
Large		0	0	0	1	0

M : Male

Table 9-2 BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats
Gross pathological findings

Organs Findings	Sex:	F	F	F	F	F
	Test article:	Vehicle	BK1	BK2	BK2	PA
	Dose (mg/kg): Number:	0 4	1200 5	360 5	1200 5	8.52 5
Kidney						
Discoloration, pale		0	0	0	5	5
Large		0	0	0	4	5
Lung (bronchus)						
Focus, dark red		0	0	0	1	0
Thymus						
Small		0	0	0	3	0

F : Female

Table 10-1 BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats
Histopathological findings

Organs Findings	Sex:	M	M	M	M	M
	Test article:	Vehicle	BK1	BK2	BK2	PA
	Dose (mg/kg):	0	1200	360	1200	8.52
	Number:	4	5	5	5	5
Kidney						
Number examined		4	5	5	5	5
Not remarkable		4	5	5	0	1
Degeneration, tubule, proximal		0	0	0	5	4
minimal		0	0	0	3	4
mild		0	0	0	2	0
Necrosis, tubule, proximal		0	0	0	5	1
minimal		0	0	0	5	1
Regeneration, tubule, proximal		0	0	0	2	0
mild		0	0	0	2	0
Infiltrate, interstitium		0	0	0	1	0
minimal		0	0	0	1	0
Karyomegaly, tubule, proximal		0	0	0	1	0
minimal		0	0	0	1	0

M : Male

Table 10-2 BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats
Histopathological findings

Organs	Sex:	F	F	F	F	F
Findings	Test article:	Vehicle	BK1	BK2	BK2	PA
	Dose (mg/kg):	0	1200	360	1200	8.52
	Number:	4	5	5	5	5
Kidney						
Number examined		4	5	5	5	5
Not remarkable		4	5	0	0	0
Dilatation, tubule, proximal		0	0	0	4	0
minimal		0	0	0	2	0
mild		0	0	0	2	0
Degeneration, tubule, proximal		0	0	5	5	5
minimal		0	0	5	0	0
mild		0	0	0	0	2
moderate		0	0	0	1	2
severe		0	0	0	4	1
Necrosis, tubule, proximal		0	0	2	5	5
minimal		0	0	2	0	1
mild		0	0	0	1	3
moderate		0	0	0	4	1
Regeneration, tubule, proximal		0	0	0	5	5
mild		0	0	0	1	5
moderate		0	0	0	4	0
Cast, hyaline		0	0	0	4	3
minimal		0	0	0	4	3
Infiltrate, interstitium		0	0	0	5	5
minimal		0	0	0	5	5
Karyomegaly, tubule, proximal		0	0	0	5	5
minimal		0	0	0	1	2
mild		0	0	0	4	3
Ovary						
Number examined		4	5	5	5	5
Not remarkable		4	5	5	5	5
Uterus						
Number examined		4	5	5	5	5
Not remarkable		4	5	5	3	3
Atrophy		0	0	0	2	2
minimal		0	0	0	2	2
Vagina						
Number examined		4	5	5	5	5
Not remarkable		4	4	5	4	4
Mucification, increased, epithelium		0	1	0	1	0
minimal		0	1	0	1	0
Atrophy, epithelium		0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	1

F : Female

Appendix 1 - 1

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. XXXXXXXXXX

Individual clinical sign		Period : Administration Day 1-8														Species : Rat					
Sex : Male		Dose : Vehicle 0 mg/kg																			
Animal No.	Clinical signs	Day 1			2			3			4			5			6				
		Time	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30				
1001	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
1002	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
1003	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
1004	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Animal No.	Clinical signs	Day 7				8															
		Time	10	20	30	40															
1001	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
1002	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
1003	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
1004	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy																					

Appendix 1 - 2

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. XXXXXXXXXX

Individual clinical sign		Period : Administration Day 1-8												Species : Rat					
Sex : Male		Dose : BK1 1200 mg/kg																	
Animal No.	Clinical signs	Day 1		2			3			4			5			6			
		Time		10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	
2001	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2002	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2003	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2004	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2005	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Animal No.	Clinical signs	Day 7		8															
		Time		10	20	30	40												
2001	No abnormality	-	-	-	-	-	-												
2002	No abnormality	-	-	-	-	-	-												
2003	No abnormality	-	-	-	-	-	-												
2004	No abnormality	-	-	-	-	-	-												
2005	No abnormality	-	-	-	-	-	-												
Administration) 10 : Predose, 20 : immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy																			

Appendix 1 - 3

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. XXXXXXXXXX

Individual clinical sign		Period : Administration Day 1-8														Species : Rat					
Sex : Male		Dose : BK2 360 mg/kg																			
Animal No.	Clinical signs	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6		Day 7		Day 8					
		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time					
3001	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Animal No.	Clinical signs	Day 7		Day 8																	
		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time					
3001	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy

Appendix 1 - 4

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : [REDACTED]

Individual clinical sign		Period : Administration Day 1-8														Species : Rat	
Sex : Male		Dose : BK2 1200 mg/kg															
Animal No.	Clinical signs	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6					
		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time	
4001	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4002	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4003	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4004	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4005	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Animal No.	Clinical signs	Day 7		Day 8													
		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time	
4001	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4002	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4003	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4004	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4005	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy

Appendix 1 - 5

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. XXXXXXXXXX

Individual clinical sign		Period : Administration Day 1-8																			
Sex : Male		Dose : PA 8.52 mg/kg																			
Animal No.	Clinical signs	Day 1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time	
5001	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5002	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5003	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5004	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5005	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Animal No.	Clinical signs	Day 7		8		9		10		11		12		13		14		15		16	
		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time		Time	
5001	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5002	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5003	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5004	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5005	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy

Appendix 1 - 6	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats	Study No. :																	
Individual clinical sign		Period : Administration Day 1-8																	
Sex : Female		Dose : Vehicle 0 mg/kg																	
Animal No.	Clinical signs	Species : Rat																	
		Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6		Day 7		Day 8			
		Time	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30		
		1101	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		1102	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1103	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
1104	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Animal No.		Day 7		Day 8															
Animal No.	Clinical signs	Time		10	20	30	40												
		1101	No abnormality	-	-	-	-												
		1102	No abnormality	-	-	-	-												
		1103	No abnormality	-	-	-	-												
1104	No abnormality	-	-	-	-														
Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy																			

Appendix 1 - 7		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No. : XXXXXXXXXX	
Individual clinical sign		Period : Administration Day 1-8										Species : Rat	
Sex : Female		Dose : BK1 1200 mg/kg											
Animal No.	Clinical signs	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6	
		Time		Time		Time		Time		Time		Time	
2101	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Animal No.	Clinical signs	Day 7		Day 8									
		Time		Time		Time		Time		Time		Time	
2101	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy													

Individual clinical sign		Period : Administration Day 1-8																		Species : Rat	
Sex : Female		Dose : BK2 360 mg/kg																		6	
Animal No.	Clinical signs	Day 1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
		Time	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10
3101	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3102	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3103	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3104	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3105	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Animal No.	Clinical signs	Day 7		8		9		10		11		12		13		14		15		16	
		Time	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10
3101	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3102	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3103	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3104	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3105	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats														Study No. 3							
Individual clinical sign Sex : Female		Period : Administration Day 1-8														Species : Rat					
		Dose : BK2 1200 mg/kg																			
		Day 1		2		3		4		5		6									
Animal No.	Clinical signs	Time	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30				
4101	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
4102	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
4103	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
4104	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
4105	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Animal No.	Clinical signs	Day	7	8																	
4101	No abnormality	Time <td>10</td> <td>20</td> <td>30</td> <td>40</td> <td colspan="11"></td>	10	20	30	40															
4102	No abnormality	-	-	-	-	-															
4103	No abnormality	-	-	-	-	-															
4104	No abnormality	-	-	-	-	-															
4105	No abnormality	-	-	-	-	-															
Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy																					

Appendix 1 - 10

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. XXXXXXXXXX

Individual clinical sign		Period : Administration Day 1-8														Species : Rat					
Sex : Female		Dose : PA 8.52 mg/kg																			
Animal No.	Clinical signs	Day 1			2			3			4			5			6				
		Time	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30	10	20	30				
5101	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5102	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5103	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5104	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5105	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Animal No.	Clinical signs	Day 7			8																
		Time	10	20	30	40															
5101	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5102	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5103	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5104	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5105	No abnormality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy																					

Administration)10 : Predose, 20 : Immediately postdose, 30 : 1h to 3h postdose, 40 : Day of necropsy

Appendix 2 - 1

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : XXXXXXXXXX

Animal No.	Individual body weight				Body weight gain	Unit : g	Species : Rat
	Sex : Male						
	/Day						
	1	3	7				
1001	194	209	240		46		
1002	185	201	232		47		
1003	197	211	238		41		
1004	207	224	261		54		
n	4	4	4		4		
Mean	196	211	243		47		
S.D.	9	10	13		5		

Appendix 2 - 2		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. XXXXXXXXXX	
		Individual body weight		Period : Administration Day 1-8		Unit : g	
		Sex : Male		Dose : BK1 1200 mg/kg		Species : Rat	
		/Day		Body weight			
Animal No.		1	3	7	gain		
2001		217	243	281	64		
2002		213	231	259	46		
2003		194	214	241	47		
2004		205	223	259	54		
2005		197	215	249	52		
n		5	5	5	5		
Mean		205	225	258	53		
S.D.		10	12	15	7		

Appendix 2 - 3		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. XXXXXXXXXX	
		Individual body weight		Period : Administration Day 1-8		Unit : g	
		Sex : Male		Dose : BK2 360 mg/kg		Species : Rat	
		/Day		Body weight			
Animal No.		1	3	7	gain		
3001		192	205	234	42		
3002		201	217	254	53		
3003		199	220	250	51		
3004		205	221	255	50		
3005		208	228	265	57		
n		5	5	5	5		
Mean		201	218	252	51		
S.D.		6	8	11	6		

Appendix 2 - 4		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. XXXXXXXXXX	
		Individual body weight		Period : Administration Day 1-8			
Animal No.	Sex : Male		Dose : BK2 1200 mg/kg		Unit : g		Species : Rat
	/Day						
	1	3	7	Body weight gain			
4001	208	226	254	46			
4002	192	209	242	50			
4003	211	229	261	50			
4004	220	240	264	44			
4005	201	219	253	52			
n	5	5	5	5			
Mean	206	225	255	48			
S.D.	11	12	9	3			

Appendix 2 - 5		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No.		
		Individual body weight			Period : Administration Day 1-8				
		Sex : Male			Dose : PA 8.52 mg/kg		Unit : g Species : Rat		
		/Day							
Animal No.	1	3	7	Body weight gain					
5001	187	203	232	45					
5002	190	207	236	46					
5003	195	207	237	42					
5004	194	214	244	50					
5005	199	213	241	42					
n	5	5	5	5					
Mean	193	209	238	45					
S.D.	5	5	5	3					

Appendix 2 - 6		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. :	
		Individual body weight		Period : Administration Day 1-8			
		Sex : Female		Dose : Vehicle 0 mg/kg		Unit : g	
		/Day		Body weight		Species : Rat	
		1		3		7	
Animal No.						gain	
1101		167		166		172	
						5	
1102		153		157		171	
						18	
1103		144		157		172	
						28	
1104		151		157		167	
						16	
n		4		4		4	
Mean		154		159		171	
						17	
S.D.		10		5		2	
						9	

Appendix 2 - 7				BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. :	
Individual body weight				Period : Administration Day 1-8				Unit : g	
Sex : Female				Dose : BK1 1200 mg/kg				Species : Rat	
Animal No.	/Day			Body weight			n	Mean	S.D.
	1	3	7	gain					
2101	157	173	192	35			5	157	8
2102	155	154	166	11			5	164	10
2103	171	174	195	24			5	181	12
2104	152	155	173	21			5	23	9
2105	151	163	177	26			5		

Appendix 2 – 8		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. XXXXXXXXXX	
		Individual body weight		Period : Administration Day 1-8			
		Sex : Female		Dose : BK2 360 mg/kg		Unit : g	
		/Day		Body weight		Species : Rat	
Animal No.		1	3	7	gain		
3101		143	149	160	17		
3102		158	161	180	22		
3103		156	167	187	31		
3104		150	159	163	13		
3105		152	147	164	12		
n		5	5	5	5		
Mean		152	157	171	19		
S.D.		6	8	12	8		

Appendix 2 - 9		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : [REDACTED]	
Animal No.		Individual body weight		Period : Administration Day 1-8		Unit : g	
Sex : Female		Dose : BK2 1200 mg/kg		Species : Rat			
/Day		Body weight					
		1	3	7	gain		
4101		158	157	155	-3		
4102		158	160	147	-11		
4103		143	134	124	-19		
4104		172	162	150	-22		
4105		161	165	144	-17		
n		5	5	5	5		
Mean		158	156	144	-14		
S.D.		10	12	12	8		

Appendix 2 - 10	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No. : [REDACTED]
Individual body weight			Period : Administration Day 1-8		Unit : g	Species : Rat
Sex : Female			Dose : PA 8.52 mg/kg			
Animal No.	/Day			Body weight		
	1	3	7	gain		
5101	154	157	136	-18		
5102	158	152	130	-28		
5103	154	155	151	-3		
5104	164	169	172	8		
5105	165	171	156	-9		
n	5	5	5	5		
Mean	159	161	149	-10		
S.D.	5	9	17	14		

Appendix 3 - 1		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. :	
		Individual food consumption		Period : Administration Day 1-8		Unit : g	Species : Rat
		Sex : Male		Dose : Vehicle 0 mg/kg			
		/Day					
Animal No.		1	3	7			
1001		21	21	24			
1002							
1003		23	24	25			
1004							
n		2	2	2			
Mean		22	23	25			
S.D.		1	2	1			

Appendix 3 - 2		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : XXXXXXXXXX	
		Individual food consumption		Period : Administration Day 1-8			
		Sex : Male		Dose : BK1 1200 mg/kg		Unit : g	
		/Day				Species : Rat	
Animal No.		1	3	7			
2001		25	25	28			
2002							
2003		23	25	26			
2004							
2005		23	24	26			
n		3	3	3			
Mean		24	25	27			
S.D.		1	1	1			

Appendix 3 - 3

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : [REDACTED]

Animal No.	Individual food consumption				Period : Administration Day 1-8 Dose : BK2 360 mg/kg	Unit : g	Species : Rat
	Sex : Male /Day	1	3	7			
3001		23	21	25			
3002							
3003		24	24	26			
3004							
3005		25	24	26			
n		3	3	3			
Mean		24	23	26			
S.D.		1	2	1			

Appendix 3 - 4		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : XXXXXXXXXX	
		Individual food consumption		Period : Administration Day 1-8			
		Sex : Male		Dose : BK2 1200 mg/kg			
		/Day				Unit : g	
Animal No.		1		3		7	
4001		23		24		26	
4002							
4003		25		25		26	
4004							
4005		22		24		26	
n		3		3		3	
Mean		23		24		26	
S.D.		2		1		0	

Appendix 3 - 5		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : XXXXXXXXXX	
		Individual food consumption		Period : Administration Day 1-8			
		Sex : Male		Dose : PA 8.52 mg/kg			
		/Day				Unit : g	
		1		3		7	
Animal No.		1	21	21	23		Species : Rat
5001							
5002							
5003			22	22	25		
5004							
5005			23	21	23		
n			3	3	3		
Mean			22	21	24		
S.D.			1	1	1		

Appendix 3 - 6		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. XXXXXXXXXX	
		Individual food consumption		Period : Administration Day 1-8			
		Sex : Female		Dose : Vehicle 0 mg/kg			
		/Day				Unit : g	
Animal No.		1	3	7		Species : Rat	
1101		18	16	16			
1102							
1103		15	16	18			
1104							
n		2	2	2			
Mean		17	16	17			
S.D.		2	0	1			

Appendix 3 - 7		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : XXXXXXXXXX	
		Individual food consumption		Period : Administration Day 1-8			
		Sex : Female		Dose : BK1 1200 mg/kg			
		/Day				Unit : g	
						Species : Rat	
Animal No.		1	3	7			
2101		16	17	19			
2102							
2103		17	17	19			
2104							
2105		15	18	20			
n		3	3	3			
Mean		16	17	19			
S.D.		1	1	1			

Appendix 3 - 8	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. [REDACTED]	
	Individual food consumption		Period : Administration Day 1-8			
	Sex : Female		Dose : BK2 360 mg/kg			
	/Day		Unit : g		Species : Rat	
Animal No.	1	3	7			
3101	16	15	17			
3102						
3103	16	17	18			
3104						
3105	16	13	16			
n	3	3	3			
Mean	16	15	17			
S.D.	0	2	1			

Appendix 3 - 9

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. :

Animal No.	Individual food consumption				Period : Administration Day 1-8	Dose : BK2 1200 mg/kg	Unit : g	Species : Rat
	Sex : Female							
	/Day							
4101	1	3	7					
4102	16	15	10					
4103	18	13	8					
4104								
4105	18	17	10					
n	3	3	3					
Mean	17	15	9					
S.D.	1	2	1					

Appendix 3 - 10		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No.	
		Individual food consumption		Period : Administration Day 1-8		Unit : g	Species : Rat
		Sex : Female		Dose : PA 8.52 mg/kg			
		/Day					
Animal No.		1	3	7			
5101		18	15	10			
5102							
5103		18	16	14			
5104							
5105		16	16	11			
n		3	3	3			
Mean		17	16	12			
S.D.		1	1	2			

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No.
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period								
Sex : Male		Dose : Vehicle 0 mg/kg								
pH		Protein	Ketones	Glucose	Occult blood	Urobilinogen	Bilirubin	Species : Rat		
Animal No.										
1001		8.5	1+	1+	-	-	+/-	1+		
1002		8.5	1+	+/-	-	-	+/-	-		
1003		8.5	+/-	-	-	-	+/-	-		
1004		8.0	1+	1+	-	-	+/-	-		
n		4	4	4	4	4	4	4		

Appendix 4 - 2		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No. :	
		Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period			Species : Rat	
		Sex : Male		Dose : Vehicle 0 mg/kg				
		Osmotic pressure						
		mOsm/kg						
				U-Na	U-K	U-Cl		
				mmol/day	mmol/day	mmol/day		
Animal No.								
1001		1278		0.6	1.9	0.9		
1002		MV		...	...	...		
1003		1282		0.6	1.6	1.0		
1004		1466		0.5	1.2	0.8		
n		3		3	3	3		
Mean		1342		0.6	1.6	0.9		
S.D.		107		0.1	0.4	0.1		
MV : Missing Value								
... : Impossible to calculate								

Animal No.	Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period				Species : Rat		
	Sex : Male		Dose : Vehicle 0 mg/kg						
	Color	RBC	WBC	Squamous epithelial cells	Small round epithelial cells	Cast	Crystal phosphate salts	Crystal calcium oxalate	
1001	Y	-	-	+/-	-	-	-	-	
1002	Y	-	-	+/-	-	-	-	-	
1003	Y	-	-	+/-	-	-	-	-	
1004	Y	-	-	+/-	-	-	-	-	
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4

Appendix 4 - 4	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats			Study No. :
	Urinalysis	Stage : Week 1 of dosing period		Species : Rat
	Sex : Male	Dose : Vehicle 0 mg/kg		
	Urine volume			
Animal No.				
1001	mL	5.2		
1002		1.5		
1003		5.0		
1004		3.4		
n		4		
Mean		3.8		
S.D.		1.7		

Appendix 4 - 5		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats							Study No.	
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period								
Sex : Male		Dose : BK1 1200 mg/kg								
pH		Protein		Ketones	Glucose	Occult blood		Urobilinogen	Bilirubin	Species : Rat
Animal No.										
2001		8.0		+/-	-	-	+		+	-
2002		8.5		1+	-	-	+		+	-
2003		8.5		1+	+/-	-	+		+	-
2004		8.5		2+	1+	-	+		+	1+
2005		7.0		1+	+/-	-	+		+	-
n		5		5	5	5	5		5	5

Appendix 4 - 6				BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. :	
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period						Species : Rat	
Sex : Male		Dose : BK1 1200 mg/kg							
Animal No.	Osmotic pressure mOsm/kg	U-Na		U-K		U-Cl			
		mmol/day	mmol/day	mmol/day	mmol/day	mmol/day	mmol/day		
2001	1678	1.7	4.0	2.1	2.5				
2002	2886	0.8	2.1	1.6					
2003	1142	1.0	2.5	1.7					
2004	2848	0.7	2.0	1.2					
2005	1912	0.8	2.2	1.4					
n	5	5	5	5					
Mean	2093	1.0	2.6	1.7					
S.D.	760	0.4	0.8	0.5					

Appendix 4 - 7		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No.
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period								Species : Rat		
Sex : Male		Dose : BK1 1200 mg/kg										
Animal No.	Color	RBC	WBC	Squamous epithelial cells	Small round epithelial cells	Cast	Crystal phosphate salts	Crystal calcium oxalate				
2001	Y	-	-	-	+/-	-	-	-				
2002	Y	-	-	-	+/-	-	-	-				
2003	Y	-	-	-	+/-	-	-	-				
2004	Y	-	-	-	+/-	-	-	-				
2005	Y	-	-	-	+/-	-	-	-				
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5			

Appendix 4 - 8		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats		Study No. : XXXXXXXXXX	
		Urinalysis	Stage : Week 1 of dosing period		
		Sex : Male	Dose : BK1 1200 mg/kg		
		Urine volume		Species : Rat	
Animal No.		mL			
2001		9.3			
2002		2.9			
2003		9.0			
2004		2.8			
2005		4.3			
n		5			
Mean		5.7			
S.D.		3.2			

Appendix 4 - 9		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : XXXXXXXXXX	
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period		Species : Rat			
Sex : Male		Dose : BK2 360 mg/kg					
	pH	Protein	Ketones	Glucose	Occult blood	Urobilinogen	Bilirubin
Animal No.							
3001	8.5	1+	1+	-	-	+/	1+
3002	8.5	1+	1+	-	-	+/	-
3003	8.5	1+	+/	-	-	+/	-
3004	8.5	1+	1+	-	-	+/	-
3005	8.5	+/	+/	-	-	+/	-
n	5	5	5	5	5	5	5

Appendix 4 - 10		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. XXXXXXXXXX	
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period				Species : Rat	
Sex : Male		Dose : BK2 360 mg/kg					
Osmotic pressure		U-Na		U-K		U-Cl	
mOsm/kg		mmol/day		mmol/day		mmol/day	
Animal No.							
3001	1556	1.1	2.6	1.6			
3002	1394	0.9	2.5	1.4			
3003	1650	0.7	1.9	1.4			
3004	2072	1.0	2.6	1.8			
3005	1922	1.2	3.5	2.2			
n	5	5	5	5			
Mean	1719	1.0	2.6	1.7			
S.D.	275	0.2	0.6	0.3			

Appendix 4 - 11							BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats		Study No. [REDACTED]	
Animal No.	Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period				Species : Rat			
	Sex : Male	Color	RBC	WBC	Squamous epithelial cells	Dose : BK2 360 mg/kg		Crystal phosphate salts	Crystal calcium oxalate	
						Small round epithelial cells	Cast			
3001	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	Y	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-
3003	Y	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-
3004	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	Y	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Appendix 4 - 12	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats			Study No.
	Urinalysis	Stage : Week 1 of dosing period		
	Sex : Male	Dose : BK2 360 mg/kg		
	Urine volume	Species : Rat		
	Animal No.	mL		
	3001	6.8		
	3002	6.6		
	3003	4.6		
	3004	5.0		
	3005	6.8		
	n	5		
	Mean	6.0		
	S.D.	1.1		

Appendix 4 - 13		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats						Study No. :	
Animal No.	Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period					Species : Rat	
	Sex : Male	pH	Protein	Ketones	Glucose	Occult blood	Urobilinogen		
4001		8.0	+/-	-	-	-	+/-	-	
4002		8.5	+/-	+/-	-	-	+/-	-	
4003		7.5	1+	+/-	-	-	+/-	-	
4004		8.5	2+	1+	-	-	+/-	1+	
4005		8.5	2+	1+	-	-	+/-	1+	
n		5	5	5	5	5	5	5	

Appendix 4 - 14		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. XXXXXXXXXX	
		Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period			
		Sex : Male		Dose : BK2 1200 mg/kg		Species : Rat	
		Osmotic pressure mOsm/kg		U-Na	U-K	U-Cl	
Animal No.			mmol/day	mmol/day	mmol/day		
4001		1294	0.9	2.3	1.3		
4002		1116	1.0	2.2	1.4		
4003		1340	0.7	2.6	1.6		
4004		1536	1.0	2.2	1.4		
4005		2160	1.0	2.4	1.6		
n		5	5	5	5		
Mean		1489	0.9	2.3	1.5		
S.D.		404	0.1	0.2	0.1		

Appendix 4 – 15		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No. : XXXXXXXXXX		
Urinalysis		Sex : Male		Stage : Week 1 of dosing period			Species : Rat		
Color		RBC	WBC	Squamous epithelial cells	Small round epithelial cells	Cast	Crystal phosphate salts	Crystal calcium oxalate	
Animal No.									
4001	Y	-	-	-	+/-	-	-	-	-
4002	Y	-	-	-	+/-	-	-	-	-
4003	Y	-	-	-	+/-	-	1+	-	-
4004	Y	-	-	-	+/-	-	-	-	-
4005	Y	-	-	-	+/-	-	-	-	-
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Appendix 4 - 16	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats			Study No. :
	Urinalysis	Stage : Week 1 of dosing period		Species : Rat
	Sex : Male	Dose : BK2 1200 mg/kg		
	Urine volume			
Animal No.	mL			
4001	6.8			
4002	7.8			
4003	7.5			
4004	5.8			
4005	4.4			
n	5			
Mean	6.5			
S.D.	1.4			

Appendix 4 – 17	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats						Study No. XXXXXXXXXX
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period					
Sex : Male		Dose : PA 8.52 mg/kg					Species : Rat
	pH	Protein	Ketones	Glucose	Occult blood	Urobilinogen	Bilirubin
Animal No.							
5001	7.0	-	-	-	-	+	-
5002	7.5	+	-	-	-	+	-
5003	8.5	2+	1+	-	-	+	1+
5004	8.5	+	-	-	-	+	-
5005	8.0	1+	-	-	-	+	-
n	5	5	5	5	5	5	5

Appendix 4 - 18		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats			Study No. : [REDACTED]	
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period			Species : Rat	
Sex : Male		Dose : PA 8.52 mg/kg				
Animal No.	Osmotic pressure mOsm/kg	U-Na mmol/day	U-K mmol/day	U-Cl mmol/day		
5001	1160	0.9	2.7	1.6		
5002	2474	1.1	2.6	1.7		
5003	MV	...	...	...		
5004	2070	1.1	3.0	1.9		
5005	1776	1.3	3.4	2.2		
n	4	4	4	4		
Mean	1870	1.1	2.9	1.9		
S.D.	553	0.2	0.4	0.3		
MV : Missing Value						
... : Impossible to calculate						

Appendix 4 - 19		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats						Study No.	
Animal No.	Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period				Species : Rat		
	Sex : Male	Color	RBC	WBC	Squamous epithelial cells	Small round epithelial cells	Cast	Crystal phosphate salts	Crystal calcium oxalate
5001		Y	-	-	-	+/-	-	-	-
5002		Y	-	-	-	+/-	-	-	-
5003		Y	-	-	-	+/-	-	-	-
5004		Y	-	-	-	+/-	-	-	-
5005		Y	-	-	-	+/-	-	-	-
n		5	5	5	5	5	5	5	5

Appendix 4 - 20	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats			Study No. :
	Urinalysis	Stage : Week 1 of dosing period		
	Sex : Male	Dose : PA 8.52 mg/kg		Species : Rat
	Urine volume			
Animal No.	ml			
5001	8.7			
5002	4.2			
5003	2.1			
5004	5.7			
5005	7.4			
n	5			
Mean	5.6			
S.D.	2.6			

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No.
Appendix 4 - 21	Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period							Species : Rat
	Sex : Female	pH	Protein	Ketones	Glucose	Occult blood	Urobilinogen	Bilirubin		
Animal No.										
1101		6.0	-	-	-	-	+/-	-		
1102		7.0	-	-	-	-	+/-	-		
1103		7.0	-	-	-	-	+/-	-		
1104		8.5	-	-	-	-	+/-	-		
n		4	4	4	4	4	4	4		

Appendix 4 - 22	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats	Study No. :		
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period		
Sex : Female		Dose : Vehicle 0 mg/kg		
		Species : Rat		
Animal No.	Osmotic pressure mOsm/kg	U-Na mmol/day	U-K mmol/day	U-Cl mmol/day
1101	2094	0.8	1.7	1.1
1102	MV	...	...	...
1103	2402	0.6	1.8	1.2
1104	1144	0.6	1.5	1.0
n	3	3	3	3
Mean	1880	0.7	1.7	1.1
S.D.	656	0.1	0.2	0.1
MV : Missing Value				
... : Impossible to calculate				

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats											Study No.
Animal No.	Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period								Species : Rat
	Sex : Female	Color	RBC	WBC	Squamous epithelial cells	Small round epithelial cells	Cast	Crystal phosphate salts	Crystal calcium oxalate		
										Dose : Vehicle 0 mg/kg	
1101	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1102	Y	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-	
1103	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1104	Y	-	-	-	+/-	-	-	-	-	-	
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	

Appendix 4 - 24	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats			Study No. :
	Stage : Week 1 of dosing period Dose : Vehicle 0 mg/kg			
Urinalysis		Species : Rat		
Sex : Female				
Urine volume				
Animal No.	mL			
1101	3.7			
1102	1.5			
1103	3.2			
1104	6.2			
n	4			
Mean	3.7			
S.D.	1.9			

Appendix 4 - 25		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No. : XXXXXXXXXX	
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period					Species : Rat	
Sex : Female		Dose : BK1 1200 mg/kg						
Animal No.	pH	Protein	Ketones	Glucose	Occult blood	Urobilinogen	Bilirubin	
2101	8.5	+/-	-	-	-	+/-	-	
2102	6.5	-	-	-	-	+/-	-	
2103	8.0	-	-	-	-	+/-	-	
2104	7.0	+/-	-	-	-	+/-	-	
2105	8.0	1+	+/-	-	+/-	+/-	1+	
n	5	5	5	5	5	5	5	

Appendix 4 - 26		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : [REDACTED]	
		Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period		Species : Rat	
		Sex : Female		Dose : BK1 1200 mg/kg			
		Osmotic pressure					
		mOsm/kg					
		U-Na		U-K		U-Cl	
		mmol/day		mmol/day		mmol/day	
Animal No.							
2101		996		0.6		1.8	
2102		1528		0.7		1.5	
2103		2076		0.9		1.8	
2104		MV		...		...	
2105		1798		0.3		1.1	
n		4		4		4	
Mean		1600		0.6		1.6	
S.D.		460		0.3		0.3	
MV : Missing Value							
... : Impossible to calculate							

Appendix 4 - 27										BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No. [REDACTED]																																																	
Urinalysis										Stage : Week 1 of dosing period																																																											
Sex : Female										Dose : BK1 1200 mg/kg																																																											
Color										Small round epithelial cells										Cast																																																	
RBC										WBC										Squamous epithelial cells																																																	
Crystal phosphate salts										Crystal calcium oxalate										Species : Rat																																																	
Animal No.																																																																					
2101										Y										+/-										-										-										-																			
2102										Y										-										-										-										-										-									
2103										Y										-										-										-										-										+/-									
2104										Y										-										-										-										-										-									
2105										Y										-										-										-										-										-									
n										5										5										5										5										5										5									

Appendix 4 - 28	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats		Study No. : [REDACTED]
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period	
Sex : Female		Dose : BK1 1200 mg/kg	
Urine volume		Species : Rat	
Animal No.	mL		
2101	8.2		
2102	4.7		
2103	3.9		
2104	1.6		
2105	2.8		
n	5		
Mean	4.2		
S.D.	2.5		

Appendix 4 - 29		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No. : XXXXXXXXXX	
Urinalysis		Sex : Female		Stage : Week 1 of dosing period		Species : Rat		
pH		Dose : BK2 360 mg/kg		Occult blood		Urobilinogen		
Protein		Glucose		Ketones		Bilirubin		
Animal No.								
3101		7.0		-		-		
3102		7.0		+/-		+/-		
3103		8.0		-		-		
3104		8.0		-		-		
3105		8.0		+/-		+/-		
n		5		5		5		5

Appendix 4 - 30

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. :

Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period		Species : Rat
Sex : Female	Dose : BK2 360 mg/kg	U-Na	U-K	
Osmotic pressure	mmol/day	mmol/day	mmol/day	U-Cl
Animal No.	mmol/day	mmol/day	mmol/day	mmol/day
3101	1100	0.4	1.2	0.8
3102	2118	0.5	1.2	0.8
3103	1442	0.5	1.8	1.1
3104	972	0.9	2.1	1.4
3105	MV	...	...	...
n	4	4	4	4
Mean	1408	0.6	1.6	1.0
S.D.	513	0.2	0.5	0.3
MV : Missing Value				
... : Impossible to calculate				

Appendix 4 - 31										BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats	Study No. :
Urinalysis										Stage : Week 1 of dosing period	Species : Rat
Sex : Female										Dose : BK2 360 mg/kg	
Animal No.	Color	RBC	WBC	Squamous epithelial cells	Small round epithelial cells	Cast	Crystal phosphate salts	Crystal calcium oxalate			
3101	Y	-	-	-	-	-	-	-	-		
3102	Y	-	-	+/-	-	-	-	-	-		
3103	Y	-	-	+/-	-	-	-	-	-		
3104	Y	-	-	+/-	-	-	-	-	-		
3105	Y	-	-	+/-	-	-	-	-	-		
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5		

Appendix 4 - 32	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats		Study No. :
Urinalysis	Stage : Week 1 of dosing period	Species : Rat	
Sex : Female	Dose : BK2 360 mg/kg		
Urine volume			
Animal No.	mL		
3101	5.1		
3102	2.4		
3103	5.2		
3104	10.5		
3105	1.1		
n	5		
Mean	4.9		
S.D.	3.6		

Appendix 4 - 33				BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. :	
Animal No.	Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period				Species : Rat		
	Sex : Female	pH	Protein	Ketones	Glucose	Dose : BK2 1200 mg/kg			
						Occult blood	Urobilinogen	Bilirubin	
4101		6.5	3+	+/	4+	1+	+/	-	
4102		8.0	2+	-	4+	2+	+/	-	
4103		7.5	2+	1+	3+	2+	+/	-	
4104		6.0	3+	1+	4+	2+	+/	-	
4105		7.0	3+	-	2+	-	+/	-	
n		5	5	5	5	5	5	5	

Appendix 4 - 34	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No. :
	Urinalysis	Stage : Week 1 of dosing period				
	Sex : Female	Dose : BK2 1200 mg/kg				Species : Rat
		U-Na	U-K	U-Cl		
	osmotic pressure	mmol/day	mmol/day	mmol/day		
Animal No.	mOsm/kg					
4101	426	1.2	1.5	1.3		
4102	342	0.4	0.6	0.4		
4103	352	0.4	0.7	0.4		
4104	348	0.5	0.9	0.4		
4105	242	1.1	1.4	1.0		
n	5	5	5	5		
Mean	342	0.7	1.0	0.7		
S.D.	66	0.4	0.4	0.4		

Appendix 4 - 35		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No. : XXXXXXXXXX		
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period					Species : Rat		
Sex : Female		Dose : BK2 1200 mg/kg							
Animal No.	Color	RBC	WBC	Squamous epithelial cells	Small round epithelial cells	Cast	Crystal phosphate salts	Crystal calcium oxalate	
4101	LY	+/-	-	+/-	+/-	-	-	-	
4102	LY	+/-	-	+/-	-	-	-	-	
4103	LY	-	-	+/-	-	-	-	-	
4104	LY	+/-	-	+/-	+/-	1+	-	-	
4105	LY	-	-	-	-	-	-	-	
n	5	5	5	5	5	5	5	5	

Appendix 4 - 36		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats		Study No.
Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period		Species : Rat
Sex : Female		Dose : BK2 1200 mg/kg		
Urine volume				
Animal No.	ml.			
4101	26.3			
4102	12.2			
4103	12.8			
4104	20.6			
4105	44.6			
n	5			
Mean	23.3			
S.D.	13.3			

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats										Study No. :
Animal No.	Urinalysis		Stage : Week 1 of dosing period							
	Sex : Female	pH	Protein	Ketones	Glucose	Dose : PA 8.52 mg/kg			Bilirubin	
						Occult blood	Urobilinogen			
5101		6.0	3+	1+	2+	+/-	+/-	-		
5102		6.0	3+	1+	4+	1+	+/-	-		
5103		6.0	2+	-	-	-	+/-	-		
5104		6.5	+/-	-	-	-	+/-	-		
5105		6.0	3+	1+	-	-	+/-	-		
n		5	5	5	5	5	5	5		

Appendix 4 - 38				BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. [REDACTED]	
Urinalysis				Stage : Week 1 of dosing period				Species : Rat	
Sex : Female				Dose : PA 8.52 mg/kg					
Animal No.	Osmotic pressure mOsm/kg	U-Na		U-K		U-Cl			
		mmol/day	mmol/day	mmol/day	mmol/day	mmol/day	mmol/day		
5101	368	0.6	1.2	0.3					
5102	600	0.4	0.8	0.2					
5103	400	0.9	1.6	1.2					
5104	540	0.4	1.0	0.6					
5105	366	0.4	1.1	0.5					
n	5	5	5	5					
Mean	455	0.5	1.1	0.6					
S.D.	108	0.2	0.3	0.4					

Animal No.	Urinalysis		WBC		RBC		Squamous epithelial cells		Small round epithelial cells		Cast		Crystal phosphate salts		Crystal calcium oxalate		Species : Rat	
	Sex : Female	Color																
5101	LY	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5102	LY	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5103	Y	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5104	LY	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5105	LY	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Appendix 4 - 40	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. [REDACTED]	
	Urinalysis					
	Sex : Female					
	Urine volume					
	Stage : Week 1 of dosing period					
	Dose : PA 8.52 mg/kg					
	Species : Rat					
	Animal No.					
	5101	20.1				
	5102	8.3				
	5103	21.8				
	5104	9.6				
	5105	17.3				
	n	5				
Mean	15.4					
S.D.	6.1					

Appendix 4 - 41	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats	Study No. :
Stage : Week 1 of dosing period		Species : Rat
Individual urinalysis		
Protein) -Negative, +/-:15, 1+:30, 2+:100, 3+:≥300 mg/dL		
Ketones) -Negative, +/-:5, 1+:15, 2+:40, 3+:80 mg/dL		
Glucose) -Negative, 1+:100, 2+:250, 3+:500, 4+:≥1000 mg/dL		
Occult blood) -Negative, +/-:0.015, 1+:0.062, 2+:0.135, 3+:0.405 mg/dL		
Urobilinogen) +/-:0.1-1.0, 1+:2.0, 2+:4.0, 3+:≥8.0 Ehrlich U/dL		
Bilirubin) -Negative, 1+:0.8, 2+:1.6, 3+:3.2 mg/dL		
Color) LY:Light yellow, Y:Yellow, DY:Dark yellow, Other:Other color		
RBC) -Negative, +/-:Slight, 1+:Mild, 2+:Moderate, 3+:Severe		
WBC) -Negative, +/-:Slight, 1+:Mild, 2+:Moderate, 3+:Severe		
Squamous epithelial cells) -Negative, +/-:Slight, 1+:Mild, 2+:Moderate, 3+:Severe		
Small round epithelial cells) -Negative, +/-:Slight, 1+:Mild, 2+:Moderate, 3+:Severe		
Cast) -Negative, +/-:Slight, 1+:Mild, 2+:Moderate, 3+:Severe		
Crystal phosphate salts) -Negative, +/-:Slight, 1+:Mild, 2+:Moderate, 3+:Severe		
Crystal calcium oxalate) -Negative, +/-:Slight, 1+:Mild, 2+:Moderate, 3+:Severe		

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats												Study No. [REDACTED]	
Individual hematology				Stage : End of dosing period								Species : Rat	
Sex : Male				Dose : Vehicle 0 mg/kg									
Animal No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	Retic	NEUT		
	10 ³ /µL	10 ⁶ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ⁴ /µL	10 ³ /L	10 ³ /µL		
1001	147.2	638	13.7	43.2	67.6	21.5	31.8	13.1	124.5	465.9	36.4		
1002	69.3	687	13.1	42.7	62.1	19.1	30.7	14.3	142.0	414.4	17.0		
1003	98.2	644	13.9	44.1	68.5	21.6	31.5	13.3	112.9	353.5	18.6		
1004	113.7	670	13.7	44.3	66.1	20.4	30.8	13.5	139.4	412.9	28.1		
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
Mean	107.1	660	13.6	43.6	66.1	20.7	31.2	13.6	129.7	411.7	25.0		
S.D.	32.5	23	0.3	0.8	2.8	1.2	0.5	0.5	13.6	45.9	9.0		
LYMP													
MONO													
EOS													
BASO													
LUC													
Animal No.	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL								
1001	100.1	7.6	1.7	0.5	0.9								
1002	48.2	2.9	0.7	0.2	0.4								
1003	75.1	3.3	0.4	0.3	0.4								
1004	80.3	3.7	0.6	0.3	0.7								
n	4	4	4	4	4								
Mean	75.9	4.4	0.9	0.3	0.6								
S.D.	21.4	2.2	0.6	0.1	0.2								

Individual hematology		Stage : End of dosing period									
Sex : Male		Dose : BK1 1200 mg/kg									
Animal No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	Species : Rat	
	10 ³ /µL	10 ⁶ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ⁹ /µL	10 ⁹ /L	10 ³ /µL
2001	89.4	631	13.6	43.7	69.3	21.5	31.1	13.0	136.5	425.4	14.2
2002	101.5	892	13.6	43.5	62.8	19.7	31.3	14.2	127.7	430.5	14.4
2003	124.7	683	14.4	44.8	65.6	21.0	32.0	13.7	136.4	409.3	10.6
2004	88.3	645	13.4	43.1	66.7	20.8	31.1	12.9	142.8	372.9	8.3
2005	108.4	713	14.3	44.9	63.0	20.0	31.8	13.8	142.2	414.0	8.7
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	102.5	673	13.9	44.0	65.5	20.6	31.5	13.5	137.1	410.4	11.2
S.D.	15.0	34	0.5	0.8	2.7	0.7	0.4	0.6	6.1	22.6	2.9

LYMP		MONO		EOS		BASO		LUC	
Animal No.	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL
2001	71.4	2.9	0.5	0.1	0.3				
2002	83.0	2.2	1.1	0.2	0.5				
2003	106.8	4.6	0.8	0.6	1.3				
2004	77.2	2.0	0.2	0.2	0.3				
2005	96.9	1.3	0.3	0.4	0.8				
n	5	5	5	5	5				
Mean	87.1	2.6	0.6	0.3	0.6				
S.D.	14.5	1.3	0.4	0.2	0.4				

Individual hematology		Stage : End of dosing period									
Sex : Male		Dose : BK2 360 mg/kg									
Animal No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	Relic	NEUT
	10 ³ /µL	10 ⁶ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ³ /µL	10 ⁹ /L	10 ³ /µL
3001	124.4	680	14.2	45.5	66.9	20.8	31.1	13.0	128.7	381.8	20.9
3002	69.4	621	13.5	43.4	69.8	21.7	31.1	13.7	129.1	428.4	13.2
3003	102.7	693	13.5	43.8	63.2	19.4	30.8	13.3	170.2	432.7	24.4
3004	79.9	663	12.9	41.1	62.0	19.5	31.4	13.0	137.3	355.9	15.1
3005	73.7	671	12.8	41.7	62.1	19.0	30.6	14.3	162.7	507.3	14.3
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	90.0	666	13.4	43.1	64.8	20.1	31.0	13.5	145.6	421.2	17.6
S.D.	23.1	27	0.6	1.8	3.4	1.1	0.3	0.6	19.5	57.9	4.8

LYMP		MONO		EOS		BASO		LUC	
Animal No.	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL
3001	97.7	3.8	0.7	0.3	1.0				
3002	51.7	3.6	0.2	0.1	0.6				
3003	73.6	3.2	0.8	0.2	0.6				
3004	61.1	2.5	0.8	0.1	0.3				
3005	55.9	2.0	0.9	0.1	0.4				
n	5	5	5	5	5				
Mean	68.0	3.0	0.7	0.2	0.6				
S.D.	18.5	0.8	0.3	0.1	0.3				

Individual hematology		Stage : End of dosing period									
Sex : Male		Dose : BK2 1200 mg/kg									
Animal No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	Species : Rat	
	10 ³ /µL	10 ⁶ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ⁹ /µL	10 ⁹ /L	10 ³ /µL
4001	56.4	646	12.8	41.0	63.4	19.9	31.3	13.9	115.7	389.2	7.6
4002	72.1	696	14.7	45.9	66.0	21.2	32.1	13.4	148.9	373.0	9.4
4003	172.7	656	13.8	43.4	66.1	21.0	31.8	13.4	132.6	426.8	19.3
4004	75.3	660	13.5	42.9	65.0	20.5	31.6	12.9	130.4	343.8	14.8
4005	77.2	630	12.9	40.9	64.9	20.5	31.6	12.9	140.7	321.3	15.2
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	90.7	658	13.5	42.8	65.1	20.6	31.7	13.3	133.7	370.8	13.3
S.D.	46.5	24	0.8	2.1	1.1	0.5	0.3	0.4	12.4	40.8	4.7

LYMP		MONO		EOS		BASO		LUC	
Animal No.	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL
4001	43.0	4.9	0.4	0.1	0.4	0.1	0.4	0.4	0.4
4002	59.2	2.2	0.7	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3
4003	145.6	5.1	0.7	0.7	1.2	0.7	1.2	1.2	1.2
4004	57.0	2.2	0.8	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3
4005	58.1	2.6	0.7	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	72.6	3.4	0.7	0.3	0.5	0.3	0.5	0.5	0.5
S.D.	41.3	1.5	0.2	0.2	0.4	0.2	0.4	0.4	0.4

Individual hematology		Stage : End of dosing period									
Sex : Male		Dose : PA 8.52 mg/kg									
Animal No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	Species : Rat	
	10 ³ /µL	10 ⁶ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ⁹ /µL	10 ⁹ /L	NEUT
5001	51.2	673	13.0	41.8	62.0	19.4	31.2	13.3	138.7	291.3	11.8
5002	68.9	665	14.0	43.9	66.0	21.0	31.8	12.7	125.0	362.8	8.5
5003	119.0	684	13.4	43.3	63.3	19.6	30.9	12.8	151.7	396.9	20.1
5004	92.8	639	12.9	40.6	63.4	20.1	31.8	12.9	136.1	412.2	18.6
5005	70.5	688	13.3	42.6	61.9	19.3	31.1	13.3	134.2	336.6	6.9
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	80.5	670	13.3	42.4	63.3	19.9	31.4	13.0	137.1	360.0	13.2
S.D.	26.1	19	0.4	1.3	1.7	0.7	0.4	0.3	9.6	48.4	5.9

LYMP		MONO		EOS		BASO		LUC	
Animal No.	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL
5001	37.5	1.2	0.4	0.1	0.1	0.2			
5002	57.2	2.1	0.5	0.1	0.4	0.4			
5003	95.0	2.3	0.6	0.3	0.8	0.8			
5004	71.8	1.5	0.3	0.2	0.4	0.4			
5005	60.4	1.6	0.6	0.2	0.7	0.7			
n	5	5	5	5	5	5			
Mean	64.4	1.7	0.5	0.2	0.5	0.5			
S.D.	21.1	0.5	0.1	0.1	0.2	0.2			

Individual hematology		Stage : End of dosing period									
Sex : Female		Dose : Vehicle 0 mg/kg									
Animal No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	Retic	NEUT
	10 ³ /µL	10 ⁶ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ⁹ /µL	10 ⁹ /L	10 ³ /µL
1101	68.7	737	15.4	47.1	63.9	20.9	32.7	12.3	139.9	244.0	6.4
1102	80.3	731	14.2	44.1	60.3	19.4	32.2	11.7	164.9	176.8	8.5
1103	62.0	754	15.1	46.1	61.2	20.0	32.6	12.0	139.1	279.3	4.9
1104	76.6	691	14.1	43.1	62.4	20.4	32.7	12.2	165.6	366.3	11.2
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	71.9	728	14.7	45.1	62.0	20.2	32.6	12.1	152.4	266.6	7.8
S.D.	8.2	27	0.6	1.8	1.6	0.6	0.2	0.3	14.9	78.9	2.7
LYMP											
				MONO		EOS		BASO		LUC	
Animal No.	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL
1101	57.6	2.5	1.3	0.2	0.6						
1102	69.0	1.1	0.8	0.1	0.7						
1103	54.4	1.7	0.5	0.2	0.3						
1104	61.4	2.0	1.0	0.1	0.9						
n	4	4	4	4	4						
Mean	60.6	1.8	0.9	0.2	0.6						
S.D.	6.3	0.6	0.3	0.1	0.3						

Individual hematology			Stage : End of dosing period									
Sex : Female			Dose : BK1 1200 mg/kg									
Species : Rat												
WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	Retic	NEUT		
10 ³ /µL	10 ³ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	
2101	56.4	639	13.4	40.9	64.0	21.0	32.8	11.6	144.2	267.9	8.0	
2102	69.5	698	14.1	43.5	62.3	20.1	32.3	12.1	158.1	200.9	17.0	
2103	82.1	658	13.1	40.7	61.8	19.9	32.2	13.3	190.8	334.0	12.8	
2104	60.1	685	13.6	41.7	60.8	19.9	32.7	12.1	171.0	267.7	7.4	
2105	70.2	708	14.3	44.4	62.7	20.2	32.3	12.7	167.8	223.0	7.6	
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
Mean	67.7	678	13.7	42.2	62.3	20.2	32.5	12.4	166.4	258.7	10.6	
S.D.	10.0	29	0.5	1.2	0.5	0.3	0.7	0.7	17.2	51.1	4.2	

LYMP		MONO		EOS		BASO		LUC	
10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL
2101	45.7	1.6	0.5	0.1	0.6				
2102	49.5	1.5	0.7	0.1	0.5				
2103	64.4	3.4	0.6	0.2	0.9				
2104	49.8	1.4	0.8	0.2	0.5				
2105	58.9	2.5	0.7	0.1	0.4				
n	5	5	5	5	5				
Mean	53.7	2.1	0.7	0.1	0.6				
S.D.	7.7	0.9	0.1	0.1	0.2				

Individual hematology		Stage : End of dosing period									
Sex : Female		Dose : BK2 360 mg/kg									
Animal No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	Species : Rat	
	10 ³ /µL	10 ⁶ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ⁹ /µL	10 ⁹ /L	10 ³ /µL
3101	79.4	701	14.1	43.2	61.6	20.1	32.6	12.3	145.4	230.0	10.6
3102	50.4	724	13.8	43.0	59.4	19.1	32.1	12.1	180.1	300.0	8.0
3103	78.8	690	13.7	41.9	60.7	19.8	32.7	12.6	156.2	373.5	5.5
3104	80.4	748	14.6	44.7	59.7	19.5	32.6	12.1	151.9	201.1	7.2
3105	88.4	714	13.9	43.0	60.3	19.5	32.3	11.4	120.6	190.1	9.2
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	75.5	715	14.0	43.2	60.3	19.6	32.5	12.1	150.8	258.9	8.1
S.D.	14.5	22	0.4	1.0	0.9	0.4	0.3	0.4	21.4	77.0	1.9

LYMP		MONO		EOS		BASO		LUC	
Animal No.	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL
3101	65.4	2.0	1.0	0.2	0.3				
3102	40.8	0.8	0.5	0.1	0.2				
3103	70.4	1.7	0.4	0.2	0.5				
3104	70.5	1.6	0.5	0.1	0.5				
3105	76.0	1.4	0.8	0.2	0.8				
n	5	5	5	5	5				
Mean	64.6	1.5	0.6	0.2	0.5				
S.D.	13.8	0.4	0.3	0.1	0.2				

Individual hematology									
Sex : Female									
Animal No.	Stage : End of dosing period					Species : Rat			
	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT
	10 ³ /µL	10 ⁶ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ⁹ /µL
4101	79.9	670	13.4	42.8	63.9	20.0	31.3	12.5	146.2
4102	95.6	767	14.4	45.7	59.5	18.8	31.6	11.6	154.9
4103	95.2	814	15.2	47.2	58.0	18.6	32.1	11.9	145.3
4104	99.9	671	13.7	44.4	66.2	20.4	30.8	12.6	182.1
4105	76.9	820	16.1	50.5	61.5	19.6	31.9	12.0	200.3
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	89.5	748	14.6	46.1	61.8	19.5	31.5	12.1	165.8
S.D.	10.4	74	1.1	2.9	3.3	0.8	0.5	0.4	24.4

LYMP					BASO		LUC		
Animal No.	10 ³ /µL	MONO	EOS	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL	10 ³ /µL
4101	55.0	3.1	1.1	0.2	0.2	0.5			
4102	59.8	2.8	0.8	0.2	0.2	0.2			
4103	55.7	3.9	1.1	0.2	0.2	0.3			
4104	52.6	3.6	0.5	0.1	0.1	0.3			
4105	43.1	1.4	0.2	0.1	0.1	0.1			
n	5	5	5	5	5	5			
Mean	53.2	3.0	0.7	0.2	0.2	0.3			
S.D.	6.2	1.0	0.4	0.1	0.1	0.1			

Individual hematology		Stage : End of dosing period									
Sex : Female		Dose : PA 8.52 mg/kg									
Animal No.	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	Species : Rat	
	10 ³ /µL	10 ⁶ /µL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	10 ³ /µL	10 ³ /L	10 ³ /µL
5101	116.5	709	14.4	45.2	63.8	20.3	31.8	11.5	157.5	165.7	39.5
5102	106.2	760	15.0	48.1	63.4	19.7	31.1	12.4	184.9	116.1	24.5
5103	78.8	750	15.5	47.0	62.6	20.6	32.9	11.7	146.2	127.6	8.7
5104	71.4	596	14.1	44.0	63.2	20.2	32.0	11.8	139.4	196.4	10.6
5105	81.1	706	14.2	45.4	64.3	20.1	31.2	11.7	183.5	182.2	23.1
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	90.8	724	14.6	45.9	63.5	20.2	31.8	11.8	162.3	157.6	21.3
S.D.	19.4	29	0.6	1.6	0.6	0.3	0.7	0.3	21.0	34.6	12.4

LYMP		MONO		EOS		BASO		LUC	
Animal No.	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL	10 ² /µL
5101	69.5	4.4	0.8	0.2	2.1				
5102	76.5	3.7	1.0	0.2	0.3				
5103	67.2	1.8	0.7	0.1	0.3				
5104	58.2	1.5	0.5	0.1	0.4				
5105	54.7	2.3	0.6	0.1	0.3				
n	5	5	5	5	5				
Mean	65.2	2.7	0.7	0.1	0.7				
S.D.	8.8	1.3	0.2	0.1	0.8				

Appendix 6-1	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : XXXXXXXXXX	
	Individual coagulation tests				Stage : End of dosing period	
	Sex : Male				Dose : Vehicle 0 mg/kg	
Animal No.	PT		APTT		FIB	
	s	s	s	s	mg/dL	Species : Rat
1001	8.6	13.1	326			
1002	9.2	14.4	368			
1003	9.5	15.9	335			
1004	9.3	14.3	366			
n	4	4	4			
Mean	9.2	14.4	349			
S.D.	0.4	1.1	21			

Appendix 6 - 2	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No. :
	Individual coagulation tests				Stage : End of dosing period	Species : Rat
	Sex : Male	Dose : BK1 1200 mg/kg				
	PT	APTT		FIB		
Animal No.	s	s	s	mg/dL		
2001	9.1	14.3	325			
2002	9.1	15.5	352			
2003	8.7	13.9	351			
2004	9.3	15.1	346			
2005	9.1	15.0	322			
n	5	5	5			
Mean	9.1	14.8	339			
S.D.	0.2	0.6	15			

Appendix 6 - 3	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : XXXXXXXXXX	
	Individual coagulation tests				Stage : End of dosing period	
	Sex : Male				Dose : BK2 360 mg/kg	
Animal No.	PT		APTT		FIB	Species : Rat
	s	s	s	s		
3001	9.6	14.8	357			
3002	8.8	13.4	362			
3003	8.8	14.2	345			
3004	10.1	13.4	342			
3005	8.8	11.1	365			
n	5	5	5			
Mean	9.2	13.4	354			
S.D.	0.6	1.4	10			

Appendix 6 - 4	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats						Study No. : [REDACTED]
	Stage : End of dosing period						
	Dose : BK2 1200 mg/kg						
	Individual coagulation tests						
	Sex : Male						
	PT		APTT		FIB		
	s		s		mg/dL		
	Animal No.						
	4001	9.2	15.5	354			
	4002	9.3	14.4	391			
4003	8.8	13.8	397				
4004	9.5	14.1	344				
4005	9.0	12.0	342				
n	5	5	5				
Mean	9.2	14.0	366				
S.D.	0.3	1.3	26				

Appendix 6 - 5	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats	Study No. [REDACTED]
Individual coagulation tests		Stage : End of dosing period
Sex : Male		Dose : PA 8.52 mg/kg
PT		Species : Rat
APTT		
FIB		
Animal No.	s	mg/dL
5001	9.2	11.9
5002	9.1	15.2
5003	8.7	13.6
5004	9.5	14.1
5005	9.0	14.0
n	5	5
Mean	9.1	13.8
S.D.	0.3	1.2
		21

Appendix 6 - 6	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No. : XXXXXXXXXX	
	Individual coagulation tests					Stage : End of dosing period	
	Sex : Female					Dose : Vehicle 0 mg/kg	
Animal No.	PT		APTT		FIB		Species : Rat
	s	s	s	s	mg/dL		
1101	8.7		14.5		318		
1102	8.8		13.3		307		
1103	9.2		14.4		319		
1104	9.1		14.6		308		
n	4		4		4		
Mean	9.0		14.2		313		
S.D.	0.2		0.6		6		

Appendix 6 - 7	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No.
Individual coagulation tests						
Stage : End of dosing period						
Dose : BK1 1200 mg/kg						
Species : Rat						
Animal No.	PT		APTT		FIB	
	s		s			
2101	9.0		13.3		307	
2102	8.7		12.4		311	
2103	8.7		14.5		348	
2104	9.0		14.3		376	
2105	9.3		13.6		312	
n	5		5		5	
Mean	8.9		13.6		331	
S.D.	0.3		0.8		30	

Appendix 6 - 8	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats					Study No.
	Stage : End of dosing period					
	Dose : BK2 360 mg/kg					
	Individual coagulation tests					
	Sex : Female					
Animal No.	PT		APTT		FIB	Species : Rat
	s	s	s	mg/dL		
3101	9.4		13.6		332	
	8.0		11.6		358	
3103	9.1		13.0		292	
3104	9.2		14.2		290	
3105	9.1		15.2		369	
n	5		5		5	
Mean	9.0		13.5		328	
S.D.	0.6		1.3		37	

Appendix 6 - 9	BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats				Study No. : XXXXXXXXXX	
	Individual coagulation tests				Stage : End of dosing period	
	Sex : Female				Dose : BK2 1200 mg/kg	
Animal No.	PT		APTT		FIB	Species : Rat
	s	s	s	s		
4101	7.4	15.8	458			
4102	6.7	15.6	399			
4103	6.7	15.7	413			
4104	7.0	17.2	392			
4105	8.3	14.6	369			
n	5	5	5			
Mean	7.2	15.8	406			
S.D.	0.7	0.9	33			

Appendix 6 - 10

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : XXXXXXXXXX

Animal No.	Individual coagulation tests				FIB	Species : Rat
	Sex : Female		Stage : End of dosing period			
	PT	APTT	Dose : PA 8.52 mg/kg			
	s	s		mg/dL		
5101	7.5	14.8		521		
5102	6.3	15.1		349		
5103	9.0	15.4		313		
5104	8.4	12.9		387		
5105	7.7	14.3		394		
n	5	5		5		
Mean	7.8	14.5		393		
S.D.	1.0	1.0		79		

Individual blood chemistry				Stage : End of dosing period										
Sex : Male				Dose : Vehicle 0 mg/kg										
				Species : Rat										
AST	ALT	LDH	ALP	IU/L	LDH	ALP	IU/L	r-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU	BUN
IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
1001	84	46	114	873	1	92	43	134	0.1	85	14			
1002	79	27	91	1004	0	103	101	153	0.1	84	10			
1003	70	28	112	971	0	84	22	117	0.1	91	11			
1004	79	40	96	1062	1	99	127	150	0.1	107	11			
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4			
Mean	78	35	103	978	1	95	73	139	0.1	92	12			
S.D.	6	9	11	79	1	8	49	17	0.0	11	2			

CRNN											
A/G											
Animal No.	mg/dL	Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	TP	ALB	A/G
		mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	g/dL	g/dL	
1001	0.18	144	3.4	105	10.6	8.7	5.8	2.7	5.8	2.7	0.9
1002	0.15	1002	3.8	104	10.4	8.8	6.1	2.7	6.1	2.7	0.8
1003	0.16	145	3.5	103	10.2	9.2	5.8	2.7	5.8	2.7	0.9
1004	0.14	146	3.7	104	10.4	8.7	5.9	2.6	5.9	2.6	0.8
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	0.16	145	3.6	104	10.4	8.9	5.9	2.7	5.9	2.7	0.9
S.D.	0.02	1	0.2	1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

Appendix 7 - 2

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : [REDACTED]

Individual blood chemistry		Stage : End of dosing period										Species : Rat	
Sex : Male		Dose : BK1 1200 mg/kg											
Animal No.	AST	ALT	LDH	ALP	F-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU	BUN		
	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL		
2001	72	36	103	688	1	76	52	118	0.1	107	12		
2002	78	49	90	1129	1	101	99	157	0.1	120	16		
2003	75	38	91	676	0	94	43	137	0.1	110	10		
2004	64	35	78	930	0	89	57	133	0.1	151	11		
2005	67	36	98	612	0	84	46	128	0.1	109	11		
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
Mean	71	39	92	803	0	89	59	135	0.1	119	12		
S.D.	6	6	9	220	1	10	23	14	0.0	18	2		

CRNN													
	Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	A/G					
	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL						
2001	145	3.5	103	10.3	8.4	5.8	2.7	0.9					
2002	145	3.8	105	10.4	9.2	6.0	2.8	0.9					
2003	144	3.8	103	10.3	8.8	6.0	2.8	0.9					
2004	145	3.8	104	10.5	8.7	5.8	2.7	0.9					
2005	144	3.5	100	10.3	8.5	5.9	2.8	0.9					
n	5	5	5	5	5	5	5	5					
Mean	145	3.7	103	10.4	8.7	5.9	2.8	0.9					
S.D.	0.03	0.2	2	0.1	0.3	0.1	0.1	0.0					

Individual blood chemistry					Stage : End of dosing period					Species : Rat					
Sex : Male					Dose : BK2 360 mg/kg										
AST	ALT	LDH	ALP	r-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU	BUN					
IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL					
3001	73	45	90	1026	1	88	58	125	0.1	88	21				
3002	69	38	76	985	1	104	99	155	0.1	92	14				
3003	74	55	90	1172	0	134	67	180	0.1	88	15				
3004	76	3004	82	1192	0	94	89	140	0.1	93	12				
3005	72	42	89	1092	0	101	57	150	0.1	94	17				
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5				
Mean	73	44	85	1093	0	104	74	150	0.1	91	16				
S.D.	3	7	6	90	1	18	19	20	0.0	3	3				
CRNN	Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	AVG							
mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL								
3001	0.19	144	4.0	104	10.5	8.7	5.8	2.6	0.8						
3002	0.17	146	3.5	107	10.4	8.2	6.0	2.7	0.8						
3003	0.16	144	3.6	104	10.8	9.5	6.0	2.7	0.8						
3004	0.13	146	4.1	105	10.5	9.0	5.9	2.7	0.8						
3005	0.17	144	3.6	105	10.6	8.6	5.8	2.8	0.9						
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5						
Mean	0.16	145	3.8	105	10.6	8.8	5.9	2.7	0.8						
S.D.	0.02	1	0.3	1	0.2	0.5	0.1	0.1	0.0						

Appendix 7 - 4

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : [REDACTED]

Individual blood chemistry				Stage : End of dosing period								
Sex : Male				Dose : BK2 1200 mg/kg								
				Species : Rat								
Animal No.	AST	ALT	LDH	ALP	I-U/L	F-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU	BUN
	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
4001	95	39	90	922	0	141	52	184	0.1	109	12	12
4002	79	40	97	1360	1	95	60	137	0.1	110	12	12
4003	74	32	122	1002	0	108	80	156	0.1	93	17	17
4004	77	41	93	1073	0	82	97	125	0.1	110	13	13
4005	79	40	90	832	0	88	32	127	0.1	120	8	8
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	81	38	98	1038	0	103	64	146	0.1	108	12	12
S.D.	8	4	14	201	0	23	25	25	0.0	10	3	3

CRNN											
	Na	K	Cl	P	Ca	TP	ALB	A/G			
	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL				
4001	0.17	147	3.5	108	10.5	8.0	6.0	2.8	0.9		
4002	0.21	148	3.4	107	10.7	9.7	6.0	2.8	0.9		
4003	0.22	140	4.0	104	10.7	9.7	6.0	2.6	0.8		
4004	0.23	146	3.5	107	10.1	10.0	5.8	2.7	0.9		
4005	0.13	143	2.8	102	10.1	8.7	5.9	2.8	0.9		
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
Mean	0.19	145	3.4	106	10.4	9.2	5.9	2.7	0.9		
S.D.	0.04	2	0.4	3	0.3	0.8	0.1	0.1	0.0		

Appendix 7 - 5

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : [REDACTED]

Individual blood chemistry				Stage : End of dosing period							
Sex : Male				Dose : PA 8.52 mg/kg							
				Species : Rat							
Animal No.	AST	ALT -	LDH	ALP	r-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU	BUN
	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
5001	67	40	91	870	1	113	98	159	0.1	83	10
5002	74	32	113	1121	1	94	60	139	0.1	132	10
5003	72	27	93	815	0	92	63	132	0.1	106	14
5004	74	30	102	689	1	109	81	161	0.1	111	13
5005	64	28	80	832	0	106	71	150	0.1	114	10
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	70	31	96	865	1	103	75	148	0.1	109	11
S.D.	4	5	12	158	1	9	15	13	0.0	18	2
CRNN											
	Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	AVG			
	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL				
5001	0.17	4.0	105	10.7	8.9	5.9	2.7	0.8			
5002	0.16	4.0	104	10.1	9.1	6.0	2.8	0.9			
5003	0.18	3.9	104	10.2	9.1	5.7	2.7	0.9			
5004	0.15	3.4	102	10.2	9.0	5.8	2.6	0.8			
5005	0.18	3.7	103	10.0	9.5	5.5	2.6	0.9			
n	5	5	5	5	5	5	5	5			
Mean	0.17	3.8	104	10.2	9.1	5.8	2.7	0.9			
S.D.	0.01	0.3	1	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1			

Individual blood chemistry		Stage : End of dosing period										Species : Rat	
Sex : Female		Dose : Vehicle 0 mg/kg											
Animal No.	AST	ALT	LDH	ALP	r-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU	BUN		
	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL		
1101	81	47	85	809	1	86	16	129	0.1	97	15		
1102	72	23	120	757	0	88	23	137	0.1	101	16		
1103	76	29	105	680	0	61	10	107	0.1	106	14		
1104	79	39	139	637	1	81	23	143	0.1	116	14		
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
Mean	77	35	112	721	1	79	18	129	0.1	105	15		
S.D.	4	11	23	77	1	12	6	16	0.0	8	1		

CRNN										A/G	
Animal No.	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	g/dL	g/dL	g/dL	g/dL		
1101	0.21	143	3.7	106	10.3	7.9	5.9	2.7	0.8		
1102	0.25	144	3.6	107	9.7	7.2	5.7	2.9	1.0		
1103	0.20	144	3.3	105	10.1	7.0	5.8	2.9	1.0		
1104	0.18	144	3.6	107	10.3	7.4	6.3	3.0	0.9		
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
Mean	0.21	144	3.6	106	10.1	7.4	5.9	2.9	0.9		
S.D.	0.03	1	0.2	1	0.3	0.4	0.3	0.1	0.1		

Individual blood chemistry		Stage : End of dosing period									
Sex : Female		Dose : BK1 1200 mg/kg									
AST		ALT	LDH	ALP	r-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU	BUN
Animal No.	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
2101	72	25	97	487	0	62	33	104	0.1	116	10
2102	78	29	127	541	0	71	17	112	0.1	104	13
2103	74	29	115	581	0	102	14	148	0.1	103	13
2104	64	26	94	553	1	84	9	116	0.1	94	12
2105	73	33	89	861	1	92	15	131	0.0	103	11
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	72	28	104	565	0	82	18	122	0.1	104	12
S.D.	5	3	16	64	1	16	9	17	0.0	8	1

CRNN		Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	A/G
Animal No.	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	
2101	0.16	145	3.2	106	10.0	7.6	5.5	2.6	0.9
2102	0.18	143	3.7	105	10.1	7.7	5.8	2.7	0.9
2103	0.18	142	3.3	105	10.4	7.7	6.0	2.8	0.9
2104	0.15	142	3.3	104	9.8	7.9	5.7	2.7	0.9
2105	0.13	142	3.6	106	9.7	6.6	5.6	2.6	0.9
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	0.16	143	3.4	105	10.0	7.5	5.7	2.7	0.9
S.D.	0.02	1	0.2	1	0.3	0.5	0.2	0.1	0.0

Individual blood chemistry				Stage : End of dosing period											
Sex : Female				Dose : BK2 360 mg/kg											
				Species : Rat											
AST	ALT	LDH	ALP	F-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU	BUN					
IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL					
3101	68	31	82	684	1	70	12	106	0.1	106	13				
3102	76	25	130	743	0	90	27	140	0.0	114	15				
3103	84	38	90	941	1	90	34	132	0.1	105	14				
3104	81	38	99	636	0	79	41	133	0.1	99	11				
3105	59	22	86	616	1	98	16	139	0.1	118	15				
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5				
Mean	74	31	97	724	1	85	26	130	0.1	108	14				
S.D.	10	7	19	131	1	11	12	14	0.0	8	2				

CRNN		Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	A/G
Animal No.	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	
3101	0.18	146	3.5	107	10.2	7.9	5.8	2.8	0.9
3102	0.24	143	3.1	105	10.5	6.9	6.3	2.8	0.8
3103	0.16	145	3.4	103	10.2	7.5	5.6	2.8	1.0
3104	0.17	143	3.5	106	9.9	6.9	5.8	2.6	0.8
3105	0.24	143	4.2	105	10.0	7.6	6.0	2.8	0.9
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	0.20	144	3.5	105	10.2	7.4	5.9	2.8	0.9
S.D.	0.04	1	0.4	1	0.2	0.4	0.3	0.1	0.1

Individual blood chemistry		Stage : End of dosing period									
Sex : Female		Dose : BK2 1200 mg/kg									
Species : Rat											
Animal No.	AST	ALT	LDH	ALP	r-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU	BUN
4101	112	36	268	1025	1	119	93	165	0.0	180	36
4102	190	54	711	641	1	100	133	156	0.0	110	102
4103	165	26	532	546	2	109	32	146	0.0	168	118
4104	118	32	429	693	1	106	95	169	0.0	111	66
4105	75	32	179	766	1	64	11	93	0.0	165	39
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	132	36	424	734	1	100	73	146	0.0	147	72
S.D.	46	11	211	181	0	21	50	31	0.0	34	37

CRNN											
Animal No.	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	g/dL	g/dL	A/G
4101	0.78	138	3.6	105	10.2	5.5	5.6	2.3	0.7		
4102	1.81	142	3.5	107	10.7	6.8	6.3	2.7	0.8		
4103	1.22	141	4.0	105	10.2	7.1	5.9	2.6	0.8		
4104	1.14	141	3.2	113	10.3	6.9	5.8	2.4	0.7		
4105	0.49	140	3.2	114	9.0	5.1	5.3	2.4	0.8		
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
Mean	1.09	140	3.5	109	10.1	6.3	5.8	2.5	0.8		
S.D.	0.50	2	0.3	4	0.6	0.9	0.4	0.2	0.1		

Individual blood chemistry									
Sex : Female									
Animal No.	Stage : End of dosing period					Species : Rat			
	AST	ALT	LDH	ALP	r-GTP	T-CHO	TG	PL	T-BIL
	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
5101	81	36	189	920	2	89	133	139	0.0
5102	152	28	565	729	1	47	33	76	0.0
5103	66	30	115	647	1	100	24	150	0.0
5104	75	31	127	904	1	107	25	151	0.1
5105	93	26	236	572	2	78	35	112	0.0
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	93	30	246	754	1	84	50	126	0.0
S.D.	34	4	185	154	1	24	47	32	0.0

CRNN									
Na									
K									
Cl									
Ca									
P									
TP									
ALB									
A/G									
	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	
5101	0.85	140	2.8	116	10.0	5.9	5.4	2.2	0.7
5102	1.38	141	2.7	116	9.3	6.1	5.0	2.2	0.8
5103	0.29	141	3.8	111	10.0	5.9	5.8	2.7	0.9
5104	0.30	143	3.4	111	9.6	6.9	5.8	2.6	0.8
5105	0.78	143	2.9	120	10.0	5.5	5.4	2.5	0.9
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Mean	0.72	142	3.1	115	9.8	6.1	5.5	2.4	0.8
S.D.	0.45	1	0.5	4	0.3	0.5	0.3	0.2	0.1

Individual organ weight			Stage : End of dosing period										Species : Rat	
Sex : Male			Dose : Vehicle 0 mg/kg											
Animal No.	Body weight g	Sex	Submandibular lymph node				Thymus				Lung		Liver	
			AB mg	RE %	-RL		AB mg	RE %			AB g	RE %	AB g	RE %
1001	222		114	0.051		592	0.267		1.13	0.51		6.55	2.95	
1002	214		112	0.052		488	0.228		1.08	0.50		6.77	3.16	
1003	220		125	0.057		448	0.204		1.14	0.52		6.70	3.05	
1004	245		119	0.049		633	0.258		1.07	0.44		7.64	3.12	
n	4		4	4		4	4		4	4		4	4	
Mean	225		118	0.052		540	0.239		1.11	0.49		6.92	3.07	
S.D.	14		6	0.003		87	0.029		0.04	0.04		0.49	0.09	

Spleen			Cecum-full				Kidney-RL				Axillary lymph node				Testis-RL	
Animal No.	AB g	RE %	AB g	RE %	-RL		AB g	RE %			AB mg	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %
1001	0.66	0.30	2.94	1.32		1.83	0.82		47	0.021		2.28	1.03			
1002	0.55	0.26	4.16	1.94		2.02	0.94		50	0.023		2.40	1.12			
1003	0.56	0.25	3.66	1.66		1.88	0.85		49	0.022		2.15	0.98			
1004	0.58	0.24	5.58	2.28		1.99	0.81		68	0.028		2.30	0.94			
n	4		4	4		4	4		4	4		4	4			
Mean	0.59	0.26	4.09	1.80		1.93	0.86		54	0.024		2.28	1.02			
S.D.	0.05	0.03	1.12	0.41		0.09	0.06		10	0.003		0.10	0.08			

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight

Individual organ weight		Stage : End of dosing period Dose : BK1 1200 mg/kg										Species : Rat	
Sex : Male		Thymus										Liver	
Body weight		Submandibular lymph node										Lung	
Animal No.	g	-RL		AB		RE		AB		RE		AB	
		mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	g	%
2001	261	140	0.054	700	0.268	1.21	0.46	8.20	3.14				
2002	246	59	0.024	601	0.244	1.09	0.44	7.79	3.17				
2003	222	41	0.018	562	0.253	0.96	0.43	6.86	3.08				
2004	241	84	0.035	622	0.258	1.07	0.44	7.90	3.28				
2005	223	96	0.043	689	0.309	0.92	0.41	7.18	3.22				
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5				
Mean	239	84	0.035	635	0.266	1.05	0.44	7.59	3.18				
S.D.	16	38	0.014	59	0.025	0.11	0.02	0.55	0.07				

Spleen		Cecum-full										Kidney-RL		Axillary lymph node		Testis-RL	
Animal No.	g	-RL		AB		RE		AB		RE		AB		AB		AB	
		mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	g	%
2001	0.71	0.27	4.62	1.77	2.31	0.89	53	0.020	1.99	0.76							
2002	0.56	0.24	5.21	2.12	2.22	0.90	112	0.046	2.27	0.92							
2003	0.62	0.28	4.48	2.02	1.83	0.82	53	0.024	2.40	1.08							
2004	0.69	0.29	4.16	1.73	2.45	1.02	48	0.020	2.31	0.96							
2005	0.57	0.26	4.72	2.12	2.07	0.93	57	0.026	2.63	1.18							
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5							
Mean	0.63	0.27	4.64	1.95	2.18	0.91	65	0.027	2.32	0.98							
S.D.	0.06	0.02	0.38	0.19	0.24	0.07	27	0.011	0.23	0.16							

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight

Individual organ weight			Stage : End of dosing period										Species : Rat	
Sex : Male			Dose : BK2 360 mg/kg										Liver	
Body weight			Submandibular lymph node				Thymus				Lung			
Animal No.	g	n	-RL		Thymus		Lung		Thymus		Lung		Liver	
			AB mg	RE %	AB mg	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %		
3001	221	5	82	0.037	478	0.216	0.94	0.43	6.31	2.86				
3002	235	99	99	0.042	538	0.229	1.08	0.46	7.46	3.17				
3003	236	102	102	0.043	503	0.213	1.07	0.45	7.39	3.13				
3004	239	67	67	0.028	507	0.212	1.15	0.48	6.72	2.81				
3005	244	90	90	0.037	735	0.301	1.05	0.43	7.56	3.10				
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5				
Mean	235	88	88	0.037	552	0.234	1.06	0.45	7.09	3.01				
S.D.	9	14	14	0.006	104	0.038	0.08	0.02	0.55	0.17				

Spleen																Kidney-RL								Axillary lymph node								Testis-RL			
Animal No.	AB g	RE %	Cecum-full		Kidney-RL		Axillary lymph node		Testis-RL		AB g	RE %	Kidney-RL		Axillary lymph node		Testis-RL		AB g	RE %															
			AB g	RE %	AB g	RE %	AB mg	RE %	AB mg	RE %			AB mg	RE %																					
3001	0.63	0.29	4.28	1.94	1.92	0.87	41	0.019	2.16	0.98																									
3002	0.64	0.27	4.00	1.70	1.98	0.84	65	0.028	2.32	0.99																									
3003	0.64	0.27	6.05	1.93	2.56	0.82	74	0.031	2.70	1.14																									
3004	0.61	0.26	5.08	2.13	2.38	1.00	54	0.023	2.30	0.96																									
3005	0.58	0.24	4.19	1.72	2.13	0.87	55	0.023	2.48	1.02																									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5																									
Mean	0.62	0.27	4.72	2.01	2.07	0.88	58	0.025	2.39	1.02																									
S.D.	0.03	0.02	0.85	0.35	0.19	0.07	12	0.005	0.21	0.07																									

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight

Appendix 8 - 4

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : [REDACTED]

Individual organ weight			Stage : End of dosing period										Species : Rat	
Sex : Male			Dose : BK2 1200 mg/kg										Liver	
Animal No.	Body weight g	n	Submandibular lymph node				Thymus				Lung			
			-RL		%		AB mg		RE %		AB g		RE %	
4001	238	5	144	0.051	604	0.254	1.13	0.47	7.89	3.32				
4002	219	5	69	0.032	462	0.211	0.92	0.42	6.65	3.04				
4003	239	5	104	0.044	813	0.340	1.00	0.42	7.53	3.15				
4004	244	5	60	0.025	542	0.222	1.12	0.46	7.91	3.24				
4005	233	5	90	0.039	467	0.200	0.95	0.41	7.65	3.28				
Mean	235	5	93	0.040	578	0.245	1.02	0.44	7.53	3.21				
S.D.	10	5	33	0.014	144	0.057	0.10	0.03	0.52	0.11				

Species : Rat																			
		Spleen				Cecum-full				Kidney-RL				Axillary lymph node				Testis-RL	
Animal No.	g	n	AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE			
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%			
4001	0.81	5	0.34	0.24	4.18	1.76	2.51	1.05	66	0.028	2.42	1.02							
4002	0.52	5	0.24	0.37	4.37	2.00	2.05	0.94	52	0.024	2.24	1.02							
4003	0.74	5	0.31	0.31	6.26	2.62	2.26	0.95	81	0.034	2.21	0.92							
4004	0.64	5	0.26	0.26	4.60	1.89	2.66	1.09	92	0.038	2.26	0.93							
4005	0.51	5	0.22	0.22	4.18	1.79	2.35	1.01	44	0.019	2.26	0.97							
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5							
Mean	0.64	5	0.27	0.27	4.72	2.01	2.37	1.01	67	0.029	2.28	0.97							
S.D.	0.13	5	0.05	0.05	0.88	0.35	0.23	0.06	20	0.008	0.08	0.05							

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight

Individual organ weight			Stage : End of dosing period										Species : Rat			
Sex : Male			Dose : PA 8.52 mg/kg													
			Thymus					Lung					Liver			
Body weight			Submandibular lymph node					Axillary lymph node					Testis-RL			
Animal No.	g	n	-RL		Cecum-full			Spleen		Kidney-RL			-RL		RE	
			AB	RE	AB	RE	%	AB	RE	AB	RE	%	AB	RE	AB	RE
5001	219	92	0.042	403	0.184	0.89	0.41	6.37	2.91							
5002	217	55	0.025	752	0.347	1.00	0.46	6.87	3.17							
5003	215	108	0.050	602	0.280	1.04	0.48	7.17	3.33							
5004	225	54	0.024	518	0.230	1.07	0.48	6.93	3.08							
5005	218	66	0.030	548	0.251	1.08	0.50	6.49	2.98							
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5							
Mean	219	75	0.034	565	0.258	1.02	0.47	6.77	3.09							
S.D.	4	24	0.011	128	0.061	0.08	0.03	0.33	0.16							

Individual organ weight			Stage : End of dosing period										Species : Rat			
Sex : Male			Dose : PA 8.52 mg/kg													
			Thymus					Lung					Liver			
Body weight			Submandibular lymph node					Axillary lymph node					Testis-RL			
Animal No.	g	n	-RL		Cecum-full			Spleen		Kidney-RL			-RL		RE	
			AB	RE	AB	RE	%	AB	RE	AB	RE	%	AB	RE	AB	RE
5001	0.52	0.24	4.22	1.93	2.10	0.96	53	0.024	2.33	1.06						
5002	0.57	0.26	3.53	1.63	2.04	0.94	29	0.013	2.26	1.04						
5003	0.51	0.24	1.93	0.90	2.15	1.00	62	0.029	2.26	1.05						
5004	0.68	0.30	3.22	1.43	2.17	0.96	55	0.024	2.28	1.01						
5005	0.47	0.22	3.89	1.78	1.92	0.88	45	0.021	2.32	1.06						
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5						
Mean	0.55	0.25	3.36	1.53	2.08	0.95	49	0.022	2.29	1.04						
S.D.	0.08	0.03	0.88	0.40	0.10	0.04	13	0.006	0.03	0.02						

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight		
---	--	--

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight

Individual organ weight		Stage : End of dosing period												Species : Rat	
Sex : Female		Dose : Vehicle 0 mg/kg													
Animal No.	Body weight g	Submandibular lymph node				Thymus				Lung				Liver	
		AB mg	RE %	AB mg	RE %	AB mg	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %
1101	168	83	0.049	488	0.290	0.93	0.55	5.28	3.14						
1102	159	87	0.055	367	0.231	0.82	0.52	4.51	2.84						
1103	160	72	0.045	442	0.276	0.85	0.53	5.06	3.16						
1104	156	73	0.047	519	0.333	0.89	0.57	5.22	3.35						
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	161	79	0.049	454	0.283	0.87	0.54	5.02	3.12						
S.D.	5	7	0.004	66	0.042	0.05	0.02	0.35	0.21						

Spleen												Axillary lymph node				Ovary-RL	
Animal No.	AB g	RE %	Cecum-full				Kidney-RL				-RL					AB mg	RE %
			AB g	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %		AB mg	RE %	AB mg	RE %		
1101	0.31	0.18	3.63	2.16	1.48	0.88	41	0.024	86.2	0.0513							
1102	0.34	0.21	1.32	0.83	1.31	0.82	56	0.035	73.0	0.0459							
1103	0.38	0.24	2.18	1.36	1.35	0.84	52	0.033	66.0	0.0413							
1104	0.34	0.22	3.06	1.96	1.32	0.85	38	0.024	88.2	0.0565							
n	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	0.34	0.21	2.55	1.58	1.37	0.85	47	0.029	78.4	0.0488							
S.D.	0.03	0.03	1.01	0.60	0.08	0.03	9	0.006	10.6	0.0066							

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight

Appendix 8 - 7		BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats		Study No. : XXXXXXXXXX	
Individual organ weight		Stage : End of dosing period		Species : Rat	
Sex : Female		Dose : BK1 1200 mg/kg		Liver	
Animal No.	Body weight g	Submandibular lymph node		Lung	
		AB mg	RE %	AB g	RE %
2101	179	79	0.044	0.91	0.51
2102	161	60	0.037	0.89	0.55
2103	187	61	0.033	1.04	0.56
2104	167	92	0.055	0.84	0.50
2105	164	77	0.047	0.83	0.51
n	5	5	5	5	5
Mean	172	74	0.043	0.90	0.53
S.D.	11	13	0.009	0.08	0.03
Thymus					
AB	mg	RE	%	AB	g
2101	509	0.284	0.91	5.56	3.11
2102	509	0.316	0.89	4.91	3.05
2103	519	0.278	1.04	6.25	3.34
2104	427	0.256	0.84	5.47	3.28
2105	413	0.252	0.83	5.22	3.18
n	5	5	5	5	5
Mean	475	0.277	0.90	5.48	3.19
S.D.	51	0.026	0.08	0.50	0.12
Spleen					
Cecum-full					
AB	g	RE	%	AB	g
2101	0.45	0.25	1.44	1.58	0.88
2102	0.39	0.24	1.57	1.41	0.88
2103	0.39	0.21	1.61	1.73	0.93
2104	0.36	0.22	1.82	1.47	0.88
2105	0.36	0.22	1.94	1.45	0.88
n	5	5	5	5	5
Mean	0.39	0.23	1.68	1.53	0.89
S.D.	0.04	0.02	0.20	0.13	0.02
Kidney-RL					
AB	g	RE	%	AB	mg
2101	0.45	0.25	1.44	40	0.022
2102	0.39	0.24	1.57	55	0.034
2103	0.39	0.21	1.61	67	0.036
2104	0.36	0.22	1.82	37	0.022
2105	0.36	0.22	1.94	37	0.023
n	5	5	5	5	5
Mean	0.39	0.23	1.68	47	0.027
S.D.	0.04	0.02	0.20	13	0.007
Axillary lymph node					
AB	mg	RE	%	AB	mg
2101	69.6	0.0389	0.034	61.0	0.0379
2102	61.0	0.0379	0.034	60.1	0.0321
2103	60.1	0.0321	0.036	59.4	0.0356
2104	59.4	0.0356	0.022	60.0	0.0366
2105	60.0	0.0366	0.023	60.0	0.0366
n	5	5	5	5	5
Mean	62.0	0.0362	0.027	62.0	0.0362
S.D.	4.3	0.0026	0.007	4.3	0.0026
Ovary-RL					
AB	mg	RE	%	AB	mg
2101	69.6	0.0389	0.034	61.0	0.0379
2102	61.0	0.0379	0.034	60.1	0.0321
2103	60.1	0.0321	0.036	59.4	0.0356
2104	59.4	0.0356	0.022	60.0	0.0366
2105	60.0	0.0366	0.023	60.0	0.0366
n	5	5	5	5	5
Mean	62.0	0.0362	0.027	62.0	0.0362
S.D.	4.3	0.0026	0.007	4.3	0.0026

Appendix 8 - 8

BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Study No. : [REDACTED]

Individual organ weight		Stage : End of dosing period										Species : Rat			
Sex : Female		Dose : BK2 360 mg/kg													
Animal No.	Body weight g	Submandibular lymph node				Thymus				Lung				Liver	
		-RL		RE		AB		RE		AB		RE		AB	
		AB mg	RE %	AB mg	RE %	AB mg	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %		
3101	151	64	0.042	540	0.358	0.75	0.50	4.52	2.99						
3102	164	44	0.027	505	0.308	0.82	0.50	5.88	3.59						
3103	175	63	0.036	576	0.329	0.87	0.50	5.15	2.94						
3104	154	77	0.050	460	0.299	0.73	0.47	4.50	2.92						
3105	155	59	0.038	453	0.292	0.80	0.52	4.62	2.98						
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5						
Mean	160	61	0.039	507	0.317	0.79	0.50	4.93	3.08						
S.D.	10	12	0.008	52	0.027	0.06	0.02	0.59	0.28						
Spleen															
Animal No.	AB g	Cecum-full				Kidney-RL				Axillary lymph node				Ovary-RL	
		RE %	AB g	RE %	AB g	RE %	AB g	RE %	AB mg	RE %	AB mg	RE %			
3101	0.40	0.26	3.16	2.09	1.42	0.94	40	0.026	60.1	0.0398					
3102	0.31	0.19	2.47	1.51	1.72	1.05	47	0.029	53.6	0.0327					
3103	0.45	0.26	3.94	2.25	1.71	0.98	78	0.045	64.0	0.0366					
3104	0.32	0.21	1.89	1.23	1.36	0.88	48	0.031	49.8	0.0323					
3105	0.37	0.24	2.55	1.65	1.34	0.86	30	0.019	50.8	0.0328					
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5					
Mean	0.37	0.23	2.80	1.75	1.51	0.94	49	0.030	55.7	0.0348					
S.D.	0.06	0.03	0.78	0.42	0.19	0.08	18	0.010	6.2	0.0033					
AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight															

Individual organ weight		Stage : End of dosing period										Species : Rat	
Sex : Female		Dose : BK2 1200 mg/kg										Liver	
Body weight		Thymus										Lung	
		Submandibular lymph node											
		-RL											
		AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE
mg		mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	g	%
Animal No.	g												
4101	145	86	0.059	424	0.292	0.77	0.53	5.12	3.53				
4102	136	87	0.064	233	0.171	0.76	0.56	4.69	3.45				
4103	117	57	0.049	206	0.176	0.69	0.59	4.16	3.56				
4104	141	49	0.035	454	0.322	0.80	0.57	4.63	3.28				
4105	138	55	0.040	234	0.170	0.71	0.51	4.14	3.00				
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5				
Mean	135	67	0.049	310	0.226	0.75	0.55	4.55	3.36				
S.D.	11	18	0.012	119	0.075	0.05	0.03	0.41	0.23				
Spleen		Kidney-RL										Ovary-RL	
		Cecum-full											
		Axillary lymph node											
		-RL											
		AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE
g		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	%
Animal No.													
4101	0.43	0.30	2.84	1.96	2.58	1.78	33	0.023	51.0	0.0352			
4102	0.31	0.23	1.94	1.43	1.98	1.46	37	0.027	60.6	0.0446			
4103	0.35	0.30	2.14	1.83	1.75	1.50	20	0.017	73.1	0.0625			
4104	0.37	0.26	1.82	1.29	2.87	2.04	37	0.026	60.9	0.0432			
4105	0.24	0.17	2.48	1.80	1.90	1.38	54	0.039	43.6	0.0316			
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
Mean	0.34	0.25	2.24	1.66	2.22	1.63	36	0.026	57.8	0.0434			
S.D.	0.07	0.05	0.42	0.29	0.48	0.27	12	0.008	11.2	0.0120			

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight

Individual organ weight		Stage : End of dosing period										Species : Rat	
Sex : Female		Dose : PA 8.52 mg/kg										Liver	
Body weight		Thymus										Lung	
		Submandibular lymph node											
		-RL											
		AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE	AB	RE		
		mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	g	%		
Animal No.	g												
5101	132	43	0.033	296	0.224	0.73	0.55	4.72	3.58				
5102	127	26	0.020	260	0.205	0.70	0.55	3.86	3.04				
5103	148	31	0.021	438	0.296	0.79	0.53	4.42	2.99				
5104	167	72	0.043	435	0.260	0.84	0.50	5.37	3.22				
5105	147	48	0.033	360	0.245	0.76	0.52	4.32	2.94				
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5				
Mean	144	44	0.030	358	0.246	0.76	0.53	4.54	3.15				
S.D.	16	18	0.010	80	0.035	0.05	0.02	0.56	0.26				
		Kidney-RL										Ovary-RL	
		Spleen					Axillary lymph node						
		AB	RE	AB	RE	AB	AB	RE	AB	RE	AB	AB	RE
		g	%	g	%	g	mg	%	mg	%	mg	mg	%
Animal No.													
5101	0.31	0.23	0.24	1.90	1.44	1.94	1.47	38	0.029	42.0	0.0318		
5102	0.30	0.24	0.24	1.86	1.46	2.07	1.63	20	0.016	49.6	0.0391		
5103	0.33	0.22	0.22	2.99	2.02	1.95	1.32	26	0.018	59.2	0.0400		
5104	0.40	0.24	0.24	3.19	1.91	1.92	1.15	41	0.025	69.7	0.0417		
5105	0.38	0.26	0.26	1.60	1.09	2.15	1.46	52	0.035	52.7	0.0359		
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
Mean	0.34	0.24	0.24	2.31	1.58	2.01	1.41	35	0.025	54.6	0.0377		
S.D.	0.04	0.01	0.01	0.73	0.38	0.10	0.18	13	0.008	10.4	0.0039		

AB : Absolute weight, RE : Relative weight by body weight

Appendix 9-1(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1001 Male Vehicle 0 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-2(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1002 Male Vehicle 0 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-3(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1003 Male Vehicle 0 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-4 (1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1004 Male Vehicle 0 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

11

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2001 Male BK1 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-6 (1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2002 Male BK1 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-7(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2003 Male BK1 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-8(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2004 Male BK1 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

□ □ □ □ □

Animal No. 2005 Male BK1 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

All tissues Not remarkable

Following tissues : Not remarkable

C

C

Appendix 9-10(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3001 Male BK2 360 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-11(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3002 Male BK2 360 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-12(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3003 Male BK2 360 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-13(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3004 Male BK2 360 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-14(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3005 Male BK2 360 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-15(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4001 Male BK2 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration,tubule,proximal: minimal, bilateral
Necrosis,tubule,proximal: minimal, bilateral

Appendix 9-16(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4002 Male BK2 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration,tubule,proximal: minimal, bilateral
Necrosis,tubule,proximal: minimal, bilateral

Appendix 9-17(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4003 Male BK2 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney
Degeneration,tubule,proximal: mild, bilateral
Necrosis,tubule,proximal: minimal, bilateral
Regeneration,tubule,proximal: mild, bilateral

Appendix 9-18(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4004 Male BK2 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Large: mild, bilateral

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney
Degeneration,tubule,proximal: mild, bilateral
Necrosis,tubule,proximal: minimal, bilateral
Regeneration,tubule,proximal: mild, bilateral
Infiltrate,interstitium: minimal, bilateral, mononuclear
Karyomegaly,tubule,proximal: minimal, bilateral

Appendix 9-19(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4005 Male BK2 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration,tubule,proximal: minimal, bilateral
Necrosis,tubule,proximal: minimal, bilateral

Appendix 9-20(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 5001 Male PA 8.52 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: minimal, bilateral

Appendix 9-21(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 5002 Male PA 8.52 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: minimal, bilateral

Appendix 9-22(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 5003 Male PA 8.52 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: minimal, bilateral

Appendix 9-23 (1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 5004 Male PA 8.52 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney

Appendix 9-24(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 5005 Male PA 8.52 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration,tubule,proximal: minimal, bilateral
Necrosis,tubule,proximal: minimal, bilateral

Appendix 9-25(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1101 Female Vehicle 0 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-26(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1102 Female Vehicle 0 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-27(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1103 Female Vehicle 0 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-28(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1104 Female Vehicle 0 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-29(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2101 Female BK1 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Vagina Mucification, increased, epithelium: minimal

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Uterus

Appendix 9-30(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2102 Female BK1 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-31(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2103 Female BK1 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-32(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2104 Female BK1 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-33(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2105 Female BK1 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Kidney, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-34(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3101 Female BK2 360 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration,tubule,proximal: minimal, bilateral
Necrosis,tubule,proximal: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-35(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3102 Female BK2 360 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-36(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3103 Female BK2 360 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-37(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3104 Female BK2 360 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-38(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3105 Female BK2 360 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration,tubule,proximal: minimal, bilateral
Necrosis,tubule,proximal: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-39(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4101 Female BK2 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Discoloration, pale: bilateral
Large: mild, bilateral

Lung (bronchus) Focus, dark red: 1 present
5x4mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Dilatation, tubule, proximal: mild, bilateral
Degeneration, tubule, proximal: severe, bilateral
Necrosis, tubule, proximal: moderate, bilateral
Regeneration, tubule, proximal: moderate, bilateral
Cast, hyaline: minimal, bilateral
Infiltrate, interstitium: minimal, bilateral, mononuclear
Karyomegaly, tubule, proximal: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-40(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4102 Female BK2 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Discoloration, pale: bilateral

Thymus Small: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Dilatation, tubule, proximal: minimal, bilateral
Degeneration, tubule, proximal: severe, bilateral
Necrosis, tubule, proximal: moderate, bilateral
Regeneration, tubule, proximal: moderate, bilateral
Cast, hyaline: minimal, bilateral
Infiltrate, interstitium: minimal, bilateral, mononuclear
Karyomegaly, tubule, proximal: mild, bilateral

Uterus Atrophy: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Vagina

Appendix 9-41(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4103 Female BK2 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Discoloration,pale: bilateral
Large: mild, bilateral

Thymus Small: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Dilatation,tubule,proximal: minimal, bilateral
Degeneration,tubule,proximal: severe, bilateral
Necrosis,tubule,proximal: moderate, bilateral
Regeneration,tubule,proximal: moderate, bilateral
Cast,hyaline: minimal, right
Infiltrate,interstitium: minimal, bilateral, mononuclear
Karyomegaly,tubule,proximal: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-42(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4104 Female BK2 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Discoloration, pale: bilateral
Large: mild, bilateral

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Dilatation, tubule, proximal: mild, bilateral
Degeneration, tubule, proximal: severe, bilateral
Necrosis, tubule, proximal: moderate, bilateral
Regeneration, tubule, proximal: moderate, bilateral
Cast, hyaline: minimal, bilateral
Infiltrate, interstitium: minimal, bilateral, mononuclear
Karyomegaly, tubule, proximal: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-43(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4105 Female BK2 1200 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Discoloration, pale: bilateral
Large: mild, bilateral

Thymus Small: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: moderate, bilateral
Necrosis, tubule, proximal: mild, bilateral
Regeneration, tubule, proximal: mild, bilateral
Infiltrate, interstitium: minimal, bilateral, mononuclear
Karyomegaly, tubule, proximal: minimal, bilateral

Uterus Atrophy: minimal, bilateral

Vagina Mucification, increased, epithelium: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary

Appendix 9-44(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 5101 Female PA 8.52 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Discoloration, pale: bilateral
Large: mild, bilateral

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: moderate, bilateral
Necrosis, tubule, proximal: mild, bilateral
Regeneration, tubule, proximal: mild, bilateral
Cast, hyaline: minimal, bilateral
Infiltrate, interstitium: minimal, bilateral, mononuclear
Karyomegaly, tubule, proximal: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-45(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 5102 Female PA 8.52 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Discoloration, pale: bilateral
Large: mild, bilateral

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: severe, bilateral
Necrosis, tubule, proximal: moderate, bilateral
Regeneration, tubule, proximal: mild, bilateral
Cast, hyaline: minimal, bilateral
Infiltrate, interstitium: minimal, bilateral, mononuclear
Karyomegaly, tubule, proximal: mild, bilateral

Uterus Atrophy: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Vagina

Appendix 9-46(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 5103 Female PA 8.52 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Discoloration, pale: bilateral
Large: mild, bilateral

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: mild, bilateral
Necrosis, tubule, proximal: mild, bilateral
Regeneration, tubule, proximal: mild, bilateral
Infiltrate, interstitium: minimal, bilateral, mononuclear
Karyomegaly, tubule, proximal: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-47(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 5104 Female PA 8.52 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Discoloration, pale: bilateral
Large: mild, bilateral

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: mild, bilateral
Necrosis, tubule, proximal: minimal, bilateral
Regeneration, tubule, proximal: mild, bilateral
Infiltrate, interstitium: minimal, right, mononuclear
Karyomegaly, tubule, proximal: minimal, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 9-48(1/1) BK1, BK2 and PA: A 7-day Oral Gavage Toxicity Study in Rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 5105 Female PA 8.52 mg/kg Day 8 End of dosing period

Gross pathology:

Kidney Discoloration, pale: bilateral
Large: mild, bilateral

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Kidney Degeneration, tubule, proximal: moderate, bilateral
Necrosis, tubule, proximal: mild, bilateral
Regeneration, tubule, proximal: mild, bilateral
Cast, hyaline: minimal, bilateral
Infiltrate, interstitium: minimal, bilateral, mononuclear
Karyomegaly, tubule, proximal: mild, bilateral

Uterus Atrophy: minimal, bilateral

Vagina Atrophy, epithelium: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary