

# 最 終 報 告 書

1,3-ジフェニルグアニジンのラットを用いる 28 日間の反復投与毒性試験

試験番号：4198（ 115－116 ）

平成 12 年 9 月 28 日

試験委託者

厚生省 生活衛生局

財団法人

食品農医薬品安全性評価センター

## 目次

|                       |    |
|-----------------------|----|
| 1. 要約 .....           | 3  |
| 2. 表題 .....           | 5  |
| 3. 試験目的 .....         | 5  |
| 10. 被験物質 .....        | 7  |
| 11. 試験材料および方法 .....   | 9  |
| 12. 観察, 測定および検査 ..... | 12 |
| 13. 試験結果 .....        | 17 |
| 14. 考察および結論 .....     | 22 |
| 15. 参考文献 .....        | 26 |

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| Figures                   | F-1~3 |
| Figure 1 Survival ratio   | F-1   |
| Figure 2 Body weight      | F-2   |
| Figure 3 Food consumption | F-3   |

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| Tables                         | T-01~78 |
| Table 1 Survival and mortality | T-01    |
| Table 2 Clinical observation   | T-03    |
| Table 3 Body weight            | T-13    |
| Table 4 Food consumption       | T-16    |
| Table 5 Food efficiency        | T-18    |
| Table 6 Hematology             | T-20    |
| Table 7 Coagulation            | T-24    |
| Table 8 Blood chemistry        | T-26    |
| Table 9 Urinalysis             | T-36    |
| Table 10 Organ weight          | T-46    |

|          |                                                                                         |      |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Table 11 | Organ weight per body weight                                                            | T-52 |
| Table 12 | Summary of gross findings with statistical analysis<br>(sacrificed at 4, 6 Week)        | T-58 |
| Table 13 | Summary of gross findings (dead or moribund)                                            | T-60 |
| Table 14 | Summary of histological findings with statistical analysis<br>(sacrificed at 4, 6 Week) | T-62 |
| Table 15 | Summary of histological findings (dead or moribund)                                     | T-65 |
| Table 16 | Summary of histological findings (sacrificed at 4, 6 Week)                              | T-67 |
| Table 17 | Summary of histological findings (dead or moribund)                                     | T-71 |
| Table 18 | Summary of histological findings in dosed and recovery experiments<br>(sacrificed)      | T-73 |

## 1. 要約

1,3-ジフェニルグアニジンの反復投与毒性を明らかにするため、Crj:CD (SD) IGS [SPF] 系ラットを用いた強制経口投与による 28 日間反復投与毒性試験を実施した。

ラットは 1 群雌雄各 5 匹で 4 試験群、対照群および高用量群には雌雄各 5 匹の回復群を設け、計 60 匹を使用した。

被験物質をコーンオイルに懸濁させ、0, 10, 30 および 90 mg/kg を毎日 1 回、4 週間反復経口投与し、一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、血液学検査、血液凝固能検査、血液生化学検査、尿検査、器官重量測定および病理学検査を行った。なお、回復期間は 2 週間とし、投与終了時と同様な検査を実施した。

その結果は次のとおりに要約される。

雌雄とも、90 mg/kg 群で投与期間中に死亡あるいは切迫解剖例が認められた。雄では 4 週に 1 例が死亡し、雌では 2～4 週に 7 例が死亡あるいは切迫解剖し、死亡率は雄で 10%、雌で 70%であった。病理学検査の結果、死因に結びつく変化は認められなかった。

一般状態の観察では、雌雄の 30 mg/kg 群で流涎、90 mg/kg 群で流涎、腹臥位、側臥位、よろめき歩行、自発運動低下および驚愕反射が認められた。さらに、雌の 90 mg/kg 群の死亡例あるいは切迫解剖例では消瘦、後肢の脱毛および被毛の汚れなども観察された。投与期間中に観察された症状は回復期間では観察されず、回復を示した。

体重および摂餌量は、雌雄とも 90 mg/kg 群で投与期間中に有意な低値または低値傾向が認められ、投与 4 週間の体重増加量および総摂餌量にも有意な低値または低値傾向が認められた。雄では投与 4 週間の平均飼料効率にも有意な低値が認められた。いずれの変化も回復期間中には回復が認められた。

血液学検査の結果、雄では被験物質投与の影響は認められなかった。雌では 30 mg/kg 群で血小板数の有意な高値が認められ、90 mg/kg 群の生存した 1 例でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、血小板数、好中球比率、単球比率および大型非染色細胞比率の高値傾向、リンパ球比率の低値傾向が認められた。回復期間終了時では、雌雄とも対照群と被験物質

投与群とで有意な差は認められなかった。

血液凝固能検査の結果、雌の 90 mg/kg 群で投与終了時まで生存した 1 例でフィブリノーゲン量の高値傾向が認められたが、これを除き雌雄とも対照群と被験物質投与群で差は認められなかった。

血液生化学検査の結果、雄では 30 および 90 mg/kg 群で血糖の有意な低値、90 mg/kg 群で尿素窒素、総ビリルビン、A/G 比、ALT およびアルカリホスファターゼの有意な高値が認められた。雌の 90 mg/kg 群で投与終了時まで生存した 1 例で総コレステロール、総蛋白、アルブミン、ナトリウム、塩素、カルシウム、無機リンおよび ALT の高値傾向が認められた。回復期間終了時には、雄の 90 mg/kg 群で血糖の僅かな低値が認められた。

尿検査の結果、雌雄の 90 mg/kg 群で尿量の増加と比重の低下が認められ、さらに雄ではケトン体と蛋白の陰性例が増加した。回復期間終了時には、雄の 90 mg/kg 群で比重の有意な低値が認められた。

器官重量測定の結果、被験物質投与の明確な影響を示唆する変化は認められなかった。

病理学検査の結果、剖検所見では、切迫および死亡動物で消瘦が観察された。また、毒性学的意義は不明であるが雄の 30 および雌雄の 90 mg/kg 群で肝臓の褐色化、雌雄の 90 mg/kg 群で鼓室胞の赤色化が観察された。組織学的検査では、雌雄の 90 mg/kg 群で腎臓の集合管の水腫様変化が認められた。切迫および死亡動物では、子宮に未成熟の所見が高率発生し、一方、発生数は少なかったが胸腺の萎縮あるいは核崩壊、肺の水腫あるいは出血、肝臓の鬱血あるいは壊死および腎臓の管腔拡張も認められた。また、毒性学的意義は明らかでないが、雄の 30 および 90 mg/kg 群で肝臓の脂肪化の減少が認められた。

以上の結果、30 mg/kg 群の雌雄で流涎、雌で血小板数の有意な高値、雄で血糖の有意な低値が認められたことから、無影響量は雌雄とも 10 mg/kg/day と判断された。

2. 表題

1,3-ジフェニルグアニジンのラットを用いる 28 日間の反復投与毒性試験

3. 試験目的

1,3-ジフェニルグアニジンの安全性を評価するために、ラットを用いる 28 日間の反復投与毒性試験を実施した。

**10. 被験物質**

被験物質に関する情報を以下に示した。被験物質の品質試験成績書は『Reference data 1』に示した。

**10.1. 被験物質名**

1,3-ジフェニルグアニジン

**10.2. CAS No.**

102-06-7

**10.3. ロット番号****10.4. 純度**

99.9%

**10.5. 提供元****10.6. 保管条件**

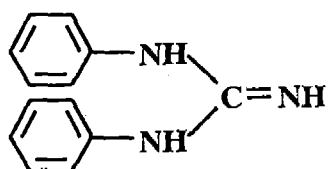
乾燥，冷暗

**10.7. 保管場所**

安評センター被験物質保管庫

**10.8. 化学名**

1,3-ジフェニルグアニジン

**10.9. 化学構造****10.10. 分子式**

$C_{13}H_{13}N_3$

**10.11. 分子量**

211.27

**10.12. 性状**

白色粉状

**10.13. 融点**

147～150℃

**10.14. 溶解性**

水 (0.1 g/100 mL, 27℃), アセトン (24.7 g/100 mL, 29℃), トルエン (1.1 g/100 mL, 19℃)

**10.15. 安定性**

投与終了後, 製造元で分析した.

**10.16. 取り扱い上の注意**

曝露防止のために長袖の作業衣, 保護手袋, 防護マスク, 保護眼鏡を着用して作業を行った.

**10.17. 被験物質保管および残余被験物質の処理**

投与終了後, 約 2 g を安評センターに保管し, 残りは製造元に返却した.



## 11. 試験材料および方法

### 11.1. 供試動物

供試したラット Cj:CD (SD) IGS [SPF] 系は日本チャールス・リバー株式会社（神奈川県横浜市）から平成 11 年 4 月 12 日に 4 週齢で雌雄各 42 匹、計 84 匹を購入した。

動物を検収し試験環境に 8 日間馴化後、平成 11 年 4 月 20 日に 5 週齢で投与を開始した。動物はあらかじめ体重によって層別化し、無作為抽出法により各試験群を構成するように群分けした。余剰動物は炭酸ガスにより安楽死させた。

動物の耳介に群番号および群内番号を入墨すると共に個体別飼育ケージに動物標識番号（Animal ID-No.）を付すことにより個体識別した。

投与開始時の体重は雄で 123～139 g、雌で 103～119 g であった。

### 11.2. 動物種および系統選択理由

反復投与試験に汎用されている動物種の一つであるラットを選択した。系統は背景データの保有量、既知化学物質に対する感受性、遺伝的安定性を考慮して選んだ。

### 11.3. 飼育管理

#### 11.3.1. 飼育環境

動物はバリアシステムの 122 号飼育室（W 4.2×D 8.9×H 2.5 m, 93.5 m<sup>3</sup>）で飼育し、環境調節の基準値は温度 23±3℃（実測値：21.8～25.0℃）、相対湿度 55±20%（実測値：46～67%）、換気回数 1 時間 20 回、照明 150～300 lux, 12 時間（午前 7 時点灯, 午後 7 時消灯）とした。

株式会社 東京技研サービス（東京都府中市）の水洗式飼育機（W 674.2×D 60.0×H 175.5 cm）を使用し、アルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ（W 20.0×D 28.2×H 18.0 cm, 飼育ケージ・スペース 10152 cm<sup>3</sup>）に動物を 1 匹ずつ収容し飼料と水を自由に摂取させた。

飼育ケージは隔週 1 回、給餌器は週 1 回取り換えた。

なお、動物の馴化期間を含め、投与期間中、データの信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因の変化はなかった。

## 11.3.2. 飼料

動物にはオリエンタル酵母工業株式会社（東京都中央区）製造の放射線滅菌改良 NIH 公開ラット，マウス飼料（Modified NIH Open Formula Rat and Mouse Ration）を飼育期間中，自由に摂取させた．使用した飼料の夾雑物の分析を，3 ヶ月に 1 回オリエンタル酵母工業株式会社が財団法人 日本食品分析センター（東京都渋谷区）に依頼し実施した結果，許容基準内であることを確認した．その結果を『Reference data 2』に示した．

## 11.3.3. 給水

動物には水道水を自動給水ノズルより自由に摂取させた．

水道法に基づく水道水の分析を 3 ヶ月に 1 回株式会社 エコプロ・リサーチ（静岡県清水市）で行い，許容基準内であることを確認した．その結果を『Reference data 3』に示した．

## 11.4. 試験群の構成および用量設定理由

試験群の構成を下記に示した．

用量は 0, 10, 30 および 90 mg/kg とし，動物数は 1 群雌雄各 5 匹，また，回復試験用として，対照群および最高用量群に雌雄各 5 匹，計 60 匹を使用した．

| 性 | 試験群 | 動物数 | 用量<br>(mg/kg) | 投与期間終了時<br>計画解剖<br>動物番号 | 回復期間終了時<br>計画解剖<br>動物番号 |
|---|-----|-----|---------------|-------------------------|-------------------------|
| 雄 | 1   | 10  | 0*            | 1001～1005               | 1006～1010               |
|   | 2   | 5   | 10            | 1101～1105               | —                       |
|   | 3   | 5   | 30            | 1201～1205               | —                       |
|   | 4   | 10  | 90            | 1301～1305               | 1306～1310               |
| 雌 | 1   | 10  | 0*            | 2001～2005               | 2006～2010               |
|   | 2   | 5   | 10            | 2101～2105               | —                       |
|   | 3   | 5   | 30            | 2201～2205               | —                       |
|   | 4   | 10  | 90            | 2301～2305               | 2306～2310               |

\*媒体（コーンオイル）のみを投与する．

〔用量設定理由〕

用量設定のための 2 週間反復投与試験を 0, 3, 10, 30 および 90 mg/kg の 5 用量で実施した結果，高用量の 90 mg/kg 群では雌雄とも体重および摂餌量の低下，流涎および側臥位などの変化が認められ，雌の 1 例が最終投与後に死亡した．したがって，28 日間反復投与毒性試験の高用量は本試験の高用量である 90 mg/kg とし，以下公比 3 で除し，中用量を 30 mg/kg，低用量を 10 mg/kg と設定した．

**11.5. 投与経路選択理由および投与方法**

投与経路は OECD ガイドライン「反復投与毒性」で指示されている強制経口投与とした。投与容量は体重 100 g あたり 0.5 mL とし、個体別に測定した体重に基づいて投与量を算出し、1 日 1 回胃ゾンデを用いて胃内に強制経口投与した。対照群には媒体のみを同様に投与した。

**11.6. 投与液の調製**

各用量別に所定量を秤量し、コーンオイル（ナカライテスク株式会社、京都市中京区、Lot No.V9A8239）に懸濁した。

コーンオイル中の 1,3-ジフェニルグアニジン<sup>1)</sup>は、室温条件下で 7 日間安定であることから（試験番号 4197 で実施）、投与液の調製は毎週 1 回実施し、投与まで室温・遮光で保存した。

**11.7. 投与期間**

投与期間は、雌雄ともに 28 日間とし、投与終了後 0 および 90 mg/kg 群については 14 日間の回復試験を実施した。

**11.8. 投与液中の被験物質の濃度分析**

すべての試験群の投与液について適切に調製されていることを確認するため、初回および最終調製時に各投与液の一部（約 8 mL）を分取し、被験物質濃度を測定した。その結果、初回調製時は設定濃度の 97.7～114.0%，最終調製時は 101.7～106.2% であり、適切に調製されていることが確認された。なお、濃度分析の方法および結果は『Reference data 4』に示した。

## 12. 観察，測定および検査

### 12.1. 一般状態の観察

全動物を投与期間は毎日3回（投与前，投与後1および5時間），回復期間は毎日2回（午前および午後）観察し，中毒症状の有無，行動異常を記録した。

### 12.2. 体重

体重は全動物について，投与開始から回復期間終了まで毎週1回測定した。測定は電子天秤（PM3000；メトラー・トレド社，スイス）を用いて測定し，記録した。

### 12.3. 摂餌量

摂餌量は全動物について，毎週1回給餌した残量を電子天秤（PM3000）を用いて測定し，記録した。

摂餌量（g/week）および飼料効率（%）はコンピュータで算出した。

### 12.4. 臨床検査

検査は投与期間終了時および回復期間終了時に計画解剖予定の全生存動物について実施した。採血するに当たり，動物は約16時間絶食させた。動物をエーテルで麻酔後開腹し，腹部大動脈から採血した。

#### 12.4.1. 血液学検査

抗凝固剤（EDTA-2K）入り採血管インセパック-E（積水化学工業株，大阪市北区）に血液を採取し，総合血液学検査装置 THMS H・1E（マイルス社，米国）で下記の項目を測定した。

|            |        |               |
|------------|--------|---------------|
| ヘマトクリット値   | (HCT)  | RBC, MCV より算出 |
| ヘモグロビン量    | (HGB)  | シアンメトヘモグロビン法  |
| 赤血球数       | (RBC)  | 暗視野板法         |
| 平均赤血球容積    | (MCV)  | 暗視野板法         |
| 平均赤血球血色素量  | (MCH)  | HGB, RBC より算出 |
| 平均赤血球血色素濃度 | (MCHC) | HGB, HCT より算出 |
| 血小板数       | (PLT)  | 暗視野板法         |
| 白血球数       | (WBC)  | フローサイトメトリー法   |
| 白血球百分率     |        | フローサイトメトリー法   |

白血球百分率は上述の機器で測定したが，測定後の残りの血液を用いて別途血液塗抹標本作製し，メイ・グリュンワルド・ギムザ染色して保管した。

網赤血球 (Reticulocyte) 率算定のため抗凝固剤 (EDTA-2K) 添加血液をニューメチレンブルーで染色後、血液塗抹標本を作製した。なお、血液学検査で貧血傾向が認められなかったため、鏡検は行わなかった。

#### 12.4.2. 血液凝固能検査

抗凝固剤 (3.13%クエン酸ナトリウム水溶液) 入り採血管に血液を採取した後、3000 r.p.m.で13分間遠心分離して得た血漿を検査に用いた。血液凝固測定装置 KC-40 (アメルング社, ドイツ) で下記の項目を測定した。

|                  |              |           |
|------------------|--------------|-----------|
| プロトロンビン時間        | (PT)         | Quick1 段法 |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間 | (APTT)       | クロット法     |
| フィブリノーゲン量        | (Fibrinogen) | トロンビン時間法  |

#### 12.4.3. 血液生化学検査

採血管に血液を採取した後、3000 r.p.m.で7分間遠心分離して得た血清を検査に用いた。多項目生化学自動分析装置日立 7170 (株日立製作所, 東京都千代田区) および電解質測定装置 EA06R (株エイアンドティー, 東京都日野市) で下記の項目を測定した。

|                     |                 |                           |
|---------------------|-----------------|---------------------------|
| 総蛋白                 | (T.protein)     | Biuret 法                  |
| アルブミン               | (Albumin)       | BCG 法                     |
| A/G                 | (A/G)           | 総蛋白およびアルブミンより算出           |
| 血糖                  | (Glucose)       | HK-G-6-PDH 法              |
| 中性脂肪                | (Triglyceride)  | GK-GPO 遊離グリセロール消去法        |
| 総コレステロール            | (T.cholesterol) | コレステロールオキシターゼ ESET 法      |
| 尿素窒素                | (BUN)           | ウレアーゼ GLDH 法              |
| クレアチニン              | (Creatinine)    | 酵素法                       |
| 総ビリルビン              | (T.bilirubin)   | バナジン酸酸化法                  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ | (AST)           | 酵素-UV 法 (JSCC 準拠)         |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ    | (ALT)           | 酵素-UV 法 (JSCC 準拠)         |
| アルカリホスファターゼ         | (ALP)           | P-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 準拠) |
| カルシウム               | (Calcium)       | MXB 法                     |
| 無機リン                | (I.phosphorus)  | PNP-XDH 法                 |
| ナトリウム*              | (Sodium)        | イオン選択電極法                  |
| カリウム*               | (Potassium)     | イオン選択電極法                  |

塩素\*

(Chloride)

イオン選択電極法

\*印の項目は EA06R で、他の項目は日立 7170 で測定した。

#### 12.4.4. 尿検査

給餌給水の条件下で採尿ケージを用いて 3 時間尿（午前 10 時から午後 1 時まで）および 24 時間尿（午前 10 時から翌日午前 10 時まで）を採取した。

3 時間尿を用いて次の項目を検査した。尿が採取できなかった個体については放尿時の尿を用いた。N-マルティスティックス SG（バイエル・三共株式会社、東京都中央区）を用い、尿分析装置 CLINITEK 500（バイエル社、米国）で判定した。

|          |                 |
|----------|-----------------|
| pH       | (pH)            |
| 潜血       | (Occult blood)  |
| ケトン体     | (Ketone bodies) |
| 糖        | (Glucose)       |
| 蛋白       | (Protein)       |
| ビリルビン    | (Bilirubin)     |
| ウロビリノーゲン | (Urobilinogen)  |

24 時間尿を用いて次の項目を検査した。尿比重は、尿比重屈折計 UR-S（株式会社アタゴ、東京都板橋区）で測定した。

尿を 1500 r.p.m. で 5 分間遠心し、残渣を用いてステルンハイマー変法による染色を施し、尿沈渣について鏡検した。

|     |                    |
|-----|--------------------|
| 尿量  | (Volume)           |
| 色調  | (Color)            |
| 尿比重 | (Specific gravity) |
| 尿沈渣 |                    |

## 12.5. 病理学検査

病理解剖は投与終了時および回復試験終了時の全生存動物あるいは瀕死動物をエーテル麻酔し、放血致死させ実施した。死亡動物は発見後、直ちに解剖あるいはそれが不可能な場合は冷蔵庫で保管後に解剖した。解剖では動物の体表、体腔および諸器官について観察した。観察された肉眼的異常（部位、大きさ、硬さなどを）はすべて記録した。

器官重量は電子天秤 PE160（メトラー・トレド社、スイス）を用いて脳、肺、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、心臓、脾臓、精巣、精巣上体および卵巣について測定した。器官重量／体重比（相対重量）は投与 28 日または回復 14 日の測定体重および器官重量から算出した（絶対重量／体重×100）。また、脳（大脳、小脳、橋を含む）、脊髄、下垂体、眼球、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、甲状腺、上皮小体、心臓、胸腺、肺（注入固定、気管支を含む）、気管、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃、小腸（パイエル氏板を含む）、大腸、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣、膀胱、末梢神経（坐骨神経）、リンパ節（下顎リンパ節、腸間膜リンパ節）、骨髓（大腿骨）、その他肉眼観察で変化が認められた器官および組織は十分な量の 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。但し、精巣および精巣上体はブアン液で前固定した後、10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。

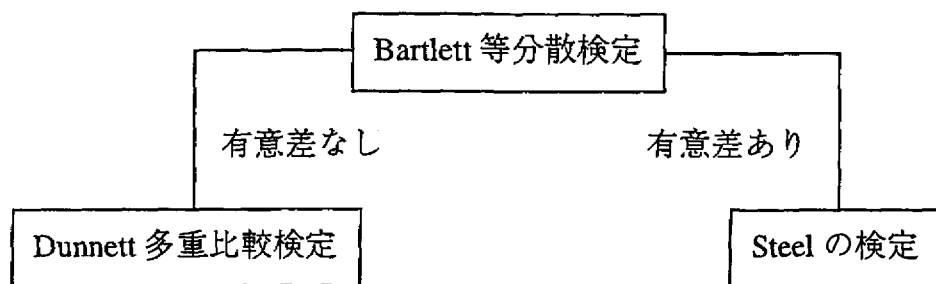
病理組織学的検査は固定した器官・組織のうち、全動物の胸腺、心臓、肺（気管支含む）、気管、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、精巣、精巣上体、子宮、卵巣、骨髓（大腿骨）および肉眼観察で変化の認められた鼓室胞について実施した。さらに、一般状態の観察において驚愕反射などの神経症状が発現したことから、脳（脳幹を含む断面）、脊髄および坐骨神経についても全動物において実施した。組織標本の作製は株式会社 組織科学研究所（東京都青梅市）に依頼し、常法に従ってパラフィン包埋、薄切後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。鏡検は安評センターで実施し、病変の種類および程度を含む各所見について記録した。

## 12.6. データ記録および統計解析

本試験の諸データはコンピュータ・システムを用いて記録し、統計解析した。

各試験群の体重、摂餌量、飼料効率、血液学検査値、血液凝固能検査値、血液生化学検査値、尿検査値（尿量および比重）、器官重量および器官重量／体重比は、下記に示した自動判別方式に従い、最初に Bartlett の等分散検定を実施した。等分散の場合は Dunnett の多重比較検定<sup>1), 2)</sup>で対照群と各投与群間の有意差を検定した。Bartlett の等分散検定で不等分散の場合は Steel の検定<sup>3)</sup>で対照群と各投与群間の有意差を検定した。

上記定量値の有意水準は 5 および 1% の片側検定で実施した。



また、生存率および病理学的検査結果の検定は Fisher の確率計算法を用いた。



### 13. 試験結果

#### 13.1. 死亡率

生存率を Figure 1 に、生存数および死亡率を Table 1 に示した。

投与期間中、90 mg/kg 群では投与 4 週に雄 1 例が死亡し、投与 2～4 週の間に雌 7 例が死亡あるいは瀕死に陥ったために切迫解剖した。その他の投与群では、雌雄とも死亡例は認められなかった。したがって、0, 10, 30 および 90 mg/kg 群の死亡率は、それぞれ雄で 0, 0, 0 および 10%, 雌で 0, 0, 0 および 70% であった。

回復期間中には、雌雄とも対照群および 90 mg/kg 群で死亡例は認められなかった。

#### 13.2. 一般状態の観察

一般状態の観察所見を Table 2 および Appendix 1 に示した。

雄では、流涎が 30 mg/kg 群で投与 8 日から、90 mg/kg 群では投与 5 日から、総発現例数としてそれぞれ 5 例および 10 例全例に散発的あるいは断続的に発現した。さらに、90 mg/kg 群では腹臥位が投与 4 日より 10 例中 3 例に、側臥位が投与 1 日より 10 例中 8 例、よろめき歩行が投与 3 日より 10 例中 7 例、自発運動低下が投与 1 日より 10 例中 6 例、驚愕反射が投与 18 日より 10 例中 2 例、鼻端の汚れが投与 13 日より 10 例中 1 例に単発的あるいは散発的に観察された。投与 21 日に死亡した 1 例（動物番号 1310）では、死亡当日に側臥位、よろめき歩行、自発運動低下および驚愕反射が認められた。

雌では、30 mg/kg 群で流涎が投与 8 日より総発現例数として 5 例全例に単発的あるいは断続的に認められ、下顎部の外傷が投与 15 日より投与終了時まで 5 例中 1 例に連続的に観察された。90 mg/kg 群では流涎が投与 5 日から 10 例全例に散発的あるいは断続的に発現した。さらに、腹臥位が投与 8 日より 10 例中 5 例、側臥位が投与 3 日より 10 例中 9 例、よろめき歩行が投与 3 日より 10 例全例、自発運動低下が投与 4 日より 10 例中 5 例、驚愕反射が投与 9 日より 10 例中 7 例に単発的あるいは断続的に認められた。さらに、削瘦が投与 12 日に死亡した 1 例（動物番号 2308）の死亡前 2 日間および投与 12 日に切迫解剖した 1 例（動物番号 2309）の解剖前 3 日間、後肢の脱毛が投与 25 日に死亡した 1 例（動物番号 2303）の死亡前 17 日間、被毛の汚れが投与 13 日に死亡した 1 例（動物番号 2301）の死亡前日および投与 16 日に切迫解剖した 1 例（試験番号 2307）の解剖当日、歯の欠損が投与 13 日に死亡した 1 例（動物番号 2301）の死亡前日

に認められた。

回復期間では、雌雄いずれの群にも異常を示す動物は観察されなかった。

### 13.3. 体重

体重を Figure 2, Table 3 および Appendix 2 に示した。

雄では、90 mg/kg 群で投与期間中の体重および投与 4 週間の体重増加量が有意な低値を示した。回復期間においては開始時の体重が有意な低値を示したがその後は順調な体重増加が認められ、回復期間中の体重増加量は有意な高値を示した。

雌では、90 mg/kg 群で投与 1 週に有意な低値を示し、その後も低値傾向であった。回復期間は 2 例であったが、順調な体重増加が認められ、回復期間中の体重増加量は対照群を上回った。

### 13.4. 摂餌量

摂餌量を Figure 3, Table 4 および Appendix 3 に示した。

雄では、90 mg/kg 群で投与期間中の週毎の摂餌量および投与 4 週間の総摂餌量が有意な低値を示したが、回復期間中の総摂餌量は高値傾向を示した。

雌では、90 mg/kg 群で投与 1～3 週に有意な低値、さらに投与期間中の総摂餌量が低値傾向を示したが、回復期間においては有意な高値を示した。

### 13.5. 飼料効率

飼料効率を Table 5 および Appendix 4 に示した。

雄では、90 mg/kg 群で投与 1 および 3 週に飼料効率が有意な低値を示し、投与 2 および 3 週に各 1 例がマイナス値を示した。さらに投与期間中の平均飼料効率も有意な低値を示した。しかし、回復期間中の飼料効率は有意な高値を示した。

雌では、90 mg/kg 群の投与 1 および 3 週に飼料効率が低値傾向を示し、投与 3 週に 1 例がマイナス値を示した。さらに、回復期間開始時に有意な高値を示したが、回復 1 週には低値傾向、2 週には高値傾向を示した。

### 13.6. 血液学検査

血液学検査結果を Table 6 および Appendix 5 に示した。

投与期間終了時：雄では、30 および 90 mg/kg 群で MCHC が有意な高値を示し、90 mg/kg 群では MCV が有意な低値を示したが、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血球数に有意な変化はなく、毒性学的意義はないと考えられた。雌では、30 mg/kg 群で血小板数が有意な高値を示し、90 mg/kg 群では測定が 1 例であるもののヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、血小板数、好中球比率、単球比率および大型非染色細胞比率が

高値傾向を示し、リンパ球比率が低値傾向を示した。

回復期間終了時：雌雄とも対照群と被験物質投与群で差が認められなかった。

### 13.7. 血液凝固能検査

血液凝固能検査結果を Table 7 および Appendix 6 に示した。

投与期間終了時：雄では対照群と被験物質投与群で差が認められなかった。雌では、90 mg/kg 群で測定が 1 例であるものの対照群に比較してフィブリノーゲン量が高値傾向を示した。

回復期間終了時：雌雄とも対照群と被験物質投与群で差が認められなかった。

### 13.8. 血液生化学検査

血液生化学検査結果を Table 8 および Appendix 7 に示した。

投与期間終了時：雄では 30 および 90 mg/kg 群で血糖が有意な低値を示し、さらに 90 mg/kg 群では尿素窒素、総ビリルビン、A/G 比、ALT およびアルカリホスファターゼが有意な高値を示した。雌では、30 mg/kg 群で総コレステロール、中性脂肪および ALT が有意な高値を示した。その他、10 mg/kg 群の総蛋白、10 および 30 mg/kg 群で塩素が有意な低値を示したが用量に対応しない変化であった。90 mg/kg 群では、測定が 1 例であるものの対照群に比較して総コレステロール、総蛋白、アルブミン、ナトリウム、塩素、カルシウム、無機リンおよび ALT が高値傾向を示した。回復期間終了時：雄では、90 mg/kg 群で血糖および総蛋白が有意な低値を示し、AST が有意な高値を示した。雌では、90 mg/kg 群で無機リンが有意な高値を示した。

### 13.9. 尿検査

尿検査結果を Table 9 および Appendix 8 に示した。

投与期間終了時：雄では、90 mg/kg 群で尿量が有意に増加し、比重が有意な低値を示した。さらに、同群ではケトン体および蛋白の陰性例が増加した。雌では、90 mg/kg 群では測定が 1 例であるものの対照群に比較して尿量が増加し、比重が低値傾向を示した。

回復期間終了時：雄では、90 mg/kg 群で比重が有意な低値を示した。雌では、対照群と被験物質投与群で差が認められなかった。

### 13.10. 器官重量

器官重量を Table 10 および Appendix 9 に示した。

投与期間終了時：雄では、90 mg/kg 群で脳、心臓、肝臓、腎臓および脾臓

重量が有意な低値、胸腺重量が低値傾向を示した。その他、10 および 30 mg/kg 群で副腎重量が有意な低値を示したが用量に対応しない変化であった。雌では、90 mg/kg 群で測定が 1 例であるものの対照群に比較して胸腺重量が低値傾向を示した。

回復期間終了時：雄では、90 mg/kg 群で脳重量が有意な低値を示した。雌では、90 mg/kg 群で副腎重量が有意な高値を示した。

### 13.11. 器官重量／体重比

器官重量／体重比（相対重量）を Table 11 および Appendix 10 に示した。

投与期間終了時：雄では、90 mg/kg 群で脳、心臓、副腎、精巣および精巣上体の相対重量が有意な高値を示した。その他、10 mg/kg 群で副腎の相対重量が有意な低値を示したが用量に対応しない変化であった。雌では、90 mg/kg 群で測定が 1 例であるものの対照群に比較して胸腺の相対重量が低値傾向を示した。

回復期間終了時：雄では、90 mg/kg 群で心臓の相対重量が有意な高値を示した。雌では、90 mg/kg 群で副腎の相対重量が有意な高値を示した。

### 13.12. 病理学検査

剖検所見を Table 12, 13 および Appendix 11 に、組織学的所見を Table 14 ~18 および Appendix 12, 13 に示した。

投与期間終了時に計画解剖した動物は、対照群、10, 30 および 90 mg/kg 群の各群について雄では各 5 例、雌では 5, 5, 5 および 1 例であった。

回復期間終了時に計画解剖した動物は、対照群および 90 mg/kg 群の各群について雄では 5 および 4 例、雌では 5 および 2 例であった。

試験期間中の切迫あるいは死亡動物は、90 mg/kg 群の雄の 1 例および雌の 7 例であった。

#### 剖検所見

〔投与期間終了時計画解剖動物〕

対照群と比較して、90 mg/kg 群の雄で肝臓の褐色化の発生数が有意に増加した。つまり、肝臓の褐色化は 90 mg/kg 群で雄の 4 例 ( $P \leq 0.05$ ) および雌の 1 例、30 mg/kg 群で雄の 1 例に観察された。また、鼓室胞の赤色化が 90 mg/kg 群で雌の 1 例に観察された。その他の変化はいずれも単発性あるいは少数例の発生であった。

〔回復期間終了時計画解剖動物〕

肝臓の奇形結節が対照群で雄の 2 例に観察されたのみであった。

## 〔切迫および死亡動物〕

鼓室胞の赤色化が雌雄各 1 例、肺の赤色斑／区域および全身の削瘦が雌の 2 例に観察された。その他、心臓の白色斑点／区域、胸腺の萎縮、肺の黒色斑点／区域あるいは赤色化、小腸の白色化、歯の欠落、眼球の白色化および脱毛が雌で観察されたが、いずれも単発性の発生であった。

## 組織学的所見

## 〔投与期間終了時計画解剖動物〕

対照群と比較して、90 mg/kg 群の雄で腎臓の集合管の水腫様変化の発生数が有意に増加 ( $P \leq 0.05$ ) し、30 および 90 mg/kg 群の雄で肝臓の脂肪化の発生数が有意に減少 (それぞれ  $P \leq 0.05$  および  $P \leq 0.01$ ) した。つまり、腎臓の集合管の水腫様変化は 90 mg/kg 群で雄の 4 例および雌の 1 例、肝臓の脂肪化は対照群、10、30 および 90 mg/kg 群で雄ではそれぞれ 5、3、1 および 0 例、雌では 4、5、3 および 1 例に認められた。また、肝臓の小肉芽腫が対照群で雄の 2 例および雌の 5 例、10 mg/kg 群で雌雄各 5 例、30 mg/kg 群で雌雄各 3 例、90 mg/kg 群で雄の 3 例および雌の 1 例、副腎の空胞変性が対照群で雄の 2 例、10 mg/kg 群で雄の 4 例、30 mg/kg 群で雄の 1 例に認められた。その他の変化はいずれも単発性あるいは少数例の発生であった。

## 〔回復期間終了時計画解剖動物〕

肝臓の小肉芽腫が対照群で雄の 4 例および雌の 5 例、90 mg/kg 群で雄の 3 例および雌の 1 例、腎臓の尿細管好塩基化が対照群で雄の 3 例および雌の 2 例、90 mg/kg 群で雄の 3 例に認められた。その他の変化はいずれも単発性あるいは少数例の発生であった。

## 〔切迫および死亡動物〕

腎臓の集合管の水腫様変化が雄の 1 例および雌の 7 例に認められ、そのうち中等度であった雄の 1 例および雌の 4 例については、遠位尿細管にも同様な変化が認められた。また、子宮の未成熟が雌の 6 例に認められた。その他、胸腺の萎縮あるいは核崩壊、肺の水腫、出血、鉍質沈着あるいは間質性肺炎、胃の糜爛、中等度の肝臓の鬱血および壊死、腎臓の管腔拡張、鉍物沈着あるいは瘢痕性線維化および副腎の空胞変性が認められたが、いずれも単発性あるいは少数例の発生であった。

#### 14. 考察および結論

90 mg/kg 群で投与 4 週に雄 1 例が死亡し、投与 2～4 週の間雌 7 例が死亡あるいは瀕死に陥り切迫解剖した。これら動物では、流涎、側臥位およびよろめき歩行が共通して認められ、その他の変化として、自発運動低下、驚愕反射、被毛の汚れ、腹臥位および削瘦なども観察された。病理学検査の結果、腎臓の集合管の水腫様変化などが認められたが、死因に結びつけられる変化ではなかった。これらの死亡あるいは瀕死は被験物質投与に起因すると考えられた。

一般状態の観察では、30 および 90 mg/kg 群の全例に流涎が認められたが、1,3-ジフェニルグアニジンには粘膜刺激性のあることが報告されている<sup>4)</sup>ので、この流涎は被験物質投与による変化と考えられた。90 mg/kg 群の生存例では流涎の他に腹臥位、側臥位、よろめき歩行、自発運動低下、驚愕反射および鼻端の汚れが認められた。これらの症状はいずれも回復期間には認められず、被験物質投与の影響と考えられた。雌の 30 mg/kg 群の 1 例に発生した下顎部の外傷は自傷、90 mg/kg 群の 1 例に発生した歯の欠損は事故によるものと考えられた。

体重および摂餌量は、雌雄とも 90 mg/kg 群で投与期間中に低値または低値傾向が認められ、投与 4 週間の体重増加量および総摂餌量にも低値または低値傾向が認められた。雄では投与 4 週間の平均飼料効率にも低値が認められた。いずれの変化も回復期間中には回復が認められた。

血液学検査および血液凝固能検査の結果、雄では被験物質投与の影響は認められなかった。雌の 90 mg/kg 群の生存した 1 例（動物番号 2302）でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、血小板数、好中球比率、単球比率および大型非染色細胞比率の高値傾向、リンパ球比率の低値傾向、さらに、血液凝固能検査ではフィブリノーゲン量の高値傾向が認められた。これら変化からこの動物における軽度の血液濃縮と炎症の可能性が示唆された。また、雌の 30 mg/kg 群で認められた血小板数の有意な高値は、上記の 90 mg/kg 群の動物 1 例でも高値傾向であり、機序は不明であるが、被験物質による変化であると考えられた。

血液生化学検査の結果、雄の 30 および 90 mg/kg 群で血糖の低値が認められ、機序は不明であるが、被験物質投与による影響が示唆された。さらに、

雄の 90 mg/kg 群で認められた尿素窒素の高値も被験物質投与による影響と考えられたが、クレアチニンの高値を伴わなかったことから腎臓への影響による変化とは考えられず、その機序は不明であった。雄の 90 mg/kg 群で認められた総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼの高値、雄の 90 mg/kg 群と雌の 30 および 90 mg/kg 群で認められた ALT の高値あるいは高値傾向は、被験物質投与による影響と考えられたが、病理学検査では胆道系の変化を含めてこれらを示唆する変化は認められなかった。雄の 90 mg/kg 群で認められた A/G 比の高値は総蛋白やアルブミンの変化を伴わなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。雌の 90 mg/kg 群の生存した 1 例（動物番号 2302）で総コレステロール、総蛋白、アルブミン、ナトリウム、塩素、カルシウムおよび無機リンの高値傾向が認められたが、この動物の全身状態の悪化を反映した変化であると考えられた。また、雌の 30 mg/kg 群で認められた総コレステロールおよび中性脂肪の高値は僅かな変化であったが被験物質投与による影響と考えられた。回復期間終了時には、雄の 90 mg/kg 群で血糖の低値が認められたが、投与終了時の値と比較すると低下の程度は僅かであった。90 mg/kg 群雄の AST の高値および総蛋白の低値、雌の無機リンの高値はいずれも軽微な変化であり、さらに AST の高値および総蛋白の低値は投与終了時には認められなかった変化でもあることから、被験物質投与との関連は示唆されなかった。

尿検査の結果、雌雄の 90 mg/kg 群で尿量の増加傾向と比重の低下が認められ、腎集合管の水腫様変化によって水分の再吸収が阻害されたことによる変化とも考えられたが、その機序は不明であった。さらに、雄の 90 mg/kg 群におけるケトン体と蛋白の陰性例の増加は尿量の増加に起因すると考えられた。回復期間終了時には、雄の 90 mg/kg 群で比重の低下が認められたが尿量の僅かな増加によるもので、投与終了時の値と比較すると低下の程度は僅かであった。

器官重量測定の結果、雄の 90 mg/kg 群で脳、心臓、肝臓、腎臓および脾臓重量が低値、胸腺重量が低値傾向を示したが、脳および心臓については相対重量はむしろ高値を示し、肝臓、腎臓、脾臓および胸腺については相対重量に変化は認められなかった。また、雄の 90 mg/kg 群では、副腎、精巣および精巣上体の相対重量が高値を示し、雌の 90 mg/kg 群では胸腺の実重量および相対重量が低値傾向を示したがいずれも軽微な変化であり、病理学検査でも対応する変化は認められず、被験物質投与による影響

とは考えられなかった。

回復期間終了時の結果では、雄の 90 mg/kg 群で脳重量が低値、心臓の相対重量が高値を示したが軽微な変化であった。また、90 mg/kg 群の雌では、副腎の実重量ならびに相対重量が高値を示したが、投与終了時には認められなかった変化であり、被験物質投与による影響とは考えられなかった。

病理学検査の結果、剖検所見で被験物質投与による影響と考えられる変化は、雌の切迫および死亡動物で観察された全身の消瘦であった。また、肝臓の褐色化が雄の 30 および雌雄の 90 mg/kg 群で、鼓室胞の赤色化が雌雄の 90 mg/kg 群で観察されたが、組織検査では対応する変化が認められず、毒性学的意義は不明であった。

組織学的検査で被験物質投与によると考えられる変化は、腎臓の水腫様変化、肝臓の脂肪化の減少および子宮の未成熟であった。加えて、単発性あるいは少数例の発生であったが、切迫あるいは死亡動物で認められた胸腺の萎縮あるいは核崩壊、肺の水腫あるいは出血、肝臓の鬱血あるいは壊死および腎臓の管腔拡張などの変化も被験物質投与による変化と考えられた。このうち腎臓の水腫様変化については雌雄ともに 90 mg/kg 群で主に集合管で認められたが、切迫および死亡動物では程度が増強し遠位尿細管でも認められた。集合管あるいは遠位尿細管などのネフロン末梢部では他の部位に比べ化学物質やその代謝物の濃度が高くなることから、被験物質あるいはその代謝物の直接的な影響も考えられるが、同部位では腎血流の末梢であることやプロスタグランジンあるいはアルドステロンなどの副腎皮質ホルモンの影響も受け易い部位でもあるため、それらを介した二次的な影響も否定できなかった。肝臓の脂肪化の減少については雄の 30 および 90 mg/kg 群で認められ、剖検所見における肝臓の変化として褐色化が同群で認められたが、脂肪化以外に肝細胞あるいは胆管系に器質的变化は認められないことから、何らかの機能的な変化の可能性については否定できず、毒性学的意義についても不明であった。子宮の未成熟については、切迫および死亡動物にのみ高率に認められた。切迫および死亡動物では剖検時の体重が計画解剖動物に比べて明らかに少ないことから、被験物質投与による全身状態の悪化が発育途上の子宮に対し成熟抑制をもたらしたと考えられた。また、切迫あるいは死亡動物で認められた変化のうち胸腺については全身状態の悪化、肺および肝臓については循環障害、腎臓については集合管病変にそれぞれ起因した病変と考えられた。

その他、対照群を含め観察された変化は明らかな用量相関性がないか発生数も少ないことから自然発生病変と考えられた。



回復期間終了時には、投与終了時に認められた被験物質投与に関連すると考えられる変化は認められず、観察された変化はいずれも自然発生病変と考えられた。

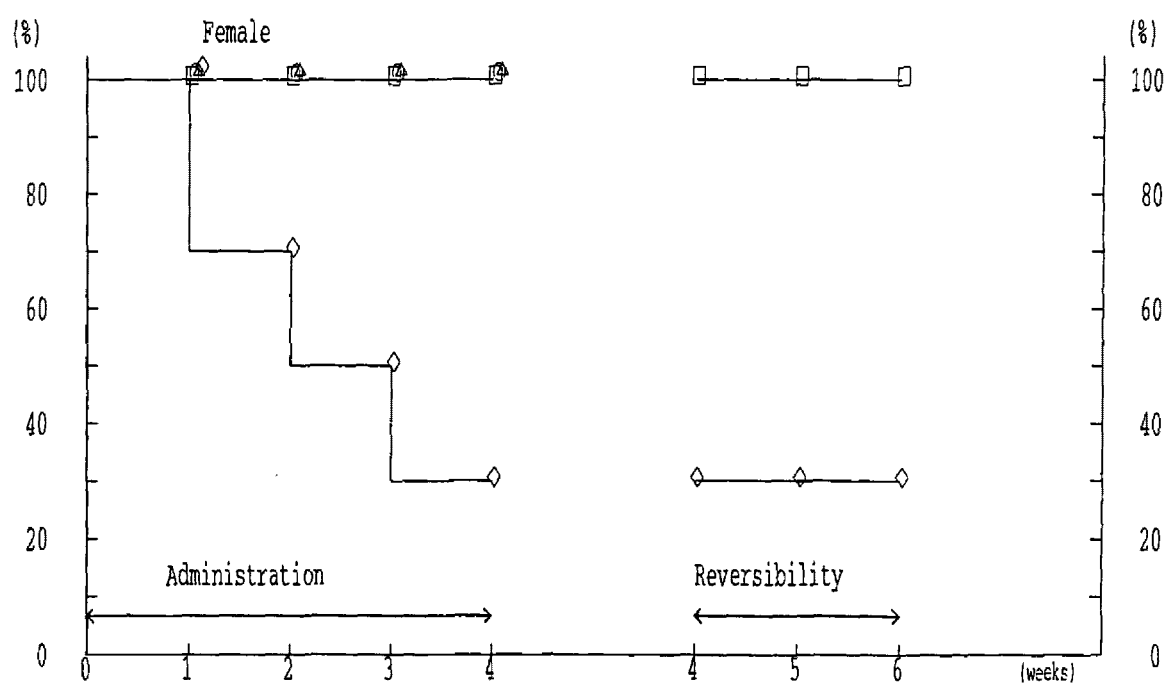
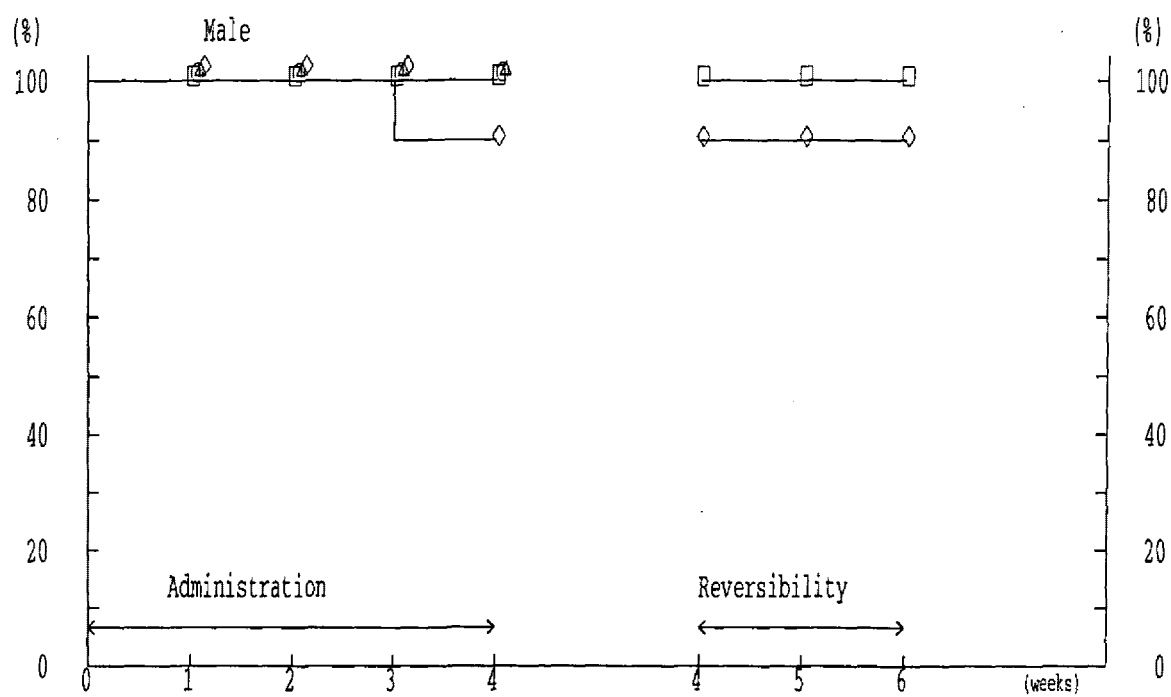
また、一般状態の観察において驚愕反射などの神経症状が発現したことから、脳（脳幹を含む断面）、脊髓および坐骨神経について組織学的検査を行ったが、被験物質投与によると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果、30 mg/kg 群の雌雄で流産、雌で血小板数の有意な高値、雄で血糖の有意な低値が認められたことから、無影響量は雌雄とも 10 mg/kg/day と判断された。

15. 参考文献

- 1) 佐野正樹, 岡山佳弘 : 医薬安全性研究会会報 32, 21-44 (1990)
- 2) Yoshida, M. : J. Jap. Soc. Comp. Stat. 1, 111-122 (1988)
- 3) 倍味繁, 稲葉太一 : 医薬安全性研究会会報, 40, 33-36 (1994)
- 4) Lenga, R. E. : The Sigma-Aldrich Library of Chemical Safety Data, Volume 1, pp. 1457 (1988)

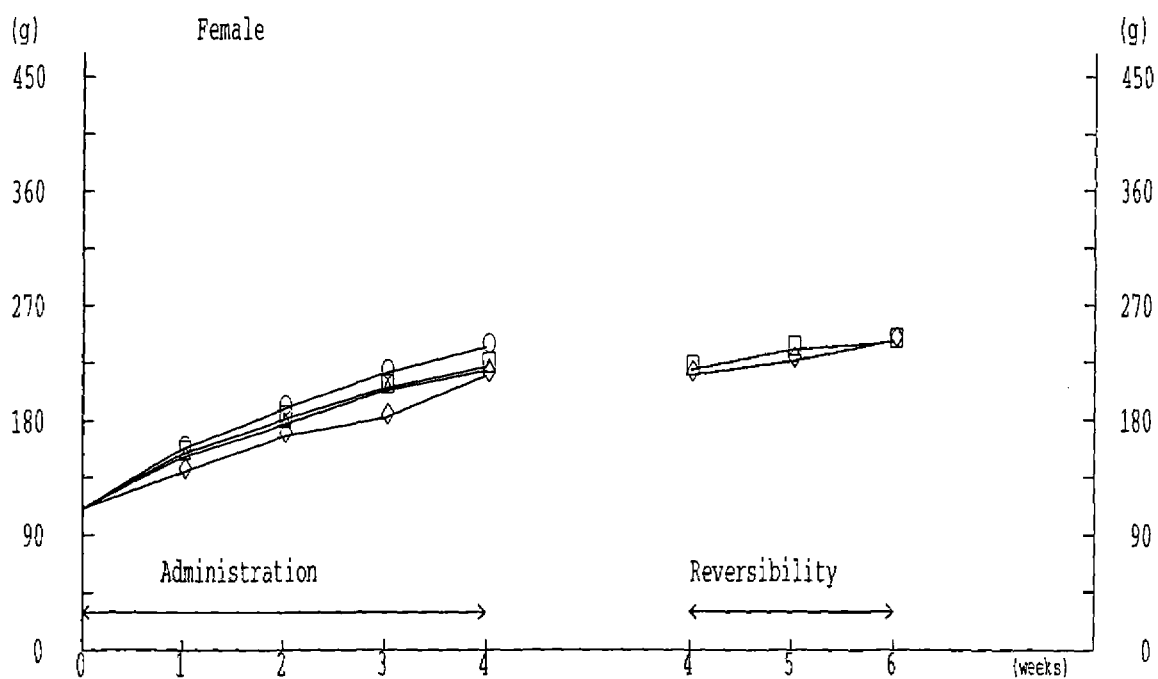
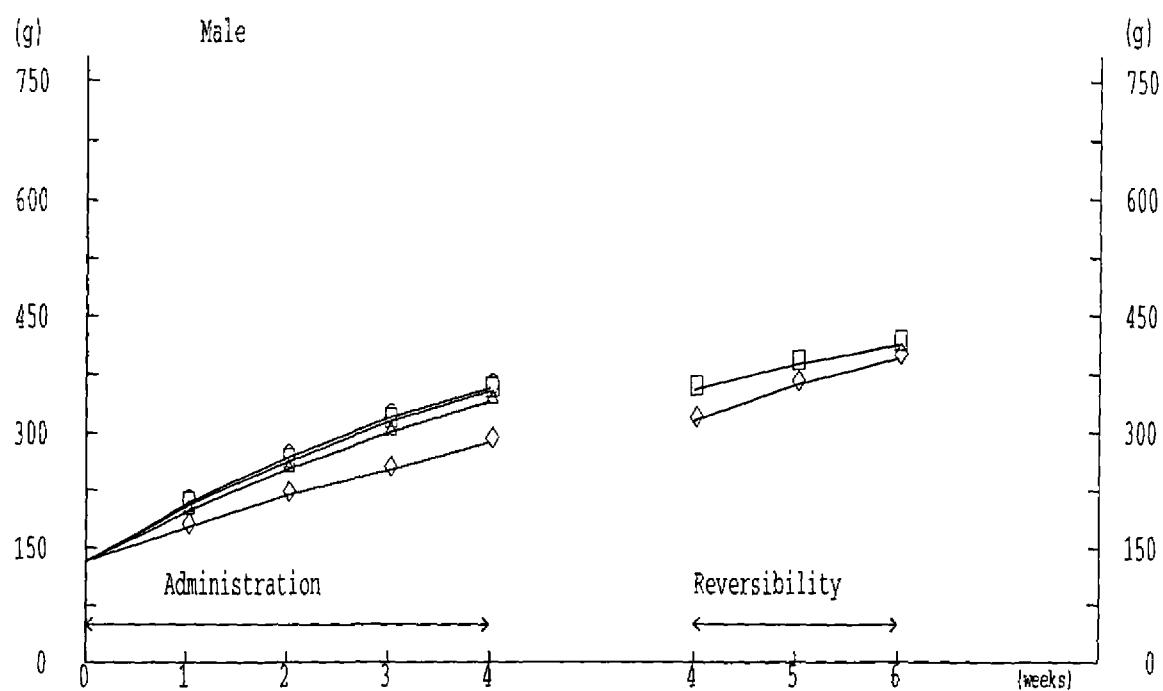
## F i g u r e s



Exp. No. 4198 (115-116)

|            |         |
|------------|---------|
| Dose level | (mg/kg) |
| □          | 0       |
| ○          | 10      |
| △          | 30      |
| ◇          | 90      |

Figure 1. Survival ratio



Exp. No. 4198 (115-116)

Dose level (mg/kg)

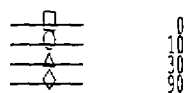
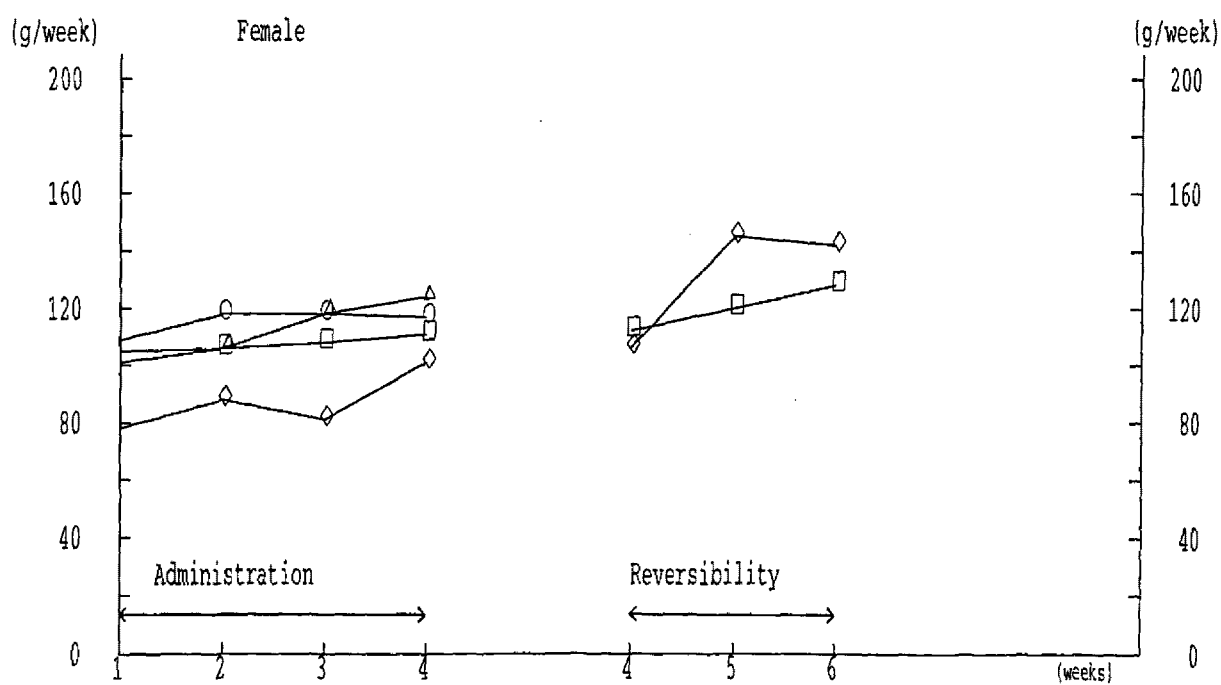
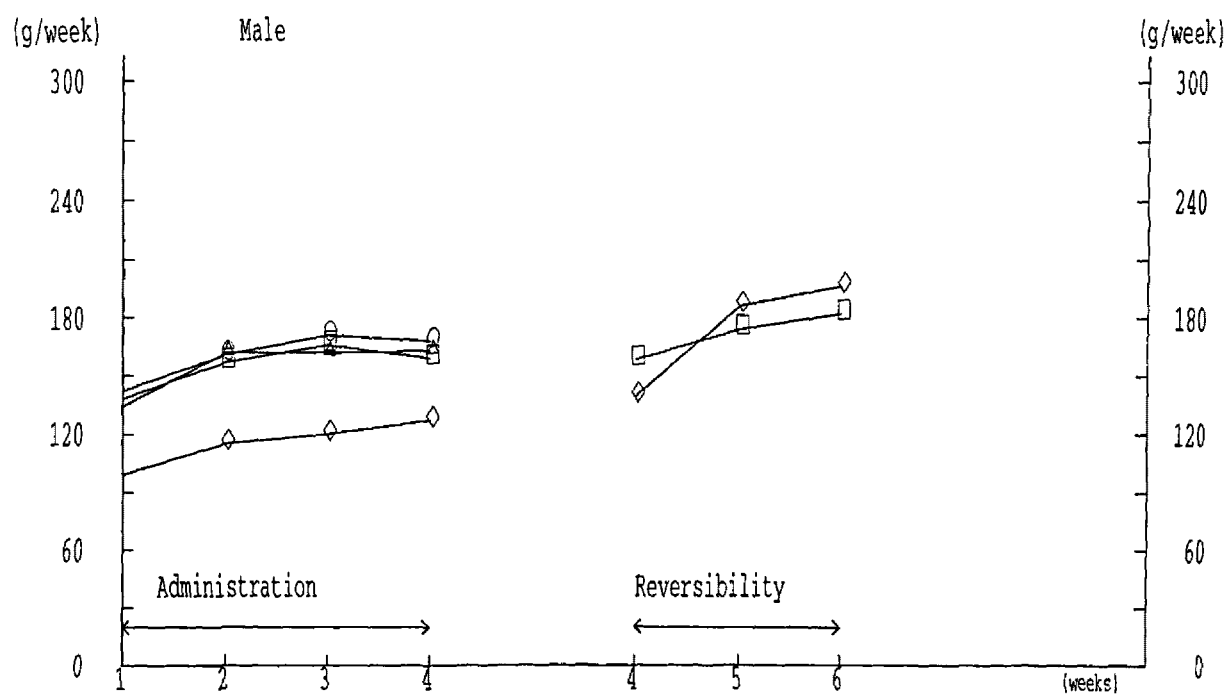


Figure 2. Body weight



Exp. No. 4198(115-116)

Dose level (mg/kg)

0  
10  
30  
90

Figure 3. Food consumption

## T a b l e s

Table 1. Survival and mortality

Exp. No. 4198 (115-116)

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | Weeks of experiment |       |       |       | Mortality<br>(%) |
|--------|-----------------------|---------------------|-------|-------|-------|------------------|
|        |                       | 1                   | 2     | 3     | 4     |                  |
| Male   | 0                     | 10/10               | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 0.0              |
|        | 10                    | 5/5                 | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 0.0              |
|        | 30                    | 5/5                 | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 0.0              |
|        | 90                    | 10/10               | 10/10 | 10/10 | 9/10  | 10.0             |
| Female | 0                     | 10/10               | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 0.0              |
|        | 10                    | 5/5                 | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 0.0              |
|        | 30                    | 5/5                 | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 0.0              |
|        | 90                    | 10/10               | 7/10  | 5/10  | 3/10  | 70.0**           |

Number surviving / Number per group.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$



Table 1. -continued Survival and mortality

Exp. No. 4198 (115-116)

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | Weeks of experiment |     | Mortality<br>(%) |
|--------|-----------------------|---------------------|-----|------------------|
|        |                       | 5                   | 6   |                  |
| Male   | 0                     | 5/5                 | 5/5 | 0.0              |
|        | 90                    | 4/4                 | 4/4 | 0.0              |
| Female | 0                     | 5/5                 | 5/5 | 0.0              |
|        | 90                    | 2/2                 | 2/2 | 0.0              |

Number surviving / Number per group.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 2. Clinical observation

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex : Male

| Findings of clinical observation | Dose level (mg/kg) | Days of experiment |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       | Total (1→14) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
|                                  |                    | 1                  | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    | 13    | 14    |              |
| normal/number per group          | 0                  | 10/10              | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10           |
|                                  | 10                 | 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            |
|                                  | 30                 | 5/5                | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 0/5   | 5/5   | 5/5   | 4/5   | 4/5   | 4/5   | 4/5   | 0            |
|                                  | 90                 | 6/10               | 8/10  | 9/10  | 7/10  | 5/10  | 7/10  | 8/10  | 2/10  | 9/10  | 0/10  | 0/10  | 0/10  | 0/10  | 2/10  | 0            |
| salivation                       | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 5     | 0     | 0     | 1     | 1     | 1     | 1     | 5            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 1     | 3     | 1     | 8     | 0     | 10    | 10    | 9     | 10    | 7     | 10           |
| prone position                   | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 2     | 1     | 3            |
| lateral position                 | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 2                  | 1     | 0     | 1     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 1     | 2     | 1     | 0     | 2     | 7            |
| staggering gait                  | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 1     | 1     | 2     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 1     | 3     | 1     | 5            |
| decrease spon. motor act.        | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 2                  | 1     | 0     | 0     | 2     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 3     | 6            |
| startle response                 | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex : Male

| Findings of clinical observation | Dose level (mg/kg) | Days of experiment |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | Total (1→14) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|--------------|
|                                  |                    | 1                  | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |              |
| dirty nose                       | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1            |
| dead                             | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex : Male

| Findings of clinical observation | Dose level (mg/kg) | Days of experiment |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       | Total (1→28) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
|                                  |                    | 15                 | 16    | 17    | 18    | 19    | 20    | 21    | 22    | 23    | 24    | 25    | 26    | 27    | 28    |              |
| normal/number per group          | 0                  | 10/10              | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10           |
|                                  | 10                 | 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            |
|                                  | 30                 | 5/5                | 5/5   | 3/5   | 4/5   | 3/5   | 4/5   | 2/5   | 4/5   | 3/5   | 4/5   | 5/5   | 1/5   | 2/5   | 3/5   | 0            |
|                                  | 90                 | 3/10               | 2/10  | 1/10  | 2/10  | 0/10  | 2/10  | 1/10  | 1/9   | 5/9   | 2/9   | 2/9   | 1/9   | 0/9   | 2/9   | 0            |
| salivation                       | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 2     | 1     | 2     | 1     | 3     | 1     | 2     | 1     | 0     | 4     | 3     | 2     | 5            |
|                                  | 90                 | 6                  | 8     | 8     | 8     | 10    | 7     | 8     | 8     | 3     | 7     | 6     | 8     | 9     | 7     | 10           |
| prone position                   | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 1     | 1     | 1     | 0     | 0     | 0     | 3            |
| lateral position                 | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 2     | 1     | 0     | 0     | 0     | 2     | 0     | 0     | 0     | 1     | 2     | 0     | 1     | 8            |
| staggering gait                  | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 1                  | 0     | 1     | 2     | 0     | 3     | 2     | 0     | 1     | 1     | 2     | 0     | 0     | 1     | 7            |
| decrease spon. motor act.        | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 1     | 2     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 6            |
| startle response                 | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 1     | 1     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 2            |

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex : Male

| Findings of clinical observation | Dose level (mg/kg) | Days of experiment |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | Total (1→28) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------|
|                                  |                    | 15                 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 |              |
| dirty nose                       | 0                  | 0                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 1                  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1            |
| dead                             | 0                  | 0                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1            |

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex : Female

| Findings of clinical observation | Dose level (mg/kg) | Days of experiment |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       | Total (1→14) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
|                                  |                    | 1                  | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    | 13    | 14    |              |
| normal/number per group          | 0                  | 10/10              | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10           |
|                                  | 10                 | 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            |
|                                  | 30                 | 5/5                | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 5/5   | 2/5   | 5/5   | 5/5   | 4/5   | 4/5   | 5/5   | 4/5   | 2            |
|                                  | 90                 | 10/10              | 10/10 | 8/10  | 6/10  | 5/10  | 7/10  | 9/10  | 0/10  | 3/10  | 0/10  | 1/10  | 3/10  | 1/8   | 3/7   | 0            |
| wasting                          | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 2     | 2     | 1     | 0     | 0     | 2            |
| loss of hair                     | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1            |
| trauma                           | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
| dirty hair                       | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 1            |
| salivation                       | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 3     | 0     | 0     | 1     | 1     | 0     | 1     | 3            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 1     | 3     | 0     | 10    | 0     | 9     | 9     | 4     | 3     | 4     | 10           |
| prone position                   | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 1     | 0     | 1     | 1     | 4            |

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex : Female

| Findings of clinical observation | Dose level (mg/kg) | Days of experiment |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    | Total (1→14) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|--------------|
|                                  |                    | 1                  | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |              |
| lateral position                 | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 | 2  | 2  | 2  | 2  | 0  | 6            |
| staggering gait                  | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4  | 2  | 2  | 4  | 1  | 9            |
| decrease spon. motor act.        | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0  | 0  | 2  | 0  | 0  | 4            |
| startle response                 | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  | 2            |
| loss of teeth                    | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 1            |
| dead                             | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 1  | 1  | 0  | 2            |
| moribund                         | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 1            |

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex : Female

| Findings of clinical observation | Dose level (mg/kg) | Days of experiment |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       | Total (1→28) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
|                                  |                    | 15                 | 16    | 17    | 18    | 19    | 20    | 21    | 22    | 23    | 24    | 25    | 26    | 27    | 28    |              |
| normal/number per group          | 0                  | 10/10              | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10/10 | 10           |
|                                  | 10                 | 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            |
|                                  | 30                 | 4/5                | 4/5   | 3/5   | 3/5   | 2/5   | 3/5   | 3/5   | 4/5   | 3/5   | 4/5   | 4/5   | 2/5   | 1/5   | 3/5   | 0            |
|                                  | 90                 | 2/7                | 2/7   | 1/5   | 0/5   | 0/5   | 0/5   | 0/5   | 1/5   | 2/4   | 0/4   | 0/4   | 0/3   | 0/3   | 2/3   | 0            |
| wasting                          | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 2            |
| loss of hair                     | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 1                  | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 0     | 0     | 0     | 1            |
| trauma                           | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 1                  | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
| dirty hair                       | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 2            |
| salivation                       | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 2     | 1     | 3     | 1     | 2     | 0     | 1     | 0     | 0     | 2     | 3     | 1     | 5            |
|                                  | 90                 | 3                  | 3     | 4     | 4     | 5     | 3     | 5     | 4     | 1     | 4     | 4     | 3     | 3     | 1     | 10           |
| prone position                   | 0                  | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0            |
|                                  | 90                 | 1                  | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 1     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 5            |



Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex : Female

| Findings of clinical observation | Dose level (mg/kg) | Days of experiment |   |   |   | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | Total (1→28) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--------------|
| lateral position                 | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 1                  | 2 | 2 | 3 | 1  | 1  | 0  | 1  | 0  | 1  | 2  | 0  | 0  | 0  | 0  | 9            |
| staggering gait                  | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 2                  | 2 | 0 | 1 | 3  | 2  | 3  | 2  | 1  | 3  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 10           |
| decrease spon. motor act.        | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 5            |
| startle response                 | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 1                  | 1 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 1  | 0  | 1  | 0  | 0  | 7            |
| loss of teeth                    | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1            |
| dead                             | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 1 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  | 4            |
| moribund                         | 0                  | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 10                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 30                 | 0                  | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0            |
|                                  | 90                 | 0                  | 1 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 3            |

Table 2. Clinical observation

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex : Male

| Findings of clinical observation | Dose level (mg/kg) | Days of experiment |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | Total (29→42) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---------------|
|                                  |                    | 29                 | 30  | 31  | 32  | 33  | 34  | 35  | 36  | 37  | 38  | 39  | 40  | 41  | 42  |               |
| normal/number per group          | 0                  | 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             |
|                                  | 90                 | 4/4                | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4/4 | 4             |

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex : Female

| Findings of clinical<br>observation | Dose level<br>(mg/kg) | Days of experiment |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | Total<br>(29→42) |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------------------|
|                                     |                       | 29                 | 30  | 31  | 32  | 33  | 34  | 35  | 36  | 37  | 38  | 39  | 40  | 41  | 42  |                  |
| normal/number per group             | 0                     | 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                |
|                                     | 90                    | 2/2                | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2/2 | 2                |

Table 3. Body weight

Exp. No. 4198 (115-116)

( unit : g )

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | Weeks of experiment<br>0 | 1          | 2          | 3          | 4          |
|--------|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Male   | 0                     | 132 ± 5                  | 204 ± 8    | 262 ± 11   | 314 ± 16   | 353 ± 15   |
|        | 10                    | 132 ± 3                  | 207 ± 10   | 268 ± 18   | 319 ± 22   | 357 ± 23   |
|        | 30                    | 132 ± 5                  | 197 ± 10   | 252 ± 18   | 300 ± 23   | 340 ± 26   |
|        | 90                    | 132 ± 4                  | 177 ± 11** | 218 ± 28** | 251 ± 33** | 288 ± 35** |
| Female | 0                     | 111 ± 3                  | 154 ± 6    | 181 ± 10   | 205 ± 13   | 222 ± 13   |
|        | 10                    | 111 ± 4                  | 158 ± 14   | 189 ± 18   | 217 ± 21   | 237 ± 26   |
|        | 30                    | 111 ± 4                  | 151 ± 9    | 177 ± 15   | 203 ± 22   | 219 ± 27   |
|        | 90                    | 111 ± 4                  | 139 ± 15** | 168 ± 13   | 182 ± 24   | 215 ± 6    |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 4198 (115-116)

( unit : g )

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | Gain<br>(0 → 4) |
|--------|-----------------------|-----------------|
| Male   | 0                     | 221 ± 14        |
|        | 10                    | 224 ± 24        |
|        | 30                    | 208 ± 25        |
|        | 90                    | 155 ± 33**      |
| Female | 0                     | 111 ± 12        |
|        | 10                    | 126 ± 25        |
|        | 30                    | 108 ± 25        |
|        | 90                    | 104 ± 7         |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 4198 (115-116)

( unit : g )

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | Weeks of experiment<br>4 | 5        | 6        | Gain<br>(4 → 6) |
|--------|-----------------------|--------------------------|----------|----------|-----------------|
| Male   | 0                     | 354 ± 11N                | 388 ± 14 | 413 ± 14 | 59 ± 8          |
|        | 90                    | 315 ± 39*                | 361 ± 40 | 396 ± 46 | 82 ± 12**       |
| Female | 0                     | 219 ± 13                 | 235 ± 14 | 241 ± 10 | 22 ± 9          |
|        | 90                    | 215 ± 8                  | 226 ± 20 | 242 ± 24 | 27 ± 16         |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 4. Food consumption

Exp. No. 4198 (115-116)

(unit : g/week)

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | Weeks of experiment<br>1 | 2          | 3          | 4          | Total<br>(0 → 4) |
|--------|-----------------------|--------------------------|------------|------------|------------|------------------|
| Male   | 0                     | 138 ± 9                  | 157 ± 11   | 166 ± 17   | 159 ± 12   | 619 ± 42         |
|        | 10                    | 142 ± 8                  | 161 ± 13   | 171 ± 23   | 168 ± 15   | 642 ± 53         |
|        | 30                    | 134 ± 9                  | 162 ± 18   | 162 ± 16   | 163 ± 15   | 621 ± 52         |
|        | 90                    | 99 ± 14**                | 115 ± 23** | 120 ± 22** | 127 ± 20** | 466 ± 71**       |
| Female | 0                     | 105 ± 10                 | 106 ± 9    | 108 ± 11   | 111 ± 14   | 430 ± 40         |
|        | 10                    | 109 ± 10                 | 118 ± 10   | 118 ± 7    | 117 ± 4    | 462 ± 26         |
|        | 30                    | 101 ± 10                 | 106 ± 10   | 118 ± 14   | 124 ± 10   | 449 ± 35         |
|        | 90                    | 78 ± 15**                | 88 ± 16**  | 81 ± 19**  | 101 ± 13   | 385 ± 16         |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 4. -continued Food consumption

Exp. No. 4198 (115-116)

( unit : g/week )

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | Weeks of experiment<br>4 | 5        | 6        | Total<br>(5 → 6) |
|--------|-----------------------|--------------------------|----------|----------|------------------|
| Male   | 0                     | 158 ± 8                  | 174 ± 13 | 182 ± 16 | 356 ± 28         |
|        | 90                    | 139 ± 20*                | 186 ± 14 | 196 ± 21 | 382 ± 31         |
| Female | 0                     | 112 ± 17                 | 120 ± 10 | 128 ± 6  | 247 ± 14         |
|        | 90                    | 106 ± 15                 | 145 ± 8* | 142 ± 7* | 287 ± 16**       |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$



Table 5. Food efficiency

Exp. No. 4198 (115-116)

(unit : %)

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | Weeks of experiment<br>1 | 2           | 3            | 4           | Mean<br>(0 → 4) |
|--------|-----------------------|--------------------------|-------------|--------------|-------------|-----------------|
| Male   | 0                     | 52.4 ± 3.6               | 37.2 ± 3.6N | 31.4 ± 2.3N  | 24.3 ± 4.2  | 35.7 ± 2.4      |
|        | 10                    | 52.7 ± 5.2               | 37.3 ± 3.0  | 29.9 ± 1.0   | 22.9 ± 3.4  | 34.9 ± 2.1      |
|        | 30                    | 48.2 ± 4.4               | 34.1 ± 3.2  | 29.6 ± 1.3   | 24.2 ± 3.3  | 33.4 ± 2.0      |
|        | 90                    | 44.6 ± 3.5**             | 34.0 ± 16.0 | 27.3 ± 17.7* | 24.4 ± 3.9  | 33.1 ± 2.1*     |
| Female | 0                     | 41.5 ± 4.3N              | 25.3 ± 4.3  | 21.9 ± 5.4N  | 15.7 ± 4.2  | 26.0 ± 2.3      |
|        | 10                    | 42.2 ± 8.1               | 26.4 ± 3.7  | 24.1 ± 3.3   | 16.5 ± 6.1  | 27.1 ± 4.1      |
|        | 30                    | 39.2 ± 4.8               | 24.4 ± 7.3  | 21.8 ± 4.7   | 12.6 ± 4.9  | 23.9 ± 4.1      |
|        | 90                    | 34.9 ± 12.8              | 22.1 ± 9.9  | 12.5 ± 14.3  | 19.5 ± 10.4 | 27.0 ± 2.7      |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 5. -continued Food efficiency

Exp. No. 4198 (115-116)

( unit : % )

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | Weeks of experiment<br>4 | 5           | 6            | Mean<br>(5 → 6) |
|--------|-----------------------|--------------------------|-------------|--------------|-----------------|
| Male   | 0                     | 26.0 ± 1.8               | 19.4 ± 2.3  | 13.6 ± 0.5N  | 16.4 ± 1.0      |
|        | 90                    | 25.2 ± 4.0               | 24.9 ± 3.7* | 18.1 ± 2.3** | 21.4 ± 2.6**    |
| Female | 0                     | 17.5 ± 2.7               | 13.0 ± 7.3  | 4.9 ± 4.2    | 8.9 ± 3.5       |
|        | 90                    | 25.5 ± 1.8**             | 7.9 ± 8.3   | 11.4 ± 3.6   | 9.6 ± 5.9       |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 6. Hematology

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | HCT<br>(%)      | HGB<br>(g/dL)  | RBC<br>( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) | MCV<br>( $\mu\text{m}^3$ ) | MCH<br>(pg)    | MCHC<br>(%)     |
|--------|-----------------------|-------------------|-----------------|----------------|--------------------------------------|----------------------------|----------------|-----------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 46.2 $\pm$ 2.6N | 14.9 $\pm$ 0.7 | 7.56 $\pm$ 0.54                      | 61.1 $\pm$ 1.1             | 19.7 $\pm$ 0.6 | 32.3 $\pm$ 0.5  |
|        | 10                    | 5                 | 45.4 $\pm$ 0.4  | 14.7 $\pm$ 0.3 | 7.50 $\pm$ 0.27                      | 60.6 $\pm$ 2.1             | 19.7 $\pm$ 0.7 | 32.5 $\pm$ 0.6  |
|        | 30                    | 5                 | 45.6 $\pm$ 0.7  | 15.1 $\pm$ 0.2 | 7.62 $\pm$ 0.24                      | 59.9 $\pm$ 1.4             | 19.8 $\pm$ 0.6 | 33.1 $\pm$ 0.4* |
|        | 90                    | 5                 | 46.4 $\pm$ 1.7  | 15.4 $\pm$ 0.5 | 7.91 $\pm$ 0.27                      | 58.7 $\pm$ 1.7*            | 19.5 $\pm$ 0.5 | 33.2 $\pm$ 0.5* |
| Female | 0                     | 5                 | 44.4 $\pm$ 1.4  | 15.0 $\pm$ 0.6 | 7.62 $\pm$ 0.20                      | 58.3 $\pm$ 2.1             | 19.7 $\pm$ 0.8 | 33.8 $\pm$ 0.5  |
|        | 10                    | 5                 | 44.0 $\pm$ 2.3  | 14.8 $\pm$ 0.5 | 7.59 $\pm$ 0.53                      | 58.1 $\pm$ 1.4             | 19.6 $\pm$ 0.8 | 33.6 $\pm$ 0.7  |
|        | 30                    | 5                 | 43.5 $\pm$ 1.4  | 14.6 $\pm$ 0.4 | 7.55 $\pm$ 0.25                      | 57.7 $\pm$ 2.0             | 19.4 $\pm$ 0.5 | 33.6 $\pm$ 0.6  |
|        | 90                    | 1                 | 49.3            | 16.7           | 8.30                                 | 59.4                       | 20.2           | 33.9            |

Mean  $\pm$  S.D.

Significant difference from control group;

N: Non parametric analysis

\*:  $P \leq 0.05$ \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | PLT<br>( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) | WBC<br>( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) | Differential leukocyte counts (%) |            |           |           |           |           |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|        |                       |                   |                                      |                                      | NEUT                              | LYMPH      | MONO      | EOSN      | BASO      | LUC       |
| Male   | 0                     | 5                 | 1188 $\pm$ 111                       | 13.7 $\pm$ 1.9                       | 9 $\pm$ 4                         | 88 $\pm$ 4 | 1 $\pm$ 1 | 1 $\pm$ 1 | 0 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 |
|        | 10                    | 5                 | 1118 $\pm$ 78                        | 11.0 $\pm$ 2.5                       | 11 $\pm$ 3                        | 85 $\pm$ 3 | 2 $\pm$ 1 | 1 $\pm$ 0 | 0 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 |
|        | 30                    | 5                 | 1153 $\pm$ 86                        | 13.2 $\pm$ 3.6                       | 11 $\pm$ 4                        | 86 $\pm$ 4 | 1 $\pm$ 1 | 1 $\pm$ 1 | 0 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 |
|        | 90                    | 5                 | 1118 $\pm$ 76                        | 11.8 $\pm$ 2.8                       | 13 $\pm$ 5                        | 83 $\pm$ 5 | 2 $\pm$ 1 | 1 $\pm$ 0 | 0 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 |
| Female | 0                     | 5                 | 1213 $\pm$ 83                        | 7.3 $\pm$ 2.1                        | 12 $\pm$ 5                        | 85 $\pm$ 5 | 1 $\pm$ 1 | 1 $\pm$ 0 | 0 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 1 |
|        | 10                    | 5                 | 1308 $\pm$ 57                        | 7.3 $\pm$ 1.0                        | 12 $\pm$ 7                        | 84 $\pm$ 6 | 2 $\pm$ 1 | 2 $\pm$ 1 | 0 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 |
|        | 30                    | 5                 | 1436 $\pm$ 117**                     | 6.1 $\pm$ 2.0                        | 12 $\pm$ 5                        | 85 $\pm$ 5 | 2 $\pm$ 1 | 1 $\pm$ 1 | 0 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 1 |
|        | 90                    | 1                 | 1412                                 | 7.5                                  | 41                                | 50         | 7         | 0         | 0         | 3         |

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells

Mean  $\pm$  S.D.Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | HCT<br>(%)     | HGB<br>(g/dL)  | RBC<br>( $\times 10^9/\text{mm}^3$ ) | MCV<br>( $\mu\text{m}^3$ ) | MCH<br>(pg)    | MCHC<br>(%)    |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|----------------|--------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 47.0 $\pm$ 1.7 | 15.9 $\pm$ 0.4 | 8.29 $\pm$ 0.43                      | 56.7 $\pm$ 1.7             | 19.2 $\pm$ 0.7 | 33.8 $\pm$ 0.4 |
|        | 90                    | 4                 | 45.5 $\pm$ 2.1 | 15.4 $\pm$ 0.5 | 7.91 $\pm$ 0.32                      | 57.4 $\pm$ 0.7             | 19.5 $\pm$ 0.4 | 33.9 $\pm$ 0.6 |
| Female | 0                     | 5                 | 43.4 $\pm$ 1.6 | 15.4 $\pm$ 0.5 | 7.91 $\pm$ 0.22                      | 54.8 $\pm$ 0.9             | 19.4 $\pm$ 0.5 | 35.5 $\pm$ 0.6 |
|        | 90                    | 2                 | 41.9 $\pm$ 5.4 | 14.8 $\pm$ 1.5 | 7.51 $\pm$ 0.91                      | 55.8 $\pm$ 0.4             | 19.7 $\pm$ 0.4 | 35.2 $\pm$ 1.0 |

Mean  $\pm$  S.D.Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | PLT<br>( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) | WBC<br>( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) | Differential leukocyte counts (%) |            |           |           |           |           |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|        |                       |                   |                                      |                                      | NEUT                              | LYMPH      | MONO      | EOSN      | BASO      | LUC       |
| Male   | 0                     | 5                 | 1121 $\pm$ 59                        | 13.8 $\pm$ 4.3                       | 10 $\pm$ 3                        | 85 $\pm$ 3 | 2 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 | 0 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 |
|        | 90                    | 4                 | 1217 $\pm$ 109                       | 12.4 $\pm$ 3.0                       | 11 $\pm$ 2                        | 85 $\pm$ 2 | 2 $\pm$ 1 | 1 $\pm$ 1 | 0 $\pm$ 1 | 1 $\pm$ 0 |
| Female | 0                     | 5                 | 1158 $\pm$ 122                       | 6.7 $\pm$ 1.9                        | 10 $\pm$ 3                        | 86 $\pm$ 2 | 2 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 | 0 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 |
|        | 90                    | 2                 | 1114 $\pm$ 192                       | 5.6 $\pm$ 2.2                        | 14 $\pm$ 4                        | 83 $\pm$ 4 | 1 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 | 0 $\pm$ 0 | 1 $\pm$ 0 |

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells  
Mean  $\pm$  S.D.  
Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 7. Coagulation

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | PT<br>(sec.) | APTT<br>(sec.) | Fibrinogen<br>(mg/dL) |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------|----------------|-----------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 14.2 ± 0.5   | 25.5 ± 1.6     | 212 ± 12              |
|        | 10                    | 5                 | 14.2 ± 0.6   | 26.4 ± 0.8     | 222 ± 7               |
|        | 30                    | 5                 | 14.7 ± 0.8   | 25.8 ± 1.6     | 214 ± 8               |
|        | 90                    | 5                 | 14.5 ± 0.5   | 25.0 ± 1.6     | 209 ± 24              |
| Female | 0                     | 5                 | 14.8 ± 0.6   | 23.0 ± 0.8     | 194 ± 10              |
|        | 10                    | 5                 | 15.0 ± 0.4   | 21.8 ± 1.2     | 191 ± 20              |
|        | 30                    | 5                 | 15.0 ± 0.3   | 22.2 ± 0.9     | 183 ± 11              |
|        | 90                    | 1                 | 13.8         | 25.0           | 285                   |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 7. -continued Coagulation

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | PT<br>(sec.) | APTT<br>(sec.) | Fibrinogen<br>(mg/dL) |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------|----------------|-----------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 14.8 ± 0.8   | 27.6 ± 1.6     | 229 ± 16              |
|        | 90                    | 4                 | 14.1 ± 0.5   | 25.7 ± 1.9     | 222 ± 17              |
| Female | 0                     | 5                 | 14.9 ± 0.4   | 22.2 ± 1.5     | 176 ± 15              |
|        | 90                    | 2                 | 15.1 ± 1.3   | 23.5 ± 3.6     | 179 ± 18              |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$



Table 8. Blood chemistry

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Glucose<br>(mg/dL) | T.cholesterol<br>(mg/dL) | Triglyceride<br>(mg/dL) |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 157 ± 7            | 55 ± 9                   | 38.2 ± 21.1             |
|        | 10                    | 5                 | 156 ± 12           | 59 ± 15                  | 46.4 ± 23.1             |
|        | 30                    | 5                 | 136 ± 19*          | 55 ± 11                  | 41.3 ± 14.2             |
|        | 90                    | 5                 | 119 ± 12**         | 66 ± 20                  | 21.5 ± 6.8              |
| Female | 0                     | 5                 | 126 ± 15           | 54 ± 10                  | 13.1 ± 6.9              |
|        | 10                    | 5                 | 126 ± 9            | 59 ± 15                  | 21.4 ± 9.5              |
|        | 30                    | 5                 | 116 ± 11           | 72 ± 5*                  | 27.6 ± 12.9*            |
|        | 90                    | 1                 | 107                | 73                       | 15.8                    |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | BUN<br>(mg/dL) | Creatinine<br>(mg/dL) | T.bilirubin<br>(mg/dL) | T.protein<br>(g/dL) | Albumin<br>(g/dL) |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|-----------------------|------------------------|---------------------|-------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 10.5 ± 1.3     | 0.21 ± 0.03           | 0.03 ± 0.01            | 5.66 ± 0.21         | 3.42 ± 0.15       |
|        | 10                    | 5                 | 10.0 ± 1.3     | 0.22 ± 0.02           | 0.03 ± 0.01            | 5.75 ± 0.12         | 3.38 ± 0.11       |
|        | 30                    | 5                 | 11.2 ± 1.5     | 0.21 ± 0.03           | 0.03 ± 0.01            | 5.46 ± 0.20         | 3.37 ± 0.14       |
|        | 90                    | 5                 | 13.7 ± 1.2**   | 0.21 ± 0.02           | 0.06 ± 0.01**          | 5.55 ± 0.20         | 3.55 ± 0.11       |
| Female | 0                     | 5                 | 15.3 ± 3.6     | 0.28 ± 0.06           | 0.03 ± 0.01            | 5.87 ± 0.12         | 3.62 ± 0.16       |
|        | 10                    | 5                 | 14.7 ± 1.8     | 0.27 ± 0.02           | 0.04 ± 0.01            | 5.67 ± 0.12*        | 3.48 ± 0.16       |
|        | 30                    | 5                 | 14.2 ± 2.7     | 0.26 ± 0.03           | 0.03 ± 0.01            | 5.78 ± 0.15         | 3.58 ± 0.10       |
|        | 90                    | 1                 | 12.5           | 0.21                  | 0.01                   | 6.70                | 4.03              |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | A/G           |
|--------|-----------------------|-------------------|---------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 1.53 ± 0.10   |
|        | 10                    | 5                 | 1.42 ± 0.08   |
|        | 30                    | 5                 | 1.61 ± 0.11   |
|        | 90                    | 5                 | 1.80 ± 0.21** |
| Female | 0                     | 5                 | 1.61 ± 0.14   |
|        | 10                    | 5                 | 1.59 ± 0.15   |
|        | 30                    | 5                 | 1.63 ± 0.06   |
|        | 90                    | 1                 | 1.51          |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Sodium<br>(mmol/L) | Potassium<br>(mmol/L) | Chloride<br>(mmol/L) | Calcium<br>(mg/dL) | I.phosphorus<br>(mg/dL) |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|-------------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 144.0 ± 0.8N       | 4.50 ± 0.22           | 106.7 ± 1.2          | 9.75 ± 0.15        | 8.20 ± 0.30             |
|        | 10                    | 5                 | 144.0 ± 0.3        | 4.69 ± 0.20           | 106.3 ± 1.0          | 9.81 ± 0.09        | 8.05 ± 0.55             |
|        | 30                    | 5                 | 144.4 ± 0.9        | 4.64 ± 0.38           | 107.3 ± 1.8          | 9.70 ± 0.29        | 8.17 ± 0.77             |
|        | 90                    | 5                 | 142.0 ± 3.4        | 4.58 ± 0.20           | 104.8 ± 2.0          | 9.91 ± 0.27        | 8.85 ± 0.94             |
| Female | 0                     | 5                 | 144.0 ± 0.9        | 4.73 ± 0.32           | 110.3 ± 0.5          | 9.78 ± 0.31        | 6.19 ± 0.72             |
|        | 10                    | 5                 | 143.9 ± 1.2        | 4.63 ± 0.22           | 108.5 ± 1.5*         | 9.72 ± 0.26        | 6.61 ± 0.75             |
|        | 30                    | 5                 | 143.6 ± 1.4        | 4.65 ± 0.19           | 108.6 ± 1.3*         | 9.48 ± 0.13        | 6.20 ± 0.49             |
|        | 90                    | 1                 | 148.8              | 4.82                  | 114.0                | 10.48              | 9.44                    |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | AST<br>(U/L) | ALT<br>(U/L) | ALP<br>(U/L) |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 70 ± 7       | 24 ± 4       | 784 ± 116    |
|        | 10                    | 5                 | 64 ± 6       | 23 ± 4       | 781 ± 176    |
|        | 30                    | 5                 | 69 ± 10      | 26 ± 4       | 929 ± 208    |
|        | 90                    | 5                 | 68 ± 8       | 39 ± 6**     | 1156 ± 308*  |
| Female | 0                     | 5                 | 70 ± 10      | 19 ± 3       | 466 ± 40     |
|        | 10                    | 5                 | 70 ± 8       | 21 ± 3       | 488 ± 98     |
|        | 30                    | 5                 | 80 ± 7       | 24 ± 3*      | 424 ± 37     |
|        | 90                    | 1                 | 80           | 28           | 521          |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Glucose<br>(mg/dL) | T.cholesterol<br>(mg/dL) | Triglyceride<br>(mg/dL) |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------------|--------------------------|-------------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 152 ± 16           | 63 ± 8                   | 50.4 ± 6.2N             |
|        | 90                    | 4                 | 135 ± 5*           | 55 ± 17                  | 37.0 ± 28.3             |
| Female | 0                     | 5                 | 132 ± 2N           | 65 ± 9                   | 30.2 ± 20.4N            |
|        | 90                    | 2                 | 131 ± 21           | 59 ± 4                   | 11.4 ± 0.7              |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | BUN<br>(mg/dL) | Creatinine<br>(mg/dL) | T.bilirubin<br>(mg/dL) | T.protein<br>(g/dL) | Albumin<br>(g/dL) |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|-----------------------|------------------------|---------------------|-------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 13.5 ± 1.1     | 0.22 ± 0.02           | 0.04 ± 0.01            | 5.82 ± 0.18         | 3.36 ± 0.16       |
|        | 90                    | 4                 | 13.5 ± 1.3     | 0.23 ± 0.03           | 0.04 ± 0.01            | 5.59 ± 0.18*        | 3.29 ± 0.14       |
| Female | 0                     | 5                 | 15.8 ± 2.2     | 0.31 ± 0.03           | 0.06 ± 0.02            | 5.85 ± 0.18         | 3.61 ± 0.17N      |
|        | 90                    | 2                 | 16.1 ± 2.9     | 0.31 ± 0.03           | 0.08 ± 0.01            | 5.81 ± 0.08         | 3.60 ± 0.01       |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | A/G         |
|--------|-----------------------|-------------------|-------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 1.36 ± 0.07 |
|        | 90                    | 4                 | 1.44 ± 0.08 |
| Female | 0                     | 5                 | 1.62 ± 0.10 |
|        | 90                    | 2                 | 1.63 ± 0.05 |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$



Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Sodium<br>(mmol/L) | Potassium<br>(mmol/L) | Chloride<br>(mmol/L) | Calcium<br>(mg/dL) | Phosphorus<br>(mg/dL) |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 143.4 ± 1.1        | 4.68 ± 0.07N          | 106.0 ± 0.5          | 10.11 ± 0.39       | 7.74 ± 0.88           |
|        | 90                    | 4                 | 144.0 ± 1.3        | 4.74 ± 0.29           | 106.5 ± 0.6          | 10.00 ± 0.33       | 8.24 ± 0.45           |
| Female | 0                     | 5                 | 141.8 ± 0.8        | 4.65 ± 0.50           | 108.7 ± 1.9          | 9.53 ± 0.22        | 5.40 ± 0.57           |
|        | 90                    | 2                 | 141.8 ± 0.0        | 4.54 ± 0.00           | 110.2 ± 0.1          | 9.67 ± 0.05        | 6.80 ± 0.70*          |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | AST<br>(U/L) | ALT<br>(U/L) | ALP<br>(U/L) |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------|--------------|--------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 68 ± 5       | 27 ± 3       | 608 ± 97     |
|        | 90                    | 4                 | 87 ± 10**    | 29 ± 2       | 617 ± 140    |
| Female | 0                     | 5                 | 72 ± 10      | 26 ± 3N      | 328 ± 58     |
|        | 90                    | 2                 | 88 ± 8       | 36 ± 16      | 312 ± 78     |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 9. Urinalysis

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Volume<br>(mL) | Specific gravity |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 12 ± 5N        | 1.060 ± 0.014N   |
|        | 10                    | 5                 | 18 ± 11        | 1.053 ± 0.029    |
|        | 30                    | 5                 | 18 ± 6         | 1.044 ± 0.013    |
|        | 90                    | 5                 | 31 ± 1*        | 1.013 ± 0.003*   |
| Female | 0                     | 5                 | 16 ± 9         | 1.032 ± 0.015    |
|        | 10                    | 5                 | 11 ± 4         | 1.046 ± 0.013    |
|        | 30                    | 5                 | 20 ± 3         | 1.028 ± 0.008    |
|        | 90                    | 1                 | 25             | 1.007            |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Color |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | pH |     |   |     |   |     |   |     |    | Occult Blood |     |    |    |    |
|--------|-----------------------|-------------------|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|-----|---|-----|---|-----|---|-----|----|--------------|-----|----|----|----|
|        |                       |                   | 1     | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 5  | 5.5 | 6 | 6.5 | 7 | 7.5 | 8 | 8.5 | ≥9 | -            | +/- | 1+ | 2+ | 3+ |
| Male   | 0                     | 5                 | 5     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   | 1   | 1 | 3   |    | 2            | 3   |    |    |    |
|        | 10                    | 5                 | 5     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   | 1   |   | 4   |    | 5            |     |    |    |    |
|        | 30                    | 5                 | 5     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   | 1   |   | 4   |    | 5            |     |    |    |    |
|        | 90                    | 5                 | 5     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   |     | 3 | 2   |    | 5            |     |    |    |    |
| Female | 0                     | 5                 | 5     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   | 2   |   | 2   | 1 |     | 3  | 1            |     |    | 1  |    |
|        | 10                    | 5                 | 5     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   | 2   | 3 |     | 5  |              |     |    |    |    |
|        | 30                    | 5                 | 5     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   | 1   | 4 |     | 5  |              |     |    |    |    |
|        | 90                    | 1                 | 1     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   |     | 1 |     | 1  |              |     |    |    |    |

Color : 1= Colorless, 2= Slight yellow, 3= Yellow-brown, 4= Red, 5= Red-brown, 6= Dark red, 7= Dark brown,  
8= Brown-black 9= Milky white, 10= Fluorescent green, 11= Blue.

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Ketones |     |    |    |    |    | Glucose(g/dL) |     |      |     |      | Protein(mg/dL) |     |    |     |      |
|--------|-----------------------|-------------------|---------|-----|----|----|----|----|---------------|-----|------|-----|------|----------------|-----|----|-----|------|
|        |                       |                   | -       | +/- | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ | -             | 0.1 | 0.25 | 0.5 | ≥1.0 | -              | +/- | 30 | 100 | ≥300 |
| Male   | 0                     | 5                 |         | 2   | 3  |    |    |    | 5             |     |      |     |      |                |     | 1  | 1   | 3    |
|        | 10                    | 5                 |         | 3   | 1  | 1  |    |    | 5             |     |      |     |      |                |     | 2  | 2   | 1    |
|        | 30                    | 5                 |         | 3   | 1  | 1  |    |    | 5             |     |      |     |      |                | 1   | 2  | 2   |      |
|        | 90                    | 5                 |         | 4   | 1  |    |    |    | 5             |     |      |     |      |                | 4   | 1  |     |      |
| Female | 0                     | 5                 |         | 4   | 1  |    |    |    | 4             | 1   |      |     |      |                | 3   | 1  |     | 1    |
|        | 10                    | 5                 |         | 1   | 3  | 1  |    |    | 5             |     |      |     |      |                | 1   | 2  | 2   |      |
|        | 30                    | 5                 |         | 5   |    |    |    |    | 5             |     |      |     |      |                | 4   | 1  |     |      |
|        | 90                    | 1                 |         | 1   |    |    |    |    | 1             |     |      |     |      |                | 1   |    |     |      |

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Bilirubin |    |    |    | Urobilinogen(E.U./dL) |     |     |     |     |     |  |
|--------|-----------------------|-------------------|-----------|----|----|----|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|--|
|        |                       |                   | -         | 1+ | 2+ | 3+ | 0.1                   | 1.0 | 2.0 | 4.0 | 8.0 | ≥12 |  |
| Male   | 0                     | 5                 | 1         | 1  | 3  |    | 2                     | 3   |     |     |     |     |  |
|        | 10                    | 5                 | 3         | 1  | 1  |    | 3                     | 2   |     |     |     |     |  |
|        | 30                    | 5                 | 2         | 2  | 1  |    | 3                     | 2   |     |     |     |     |  |
|        | 90                    | 5                 | 5         |    |    |    | 5                     |     |     |     |     |     |  |
| Female | 0                     | 5                 | 4         |    | 1  |    | 4                     | 1   |     |     |     |     |  |
|        | 10                    | 5                 | 1         | 4  |    |    | 2                     | 3   |     |     |     |     |  |
|        | 30                    | 5                 | 5         |    |    |    | 5                     |     |     |     |     |     |  |
|        | 90                    | 1                 | 1         |    |    |    | 1                     |     |     |     |     |     |  |

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Erythrocytes<br>- 1+ 2+ 3+ | Leukocytes<br>- 1+ 2+ 3+ | Epith. Cells<br>- 1+ 2+ 3+ | Casts<br>- + | Fat glob.<br>- + | M. threads<br>- + | others<br>- + |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------|------------------|-------------------|---------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 4 1                        | 5                        | 5                          | 5            | 5                | 5                 | 1 4           |
|        | 10                    | 5                 | 5                          | 5                        | 5                          | 5            | 5                | 5                 | 5             |
|        | 30                    | 5                 | 5                          | 5                        | 5                          | 5            | 5                | 5                 | 5             |
|        | 90                    | 5                 | 5                          | 5                        | 5                          | 5            | 5                | 5                 | 4 1           |
| Female | 0                     | 5                 | 5                          | 5                        | 5                          | 5            | 5                | 5                 | 2 3           |
|        | 10                    | 5                 | 5                          | 5                        | 5                          | 5            | 5                | 5                 | 5             |
|        | 30                    | 5                 | 5                          | 5                        | 5                          | 5            | 5                | 5                 | 5             |
|        | 90                    | 1                 | 1                          | 1                        | 1                          | 1            | 1                | 1                 | 1             |

others : Crystals

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Volume<br>(mL) | Specific gravity |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 21 ± 6         | 1.052 ± 0.012    |
|        | 90                    | 4                 | 28 ± 6         | 1.040 ± 0.005*   |
| Female | 0                     | 5                 | 19 ± 11        | 1.046 ± 0.020    |
|        | 90                    | 2                 | 18 ± 11        | 1.048 ± 0.017    |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$



Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Color |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | pH |     |   |     |   |     |   |     |    | Occult Blood |     |    |    |    |  |   |  |
|--------|-----------------------|-------------------|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|-----|---|-----|---|-----|---|-----|----|--------------|-----|----|----|----|--|---|--|
|        |                       |                   | 1     | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 5  | 5.5 | 6 | 6.5 | 7 | 7.5 | 8 | 8.5 | ≥9 | -            | +/- | 1+ | 2+ | 3+ |  |   |  |
| Male   | 0                     | 5                 | 5     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   |     |   |     |    | 1            |     | 4  |    | 4  |  | 1 |  |
|        | 90                    | 4                 | 4     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   |     |   |     |    | 1            |     | 3  |    | 4  |  |   |  |
| Female | 0                     | 5                 | 5     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   |     |   |     |    | 2            |     | 3  |    | 5  |  |   |  |
|        | 90                    | 2                 | 2     |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |     |   |     |   |     |   |     |    | 1            |     | 1  |    | 2  |  |   |  |

Color : 1= Colorless, 2= Slight yellow, 3= Yellow-brown, 4= Red, 5= Red-brown, 6= Dark red, 7= Dark brown,  
8= Brown-black 9= Milky white, 10= Fluorescent green, 11= Blue.

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Ketones |     |    |    |    |    | Glucose(g/dL) |     |      |     |      | Protein(mg/dL) |     |    |     |      |
|--------|-----------------------|-------------------|---------|-----|----|----|----|----|---------------|-----|------|-----|------|----------------|-----|----|-----|------|
|        |                       |                   | -       | +/- | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ | -             | 0.1 | 0.25 | 0.5 | ≥1.0 | -              | +/- | 30 | 100 | ≥300 |
| Male   | 0                     | 5                 |         | 3   | 2  |    |    |    | 5             |     |      |     |      |                |     |    | 5   |      |
|        | 90                    | 4                 |         | 3   | 1  |    |    |    | 4             |     |      |     |      |                |     |    | 4   |      |
| Female | 0                     | 5                 |         | 2   | 3  |    |    |    | 5             |     |      |     |      | 1              |     | 3  | 1   |      |
|        | 90                    | 2                 |         | 1   | 1  |    |    |    | 2             |     |      |     |      | 1              |     |    | 1   |      |

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Bilirubin |    |    | Urobilinogen (E.U./dL) |     |     |     |     |               |
|--------|-----------------------|-------------------|-----------|----|----|------------------------|-----|-----|-----|-----|---------------|
|        |                       |                   | -         | 1+ | 2+ | 3+                     | 0.1 | 1.0 | 2.0 | 4.0 | 8.0 $\geq 12$ |
| Male   | 0                     | 5                 | 4         | 1  |    |                        | 4   | 1   |     |     |               |
|        | 90                    | 4                 | 4         |    |    |                        | 4   |     |     |     |               |
| Female | 0                     | 5                 | 4         | 1  |    |                        | 2   | 3   |     |     |               |
|        | 90                    | 2                 | 2         |    |    |                        | 1   | 1   |     |     |               |

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Erythrocytes |    |       | Leukocytes |    |       | Epith. Cells |    |       | Casts |   | Fat glob. |   | M. threads |   | others |   |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------|----|-------|------------|----|-------|--------------|----|-------|-------|---|-----------|---|------------|---|--------|---|
|        |                       |                   | -            | 1+ | 2+ 3+ | -          | 1+ | 2+ 3+ | -            | 1+ | 2+ 3+ | -     | + | -         | + | -          | + | -      | + |
| Male   | 0                     | 5                 |              |    | 5     |            |    | 5     |              |    | 5     |       | 5 |           | 5 | 1          | 4 |        | 5 |
|        | 90                    | 4                 |              |    | 4     |            |    | 4     |              |    | 4     |       | 4 |           | 4 | 1          | 3 |        | 4 |
| Female | 0                     | 5                 |              |    | 5     |            |    | 5     |              |    | 5     |       | 5 |           | 5 |            |   | 1      | 4 |
|        | 90                    | 2                 |              |    | 2     |            |    | 2     |              |    | 2     |       | 2 |           | 2 |            |   |        | 2 |

others : Crystals

Table 10. Organ weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Body weight<br>(g) | Brain<br>(g) | Heart<br>(g) | Lungs<br>(g) | Liver<br>(g)  |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 351 ± 19           | 2.05 ± 0.04  | 1.13 ± 0.06N | 1.28 ± 0.09  | 10.87 ± 0.90  |
|        | 10                    | 5                 | 357 ± 23           | 2.10 ± 0.06  | 1.12 ± 0.10  | 1.29 ± 0.08  | 11.47 ± 1.04  |
|        | 30                    | 5                 | 340 ± 26           | 2.08 ± 0.07  | 1.10 ± 0.11  | 1.25 ± 0.10  | 10.06 ± 1.13  |
|        | 90                    | 5                 | 268 ± 10**         | 1.96 ± 0.05* | 0.95 ± 0.02* | 1.13 ± 0.20  | 8.08 ± 0.50** |
| Female | 0                     | 5                 | 226 ± 14           | 1.95 ± 0.10  | 0.75 ± 0.04  | 1.01 ± 0.07  | 6.47 ± 0.38   |
|        | 10                    | 5                 | 237 ± 26           | 1.94 ± 0.11  | 0.75 ± 0.06  | 0.99 ± 0.08  | 6.76 ± 1.04   |
|        | 30                    | 5                 | 219 ± 27           | 1.93 ± 0.06  | 0.77 ± 0.05  | 1.00 ± 0.10  | 6.57 ± 0.78   |
|        | 90                    | 1                 | 216                | 1.83         | 0.81         | 0.85         | 7.68          |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Kidneys<br>(g) | Spleen<br>(g) | Adrenals<br>(mg) | Testes<br>(g) | Ovaries<br>(mg) |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|---------------|------------------|---------------|-----------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 2.68 ± 0.23    | 0.60 ± 0.04   | 55 ± 5           | 3.04 ± 0.21   |                 |
|        | 10                    | 5                 | 2.63 ± 0.25    | 0.64 ± 0.04   | 43 ± 2**         | 2.90 ± 0.12   |                 |
|        | 30                    | 5                 | 2.66 ± 0.15    | 0.61 ± 0.12   | 47 ± 2*          | 2.95 ± 0.31   |                 |
|        | 90                    | 5                 | 2.16 ± 0.13**  | 0.46 ± 0.05*  | 53 ± 7           | 2.82 ± 0.15   |                 |
| Female | 0                     | 5                 | 1.69 ± 0.13    | 0.44 ± 0.04   | 61 ± 6           |               | 79 ± 6          |
|        | 10                    | 5                 | 1.67 ± 0.11    | 0.47 ± 0.07   | 65 ± 7           |               | 79 ± 5          |
|        | 30                    | 5                 | 1.63 ± 0.19    | 0.43 ± 0.07   | 67 ± 8           |               | 79 ± 6          |
|        | 90                    | 1                 | 1.79           | 0.33          | 73               |               | 85              |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Thymus<br>(mg) | Epididymides<br>(mg) |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|----------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 530 ± 147      | 681 ± 16             |
|        | 10                    | 5                 | 593 ± 57       | 679 ± 54             |
|        | 30                    | 5                 | 545 ± 111      | 674 ± 69             |
|        | 90                    | 5                 | 421 ± 84       | 635 ± 49             |
| Female | 0                     | 5                 | 484 ± 56N      |                      |
|        | 10                    | 5                 | 503 ± 137      |                      |
|        | 30                    | 5                 | 432 ± 36       |                      |
|        | 90                    | 1                 | 355            |                      |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Body weight<br>(g) | Brain<br>(g) | Heart<br>(g) | Lungs<br>(g) | Liver<br>(g) |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 413 ± 14           | 2.18 ± 0.07  | 1.25 ± 0.04  | 1.39 ± 0.09  | 11.73 ± 0.71 |
|        | 90                    | 4                 | 396 ± 46           | 2.09 ± 0.07* | 1.28 ± 0.09  | 1.40 ± 0.12  | 11.04 ± 1.76 |
| Female | 0                     | 5                 | 241 ± 10           | 1.96 ± 0.09  | 0.79 ± 0.05  | 1.05 ± 0.05  | 6.32 ± 0.30  |
|        | 90                    | 2                 | 242 ± 24           | 2.01 ± 0.14  | 0.82 ± 0.01  | 1.06 ± 0.08  | 6.64 ± 0.06  |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$



Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Kidneys<br>(g) | Spleen<br>(g) | Adrenals<br>(mg) | Testes<br>(g) | Ovaries<br>(mg) |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|---------------|------------------|---------------|-----------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 2.95 ± 0.31    | 0.62 ± 0.12   | 53 ± 12N         | 3.25 ± 0.26   |                 |
|        | 90                    | 4                 | 2.79 ± 0.41    | 0.66 ± 0.08   | 59 ± 1           | 3.07 ± 0.13   |                 |
| Female | 0                     | 5                 | 1.73 ± 0.11    | 0.44 ± 0.05   | 64 ± 6           |               | 74 ± 9          |
|        | 90                    | 2                 | 1.77 ± 0.07    | 0.42 ± 0.01   | 83 ± 6**         |               | 65 ± 4          |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Thymus<br>(mg) | Epididymides<br>(mg) |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|----------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 496 ± 110      | 941 ± 89             |
|        | 90                    | 4                 | 471 ± 101      | 933 ± 73             |
| Female | 0                     | 5                 | 372 ± 65       |                      |
|        | 90                    | 2                 | 334 ± 29       |                      |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 11. Organ weight per body weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Body weight<br>(g) | Brain<br>(%)    | Heart<br>(%)   | Lungs<br>(%)   | Liver<br>(%)  |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 351 ± 19           | 0.586 ± 0.039   | 0.322 ± 0.018  | 0.365 ± 0.017N | 3.093 ± 0.104 |
|        | 10                    | 5                 | 357 ± 23           | 0.589 ± 0.027   | 0.313 ± 0.015  | 0.363 ± 0.033  | 3.212 ± 0.111 |
|        | 30                    | 5                 | 340 ± 26           | 0.614 ± 0.045   | 0.326 ± 0.032  | 0.369 ± 0.029  | 2.959 ± 0.194 |
|        | 90                    | 5                 | 268 ± 10**         | 0.734 ± 0.042** | 0.355 ± 0.016* | 0.423 ± 0.086  | 3.021 ± 0.193 |
| Female | 0                     | 5                 | 226 ± 14           | 0.867 ± 0.032   | 0.333 ± 0.025  | 0.447 ± 0.024  | 2.875 ± 0.232 |
|        | 10                    | 5                 | 237 ± 26           | 0.826 ± 0.071   | 0.319 ± 0.019  | 0.420 ± 0.026  | 2.847 ± 0.162 |
|        | 30                    | 5                 | 219 ± 27           | 0.891 ± 0.090   | 0.354 ± 0.026  | 0.459 ± 0.026  | 3.012 ± 0.171 |
|        | 90                    | 1                 | 216                | 0.847           | 0.375          | 0.394          | 3.556         |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group;

\*:  $P \leq 0.05$ \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Kidneys<br>(%) | Spleen<br>(%) | Adrenals<br>(%) | Testes<br>(%)   | Ovaries<br>(%) |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|---------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 0.763 ± 0.056  | 0.171 ± 0.014 | 0.016 ± 0.002   | 0.868 ± 0.080   |                |
|        | 10                    | 5                 | 0.735 ± 0.039  | 0.179 ± 0.014 | 0.012 ± 0.001** | 0.816 ± 0.065   |                |
|        | 30                    | 5                 | 0.785 ± 0.065  | 0.181 ± 0.036 | 0.014 ± 0.001   | 0.872 ± 0.106   |                |
|        | 90                    | 5                 | 0.808 ± 0.035  | 0.173 ± 0.018 | 0.020 ± 0.003** | 1.056 ± 0.072** |                |
| Female | 0                     | 5                 | 0.750 ± 0.053  | 0.198 ± 0.024 | 0.027 ± 0.003   |                 | 0.035 ± 0.002  |
|        | 10                    | 5                 | 0.708 ± 0.045  | 0.201 ± 0.028 | 0.028 ± 0.004   |                 | 0.034 ± 0.003  |
|        | 30                    | 5                 | 0.750 ± 0.066  | 0.196 ± 0.027 | 0.031 ± 0.005   |                 | 0.037 ± 0.006  |
|        | 90                    | 1                 | 0.829          | 0.153         | 0.034           |                 | 0.039          |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 4

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Thymus<br>(%) | Epididymides<br>(%) |
|--------|-----------------------|-------------------|---------------|---------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 0.152 ± 0.042 | 0.194 ± 0.010       |
|        | 10                    | 5                 | 0.166 ± 0.013 | 0.191 ± 0.013       |
|        | 30                    | 5                 | 0.162 ± 0.040 | 0.199 ± 0.021       |
|        | 90                    | 5                 | 0.157 ± 0.032 | 0.237 ± 0.016**     |
| Female | 0                     | 5                 | 0.216 ± 0.034 |                     |
|        | 10                    | 5                 | 0.211 ± 0.044 |                     |
|        | 30                    | 5                 | 0.199 ± 0.021 |                     |
|        | 90                    | 1                 | 0.164         |                     |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Body weight<br>(g) | Brain<br>(%)  | Heart<br>(%)   | Lungs<br>(%)  | Liver<br>(%)   |
|--------|-----------------------|-------------------|--------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 413 ± 14           | 0.530 ± 0.034 | 0.304 ± 0.011  | 0.337 ± 0.016 | 2.843 ± 0.181  |
|        | 90                    | 4                 | 396 ± 46           | 0.531 ± 0.046 | 0.324 ± 0.020* | 0.355 ± 0.022 | 2.777 ± 0.155  |
| Female | 0                     | 5                 | 241 ± 10           | 0.815 ± 0.034 | 0.329 ± 0.010  | 0.435 ± 0.025 | 2.621 ± 0.061N |
|        | 90                    | 2                 | 242 ± 24           | 0.832 ± 0.024 | 0.341 ± 0.040  | 0.437 ± 0.011 | 2.759 ± 0.297  |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$ 

N: Non parametric analysis

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Kidneys<br>(%) | Spleen<br>(%) | Adrenals<br>(%) | Testes<br>(%) | Ovaries<br>(%) |
|--------|-----------------------|-------------------|----------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 0.715 ± 0.063  | 0.149 ± 0.025 | 0.013 ± 0.002   | 0.786 ± 0.057 |                |
|        | 90                    | 4                 | 0.701 ± 0.025  | 0.167 ± 0.011 | 0.015 ± 0.002   | 0.780 ± 0.067 |                |
| Female | 0                     | 5                 | 0.719 ± 0.032  | 0.181 ± 0.014 | 0.026 ± 0.002   |               | 0.031 ± 0.004  |
|        | 90                    | 2                 | 0.736 ± 0.102  | 0.172 ± 0.020 | 0.035 ± 0.006*  |               | 0.027 ± 0.001  |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4198 (115-116)

Week: 6

| Sex    | Dose level<br>(mg/kg) | No. of<br>animals | Thymus<br>(%) | Epididymides<br>(%) |
|--------|-----------------------|-------------------|---------------|---------------------|
| Male   | 0                     | 5                 | 0.120 ± 0.024 | 0.228 ± 0.019       |
|        | 90                    | 4                 | 0.118 ± 0.016 | 0.239 ± 0.039       |
| Female | 0                     | 5                 | 0.155 ± 0.031 |                     |
|        | 90                    | 2                 | 0.139 ± 0.026 |                     |

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; \*:  $P \leq 0.05$  \*\*:  $P \leq 0.01$



Table 12. Summary of gross findings with statistical analysis ( sacrificed at 4 Week ) Exp. No. 4198 (115-116)

| Dose level ( mg/kg )<br>No. of animals necropsied<br>Organ Findings             | Male animals |         |         |         | Female animals |         |         |         |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------|---------|---------|----------------|---------|---------|---------|
|                                                                                 | Am<br>5      | Bm<br>5 | Cm<br>5 | Dm<br>5 | Af<br>5        | Bf<br>5 | Cf<br>5 | Df<br>1 |
| HEMATOPOIETIC SYSTEM                                                            |              |         |         |         |                |         |         |         |
| spleen nodule                                                                   | 0            | 0       | 1       | 0       | 0              | 0       | 0       | 0       |
| RESPIRATORY SYSTEM                                                              |              |         |         |         |                |         |         |         |
| lung brown                                                                      | 0            | 0       | 0       | 1       | 0              | 0       | 0       | 0       |
| lung brown patch/zone                                                           | 1            | 1       | 0       | 0       | 0              | 0       | 0       | 0       |
| lung nodule                                                                     | 0            | 0       | 0       | 1       | 0              | 0       | 0       | 0       |
| DIGESTIVE SYSTEM                                                                |              |         |         |         |                |         |         |         |
| liver brown                                                                     | 0            | 0       | 1       | 4*      | 0              | 0       | 0       | 1       |
| liver malformative nodule                                                       | 0            | 0       | 0       | 1       | 0              | 0       | 0       | 0       |
| URINARY SYSTEM                                                                  |              |         |         |         |                |         |         |         |
| kidney cyst                                                                     | 0            | 0       | 0       | 1       | 0              | 0       | 0       | 0       |
| kidney scarred                                                                  | 0            | 0       | 0       | 1       | 0              | 0       | 0       | 0       |
| REPRODUCTIVE SYSTEM                                                             |              |         |         |         |                |         |         |         |
| ovary cyst                                                                      | -            | -       | -       | -       | 0              | 0       | 1       | 0       |
| uterus cyst                                                                     | -            | -       | -       | -       | 1              | 0       | 0       | 0       |
| MUSCULOSKELETAL SYSTEM                                                          |              |         |         |         |                |         |         |         |
| thympanic bulla reddish                                                         | 0            | 0       | 0       | 0       | 0              | 0       | 0       | 1       |
| Am: 0                                                                           | Bm: 10       | Cm: 30  | Dm: 90  |         |                |         |         |         |
| Af: 0                                                                           | Bf: 10       | Cf: 30  | Df: 90  |         |                |         |         |         |
| Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$ |              |         |         |         |                |         |         |         |

Table 12. -continued Summary of gross findings with statistical analysis ( sacrificed at 6 Week ) Exp. No. 4198 (115-116)

| Dose level ( mg/kg )<br>No. of animals necropsied<br>Organ Findings | Male animals |         |         |         | Female animals |         |         |         |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|---------|---------|---------|----------------|---------|---------|---------|
|                                                                     | Am<br>5      | Bm<br>0 | Cm<br>0 | Dm<br>4 | Af<br>5        | Bf<br>0 | Cf<br>0 | Df<br>2 |
| DIGESTIVE SYSTEM                                                    |              |         |         |         |                |         |         |         |
| liver malformative nodule                                           | 2            | -       | -       | 0       | 0              | -       | -       | 0       |

Am: 0      Bm: 10      Cm: 30      Dm: 90  
 Af: 0      Bf: 10      Cf: 30      Df: 90  
 Significant difference from control group; \* :  $P \leq 0.05$       \*\* :  $P \leq 0.01$

Table 13. Summary of gross findings ( dead or moribund )

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Male

| Dose level ( mg/kg )      |          | 0 |   |     | 10 |   |     | 30 |   |     | 90 |   |     |
|---------------------------|----------|---|---|-----|----|---|-----|----|---|-----|----|---|-----|
| No. of animals necropsied |          | 0 | 0 | 0   | 0  | 0 | 0   | 0  | 0 | 0   | 1  | 0 | 1   |
| Organ                     | Findings | D | M | D&M | D  | M | D&M | D  | M | D&M | D  | M | D&M |
| MUSCULOSKELETAL SYSTEM    |          |   |   |     |    |   |     |    |   |     |    |   |     |
| thympanic bulla           |          | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | - | 1   |
| reddish                   |          | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   |

Table 13. -continued Summary of gross findings ( dead or moribund )

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Female

| Dose level ( mg/kg )          |                  | 0 |   |     | 10 |   |     | 30 |   |     | 90 |   |     |
|-------------------------------|------------------|---|---|-----|----|---|-----|----|---|-----|----|---|-----|
| No. of animals necropsied     |                  | 0 |   |     | 0  |   |     | 0  |   |     | 4  |   |     |
| Organ                         | Findings         | D | M | D&M | D  | M | D&M | D  | M | D&M | D  | M | D&M |
| <b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>  |                  |   |   |     |    |   |     |    |   |     |    |   |     |
| heart                         | white patch/zone | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| <b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>   |                  |   |   |     |    |   |     |    |   |     |    |   |     |
| spleen                        | autolysis        | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| thymus                        | atrophic         | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>     |                  |   |   |     |    |   |     |    |   |     |    |   |     |
| lung                          | black patch/zone | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
|                               | red patch/zone   | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 1 | 2   |
|                               | reddish          | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 0  | 1 | 1   |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>       |                  |   |   |     |    |   |     |    |   |     |    |   |     |
| stomach                       | autolysis        | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| small intestine               | autolysis        | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
|                               | white            | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 0  | 1 | 1   |
| large intestine               | autolysis        | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| liver                         | autolysis        | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| teeth                         | loss             | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| <b>URINARY SYSTEM</b>         |                  |   |   |     |    |   |     |    |   |     |    |   |     |
| kidney                        | autolysis        | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| <b>SPECIAL SENSE SYSTEM</b>   |                  |   |   |     |    |   |     |    |   |     |    |   |     |
| eye                           | white            | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| <b>INTEGUMENTARY SYSTEM</b>   |                  |   |   |     |    |   |     |    |   |     |    |   |     |
| skin                          | thin             | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| <b>MUSCULOSKELETAL SYSTEM</b> |                  |   |   |     |    |   |     |    |   |     |    |   |     |
| thympanic bulla               | reddish          | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 0 | 1   |
| <b>OTHERS</b>                 |                  |   |   |     |    |   |     |    |   |     |    |   |     |
| whole body                    | wasting          | - | - | -   | -  | - | -   | -  | - | -   | 1  | 1 | 2   |

Table 14. Summary of histological findings with statistical analysis  
(sacrificed at 4 Week)

Exp. No. 4198 (115-116)

| Dose level (mg/kg)           |                                   | Male animals |    |    |     | Female animals |    |    |    |
|------------------------------|-----------------------------------|--------------|----|----|-----|----------------|----|----|----|
| No. of animals necropsied    |                                   | Am           | Bm | Cm | Dm  | Af             | Bf | Cf | Df |
| Organ Findings               |                                   | 5            | 5  | 5  | 5   | 5              | 5  | 5  | 1  |
| <b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b> |                                   |              |    |    |     |                |    |    |    |
| heart                        | cellular infiltration, lymphocyte | 0            | 0  | 0  | 1   | 0              | 0  | 0  | 0  |
|                              | microgranuloma                    | 0            | 0  | 1  | 0   | 0              | 0  | 0  | 0  |
| <b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>  |                                   |              |    |    |     |                |    |    |    |
| spleen                       | accumulation of macrophage        | 0            | 0  | 1  | 0   | 0              | 0  | 0  | 0  |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>    |                                   |              |    |    |     |                |    |    |    |
| lung                         | accumulation of foamy cells       | 0            | 0  | 0  | 2   | 0              | 0  | 0  | 0  |
|                              | mineralization                    | 0            | 0  | 0  | 1   | 0              | 0  | 0  | 0  |
|                              | aspiration pneumonia              | 0            | 0  | 0  | 1   | 0              | 0  | 0  | 0  |
|                              | interstitial pneumonia            | 1            | 0  | 0  | 0   | 0              | 0  | 0  | 0  |
|                              | osseous metaplasia                | 0            | 0  | 0  | 0   | 0              | 1  | 0  | 0  |
|                              | alveolar/bronchiolar hyperplasia  | 0            | 1  | 0  | 0   | 0              | 0  | 0  | 0  |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>      |                                   |              |    |    |     |                |    |    |    |
| liver                        | fatty change                      | 5            | 3  | 1* | 0** | 4              | 5  | 3  | 1  |
|                              | microgranuloma                    | 2            | 5  | 3  | 3   | 5              | 5  | 3  | 1  |
|                              | hepatodiaphragmatic nodule        | 0            | 0  | 0  | 1   | 0              | 0  | 0  | 0  |
| <b>URINARY SYSTEM</b>        |                                   |              |    |    |     |                |    |    |    |
| kidney                       | basophilic tubules                | 2            | 1  | 2  | 2   | 2              | 2  | 2  | 0  |
|                              | cyst                              | 0            | 0  | 0  | 1   | 0              | 0  | 0  | 0  |
|                              | hydropic change                   | 0            | 0  | 0  | 4*  | 0              | 0  | 0  | 1  |
|                              | cellular infiltration, lymphocyte | 0            | 0  | 1  | 0   | 0              | 0  | 0  | 0  |
|                              | fibrosis, scar                    | 0            | 0  | 0  | 2   | 0              | 0  | 0  | 0  |
| <b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>   |                                   |              |    |    |     |                |    |    |    |
| epididymis                   | mineralization                    | 0            | 0  | 1  | 0   | -              | -  | -  | -  |
| oviduct                      | dilatation                        | -            | -  | -  | -   | -              | -  | 1  | -  |

Am: 0

Bm: 10

Cm: 30

Dm: 90

Af: 0

Bf: 10

Cf: 30

Df: 90

Significant difference from control group; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$

Table 14. -continued Summary of histological findings with statistical analysis  
( sacrificed at 4 Week )

Exp. No. 4198 (115-116)

| Dose level ( mg/kg )<br>No. of animals necropsied<br>Organ Findings |                        | Male animals |         |                                      |         | Female animals |         |         |         |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|---------|--------------------------------------|---------|----------------|---------|---------|---------|
|                                                                     |                        | Am<br>5      | Bm<br>5 | Cm<br>5                              | Dm<br>5 | Af<br>5        | Bf<br>5 | Cf<br>5 | Df<br>1 |
| REPRODUCTIVE SYSTEM                                                 |                        |              |         |                                      |         |                |         |         |         |
| uterus                                                              |                        |              |         |                                      |         |                |         |         |         |
|                                                                     | cyst                   | -            | -       | -                                    | -       | 1              | 0       | 0       | 0       |
|                                                                     | dilatation, lumen      | -            | -       | -                                    | -       | 0              | 0       | 0       | 1       |
| ENDOCRINE SYSTEM                                                    |                        |              |         |                                      |         |                |         |         |         |
| adrenal gland                                                       |                        |              |         |                                      |         |                |         |         |         |
|                                                                     | degeneration, vacuolar | 2            | 4       | 1                                    | 0       | 0              | 0       | 0       | 0       |
| Am: 0                                                               | Bm: 10                 | Cm: 30       | Dm: 90  |                                      |         |                |         |         |         |
| Af: 0                                                               | Bf: 10                 | Cf: 30       | Df: 90  |                                      |         |                |         |         |         |
| Significant difference from control group;                          |                        |              |         | * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$ |         |                |         |         |         |

Table 14. -continued Summary of histological findings with statistical analysis  
(sacrificed at 6 Week)

Exp. No. 4198 (115-116)

| Dose level (mg/kg)<br>No. of animals necropsied<br>Organ Findings | Male animals |         |         |         | Female animals |         |         |         |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|---------|---------|---------|----------------|---------|---------|---------|
|                                                                   | Am<br>5      | Bm<br>0 | Cm<br>0 | Dm<br>4 | Af<br>5        | Bf<br>0 | Cf<br>0 | Df<br>2 |
| <b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>                                      |              |         |         |         |                |         |         |         |
| heart                                                             |              |         |         |         |                |         |         |         |
| cellular infiltration                                             | 0            | -       | -       | 0       | 1              | -       | -       | 0       |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>                                         |              |         |         |         |                |         |         |         |
| lung                                                              |              |         |         |         |                |         |         |         |
| accumulation of foamy cells                                       | 0            | -       | -       | 0       | 1              | -       | -       | 0       |
| mineralization                                                    | 0            | -       | -       | 0       | 0              | -       | -       | 1       |
| osseous metaplasia                                                | 0            | -       | -       | 0       | 1              | -       | -       | 0       |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>                                           |              |         |         |         |                |         |         |         |
| liver                                                             |              |         |         |         |                |         |         |         |
| fatty change                                                      | 2            | -       | -       | 1       | 2              | -       | -       | 0       |
| microgranuloma                                                    | 4            | -       | -       | 3       | 5              | -       | -       | 1       |
| hepatodiaphragmatic nodule                                        | 2            | -       | -       | 0       | 0              | -       | -       | 0       |
| <b>URINARY SYSTEM</b>                                             |              |         |         |         |                |         |         |         |
| kidney                                                            |              |         |         |         |                |         |         |         |
| basophilic tubules                                                | 3            | -       | -       | 3       | 2              | -       | -       | 0       |
| cyst                                                              | 0            | -       | -       | 1       | 0              | -       | -       | 0       |
| fibrosis, scar                                                    | 1            | -       | -       | 0       | 0              | -       | -       | 0       |
| <b>ENDOCRINE SYSTEM</b>                                           |              |         |         |         |                |         |         |         |
| adrenal gland                                                     |              |         |         |         |                |         |         |         |
| degeneration, vacuolar                                            | 1            | -       | -       | 0       | 0              | -       | -       | 0       |

Am: 0

Bm: 10

Cm: 30

Dm: 90

Af: 0

Bf: 10

Cf: 30

Df: 90

Significant difference from control group; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$

Table 15.

## Summary of histological findings ( dead or moribund )

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Male

| Dose level ( mg/kg )                   | 0 |   |   |   | 10 |   |   |   | 30 |   |   |   | 90    |   |   |   |
|----------------------------------------|---|---|---|---|----|---|---|---|----|---|---|---|-------|---|---|---|
| No. of animals initially in study      | 0 |   |   |   | 0  |   |   |   | 0  |   |   |   | 1     |   |   |   |
| No. of animals necropsied              | 0 |   |   |   | 0  |   |   |   | 0  |   |   |   | 1     |   |   |   |
| No. of animals examined histologically | 0 |   |   |   | 0  |   |   |   | 0  |   |   |   | 1     |   |   |   |
| Organ Findings                         | T | 1 | 2 | 3 | T  | 1 | 2 | 3 | T  | 1 | 2 | 3 | T     | 1 | 2 | 3 |
| <b>URINARY SYSTEM</b>                  |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |   |   |   |
| kidney                                 |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   | ( 1 ) |   |   |   |
| hydropic change                        | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 0 | 1 | 0 |
| <b>ENDOCRINE SYSTEM</b>                |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |   |   |   |
| adrenal gland                          |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   | ( 1 ) |   |   |   |
| degeneration, vacuolar                 | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 1 | 0 | 0 |

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked

=: benign #: malignant

(): No. of animals examined microscopically at this site. -: Not applicable.



Table 15. -continued Summary of histological findings ( dead or moribund )

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Female

| Dose level ( mg/kg )                   |                        | 0 |   |   |   | 10 |   |   |   | 30 |   |   |   | 90    |   |   |   |
|----------------------------------------|------------------------|---|---|---|---|----|---|---|---|----|---|---|---|-------|---|---|---|
| No. of animals initially in study      |                        | 0 |   |   |   | 0  |   |   |   | 0  |   |   |   | 7     |   |   |   |
| No. of animals necropsied              |                        | 0 |   |   |   | 0  |   |   |   | 0  |   |   |   | 7     |   |   |   |
| No. of animals examined histologically |                        | 0 |   |   |   | 0  |   |   |   | 0  |   |   |   | 7     |   |   |   |
| Organ                                  | Findings               | T | 1 | 2 | 3 | T  | 1 | 2 | 3 | T  | 1 | 2 | 3 | T     | 1 | 2 | 3 |
| <b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>            |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |   |   |   |
| thymus                                 |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   | ( 7 ) |   |   |   |
|                                        | atrophy                | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 2 | 0 | 0 |
|                                        | karyorrhexis           | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 1 | 0 | 0 |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>              |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |   |   |   |
| lung                                   |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   | ( 7 ) |   |   |   |
|                                        | edema                  | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 1 | 0 | 0 |
|                                        | hemorrhage             | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 2 | 0 | 0 |
|                                        | mineralization         | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 1 | 0 | 0 |
|                                        | interstitial pneumonia | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 1 | 0 | 0 |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>                |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |   |   |   |
| stomach                                |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   | ( 7 ) |   |   |   |
|                                        | erosion                | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 1 | 0 | 0 |
| liver                                  |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   | ( 7 ) |   |   |   |
|                                        | congestion             | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 0 | 1 | 0 |
|                                        | necrosis               | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 0 | 1 | 0 |
| <b>URINARY SYSTEM</b>                  |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |   |   |   |
| kidney                                 |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   | ( 7 ) |   |   |   |
|                                        | dilatation, tubules    | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 1 | 0 | 0 |
|                                        | hydropic change        | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 3 | 4 | 0 |
|                                        | mineralization         | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 1 | 0 | 0 |
|                                        | fibrosis, scar         | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 1 | 0 | 0 |
| <b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>             |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |   |   |   |
| uterus                                 |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   | ( 7 ) |   |   |   |
|                                        | immature               | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 6 | 0 | 0 |
| <b>ENDOCRINE SYSTEM</b>                |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   |       |   |   |   |
| adrenal gland                          |                        |   |   |   |   |    |   |   |   |    |   |   |   | ( 7 ) |   |   |   |
|                                        | degeneration, vacuolar | - | - | - | - | -  | - | - | - | -  | - | - | - | -     | 1 | 0 | 0 |

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked

=: benign #: malignant

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.

Table 16.

Summary of histological findings ( sacrificed at 4 Week )

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Male

| Dose level ( mg/kg )                   | 0     | 10    | 30    | 90    |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| No. of animals initially in study      | 5     | 5     | 5     | 5     |
| No. of animals necropsied              | 5     | 5     | 5     | 5     |
| No. of animals examined histologically | 5     | 5     | 5     | 5     |
| Organ Findings                         | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 |
| <b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>           |       |       |       |       |
| heart                                  | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  |
| cellular infiltration, lymphocyte      | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 |
| microgranuloma                         | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 | 0 0 0 |
| <b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>            |       |       |       |       |
| spleen                                 | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  |
| accumulation of macrophage             | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 | 0 0 0 |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>              |       |       |       |       |
| lung                                   | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  |
| accumulation of foamy cells            | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 2 0 0 |
| mineralization                         | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 |
| aspiration pneumonia                   | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 |
| interstitial pneumonia                 | 1 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 |
| alveolar/bronchiolar hyperplasia       | 0 0 0 | 1 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>                |       |       |       |       |
| liver                                  | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  |
| fatty change                           | 5 0 0 | 3 0 0 | 1 0 0 | 0 0 0 |
| microgranuloma                         | 2 0 0 | 5 0 0 | 3 0 0 | 3 0 0 |
| hepatodiaphragmatic nodule             | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 |
| <b>URINARY SYSTEM</b>                  |       |       |       |       |
| kidney                                 | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  |
| basophilic tubules                     | 2 0 0 | 1 0 0 | 2 0 0 | 2 0 0 |
| cyst                                   | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 |
| hydropic change                        | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 4 0 0 |
| cellular infiltration, lymphocyte      | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 | 0 0 0 |
| fibrosis, scar                         | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 2 0 0 |
| <b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>             |       |       |       |       |
| epididymis                             | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  |
| mineralization                         | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 | 0 0 0 |
| <b>ENDOCRINE SYSTEM</b>                |       |       |       |       |
| adrenal gland                          | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  |
| degeneration, vacuolar                 | 2 0 0 | 4 0 0 | 1 0 0 | 0 0 0 |

1: slight 2: moderate 3: marked

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings ( sacrificed at 4 Week )

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Female

| Dose level ( mg/kg )                   | 0     | 10    | 30    | 90    |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| No. of animals initially in study      | 5     | 5     | 5     | 1     |
| No. of animals necropsied              | 5     | 5     | 5     | 1     |
| No. of animals examined histologically | 5     | 5     | 5     | 1     |
| Organ Findings                         | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>              |       |       |       |       |
| lung                                   | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 1)  |
| osseous metaplasia                     | 0 0 0 | 1 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>                |       |       |       |       |
| liver                                  | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 1)  |
| fatty change                           | 4 0 0 | 5 0 0 | 3 0 0 | 1 0 0 |
| microgranuloma                         | 5 0 0 | 5 0 0 | 3 0 0 | 1 0 0 |
| <b>URINARY SYSTEM</b>                  |       |       |       |       |
| kidney                                 | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 1)  |
| basophilic tubules                     | 2 0 0 | 2 0 0 | 2 0 0 | 0 0 0 |
| hydropic change                        | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 |
| <b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>             |       |       |       |       |
| oviduct                                | ( 0)  | ( 0)  | ( 1)  | ( 0)  |
| dilataion                              | - - - | - - - | 1 0 0 | - - - |
| uterus                                 | ( 5)  | ( 5)  | ( 5)  | ( 1)  |
| cyst                                   | 1 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 |
| dilataion, lumen                       | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 1 0 0 |

1: slight 2: moderate 3: marked

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings ( sacrificed at 6 Week )

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Male

| Dose level ( mg/kg )                   | 0     | 10    | 30    | 90    |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| No. of animals initially in study      | 5     | 0     | 0     | 4     |
| No. of animals necropsied              | 5     | 0     | 0     | 4     |
| No. of animals examined histologically | 5     | 0     | 0     | 4     |
| Organ Findings                         | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 |
| DIGESTIVE SYSTEM                       |       |       |       |       |
| liver                                  | ( 5)  |       |       | ( 4)  |
| fatty change                           | 2 0 0 | - - - | - - - | 1 0 0 |
| microgranuloma                         | 4 0 0 | - - - | - - - | 3 0 0 |
| hepatodiaphragmatic nodule             | 2 0 0 | - - - | - - - | 0 0 0 |
| URINARY SYSTEM                         |       |       |       |       |
| kidney                                 | ( 5)  |       |       | ( 4)  |
| basophilic tubules                     | 3 0 0 | - - - | - - - | 3 0 0 |
| cyst                                   | 0 0 0 | - - - | - - - | 1 0 0 |
| fibrosis, scar                         | 1 0 0 | - - - | - - - | 0 0 0 |
| ENDOCRINE SYSTEM                       |       |       |       |       |
| adrenal gland                          | ( 5)  |       |       | ( 4)  |
| degeneration, vacuolar                 | 1 0 0 | - - - | - - - | 0 0 0 |

1: slight 2: moderate 3: marked

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings ( sacrificed at 6 Week )

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Female

| Dose level ( mg/kg )                   | 0     | 10    | 30    | 90    |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| No. of animals initially in study      | 5     | 0     | 0     | 2     |
| No. of animals necropsied              | 5     | 0     | 0     | 2     |
| No. of animals examined histologically | 5     | 0     | 0     | 2     |
| Organ Findings                         | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 |
| <b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>           |       |       |       |       |
| heart                                  | ( 5)  |       |       | ( 2)  |
| cellular infiltration                  | 1 0 0 | - - - | - - - | 0 0 0 |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>              |       |       |       |       |
| lung                                   | ( 5)  |       |       | ( 2)  |
| accumulation of foamy cells            | 1 0 0 | - - - | - - - | 0 0 0 |
| mineralization                         | 0 0 0 | - - - | - - - | 1 0 0 |
| osseous metaplasia                     | 1 0 0 | - - - | - - - | 0 0 0 |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>                |       |       |       |       |
| liver                                  | ( 5)  |       |       | ( 2)  |
| fatty change                           | 2 0 0 | - - - | - - - | 0 0 0 |
| microgranuloma                         | 5 0 0 | - - - | - - - | 1 0 0 |
| <b>URINARY SYSTEM</b>                  |       |       |       |       |
| kidney                                 | ( 5)  |       |       | ( 2)  |
| basophilic tubules                     | 2 0 0 | - - - | - - - | 0 0 0 |

1: slight 2: moderate 3: marked

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.

Table 17.

Summary of histological findings ( dead or moribund )

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Male

|                                        |       |       |       |       |
|----------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Dose level ( mg/kg )                   | 0     | 10    | 30    | 90    |
| No. of animals initially in study      | 0     | 0     | 0     | 1     |
| No. of animals necropsied              | 0     | 0     | 0     | 1     |
| No. of animals examined histologically | 0     | 0     | 0     | 1     |
| Organ_____ Findings_____               | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 | 1 2 3 |

## URINARY SYSTEM

|                 |   |   |   |      |   |   |   |
|-----------------|---|---|---|------|---|---|---|
| kidney          |   |   |   | ( 1) |   |   |   |
| hydropic change | - | - | - |      | - | - | - |

## ENDOCRINE SYSTEM

|                        |   |   |   |      |   |   |   |
|------------------------|---|---|---|------|---|---|---|
| adrenal gland          |   |   |   | ( 1) |   |   |   |
| degeneration, vacuolar | - | - | - |      | - | - | - |

1: slight    2: moderate    3: marked

(): No. of animals examined microscopically at this site.    -: Not applicable.

Table 17. -continued Summary of histological findings ( dead or moribund )

Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Female

| Dose level ( mg/kg )                   |                        | 0 |   |   | 10 |   |   | 30 |   |   | 90    |   |   |
|----------------------------------------|------------------------|---|---|---|----|---|---|----|---|---|-------|---|---|
| No. of animals initially in study      |                        | 0 |   |   | 0  |   |   | 0  |   |   | 7     |   |   |
| No. of animals necropsied              |                        | 0 |   |   | 0  |   |   | 0  |   |   | 7     |   |   |
| No. of animals examined histologically |                        | 0 |   |   | 0  |   |   | 0  |   |   | 7     |   |   |
| Organ                                  | Findings               | 1 | 2 | 3 | 1  | 2 | 3 | 1  | 2 | 3 | 1     | 2 | 3 |
| HEMATOPOIETIC SYSTEM                   |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   |       |   |   |
| thymus                                 |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   | ( 7 ) |   |   |
|                                        | atrophy                | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 2     | 0 | 0 |
|                                        | karyorrhexis           | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 1     | 0 | 0 |
| RESPIRATORY SYSTEM                     |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   |       |   |   |
| lung                                   |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   | ( 7 ) |   |   |
|                                        | edema                  | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 1     | 0 | 0 |
|                                        | hemorrhage             | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 2     | 0 | 0 |
|                                        | mineralization         | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 1     | 0 | 0 |
|                                        | interstitial pneumonia | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 1     | 0 | 0 |
| DIGESTIVE SYSTEM                       |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   |       |   |   |
| stomach                                |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   | ( 7 ) |   |   |
|                                        | erosion                | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 1     | 0 | 0 |
| liver                                  |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   | ( 7 ) |   |   |
|                                        | congestion             | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 0     | 1 | 0 |
|                                        | necrosis               | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 0     | 1 | 0 |
| URINARY SYSTEM                         |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   |       |   |   |
| kidney                                 |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   | ( 7 ) |   |   |
|                                        | dilatation, tubules    | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 1     | 0 | 0 |
|                                        | hydropic change        | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 3     | 4 | 0 |
|                                        | mineralization         | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 1     | 0 | 0 |
|                                        | fibrosis, scar         | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 1     | 0 | 0 |
| REPRODUCTIVE SYSTEM                    |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   |       |   |   |
| uterus                                 |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   | ( 7 ) |   |   |
|                                        | immature               | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 6     | 0 | 0 |
| ENDOCRINE SYSTEM                       |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   |       |   |   |
| adrenal gland                          |                        |   |   |   |    |   |   |    |   |   | ( 7 ) |   |   |
|                                        | degeneration, vacuolar | - | - | - | -  | - | - | -  | - | - | 1     | 0 | 0 |

1: slight 2: moderate 3: marked

(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.

Table 18.

Summary of histological findings in dosed and recovery experiments ( sacrificed ) Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Male

| Dose level ( mg/kg )                   |                                   | 0      |   |   |   | 10     |   |   |   |
|----------------------------------------|-----------------------------------|--------|---|---|---|--------|---|---|---|
| Week                                   |                                   | 4 week |   |   |   | 6 week |   |   |   |
| No. of animals initially in study      |                                   | 5      |   |   |   | 5      |   |   |   |
| No. of animals necropsied              |                                   | 5      |   |   |   | 5      |   |   |   |
| No. of animals examined histologically |                                   | 5      |   |   |   | 5      |   |   |   |
| Organ                                  | Findings                          | T      | 1 | 2 | 3 | T      | 1 | 2 | 3 |
| <b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>           |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| heart                                  |                                   | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | cellular infiltration, lymphocyte | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | microgranuloma                    | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
| <b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>            |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| spleen                                 |                                   | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | accumulation of macrophage        | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>              |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| lung                                   |                                   | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | accumulation of foamy cells       | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | mineralization                    | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | aspiration pneumonia              | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | interstitial pneumonia            | -      | 1 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | alveolar/bronchiolar hyperplasia  | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>                |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| liver                                  |                                   | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | fatty change                      | -      | 5 | 0 | 0 | -      | 3 | 0 | 0 |
|                                        | microgranuloma                    | -      | 2 | 0 | 0 | -      | 5 | 0 | 0 |
|                                        | hepatodiaphragmatic nodule        | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
| <b>URINARY SYSTEM</b>                  |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| kidney                                 |                                   | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | basophilic tubules                | -      | 2 | 0 | 0 | -      | 3 | 0 | 0 |
|                                        | cyst                              | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | hydropic change                   | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | cellular infiltration, lymphocyte | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | fibrosis, scar                    | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
| <b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>             |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| epididymis                             |                                   | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | mineralization                    | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked  
 ( ): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.



Table 18. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments ( sacrificed ) Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Male

| Dose level ( mg/kg )                   |                                   | 30     |   |   |   | 90     |   |   |   |
|----------------------------------------|-----------------------------------|--------|---|---|---|--------|---|---|---|
| Week                                   |                                   | 4 week |   |   |   | 6 week |   |   |   |
| No. of animals initially in study      |                                   | 5      |   |   |   | 0      |   |   |   |
| No. of animals necropsied              |                                   | 5      |   |   |   | 0      |   |   |   |
| No. of animals examined histologically |                                   | 5      |   |   |   | 0      |   |   |   |
| Organ                                  | Findings                          | T      | 1 | 2 | 3 | T      | 1 | 2 | 3 |
| <b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>           |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| heart                                  |                                   | ( 5 )  |   |   |   |        |   |   |   |
|                                        | cellular infiltration, lymphocyte | -      | 0 | 0 | 0 | -      | - | - | - |
|                                        | microgranuloma                    | -      | 1 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
| <b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>            |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| spleen                                 |                                   | ( 5 )  |   |   |   |        |   |   |   |
|                                        | accumulation of macrophage        | -      | 1 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>              |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| lung                                   |                                   | ( 5 )  |   |   |   |        |   |   |   |
|                                        | accumulation of foamy cells       | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 2 | 0 | 0 |
|                                        | mineralization                    | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
|                                        | aspiration pneumonia              | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
|                                        | interstitial pneumonia            | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | alveolar/bronchiolar hyperplasia  | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>                |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| liver                                  |                                   | ( 5 )  |   |   |   |        |   |   |   |
|                                        | fatty change                      | -      | 1 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | microgranuloma                    | -      | 3 | 0 | 0 | -      | 3 | 0 | 0 |
|                                        | hepatodiaphragmatic nodule        | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
| <b>URINARY SYSTEM</b>                  |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| kidney                                 |                                   | ( 5 )  |   |   |   |        |   |   |   |
|                                        | basophilic tubules                | -      | 2 | 0 | 0 | -      | 2 | 0 | 0 |
|                                        | cyst                              | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
|                                        | hydropic change                   | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 4 | 0 | 0 |
|                                        | cellular infiltration, lymphocyte | -      | 1 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | fibrosis, scar                    | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 2 | 0 | 0 |
| <b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>             |                                   |        |   |   |   |        |   |   |   |
| epididymis                             |                                   | ( 5 )  |   |   |   |        |   |   |   |
|                                        | mineralization                    | -      | 1 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked  
 ( ): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.

Table 18. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments ( sacrificed ) Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Male

| Dose level ( mg/kg )                   |          | 0       |   |   |   | 10      |   |   |   |         |   |   |   |         |   |   |   |
|----------------------------------------|----------|---------|---|---|---|---------|---|---|---|---------|---|---|---|---------|---|---|---|
| Week                                   |          | 4 week  |   |   |   | 6 week  |   |   |   | 4 week  |   |   |   | 6 week  |   |   |   |
| No. of animals initially in study      |          | 5       |   |   |   | 5       |   |   |   | 5       |   |   |   | 0       |   |   |   |
| No. of animals necropsied              |          | 5       |   |   |   | 5       |   |   |   | 5       |   |   |   | 0       |   |   |   |
| No. of animals examined histologically |          | 5       |   |   |   | 5       |   |   |   | 5       |   |   |   | 0       |   |   |   |
| Organ                                  | Findings | T       | 1 | 2 | 3 | T       | 1 | 2 | 3 | T       | 1 | 2 | 3 | T       | 1 | 2 | 3 |
| <hr/>                                  |          |         |   |   |   |         |   |   |   |         |   |   |   |         |   |   |   |
| ENDOCRINE SYSTEM                       |          |         |   |   |   |         |   |   |   |         |   |   |   |         |   |   |   |
| adrenal gland                          |          | ( 5 )   |   |   |   | ( 5 )   |   |   |   | ( 5 )   |   |   |   | -       |   |   |   |
| degeneration, vacuolar                 |          | - 2 0 0 |   |   |   | - 1 0 0 |   |   |   | - 4 0 0 |   |   |   | - - - - |   |   |   |

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked

( ): No. of animals examined microscopically at this site. -: Not applicable.

Table 18. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments ( sacrificed ) Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Male

| Dose level ( mg/kg )                   | 30     |   |   |   | 90     |   |   |   |
|----------------------------------------|--------|---|---|---|--------|---|---|---|
| Week                                   | 4 week |   |   |   | 6 week |   |   |   |
| No. of animals initially in study      | 5      |   |   |   | 0      |   |   |   |
| No. of animals necropsied              | 5      |   |   |   | 0      |   |   |   |
| No. of animals examined histologically | 5      |   |   |   | 0      |   |   |   |
| Organ Findings                         | T      | 1 | 2 | 3 | T      | 1 | 2 | 3 |
| <hr/>                                  |        |   |   |   |        |   |   |   |
| ENDOCRINE SYSTEM                       |        |   |   |   |        |   |   |   |
| adrenal gland                          | ( 5)   |   |   |   | ( 5)   |   |   |   |
| degeneration, vacuolar                 | -      | 1 | 0 | 0 | -      | - | - | - |
|                                        |        |   |   |   |        |   |   |   |
|                                        |        |   |   |   |        |   |   |   |
|                                        |        |   |   |   |        |   |   |   |
|                                        |        |   |   |   |        |   |   |   |

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked  
 ( ): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.

Table 18. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments ( sacrificed ) Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Female

| Dose level ( mg/kg )                   |                             | 0      |   |   |   | 10     |   |   |   |
|----------------------------------------|-----------------------------|--------|---|---|---|--------|---|---|---|
| Week                                   |                             | 4 week |   |   |   | 6 week |   |   |   |
| No. of animals initially in study      |                             | 5      |   |   |   | 5      |   |   |   |
| No. of animals necropsied              |                             | 5      |   |   |   | 5      |   |   |   |
| No. of animals examined histologically |                             | 5      |   |   |   | 5      |   |   |   |
| Organ                                  | Findings                    | T      | 1 | 2 | 3 | T      | 1 | 2 | 3 |
| <b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>           |                             |        |   |   |   |        |   |   |   |
| heart                                  |                             | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | cellular infiltration       | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>              |                             |        |   |   |   |        |   |   |   |
| lung                                   |                             | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | accumulation of foamy cells | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
|                                        | mineralization              | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | osseous metaplasia          | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>                |                             |        |   |   |   |        |   |   |   |
| liver                                  |                             | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | fatty change                | -      | 4 | 0 | 0 | -      | 2 | 0 | 0 |
|                                        | microgranuloma              | -      | 5 | 0 | 0 | -      | 5 | 0 | 0 |
| <b>URINARY SYSTEM</b>                  |                             |        |   |   |   |        |   |   |   |
| kidney                                 |                             | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | basophilic tubules          | -      | 2 | 0 | 0 | -      | 2 | 0 | 0 |
|                                        | hydropic change             | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
| <b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>             |                             |        |   |   |   |        |   |   |   |
| oviduct                                |                             | ( 0 )  |   |   |   | ( 0 )  |   |   |   |
|                                        | dilatation                  | -      | - | - | - | -      | - | - | - |
| uterus                                 |                             | ( 5 )  |   |   |   | ( 5 )  |   |   |   |
|                                        | cyst                        | -      | 1 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | dilatation, lumen           | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked  
( ): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.

Table 18. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments ( sacrificed ) Exp. No. 4198 (115-116)

Sex: Female

| Dose level ( mg/kg )                   |                             | 30     |   |   |   | 90     |   |   |   |
|----------------------------------------|-----------------------------|--------|---|---|---|--------|---|---|---|
| Week                                   |                             | 4 week |   |   |   | 6 week |   |   |   |
| No. of animals initially in study      |                             | 5      |   |   |   | 0      |   |   |   |
| No. of animals necropsied              |                             | 5      |   |   |   | 0      |   |   |   |
| No. of animals examined histologically |                             | 5      |   |   |   | 0      |   |   |   |
| Organ                                  | Findings                    | T      | 1 | 2 | 3 | T      | 1 | 2 | 3 |
| <b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>           |                             |        |   |   |   |        |   |   |   |
| heart                                  |                             | ( 5 )  |   |   |   | ( 1 )  |   |   |   |
|                                        | cellular infiltration       | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
| <b>RESPIRATORY SYSTEM</b>              |                             |        |   |   |   |        |   |   |   |
| lung                                   |                             | ( 5 )  |   |   |   | ( 1 )  |   |   |   |
|                                        | accumulation of foamy cells | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | mineralization              | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | osseous metaplasia          | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
| <b>DIGESTIVE SYSTEM</b>                |                             |        |   |   |   |        |   |   |   |
| liver                                  |                             | ( 5 )  |   |   |   | ( 1 )  |   |   |   |
|                                        | fatty change                | -      | 3 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
|                                        | microgranuloma              | -      | 3 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
| <b>URINARY SYSTEM</b>                  |                             |        |   |   |   |        |   |   |   |
| kidney                                 |                             | ( 5 )  |   |   |   | ( 1 )  |   |   |   |
|                                        | basophilic tubules          | -      | 2 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | hydropic change             | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |
| <b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>             |                             |        |   |   |   |        |   |   |   |
| oviduct                                |                             | ( 1 )  |   |   |   | ( 0 )  |   |   |   |
|                                        | dilatation                  | -      | 1 | 0 | 0 | -      | - | - | - |
| uterus                                 |                             | ( 5 )  |   |   |   | ( 1 )  |   |   |   |
|                                        | cyst                        | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 0 | 0 | 0 |
|                                        | dilatation, lumen           | -      | 0 | 0 | 0 | -      | 1 | 0 | 0 |

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked  
(): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.