

N, N-ジメチルベンジルアミ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：2779（115-058）

財 団 法 人
食 品 農 医 薬 品 安 全 性 評 価 セ ン タ ー

目 次

1. 要 約	1 頁
2. 諸 言	3
3. 試 験 題 目	4
4. 試 験 目 的	4
5. 試 験 番 号	4
10. 被 験 物 質	6
11. 試験材料および方法	8
12. 観察, 測定および検査	11
13. 試 験 結 果	16
14. 考察および結論	21
15. 参 考 文 献	23
Figures, Tables and Reference data	25
Figure 1 Survial ratio	26
Table 1 Survial and mortality	27
Table 2 Clinical observation	29
Figure 2 Body weight	35
Table 3 Body weight	36
Figure 3 Food consumption	39
Table 4 Food consumption	40
Table 5 Food efficiency	42
Table 6 Hematology	44
Table 7 Coagulation	50
Table 8 Blood chemistry	52
Table 9 Urinalysis	58
Table 10 Organ weight	68
Table 11 Organ weight per body weight	72
Table 12 Summary of gross findings (sacrificed at 4, 6 Week)	76
Table 13 Summary of gross findings with statistical analysis (sacrificed at 4, 6 Week)	84
Table 14 Summary of gross findings (dead or moribund)	86

Table 15	Summary of histological findings (sacrificed at 4, 6 Week)	90
Table 16	Summary of histological findings with statistical analysis (sacrificed at 4, 6 Week)	98
Table 17	Summary of histological findings (dead or moribund)	100

1. 要 約 :

N, N-ジメチルベンジルアミンの反復投与毒性を明らかにするため, SD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5試験群, 対照群, 高用量群および最高用量群には雌雄各5匹の回復群を設け, 計80匹を使用した.

N, N-ジメチルベンジルアミンは, コーンオイルに溶解し, 0, 50, 100, 200 および 400 mg/kg を毎日1回, 4週間連続経口投与し, 一般状態の観察, 体重測定, 摂餌量測定, 血液学的検査, 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的検査を行った. 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, 次のとおり要約される.

雌雄とも, 400 mg/kg群で投与2週から死亡例が認められた. 雄および雌の死亡例はそれぞれ投与2週で1および2例, 3週で5および7例, 4週で2および1例であり, 死亡率は雄で80%, 雌で100%であった. 病理学的検査の結果には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 100 mg/kg群で縮腫, 200 および 400 mg/kg群で縮腫および流涎が認められた. さらに 400 mg/kg群で雌雄に被毛の汚れが, 雌に振戦が認められ死に至った. 雌雄で観察された症状は回復試験では観察されず, 回復を示した.

体重は雄の 400 mg/kg群で増加が抑制され, 投与3週以降有意であった. 摂餌量には, 雌雄とも群間で明確な差は認められなかった. 飼料効率も雄の 200 mg/kg群で投与3週, 400 mg/kg群で投与1~4週に低値を示し, 400 mg/kg群では0~4週間の平均飼料効率も低値を示した.

回復期間中は, 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.

血液学的検査の結果, 雄の 400 mg/kg群で投与終了時まで生存した1例でリンパ球数低値に伴う白血球数の低値が認められたが, これを除き回復期間終了時の結果を含め被験物質の投与と関連づけられる変化は認められなかった.

血液凝固能検査の結果, 雄の 400 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低値が認められたが, これを除き雌雄とも毒性学的に意義のある変化は認められなかった.

血液生化学検査の結果, 雄の 200 mg/kg群で総コレステロールが高値傾向を示した. 回復期間終了時には, 雄の 200 mg/kg群で A/G比が僅かながら低値を示した.

尿検査の結果，雄の 100 mg/kg群以上および雌の 200 mg/kg群以上の群で尿量の増加傾向が認められた．

器官重量測定の結果，雄の 200 mg/kg群で脾臓の実重量が高値，雌の 200 mg/kg群で肝臓の実重量および相対重量が高値を示し，さらに，雄の 400 mg/kgで脾臓の実重量ならびに胸腺の実重量および相対重量が低値傾向を示した．また，回復期間終了時，雄の 200 mg/kg群で副腎の実重量および相対重量が高値を示し，さらに雄の400 mg/kgで副腎の実重量が高値傾向および精巣の実重量が低値傾向を示した．

病理学検査の結果，投与終了時に計画解剖した動物の組織所見には，被験物質投与の影響を示唆する変化は観察されなかった．

死亡動物の組織所見では，肝臓の細胞質内封入体が雌雄に，副腎の皮質の空胞変性が雌に観察されたが，いずれの病変も投与終了時の計画解剖例には観察されなかった．

以上の結果，無影響量は雌雄とも 50 mg/kg/dayと判断された．

2. 諸 言：

N, *N*-ジメチルベンジルアミンは、有機合成反応の触媒として使用されている化合物である。本化合物の毒性については、ほとんど報告がないため、今回、既存化学物質の安全点検に関わる毒性調査事業の一環として、28日間反復投与毒性試験を実施した。

3. 試 験 題 目 : *N, N*-ジメチルベンジルアミンのラットを用いる28日間の反復投与毒性試験
4. 試 験 目 的 : *N, N*-ジメチルベンジルアミンの安全性を評価する一環として、
環保業第700号，薬発第1039号，61基局第1014号（昭和61年12月5日）の「新規化学物質に係る試験の方法について」に従って、
ラットを用いる28日間の反復投与毒性試験を行った。
なお，試験の実施は環企研第233号，衛生第38号，63基局第823号（昭和63年11月18日）の「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について」の基準を満たすものとした。
5. 試 験 番 号 : 2 7 7 9 （ 115-058 ）

10. 被 験 物 質 :

- 1) 被験物質名 *N, N*-ジメチルベンジルアミン
- 2) CAS No. 1 0 3 - 8 3 - 3
- 3) ロット番号
- 4) 純 度 99.93 wt%
- 5) 製 造 元
- 6) 保 管 条 件 冷暗所, 密封容器
- 7) 保 管 場 所 安評センター被験物質保管庫
- 8) 別 名 *N*-ベンジルジメチルアミン
- 9) 化 学 名 *N, N*-ジメチルベンジルアミン
- 10) 化 学 構 造
- CN(C)Cc1ccccc1
- 11) 分 子 式 $C_9H_{13}N$
- 12) 分 子 量 135.2
- 13) 物質の状態 液体
- 14) 色 無色又は淡黄色
- 15) 融 点 $-75^{\circ}C$
- 16) 沸 点 $180\sim 182^{\circ}C$

- 17) 溶 解 性 水に微溶，アルコールおよびエーテルに可溶
- 18) 安 定 性 投与終了後，製造元で分析した．
- 19) 被験物質保管および 投与終了後，約 2 gを安評センターに保管し，残りは製造
 残余被験物質の処理 元に返却した．

なお，実測した結果は『Reference data 1』に示した．

11. 試験材料および方法：

1) 供試動物

供試したラットCD (SD) 系は か
ら平成7年11月20日に4週齢で雌雄各50匹、計100匹を購入した。
動物を検収し試験環境に9日間馴化後、平成7年11月28日に6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 117~133 g, 雌で 108~117 gであった。

2) 動物種および系統選択理由

感染性疾患に対する抵抗性、遺伝的安定性を考慮して選んだ。

3) 飼育管理

a. 飼育環境

動物はバリアシステムの 123号飼育室 (W 4.1×D 8.9×H 2.5 m, 91.2 m³) で飼育し、環境調節の目標値は温度23±2℃, 相対湿度55±10%, 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 80.0×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 cm³) 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、投与および回復期間中、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。

b. 飼 料

動物に与えた飼料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) を使用した。使用した飼料の夾雑物の分析を、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。その結果を『Reference data 2』に示した。

c. 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株式会社 エコプロ・リサーチ (静岡県清水市) に依頼し実施した。その分析結果を『Reference data 3』に示した。

4) 試験群の構成

試験群の構成は次の通りとした。

用量は 0, 50, 100, 200 および 400 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、高用量群および最高用量群に雌雄各5匹、計80匹を使用した。

試験群	1		2		3		4		5	
用量 (mg/kg)	0*		50		100		200		400	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	5	5	5	5	10	10	10	10
投与終了時	1001	2001	1101	2101	1201	2201	1301	2301	1401	2401
計画屠殺	∟	∟	∟	∟	∟	∟	∟	∟	∟	∟
動物番号	1005	2005	1105	2105	1205	2205	1305	2305	1405	2405
回復終了時	1006	2006					1306	2306	1406	2406
計画屠殺	∟	∟	—	—	—	—	∟	∟	∟	∟
動物番号	1010	2010					1310	2310	1410	2410

*コーンオイルのみを投与した。

[用量設定理由]

本試験に先立って実施したラットを用いた急性経口投与毒性予備試験（投与量：200, 400, 600, 800 mg/kg）の結果、800 mg/kg群では雌雄すべての動物が死亡し、600 mg/kg群では雌雄ともに3例中2例が死亡した。さらに、600 mg/kg群では雌雄すべての動物に流涎および間代性痙攣等が認められた。一方、2週間投与試験（投与量：0, 20, 60, 180 mg/kg）の結果、180 mg/kg群の雌雄で縮腫が、さらに雄で血液生化学検査の総コレステロールが高値を示したのみで、被験物質投与の影響は軽微であった。従って、28日間反復投与毒性試験では雌雄とも確実な影響がでることが推察される400 mg/kgを最高用量に設定し、以下公比2で除し高用量を200 mg/kg、中用量を100 mg/kg、低用量を50 mg/kgとした。なお、400 mg/kg群では死亡例も出ることが予想されることから、高用量の200 mg/kg群にも回復群を設けることとした。

5) 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た。

投与回数は1日1回とし、金属製胃ゾンデを用いて胃内に強制経口投与とした。対照群にはコーンオイル（Lot No. V5K3987, ナカライテスク株式会社、京都府京都市）のみを同様に投与した。

6) 投与液の調製

被験物質をコーンオイルに溶解し、必要量を調製した。

調製は週に1回行い、調製液は使用時まで冷暗所に保管した。

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, 200 および 400 mg/kg群については14日間の回復試験を実施した。

8) 投与液中の被験物質の安定性分析

投与液の濃度確認のため全試験群について、第1および第4週投与用調製液の濃度分析を行った。なお、投与液の安定性については、予備試験（試験番号2712）において調製後冷蔵庫保存で1週間安定であることが確認されている。

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：

1) 一般状態の観察

全動物を毎日3回観察し，中毒症状の有無，行動異常，死期の迫った動物，死亡動物等を臨床観察所見記録シートに記録した．

2) 体 重

投与開始から回復試験終了まで毎週1回測定した．

測定は自動天秤 PM 3000（メトラー社，スイス）を用いて行い，フロッピー・ディスクに記録した．

3) 摂 餌 量

摂餌量は毎週1回給餌した残量を自動天秤 PM 3000（メトラー社，スイス）を用いて測定し，フロッピー・ディスクに記録した．摂餌量（g/week）および飼料効率（％）はコンピュータを用いて算出した．

4) 臨床検査

臨床検査は投与終了時および回復試験終了時の計2回実施した．

採血に当り，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．なお，抗凝固剤はEDTA-3Kおよびクエン酸ソーダを用いた．

a. 血液学的検査

血液学的検査には初血を用いた．

検査は総合血液学検査装置 THMS H-1E（マイルス社，米国）を用いて行い，下記の項目を測定した（EDTA-3K添加血液）．

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)	暗視野板法
白血球百分率		フローサイトケミストリー法

白血球百分率は上述の機器で測定したが、別途血液塗抹標本を作製し、メイ・グリュンワルド・ギムザ染色して保管した。

網赤血球（RC）率算定のため抗凝固剤（EDTA-3K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鏡検した。

下記の項目は血液凝固測定装置 KC-40（アメルング社、独国）を用いて測定した。血漿を用いた（クエン酸ソーダ添加血液）。

プロトロンビン時間	(PT)	Quick 1 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

b. 血液生化学検査

血液生化学検査は多項目生化学自動分析装置 Centrifichem ENCORE II（ペーカー社、米国）および EKTACHEM 700N（コダック社、米国）を用いて下記の項目を測定した。血液をクリーンシール（株式会社ヤトロン、東京都千代田区）に採取し、30分間放置後 3000 r. p. m. で7分間遠心分離して得た血清を用いた。

総 蛋 白	(TP)	ビュレット法
アルブミン	(Alb)	B. C. G. 法
A/G	(A/G)	計算値
血 糖	(Glu)	グルコースオキシダーゼ法
中 性 脂 肪	(TG)	酵素比色法
総コレステロール	(T-Chol)	コレステロールオキシダーゼ法
尿 素 窒 素	(BUN)	ウレアーゼアンモニア指示薬法
クレアチニン*	(Crea)	Jeffé法
総ビリルン	(T. Bili)	ジアゾ法
カルシウム	(Ca)	アルセナゾⅢ法
無 機 リ ン	(IP)	モリブデン酸青法
ナトリウム	(Na)	電極法
カ リ ウ ム	(K)	電極法
塩 素	(Cl)	電極法
グルタミン酸オキザロ酢酸 トランスアミナーゼ*	(GOT)	IFCC法（PALP添加なし）
グルタミン酸ピルビン酸 トランスアミナーゼ*	(GPT)	IFCC法（PALP添加なし）
γ-グルタミルトランス ペプチダーゼ*	(γ-GTP)	Orłowski法
アルカリホスファターゼ*	(ALP)	Bessey-Lowry改良法

*印の項目は ENCORE II で、他は EKTACHEM 700N で測定した。

c. 尿 検 査

代謝ケージを用いて24時間（午前10時から翌日午前10時まで）尿を採取した．なお，採尿中も給餌および給水は行った．下記の項目を検査した．

尿	量
色	調
濁	度
尿 比	重
沈	渣

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）を用いて測定した．沈渣は尿を 1500 r. p. m. で 5 分間遠心分離した後，染色（ステルンハイマー染色変法）し，鏡検した．

下記の項目の測定には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，判定は尿分析装置 CLINITEK 200（マイルス社，米国）を用いた．検査には排泄 3 時間以内の新鮮尿を用いた．

pH	
潜	血
ケ ト ン	体
糖	
蛋	白
ビリルビン	
ウロビリノーゲン	

5) 病理学的検査

病理解剖は投与終了時および回復試験終了時に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、直ちに解剖した。肉眼的異常を病理解剖所見記録シートに記録した。

器官重量は器官重量測定用自動天秤 PE 160（メトラー社、スイス）を用いて、脳、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、精巣および卵巣について測定し、器官重量・体重比を算出した。

上記重量測定器官、下垂体、眼球、唾液腺、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、肺、胃、膀胱、骨髄（大腿骨）および肉眼所見で変化が認められた器官・組織は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、投与終了時および回復試験終了時に解剖した対照群と高用量群の心臓、胸腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎および骨髄（大腿骨）について検索した。また、前述の器官で特に高用量群で発生の増加が認められた雌雄の肝臓、雄の胸腺および雌の副腎について他の用量群および回復群についても実施した。なお、雌雄ともに 400 mg/kg群で試験期間中に死亡例が多発したため、雌雄の 200 mg/kg群を組織学検査した。

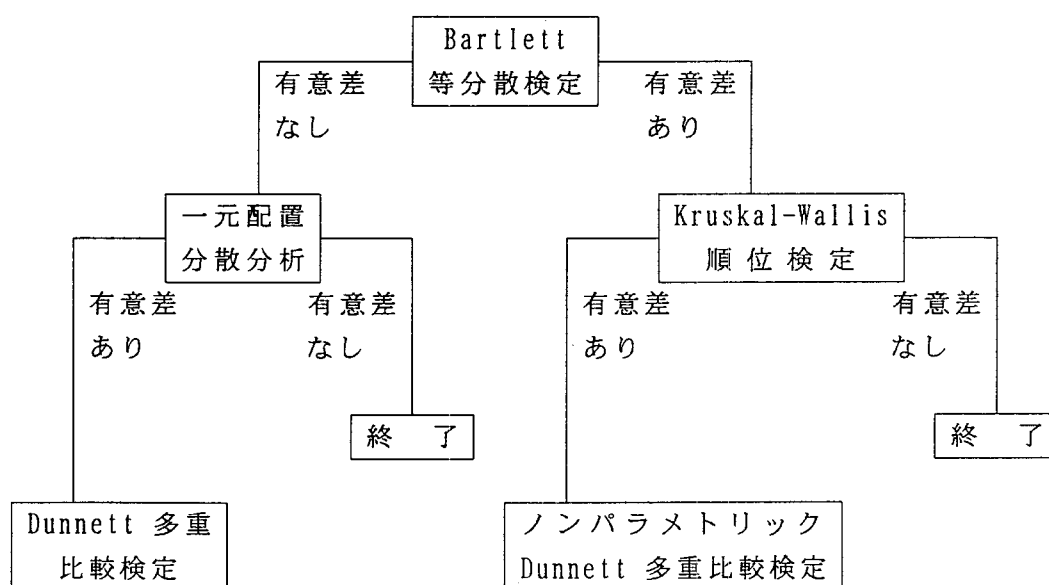
株式会社 組織科学研究所（東京都青梅市）で常法に従って病理組織標本を作製した。標本の染色はヘマトキシリン・エオジン染色とした。鏡検は安評センターで実施し、病変の種類および程度について記録した。

6) データの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，血液学的検査値，血液凝固能検査，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．等分散の場合は一元配置の分散分析を行い，分散が有意な場合は Dunnett の多重比較検定（佐野¹⁾，吉田²⁾）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 Kruskal-Wallis の順位検定を実施し，有意の場合はノンパラメトリックの Dunnett の多重比較検定^{1)，2)}で対照群と各投与群間の有意差を検定した．

有意水準は 5 および 1 % の片側検定で実施した．



また，病理学的検査および生存率の検定は Fisher の確率計算法を用いた．

13. 試 験 結 果 :

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.

雌雄とも, 400 mg/kg群で投与2週から死亡例が認められた. 雄および雌の死亡例はそれぞれ2週で1および2例, 3週で5および7例, 4週で2および1例であり, 投与終了時における生存数は雄および雌でそれぞれ2および0例であった. 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. 従って, 0, 50, 100, 200 および 400 mg/kg群の死亡率は, それぞれ雄で 0, 0, 0, 0 および 80%, 雌で 0, 0, 0, 0 および 100%であった.

回復期間中には, 雌雄とも対照群, 200 mg/kg群および 400 mg/kg群 (雄) で死亡例は認められなかった.

2) 一般状態

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

雄では, 100, 200 および 400 mg/kg群で投与2日から軽度(+)の縮腫が認められ, 100 mg/kg群では5例中3例, 200 mg/kg群では10例中3例, 400 mg/kg群では10例中5例に観察された. また, 口吻周囲が濡れる程度(+)の流涎が 200 mg/kg群では投与14日から, 400 mg/kg群では投与10日から認められ, それぞれ10例中3例および10例全例に観察されたが, いずれの動物の症状も投与直後から発現し, 3時間程度継続した. なお, 上記の所見はいずれも回復期間では認められなかった. その他の変化として, 尿による下腹部を濡らす程度(+)の被毛の汚れが 400 mg/kg群で投与15日から10例中1例, 軽度(+)の外傷が 50 および 200 mg/kg群で投与14日から各1例に認められた. 顎下部に認められた外傷は, 50 mg/kg群の1例では投与終了時の計画解剖動物であったため回復性は明らかではないが, 200 mg/kg群の1例では回復期間終了時まで継続した.

雌では, 100, 200 および 400 mg/kg群で投与2日から軽度の縮腫が認められ, 100 mg/kg群では5例中2例, 200 mg/kg群では10例中6例, 400 mg/kg群では10例中7例に観察された. また, 口吻周囲が濡れる程度の流涎が 200 mg/kg群では投与14日から, 400 mg/kg群では投与8日から認められ, それぞれ10例中7例および全例に観察された. さらに, 振戦が 400 mg/kg群で投与14日から10例中7例に認められた. これらの症状はいずれも回復期間では認められなかった. その他の変化として, 尿による下腹部を濡らす程度の被毛の汚れが 400 mg/kg群で投与14日から8例中5例, 軽度の外傷が 100 mg/kg群で投与15日から1例に観察された. 顎下部に認められた外傷は, 投与終了時の計画解剖動物であったため回復性は明らかではなかった. なお, 流涎の程度や発現時間は雄とほぼ同じであった.

3) 体 重

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

雄では, 400 mg/kg群で投与 1 週から増加抑制傾向が認められ, 投与 3 および 4 週にはそれぞれ対照群に比較して14.6および16.2%減少した. 同群の投与開始から投与終了時までの 4 週間の体重増加量は対照群に比較して低値であった. 回復期間においては, 順調な体重増加が認められた.

雌では, 投与 4 週までに 400 mg/kg群のすべての動物が死亡した. その他の群では, 投与期間および回復期間を通じて, 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.

4) 摂 餌 量

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

雌雄とも, 投与期間中および回復期間中を通じて, 対照群と被験物質投与群とで明確な差は認められなかった.

5) 飼料効率

飼料効率を Table 5 および Appendix 4 に示した.

雄では, 対照群に比較して 200 mg/kg群で投与 3 週に低値が認められた. また, 400 mg/kg群でも例数は少ないものの, 投与期間を通じて低値が認められ, 0 ~ 4 週間の平均飼料効率は低値であった. 回復期間中は, 対照群と被験物質投与群とで明確な差は認められなかった.

雌では, 投与期間および回復期間を通じて, 対照群と被験物質投与群とで明確な差は認められなかった.

6) 血液学的検査

血液学的検査結果を Table 6 および Appendix 5 に示した.

投与終了時の結果:

雄では, 400 mg/kg群の生存した 1 例で白血球数の低値が認められたが, その他の検査項目では, いずれも対照群と被験物質投与群とで明確な差は認められなかった.

雌では, 50 mg/kg群でヘマトクリットの低値が認められたが, 用量に対応した変化ではなかった. その他の検査項目では, いずれも対照群と被験物質投与群とで差は認められなかった.

回復期間終了時の結果:

雄では, いずれの検査項目も対照群と被験物質投与群とで差は認められなかった.

雌では, 対照群に比較して 200 mg/kg群で血小板の低値が認められたが, 背景値の範囲内の変化であった (背景値 $1103 \pm 124 \times 10^3 / \text{mm}^3$, $n = 50$). その他, いずれの検査項目も対照群と被験物質投与群とで差は認められなかった.

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。

投与終了時の結果：

雄の 200 mg/kg群および雌の 50 および 200 mg/kg群で APTTが対照群に比較して短縮を示した。また、雄の 400 mg/kg群の生存した1例でフィブリノーゲン量が低値を示した。

回復期間終了時の結果：

雄の 400 mg/kg群の1例でフィブリノーゲン量が低値を示したが、雌雄の 200 mg/kg群は対照群と検査を行った3項目に差は認められなかった。

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。

投与終了時の結果：

雄では、200 mg/kg群で総コレステロールが高値傾向、200 および 400 mg/kg群で中性脂肪が低値傾向を示した。

雌では、対照群に比較して 200 mg/kg群でグルコースの高値、カルシウムが低値を示した。

回復期間終了時の結果

雄では、対照群に比較して 200 mg/kg群で A/G比が低値、400 mg/kg群の生存した1例で総コレステロールが低値を示した。

雌では、対照群に比較して 200 mg/kg群で BUNが高値を示したが、背景値の範囲内の変化であった（背景値 16.2 ± 4.3 mg/dl, n=69）。

9) 尿 検 査

尿検査結果を Table 9 および Appendix 8 に示した。

投与終了時の結果：

雄の 100 mg/kg群以上および雌の 200 mg/kg群以上の群で尿量の増加傾向が認められた。

回復期間終了時の結果：

雌雄ともに対照群と被験物質投与群とでいずれの検査項目においても明確な差は認められなかった。

10) 器官重量

器官重量を Table 10 および Appendix 9 に示した。

投与終了時の結果：

雄では，対照群に比較して 200 mg/kg群で脾臓重量が高値を示し，400 mg/kg群で脾臓および胸腺重量が低値傾向を示した。

雌では，対照群に比較して 200 mg/kg群で肝臓重量が高値を示した。

回復期間終了時の結果：

雄では，対照群に比較して 200 mg/kg群で副腎重量が高値を示し，400 mg/kg群で副腎重量が高値傾向および精巣重量が低値傾向を示した。

雌では，重量測定を実施したすべての器官について，対照群と被験物質投与群とで差は認められなかった。

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。

投与終了時の結果

雄では，400 mg/kg群で胸腺相対重量が低値傾向を示した。

雌では，対照群に比較して 200 mg/kg群で肝臓相対重量が高値を示した。

回復期間終了時の結果

雄の 200 mg/kg群で副腎相対重量が，また雌の 200 mg/kg群で脾臓相対重量がそれぞれ対照群に比較して高値を示した。

12) 病理学的検査

剖検所見を Table 12～14 および Appendix 11, 12 に，組織学的所見は Table 15～17 および Appendix 13, 14 に示した。

a) 計画解剖動物の剖検所見および組織所見

投与終了時に計画解剖した動物は，対照群，50，100，200 および 400 mg/kg群のそれぞれ雄で5，5，5，5および1例，雌で5，5，5，5および0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，200 mg/kg群の雌雄でそれぞれ5例，400 mg/kg群の雄で1例であった。

剖検所見

[投与終了時計画解剖動物]

対照群に比較して被験物質投与群に多く観察された病変はなかった。

観察された病変は肺の有色斑点／区域，子宮の内腔拡大が少数例に認められたのみで，その他はいずれも単発性の発生であった。

[回復期間終了時計画解剖動物]

対照群に比較して被験物質投与群に多く観察された病変はなかった。

観察された病変は肺の黒色斑点／区域などでいずれも単発性の発生であった。

組織所見

[投与終了時計画解剖動物]

対照群に比べ被験物質投与群に多く発生した所見は認められなかった。

対照群および被験物質投与群で観察された所見は，肝臓の脂肪化（写真1），小肉芽腫（写真2），腎臓の尿細管の好塩基化，鉍物沈着，副腎の皮質の空胞変性などであった。

[回復期間終了時計画解剖動物]

対照群に比べ被験物質投与群に多く発生した所見は認められなかった。

対照群および被験物質投与群で多く発生した所見は，胸腺の出血および腎臓の好酸性小体のほか，投与終了時に認められた肝臓の脂肪化，小肉芽腫および腎臓では尿細管の好塩基化，鉍物沈着，副腎の皮質の空胞変性が同様に観察された。

b) 死亡動物の剖検所見および組織所見

死亡動物は 400 mg/kg群の雄で8例，雌で10例であった。

剖検所見

脾臓の淡色化が雄で6例，雌で8例，肺の赤色化が雄で3例，雌で6例，肝臓の肥大が雄で4例，雌で1例に観察された。その他，肝臓の白色斑点／区域および精囊の萎縮などが単発性に観察された。

組織所見

胸腺の出血が雄で5例，雌で1例，肝臓の脂肪化が雌で6例，細胞質内封入体が雌雄全例（写真3），小肉芽腫が雌雄共で3例，腎臓の尿細管の好塩基化が雄で2例，雌で5例および副腎の皮質の空胞変性が雄で8例，雌で7例（写真5）に観察された。その他の病変は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：

雌雄とも 400 mg/kg群で投与2週から死亡が認められ、投与4週までに雄で10例中8例、雌で10例中全例が死亡した。これらの動物では、縮腫、流涎および被毛の汚れが投与2～4日以降から単発あるいは併発観察された。病理学的検査の結果、胸腺の出血、肝臓の脂肪化等が認められたが、死因に結びつけられる変化ではなかった。

一般状態の観察では、雌雄の 100 mg/kg群で縮腫が、200 および 400 mg/kg群で縮腫および流涎が、さらに 400 mg/kgで雌雄に被毛の汚れが、雌に振戦が認められた。雌雄で観察された症状は回復期間に消失が認められ、いずれも被験物質投与による変化と考えられた。

体重は雄の 400 mg/kg群で増加が抑制され、投与3週以降有意であった。摂餌量は、雌雄ともすべての投与群で明確な差は認められなかった。飼料効率は雄の 200 mg/kg群で投与3週および 400 mg/kg群の0～4週間の平均飼料効率に低値が認められた。回復期間中は、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。

血液学的検査の結果、雄の 400 mg/kg群の生存した1例で白血球数の低値が認められたが、リンパ球数が低値を示したことによるものであった。これを除き回復期間終了時の結果を含め被験物質の投与と関連づけられる変化は認められなかった。

血液凝固能検査の結果、雄の 200 mg/kg群、雌の 50 および 200 mg/kg群で APTTの短縮が認められたが、僅かな変化で毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。また、雄の 400 mg/kg群の生存例で認められたフィブリノーゲン量の低値は、同例の体重増加抑制の程度から推察し、肝臓におけるフィブリノーゲン生成の低下によるものと考えられる。

血液生化学検査の結果、雄の 200 mg/kg群で総コレステロールが高値傾向を示した。さらに本試験に先立って実施した2週間投与試験（投与量：0, 20, 60, 180 mg/kg）の結果、180 mg/kg群の雄で総コレステロールが高値を示した。このことから、総コレステロールの高値傾向は、被験物質投与による変化と考えられた。その他、200 mg/kg群の雌で認められたグルコースの高値（背景値 109 ± 13 mg/dl, $n=69$ ）およびカルシウムの低値（背景値 9.71 ± 0.28 mg/dl, $n=69$ ）はいずれも用量に対応した変化を示さず、また、背景値の範囲内の変化であり、被験物質の投与と関連づけられるものではないと考えられた。回復期間終了時には、雄の 200mg/kg群で A/G比が低値を示したが軽微な変化であった。

尿検査の結果、雄の 100 mg/kg群以上および雌の 200 mg/kg群以上の群で尿量の増加傾向が認められた。

器官重量測定の結果，雄の 200 mg/kg群で脾臓の実重量が高値，雌の 200 mg/kg群で肝臓の実重量および相対重量が高値を示した．さらに，雄の 400 mg/kgで脾臓の実重量ならびに胸腺の実重量および相対重量が低値傾向を示した．また，回復期間終了時，雄の 200 mg/kg群で副腎の実重量および相対重量が高値を示し，さらに雄の 400 mg/kgで副腎の実重量が高値傾向および精巣の実重量が低値傾向を示した．回復期間終了時の雌の 200 mg/kg群で認められた脾臓相対重量の高値は，投与終了時には認められなかった変化であり，対脳相対重量に変化がないことから考えて体重による影響と考えられた．

病理学的検査の結果，投与終了時に計画解剖した動物の組織所見に被験物質投与の影響を示唆する変化は観察されなかった．

回復期間終了時の解剖動物の組織所見として，胸腺の出血が 200 mg/kg群の雄で 2 例，雌で 1 例観察された．雌雄の死亡動物の組織所見にも胸腺に同様の変化が観察されたが，いずれも軽度で死に至らしめるほどの変化ではなかった．その他，死亡動物では雌雄とも肝臓に細胞質内封入体が，また雌で副腎の皮質の空胞変性が観察された．いずれの病変も被験物質に起因したものとも考えられたが，投与終了時の計画解剖例には観察されなかった．

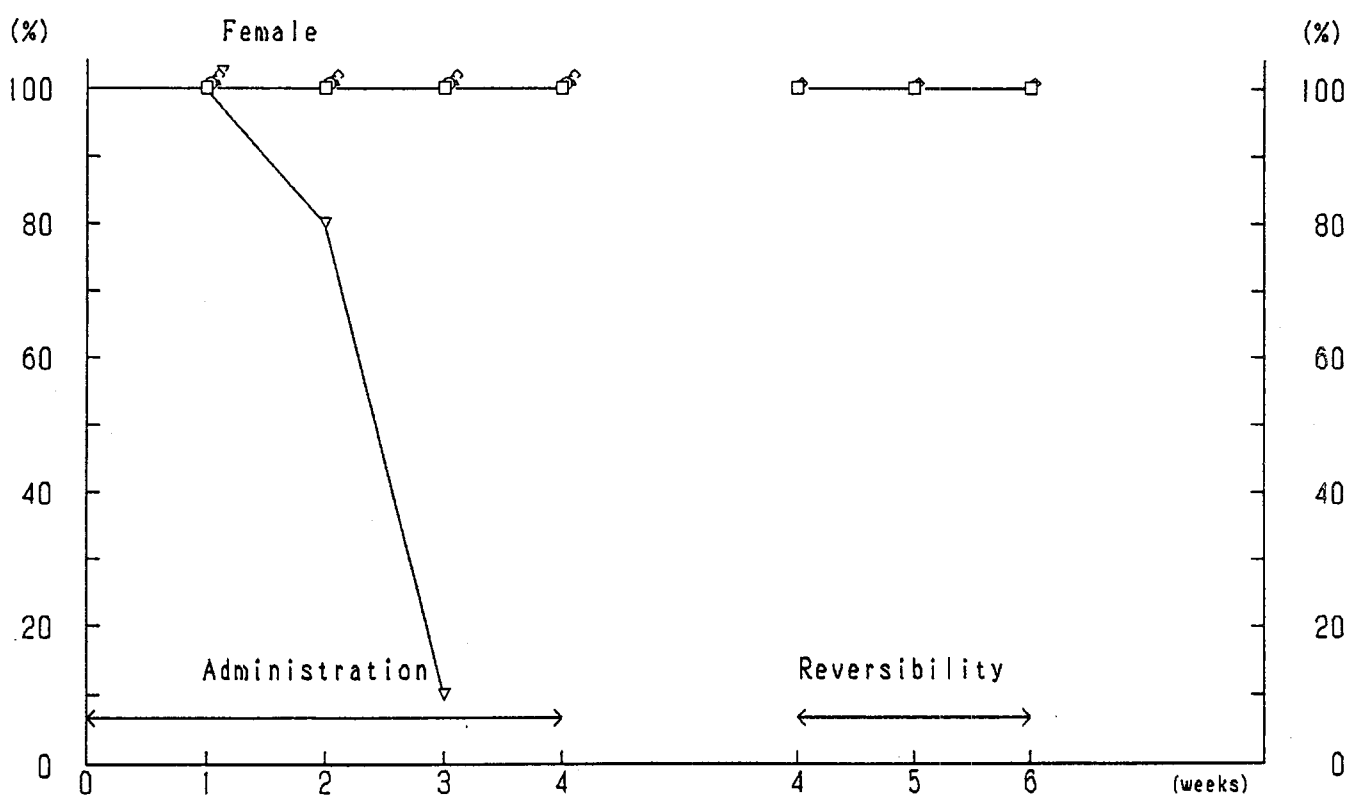
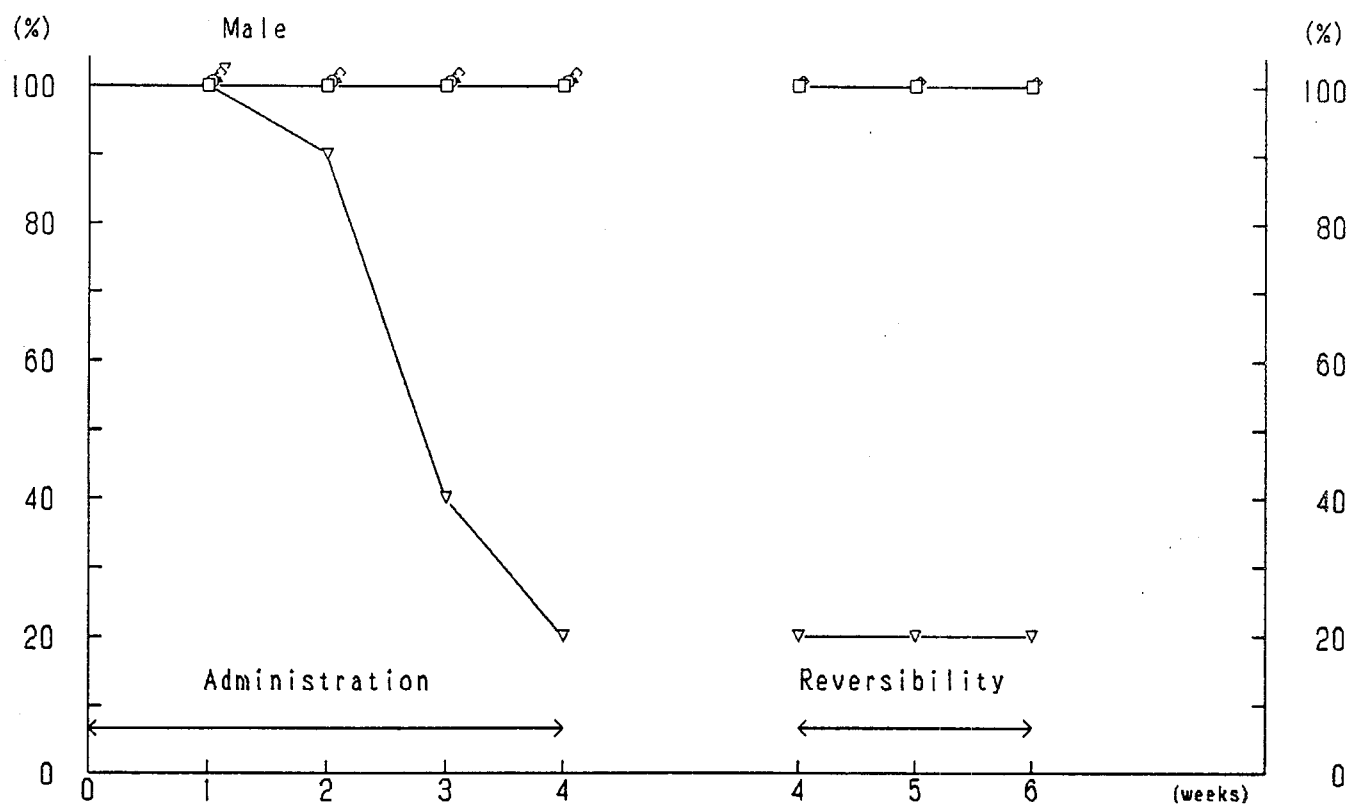
解剖所見で脾臓の淡色化が死亡動物の雌雄に多く観察されたが組織所見では淡色化に関連性づけられる変化は観察されなかった．

以上のことから，本試験では 100 mg/kg群以上の雌雄で認められた一般状態の変化および尿量の変化が被験物質投与と関連づけられるものであり，無影響量は雌雄とも 50 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, No. 32, p. 21 (1990)
- 2) YOSHIDA, M. : J. J. Soc. comp. Stat., 1, p. 111 (1988)

Figures, Tables



Exp. No. 2779(115-058)

Dose level (mg/kg)

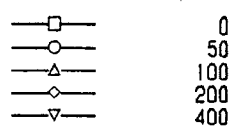


Figure 1. Survival ratio

Table 1. Survival and mortality

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment				Mortality (%)
		1	2	3	4	
Male	0	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	50	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	100	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	200	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	400	10/10	9/10	4/10	2/10	80.0**
Female	0	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	50	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	100	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	200	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	400	10/10	8/10	1/10	0/10	100.0**

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. 2779 (115-058)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Mortality (%)
		5	6	
Male	0	5/5	5/5	0.0
	200	5/5	5/5	0.0
	400	1/5	1/5	80.0
Female	0	5/5	5/5	0.0
	200	5/5	5/5	0.0
	400	0/5	0/5	100.0**

Number surviving / Number per group.

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

Table 2. Clinical observation

Sex: Male

Findings of clinical observation	Dose level (mg/kg)	Days of experiment													
		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
	50	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	4/5
	100	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5	3/5	3/5	4/5	3/5	3/5	3/5	3/5	4/5	2/5
	200	10/10	8/10	8/10	8/10	8/10	9/10	8/10	8/10	7/10	7/10	7/10	8/10	7/10	7/10
	400	10/10	8/10	8/10	7/10	7/10	7/10	8/10	7/10	8/10	6/10	6/10	6/10	6/10	1/9
dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	2	1	3
	200	0	2	2	2	2	1	2	2	3	3	3	2	3	3
	400	0	2	2	2	3	3	2	3	2	3	3	3	3	4
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	6
dirty hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
trauma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 2779 (115-058)

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
	50	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4
	100	3/5	2/5	3/5	3/5	2/5	3/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	3/5	2/5	2
	200	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10	7/10	6/10	6/10	6/10	6/10	6/10	6/10	6
	400	0/8	0/7	0/6	0/5	0/5	0/4	0/4	0/4	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/2	0
dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	8
miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	2	3	2	2	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3
	200	2	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	1	3	2	3
	400	4	5	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	5
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	2	2	2	2	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3
	400	6	7	6	5	5	4	4	4	3	3	3	3	3	2	10
dirty hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
trauma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 2779 (115-058)

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
	200	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4
	400	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1/1	1
trauma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2. -continued Clinical observation

p. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Findings of clinical observation	Dose level (mg/kg)	Days of experiment													
		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
	50	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
	100	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	4/5
	200	10/10	8/10	8/10	6/10	6/10	7/10	7/10	6/10	6/10	6/10	6/10	6/10	6/10	5/10
	400	10/10	7/10	6/10	5/10	4/10	6/10	4/10	4/10	3/10	3/10	3/9	4/9	3/9	0/8
dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	1	1	1	1	0	1	0	2	2	2	2	2	1
	200	0	2	2	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	5
	400	0	3	4	5	6	4	6	6	7	6	5	5	6	5
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	3	3	3	8
dirty hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
trauma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2. -continued Clinical observation

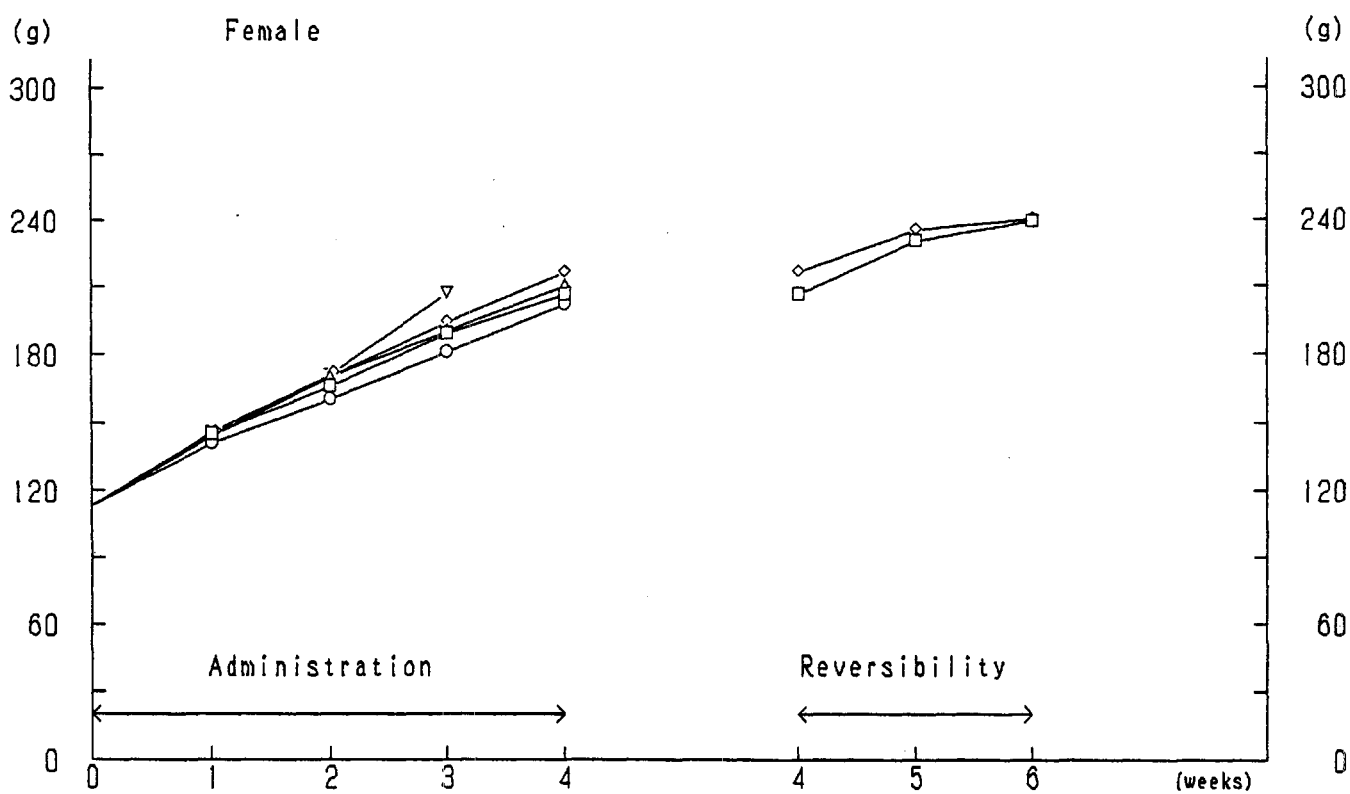
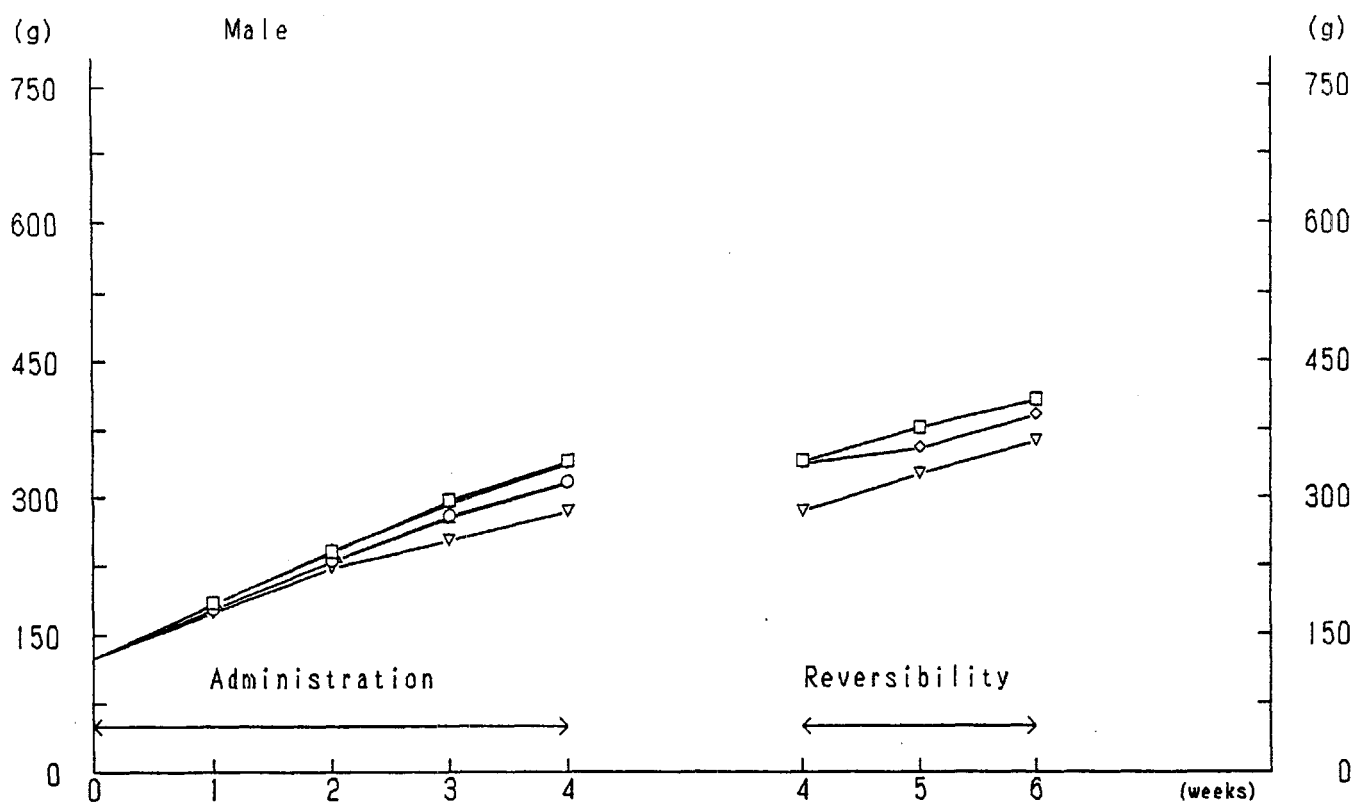
Sex: Female

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
	50	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
	100	4/5	2/5	3/5	2/5	2/5	2/5	4/5	2/5	2/5	2/5	2/5	4/5	2/5	2/5	2
	200	5/10	4/10	3/10	3/10	3/10	3/10	4/10	3/10	3/10	2/10	2/10	3/10	2/10	2/10	2
	400	0/8	0/3	0/3	0/3	0/2	0/2	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0
dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	5	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	10
miosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	1	2	1	2	2	2	0	2	2	2	2	0	2	2	2
	200	5	5	5	6	5	5	3	5	5	6	6	4	6	5	6
	400	5	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	5	6	6	6	5	5	6	6	7	7	7	7	7	7	7
	400	8	3	3	3	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	10
dirty hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	5	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	5
tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	7	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	7
trauma	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2. -continued Clinical observation

Sex: Female

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
	200	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
	400	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0



Exp. No. 2779(115-058)

Dose level (mg/kg)

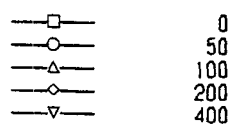


Figure 2. Body weight

Table 3. Body weight

Exp. No. 2779 (115-058)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 0	1	2	3	4
Male	0	125 ± 5	184 ± 11	239 ± 19	295 ± 25	339 ± 27
	50	125 ± 3	178 ± 9	229 ± 16	278 ± 26	316 ± 34
	100	125 ± 3	178 ± 2	229 ± 6	277 ± 8	315 ± 7
	200	125 ± 3	183 ± 11	241 ± 19	292 ± 21	336 ± 25
	400	125 ± 4	174 ± 11	222 ± 14	252 ± 11**	284 ± 14*
Female	0	113 ± 3	145 ± 6	166 ± 9	189 ± 13	206 ± 15
	50	113 ± 3	141 ± 10	160 ± 11	181 ± 17	202 ± 18
	100	113 ± 3	144 ± 7	170 ± 6	190 ± 10	210 ± 14
	200	113 ± 3	144 ± 7	170 ± 14	194 ± 16	216 ± 20
	400	113 ± 3	146 ± 11	171 ± 15	207	

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

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 2779 (115-058)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Gain (0 → 4)
Male	0	214 ± 25
	50	190 ± 33
	100	190 ± 9
	200	211 ± 24
	400	159 ± 17*
Female	0	93 ± 15
	50	88 ± 18
	100	97 ± 13
	200	103 ± 19
	400	

Mean ± S.D.

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

Table 3. -continued Body weight

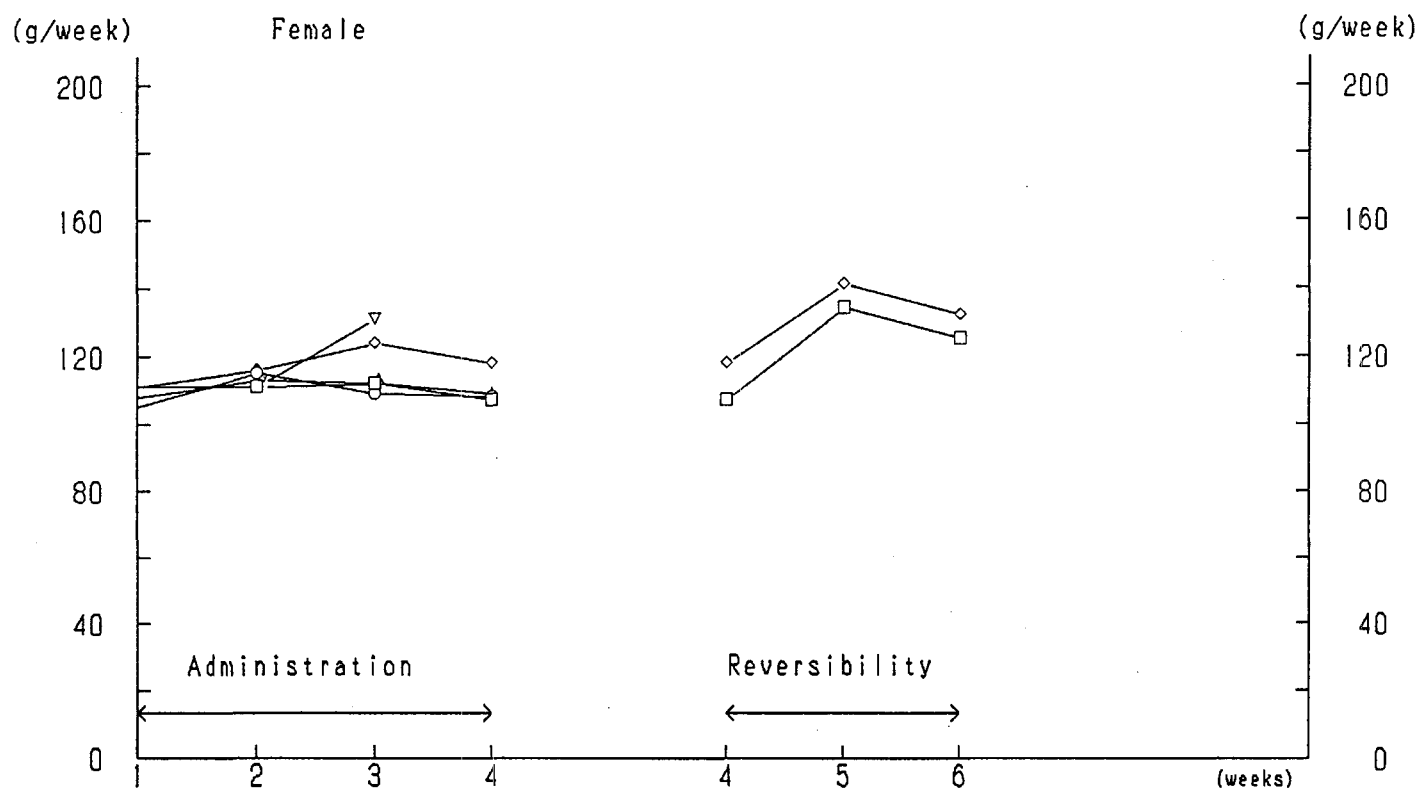
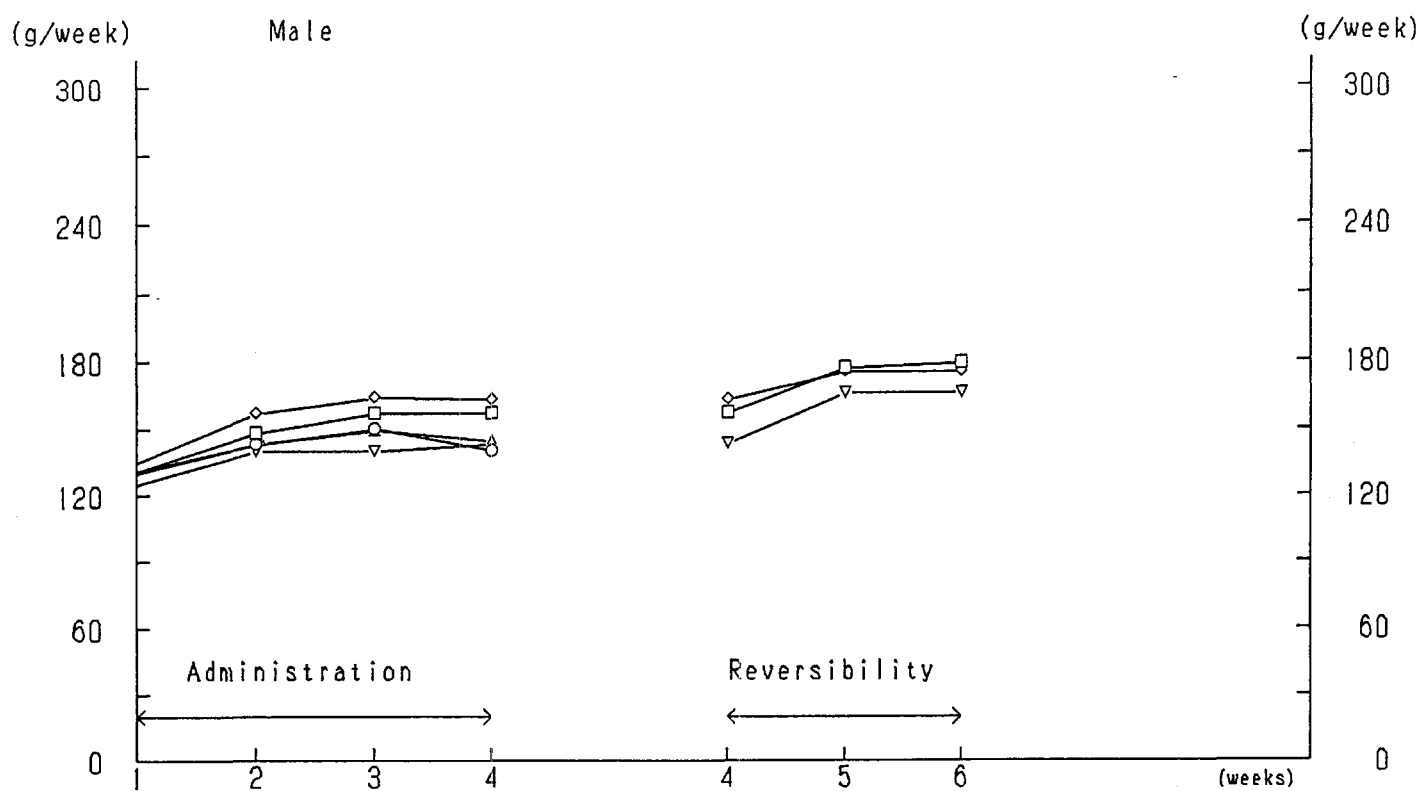
Exp. No. 2779 (115-058)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 5	6	Gain (4 → 6)
Male	0	376 ± 32	407 ± 32	62 ± 9
	200	353 ± 22	390 ± 40	67 ± 16
	400	325	361	67
Female	0	230 ± 23	239 ± 24	30 ± 8
	200	235 ± 30	240 ± 26	26 ± 12
	400			

Mean ± S. D.

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



Exp. No. 2779(115-058)

Dose level (mg/kg)

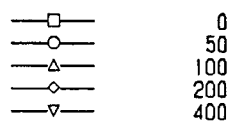


Figure 3. Food consumption

Table 4. Food consumption

Exp. No. 2779 (115-058)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Total (0 → 4)
Male	0	131 ± 12	148 ± 20	157 ± 20	157 ± 18	593 ± 66
	50	131 ± 8	143 ± 10	150 ± 18	140 ± 19	565 ± 54
	100	130 ± 7	143 ± 8	149 ± 9	144 ± 6	566 ± 26
	200	135 ± 11	157 ± 15	164 ± 14	163 ± 19	619 ± 55
	400	125 ± 9	140 ± 12	140 ± 4	143 ± 9	533 ± 6
Female	0	111 ± 11	111 ± 10	112 ± 12	107 ± 15	441 ± 45
	50	105 ± 8	115 ± 10	109 ± 11	108 ± 12	437 ± 38
	100	108 ± 9	113 ± 11	112 ± 8	109 ± 13	442 ± 32
	200	111 ± 9	116 ± 12	124 ± 12	118 ± 14	469 ± 41
	400	111 ± 9	111 ± 12	131		

Mean ± S. D.

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

Table 4. -continued Food consumption

Exp. No. 2779 (115-058)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Total (5 → 6)
		5	6	
Male	0	177 ± 14	179 ± 16	355 ± 27
	200	175 ± 15	175 ± 22	350 ± 33
	400	166	166	332
Female	0	134 ± 16	125 ± 8	259 ± 22
	200	141 ± 17	132 ± 17	273 ± 33
	400			

Mean ± S. D.

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

Table 5. Food efficiency

Exp. No. 2779 (115-058)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Mean (0 → 4)
Male	0	44.8 ± 4.2	36.9 ± 1.9	36.1 ± 3.6	28.2 ± 3.0	36.1 ± 1.6
	50	40.2 ± 3.9	34.9 ± 3.6	32.7 ± 3.8	26.6 ± 4.1	33.5 ± 3.3
	100	40.7 ± 3.4	35.6 ± 2.9	32.5 ± 3.2	26.6 ± 4.1	33.6 ± 2.1
	200	42.4 ± 5.1	36.7 ± 2.7	31.1 ± 3.4*	27.0 ± 4.1	33.9 ± 1.7
	400	38.7 ± 6.0	34.4 ± 3.2	30.9 ± 3.2	27.4 ± 0.8	29.8 ± 2.8**
Female	0	28.9 ± 5.0	18.9 ± 5.2	21.0 ± 3.8	15.1 ± 5.4	21.0 ± 2.9
	50	26.2 ± 7.3	16.3 ± 4.2	18.9 ± 5.4	19.5 ± 3.0	20.1 ± 2.5
	100	28.1 ± 4.1	23.0 ± 3.5	18.3 ± 4.4	17.8 ± 4.3	21.9 ± 1.9
	200	27.8 ± 4.7	22.1 ± 5.8	19.8 ± 3.1	18.0 ± 5.1	21.8 ± 2.6
	400	30.1 ± 6.5	20.7 ± 2.4	22.1		

Mean ± S.D.

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

Table 5. -continued Food efficiency

Exp. No. 2779 (115-058)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Mean (5 → 6)
		5	6	
Male	0	18.3 ± 3.8	16.6 ± 6.9	17.5 ± 2.1
	200	16.8 ± 6.0	20.7 ± 8.3	19.0 ± 2.8
	400	18.7	21.7	20.2
Female	0	14.7 ± 6.6	7.4 ± 6.1	11.4 ± 2.7
	200	14.2 ± 7.3	3.7 ± 6.5	9.2 ± 3.6
	400			

Mean ± S.D.

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

Table 6. Hematology

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	HCT (%)	HGB (g/dl)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	0	5	43.0 $\pm$ 0.7	14.7 $\pm$ 0.2	7.06 $\pm$ 0.26	60.9 $\pm$ 1.5	20.8 $\pm$ 0.5	34.2 $\pm$ 0.3
	50	5	41.9 $\pm$ 1.8	14.3 $\pm$ 0.7	6.92 $\pm$ 0.29	60.6 $\pm$ 3.4	20.6 $\pm$ 1.1	34.0 $\pm$ 0.2
	100	5	42.8 $\pm$ 1.2	14.8 $\pm$ 0.3	7.09 $\pm$ 0.31	60.4 $\pm$ 2.7	20.8 $\pm$ 0.8	34.5 $\pm$ 0.5
	200	5	42.9 $\pm$ 1.8	14.7 $\pm$ 0.5	7.06 $\pm$ 0.31	60.7 $\pm$ 1.5	20.8 $\pm$ 0.4	34.2 $\pm$ 0.4
	400	1	41.4	14.1	6.85	60.4	20.7	34.2
Female	0	5	43.1 $\pm$ 0.8	15.4 $\pm$ 0.4	7.26 $\pm$ 0.13	59.3 $\pm$ 1.8	21.3 $\pm$ 0.8	35.8 $\pm$ 0.6
	50	5	41.2 $\pm$ 1.5*	14.8 $\pm$ 0.6	7.11 $\pm$ 0.37	58.1 $\pm$ 1.3	20.9 $\pm$ 0.4	36.0 $\pm$ 0.3
	100	5	41.6 $\pm$ 0.7	14.8 $\pm$ 0.3	7.19 $\pm$ 0.20	57.9 $\pm$ 1.3	20.6 $\pm$ 0.4	35.5 $\pm$ 0.4
	200	5	42.8 $\pm$ 0.9	15.2 $\pm$ 0.3	7.25 $\pm$ 0.16	59.1 $\pm$ 1.1	21.0 $\pm$ 0.3	35.6 $\pm$ 0.3
	400	0						

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Differential leukocyte counts (%)			EOSN	BASO	LUC
					NEUT	LYMPH	MONO			
Male	0	5	1131 $\pm$ 22N	12.1 $\pm$ 3.8	9 $\pm$ 1	87 $\pm$ 2	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	50	5	1052 $\pm$ 169	11.7 $\pm$ 3.6	14 $\pm$ 6	82 $\pm$ 7	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0
	100	5	1111 $\pm$ 97	10.7 $\pm$ 3.6	12 $\pm$ 4	85 $\pm$ 4	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	200	5	1046 $\pm$ 126	10.2 $\pm$ 2.0	12 $\pm$ 5	85 $\pm$ 5	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	400	1	1028	6.6	18	78	2	1	0	1
Female	0	5	1111 $\pm$ 82	9.7 $\pm$ 3.2	12 $\pm$ 3	85 $\pm$ 3	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	50	5	1029 $\pm$ 99	6.4 $\pm$ 0.9	10 $\pm$ 4	87 $\pm$ 4	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
	100	5	1090 $\pm$ 73	6.3 $\pm$ 2.9	14 $\pm$ 8	84 $\pm$ 9	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	200	5	1076 $\pm$ 117	7.3 $\pm$ 1.2	11 $\pm$ 4	86 $\pm$ 4	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
	400	0								

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells
Mean $\pm$ S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Reticulocyte (%)
Male	0	5	43 ± 8
	50	5	44 ± 8
	100	5	36 ± 9
	200	5	39 ± 5
	400	1	56
Female	0	5	30 ± 10
	50	5	29 ± 3
	100	5	32 ± 8
	200	5	28 ± 5
	400	0	

Mean ± S.D.

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	HCT (%)	HGB (g/dl)	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	0	5	41.7 $\pm$ 1.1	14.7 $\pm$ 0.4	7.33 $\pm$ 0.18	56.9 $\pm$ 1.0	20.1 $\pm$ 0.3	35.3 $\pm$ 0.3
	200	5	41.3 $\pm$ 1.1	14.7 $\pm$ 0.5	7.36 $\pm$ 0.27	56.1 $\pm$ 1.6	19.9 $\pm$ 0.6	35.5 $\pm$ 0.2
	400	1	41.0	14.3	7.69	53.3	18.6	34.9
Female	0	5	40.1 $\pm$ 0.9	14.6 $\pm$ 0.4	7.24 $\pm$ 0.08	55.3 $\pm$ 1.1	20.1 $\pm$ 0.5	36.3 $\pm$ 0.2
	200	5	40.3 $\pm$ 0.8	14.7 $\pm$ 0.3	7.29 $\pm$ 0.19	55.4 $\pm$ 0.8	20.1 $\pm$ 0.2	36.4 $\pm$ 0.3
	400	0						

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Differential leukocyte counts (%)			EOSN	BASO	LUC
					NEUT	LYMPH	MONO			
Male	0	5	1042 $\pm$ 121	11.4 $\pm$ 3.4	10 $\pm$ 4	87 $\pm$ 4	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	200	5	1119 $\pm$ 128	12.2 $\pm$ 2.0	19 $\pm$ 13	78 $\pm$ 12	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	400	1	1164	9.4	15	82	2	1	0	1
Female	0	5	1095 $\pm$ 63	6.5 $\pm$ 1.8	15 $\pm$ 5	81 $\pm$ 5	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	200	5	977 $\pm$ 25**	7.2 $\pm$ 1.2	14 $\pm$ 5	83 $\pm$ 6	2 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	400	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 6. -continued Hematology

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Reticulocyte (%)
Male	0	5	28 ± 4
	200	5	35 ± 9
	400	1	24
Female	0	5	27 ± 6
	200	5	34 ± 11
	400	0	

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

Table 7. Coagulation

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dl)
Male	0	5	13.0 ± 0.4	25.6 ± 2.4	279 ± 11
	50	5	12.7 ± 0.3	24.1 ± 1.0	276 ± 19
	100	5	13.0 ± 0.7	24.8 ± 0.9	274 ± 15
	200	5	12.7 ± 0.5	22.6 ± 1.0*	268 ± 16
	400	1	12.5	23.0	225
Female	0	5	13.1 ± 0.7	21.6 ± 0.6	213 ± 20N
	50	5	13.2 ± 0.3	20.3 ± 0.6*	224 ± 29
	100	5	13.0 ± 0.3	20.4 ± 1.1	238 ± 58
	200	5	12.8 ± 0.3	19.3 ± 0.8**	217 ± 9
	400	0			

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 7. -continued Coagulation

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dl)
Male	0	5	13.2 ± 0.3	24.6 ± 1.5	282 ± 18
	200	5	13.3 ± 0.6	23.1 ± 1.1	289 ± 36
	400	1	13.1	24.8	240
Female	0	5	13.3 ± 0.5	19.8 ± 0.7	219 ± 20
	200	5	13.0 ± 0.2	20.2 ± 0.7	216 ± 12
	400	0			

Mean ± S.D.

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

Table 8. Blood chemistry

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	T. cholesterol (mg/dl)	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G
Male	0	5	9.7 ± 0.8	0.54 ± 0.05	51 ± 11	5.33 ± 0.17	3.02 ± 0.06	1.31 ± 0.04N
	50	5	10.6 ± 3.0	0.57 ± 0.08	56 ± 15	5.39 ± 0.22	2.97 ± 0.22	1.23 ± 0.11
	100	5	9.3 ± 1.5	0.52 ± 0.06	59 ± 14	5.32 ± 0.11	2.96 ± 0.08	1.26 ± 0.02
	200	5	10.0 ± 2.2	0.60 ± 0.04	72 ± 19	5.46 ± 0.32	3.06 ± 0.19	1.28 ± 0.02
	400	1	9.3	0.54	50	5.15	3.00	1.40
Female	0	5	14.2 ± 1.2	0.67 ± 0.06	42 ± 16	5.93 ± 0.26	3.42 ± 0.16	1.36 ± 0.07
	50	5	13.3 ± 1.7	0.62 ± 0.07	58 ± 16	5.75 ± 0.25	3.32 ± 0.20	1.37 ± 0.09
	100	5	15.1 ± 3.9	0.71 ± 0.11	58 ± 16	6.09 ± 0.27	3.44 ± 0.19	1.31 ± 0.13
	200	5	15.7 ± 1.5	0.66 ± 0.05	60 ± 5	5.69 ± 0.25	3.22 ± 0.18	1.30 ± 0.06
	400	0						

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. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	Gamma-GTP (U/l)
Male	0	5	144 ± 27	69.5 ± 28.3	50 ± 7	12 ± 1	189 ± 27	0.2 ± 0.2
	50	5	132 ± 20	75.2 ± 35.5	44 ± 4	12 ± 1	183 ± 40	0.2 ± 0.3
	100	5	126 ± 10	58.8 ± 18.7	48 ± 4	12 ± 1	174 ± 52	0.4 ± 0.2
	200	5	146 ± 16	46.5 ± 10.5	45 ± 6	14 ± 2	191 ± 20	0.1 ± 0.2
	400	1	129	42.9	48	16	201	0.4
Female	0	5	91 ± 10	30.3 ± 2.6	57 ± 11N	11 ± 1	111 ± 37	0.1 ± 0.2
	50	5	107 ± 9	35.1 ± 6.6	62 ± 13	12 ± 2	134 ± 42	0.3 ± 0.4
	100	5	102 ± 13	30.1 ± 5.2	61 ± 10	14 ± 1	105 ± 36	0.2 ± 0.3
	200	5	116 ± 8**	27.9 ± 2.5	55 ± 1	12 ± 1	130 ± 61	0.4 ± 0.3
	400	0						

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. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	T.bilirubin (mg/dl)	Sodium (mmol/l)	Potassium (mmol/l)	Chloride (mmol/l)	Calcium (mg/dl)	I.phosphate (mg/dl)
Male	0	5	0.38 ± 0.03	143.4 ± 1.2	4.91 ± 0.41	106.8 ± 1.3	10.17 ± 0.22	8.29 ± 0.22
	50	5	0.38 ± 0.02	143.5 ± 1.1	4.81 ± 0.34	107.1 ± 0.9	10.04 ± 0.42	7.69 ± 0.40
	100	5	0.37 ± 0.02	143.2 ± 1.5	4.91 ± 0.18	108.3 ± 1.6	9.81 ± 0.28	7.42 ± 0.48
	200	5	0.40 ± 0.02	144.0 ± 1.1	4.49 ± 0.33	106.8 ± 2.2	10.07 ± 0.32	8.10 ± 0.74
	400	1	0.37	144.4	4.18	109.1	10.10	8.01
Female	0	5	0.42 ± 0.01	145.2 ± 1.3	4.63 ± 0.33	109.7 ± 2.4	10.48 ± 0.17	8.30 ± 1.11
	50	5	0.41 ± 0.03	143.9 ± 1.4	4.52 ± 0.36	109.8 ± 0.9	10.12 ± 0.27	7.70 ± 0.74
	100	5	0.43 ± 0.02	144.7 ± 1.1	4.43 ± 0.29	109.1 ± 1.4	10.29 ± 0.16	8.18 ± 0.87
	200	5	0.39 ± 0.02	143.7 ± 0.6	4.54 ± 0.23	110.8 ± 2.3	10.02 ± 0.33*	7.19 ± 0.51
	400	0						

Mean ± S. D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	T. cholesterol (mg/dl)	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G
Male	0	5	12.4 ± 0.6	0.73 ± 0.07	57 ± 11	5.78 ± 0.27	3.13 ± 0.14	1.18 ± 0.05
	200	5	12.0 ± 1.4	0.68 ± 0.03	53 ± 10	5.86 ± 0.14	3.00 ± 0.09	1.06 ± 0.10*
	400	1	11.8	0.67	28	5.33	2.89	1.19
Female	0	5	13.4 ± 1.4	0.75 ± 0.03	62 ± 18	6.34 ± 0.25	3.48 ± 0.20	1.22 ± 0.08
	200	5	15.5 ± 0.5*	0.79 ± 0.05	65 ± 13	6.23 ± 0.25	3.48 ± 0.13	1.27 ± 0.08
	400	0						

Mean ± S. D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	Gamma-GTP (U/l)
Male	0	5	143 ± 14	92.0 ± 28.5	50 ± 8	14 ± 2	125 ± 16	0.7 ± 0.3
	200	5	122 ± 23	63.4 ± 21.9	52 ± 9	13 ± 3	137 ± 34	0.6 ± 0.2
	400	1	139	48.8	48	17	183	0.1
Female	0	5	116 ± 16	42.9 ± 6.0	54 ± 6	14 ± 3	76 ± 11	0.5 ± 0.2
	200	5	126 ± 17	50.5 ± 11.4	53 ± 12	14 ± 3	62 ± 20	0.7 ± 0.5
	400	0						

Mean ± S.D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	T.bilirubin (mg/dl)	Sodium (mmol/l)	Potassium (mmol/l)	Chloride (mmol/l)	Calcium (mg/dl)	I. phosphate (mg/dl)
Male	0	5	0.39 ± 0.02	145.0 ± 0.8	4.58 ± 0.16	108.2 ± 1.0	9.77 ± 0.27	7.13 ± 0.45
	200	5	0.40 ± 0.02	144.2 ± 1.6	4.78 ± 0.46	107.9 ± 1.5	9.90 ± 0.21	7.08 ± 0.21
	400	1	0.36	148.1	4.66	109.3	9.75	7.22
Female	0	5	0.44 ± 0.02	143.7 ± 0.3N	4.60 ± 0.36	109.3 ± 1.4	9.99 ± 0.29	5.51 ± 0.44
	200	5	0.42 ± 0.02	143.6 ± 1.3	4.43 ± 0.26	110.1 ± 1.5	10.11 ± 0.11	5.84 ± 0.38
	400	0						

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. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (ml)	Specific Gravity
Male	0	5	15 ± 7	1.061 ± 0.021
	50	5	13 ± 5	1.068 ± 0.016
	100	5	20 ± 7	1.047 ± 0.018
	200	5	26 ± 5	1.034 ± 0.007
	400	2	20 ± 13	1.050 ± 0.040
Female	0	5	12 ± 4	1.053 ± 0.018
	50	5	12 ± 5	1.062 ± 0.025
	100	5	14 ± 6	1.051 ± 0.018
	200	5	22 ± 8	1.031 ± 0.011
	400	0		

Mean ± S. D.

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											Turbidity		pH										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Clear	Muddy	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9		
Male	0	5	4	1									5					2		2			1			
	50	5	5										5					1	1			3				
	100	5	5										5				1		1		1	1				
	200	5	5										5					1	2	2						
	400	2	2										2							1		1				
Female	0	5	5										3	2			1		2			2				
	50	5	5										5					1	1		2	1				
	100	5	5										5					1			1	3				
	200	5	5										5							1		1	3			

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. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Occult Blood					Ketones						Glucose (g/dl)				
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥1.0
Male	0	5	3	1	1					4	1			5				
	50	5	5						2	3				5				
	100	5	5					1	2	2				5				
	200	5	5						3	2				5				
	400	2	2					1		1				2				
Female	0	5	4	1				3		2				5				
	50	5	5					1	1	3				5				
	100	5	5					3	1	1				5				
	200	5	5					4	1					5				

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Protein(mg/dl)					Bilirubin				Urobilinogen(E. U. /dl)						
			-	+/-	30	100	≥300	-	1+	2+	3+	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥12	
Male	0	5			4	1		5				1	4					
	50	5			3	1	1	4	1			1	4					
	100	5	1		2	2		5				2	3					
	200	5			5			5				3	2					
	400	2	1			1		2				1	1					
Female	0	5		1	2	2		4	1			2	3					
	50	5			1	4		5				2	3					
	100	5	2	1	1	1		5				3	2					
	200	5	3			2		5				4	1					

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes			Leukocytes			Epith. Cells			Casts		Fat glob.		M. threads		others	
			-	1+	2+ 3+	-	1+	2+ 3+	-	1+	2+ 3+	-	+	-	+	-	+	-	+
Male	0	5	4	1		5			5			5		5		5		1	4
	50	5	5			5			5			5		5		5			5
	100	5	5			5			5			5		5		5			5
	200	5	5			5			5			5		5		5		2	3
	400	2	2			2			2			2		2		2			2
Female	0	5	5			5			5			5		5		5		1	4
	50	5	5			5			5			5		5		5		1	4
	100	5	4	1		5			5			5		5		5			5
	200	5	5			5			5			5		5		5			5

others : Crystals

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (ml)	Specific Gravity
Male	0	5	22 ± 11	1.054 ± 0.021
	200	5	19 ± 7	1.052 ± 0.024
	400	1	16	1.069
Female	0	5	19 ± 9	1.047 ± 0.023
	200	5	16 ± 6	1.049 ± 0.016
	400	0		

Mean ± S.D.

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											Turbidity		pH										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Clear	Muddy	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9		
Male	0	5	5											5							2		1	2		
	200	5	5											5							1	1	1	2		
	400	1	1											1									1			
Female	0	5	5											5							2		2	1		
	200	5	5											5				2		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. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Occult Blood					Ketones						Glucose (g/dl)				
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥1.0
Male	0	5	5					2	1	2				5				
	200	5	5						1	4				5				
	400	1	1							1				1				
Female	0	5	5					4	1					5				
	200	5	5						5					5				

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Protein(mg/dl)					Bilirubin				Urobilinogen(E. U. /dl)						
			-	+/-	30	100	≥300	-	1+	2+	3+	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥12	
Male	0	5	1	4			5				4	1						
	200	5	1	2	2		5				2	3						
	400	1		1			1				1							
Female	0	5	2	1	2		5				4	1						
	200	5			5		5					5						

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes - 1+ 2+ 3+	Leukocytes - 1+ 2+ 3+	Epith. Cells - 1+ 2+ 3+	Casts - +	Fat glob. - +	M. threads - +	others - +
Male	0	5	5	5	5	5	5	4 1	1 4
	200	5	4 1	5	5	5	5	2 3	5
	400	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	0	5	5	5	5	5	5	5	1 4
	200	5	5	5	5	5	5	4 1	1 4

others : Crystals

Table 10. Organ weight

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)
Male	0	5	334 ± 27	2.07 ± 0.07	10.25 ± 1.23	2.57 ± 0.21	0.51 ± 0.05
	50	5	316 ± 34	2.03 ± 0.09	10.31 ± 1.91	2.44 ± 0.39	0.52 ± 0.06
	100	5	315 ± 7	2.00 ± 0.06	9.96 ± 0.46	2.52 ± 0.15	0.50 ± 0.08
	200	5	349 ± 16	2.09 ± 0.03	11.82 ± 1.10	2.73 ± 0.21	0.63 ± 0.08*
	400	1	274	2.01	9.21	2.44	0.42
Female	0	5	201 ± 11	1.88 ± 0.05	5.91 ± 0.18	1.54 ± 0.06	0.38 ± 0.04
	50	5	202 ± 18	1.85 ± 0.04	6.10 ± 0.61	1.67 ± 0.13	0.36 ± 0.07
	100	5	210 ± 14	1.90 ± 0.04	6.44 ± 0.60	1.64 ± 0.13	0.35 ± 0.09
	200	5	217 ± 23	1.88 ± 0.08	7.07 ± 0.86*	1.75 ± 0.11	0.35 ± 0.05
	400	0					

Mean ± S. D.

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

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)	Thymus (mg)
Male	0	5	49 ± 4	2.94 ± 0.18		611 ± 129
	50	5	51 ± 9	2.59 ± 0.21		571 ± 74
	100	5	44 ± 5	2.83 ± 0.24		571 ± 83
	200	5	54 ± 7	2.87 ± 0.18		598 ± 129
	400	1	53	2.62		384
Female	0	5	54 ± 8		80 ± 10	459 ± 97
	50	5	61 ± 10		76 ± 13	409 ± 68
	100	5	64 ± 5		83 ± 13	477 ± 111
	200	5	65 ± 8		90 ± 9	472 ± 128
	400	0				

Mean ± S.D.

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

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)
Male	0	5	407 ± 32	2.08 ± 0.06	12.37 ± 1.62	2.91 ± 0.25	0.60 ± 0.10
	200	5	390 ± 40	2.14 ± 0.06	11.31 ± 2.18	3.06 ± 0.24	0.67 ± 0.10
	400	1	361	2.13	10.26	2.60	0.58
Female	0	5	239 ± 24	1.92 ± 0.05	6.49 ± 1.24	1.73 ± 0.17	0.42 ± 0.07
	200	5	240 ± 26	1.94 ± 0.14	7.13 ± 1.04	1.91 ± 0.15	0.47 ± 0.06
	400	0					

Mean ± S. D.

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

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)	Thymus (mg)
Male	0	5	51 ± 6	3.20 ± 0.27		538 ± 130
	200	5	62 ± 4**	3.18 ± 0.25		551 ± 116
	400	1	62	2.86		422
Female	0	5	58 ± 13		68 ± 14	456 ± 111
	200	5	67 ± 6		89 ± 16	479 ± 72
	400	0				

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. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidneys (%)	Spleen (%)
Male	0	5	334 ± 27	0.623 ± 0.043	3.063 ± 0.174	0.769 ± 0.008N	0.152 ± 0.015
	50	5	316 ± 34	0.648 ± 0.061	3.249 ± 0.356	0.769 ± 0.047	0.168 ± 0.030
	100	5	315 ± 7	0.634 ± 0.018	3.162 ± 0.139	0.800 ± 0.033	0.159 ± 0.025
	200	5	349 ± 16	0.600 ± 0.023	3.386 ± 0.248	0.784 ± 0.065	0.180 ± 0.017
	400	1	274	0.734	3.361	0.891	0.153
Female	0	5	201 ± 11	0.933 ± 0.043	2.939 ± 0.123	0.764 ± 0.041	0.189 ± 0.016
	50	5	202 ± 18	0.922 ± 0.077	3.019 ± 0.040	0.830 ± 0.043	0.180 ± 0.023
	100	5	210 ± 14	0.907 ± 0.057	3.066 ± 0.221	0.784 ± 0.067	0.165 ± 0.036
	200	5	217 ± 23	0.869 ± 0.061	3.251 ± 0.143*	0.809 ± 0.042	0.162 ± 0.028
	400	0					

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. 2779 (115-058)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)	Thymus (%)
Male	0	5	0.015 ± 0.001	0.887 ± 0.105		0.182 ± 0.028
	50	5	0.016 ± 0.002	0.831 ± 0.143		0.181 ± 0.015
	100	5	0.014 ± 0.001	0.898 ± 0.070		0.181 ± 0.024
	200	5	0.016 ± 0.002	0.824 ± 0.077		0.171 ± 0.032
	400	1	0.019	0.956		0.140
Female	0	5	0.027 ± 0.004		0.040 ± 0.004	0.227 ± 0.041
	50	5	0.030 ± 0.004		0.038 ± 0.005	0.202 ± 0.022
	100	5	0.030 ± 0.003		0.039 ± 0.005	0.227 ± 0.050
	200	5	0.030 ± 0.003		0.042 ± 0.005	0.219 ± 0.057
	400	0				

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. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidneys (%)	Spleen (%)
Male	0	5	407 ± 32	0.513 ± 0.029	3.035 ± 0.209	0.720 ± 0.086	0.147 ± 0.021
	200	5	390 ± 40	0.553 ± 0.049	2.880 ± 0.309	0.788 ± 0.041	0.173 ± 0.024
	400	1	361	0.590	2.842	0.720	0.161
Female	0	5	239 ± 24	0.809 ± 0.073	2.698 ± 0.264	0.726 ± 0.059	0.176 ± 0.014
	200	5	240 ± 26	0.815 ± 0.059	2.967 ± 0.170	0.800 ± 0.055	0.194 ± 0.009*
	400	0					

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. 2779 (115-058)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)	Thymus (%)
Male	0	5	0.013 ± 0.002	0.789 ± 0.064		0.132 ± 0.027
	200	5	0.016 ± 0.002*	0.824 ± 0.128		0.141 ± 0.018
	400	1	0.017	0.792		0.117
Female	0	5	0.025 ± 0.006		0.028 ± 0.006	0.189 ± 0.028
	200	5	0.028 ± 0.005		0.037 ± 0.006	0.199 ± 0.015
	400	0				

Mean ± S. D.

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

Table 12. Summary of gross findings (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	50	100	200
No. of animals necropsied	5	5	5	5
Organ Findings				
RESPIRATORY SYSTEM				
lung colored patch/zone	0	0	0	2
red patch/zone	0	1	0	0
INTEGUMENTARY SYSTEM				
subcutaneous tissue thin	0	1	0	0

Table 12. -continued Summary of gross findings (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	400
No. of animals necropsied	1
Organ Findings	
RESPIRATORY SYSTEM	
lung colored patch/zone	0
red patch/zone	0
INTEGUMENTARY SYSTEM	
subcutaneous tissue thin	0

Table 12. -continued Summary of gross findings (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0	50	100	200
No. of animals necropsied	5	5	5	5
Organ Findings				
CARDIOVASCULAR SYSTEM				
heart sac mass	0	0	1	0
DIGESTIVE SYSTEM				
stomach black patch/zone	0	0	0	1
REPRODUCTIVE SYSTEM				
uterus dilated lumen	0	2	0	0
INTEGUMENTARY SYSTEM				
subcutaneous tissue thin	0	0	1	0

Table 12. -continued Summary of gross findings (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	400
No. of animals necropsied	0
Organ Findings	

CARDIOVASCULAR SYSTEM

heart sac mass -

DIGESTIVE SYSTEM

stomach black patch/zone -

REPRODUCTIVE SYSTEM

uterus dilated lumen -

INTEGUMENTARY SYSTEM

subcutaneous tissue thin -

Table 12. -continued Summary of gross findings (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	50	100	200
No. of animals necropsied	5	0	0	5
Organ Findings				
RESPIRATORY SYSTEM				
lung	0	-	-	0
black patch/zone	1	-	-	1
colored patch/zone				
INTEGUMENTARY SYSTEM				
skin	0	-	-	1
nodule	0	-	-	1
ulcer				

Table 12. -continued Summary of gross findings (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	400
No. of animals necropsied	1
Organ Findings	
RESPIRATORY SYSTEM	
lung black patch/zone	1
colored patch/zone	0
INTEGUMENTARY SYSTEM	
skin nodule	0
ulcer	0

Table 12. -continued Summary of gross findings (sacrificed at 6 week) Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Organ	Dose level (mg/kg)			
	No. of animals necropsied	Findings		
	0	5	50	100
			0	0
				200
				5
REPRODUCTIVE SYSTEM				
uterus				
dilated lumen	1		-	0

Table 12. -continued Summary of gross findings (sacrificed at 6 week) Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	
No. of animals necropsied	
Organ	Findings
	400 0
REPRODUCTIVE SYSTEM	
uterus	dilated lumen
	-

Table 13. Summary of gross findings with statistical analysis (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ Findings	Male animals					Female animals				
	Am 5	Bm 5	Cm 5	Dm 5	Em 1	Af 5	Bf 5	Cf 5	Df 5	Ef 0
CARDIOVASCULAR SYSTEM heart sac mass	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
RESPIRATORY SYSTEM lung colored patch/zone red patch/zone	0 0	0 1	0 0	2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
DIGESTIVE SYSTEM stomach black patch/zone	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
REPRODUCTIVE SYSTEM uterus dilated lumen	-	-	-	-	-	0	2	0	0	0
INTEGUMENTARY SYSTEM subcutaneous tissue thin	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0

Am: 0 Bm: 50 Cm: 100 Dm: 200 Em: 400
 Af: 0 Bf: 50 Cf: 100 Df: 200 Ef: 400
 Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$

Table 13. -continued Summary of gross findings with statistical analysis (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ_____ Findings_____		Male animals					Female animals				
		Am 5	Bm 0	Cm 0	Dm 5	Em 1	Af 5	Bf 0	Cf 0	Df 5	Ef 0
RESPIRATORY SYSTEM											
lung	black patch/zone	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	colored patch/zone	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM											
uterus	dilated lumen	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
INTEGUMENTARY SYSTEM											
skin	nodule	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	ulcer	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Am: 0		Bm: 50		Cm: 100		Dm: 200		Em: 400			
Af: 0		Bf: 50		Cf: 100		Df: 200		Ef: 400			
Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01											

Table 14. Summary of gross findings (dead or moribund)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		0			50			100			200		
No. of animals necropsied		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Organ	Findings	D	M	D&M	D	M	D&M	D	M	D&M	D	M	D&M
HEMATOPOIETIC SYSTEM													
spleen	pale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RESPIRATORY SYSTEM													
lung	reddish	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DIGESTIVE SYSTEM													
stomach	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
small intestine	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
large intestine	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
liver	autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	enlarged	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	white patch/zone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
REPRODUCTIVE SYSTEM													
seminal vesicle	atrophic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SPECIAL SENSE SYSTEM													
eye	white	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
INTEGUMENTARY SYSTEM													
skin	scab	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of gross findings (dead or moribund)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		400		
No. of animals necropsied		8	0	8
Organ	Findings	D	M	D&M
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	pale	6	-	6
RESPIRATORY SYSTEM				
lung	reddish	3	-	3
DIGESTIVE SYSTEM				
stomach	autolysis	1	-	1
small intestine	autolysis	1	-	1
large intestine	autolysis	1	-	1
liver	enlarged	4	-	4
	white patch/zone	1	-	1
REPRODUCTIVE SYSTEM				
seminal vesicle	atrophic	1	-	1
SPECIAL SENSE SYSTEM				
eye	white	1	-	1
INTEGUMENTARY SYSTEM				
skin	scab	1	-	1

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of gross findings (dead or moribund)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0			50			100			200		
No. of animals necropsied		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Organ	Findings	D	M	D&M	D	M	D&M	D	M	D&M	D	M	D&M
HEMATOPOIETIC SYSTEM													
spleen	pale	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
RESPIRATORY SYSTEM													
lung	red patch/zone reddish	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DIGESTIVE SYSTEM													
liver	enlarged	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
URINARY SYSTEM													
kidney	scarred	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of gross findings (dead or moribund)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		400		
No. of animals necropsied		10	0	10
Organ	Findings	D	M	D&M
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	pale	8	-	8
RESPIRATORY SYSTEM				
lung	red patch/zone	1	-	1
	reddish	6	-	6
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	enlarged	1	-	1
URINARY SYSTEM				
kidney	scarred	1	-	1

-: Not applicable.

Table 15. Summary of histological findings (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		0				50				100				200			
No. of animals sacrificed at 4 week		5				5				5				5			
No. of animals necropsied		5				5				5				5			
No. of animals examined histologically		5				5				5				5			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
DIGESTIVE SYSTEM																	
liver		(5)				(5)				(5)				(5)			
	hemorrhage	-	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0
	fatty change	-	5	0	0	-	4	0	0	-	5	0	0	-	5	0	0
	mitosis	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0
	microgranuloma	-	4	0	0	-	4	0	0	-	4	0	0	-	5	0	0
URINARY SYSTEM																	
kidney		(5)				(0)				(0)				(5)			
	basophilic change	-	4	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0
	cast, hyaline	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	cyst	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0
	mineralization	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0
	microgranuloma	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
ENDOCRINE SYSTEM																	
adrenal gland		(5)				(0)				(0)				(5)			
	degeneration, vacuolar	-	5	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	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 (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	400
No. of animals sacrificed at 4 week	1
No. of animals necropsied	1
No. of animals examined histologically	1
Organ Findings	T 1 2 3

DIGESTIVE SYSTEM

liver

(1)

hemorrhage	-	0	0	0
fatty change	-	1	0	0
mitosis	-	1	0	0
microgranuloma	-	1	0	0

URINARY SYSTEM

kidney

(1)

basophilic change	-	1	0	0
cast, hyaline	-	0	0	0
cyst	-	0	0	0
mineralization	-	0	0	0
microgranuloma	-	0	0	0

ENDOCRINE SYSTEM

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 (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0				50				100				200			
No. of animals sacrificed at 4 week		5				5				5				5			
No. of animals necropsied		5				5				5				5			
No. of animals examined histologically		5				5				5				5			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
DIGESTIVE SYSTEM																	
liver		(5)				(5)				(5)				(5)			
	angiectasis	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	1	0	0
	fatty change	-	5	0	0	-	5	0	0	-	3	0	0	-	5	0	0
	microgranuloma	-	5	0	0	-	3	0	0	-	5	0	0	-	3	0	0
URINARY SYSTEM																	
kidney		(5)				(0)				(0)				(5)			
	basophilic change	-	2	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	mineralization	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	cellular infiltration	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	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 (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	400			
No. of animals sacrificed at 4 week	0			
No. of animals necropsied	0			
No. of animals examined histologically	0			
Organ Findings	T	1	2	3
DIGESTIVE SYSTEM				
liver				
angiectasis	-	-	-	-
fatty change	-	-	-	-
microgranuloma	-	-	-	-
URINARY SYSTEM				
kidney				
basophilic change	-	-	-	-
mineralization	-	-	-	-
cellular infiltration	-	-	-	-

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 (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		0				50				100				200			
No. of animals sacrificed at 6 week		5				0				0				5			
No. of animals necropsied		5				0				0				5			
No. of animals examined histologically		5				0				0				5			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM																	
thymus		(5)												(5)			
	hemorrhage	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	0
DIGESTIVE SYSTEM																	
liver		(5)												(5)			
	fatty change	-	5	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	0	0
	mitosis	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	cellular infiltration	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	microgranuloma	-	5	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	0	0
URINARY SYSTEM																	
kidney		(5)												(5)			
	basophilic change	-	4	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0
	eosinophilic body	-	2	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	mineralization	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0
ENDOCRINE SYSTEM																	
adrenal gland		(5)												(5)			
	degeneration, vacuolar	-	5	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	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 (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	400
No. of animals sacrificed at 6 week	1
No. of animals necropsied	1
No. of animals examined histologically	1
Organ_____ Findings_____	T 1 2 3

HEMATOPOIETIC SYSTEM

thymus	(1)			
hemorrhage	-	0	0	0

DIGESTIVE SYSTEM

liver	(1)			
fatty change	-	0	0	0
mitosis	-	1	0	0
cellular infiltration	-	0	0	0
microgranuloma	-	1	0	0

URINARY SYSTEM

kidney	(1)			
basophilic change	-	1	0	0
eosinophilic body	-	0	0	0
mineralization	-	0	0	0

ENDOCRINE SYSTEM

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 (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0	50	100	200
No. of animals sacrificed at 6 week	5	0	0	5
No. of animals necropsied	5	0	0	5
No. of animals examined histologically	5	0	0	5
Organ Findings	T 1 2 3	T 1 2 3	T 1 2 3	T 1 2 3
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
thymus	(5)			(5)
hemorrhage	- 0 0 0	- - - -	- - - -	- 1 0 0
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	(5)			(5)
fatty change	- 4 0 0	- - - -	- - - -	- 5 0 0
microgranuloma	- 5 0 0	- - - -	- - - -	- 5 0 0
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)			(5)
basophilic change	- 3 0 0	- - - -	- - - -	- 4 0 0
mineralization	- 1 0 0	- - - -	- - - -	- 0 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 (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	400			
No. of animals sacrificed at 6 week	0			
No. of animals necropsied	0			
No. of animals examined histologically	0			
Organ Findings	T	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
thymus				
hemorrhage	-	-	-	-
DIGESTIVE SYSTEM				
liver				
fatty change	-	-	-	-
microgranuloma	-	-	-	-
URINARY SYSTEM				
kidney				
basophilic change	-	-	-	-
mineralization	-	-	-	-

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 with statistical analysis
(sacrificed at 4 Week)

Exp. No. 2779 (115-058)

Dose level (mg/kg)		Male animals					Female animals				
No. of animals necropsied		Am	Bm	Cm	Dm	Em	Af	Bf	Cf	Df	Ef
Organ	Findings	5	5	5	5	1	5	5	5	5	0
DIGESTIVE SYSTEM											
liver											
	angiectasis	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-
	hemorrhage	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	fatty change	5	4	5	5	1	5	5	3	5	-
	mitosis	0	0	0	0	1	0	0	0	0	-
	microgranuloma	4	4	4	5	1	5	3	5	3	-
URINARY SYSTEM											
kidney											
	basophilic change	4	-	-	3	1	2	-	-	1	-
	cast, hyaline	0	-	-	1	0	0	-	-	0	-
	cyst	1	-	-	0	0	0	-	-	0	-
	mineralization	1	-	-	0	0	1	-	-	1	-
	cellular infiltration	0	-	-	0	0	1	-	-	1	-
	microgranuloma	0	-	-	1	0	0	-	-	0	-
ENDOCRINE SYSTEM											
adrenal gland											
	degeneration, vacuolar	5	-	-	5	1	0	0	0	0	-
Am: 0 Bm: 50 Cm: 100 Dm: 200 Em: 400											
Af: 0 Bf: 50 Cf: 100 Df: 200 Ef: 400											
Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01											

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

Exp. No. 2779 (115-058)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ Findings	Male animals					Female animals				
	Am 5	Bm 0	Cm 0	Dm 5	Em 1	Af 5	Bf 0	Cf 0	Df 5	Ef 0
HEMATOPOIETIC SYSTEM										
thymus										
hemorrhage	0	-	-	2	0	0	-	-	1	-
DIGESTIVE SYSTEM										
liver										
fatty change	5	-	-	4	0	4	-	-	5	-
mitosis	0	-	-	1	1	0	-	-	0	-
cellular infiltration	0	-	-	1	0	0	-	-	0	-
microgranuloma	5	-	-	5	1	5	-	-	5	-
URINARY SYSTEM										
kidney										
basophilic change	4	-	-	3	1	3	-	-	4	-
eosinophilic body	2	-	-	1	0	0	-	-	0	-
mineralization	1	-	-	0	0	1	-	-	0	-
ENDOCRINE SYSTEM										
adrenal gland										
degeneration, vacuolar	5	-	-	5	1	0	-	-	0	-

Am: 0 Bm: 50 Cm: 100 Dm: 200 Em: 400
 Af: 0 Bf: 50 Cf: 100 Df: 200 Ef: 400
 Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$

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

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		0				50				100				200			
No. of animals dead or moribund		0				0				0				0			
No. of animals necropsied		0				0				0				0			
No. of animals examined histologically		0				0				0				0			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM																	
thymus	hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DIGESTIVE SYSTEM																	
liver	hyaline degeneration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	mitosis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	microgranuloma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
URINARY SYSTEM																	
kidney	basophilic change	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	cellular infiltration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ENDOCRINE SYSTEM																	
adrenal gland	degeneration, vacuolar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

=: benign #: malignant

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

-: Not applicable.

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

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	400			
No. of animals dead or moribund	8			
No. of animals necropsied	8			
No. of animals examined histologically	8			
Organ Findings	T	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
thymus	(8)			
hemorrhage	-	5	0	0
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	(8)			
hyaline degeneration	-	8	0	0
mitosis	-	1	0	0
microgranuloma	-	3	0	0
URINARY SYSTEM				
kidney	(6)			
basophilic change	-	2	0	0
cellular infiltration	-	1	0	0
ENDOCRINE SYSTEM				
adrenal gland	(8)			
degeneration, vacuolar	-	8	0	0

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

=: benign #: malignant

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

-: Not applicable.

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

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0				50				100				200			
No. of animals dead or moribund		0				0				0				0			
No. of animals necropsied		0				0				0				0			
No. of animals examined histologically		0				0				0				0			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM																	
thymus	hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DIGESTIVE SYSTEM																	
liver	fatty change	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	hyaline degeneration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	microgranuloma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
URINARY SYSTEM																	
kidney	basophilic change	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	cellular infiltration	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ENDOCRINE SYSTEM																	
adrenal gland	degeneration, vacuolar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

=: benign #: malignant

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

-: Not applicable.

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

Exp. No. 2779 (115-058)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	400
No. of animals dead or moribund	10
No. of animals necropsied	10
No. of animals examined histologically	10
Organ_____ Findings_____	T 1 2 3

HEMATOPOIETIC SYSTEM

thymus	(10)			
hemorrhage	-	1	0	0

DIGESTIVE SYSTEM

liver	(10)			
fatty change	-	6	0	0
hyaline degeneration	-	10	0	0
microgranuloma	-	3	0	0

URINARY SYSTEM

kidney	(9)			
basophilic change	-	5	0	0
cellular infiltration	-	2	0	0

ENDOCRINE SYSTEM

adrenal gland	(10)			
degeneration, vacuolar	-	7	0	0

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

=: benign #: malignant

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

-: Not applicable.