

最 終 報 告 書

ジイソシアナトトルエ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：4202（ 115－120 ）

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	4
2. 表題	6
3. 試験目的	6

10. 被験物質	8
11. 試験材料および方法	10
12. 観察, 測定および検査	13
13. 試験結果	18
14. 考察および結論	23
15. 参考文献	27

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 ~ 77
Table 1 Survival and mortality	T-01
Table 2 Clinical observation	T-03
Table 3 Body weight	T-09
Table 4 Food consumption	T-12
Table 5 Food efficiency	T-14
Table 6 Hematology	T-16
Table 7 Coagulation	T-26
Table 8 Blood chemistry	T-28
Table 9 Electrophoresis	T-36
Table 10 Urinalysis	T-38
Table 11 Organ weight	T-48
Table 12 Organ weight per body weight	T-54

Table 13	Summary of gross findings with statistical analysis (4, 6 Weeks experiment)	T-60
Table 14	Summary of histological findings with statistical analysis (4, 6 Weeks experiment)	T-62
Table 15	Summary of histological findings (4, 6 Weeks experiment)	T-65
Table 16	Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed)	T-70

1. 要約

ジイソシアナトルエンの反復投与毒性を明らかにするため、Crj:CD (SD) IGS 系ラットを用いた 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溶解させ，0，30，100 および 300 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，蛋白電気泳動検査，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，投与期間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。

一般状態の観察では，雌雄とも 100 および 300 mg/kg 群で流涎が認められた。流涎は，用量に対応して発現時期が早く，例数も多くなり，また程度も増強したが，回復期間の投与中止により症状は消失した。

体重および摂餌量測定の結果，雌では被験物質投与の影響は認められなかった。雄の 100 および 300 mg/kg 群で投与期間の体重および体重増加量に低値傾向が認められ，飼料効率の低値傾向または低値が認められた。雄の 300 mg/kg 群では回復期間にも体重の低値が認められたが，回復傾向を示した。

血液学検査の結果，雄の 300 mg/kg 群で投与期間終了時に好中球数の増加による白血球数の高値，網赤血球率の高値，血小板数の高値傾向が認められた。同群では回復期間終了時にも網赤血球率の高値が認められた。また，好中球数および血小板数の高値も回復期間終了時に認められたが，これらは回復傾向を示した。雌の 300 mg/kg 群で投与期間終了時に異常は認められなかったが，回復期間終了時に網赤血球率の高値が認められた。

血液生化学検査の結果，雄の 300 mg/kg 群で総蛋白およびアルブミンの低値が認められ，総コレステロールおよび ALT の高値が認められた。さらに雄の 100 mg/kg 群で総蛋白の低値傾向が認められ，ALT の高値が認められた。また，雌の 300 mg/kg 群で総コレステロールの高値が認められた。回復期間終了時にも雄の 300 mg/kg 群で ALT の高値は認められたが，その他の変化は回復を示した。

血液凝固能検査，蛋白電気泳動検査および尿検査の結果，雌雄とも被験物質投与の影響は認められなかった。

器官重量測定の結果，雄の 300 mg/kg 群で回復期間終了時に脾臓重量および脾臓相対重量の高値が認められた。雌では被験物質投与の影響は認められなかった。

病理学検査の結果，投与期間終了時の剖検では胃の肥厚が雌雄の 300 mg/kg 群で 5 例全例 ($p \leq 0.01$) に，小腸の肥厚が雄の 300 mg/kg 群で 4 例 ($p \leq 0.05$) に観察された。組織検査では，肺の気管支肺炎が雄の 300 mg/kg 群，雌の 30 および 100 mg/kg 群で各 1 例に，肺の気管支上皮の再生および線毛消失が雄では 100 mg/kg 以上の群で，雌では 30 mg/kg 以上の群で，さらに気管においても同様の変化が雌雄ともに 30 mg/kg 以上の群で観察された。また，腺胃の糜爛が雌雄の 300 mg/kg 群で各 1 例に観察された。脾臓についてベルリンブルー染色を行ったところ，雌雄で対照群に比較し 300 mg/kg 群で増強する傾向がみられた。一方，肝臓の脂肪化が雌雄の 300 mg/kg 群で減少していた。回復期間終了時の剖検所見では被験物質投与に起因する変化は観察されなかった。組織所見では，雄において脾臓の色素沈着が被験物質投与群で増加する傾向にあった。また，脾臓の色素沈着についてベルリンブルー染色を実施したところ陽性を示し，雄では 300 mg/kg 群で明らかな増強を認め，雌でも同様の傾向がみられ，いずれも回復終了時解剖動物でさらに強くなる傾向にあった。これは，投与期間中に傷害された赤血球が回復期間後も徐々に破壊した結果と考えられた。その他には被験物質投与に起因する変化は観察されず，投与期間終了時解剖動物で観察された肺，気管，胃，小腸および肝臓の誘発病変は可逆性変化と考えられた。

以上の結果，ジイソシアナートルエンの標的器官は脾臓，肺，気管，胃，小腸および肝臓と判断された。30 mg/kg 群では雌雄とも無影響量が確認できなかったため，NOEL は雌雄とも 30 mg/kg 未満と判断された。

2. 表題

ジイソシアナトトルエ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

ジイソシアナトトルエ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する。

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

ジイソシアナトトルエン

10.2. CAS No.

26471-62-5

10.3. ロット番号**10.4. 純度**

99wt%以上

10.5. 組成

2,4-TDI 80%

2,6-TDI 20%

10.6. 提供元**10.7. 保管条件**

室温，遮光

10.8. 保管場所

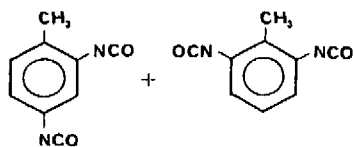
安評センター被験物質保管庫

10.9. 化学名

diisocyanato toluene

10.10. 別名

TDI-80

10.11. 化学構造

80 : 20

10.12. 分子式

$C_9H_6N_2O_2$

- 10.13. 分子量**
174.16
- 10.14. 性状**
無色または淡黄色の液体
- 10.15. 沸点**
251℃
- 10.16. 融点**
11.5～13.5℃
- 10.17. 溶解性**
水に難溶，アセトンに可溶，DMSO に可溶
- 10.18. 安定性**
水と反応して CO₂ を発生する．紫外線により黄変する．
- 10.19. 分配係数**
水，オクタノールと反応するため未測定
- 10.20. 蒸気圧**
0.025 mmHg (25℃)
- 10.21. 取り扱い上の注意**
変異原性，粘膜刺激性，感作性，発がん性を引き起こす可能性があるため，皮膚や粘膜に触れたり，眼に入らないように適切な保護具を着用した．
- 10.22. 安定性分析**
投与期間終了後，提供元に返却した被験物質について，提供元で再分析を行った結果，安定性には問題のなかったことが確認された『Reference data 1』．
- 10.23. 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 Crj:CD(SD)IGS[SPF]系は日本チャールス・リバー株式会社（神奈川県厚木市）から平成 11 年 4 月 14 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 9 日間馴化後、平成 11 年 4 月 23 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 140～156 g、雌で 116～132 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 m³）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 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, 30, 100 および 300 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 (mg/kg)	投与期間終了時 計画解剖 動物番号	回復期間終了時 計画解剖 動物番号
雄	1	10	0*	1001～1005	1006～1010
	2	5	30	1101～1105	—
	3	5	100	1201～1205	—
	4	10	300	1301～1305	1306～1310
雌	1	10	0*	2001～2005	2006～2010
	2	5	30	2101～2105	—
	3	5	100	2201～2205	—
	4	10	300	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, 100, 300 および 1000 mg/kg の 4 用量で実施した結果、300 mg/kg 以上の群で雌雄とも流涎および前胃の肥厚が観察された。したがって、28 日間反復投与毒性試験の高用量を 300 mg/kg とし、以下公比約 3 で除して中用量を 100 mg/kg, 低用量を 30 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、毎週個体別

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、0.6, 2.0 および 6.0 w/v% となるようコーンオイル（ナカライテスク株式会社，京都市中京区，Lot No. V9A8239）に溶解させた。

コーンオイル中のジイソシアナトトルエンは，室温・遮光の条件下で 6 時間安定であることから（試験番号 4201 で実施），投与液の調製は毎日 1 回，投与直前に実施し，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，投与期間終了後 0 および 300 mg/kg 群については 14 日間の回復期間を設けた。

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 5 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 105.6～107.5%，最終調製時は 100.4～101.6% 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㈱，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)	シアノ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。病理学検査で脾臓に血色素沈着が認められたため，測定後の残りの血液を用いて別途血液塗抹標本を作製し，メイ・グリュンワルド・ギムザ染色して赤血球形態について検索した。ま

た、有棘赤血球について赤血球中の比率（％）を算出した。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、鏡検した。

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	(APTT)	クロット法
プラスチン時間		
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ダーゼ 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	(AST)	酵素-UV 法 (JSCC 準拠)
トランスフェラーゼ		
アラニンアミノトラン	(ALT)	酵素-UV 法 (JSCC 準拠)
スフェラーゼ		
アルカリホスファター	(ALP)	P-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 準拠)
ゼ		
γ-グルタミルトラン	(Gamma-GTP)	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4NA 基質法 (JSCC 準拠)
スベプチダーゼ		

コリンエステラーゼ	(Cholinesterase)	DTNB 法 (基質: ブチリルチオコリン)
カルシウム	(Calcium)	MXB 法
無機リン	(Inorganic 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. 蛋白電気泳動検査

血液生化学検査で総蛋白またはアルブミンに変化が認められたため、全自動電気泳動分析装置エパライザ（ヘレナ研究所，埼玉県浦和市）を用い，蛋白電気泳動検査を行った。タイタンⅢセルロースアセテート膜を支持体として血液生化学検査に用いる血清を電気泳動し，泳動終了後ボンソー S 溶液で染色後，同装置のデンストメーターを用いて各分画の比率を測定するとともに A/G を算出した。なお，血液生化学検査で算出した A/G は報告書に反映させなかった。

12.4.5. 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 body)
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

病理解剖は投与期間終了時および回復期間終了時の全生存動物をエーテル麻酔し、放血致死させ実施した。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、脾臓、腎臓、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)、大動脈、皮膚、乳腺、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、投与期間終了時に解剖した対照群および高用量群の胸腺、心臓、肺 (気管支含む)、気管、肝臓、脾臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、小腸、大腸、精巣、精巣上体、子宮、卵巣、骨髓 (大腿骨)、大動脈および乳腺について実施した。また、前述の器官で特に中および高用量群で発生の増加が認められた雌雄の肺、気管、肝臓について低用量群および回復群についても実施した。被験物質の影響か否かを明らかにするため、雄の低用量群および中用量群における腎臓についても実施した。回復期間終了時の解剖動物で脾臓重量の増加が認められた

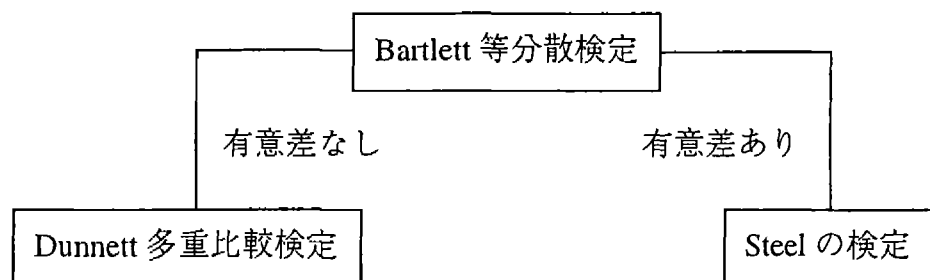
ため、雌雄の脾臓について低用量群、中用量群および回復群についても実施した。組織標本の作製は株式会社組織科学研究所（東京都青梅市）に依頼し、常法に従ってパラフィン包埋、薄切後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。さらに脾臓については色素沈着の同定および確認のため、安評センターにおいて薄切後、ベルリンブルー染色を施した。鏡検は安評センターで実施し、病変の種類および程度を含む各所見について記録した。

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、蛋白電気泳動検査値、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^{1),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 Steel の検定³⁾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。

投与期間および回復期間を通じ、雌雄いずれの群にも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、300 mg/kg 群で投与 7 日に流涎を示す例が認められ、投与期間終了日まで、10 例中 2 から全例にほぼ毎日観察された。流涎の程度は、口の周囲を濡らすもの（±）が多数を占め、顎下部に達するもの（+）も一部の例に認められた。また、100 mg/kg 群で投与 16 日に口の周囲を濡らす流涎（±）を示す例が認められ、投与 27 日まで 5 例中 1 から 2 例で散発的に観察された。

雌では、300 mg/kg 群で投与 7 日に流涎を示す例が認められ、投与期間終了日まで、10 例中 1 から 9 例にほぼ毎日観察された。流涎の程度は、口の周囲を濡らすもの（±）が多数を占め、顎下部に達するもの（+）も一部の例に認められた。また、100 mg/kg 群で投与 16 日に口の周囲を濡らす流涎（±）を示す例が認められ、投与 25 日まで 5 例中 1 から 2 例で散発的に観察された。

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、100 および 300 mg/kg 群で投与 4 週の体重および投与 4 週間の体重増加量が低値傾向を示した。また、回復期間において 300 mg/kg 群で回復 1 週の体重が低値を示したが、回復 2 週間の体重増加量は差を示さなかった。

雌では、投与期間および回復期間を通じ、対照群と被験物質投与群で差は認められなかった。

13.4. 摂餌量

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

雌雄とも、投与期間および回復期間を通じ、対照群と被験物質投与群で差は認められなかった。

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, 300 mg/kg 群で投与 3 週の飼料効率が低値傾向を, 投与 4 週の飼料効率および投与 4 週間の平均飼料効率が低値を示した. また, 100 mg/kg 群で投与 4 週の飼料効率が低値傾向を, 投与 3 週の飼料効率および投与 4 週間の平均飼料効率が低値を示した. 回復期間においては順調な回復が認められた.

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

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, 300 mg/kg 群で白血球数, 好中球数, 網赤血球率および有棘赤血球比率が高値を示し, 血小板数が高値傾向を示した. また, 同群では赤血球大小不同が増加傾向を示した. 雌では, 300 mg/kg 群で MCH が高値を示し, 赤血球大小不同が増加傾向を示した. その他, 100 mg/kg 群で赤血球数が低値を示したが, 用量に対応する変化ではなかった. 回復期間終了時: 雄では, 300 mg/kg 群でリンパ球比率が低値を示し, 血小板数, 好中球数, 好中球比率, 網赤血球率および有棘赤血球比率が高値を示した. また, 同群では赤血球大小不同が増加傾向を示した. 雌では, 300 mg/kg 群で MCV および網赤血球率が高値を示し, MCHC が低値を示した.

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: 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.

回復期間終了時: 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.

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 100 および 300 mg/kg 群で ALT が高値を示し, さらに 300 mg/kg 群で総蛋白およびアルブミンが低値を, 総コレステロールが高値を示し, 100 mg/kg 群で総蛋白が低値傾向を示した. その他, 100 mg/kg 群で尿素窒素が高値を示したが, 用量に対応しない変化であった. 雌では, 300 mg/kg 群で総コレステロールが高値を示した. その他, 30 mg/kg 群の血漿コリンエステラーゼが高値を示したが, 用量に対応しない

変化であった。

回復期間終了時：雄では、300 mg/kg 群で ALT が高値を示した。その他、雄の 300 mg/kg 群で認められたカルシウムの低値、総ビリルビンおよび AST の高値、雌の 300 mg/kg 群で認められたアルブミンの低値、塩素およびアルカリホスファターゼの高値は、投与期間終了時には認められなかった変化であることから、被験物質投与との関連は示唆されなかった。

13.9. 蛋白電気泳動検査

蛋白電気泳動検査結果を Table 9 および Appendix 8 に示した。

投与期間終了時：雄では、対照群と被験物質投与群で差は認められなかった。雌では、300 mg/kg 群で Alpha-1 分画が低値を示し、アルブミンおよび A/G 比が高値を示した。

回復期間終了時：雌では、対照群と被験物質投与群で差は認められなかった。雄では、300 mg/kg 群で Alpha-1 分画が低値を示し、Beta 分画が高値を示したが、投与期間終了時には認められなかった変化であることから、被験物質投与との関連は示唆されなかった。

13.10. 尿検査

尿検査結果を Table 10 および Appendix 9 に示した。

投与期間終了時：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。

回復期間終了時：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。

13.11. 器官重量

器官重量を Table 11 および Appendix 10 に示した。

投与期間終了時：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。

回復期間終了時：雄では、300 mg/kg 群で脾臓重量が高値を示した。雌では、対照群と被験物質投与群で差は認められなかった。

13.12. 器官重量／体重比

器官重量／体重比（相対重量）を Table 12 および Appendix 11 に示した。

投与期間終了時：雄では、100 および 300 mg/kg 群で腎臓相対重量が高値を示した。その他、100 mg/kg 群で脳および肺相対重量が高値を示したが用量に対応しない変化であった。雌では、対照群と被験物質投与群で差は認められなかった。

回復期間終了時：雄では、300 mg/kg 群で脾臓相対重量が高値を示した。

その他、300 mg/kg 群で精巣上体相対重量、雌の肺相対重量が高値を示したが、投与期間終了時には認められなかった変化であることから、被験物質投与との関連は示唆されなかった。

13.13. 病理学検査

剖検所見を Table13 および Appendix12 に、組織所見を Table14～16 および Appendix13, 14 に示した。

投与期間終了時：剖検で対照群に比較して被験物質投与群で有意に増加した病変として、雌雄の 300 mg/kg 群で胃の肥厚が 5 例全例に、雄の 300 mg/kg 群で小腸の肥厚が 4 例に観察された。対照群に発生がなく被験物質投与群で発生した病変として、肺の褐色化が雌の 30 mg/kg 群で 1 例に、胃の赤色斑が雌の 300 mg/kg 群で 1 例に、小腸の憩室形成が雄の 30 mg/kg 群で 1 例に、腎臓では腎盂拡張が雄の 30 mg/kg 群で 1 例に、癒痕が雌の 300 mg/kg 群で 1 例に、子宮の内腔拡張が 30 および 300 mg/kg 群でそれぞれ 1 例に観察された。その他、観察された所見は、発生率において対照群と投与群間で明らかな差を示さなかった。

組織検査で対照群に比較して被験物質投与群で有意に増加した病変はなかった。対照群に発生が無く被験物質投与群で発生した病変として脾臓の色素沈着が雌の 300 mg/kg 群で 1 例に、肺では水腫が雄の 300 mg/kg 群で 1 例、気管支肺炎が雄の 300 mg/kg 群で 1 例、雌の 30 および 100 mg/kg 群で各 1 例に、細胞浸潤あるいは炎症性細胞浸潤が 300 mg/kg 群の雄で 2 例、雌で 1 例、気管支の再生および線毛消失が雄の 100 および 300 mg/kg 群で各 3 例、雌の 30, 100 および 300 mg/kg 群でそれぞれ 1, 1 および 2 例に観察された。気管においても再生および線毛消失が 30, 100 および 300 mg/kg 群の雄で 1, 3 および 3 例、雌で 1, 2 および 1 例に、細胞浸潤が雌の 30 mg/kg 群で 1 例に認められた。胃においては水腫が雌雄の 300 mg/kg 群の各 1 例に、腺腔拡張が雄の 30 および 300 mg/kg 群にそれぞれ 1 例、腺胃の糜爛が雌雄の 300 mg/kg 群で各 1 例に、細胞浸潤が雄の 300 mg/kg 群で 1 例に観察された。腎臓では好酸性小体が雄の 20, 100 および 300 mg/kg 群にそれぞれ 2, 1 および 1 例、リンパ球浸潤が雄の 20, 100 および 300 mg/kg 群に各 1 例、腎盂拡張が雄の 30 mg/kg 群の 2 例に認められた。子宮では血管拡張が 300 mg/kg 群の 1 例に、内腔拡張が 30 および 300 mg/kg 群でそれぞれ 4 および 1 例に観察された。一方、肝臓の脂肪化は 0, 30, 100 および 300 mg/kg 群の雄で 3, 3, 1 および 0 例、雌で 3, 3, 2 および 0 例に観察され、雌雄とも用量に対応して発生数の減少を示した。また、脾臓についてベルリンブルー染色を実施した結果、雄の対照群の 1

例を除く雌雄の全例で陽性であった。雌雄ともに 100 mg/kg 以下の群ではすべて軽度であったが、300 mg/kg 群では雄においては軽度が 3 例、中等度が 2 例、雌においては軽度が 4 例、中等度が 1 例であった。その他の諸所見は、発生率あるいは程度において対照群と投与群間で明らかな差を示さなかった。

回復期間終了時：剖検所見では、対照群に比較して 300 mg/kg 群で有意に増加した病変は観察されなかった。

組織検査では、対照群に比較して 300 mg/kg 群で有意に増加した病変は観察されなかった。対照群に発生が無く 300 mg/kg 群で発生した病変として、脾臓の色素沈着が雄の 300 mg/kg 群で 3 例に観察された。また、脾臓についてベルリンブルー染色を実施した結果、全例で陽性であった。雄では対照群の全例が軽度であったのに対し 300 mg/kg 群では軽度が 1 例、中等度が 4 例、雌では対照群で中等度が 2 例、高度が 3 例であったのに対し、300 mg/kg 群では全例が高度であった。

14. 考察および結論

ジイソシアナトトルエンはクッション材，断熱材，塗料，接着剤など各種ポリウレタン製品の原料として使用されている。また，ジイソシアナトトルエンは水と反応して速やかにトルエンジアミンに変化した後，ジイソシアナトトルエンと反応してポリウレタに変化することが知られている⁴⁾。この試験では，試験実施前に室温・遮光の条件下でコーンオイル中の被験物質が6時間安定であることを確認した。

一般状態の観察では，雌雄とも 100 および 300 mg/kg 群で流涎が認められた。流涎は，用量に対応して発現時期が早く，例数も多くなり，また程度も増強したが，回復期間の投与中止により症状は消失した。ジイソシアナトトルエンには粘膜刺激性のあることが報告されているので⁵⁾，この流涎は被験物質投与による変化と考えられた。

体重および摂餌量測定の結果，雌では被験物質投与の影響は認められなかった。雄の 100 および 300 mg/kg 群で投与 4 週の体重および投与 4 週間の体重増加量に低値傾向が認められた。これらの群で摂餌量に変化は認められなかったが，飼料効率の低値傾向または低値が認められ，後述する消化管および肝臓に対する影響に関連する変化と考えられた。雄の 300 mg/kg 群では回復 1 週にも体重の低値が認められたが，飼料効率の低値は認められず，回復 2 週間の体重増加量および平均飼料効率にも差は認められなかったことから，回復傾向が認められた。

血液学検査の結果，雄の 300 mg/kg 群で好中球数の増加による白血球数の高値および血小板数の高値傾向が認められ，回復期間終了時にも好中球数および血小板数の高値が認められた。好中球数および血小板数の高値は，肺に炎症浸潤が認められていることから被験物質による標的器官での炎症性反応を示唆する変化と考えられた。回復期間終了時に認められた好中球数および血小板数の高値は，投与期間終了時の測定値と比較して低い値を示しており，回復傾向が認められた。赤血球造血能に関連する変化として網赤血球率の高値が投与期間終了時に雄の 300 mg/kg 群および回復期間終了時に雌雄の 300 mg/kg 群で認められたが，血球数や造血器系臓器の組織像で異常は認められず，毒性学的意義の乏しい変化であった。その他，投与期間終了時に雄の 300 mg/kg 群で認められた有棘赤血球比率の高値および赤血球大小不同の増加傾向，雌の 300 mg/kg 群で認められた MCH の

高値，赤血球大小不同の増加傾向，回復期間終了時に雄の 300 mg/kg 群で認められた有棘赤血球比率の高値，赤血球大小不同の増加傾向，雌の 300 mg/kg 群で認められた MCV の高値および MCHC の低値は，ヘマトクリット値，ヘモグロビン量および赤血球数に変化はなかったことから，毒性学的意義はないと考えられた。

血液凝固能検査の結果，雌雄とも被験物質投与の影響は認められなかった。

血液生化学検査の結果，雌雄の 300 mg/kg 群で認められた総コレステロールの高値は，被験物質投与による肝臓への影響を示唆する変化と考えられた。総コレステロールの高値は，回復期間終了時には認められず，回復が認められた。同様に，肝臓への影響を示唆する変化として，雄の 100 および 300 mg/kg 群で ALT の高値および総蛋白の低値または低値傾向が，さらに 300 mg/kg 群でアルブミンの低値が認められたが，組織所見からは肝細胞の壊死など，関連する像は認められなかった。回復期間終了時には，総蛋白およびアルブミンの低値は回復を示した。

蛋白電気泳動検査の結果，雌の 300 mg/kg 群で認められた Alpha-1 分画の低値，アルブミン分画および A/G 比の高値は，血液生化学検査での総蛋白に変化は認められないことから，毒性学的意義はないと考えられた。

尿検査の結果，雌雄とも被験物質投与の影響は認められなかった。

器官重量測定の結果，雄では 300 mg/kg 群で回復期間終了時に認められた脾臓重量および脾臓相対重量の高値は，脾臓の組織検査で対応する変化が認められたことから，被験物質投与による影響と判断された。また，雄の 100 および 300 mg/kg 群で腎臓相対重量の高値が認められたが，いずれも対応する器官の剖検所見または組織所見に変化が認められないことから，被験物質投与との関連は示唆されなかった。回復期間終了時に雌の 300 mg/kg 群で認められた肺相対重量の高値は，投与期間終了時には認められなかった変化であることから，被験物質投与との関連は示唆されなかった。

病理学検査の結果，投与期間終了時において被験物質投与による影響が示唆される病変として，剖検所見では胃の肥厚が雌雄の 300 mg/kg 群で，小腸の肥厚が雄の 300 mg/kg 群で観察されたが，組織所見ではそれらを裏づける変化は観察されなかった。組織所見では，脾臓，肺，気管，胃および

肝臓で被験物質投与によると考えられる変化が観察された。脾臓では H.E. 染色標本にて、投与期間終了時解剖動物の雌の 300 mg/kg 群、回復期間終了時解剖動物の雌雄の 300 mg/kg 群で色素沈着が増加し、ベルリンブルー陽性結果からヘモジデリンであることが示唆された。さらにベルリンブルー染色標本では投与期間終了時および回復期間終了時解剖動物の雌雄の 300 mg/kg 群で程度が増強する傾向にあり、特に雄においては回復期間終了時解剖動物の方が対照群との程度の差がより明確になる傾向が認められた。この色素がヘモジデリンと同定されたことから、被験物質投与によって赤血球に何らかの障害を及ぼし、溶血を誘発したものと考えられた。しかし、血液学検査結果や造血器系臓器の組織像では急激な溶血やこれに引き続く造血亢進を示す結果は認められていないことから、この赤血球の障害は急激な溶血にまで到らない、赤血球の寿命が短縮する程度の比較的軽度なものと考えられる。また、回復期間終了時解剖動物の群間比較において程度の差がさらに明瞭になっていたことから、障害された赤血球の破壊と脾臓でのヘモジデリン沈着は投与期間から回復期間にかけて緩慢に進行したものと推察される。なお、ジイソシアナトトルエンは水の存在下では加水分解を受けトルエンジアミンに変化しやすく⁴⁾、この物質はメトヘモグロビン血症を誘発する芳香族アミンのひとつであることから、この分解産物が赤血球障害の一因となったことも考えられる。肺では、気管支肺炎が雄の 300 mg/kg 群、雌の 30 および 100 mg/kg 群に観察された。また肺の気管支上皮の再生像および線毛消失が雄では 100 mg/kg 以上の群で、雌では 30 mg/kg 以上の群で観察され、さらに気管においても同様の変化が雌雄ともに 30 mg/kg 以上の群で観察された。これらの病変分布は気管支の中でも末梢にあたる終末細気管支や呼吸細気管支には観察されず、むしろ小葉間気管支や気管などの上部気道で認められたこと、個体差があること、低用量でも少数例に発生することを特徴としていた。なお、NTP で行われたジイソシアナトトルエンの F344 ラットを用いた 13 週間の強制経口投与試験では mucoid bronchopneumonia の発生が報告されており⁶⁾、さらにヒトでは経気道曝露により喘息などを引き起こすことが知られている⁷⁾が、CD ラットに 4 週間の経口投与を行った本試験ではそれらに関連する所見は観察されなかった。気管および気管支上皮に認められた変化は気道の末梢部には認められないことから、咽頭部を介した被験物質あるいはその分解産物による直接刺激性の障害像と考えられる。また、腺胃の糜爛が 300 mg/kg 群の雌雄の各 1 例に観察されているが、被験物質が粘膜刺激性を有する物質であることから、発生数は少ないながらも被験物質の直接的な影響の可能性も考えられる。一方、肝臓の脂肪化は雌雄ともに

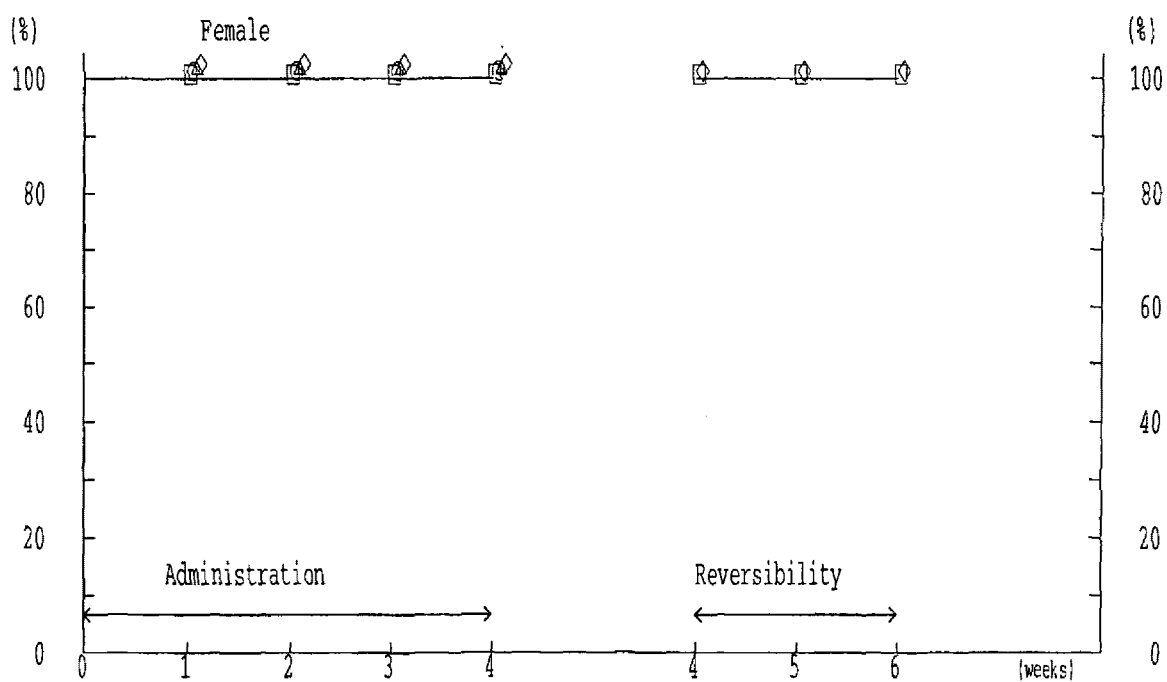
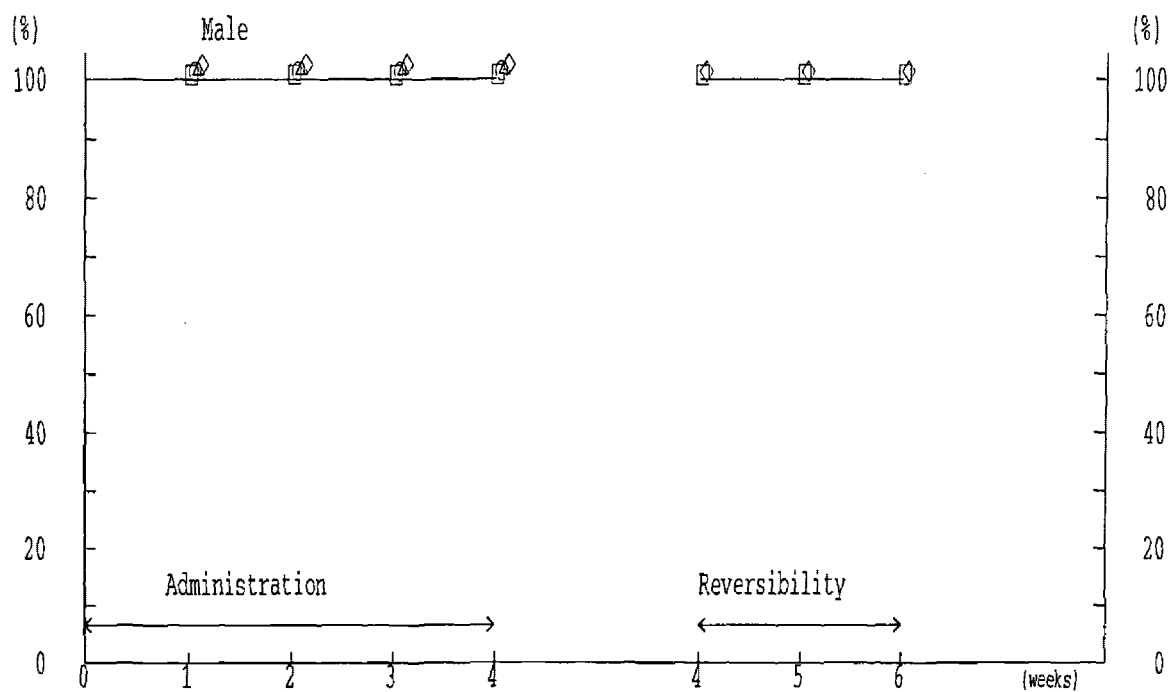
300 mg/kg 群で発生数の減少を示したが、肝細胞の肥大や退行性変化などは認められず、機能的変化と考えられた。脾臓を除く肺、気管、胃、小腸および肝臓でみられた被験物質の影響を示唆する所見は回復期間終了時にはいずれも観察されず可逆性変化であることが示唆された。その他観察された諸変化は自然発生病変と考えられる。

以上の結果、ジイソシアナトトルエンの標的器官は脾臓、肺、気管、胃、小腸および肝臓と判断された。30 mg/kg 群では雌雄とも無影響量が確認できなかったため、NOELは雌雄とも30 mg/kg 未満と判断された。

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) Timchalk, C., Smith, F. A. and Bartels, M. J.: Toxicol Appl Pharmacol, 124, 181-190 (1994)
- 5) Kennedy, A. L., Stock, M. F. et al.: Toxicol Appl Pharmacol, 100, 2, p 280-292 (1989)
- 6) U. S. Department of health and human services, Public health service, "National Toxicology Program Technical Report Series," No. 251, National Institutes of Health, pp. 1-194 (1986)
- 7) Weil, H., Butcher, B., Dharmarajan, V., Glindmeyer, H., Jones, R., Carr, J., O'Neill, C., Salvaggio, J., Respiratory and immunologic evaluation of isocyanate exposure in a new manufacturing plant. DHHS (NIOSH) Publication No. 81-125, Division of Respiratory Disease Studies, Morgantown, W.Va. (1981)

F i g u r e s



Exp. No. 4202(115-120)

Dose level	(mg/kg)
□	0
○	30
△	100
◇	300

Figure 1. Survival ratio

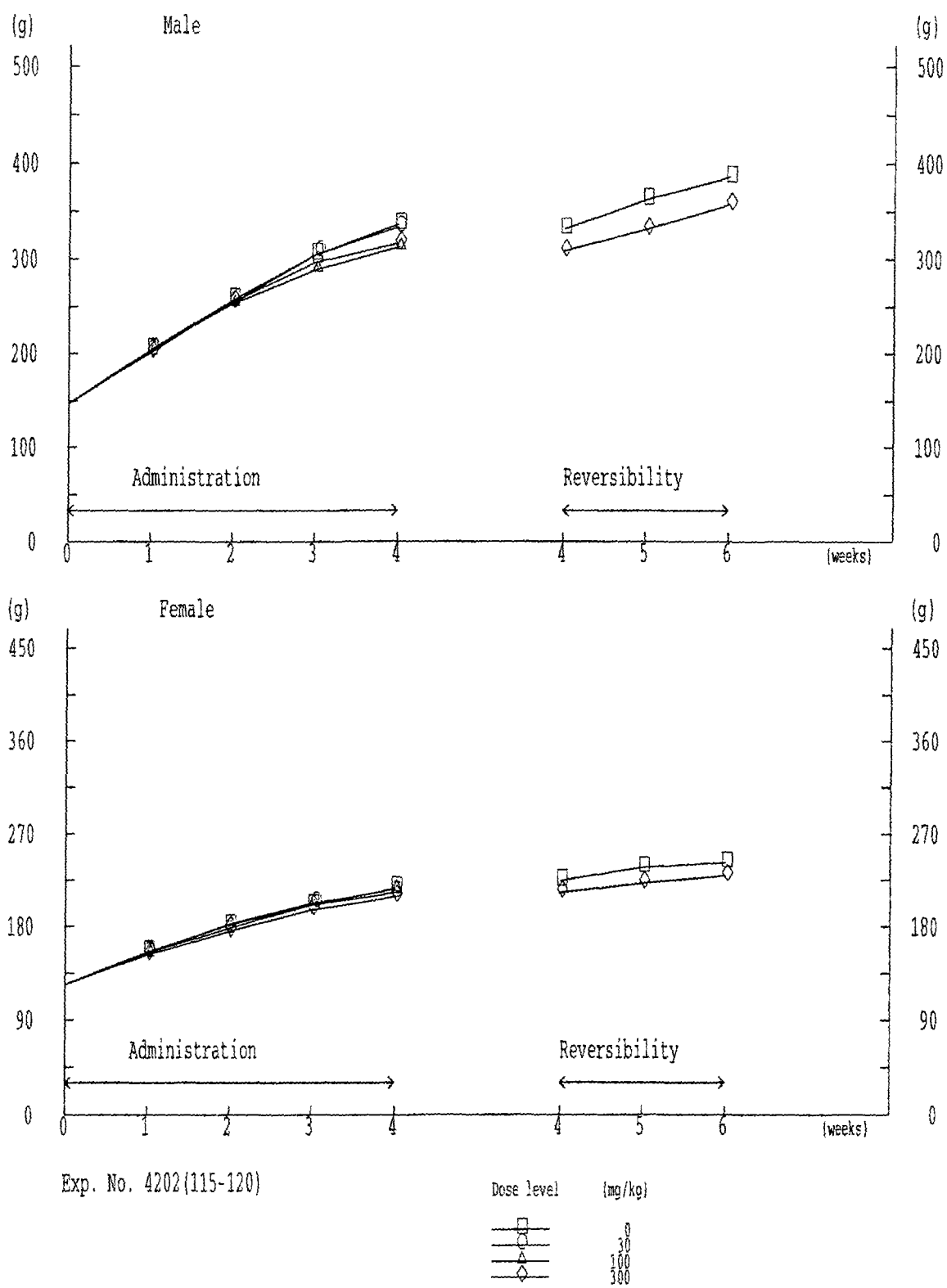


Figure 2. Body weight

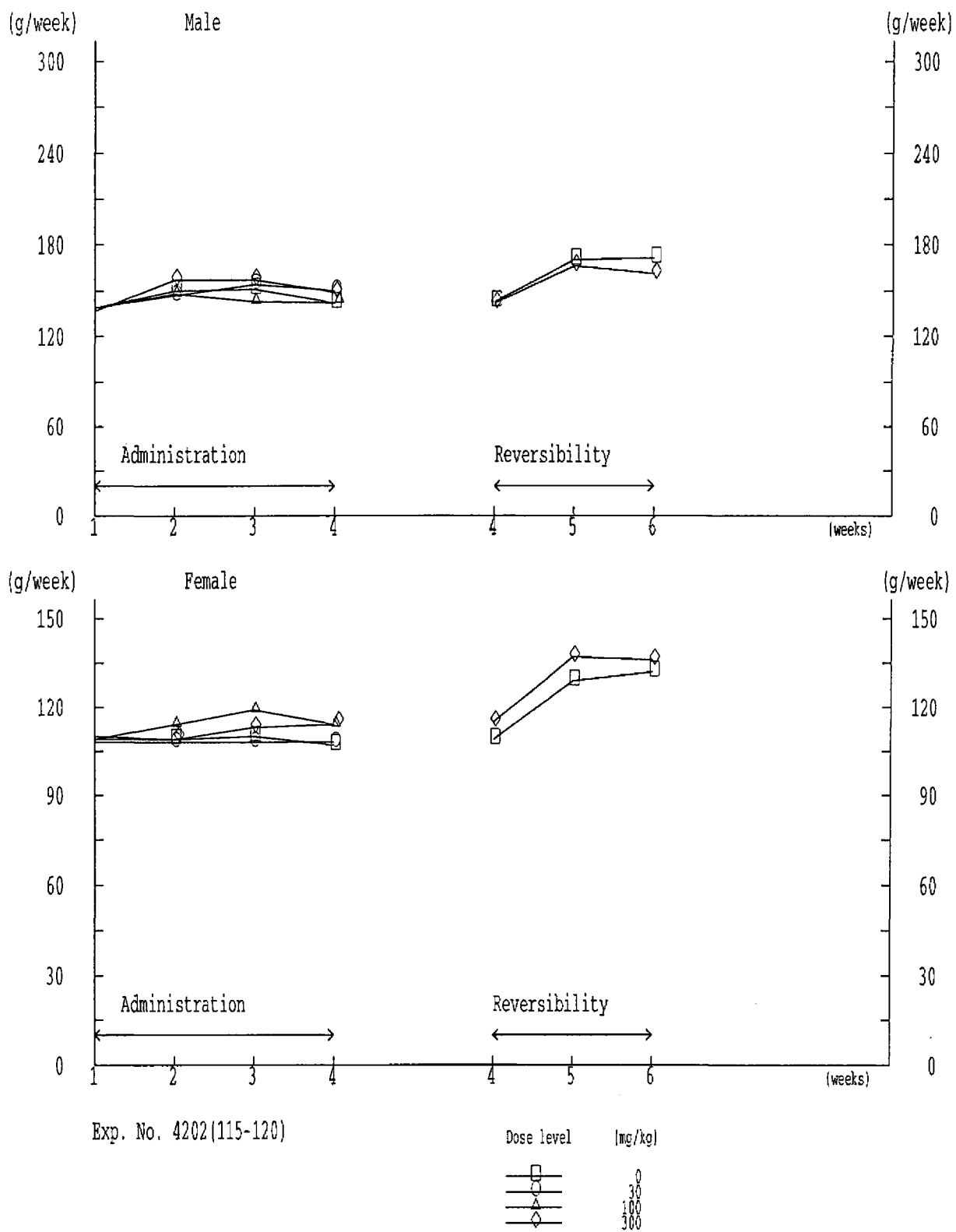


Figure 3. Food consumption

T a b l e s

Table 1. Survival and mortality

Exp. No. 4202 (115-120)

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
	30	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	100	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	300	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
Female	0	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	30	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	100	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	300	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0

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. 4202 (115-120)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment			Mortality (%)
		4	5	6	
Male	0	5/5	5/5	5/5	0.0
	300	5/5	5/5	5/5	0.0
Female	0	5/5	5/5	5/5	0.0
	300	5/5	5/5	5/5	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. 4202 (115-120)

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
	30	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	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
	300	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	5/10	7/10	3/10	4/10	2/10	8/10	6/10	8/10	0
salivation	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
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	5	3	7	6	8	2	4	2	10

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4202 (115-120)

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
	30	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	5/5	3/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	4/5	3/5	4/5	5/5	4/5	5/5	2
	300	7/10	1/10	3/10	5/10	5/10	6/10	5/10	3/10	0/10	5/10	3/10	3/10	3/10	5/10	0
salivation	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
	100	0	2	1	0	0	0	0	1	1	2	1	0	1	0	3
	300	3	9	7	5	5	4	5	7	10	5	7	7	7	5	10

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4202 (115-120)

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
	30	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	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
	300	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	5/10	6/10	3/10	4/10	2/10	8/10	7/10	9/10	1
salivation	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
	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	300	0	0	0	0	0	0	5	4	7	6	8	2	3	1	9

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4202 (115-120)

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
	30	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	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	4/5	4/5	5/5	5/5	5/5	2
	300	8/10	1/10	4/10	5/10	6/10	4/10	5/10	4/10	3/10	5/10	3/10	4/10	6/10	7/10	0
salivation	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
	100	0	1	1	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	3
	300	2	9	6	5	4	6	5	6	7	5	7	6	4	3	10

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4202 (115-120)

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
	300	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4202 (115-120)

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
	300	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5

Table 3. Body weight

Exp. No. 4202 (115-120)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 0	1	2	3	4
Male	0	147 ± 5	204 ± 7	257 ± 15	304 ± 22N	336 ± 26
	30	147 ± 6	203 ± 11	254 ± 16	304 ± 30	333 ± 34
	100	147 ± 5	204 ± 8	253 ± 11	288 ± 12	312 ± 13
	300	147 ± 3	201 ± 7	255 ± 12	296 ± 10	316 ± 20
Female	0	124 ± 4	156 ± 10	181 ± 10	201 ± 11	217 ± 14
	30	124 ± 4	155 ± 10	178 ± 12	201 ± 15	213 ± 14
	100	124 ± 5	155 ± 12	182 ± 16	203 ± 24	216 ± 28
	300	124 ± 5	153 ± 9	175 ± 13	196 ± 14	209 ± 19

Mean ± S.D.

Significant difference from control group;

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

N: Non parametric analysis

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 4202 (115-120)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Gain (0 → 4)
Male	0	189 ± 22
	30	186 ± 29
	100	165 ± 14
	300	169 ± 18
Female	0	94 ± 11
	30	88 ± 12
	100	92 ± 23
	300	86 ± 16

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

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 4202 (115-120)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 4	5	6	Gain (4 → 6)
Male	0	331 ± 23	362 ± 30	385 ± 35	54 ± 12
	300	308 ± 20	331 ± 14*	357 ± 19	49 ± 24
Female	0	224 ± 16	237 ± 17	242 ± 20	18 ± 10
	300	213 ± 18	222 ± 20	229 ± 22	16 ± 11

Mean ± S.D.

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

Table 4. Food consumption

Exp. No. 4202 (115-120)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Total (0 → 4)
Male	0	139 ± 10	150 ± 15	151 ± 20N	142 ± 15	582 ± 57
	30	139 ± 16	147 ± 18	154 ± 28	150 ± 37	591 ± 96
	100	139 ± 8	148 ± 8	143 ± 18	142 ± 12	571 ± 28
	300	137 ± 9	157 ± 11	157 ± 8	149 ± 16	600 ± 39
Female	0	109 ± 11	109 ± 11	110 ± 14	107 ± 15	434 ± 46
	30	108 ± 9	108 ± 10	108 ± 7	108 ± 4	433 ± 28
	100	109 ± 11	114 ± 7	119 ± 9	114 ± 11	457 ± 34
	300	110 ± 12	109 ± 16	113 ± 9	114 ± 10	446 ± 34

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 4. -continued Food consumption

Exp. No. 4202 (115-120)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 4	5	6	Total (5 → 6)
Male	0	143 ± 15	170 ± 21	171 ± 20	341 ± 41
	300	142 ± 12	166 ± 17	161 ± 16	327 ± 32
Female	0	109 ± 20	129 ± 19	132 ± 20	262 ± 38
	300	115 ± 9	137 ± 10	136 ± 7	273 ± 17

Mean ± S.D.

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

Table 5. Food efficiency

Exp. No. 4202 (115-120)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Mean (0 → 4)
Male	0	40.9 ± 3.2	35.5 ± 3.6	31.0 ± 2.9	22.5 ± 3.6	32.5 ± 2.4
	30	40.2 ± 2.1	34.6 ± 4.1	31.8 ± 6.0	20.1 ± 3.9	31.6 ± 1.4
	100	41.1 ± 4.0	33.2 ± 1.7	23.8 ± 7.8*	16.9 ± 4.7	28.9 ± 2.1**
	300	39.8 ± 2.7	33.9 ± 3.6	26.6 ± 4.9	12.4 ± 7.5**	28.1 ± 1.9**
Female	0	29.7 ± 4.7	22.8 ± 4.6	18.2 ± 5.6	15.0 ± 4.2	21.6 ± 2.0
	30	28.7 ± 5.1	21.3 ± 3.5	20.7 ± 2.5	10.9 ± 4.5	20.4 ± 2.3
	100	27.6 ± 4.1	23.6 ± 6.4	17.3 ± 7.6	11.8 ± 5.0	20.0 ± 4.0
	300	26.4 ± 3.2	20.0 ± 6.1	18.9 ± 3.9	11.4 ± 5.7	19.2 ± 3.0

Mean ± S.D.

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

Table 5. -continued Food efficiency

Exp. No. 4202 (115-120)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 4	5	6	Mean (5 → 6)
Male	0	22.3 ± 4.5	18.3 ± 2.1N	13.4 ± 1.9	15.8 ± 1.7N
	300	8.2 ± 7.1**	13.4 ± 8.3	15.5 ± 4.3	14.5 ± 6.2
Female	0	15.5 ± 5.4	10.3 ± 9.0	3.7 ± 4.8	7.0 ± 3.7
	300	12.6 ± 5.7	6.2 ± 4.0	5.2 ± 4.3	5.7 ± 3.9

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. 4202 (115-120)

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	46.8 $\pm$ 0.5	15.2 $\pm$ 0.2	7.87 $\pm$ 0.12	59.4 $\pm$ 1.1	19.3 $\pm$ 0.4	32.5 $\pm$ 0.2N
	30	5	47.0 $\pm$ 1.3	15.4 $\pm$ 0.4	7.86 $\pm$ 0.29	59.8 $\pm$ 1.2	19.6 $\pm$ 0.4	32.7 $\pm$ 0.1
	100	5	48.0 $\pm$ 2.3	15.7 $\pm$ 0.6	8.02 $\pm$ 0.31	59.9 $\pm$ 3.0	19.6 $\pm$ 0.5	32.8 $\pm$ 0.8
	300	5	44.5 $\pm$ 2.1	14.8 $\pm$ 0.7	7.52 $\pm$ 0.39	59.2 $\pm$ 1.7	19.6 $\pm$ 0.7	33.2 $\pm$ 0.8
Female	0	5	44.5 $\pm$ 1.2	15.0 $\pm$ 0.4	7.82 $\pm$ 0.26	57.0 $\pm$ 1.3	19.2 $\pm$ 0.3N	33.7 $\pm$ 0.3
	30	5	45.8 $\pm$ 1.7	15.3 $\pm$ 0.7	7.80 $\pm$ 0.39	58.7 $\pm$ 1.6	19.6 $\pm$ 0.6	33.4 $\pm$ 0.3
	100	5	43.4 $\pm$ 0.6	14.8 $\pm$ 0.5	7.40 $\pm$ 0.26*	58.7 $\pm$ 2.6	20.0 $\pm$ 1.0	34.0 $\pm$ 0.8
	300	5	43.9 $\pm$ 1.1	15.0 $\pm$ 0.4	7.56 $\pm$ 0.22	58.1 $\pm$ 0.7	19.8 $\pm$ 0.2*	34.1 $\pm$ 0.6

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. 4202 (115-120)

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 NEUT	leukocyte LYMPH	counts (%) MONO	EOSN	BASO	LUC
Male	0	5	1221 $\pm$ 120	10.1 $\pm$ 2.7	12 $\pm$ 3	85 $\pm$ 2N	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	30	5	1210 $\pm$ 151	9.7 $\pm$ 2.7	15 $\pm$ 2	82 $\pm$ 2	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	100	5	1319 $\pm$ 159	12.4 $\pm$ 1.4	13 $\pm$ 6	84 $\pm$ 7	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	300	5	1371 $\pm$ 340	14.2 $\pm$ 1.4*	17 $\pm$ 8	79 $\pm$ 8	2 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
Female	0	5	1231 $\pm$ 145	7.3 $\pm$ 2.0	11 $\pm$ 3	86 $\pm$ 3	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	30	5	1246 $\pm$ 109	7.5 $\pm$ 1.1	16 $\pm$ 8	81 $\pm$ 8	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
	100	5	1290 $\pm$ 157	6.3 $\pm$ 2.5	18 $\pm$ 4	80 $\pm$ 5	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
	300	5	1378 $\pm$ 124	7.3 $\pm$ 2.3	16 $\pm$ 4	81 $\pm$ 5	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1

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. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	NEUT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	LYMPH ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	MONO ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	EOSN ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	BASO ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	L.Unstained cell ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
Male	0	5	1.1 $\pm$ 0.2N	8.6 $\pm$ 2.4	0.2 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1N	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0
	30	5	1.4 $\pm$ 0.3	8.0 $\pm$ 2.3	0.2 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0
	100	5	1.6 $\pm$ 0.6	10.5 $\pm$ 1.9	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0
	300	5	2.5 $\pm$ 1.3*	11.1 $\pm$ 1.0	0.3 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.1	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.1
Female	0	5	0.7 $\pm$ 0.2	6.3 $\pm$ 1.9	0.1 $\pm$ 0.1N	0.1 $\pm$ 0.1N	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.1
	30	5	1.2 $\pm$ 0.6	6.1 $\pm$ 1.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.1
	100	5	1.1 $\pm$ 0.6	5.0 $\pm$ 2.0	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.1
	300	5	1.1 $\pm$ 0.3	5.9 $\pm$ 2.0	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.1

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. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Reticulocyte (‰)
Male	0	5	25 ± 6
	30	5	24 ± 5
	100	5	25 ± 5
	300	5	41 ± 16*
Female	0	5	16 ± 4
	30	5	21 ± 5
	100	5	19 ± 8
	300	5	22 ± 6

Mean ± S.D.

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Anisocytosis					Polychromatosis					echinocyte (%)
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	
Male	0	5	4	1				5					20.5 ± 15.7N
	30	5	5					5					22.1 ± 7.4
	100	5	4		1			5					39.5 ± 28.8
	300	5		1	4			4		1			59.3 ± 5.7*
Female	0	5	5					5					20.2 ± 16.4
	30	5	5					5					22.3 ± 16.3
	100	5	4	1				5					54.3 ± 41.4
	300	5	2	2	1			5					50.4 ± 24.3

Mean ± 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. 4202 (115-120)

Week: 6

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	45.6 $\pm$ 2.3	15.6 $\pm$ 0.5	8.08 $\pm$ 0.43	56.4 $\pm$ 1.2	19.4 $\pm$ 0.6	34.3 $\pm$ 0.7
	300	5	44.1 $\pm$ 1.1	15.2 $\pm$ 0.4	7.83 $\pm$ 0.42	56.3 $\pm$ 2.1	19.4 $\pm$ 0.6	34.4 $\pm$ 0.5
Female	0	5	42.3 $\pm$ 0.9	15.2 $\pm$ 0.5	7.68 $\pm$ 0.39	55.1 $\pm$ 2.1	19.8 $\pm$ 0.6	36.0 $\pm$ 1.0
	300	5	42.9 $\pm$ 1.1	15.1 $\pm$ 0.4	7.51 $\pm$ 0.31	57.1 $\pm$ 1.0*	20.1 $\pm$ 0.5	35.1 $\pm$ 0.4*

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 4202 (115-120)

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	1026 $\pm$ 28N	12.2 $\pm$ 2.8	8 $\pm$ 1N	89 $\pm$ 1N	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	300	5	1237 $\pm$ 107**	11.7 $\pm$ 1.7	13 $\pm$ 3*	84 $\pm$ 4*	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
Female	0	5	1135 $\pm$ 55	8.5 $\pm$ 2.4	12 $\pm$ 3	84 $\pm$ 3	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	300	5	1182 $\pm$ 57	9.0 $\pm$ 2.8	13 $\pm$ 6	83 $\pm$ 6	2 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	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; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$

N: Non parametric analysis

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	NEUT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	LYMPH ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	MONO ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	EOSN ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	BASO ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	L.Unstained cell ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
Male	0	5	1.0 $\pm$ 0.2	10.9 $\pm$ 2.4	0.2 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0N	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0
	300	5	1.5 $\pm$ 0.5*	9.8 $\pm$ 1.4	0.2 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.1
Female	0	5	1.1 $\pm$ 0.5	7.1 $\pm$ 2.0	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0
	300	5	1.2 $\pm$ 0.6	7.5 $\pm$ 2.6	0.1 $\pm$ 0.1	0.1 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.0

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. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Reticulocyte (%)
Male	0	5	22 ± 5
	300	5	36 ± 7**
Female	0	5	19 ± 2
	300	5	32 ± 6**

Mean ± S.D.

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Anisocytosis					Polychromatosis					echinocyte (%)
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	
Male	0	5	5					5					6.6 ± 4.5N
	300	5				3	2	5					34.6 ± 14.7**
Female	0	5	5					5					20.9 ± 25.4
	300	5	2	3				5					40.9 ± 20.0

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 7. Coagulation

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dL)
Male	0	5	14.1 ± 0.8	26.8 ± 1.1N	212 ± 16
	30	5	15.0 ± 1.9	27.7 ± 2.0	238 ± 44
	100	5	14.7 ± 0.6	26.7 ± 2.6	222 ± 22
	300	5	13.9 ± 1.2	27.9 ± 5.1	240 ± 30
Female	0	5	14.3 ± 0.7	22.7 ± 2.5N	176 ± 4N
	30	5	14.2 ± 0.5	23.0 ± 0.7	191 ± 31
	100	5	14.5 ± 1.1	22.0 ± 0.8	175 ± 29
	300	5	14.2 ± 0.7	21.8 ± 1.1	162 ± 14

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. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dL)
Male	0	5	15.0 ± 0.3	27.0 ± 0.9	197 ± 17
	300	5	14.7 ± 0.6	27.8 ± 1.6	190 ± 10
Female	0	5	14.5 ± 0.2	23.4 ± 1.3	157 ± 9
	300	5	14.5 ± 0.3	22.2 ± 0.9	154 ± 9

Mean ± S.D.

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

Table 8. Blood chemistry

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dL)	T.cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
Male	0	5	133 ± 9	50 ± 10N	27.5 ± 4.7
	30	5	144 ± 20	51 ± 2	36.0 ± 7.3
	100	5	127 ± 11	53 ± 7	35.8 ± 9.8
	300	5	128 ± 15	71 ± 16*	37.7 ± 16.0
Female	0	5	126 ± 6	53 ± 18	13.5 ± 5.8N
	30	5	134 ± 17	58 ± 10	22.1 ± 21.5
	100	5	120 ± 20	63 ± 10	15.2 ± 11.8
	300	5	118 ± 17	72 ± 10*	13.9 ± 3.0

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. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	T.bilirubin (mg/dL)	T.protein (g/dL)	Albumin (g/dL)
Male	0	5	9.3 ± 1.4	0.23 ± 0.03	0.03 ± 0.00	5.73 ± 0.13	3.45 ± 0.06
	30	5	11.0 ± 1.5	0.22 ± 0.02	0.04 ± 0.01	5.62 ± 0.15	3.37 ± 0.07
	100	5	11.4 ± 1.1*	0.21 ± 0.02	0.03 ± 0.00	5.53 ± 0.14	3.37 ± 0.08
	300	5	10.7 ± 1.6	0.23 ± 0.03	0.05 ± 0.02	5.29 ± 0.14**	3.18 ± 0.08**
Female	0	5	14.3 ± 1.3	0.28 ± 0.02	0.03 ± 0.01	5.62 ± 0.32	3.47 ± 0.25
	30	5	13.5 ± 2.2	0.23 ± 0.04	0.03 ± 0.02	5.68 ± 0.24	3.58 ± 0.16
	100	5	14.8 ± 3.3	0.31 ± 0.05	0.04 ± 0.01	5.78 ± 0.22	3.63 ± 0.16
	300	5	16.5 ± 2.1	0.29 ± 0.05	0.04 ± 0.01	5.59 ± 0.09	3.52 ± 0.13

Mean ± S.D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)	Calcium (mg/dL)	I. phosphorus (mg/dL)
Male	0	5	142.2 ± 1.1	4.53 ± 0.21	106.3 ± 0.6	9.86 ± 0.36	8.10 ± 0.40
	30	5	141.6 ± 1.1	4.63 ± 0.15	106.3 ± 1.4	9.72 ± 0.24	8.07 ± 0.18
	100	5	142.1 ± 1.2	4.68 ± 0.51	107.2 ± 1.7	9.79 ± 0.18	8.12 ± 0.50
	300	5	141.9 ± 0.7	4.75 ± 0.41	106.9 ± 1.2	9.74 ± 0.22	8.47 ± 0.23
Female	0	5	141.6 ± 0.8	4.58 ± 0.27	109.3 ± 1.3	9.69 ± 0.25N	6.11 ± 0.63
	30	5	140.9 ± 0.5	4.26 ± 0.23	107.7 ± 2.2	9.77 ± 0.04	5.98 ± 0.65
	100	5	141.5 ± 0.8	4.47 ± 0.23	108.9 ± 1.0	9.89 ± 0.29	6.64 ± 0.66
	300	5	141.9 ± 1.0	4.25 ± 0.24	109.1 ± 1.6	9.78 ± 0.12	6.34 ± 1.05

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. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	Gamma-GTP (U/L)	P.cholinesterase (U/L)
Male	0	5	81 ± 12	26 ± 2	724 ± 226	0.5 ± 0.1N	51 ± 4
	30	5	79 ± 10	25 ± 1	747 ± 85	0.5 ± 0.1	50 ± 13
	100	5	76 ± 9	31 ± 2*	775 ± 191	0.5 ± 0.1	43 ± 9
	300	5	84 ± 8	33 ± 4**	735 ± 105	0.6 ± 0.3	65 ± 16
Female	0	5	73 ± 9	20 ± 2	482 ± 146	0.7 ± 0.2	223 ± 68
	30	5	63 ± 10	21 ± 4	470 ± 83	0.5 ± 0.2	333 ± 60*
	100	5	81 ± 19	24 ± 4	500 ± 109	0.6 ± 0.1	306 ± 46
	300	5	74 ± 6	24 ± 3	430 ± 56	0.5 ± 0.2	228 ± 65

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. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dL)	T.cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
Male	0	5	160 ± 10	47 ± 8	36.3 ± 14.6
	300	5	150 ± 10	45 ± 6	28.1 ± 12.1
Female	0	5	129 ± 18	69 ± 16	20.3 ± 10.3
	300	5	126 ± 14	63 ± 7	14.8 ± 8.4

Mean ± S.D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	T.bilirubin (mg/dL)	T.protein (g/dL)	Albumin (g/dL)
Male	0	5	13.5 ± 1.6	0.23 ± 0.02	0.05 ± 0.02	5.69 ± 0.12	3.35 ± 0.15
	300	5	12.9 ± 1.9	0.24 ± 0.03	0.06 ± 0.01*	5.63 ± 0.23	3.31 ± 0.14
Female	0	5	16.8 ± 3.4	0.28 ± 0.02	0.08 ± 0.04N	5.90 ± 0.17	3.66 ± 0.15
	300	5	14.9 ± 1.3	0.29 ± 0.04	0.06 ± 0.01	5.79 ± 0.14	3.48 ± 0.14*

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. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)	Calcium (mg/dL)	I. phosphorus (mg/dL)
Male	0	5	144.2 ± 1.0	4.55 ± 0.22	106.8 ± 0.7	9.84 ± 0.31	7.58 ± 0.35
	300	5	144.3 ± 0.7	4.54 ± 0.34	107.1 ± 1.7	9.49 ± 0.14*	7.30 ± 0.30
Female	0	5	143.5 ± 2.0	4.77 ± 0.49	107.8 ± 1.6	9.74 ± 0.16	6.03 ± 0.74
	300	5	143.5 ± 0.8	4.50 ± 0.43	110.7 ± 2.8*	9.55 ± 0.19	5.83 ± 0.75

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	Gamma-GTP (U/L)	P.cholinesterase (U/L)
Male	0	5	74 ± 7	28 ± 4	645 ± 147	0.4 ± 0.1	59 ± 24
	300	5	81 ± 3*	33 ± 3*	522 ± 50	0.3 ± 0.1	43 ± 12
Female	0	5	72 ± 20	24 ± 5N	280 ± 35	0.6 ± 0.1	387 ± 109
	300	5	82 ± 17	30 ± 15	396 ± 82**	0.6 ± 0.1	340 ± 192

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 9. Electrophoresis

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Albumin (%)	Alpha-1 (%)	Alpha-2 (%)	Beta (%)	Gamma (%)	A/G
Male	0	5	48.3 ± 5.2	22.8 ± 2.3	9.2 ± 1.4	16.4 ± 1.8	3.3 ± 0.7	0.95 ± 0.18
	30	5	47.6 ± 5.1	21.9 ± 2.6	9.5 ± 0.8	17.4 ± 2.5	3.5 ± 0.9	0.92 ± 0.19
	100	5	50.0 ± 2.5	21.6 ± 1.2	9.1 ± 0.7	16.0 ± 0.7	3.3 ± 0.3	1.00 ± 0.10
	300	5	49.7 ± 2.5	20.1 ± 2.2	9.6 ± 0.5	16.7 ± 0.8	3.9 ± 0.4	0.99 ± 0.09
Female	0	5	54.0 ± 0.8	19.2 ± 0.9	7.9 ± 0.3	14.6 ± 0.9	4.4 ± 0.9	1.17 ± 0.04
	30	5	55.4 ± 1.5	18.1 ± 1.2	8.4 ± 0.9	14.5 ± 0.5	3.7 ± 0.5	1.24 ± 0.08
	100	5	55.9 ± 1.6	17.6 ± 0.6	8.1 ± 0.8	13.7 ± 0.7	4.6 ± 1.0	1.27 ± 0.08
	300	5	56.9 ± 2.1*	15.9 ± 1.5**	7.5 ± 0.8	14.7 ± 0.4	5.0 ± 0.7	1.32 ± 0.11*

Mean ± S.D.

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

Table 9. -continued Electrophoresis

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Albumin (%)	Alpha-1 (%)	Alpha-2 (%)	Beta (%)	Gamma (%)	A/G
Male	0	5	49.4 ± 1.8	22.0 ± 1.2	8.8 ± 0.4	16.1 ± 0.7	3.6 ± 0.4	0.98 ± 0.07
	300	5	49.7 ± 1.6	20.2 ± 1.7*	8.6 ± 0.5	17.2 ± 0.5**	4.4 ± 1.0	0.99 ± 0.07
Female	0	5	53.9 ± 2.0	16.9 ± 1.9	8.7 ± 0.6	14.9 ± 1.1	5.6 ± 1.0	1.17 ± 0.10
	300	5	54.2 ± 1.8	16.7 ± 2.2	8.7 ± 1.0	15.3 ± 0.4	5.2 ± 1.0	1.18 ± 0.08

Mean ± S.D.

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

Table 10. Urinalysis

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (mL)	Specific gravity
Male	0	5	9 ± 2N	1.071 ± 0.012
	30	5	14 ± 9	1.048 ± 0.031
	100	5	8 ± 3	1.070 ± 0.019
	300	5	9 ± 2	1.077 ± 0.011
Female	0	5	9 ± 4	1.058 ± 0.011
	30	5	10 ± 6	1.064 ± 0.023
	100	5	9 ± 4	1.065 ± 0.015
	300	5	9 ± 3	1.064 ± 0.021

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

Table 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of 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	3	2																5			4	1					
	30	5	4	1															1	4		4	1						
	100	5	4	1												1	1		1	2		5							
	300	5	3	2													1		3	1		3	1			1			
Female	0	5	4	1														1	2	1	1		5						
	30	5	3	2														1		2	2		4	1					
	100	5	3	2												1				4		3	2						
	300	5	2	3															1	1	3		3	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 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of 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	1		4				5							1	3	1
	30	5		1	4				5							1	2	2
	100	5		2	3				5							2	2	1
	300	5		1	3	1			3	2							3	2
Female	0	5	1	2	2				5							2	1	2
	30	5		3	2				3	2							1	4
	100	5	1	4					5							1		4
	300	5		5					4	1						1		4

Table 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

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

Table 10. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 4202 (115-120)

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	5			5			5			5		5		3	2	1	4
	30	5	5			5			5			5		5		4	1	4	1
	100	5	5			5			5			5		5		4	1		5
	300	5	5			5			5			5		5		5		1	4
Female	0	5	5			5			5			5		5		5		1	4
	30	5	5			5			5			5		5		5		1	4
	100	5	5			5			5			5		5		5		1	4
	300	5	5			5			5			5		5		5		2	3

others : Crystals

Table 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (mL)	Specific gravity
Male	0	5	18 ± 4	1.054 ± 0.005N
	300	5	20 ± 5	1.043 ± 0.019
Female	0	5	10 ± 4	1.061 ± 0.014
	300	5	17 ± 10	1.053 ± 0.015

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of 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		5					
	300	5	5																1	4		5					
Female	0	5	5															1		3	1		2	3			
	300	5	5															1	1	1	2		4	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 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of 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									5
	300	5	1	1	3				5					1		2	2	
Female	0	5			5				4	1								3 2
	300	5	4	1					5					2	2			1

Table 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

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

Table 10. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 4202 (115-120)

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	5	5
	300	5	5	5	5	5	5	5	1 4
Female	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	300	5	5	5	5	5	5	5	1 4

others : Crystals

Table 11. Organ weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Lungs (g)	Liver (g)
Male	0	5	341 ± 30	2.07 ± 0.05	1.11 ± 0.11	1.28 ± 0.12	9.86 ± 1.24
	30	5	333 ± 34	2.05 ± 0.05	1.08 ± 0.13	1.32 ± 0.19	10.08 ± 1.23
	100	5	312 ± 13	2.12 ± 0.12	1.07 ± 0.06	1.37 ± 0.25	9.60 ± 0.56
	300	5	323 ± 20	2.08 ± 0.09	1.09 ± 0.11	1.31 ± 0.10	9.81 ± 0.74
Female	0	5	211 ± 8	1.96 ± 0.08	0.73 ± 0.06	0.97 ± 0.07	6.10 ± 0.53
	30	5	213 ± 14	1.94 ± 0.06	0.75 ± 0.05	1.10 ± 0.18	6.38 ± 0.26
	100	5	216 ± 28	1.90 ± 0.11	0.72 ± 0.13	1.04 ± 0.16	6.58 ± 1.04
	300	5	205 ± 21	1.86 ± 0.09	0.72 ± 0.10	1.01 ± 0.10	6.33 ± 0.67

Mean ± S.D.

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

Table 11. -continued Organ weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Kidneys (g)	Spleen (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)
Male	0	5	2.53 ± 0.29	0.61 ± 0.09	51 ± 4	3.08 ± 0.35	
	30	5	2.60 ± 0.18	0.54 ± 0.13	51 ± 6	2.84 ± 0.15	
	100	5	2.53 ± 0.08	0.61 ± 0.09	48 ± 5	2.99 ± 0.10	
	300	5	2.62 ± 0.27	0.65 ± 0.15	50 ± 7	2.93 ± 0.22	
Female	0	5	1.68 ± 0.13	0.47 ± 0.04	65 ± 11		86 ± 15
	30	5	1.77 ± 0.18	0.44 ± 0.08	55 ± 4		80 ± 14
	100	5	1.68 ± 0.10	0.46 ± 0.04	62 ± 4		78 ± 14
	300	5	1.76 ± 0.23	0.42 ± 0.04	60 ± 10		71 ± 10

Mean ± S.D.

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

Table 11. -continued Organ weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Thymus (mg)	Epididymides (mg)
Male	0	5	548 ± 134	660 ± 49
	30	5	503 ± 148	663 ± 68
	100	5	480 ± 145	681 ± 41
	300	5	523 ± 73	621 ± 41
Female	0	5	453 ± 112	
	30	5	495 ± 140	
	100	5	441 ± 176	
	300	5	417 ± 88	

Mean ± S.D.

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

Table 11. -continued Organ weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Lungs (g)	Liver (g)
Male	0	5	385 ± 35	2.14 ± 0.04	1.20 ± 0.08	1.37 ± 0.04	10.96 ± 1.55N
	300	5	357 ± 19	2.18 ± 0.08	1.10 ± 0.11	1.32 ± 0.06	9.84 ± 0.47
Female	0	5	242 ± 20	2.05 ± 0.09N	0.81 ± 0.09	1.01 ± 0.08	6.52 ± 0.83
	300	5	229 ± 22	2.02 ± 0.03	0.78 ± 0.04	1.10 ± 0.09	6.42 ± 0.78

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

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Kidneys (g)	Spleen (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)
Male	0	5	2.77 ± 0.21	0.60 ± 0.06	54 ± 4	2.97 ± 0.22	
	300	5	2.63 ± 0.21	0.75 ± 0.11*	57 ± 8	2.99 ± 0.13	
Female	0	5	1.84 ± 0.29	0.47 ± 0.06	71 ± 9		80 ± 10
	300	5	1.77 ± 0.18	0.53 ± 0.12	71 ± 16		83 ± 15

Mean ± S.D.

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

Table 11. -continued Organ weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Thymus (mg)	Epididymides (mg)
Male	0	5	411 ± 65	906 ± 45
	300	5	382 ± 90	952 ± 42
Female	0	5	330 ± 51	
	300	5	316 ± 70	

Mean ± S.D.

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

Table 12. Organ weight per body weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Heart (%)	Lungs (%)	Liver (%)
Male	0	5	341 ± 30	0.612 ± 0.055	0.324 ± 0.009	0.375 ± 0.021	2.884 ± 0.141
	30	5	333 ± 34	0.620 ± 0.052	0.324 ± 0.017	0.396 ± 0.027	3.026 ± 0.211
	100	5	312 ± 13	0.679 ± 0.021*	0.344 ± 0.016	0.437 ± 0.067*	3.076 ± 0.105
	300	5	323 ± 20	0.645 ± 0.039	0.337 ± 0.022	0.406 ± 0.030	3.034 ± 0.173
Female	0	5	211 ± 8	0.929 ± 0.013N	0.344 ± 0.019	0.461 ± 0.023N	2.892 ± 0.176N
	30	5	213 ± 14	0.914 ± 0.039	0.353 ± 0.015	0.520 ± 0.111	3.017 ± 0.285
	100	5	216 ± 28	0.886 ± 0.079	0.333 ± 0.018	0.483 ± 0.040	3.035 ± 0.154
	300	5	205 ± 21	0.910 ± 0.068	0.351 ± 0.026	0.492 ± 0.037	3.085 ± 0.052

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

Table 12. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Kidneys (%)	Spleen (%)	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)
Male	0	5	0.739 ± 0.041	0.177 ± 0.016	0.015 ± 0.001	0.912 ± 0.152	
	30	5	0.784 ± 0.048	0.160 ± 0.026	0.015 ± 0.001	0.858 ± 0.082	
	100	5	0.812 ± 0.035*	0.195 ± 0.024	0.016 ± 0.002	0.959 ± 0.051	
	300	5	0.810 ± 0.048*	0.200 ± 0.034	0.016 ± 0.003	0.911 ± 0.111	
Female	0	5	0.794 ± 0.039	0.225 ± 0.020	0.031 ± 0.005		0.041 ± 0.007
	30	5	0.835 ± 0.079	0.208 ± 0.036	0.026 ± 0.003		0.037 ± 0.005
	100	5	0.783 ± 0.067	0.216 ± 0.017	0.029 ± 0.004		0.036 ± 0.003
	300	5	0.859 ± 0.057	0.205 ± 0.018	0.029 ± 0.004		0.035 ± 0.004

Mean ± S.D.

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

Table 12. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Thymus (%)	Epididymides (%)
Male	0	5	0.160 ± 0.031	0.195 ± 0.022
	30	5	0.149 ± 0.030	0.200 ± 0.019
	100	5	0.154 ± 0.046	0.219 ± 0.017
	300	5	0.162 ± 0.021	0.193 ± 0.017
Female	0	5	0.214 ± 0.049	
	30	5	0.231 ± 0.059	
	100	5	0.198 ± 0.058	
	300	5	0.202 ± 0.026	

Mean ± S.D.

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

Table 12. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Heart (%)	Lungs (%)	Liver (%)
Male	0	5	385 ± 35	0.560 ± 0.051	0.314 ± 0.026	0.359 ± 0.027	2.843 ± 0.263
	300	5	357 ± 19	0.612 ± 0.048	0.307 ± 0.020	0.371 ± 0.032	2.759 ± 0.118
Female	0	5	242 ± 20	0.851 ± 0.049	0.334 ± 0.018	0.417 ± 0.031	2.692 ± 0.206
	300	5	229 ± 22	0.888 ± 0.078	0.340 ± 0.022	0.482 ± 0.016**	2.796 ± 0.200

Mean ± S.D.

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

Table 12. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Kidneys (%)	Spleen (%)	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)
Male	0	5	0.723 ± 0.057	0.156 ± 0.015	0.014 ± 0.001N	0.776 ± 0.078	
	300	5	0.737 ± 0.037	0.211 ± 0.035**	0.016 ± 0.002	0.839 ± 0.043	
Female	0	5	0.757 ± 0.064	0.196 ± 0.019	0.029 ± 0.005		0.033 ± 0.003
	300	5	0.772 ± 0.049	0.228 ± 0.034	0.031 ± 0.004		0.036 ± 0.006

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 12. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4202 (115-120)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Thymus (%)	Epididymides (%)
Male	0	5	0.107 ± 0.011	0.237 ± 0.028
	300	5	0.107 ± 0.022	0.267 ± 0.018*
Female	0	5	0.138 ± 0.030	
	300	5	0.138 ± 0.028	

Mean ± S.D.

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

Table 13.

Summary of gross findings with statistical analysis (4 Weeks experiment)

Exp. No. 4202 (115-120)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ Findings	Male animals				Female animals			
	Am 5	Bm 5	Cm 5	Dm 5	Af 5	Bf 5	Cf 5	Df 5
HEMATOPOIETIC SYSTEM								
spleen nodule	1	0	0	0	0	0	0	0
RESPIRATORY SYSTEM								
lung brown	0	0	0	0	0	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM								
stomach red patch/zone	0	0	0	0	0	0	0	1
thick	0	0	0	5**	0	0	0	5**
small intestine diverticulum	0	1	0	0	0	0	0	0
thick	0	0	0	4*	0	0	0	0
liver malformative nodule	1	0	0	0	0	0	0	0
URINARY SYSTEM								
kidney dilated pelvis	0	1	0	0	0	0	0	0
scarred	0	0	0	0	0	0	0	1
REPRODUCTIVE SYSTEM								
uterus dilated lumen	-	-	-	-	0	1	0	1

Am: 0

Bm: 30

Cm: 100

Dm: 300

Af: 0

Bf: 30

Cf: 100

Df: 300

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

Table 13. -continued Summary of gross findings with statistical analysis (6 Weeks experiment)

Exp. No. 4202 (115-120)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ_____ Findings_____	Male animals				Female animals			
	Am 5	Bm 0	Cm 0	Dm 5	Af 5	Bf 0	Cf 0	Df 5
REPRODUCTIVE SYSTEM uterus dilated lumen	-	-	-	-	1	-	-	2
Am: 0 Bm: 30 Cm: 100 Dm: 300								
Af: 0 Bf: 30 Cf: 100 Df: 300								
Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$								

Table 14. Summary of histological findings with statistical analysis
(4 Weeks experiment)

Exp. No. 4202 (115-120)

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	5
HEMATOPOIETIC SYSTEM									
spleen									
	deposit, pigment	0	0	0	0	0	0	0	1
	fibrosis	1	0	0	0	0	0	0	0
RESPIRATORY SYSTEM									
lung									
	edema	0	0	0	1	0	0	0	0
	deciliation	0	0	3	3	0	1	1	2
	accumulation of macrophage	1	3	3	1	1	0	1	1
	bronchopneumonia	0	0	0	1	0	1	1	0
	cellular infiltration	0	0	0	0	0	0	0	1
	inflammatory infiltration	0	0	0	2	0	0	0	0
	osseous metaplasia	0	0	0	0	1	0	0	0
	regeneration	0	0	3	3	0	1	1	2
trachea									
	deciliation	0	1	3	3	0	1	2	1
	cellular infiltration	0	0	0	0	0	1	0	0
	regeneration	0	1	3	3	0	1	2	1
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach									
	edema	0	0	0	1	0	0	0	1
	dilated gland	0	1	0	1	1	2	1	0
	erosion, glandular stomach	0	0	0	1	0	0	0	1
	cellular infiltration	0	0	0	1	0	0	0	0
	parakeratosis	0	0	0	0	1	0	0	0
	squamous hyperplasia	0	0	0	0	1	0	0	0
large intestine									
	edema	0	-	-	0	1	-	-	0
liver									
	fatty change	3	3	1	0	3	3	2	0
	cellular infiltration, lymphocyte	1	0	2	2	1	0	0	1
	microgranuloma	1	1	1	2	3	2	3	4
	hematopoiesis, extramedullary	1	1	0	1	0	0	0	0
	hepatodiaphragmatic nodule	1	0	0	0	0	0	0	0

Am: 0

Bm: 30

Cm: 100

Dm: 300

Af: 0

Bf: 30

Cf: 100

Df: 300

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

Table 14. -continued Summary of histological findings with statistical analysis
(4 Weeks experiment)

Exp. No. 4202 (115-120)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ Findings		Male animals				Female animals			
		Am 5	Bm 5	Cm 5	Dm 5	Af 5	Bf 5	Cf 5	Df 5
URINARY SYSTEM									
kidney									
	basophilic tubules	5	5	3	5	2	-	-	4
	cast, hyaline	1	0	1	0	0	-	-	0
	eosinophilic body	0	2	1	1	0	-	-	0
	mineralization	1	0	0	0	0	-	-	0
	cellular infiltration, lymphocyte	0	1	1	1	0	-	-	0
	dilatation, renal pelvis	0	2	0	0	0	-	-	0
	fibrosis, scar	1	0	1	0	1	-	-	0
REPRODUCTIVE SYSTEM									
uterus									
	angiectasis	-	-	-	-	0	0	0	1
	dilatation, lumen	-	-	-	-	0	4*	0	1

Am: 0 Bm: 30 Cm: 100 Dm: 300
Af: 0 Bf: 30 Cf: 100 Df: 300
Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$

Table 14. -continued Summary of histological findings with statistical analysis
(6 Weeks experiment)

Exp. No. 4202 (115-120)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ_____ Findings_____	Male animals				Female animals			
	Am 5	Bm 0	Cm 0	Dm 5	Af 5	Bf 0	Cf 0	Df 5
HEMATOPOIETIC SYSTEM								
spleen								
deposit, pigment	0	-	-	3	4	-	-	5
RESPIRATORY SYSTEM								
lung								
accumulation of macrophage	2	-	-	1	0	-	-	0
osseous metaplasia	0	-	-	0	1	-	-	0
DIGESTIVE SYSTEM								
stomach								
edema	2	-	-	0	1	-	-	1
dilated gland	1	-	-	2	1	-	-	3
liver								
fatty change	3	-	-	1	0	-	-	1
microgranuloma	3	-	-	4	3	-	-	4

Am: 0 Bm: 30 Cm: 100 Dm: 300
Af: 0 Bf: 30 Cf: 100 Df: 300
Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$

Table 15.

Summary of histological findings (4 Weeks experiment)

Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
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
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	(5)	(5)	(5)	(5)
fibrosis	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
RESPIRATORY SYSTEM				
lung	(5)	(5)	(5)	(5)
edema	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 1 0
deciliation	0 0 0	0 0 0	3 0 0	3 0 0
accumulation of macrophage	1 0 0	3 0 0	3 0 0	1 0 0
bronchopneumonia	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0
inflammatory infiltration	0 0 0	0 0 0	0 0 0	2 0 0
regeneration	0 0 0	0 0 0	3 0 0	3 0 0
trachea	(5)	(5)	(5)	(5)
deciliation	0 0 0	1 0 0	3 0 0	3 0 0
regeneration	0 0 0	1 0 0	3 0 0	3 0 0
DIGESTIVE SYSTEM				
stomach	(5)	(5)	(5)	(5)
edema	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0
dilated gland	0 0 0	1 0 0	0 0 0	1 0 0
erosion, glandular stomach	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0
cellular infiltration	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0
liver	(5)	(5)	(5)	(5)
fatty change	3 0 0	3 0 0	1 0 0	0 0 0
cellular infiltration, lymphocyte	1 0 0	0 0 0	2 0 0	2 0 0
microgranuloma	1 0 0	1 0 0	1 0 0	2 0 0
hematopoiesis, extramedullary	1 0 0	1 0 0	0 0 0	1 0 0
hepatodiaphragmatic nodule	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)	(5)	(5)	(5)
basophilic tubules	5 0 0	5 0 0	3 0 0	5 0 0
cast, hyaline	1 0 0	0 0 0	1 0 0	0 0 0
eosinophilic body	0 0 0	2 0 0	1 0 0	1 0 0
mineralization	1 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0
cellular infiltration, lymphocyte	0 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0
dilatation, renal pelvis	0 0 0	2 0 0	0 0 0	0 0 0
fibrosis, scar	1 0 0	0 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 15. -continued Summary of histological findings (4 Weeks experiment)

Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0			30			100			300		
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
HEMATOPOIETIC SYSTEM												
spleen	(5)			(5)			(5)			(5)		
deposit, pigment		0	0		0	0		0	0		1	0
RESPIRATORY SYSTEM												
lung	(5)			(5)			(5)			(5)		
deciliation		0	0		1	0		1	0		2	0
accumulation of macrophage		1	0		0	0		1	0		1	0
bronchopneumonia		0	0		1	0		1	0		0	0
cellular infiltration		0	0		0	0		0	0		1	0
osseous metaplasia		1	0		0	0		0	0		0	0
regeneration		0	0		1	0		1	0		2	0
trachea	(5)			(5)			(5)			(5)		
deciliation		0	0		1	0		2	0		1	0
cellular infiltration		0	0		1	0		0	0		0	0
regeneration		0	0		1	0		2	0		1	0
DIGESTIVE SYSTEM												
stomach	(5)			(5)			(5)			(5)		
edema		0	0		0	0		0	0		1	0
dilated gland		1	0		2	0		1	0		0	0
erosion, glandular stomach		0	0		0	0		0	0		1	0
parakeratosis		1	0		0	0		0	0		0	0
squamous hyperplasia		1	0		0	0		0	0		0	0
large intestine	(5)			(0)			(0)			(5)		
edema		1	0		-	-		-	-		0	0
liver	(5)			(5)			(5)			(5)		
fatty change		3	0		2	1		2	0		0	0
cellular infiltration, lymphocyte		1	0		0	0		0	0		1	0
microgranuloma		3	0		2	0		3	0		4	0
URINARY SYSTEM												
kidney	(5)			(0)			(0)			(5)		
basophilic tubules		2	0		-	-		-	-		4	0
fibrosis, scar		1	0		-	-		-	-		0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 15. -continued Summary of histological findings (4 Weeks experiment)

Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0	30	100	300
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
REPRODUCTIVE SYSTEM				
uterus	(5)	(5)	(5)	(5)
angiectasis	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0
dilatation, lumen	0 0 0	4 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 15. -continued Summary of histological findings (6 Weeks experiment)

Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		0			30			100			300			
No. of animals initially in study		5			0			0			5			
No. of animals necropsied		5			0			0			5			
No. of animals examined histologically		5			0			0			5			
Organ	Findings	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
HEMATOPOIETIC SYSTEM														
spleen		(5)									(5)			
	deposit, pigment		0	0	0	-	-	-	-	-	-	3	0	0
RESPIRATORY SYSTEM														
lung		(5)									(5)			
	accumulation of macrophage		2	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM														
stomach		(5)									(5)			
	edema		2	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
	dilated gland		1	0	0	-	-	-	-	-	-	2	0	0
liver		(5)									(5)			
	fatty change		3	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	microgranuloma		3	0	0	-	-	-	-	-	-	4	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 15. -continued Summary of histological findings (6 Weeks experiment)

Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0			30			100			300			
No. of animals initially in study		5			0			0			5			
No. of animals necropsied		5			0			0			5			
No. of animals examined histologically		5			0			0			5			
Organ	Findings	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
HEMATOPOIETIC SYSTEM														
spleen		(5)									(5)			
	deposit, pigment		4	0	0	-	-	-	-	-	-	5	0	0
RESPIRATORY SYSTEM														
lung		(5)									(5)			
	osseous metaplasia		1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
DIGESTIVE SYSTEM														
stomach		(5)									(5)			
	edema		1	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	dilated gland		1	0	0	-	-	-	-	-	-	3	0	0
liver		(5)									(5)			
	fatty change		0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	microgranuloma		3	0	0	-	-	-	-	-	-	4	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 16. Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		0				30			
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
HEMATOPOIETIC SYSTEM									
spleen		(5)				(5)			
	deposit, pigment	-	0	0	0	-	0	0	0
	fibrosis	-	1	0	0	-	0	0	0
RESPIRATORY SYSTEM									
lung		(5)				(5)			
	edema	-	0	0	0	-	0	0	0
	deciliation	-	0	0	0	-	0	0	0
	accumulation of macrophage	-	1	0	0	-	3	0	0
	bronchopneumonia	-	0	0	0	-	0	0	0
	inflammatory infiltration	-	0	0	0	-	0	0	0
	regeneration	-	0	0	0	-	0	0	0
trachea		(5)				(5)			
	deciliation	-	0	0	0	-	1	0	0
	regeneration	-	0	0	0	-	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach		(5)				(5)			
	edema	-	0	0	0	-	0	0	0
	dilated gland	-	0	0	0	-	1	0	0
	erosion, glandular stomach	-	0	0	0	-	0	0	0
	cellular infiltration	-	0	0	0	-	0	0	0
liver		(5)				(5)			
	fatty change	-	3	0	0	-	3	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	-	1	0	0	-	0	0	0
	microgranuloma	-	1	0	0	-	1	0	0
	hematopoiesis, extramedullary	-	1	0	0	-	1	0	0
	hepatodiaphragmatic nodule	-	1	0	0	-	0	0	0
URINARY SYSTEM									
kidney		(5)				(0)			
	basophilic tubules	-	5	0	0	-	5	0	0
	cast, hyaline	-	1	0	0	-	0	0	0
	eosinophilic body	-	0	0	0	-	2	0	0
	mineralization	-	1	0	0	-	0	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	-	0	0	0	-	1	0	0

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

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

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		100				300			
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
HEMATOPOIETIC SYSTEM									
spleen		(5)							
	deposit, pigment	-	0	0	0	-	-	-	-
	fibrosis	-	0	0	0	-	-	-	-
RESPIRATORY SYSTEM									
lung		(5)							
	edema	-	0	0	0	-	-	-	-
	deciliation	-	3	0	0	-	-	-	-
	accumulation of macrophage	-	3	0	0	-	-	-	-
	bronchopneumonia	-	0	0	0	-	-	-	-
	inflammatory infiltration	-	0	0	0	-	-	-	-
trachea	regeneration	-	3	0	0	-	-	-	-
		(5)							
	deciliation	-	3	0	0	-	-	-	-
	regeneration	-	3	0	0	-	-	-	-
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach		(5)							
	edema	-	0	0	0	-	-	-	-
	dilated gland	-	0	0	0	-	-	-	-
	erosion, glandular stomach	-	0	0	0	-	-	-	-
liver	cellular infiltration	-	0	0	0	-	-	-	-
		(5)							
	fatty change	-	1	0	0	-	-	-	-
	cellular infiltration, lymphocyte	-	2	0	0	-	-	-	-
	microgranuloma	-	1	0	0	-	-	-	-
	hematopoiesis, extramedullary	-	0	0	0	-	-	-	-
	hepatodiaphragmatic nodule	-	0	0	0	-	-	-	-
URINARY SYSTEM									
kidney		(5)							
	basophilic tubules	-	3	0	0	-	-	-	-
	cast, hyaline	-	1	0	0	-	-	-	-
	eosinophilic body	-	1	0	0	-	-	-	-
	mineralization	-	0	0	0	-	-	-	-
	cellular infiltration, lymphocyte	-	1	0	0	-	-	-	-

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

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0				30			
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
URINARY SYSTEM								
kidney								
dilatation, renal pelvis	-	0	0	0	-	-	-	-
fibrosis, scar	-	1	0	0	-	-	-	-

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

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

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		100				300			
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
URINARY SYSTEM									
kidney									
	dilatation, renal pelvis	-	0	0	0	-	-	-	-
	fibrosis, scar	-	1	0	0	-	-	-	-

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

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

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0				30			
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
HEMATOPOIETIC SYSTEM									
spleen		(5)				(5)			
	deposit, pigment	-	0	0	0	-	4	0	0
RESPIRATORY SYSTEM									
lung		(5)				(5)			
	deciliation	-	0	0	0	-	1	0	0
	accumulation of macrophage	-	1	0	0	-	0	0	0
	bronchopneumonia	-	0	0	0	-	1	0	0
	cellular infiltration	-	0	0	0	-	0	0	0
	osseous metaplasia	-	1	0	0	-	0	0	0
	regeneration	-	0	0	0	-	1	0	0
trachea		(5)				(5)			
	deciliation	-	0	0	0	-	1	0	0
	cellular infiltration	-	0	0	0	-	1	0	0
	regeneration	-	0	0	0	-	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach		(5)				(5)			
	edema	-	0	0	0	-	0	0	0
	dilated gland	-	1	0	0	-	2	0	0
	erosion, glandular stomach	-	0	0	0	-	0	0	0
	parakeratosis	-	1	0	0	-	0	0	0
	squamous hyperplasia	-	1	0	0	-	0	0	0
large intestine		(5)				(0)			
	edema	-	1	0	0	-	-	-	-
liver		(5)				(5)			
	fatty change	-	3	0	0	-	0	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	-	1	0	0	-	0	0	0
	microgranuloma	-	3	0	0	-	2	0	0
URINARY SYSTEM									
kidney		(5)				(0)			
	basophilic tubules	-	2	0	0	-	-	-	-
	fibrosis, scar	-	1	0	0	-	-	-	-

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

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		100				300			
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
HEMATOPOIETIC SYSTEM									
spleen		(5)							
	deposit, pigment	-	0	0	0	-	-	-	-
						(5)	1	0	0
RESPIRATORY SYSTEM									
lung		(5)				(5)			
	deciliation	-	1	0	0	-	2	0	0
	accumulation of macrophage	-	1	0	0	-	1	0	0
	bronchopneumonia	-	1	0	0	-	0	0	0
	cellular infiltration	-	0	0	0	-	1	0	0
	osseous metaplasia	-	0	0	0	-	0	0	0
	regeneration	-	1	0	0	-	2	0	0
trachea		(5)				(5)			
	deciliation	-	2	0	0	-	1	0	0
	cellular infiltration	-	0	0	0	-	0	0	0
	regeneration	-	2	0	0	-	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach		(5)				(5)			
	edema	-	0	0	0	-	1	0	0
	dilated gland	-	1	0	0	-	0	0	0
	erosion, glandular stomach	-	0	0	0	-	1	0	0
	parakeratosis	-	0	0	0	-	0	0	0
	squamous hyperplasia	-	0	0	0	-	0	0	0
large intestine		(0)				(5)			
	edema	-	-	-	-	-	0	0	0
liver		(5)				(5)			
	fatty change	-	2	0	0	-	0	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	-	0	0	0	-	1	0	0
	microgranuloma	-	3	0	0	-	4	0	0
URINARY SYSTEM									
kidney		(0)				(5)			
	basophilic tubules	-	-	-	-	-	4	0	0
	fibrosis, scar	-	-	-	-	-	0	0	0

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

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

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0				30			
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
REPRODUCTIVE SYSTEM	(5)				(0)			
uterus	-				-			
angiectasis	-	0	0	0	-	-	-	-
dilatation, lumen	-	0	0	0	-	4	0	0

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

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

Table 16. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4202 (115-120)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		100				300			
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
REPRODUCTIVE SYSTEM									
uterus		(5)				(5)			
	angiectasis	-	0	0	0	-	-	-	-
	dilatation, lumen	-	0	0	0	-	-	-	-

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

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

-: Not applicable.