

最 終 報 告 書

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole のラットを用いる
28 日間反復投与毒性試験

試験番号 : 5467 (115-157)

平成 14 年 6 月 20 日

試験委託者
厚生労働省 医薬局

財団法人
食品農医薬品安全性評価センター

目 次

1. 要約	3
12. 被験物質	8
13. 試験材料および方法	10
14. 觀察、測定および検査	13
15. 試験結果	17
16. 考察および結論	22
17. 参考文献	25

Figures	F-1~3
Figure 1 Survival ratio	F-1
Figure 2 Body weight	F-2
Figure 3 Food consumption	F-3
Tables	T-01~84
Table 1 Survival and mortality	T-01
Table 2 Clinical observation	T-06
Table 3 Body weight	T-16
Table 4 Food consumption	T-19
Table 5 Food efficiency	T-21
Table 6 Hematology	T-23
Table 7 Coagulation	T-29

Table 8	Blood chemistry	T-31
Table 9	Urinalysis	T-39
Table 10	Organ weight	T-49
Table 11	Organ weight per body weight	T-55
Table 12	Summary of gross findings with statistical analysis (28, 42 Days experiment)	T-61
Table 13	Summary of histological findings with statistical analysis (28, 42 Days experiment)	T-63
Table 14	Summary of histological findings (28, 42 Days experiment)	T-67
Table 15	Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed)	T-81

1. 要約

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole 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 5 試験群, 対照群および最高用量群には雌雄各 5 匹の回復群を設け, 計 70 匹を使用した。

被験物質をコーンオイルに懸濁して, 0, 0.5, 2.5, 12.5 および 62.5 mg/kg に相当する量を毎日 1 回, 4 週間反復経口投与し, 一般状態の観察, 体重測定, 摂餌量測定, 血液学検査, 血液凝固能検査, 血液生化学検査, 尿検査, 器官重量測定および病理学検査を行った。なお, 回復期間は 2 週間とし, 投与終了時と同様な検査を実施した。

その結果は次のとおりに要約される。

投与期間および回復期間を通して一般状態に変化は観察されず, 対照群を含む各投与群で死亡例も認められなかつた。

体重では, 各投与群の雌雄において変化は認められなかつた。

摂餌量では, 62.5 mg/kg 群の雌雄で高値を示した週がみられ, 総摂餌量も高値あるいは高値傾向であった。

飼料効率は 62.5 mg/kg 群の雄で低値を示し, 投与期間の平均飼料効率も低値であった。

血液学検査では, 2.5 mg/kg 以上の群の雄でヘマトクリット値, ヘモグロビン量および赤血球数が低値を示した。さらに, 12.5 および 62.5 mg/kg 群の雄でも MCHC が低値を示した。回復期間終了時にも 62.5 mg/kg 群の雄でヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 赤血球数, MCH および MCHC が低値, 網赤血球比率が高値を示した。

血液凝固能検査では, 2.5 mg/kg 以上の群の雄および 62.5 mg/kg 群の雌でフィブリノーゲン量が低値を示し, 被験物質の影響と考えられた。回復期間終了時では, フィブリノーゲン量が 62.5 mg/kg 群の雌で高値および雄では差がなかつた。

血液生化学検査では, 2.5 mg/kg 以上の群の雄および 62.5 mg/kg 群の雌でグルコースが高値を示した。62.5 mg/kg 群の雌で総コレステロールおよび中性脂肪が高値を示した。12.5 mg/kg 以上の群の雄でアルブミンが高値, 0.5 mg/kg 以上の群の雄および 62.5 mg/kg 群の雌で A/G が高値を示した。

12.5 mg/kg 以上の群の雄および 62.5 mg/kg 群の雌で ALT が高値, 62.5 mg/kg 群の雄で AST が高値を示した。12.5 および 62.5 mg/kg 群の雄で ALP

が高値を示した。62.5 mg/kg 群の雄で尿素窒素が高値を示した。回復期間終了時には 62.5 mg/kg 群の雄雌でアルブミンの高値および総ビリルピンが低値を示した。雄では尿素窒素, A/G, ALT および ALP が、雌ではグルコース、総コレステロールおよび総蛋白がいずれも高値を示し、投与中止しても回復を示さないと考えられた。

器官重量測定では、0.5 mg/kg 以上の群の雄および 12.5 mg/kg 以上の群の雌で肝臓絶対重量が高値あるいは高値傾向を示した。62.5 mg/kg 群の雄では腎臓絶対重量が高値を示した。回復期間終了時では 62.5 mg/kg 群の雌雄で肝臓絶対重量が高値を示した。

器官重量／体重比では 0.5 mg/kg 以上の群の雄および 12.5 mg/kg 以上の群の雌で肝臓相対重量が高値を示した。また、62.5 mg/kg 群の雄で腎臓相対重量が高値を示した。回復期間終了時では 62.5 mg/kg 群の雌雄で肝臓相対重量が、雄で腎臓相対重量が高値を示しており、投与中止しても回復を示さないと考えられた。

病理学検査では、被験物質の影響を示唆する病変として、投与期間終了時において、肝臓の肥大が雄の 0.5 mg/kg 以上の群および雌の 12.5 mg/kg 以上の群、白色斑／区域が雄の 2.5 mg/kg 以上の群および雌の 62.5 mg/kg 群に観察され、回復期間終了時においても同様の所見が 62.5 mg/kg 群において観察された。病理組織学検査では、投与期間終了時において心臓の心筋変性、心筋肥大および細胞浸潤が雌雄に、脾臓の髄外造血が雄に、肝臓において小葉辺縁部の肝細胞の空胞変性、肝細胞肥大、分裂像增多および胆管増殖が雌雄に、巣状壊死が雄に、腎臓の尿細管好塩基化の程度の増強が雄に、管腔拡張が雄に、集合管の尿細管上皮肥大が雌雄に、甲状腺の濾胞細胞増生が雌雄に観察された。回復期間終了時の 62.5 mg/kg 群において、投与終了時に観察された同様の諸所見が心臓、脾臓、肝臓および甲状腺に観察された。

本試験条件下における 2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole の無影響量は、雌では肝臓の絶対重量および相対重量の高値、肝臓の肥大、肝細胞肥大が認められなかった 2.5 mg/kg/day と判断した。また、雄では 0.5 mg/kg/群で肝臓絶対重量の高値傾向および相対重量の高値、肝臓の肥大、肝細胞肥大が認められたことから 0.5 mg/kg/day 未満と判断された。

12. 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。

12.1. 被験物質名

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole

12.2. CAS No.

3846-71-7

12.3. ロット番号**12.4. 純度**

100 wt% (LC 面百法)

12.5. 提供元**12.6. 保管条件**

室温

12.7. 保管場所

安評センター被験物質保管庫

12.8. 化学名

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole

12.9. 分子式

C₂₀H₂₅N₃O

12.10. 分子量

323.44

12.11. 性状

白色粉末

12.12. 融点

154.3~154.6°C

12.13. 溶解性

水：不溶

トルエン：35.0 g/100 g 溶、エタノール：0.9 g/100 g 溶

12.14. 安定性

常温で安定

12.15. 取り扱い上の注意

吸入、皮膚への直接接触を避けるため取り扱い時には、マスクおよびゴム手袋を着用した。

12.16. 被験物質保管および残余被験物質の処理

投与終了後、2 g を保存し、残りは提供元に返却した。

13. 試験材料および方法

13.1. 供試動物

供試したラット Crj:CD(SD)IGS[SPF]は日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センターから平成13年5月16日に4週齢で雌雄各52匹、計104匹を購入した。

動物を検収し試験環境に8日間馴化後、平成13年5月24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、無作為割付法により各試験群を構成するように群分けした。動物の耳介に群番号および群内番号を入墨するとともに個体別飼育ケージに動物識別カード（IDカード）を付すことにより個体識別を行った。

投与開始時の体重は、雄で136～153g、雌で111～127gであった。なお、余剰動物は炭酸ガスにより安楽死させた。

13.2. 試験系の選択理由

反復投与試験に繁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。

13.3. 飼育管理

13.3.1. 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°C（実測値：21.4～25.9°C）、湿度 55±20%（実測値：51～75%）、換気回数 1時間 20回、照明 12時間（午前7時点灯、午後7時消灯）とした。

水洗式飼育機（W 674.2 × D 60.0 × H 175.5 cm、株式会社東京技研サービス）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。

13.3.2. 飼料

動物には放射線滅菌したラット・マウス飼料 CRF-1 (Lot No. 010406、オリエンタル酵母工業株式会社) を自由に摂取させた。使用した飼料中の夾雑物の分析はロット毎に財団法人日本食品分析センターで行い、日本実験動物飼料協会案の許容基準内であることが確認された。なお、飼料中の夾

雑物の分析結果を『Reference data 2』に示した。

13.3.3. 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。水道水の水質について、水道法に基づく水道水の分析を3カ月に1回、株式会社エコプロ・リサーチに依頼し実施した。その結果、飲水中の有害物質量は水道水基準(平成4年12月21日厚生省令第69号)の許容基準内であることが確認された。なお、結果を『Reference data 3』に示した。

13.4. 試験群の構成および投与量設定理由

投与量は0, 0.5, 2.5, 12.5および62.5 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匹の計70匹を使用した。

試験群	投与量 (mg/kg)	性	動物数	投与期間終了時 解剖動物番号	回復期間終了時 解剖動物番号
1	0	雄	10	1001～1005	1006～1010
		雌	10	2001～2005	2006～2010
2	0.5	雄	5	1101～1105	—
		雌	5	2101～2105	—
3	2.5	雄	5	1201～1205	—
		雌	5	2201～2205	—
4	12.5	雄	5	1301～1305	—
		雌	5	2301～2305	—
5	62.5	雄	10	1401～1405	1406～1410
		雌	10	2401～2405	2406～2410

[投与量設定理由]

投与量設定のため2週間反復投与試験を雌雄とも0, 100, 300および1000 mg/kg の4用量で実施した結果、100, 300および1000 mg/kg 群の雌雄において肝臓の絶対重量および相対重量が高値を示した。特に相対重量の増加率は雄で131～165%，雌で80～138%であった。肝臓相対重量の増加率を指標として影響を解析した結果、肝臓に影響のみられない用量を1～3 mg/kg と推定した。従って、28日間反復投与毒性試験の投与期間を考慮して肝臓に影響の認められない用量を0.5 mg/kg と推定し低用量とした。さらに公比5で倍し中用量を2.5 mg/kg、高用量を12.5 mg/kg および最高用量を影響が認められる62.5 mg/kg と設定した。

13.5. 投与経路選択理由および投与方法

被験物質の投与経路は毒性試験ガイドラインに示されている胃ゾンデを用いての強制経口投与とした。投与液量は体重100 g当たり0.5 mLとし、毎日1回投与した。なお、対照群にはコーンオイルのみを投与した。

13.6. 投与液の調製

被験物質の濃度が 0.1, 0.5, 2.5 および 12.5 mg/mL となるようにコーンオイル (Lot No. V1A1849, ナカライトスク株式会社) に懸濁した。投与液の調製は 1 週間に 1 回とし、1 日分ずつ小分けして冷蔵庫に保管した。なお、投与液の冷蔵(約 4°C)保存下 7 日後における 2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole の安定性は急性毒性試験 [試験番号 5465 (115 - 155)] で確認した。

13.7. 投与期間

投与期間は、雌雄ともに 28 日間 (4 週間) とし、投与期間終了後に对照群および 62.5 mg/kg 群について 14 日間の回復試験を実施した。

13.8. 投与液中の被験物質濃度分析

全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の各投与液の一部を分取し、被験物質濃度分析を行った。初回調製時は設定濃度の 94.2~104.3% および最終調製時は 99.6 ~103.4% 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を『Reference data 4』に示した。

14. 観察、測定および検査

14.1. 一般状態の観察

全動物について投与期間は投与前、投与後 1 および 5 時間、回復期間は午前および午後に観察し、所見を記録した。

14.2. 体重

全動物について投与開始日、投与 7, 14, 21 および 27 日、回復 0, 7 および 13 日に電子天秤 PM3000 (メトラー・トレド社) を用いて測定し、記録した。

14.3. 摂餌量

全動物について投与 7, 14, 21 および 27 日、回復 7 および 13 日に残餌量を電子天秤 PM3000 を用いて測定し、摂餌量 (g/day) および飼料効率 (%) を算出した。

14.4. 臨床検査

血液学検査、血液凝固能検査、血液生化学検査および尿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の全動物について実施した。採血するに当たり、絶食のため前日の午後 5 時に給餌器を取り除いた。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。

14.4.1. 血液学検査

抗凝固剤 (EDTA-2K) 入り採血管インセパック-E (積水化学工業株式会社) に新鮮血を採取し、総合血液学検査装置 ADVIA120 (バイエル社) を用いて下記の項目を測定した。

項目名	英語名	単位	測定法
ヘマトクリット値	HCT	%	RBC, MCV より算出
ヘモグロビン量	HGB	g/dL	シアンメトヘモグロビン法
赤血球数	RBC	$\times 10^6/\text{mm}^3$	暗視野板法
平均赤血球容積	MCV	μm^3	暗視野板法
平均赤血球血色素量	MCH	pg	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	$\times 10^3/\text{mm}^3$	暗視野板法
白血球数	WBC	$\times 10^3/\text{mm}^3$	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
網赤血球率	Reticulocyte	%	RNA 染色法

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

14.4.2. 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）で下記の項目を測定した。

項目名	英語名	単位	測定法
プロトロンビン時間	PT	sec.	Quick1段法
活性化部分トロンボプラスチン時間	APTT	sec.	クロット法
フィブリノーゲン量	Fibrinogen	mg/dL	トロンビン時間法

14.4.3. 血液生化学検査

採血管インセパック SQ（積水化学工業株式会社）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（株式会社日立製作所）および電解質測定装置 EA06R（株式会社エイアンドティー）を用いて下記の項目を測定した。

項目名	英語名	単位	測定法
総蛋白	T. protein	g/dL	Biuret 法
アルブミン	Albumin	g/dL	BCG 法
A/G	A/G	-	総蛋白およびアルブミンより算出
血糖	Glucose	mg/dL	HK-G-6-PDH 法
中性脂肪	Triglyceride	mg/dL	GK-GPO 遊離グリセロール消去法
総コレステロール	T. cholesterol	mg/dL	コレステロールキナゼ HDAOS 法
尿素窒素	BUN	mg/dL	ウレアーゼ GLDH 法
クレアチニン	Creatinine	mg/dL	酵素法
総ビリルビン	T. bilirubin	mg/dL	バナジン酸酸化法
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ	AST	U/L	酵素-UV 法 (JSCC 準拠)
アラニン アミノトランスフェラーゼ	ALT	U/L	酵素-UV 法 (JSCC 準拠)
アルカリホスファターゼ	ALP	U/L	P-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 準拠)
γ-グルタミルトランスペ プチターゼ	Gamma-GTP	U/L	L-γ-グルタミル-3-カルボキ シ-4NA 法 (JSCC 準拠)
カルシウム	Calcium	mg/dL	MXB 法
無機リン	I. phosphorus	mg/dL	PNP-XDH 法
ナトリウム [#]	Sodium	mmol/L	イオン選択電極法
カリウム [#]	Potassium	mmol/L	イオン選択電極法
塩素 [#]	Chloride	mmol/L	イオン選択電極法

*印の項目は EA06R で、他は日立 7170 で測定した。

14.4.4. 尿検査

給餌給水の条件下で採尿ケージを用いて3時間尿（午前10時から午後1

時まで) および 24 時間尿 (午前 10 時から翌日 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。N-マルティスティックス SG (バイエル メディカル株式会社) を用い、尿分析装置 CLINITEK 500 (バイエル社) で判定した。

項目名	英語名	測定法
pH	pH	試験紙法
潜血	Occult blood	
ケトン体	Ketone bodies	
糖	Glucose	
蛋白	Protein	
ビリルビン	Bilirubin	
ウロビリノーゲン	Urobilinogen	

24 時間尿を用いて次の項目を検査した。尿浸透圧は、自動浸透圧測定装置 OM-6030 (株式会社アークリエイファクトリー) を用いて測定した。尿を卓上多本架遠心機 LC06-SP (株式会社トミー精工) を用いて、室温、1500 r.p.m. で 5 分間遠心し、残渣を分離した。残渣をステルンハイマー染色変法により染色し、尿沈渣について鏡検した。

項目名	英語名	単位	測定法
尿量	Volume	mL	計量
色調	Color	-	目視
尿沈渣	Sediment	-	鏡検
尿浸透圧	Osmotic Pressure	m0sm/kg	冰点降下法

14.5. 病理学検査

病理学検査は器官重量測定、肉眼観察および病理組織学検査を投与期間終了時および回復期間終了時の計画解剖動物について行った。動物をエーテル麻酔し、採血した後に解剖した。

14.5.1. 器官重量測定

全動物の脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）および下垂体の重量を電子天秤 PE160（メトラー・トレド社）を用いて測定した。なお、下垂体および甲状腺（上皮小体を含む）は 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した後、重量を測定した。器官重量／体重比（相対重量）は投与 27 日に測定した体重および器官重量から算出した（絶対重量／最終体重 × 100）。

14.5.2. 肉眼観察

解剖では動物の体表、体腔および諸器官について観察し、全ての肉眼所見を記録した。

14.5.3. 固定

リンパ節（腸間膜、下顎）、骨髓（大腿骨）、胸腺、気管、肺（気管支を含む、左側注入固定および浸漬固定）、心臓、甲状腺、上皮小体、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、肝臓、脾臓、胰臓、腎臓、副腎、膀胱、精嚢、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、脛、眼球、脳、脊髄（頸部、胸部、腰部）、下垂体、骨格筋（大腿部）および坐骨神経を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。なお、精巣および精巣上体はホルマリン酢酸液 (FA 液) で固定した後、10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。

解剖後、保存を要さない屍体残存部は速やかに焼却した。

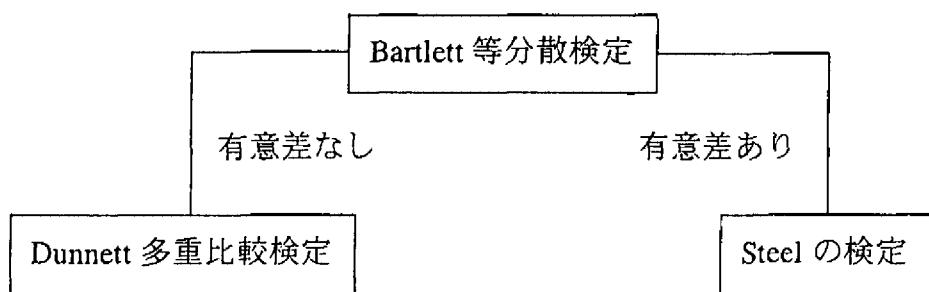
14.5.4. 病理組織学検査

対照群および最高用量群の上記器官および組織について実施した。また、最高用量群の心臓、脾臓、肝臓、腎臓および甲状腺で被験物質の影響と思われる変化が認められたため、他の用量群についても実施した。組織標本の作製は、常法に従ってパラフィン包埋、薄切後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。鏡検は安評センターで実施し、病変の種類および程度を含む各所見について記録した。

14.6. データ記録および統計解析

本試験の諸データはコンピュータ・システムを用いて記録し、統計解析した。各試験群の体重、摂餌量、飼料効率、血液学検査値、血液凝固能検査値、血液生化学検査値、尿検査値（尿量および尿浸透圧）、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% の両側検定で実施した。



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

15. 試験結果

15.1. 死亡率

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

投与期間中では、対照群を含む各投与群の雌雄において死亡例は認められなかった。

回復期間中では、対照群および 62.5 mg/kg 群の雌雄において死亡例は認められなかった。

15.2. 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。

投与期間では、0.5 mg/kg 群の雌の 1 例（動物番号 2102）に外傷／頸部が観察されたが、被験物質に関連する変化ではなかった。その他、対照群を含む各投与群の雌雄において変化は認められなかった。

回復期間では、対照群および 62.5 mg/kg 群の雌雄において変化は認められなかった。

15.3. 体重

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

投与期間では、対照群に比較して各投与群の雌雄において変化は認められなかった。

回復期間では、対照群および 62.5 mg/kg 群の雌雄において変化は認められなかった。

15.4. 摂餌量

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

対照群に比較して 62.5 mg/kg 群の雄で投与 14 および 21 日に、雌で投与 21 および 27 日にいずれも有意な高値を示し、総摂餌量も高値あるいは高値傾向を示した。

回復期間では、対照群に比較して 62.5 mg/kg 群の雌雄で有意な差が認められなかった。

15.5. 飼料効率

飼料効率を Table 5 および Appendix 4 に示した。

対照群に比較して 62.5 mg/kg 群の雄で投与 21 および 27 日に有意な低値を示し、平均飼料効率も低値を示した。

回復期間では、対照群に比較して 62.5 mg/kg 群の雄で 35 日に有意な低値を示した。

15.6. 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：対照群に比較して 12.5 および 62.5 mg/kg 群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数および MCHC が有意な低値を示した。2.5 mg/kg 群の雄ではヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血球数が有意な低値を示した。また、62.5 mg/kg 群の雄では血小板数が有意な高値を示した。その他、2.5 mg/kg 群の雄で単球比率が高値、12.5 mg/kg 群で網赤血球比率が高値を示したが、用量に関連しない変化であった。

回復期間終了時：対照群と比較して 62.5 mg/kg 群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、MCH および MCHC が有意な低値、網赤血球比率が高値を示した。また、62.5 mg/kg 群の雌雄で血小板数が有意な高値を示した。その他、62.5 mg/kg 群の雌で好酸球比率が低値を示したが軽微な変化であった。

15.7. 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：対照群に比較して 2.5, 12.5 および 62.5 mg/kg 群の雄でフィブリノーゲン量が有意な低値を示した。62.5 mg/kg 群の雌で PT およびフィブリノーゲン量が有意な短縮および低値を示した。また、12.5 mg/kg 群の雌では PT が有意な短縮を示した。

回復期間終了時：対照群に比較して 62.5 mg/kg 群の雌でフィブリノーゲン量が有意な高値を示した。

15.8. 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：対照群に比較して 62.5 mg/kg 群の雌雄、2.5 および 12.5 mg/kg 群の雄でグルコースが有意な高値を示した。62.5 mg/kg 群の雌で総コレステロールおよび中性脂肪が有意な高値を示した。12.5 および 62.5 mg/kg 群の雄でアルブミンが高値、各投与群の雄および 62.5 mg/kg 群の雌で A/G が高値を示した。62.5 mg/kg 群の雌雄および 12.5 mg/kg 群の雄で ALT が高値、62.5 mg/kg 群の雄で AST が高値を示した。12.5 および 62.5 mg/kg 群の雄で ALP が有意な高値を示した。62.5 mg/kg 群の雄で尿素窒素が有意な高値を示した。その他、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で総ビリルビンが低値、2.5 mg/kg 群の雄でナトリウムが低値を示したがいずれも用量に関連しない変化であった。

回復期間終了時：対照群に比較して 62.5 mg/kg 群の雄雌でアルブミンの高

値および総ビリルビンが低値を示した。雄では尿素窒素, A/G, ALT および ALP が、雌ではグルコース、総コレステロールおよび総蛋白がいずれも高値を示した。

15.9. 尿検査

尿検査結果を Table 9 および Appendix 8 に示した。

投与期間終了時：対照群に比較して 2.5 mg/kg 群の雌で尿量が高値、尿比重が低値を示したが用量に関連しない変化であった。

回復期間終了時：対照群に比較して 62.5 mg/kg 群の雌雄において検査したいずれの項目においても変化が認められなかった。

15.10. 病理学検査

15.10.1. 器官重量

器官重量を Table 10 および Appendix 9 に示した。

投与期間終了時：対照群に比較して 12.5 および 62.5 mg/kg 群の雌雄、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で肝臓絶対重量が有意な高値あるいは高値傾向を示した。62.5 mg/kg 群の雄では腎臓絶対重量が高値を示した。

回復期間終了時：対照群に比較して 62.5 mg/kg 群の雌雄で肝臓絶対重量が有意な高値を示した。その他、雄で精巣上体が低値を示したが、この群の体重の低値に起因するものであった。

15.10.2. 器官重量／体重比

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

投与期間終了時：対照群に比較して 12.5 および 62.5 mg/kg 群の雌雄、0.5 および 12.5 mg/kg 群の雄で肝臓相対重量が有意な高値を示した。また、62.5 mg/kg 群の雄で腎臓相対重量が有意な高値を示した。その他、62.5 mg/kg 群の雌で脳および副腎の相対重量が低値を示したが、絶対重量に差がみられなかった。また、0.5 mg/kg 群の雌で腎臓相対重量が低値を示したが、用量に関連しない変化であった。

回復期間終了時：対照群に比較して 62.5 mg/kg 群の雌雄で肝臓相対重量が有意な高値を示した。62.5 mg/kg 群の雄で心臓および腎臓の相対重量が有意な高値を示した。

15.10.3. 肉眼観察

剖検所見を Table 12 および Appendix 11 に示した。

投与期間終了時：対照群に比較して投与群に多く発生した所見として、肝臓の肥大（写真 1）が雄の 0.5 mg/kg 以上の群および雌の 12.5 mg/kg 以上の群に認められた。肝臓の白色斑／区域が雄の 2.5 mg/kg 以上の群、雌の

62.5 mg/kg 群に観察された。その他に観察された所見は各投与群に散発性または単発性の所見であった。

回復期間終了時：対照群に比較して投与群に多く発生した所見として肝臓の褐色化が雄の 62.5 mg/kg 群、肝臓の肥大（写真 2）が雌雄の 62.5 mg/kg 群に認められた。肝臓の赤色斑／区域および白色斑／区域が雄の 62.5 mg/kg 群にそれぞれ 1 および 2 例に観察された。その他に観察された所見は、対照群および 62.5 mg/kg 群に散発性または単発性の所見であった。

15.10.4. 病理組織学検査

組織所見を Table 13～15 および Appendix 12, 13 に示した。

投与期間終了時：被験物質によると考えられる所見として、心臓の心筋変性（写真 3, 4）が雌雄の 12.5 mg/kg 以上の群、細胞浸潤（写真 3, 4）が雄の 0.5 mg/kg 以上の群および雌の 62.5 mg/kg 群、心筋肥大（写真 3, 4）が雌雄の 12.5 mg/kg 以上の群、脾臓の髓外造血（写真 5, 6）が雄の 2.5 mg/kg 以上の群、肝臓の小葉辺縁部の肝細胞の空胞変性（写真 7, 8）が雄の 2.5 mg/kg 以上の群および雌の 62.5 mg/kg 群、巣状壊死が雄の 2.5 mg/kg 以上の群、肝細胞肥大（写真 7, 8）が雄の 0.5 mg/kg 以上の群および雌の 12.5 mg/kg 以上の群、分裂像增多が雄の 62.5 mg/kg 群および雌の 12.5 mg/kg 以上の群、胆管増殖が雄の 0.5 mg/kg 以上の群および雌の 62.5 mg/kg 群、腎臓の尿細管好塩基化の程度の増強が雄の 62.5 mg/kg 群、管腔拡張が雄の 62.5 mg/kg 群、集合管の尿細管上皮肥大（写真 9, 10）が雄の 12.5 mg/kg 以上の群および雌の 62.5 mg/kg 群、甲状腺の濾胞細胞増生（写真 11, 12）が雌雄の 62.5 mg/kg 群に観察された。その他、雄の肝臓において色素沈着および好酸性細胞質内封入体が雄の 62.5 mg/kg 群、肉芽形成が雄の 2.5 および 62.5 mg/kg 群、髓外造血が 12.5 mg/kg 群にそれぞれ単発性に観察された。投与群の発生が減少した所見として、肝臓の脂肪化は雄の対照群および雌の対照群から 12.5 mg/kg 群に認められたが、雄では 0.5 mg/kg 以上の群および雌の 62.5 mg/kg 群では発生が認められなかった。雄の腎臓で近位尿細管の硝子滴が対照群および 0.5 mg/kg 群で認められたが、2.5 mg/kg 以上の群では発生が認められなかった。その他の所見は用量との対応がないか、対照群も含め観察され、少数例あるいは散発性のものであった。

回復期間終了時：投与終了時に観察された同様の以下の所見が 62.5 mg/kg 群に主として観察された。心臓の心筋変性および細胞浸潤が雄に、脾臓の髓外造血が雄に、肝臓の肝細胞肥大および巣状壊死が雌雄に、肝細胞の空胞変性および胆管増殖が雄に、甲状腺の濾胞細胞増生が雄に認められた。また少数例ではあるが肝臓の色素沈着が雌雄で、好酸性細胞質内封入体、

肉芽形成および髄外造血が雄に認められた。62.5 mg/kg 群の発生が減少した所見として、肝臓の脂肪化および腎臓の近位尿細管の硝子滴の発生が雄で認められなかった。その他の所見は対照群と 62.5 mg/kg 群に観察されるものか、少數例あるいは散発性のものであった。

16. 考察および結論

2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl)benzotriazole を 0, 0.5, 2.5, 12.5 および 62.5 mg/kg の用量で Crj:CD(SD)IGS 系ラットの雌雄に 28 日間にわたって強制経口投与し、その後、14 日間の回復期間を設けた。

その結果、投与期間および回復期間を通して一般状態に変化は観察されず、対照群を含む各投与群で死亡例も認められなかった。

体重では、各投与群の雌雄において変化は認められなかった。

摂餌量では、62.5 mg/kg 群の雌雄で高値を示した週がみられ、総摂餌量も高値あるいは高値傾向であった。飼料効率は 62.5 mg/kg 群の雄で低値を示し、投与期間の平均飼料効率も低値であった。

血液学検査では、2.5 mg/kg 以上の群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血球数が低値を示した。さらに、12.5 mg/kg 以上の群の雄で MCHC が低値を示した。また、62.5 mg/kg 群の雄では血小板数が高値を示しており、いずれも被験物質の影響と考えられた。回復期間終了時にも 62.5 mg/kg 群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、MCH および MCHC が低値、網赤血球比率が高値を示した。また、62.5 mg/kg 群の雌雄で血小板数が高値を示しており、被験物質の影響と考えられた。

血液凝固能検査では、2.5 mg/kg 以上の群の雄および 62.5 mg/kg 群の雌でフィブリノーゲン量が低値を示し、被験物質の影響と考えられた。回復期間終了時では、フィブリノーゲン量が 62.5 mg/kg 群の雌で高値および雄では差がみられなかった。なお、12.5 および 62.5 mg/kg 群の雌では PT が短縮を示したが、短縮方向への変化であり毒性学的意義のない変化と考えられた。

血液生化学検査では、2.5 mg/kg 以上の群の雄および 62.5 mg/kg 群の雌でグルコースが高値を示した。62.5 mg/kg 群の雌で総コレステロールおよび中性脂肪が高値を示した。12.5 mg/kg 以上の群の雄でアルブミンが高値、0.5 mg/kg 以上の群の雄および 62.5 mg/kg 群の雌で A/G が高値を示した。12.5 mg/kg 以上の群の雄および 62.5 mg/kg 群の雌で ALT が高値、62.5 mg/kg 群の雄で AST が高値を示した。12.5 および 62.5 mg/kg 群の雄で ALP が高値を示した。62.5 mg/kg 群の雄で尿素窒素が高値を示し、いずれも被験物質の影響と考えられた。回復期間終了時には 62.5 mg/kg 群の雄雌でアルブミンの高値および総ビリルビンが低値を示した。雄では尿素窒素、A/G、ALT および ALP が、雌ではグルコース、総コレステロールおよび総蛋白がいずれも高値を示し、投与を中止しても回復を示さないものと考

えられた。

器官重量測定では、0.5 mg/kg 以上の群の雄および 12.5 mg/kg 以上の群の雌で肝臓絶対重量が高値あるいは高値傾向を示した。62.5 mg/kg 群の雄では腎臓絶対重量が高値を示した。回復期間終了時では 62.5 mg/kg 群の雌雄で肝臓絶対重量が高値を示した。

器官重量／体重比では 0.5 mg/kg 以上の群の雄および 12.5 mg/kg 以上の群の雌で肝臓相対重量が高値を示した。また、62.5 mg/kg 群の雄で腎臓相対重量が高値を示した。回復期間終了時では 62.5 mg/kg 群の雌雄で肝臓相対重量が、雄で腎臓相対重量が高値を示しており、投与を中止しても回復を示さないものと考えられた。なお、雄で心臓相対重量が高値を示しており、後述する病理組織学所見と連動するものと考えられた。

病理学検査では、被験物質の影響と考えられる変化として、投与終了時解剖動物において、器官重量で肝臓が増加し、対応する所見として、肉眼観察で、肝臓の肥大が雄の 0.5 mg/kg 以上の群および雌の 12.5 mg/kg 以上の群、肝臓の白色斑／区域が雄の 2.5 mg/kg 以上の群および雌の 62.5 mg/kg 群で観察され、病理組織学検査では、肝臓の病変増加は雄の 0.5 mg/kg 以上の群および雌の 12.5 mg/kg 以上の群でみられ、それらは雌雄での肝細胞肥大、肝細胞の空胞変性、分裂像增多および胆管増生、雄での巣状壊死、肉芽形成、色素沈着および細胞質内封入体が認められた。肝細胞の肥大は壊死、変性などの障害性変化を随伴しており、血液生化学検査では ALT, ALP, AST の高値が認められたことから、被験物質の肝臓に対する障害性の影響が示唆された。

被験物質投与群で増加した所見は上記の肝臓以外に雌雄の心臓、腎臓、甲状腺、雄の脾臓に観察された。心臓の病変増加は雄の 2.5 mg/kg 以上の群および雌の 12.5 mg/kg 以上の群でみられ、それらは雌雄での心筋変性、細胞浸潤および心筋肥大であった。雄の 0.5 mg/kg 群で認められた細胞浸潤と同程度の所見が回復終了時の対照群においても認められた。また、12.5 mg/kg 以上の群で細胞浸潤の大部分は心筋変性や心筋肥大に伴って認められた。心筋変性や心筋肥大は化学物質投与により誘発されることが知られており^{4, 5)}、被験物質による循環動態への影響、心筋への直接作用があると考えられるが、その病理発生は不明であった。

甲状腺の濾胞細胞増生は、肝細胞肥大に示される肝臓の薬物代謝酵素誘導による影響と考えられた^{4, 5)}。腎臓の病変増加は雌雄の 62.5 mg/kg 群でみられ、それらは雌雄での集合管の尿細管上皮肥大、雄での尿細管好塩基化および管腔拡張であった。尿細管の拡張に伴い硝子円柱も一部の動物に観察された。これらの所見の病理発生は不明であったが、被験物質の影響と

考えられた。脾臓では髄外造血が雄の 2.5 mg/kg 以上の群で認められた。血液学検査からヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数および MCHC の低下が雄において観察されており、赤血球減少に対した代償性の造血亢進と考えられた。

これによりラットには被験物質に対する感受性には性差があり、雄に影響の大きいことが示唆された。

その他の所見は対照群を含め観察され、また散発性または単発性の発生であり、明らかな用量に対応した変化でないことから、自然発生病変と考えられた。

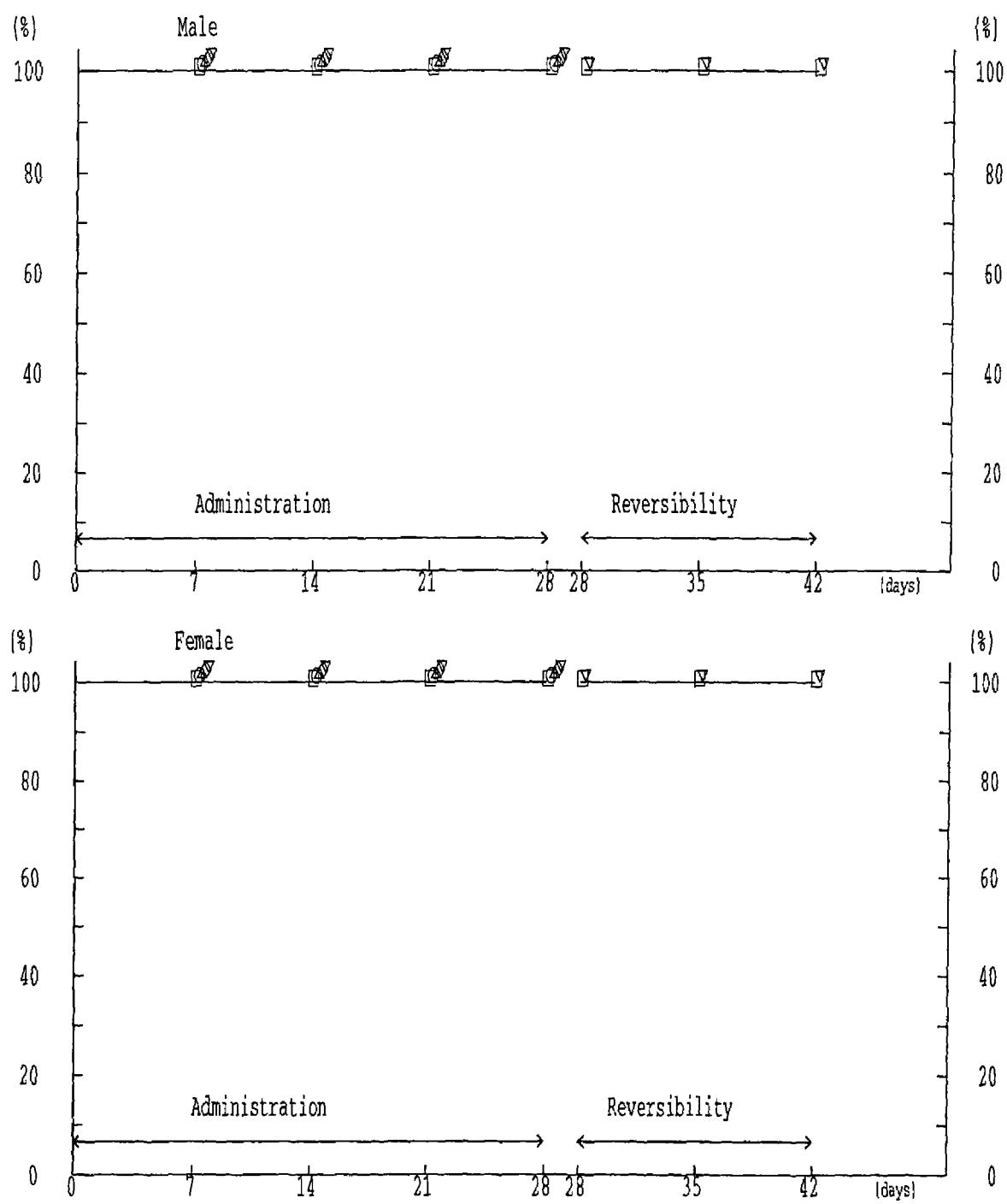
回復終了時の 62.5 mg/kg 群の雌雄において肝臓の絶対重量および相対重量が増加し、対応する所見として肝臓の肥大が雌雄に認められた。病理組織学検査において、投与終了時に観察されたものと同様の所見が心臓、脾臓、肝臓および甲状腺に観察された。しかし、程度の増強は認められなかつた。心臓の心筋変性および細胞浸潤および脾臓の髄外造血が雄に、肝臓の肝細胞肥大および巣状壊死が雌雄に、肝細胞の空胞変性および胆管増生が雄に、甲状腺の濾胞細胞増生が雄に観察された。以上より、2 週間の回復期間では 62.5 mg/kg 群に明らかな回復性を示す所見はみられなかつた。

以上の結果から、本試験条件下における 2-(2'-Hydroxy-3',5'-di-*tert*-butylphenyl) benzotriazole の無影響量は、雌では肝臓の絶対重量および相対重量の高値、肝臓の肥大、肝細胞肥大が認められなかつた 2.5 mg/kg/day と判断した。また、雄では 0.5 mg/kg 群で肝臓絶対重量の高値傾向および相対重量の高値、肝臓の肥大、肝細胞肥大が認められたことから 0.5 mg/kg/day 未満と判断された。

17. 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) 伊東信行 編著 : 最新毒性病理学, 183, 291, 中山書店 (1994).
- 5) 日本毒性病理学会 編 : 毒性病理組織学, 228, 437, 日本毒性病理学会 (2000).

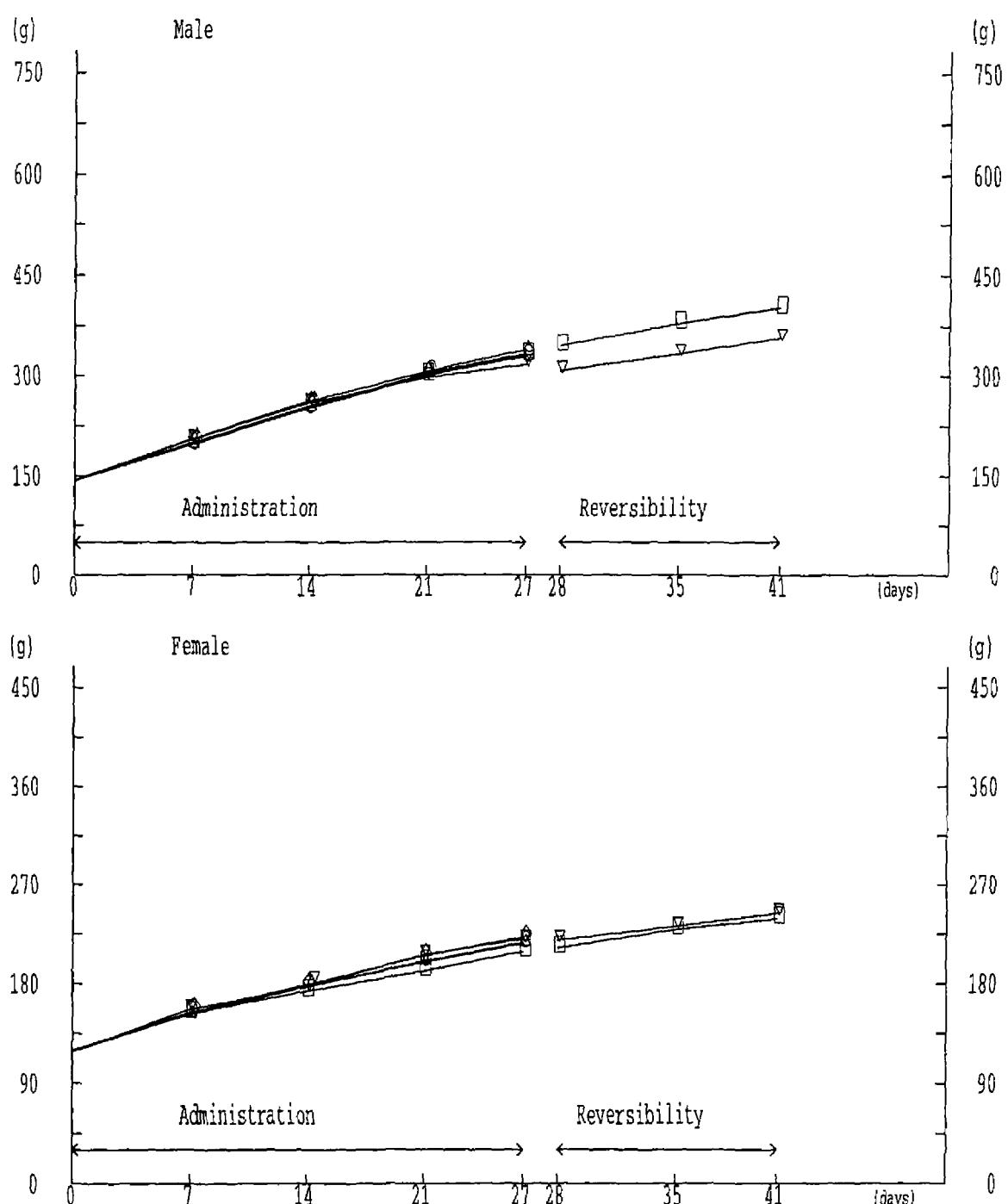
F i g u r e s



Exp. No. 5467 (115-157)

Dose level	(mg/kg)
□	0
○	0.5
△	2.5
▽	12.5

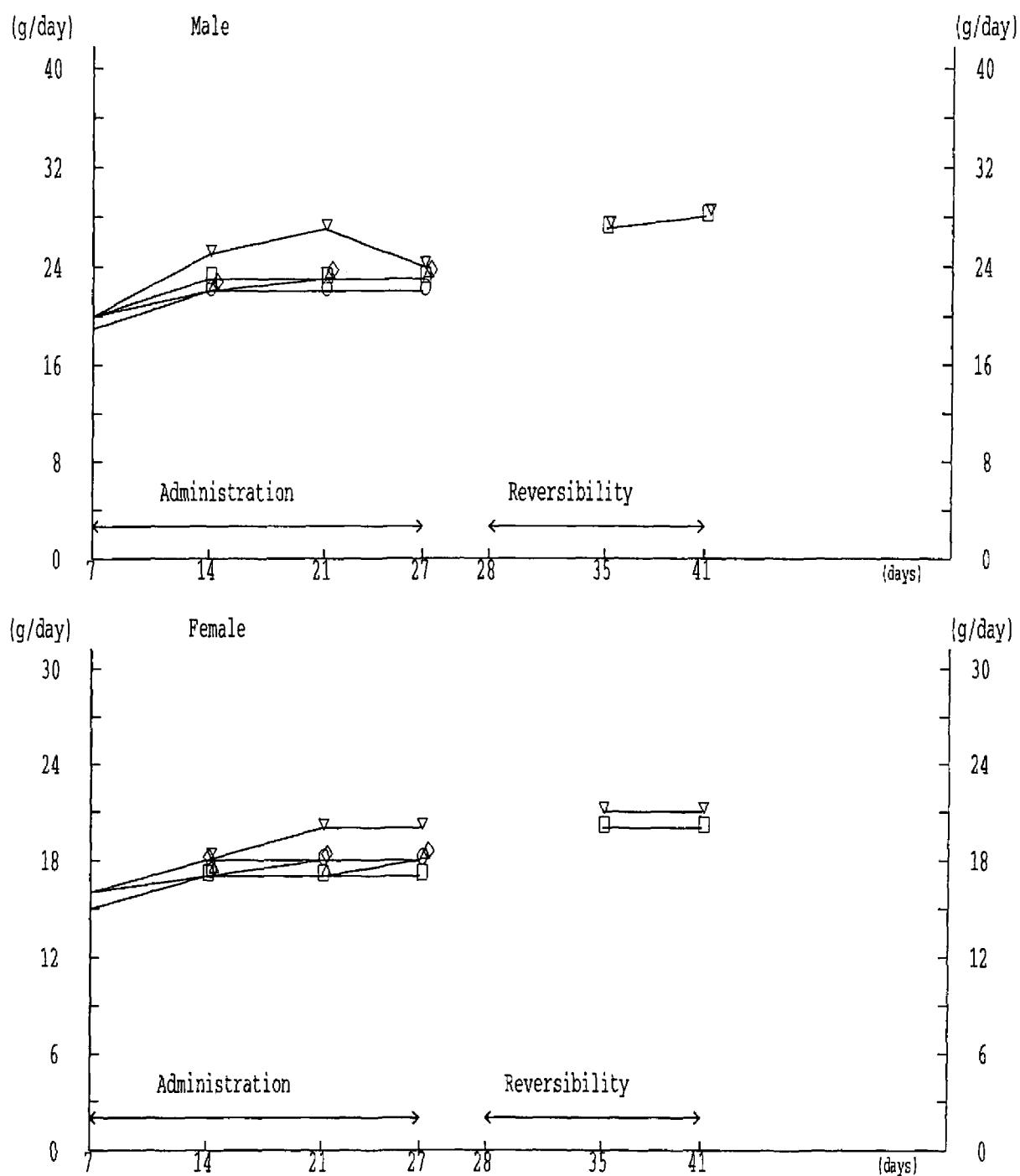
Figure 1. Survival ratio



Exp. No. 5467 (115-157)

Dose level	(mg/kg)
□	0
△	0.5
▲	2.5
○	12.5
■	62.5

Figure 2. Body weight



Exp. No. 5467(115-157)

Dose level	(mg/kg)
□	0
△	0.5
○	2.5
▽	12.5

Figure 3. Food consumption

T a b l e s

Table 1. Survival and mortality

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Male	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
	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
	2.5	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
	12.5	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
	62.5	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
Female	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
	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
	2.5	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
	12.5	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
	62.5	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

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. 5467 (115-157)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment												
		14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Male	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
	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
	2.5	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
	12.5	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
	62.5	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
Female	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
	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
	2.5	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
	12.5	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
	62.5	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

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. 5467 (115-157)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment 27 28		Mortality (%)
Male	0	10/10	10/10	0.0
	0.5	5/5	5/5	0.0
	2.5	5/5	5/5	0.0
	12.5	5/5	5/5	0.0
	62.5	10/10	10/10	0.0
Female	0	10/10	10/10	0.0
	0.5	5/5	5/5	0.0
	2.5	5/5	5/5	0.0
	12.5	5/5	5/5	0.0
	62.5	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. 5467 (115-157)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment												
		28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Male	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
	62.5	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
Female	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
	62.5	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

Number surviving / Number per group.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 1. -continued Survival and mortality

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment		Mortality (%)
		41	42	
Male	0	5/5	5/5	0.0
	62.5	5/5	5/5	0.0
Female	0	5/5	5/5	0.0
	62.5	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. 5467 (115-157)

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Days of experiment												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
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
	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
	2.5	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
	12.5	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
	62.5	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

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Days of experiment												
		14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
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
	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
	2.5	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
	12.5	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
	62.5	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

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Days of experiment		Total (1 → 28)
		27	28	
normal/Number per group	0	10/10	10/10	10
	0.5	5/5	5/5	5
	2.5	5/5	5/5	5
	12.5	5/5	5/5	5
	62.5	10/10	10/10	10
sacrificed	0	0	5	5
	0.5	0	5	5
	2.5	0	5	5
	12.5	0	5	5
	62.5	0	5	5

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Signs	Dose level (mg/kg)	Days of experiment												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
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
	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
	2.5	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
	12.5	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
	62.5	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

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Signs	Dose level (mg/kg)	Days of experiment												
		14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
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
	0.5	5/5	5/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5
	2.5	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
	12.5	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
	62.5	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
trauma/neck	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.5	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	62.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Signs	Dose level (mg/kg)	Days of experiment		Total (1 → 28)
		27	28	
normal/Number per group	0	10/10	10/10	10
	0.5	4/5	4/5	4
	2.5	5/5	5/5	5
	12.5	5/5	5/5	5
	62.5	10/10	10/10	10
sacrificed	0	0	5	5
	0.5	0	5	5
	2.5	0	5	5
	12.5	0	5	5
	62.5	0	5	5
trauma/neck	0	0	0	0
	0.5	1	1	1
	2.5	0	0	0
	12.5	0	0	0
	62.5	0	0	0

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Days of experiment												
		28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
normal/Number per group	0 62.5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Days of experiment		Total (28 → 42)
		41	42	
normal/Number per group	0 62.5	5/5 5/5	5/5 5/5	5 5
sacrificed	0 62.5	0 0	5 5	5 5

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Signs	Dose level (mg/kg)	Days of experiment												
		28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
normal/Number per group	0 62.5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5	5/5 5/5

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Signs	Dose level (mg/kg)	Days of experiment		Total (28 → 42)
		41	42	
normal/Number per group	0 62.5	5/5 5/5	5/5 5/5	5 5
sacrificed	0 62.5	0 0	5 5	5 5

Table 3. Body weight

Exp. No. 5467 (115-157)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment 0	7	14	21	27
Male	0	144 ± 5	200 ± 8	254 ± 14	300 ± 18	330 ± 25
	0.5	143 ± 5	197 ± 10	251 ± 18	300 ± 23	328 ± 29
	2.5	144 ± 5	206 ± 12	262 ± 25	306 ± 36	338 ± 45
	12.5	143 ± 5	200 ± 10	254 ± 17	303 ± 22	332 ± 22
	62.5	144 ± 5	205 ± 11	259 ± 18	297 ± 26	316 ± 30
Female	0	119 ± 5	153 ± 8	173 ± 10	191 ± 13	209 ± 17
	0.5	120 ± 6	154 ± 5	177 ± 8	200 ± 9	217 ± 8
	2.5	120 ± 5	152 ± 4	177 ± 10	199 ± 11	216 ± 7
	12.5	119 ± 5	154 ± 7	179 ± 6	205 ± 10	222 ± 13
	62.5	119 ± 5	157 ± 7	177 ± 12	206 ± 15	220 ± 18

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 5467 (115-157)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Gain (0 → 27)
Male	0	186 ± 27
	0.5	185 ± 24
	2.5	194 ± 42
	12.5	189 ± 20
	62.5	172 ± 29
Female	0	90 ± 15
	0.5	97 ± 6
	2.5	97 ± 6
	12.5	103 ± 10
	62.5	102 ± 16

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 5467 (115-157)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment 28	35	41	Gain (28 → 41)
Male	0	344 ± 34	379 ± 38	402 ± 40	58 ± 8
	62.5	307 ± 27	332 ± 31	357 ± 30	50 ± 9
Female	0	212 ± 19	229 ± 22	239 ± 25	28 ± 9
	62.5	219 ± 26	232 ± 25	244 ± 28	26 ± 6

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 4. Food consumption

Exp. No. 5467 (115-157)

(unit : g/day)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment 7	14	21	27	Total (0 → 27)
Male	0	20 ± 2	23 ± 2	23 ± 2	23 ± 3	601 ± 41
	0.5	20 ± 1	22 ± 1	22 ± 2	22 ± 2	581 ± 30
	2.5	20 ± 2	22 ± 3	23 ± 3	23 ± 3	597 ± 68
	12.5	19 ± 1	22 ± 2	23 ± 3	23 ± 2	579 ± 46
	62.5	20 ± 2	25 ± 2*	27 ± 3*	24 ± 3	648 ± 54
Female	0	15 ± 1	17 ± 1	17 ± 2	17 ± 2	443 ± 37
	0.5	16 ± 1	17 ± 1	18 ± 1	18 ± 1	465 ± 26
	2.5	15 ± 1	17 ± 2	17 ± 2	18 ± 1	461 ± 25
	12.5	16 ± 1	18 ± 1	18 ± 1	18 ± 1	471 ± 23
	62.5	16 ± 1	18 ± 2	20 ± 1**	20 ± 2**	493 ± 33**

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 4. -continued Food consumption

Exp. No. 5467 (115-157)

(unit : g/day)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment 35	41	Total (29 → 41)
Male	0	27 ± 3	28 ± 1	357 ± 24
	62.5	27 ± 3	28 ± 3	357 ± 40
Female	0	20 ± 2	20 ± 4	258 ± 36
	62.5	21 ± 2	21 ± 2	270 ± 26

Mean ± S.D.

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

Table 5. Food efficiency

Exp. No. 5467 (115-157)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment 7				Mean (0 → 27)
			14	21	27	
Male	0	40.6 ± 3.8	33.2 ± 3.7	28.1 ± 4.1	21.4 ± 4.8	30.8 ± 2.8
	0.5	38.8 ± 4.7	35.7 ± 4.3	30.8 ± 3.0	21.3 ± 4.9	31.8 ± 2.8
	2.5	43.2 ± 3.8	35.3 ± 5.3	27.2 ± 4.9	23.0 ± 3.3	32.2 ± 3.8
	12.5	43.6 ± 3.6	35.7 ± 3.1	31.0 ± 2.0	20.7 ± 3.6	32.6 ± 0.8
	62.5	43.5 ± 3.8	30.3 ± 3.9	20.6 ± 4.6**	12.9 ± 4.8**	26.4 ± 3.0**
Female	0	30.8 ± 5.2	17.1 ± 3.1	16.1 ± 5.3N	17.1 ± 3.4	20.1 ± 2.4
	0.5	30.9 ± 2.6	19.2 ± 4.0	18.0 ± 2.1	16.2 ± 3.1	21.0 ± 0.8
	2.5	30.3 ± 4.3	19.8 ± 5.2	17.9 ± 0.7	16.2 ± 5.5	21.0 ± 0.9
	12.5	32.0 ± 2.4	19.8 ± 2.6	20.0 ± 2.4	16.1 ± 3.4	21.8 ± 1.2
	62.5	34.0 ± 2.7	15.9 ± 4.5	20.6 ± 3.7	12.1 ± 5.3	20.5 ± 2.3

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

N: Non parametric analysis

Table 5. -continued Food efficiency

Exp. No. 5467 (115-157)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Days of experiment 35	41	Mean (29 → 41)
Male	0	18.5 ± 2.1	13.8 ± 1.3	16.3 ± 1.4
	62.5	12.9 ± 3.0**	15.3 ± 3.6	14.0 ± 2.1
Female	0	12.5 ± 3.3	8.5 ± 7.1	10.6 ± 2.3
	62.5	9.1 ± 2.5	10.0 ± 3.2	9.5 ± 2.4

Mean ± S.D.

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

Table 6. Hematology

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

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 ± 1.8	15.2 ± 0.4	7.89 ± 0.18	57.8 ± 1.9	19.3 ± 0.7	33.4 ± 0.7
	0.5	5	44.6 ± 1.5	14.8 ± 0.5	7.65 ± 0.32	58.3 ± 1.5	19.4 ± 0.6	33.2 ± 0.5
	2.5	5	42.5 ± 2.4*	13.9 ± 0.8**	7.23 ± 0.33*	58.7 ± 1.2	19.3 ± 0.4	32.8 ± 0.2
	12.5	5	41.9 ± 1.2**	13.6 ± 0.3**	7.18 ± 0.27**	58.3 ± 1.7	19.0 ± 0.9	32.5 ± 0.7*
	62.5	5	40.7 ± 0.9**	13.2 ± 0.3**	7.16 ± 0.46**	57.0 ± 2.7	18.4 ± 0.9	32.3 ± 0.3*
Female	0	5	43.7 ± 1.7	15.1 ± 0.9	7.81 ± 0.38	56.0 ± 1.1	19.3 ± 0.4	34.5 ± 0.8
	0.5	5	43.5 ± 3.1	14.9 ± 1.3	7.62 ± 0.61	57.1 ± 1.6	19.6 ± 0.6	34.3 ± 0.8
	2.5	5	44.0 ± 1.3	15.2 ± 0.4	7.79 ± 0.22	56.4 ± 0.8	19.5 ± 0.4	34.5 ± 0.4
	12.5	5	43.1 ± 1.8	14.8 ± 0.7	7.46 ± 0.30	57.7 ± 1.4	19.8 ± 0.5	34.4 ± 0.3
	62.5	5	41.6 ± 1.6	14.1 ± 0.6	7.49 ± 0.30	55.6 ± 1.0	18.9 ± 0.4	34.0 ± 0.4

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

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	1202 ± 75N	8.2 ± 2.1	11 ± 3	86 ± 2	2 ± 1	1 ± 1	0 ± 0	1 ± 0		
	0.5	5	1265 ± 107	6.6 ± 1.8	16 ± 3	81 ± 4	2 ± 1	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0		
	2.5	5	1280 ± 116	7.5 ± 0.8	13 ± 4	83 ± 4	3 ± 1*	0 ± 1	0 ± 0	1 ± 0		
	12.5	5	1572 ± 430	8.6 ± 3.0	15 ± 2	82 ± 2	2 ± 1	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0		
	62.5	5	1639 ± 227*	8.2 ± 0.8	13 ± 5	83 ± 4	2 ± 1	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0		
Female	0	5	1295 ± 118	6.1 ± 1.7	11 ± 5N	86 ± 5N	1 ± 0	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0		
	0.5	5	1360 ± 155	7.3 ± 2.2	17 ± 8	79 ± 8	2 ± 1	1 ± 1	0 ± 0	1 ± 0		
	2.5	5	1367 ± 79	8.4 ± 4.5	17 ± 12	80 ± 12	2 ± 1	1 ± 1	0 ± 0	1 ± 0		
	12.5	5	1368 ± 138	8.4 ± 2.1	10 ± 4	86 ± 4	1 ± 1	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0		
	62.5	5	1350 ± 194	8.4 ± 2.4	8 ± 3	88 ± 2	2 ± 1	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0		

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

Mean ± S.D.

Significant difference from control group: *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

N: Non parametric analysis

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Reticulocyte (%)
Male	0	5	2.8 ± 0.3
	0.5	5	3.3 ± 0.4
	2.5	5	3.2 ± 0.3
	12.5	5	3.9 ± 0.5*
	62.5	5	3.2 ± 1.0
Female	0	5	2.1 ± 0.4N
	0.5	5	3.5 ± 1.7
	2.5	5	2.6 ± 0.4
	12.5	5	2.5 ± 0.2
	62.5	5	2.4 ± 0.3

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

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	44.6 ± 1.0	15.3 ± 0.3N	8.26 ± 0.16	54.0 ± 1.6	18.5 ± 0.5	34.2 ± 0.3
	62.5	5	40.1 ± 2.7**	13.2 ± 0.9**	7.65 ± 0.38*	52.5 ± 2.6	17.3 ± 0.9*	32.9 ± 0.6**
Female	0	5	42.2 ± 1.0	14.9 ± 0.5	7.80 ± 0.27	54.2 ± 0.8	19.1 ± 0.3	35.2 ± 0.3
	62.5	5	40.6 ± 1.6	14.2 ± 0.6	7.64 ± 0.38	53.2 ± 1.8	18.6 ± 0.6	35.1 ± 0.4

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. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	NEUT	LYMPH	MONO	EOSN	BASO	LUC
Male	0	5	1196 ± 145	10.8 ± 4.2	9 ± 3	87 ± 3	2 ± 1	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0
	62.5	5	1502 ± 134**	11.7 ± 4.8	12 ± 4	85 ± 4	2 ± 1	1 ± 0	0 ± 0	1 ± 0
Female	0	5	1166 ± 64	6.1 ± 1.4	13 ± 4	82 ± 4	2 ± 0	2 ± 0	0 ± 0	1 ± 0
	62.5	5	1410 ± 95**	5.6 ± 1.6	10 ± 3	87 ± 3	2 ± 1	1 ± 1**	0 ± 0	1 ± 0

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

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Reticulocyte (%)
Male	0	5	2.5 ± 0.4
	62.5	5	4.4 ± 0.2**
Female	0	5	2.7 ± 0.4
	62.5	5	2.6 ± 0.3

Mean ± S.D.

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

Table 7. Coagulation

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dL)
Male	0	5	17.6 ± 2.4	24.2 ± 1.3	249 ± 13
	0.5	5	18.0 ± 2.3	24.0 ± 3.0	224 ± 8
	2.5	5	16.4 ± 1.7	23.4 ± 2.5	189 ± 15**
	12.5	5	15.4 ± 0.9	20.8 ± 2.1	198 ± 21**
	62.5	5	17.5 ± 2.2	25.4 ± 4.7	193 ± 20**
Female	0	5	15.5 ± 0.4	19.0 ± 0.8	193 ± 11N
	0.5	5	15.4 ± 0.7	18.9 ± 1.5	222 ± 46
	2.5	5	15.2 ± 0.6	19.2 ± 2.0	186 ± 9
	12.5	5	14.4 ± 0.7*	17.8 ± 1.5	184 ± 29
	62.5	5	14.2 ± 0.3**	19.4 ± 1.5	155 ± 10*

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

N: Non parametric analysis

Table 7. -continued Coagulation

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dL)
Male	0	5	16.7 ± 1.0	23.4 ± 1.9	240 ± 24
	62.5	5	16.9 ± 0.5	20.3 ± 3.5	214 ± 13
Female	0	5	16.5 ± 1.0	14.3 ± 1.6	210 ± 7
	62.5	5	15.8 ± 1.1	15.0 ± 2.7	241 ± 7**

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 8. Blood chemistry

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dL)	T.cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
Male	0	5	122 ± 13	59 ± 11	25.5 ± 8.4N
	0.5	5	132 ± 15	46 ± 9	24.3 ± 4.5
	2.5	5	170 ± 18**	45 ± 4	34.5 ± 7.1
	12.5	5	170 ± 10**	49 ± 13	44.8 ± 20.9
	62.5	5	156 ± 16**	52 ± 20	45.8 ± 12.5
Female	0	5	110 ± 15	49 ± 10	12.3 ± 5.6
	0.5	5	120 ± 20	59 ± 5	12.1 ± 2.6
	2.5	5	114 ± 16	50 ± 7	8.8 ± 3.7
	12.5	5	127 ± 22	54 ± 6	12.2 ± 1.1
	62.5	5	151 ± 8**	84 ± 16**	31.9 ± 4.8**

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

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)	A/G
Male	0	5	13.0 ± 2.5	0.25 ± 0.05	0.03 ± 0.00	5.84 ± 0.34	3.78 ± 0.22	1.85 ± 0.18
	0.5	5	12.9 ± 0.5	0.23 ± 0.03	0.01 ± 0.01**	5.52 ± 0.10	3.90 ± 0.17	2.43 ± 0.23*
	2.5	5	15.5 ± 1.7	0.22 ± 0.03	0.02 ± 0.01**	5.55 ± 0.24	4.06 ± 0.20	2.75 ± 0.29**
	12.5	5	15.8 ± 1.3	0.23 ± 0.03	0.03 ± 0.00	5.72 ± 0.22	4.43 ± 0.18**	3.47 ± 0.25**
	62.5	5	17.2 ± 2.4**	0.21 ± 0.05	0.02 ± 0.01	5.86 ± 0.40	4.40 ± 0.41**	3.05 ± 0.55**
Female	0	5	16.1 ± 4.3	0.30 ± 0.05	0.03 ± 0.01	5.68 ± 0.14	3.81 ± 0.23	2.04 ± 0.26
	0.5	5	15.5 ± 1.5	0.28 ± 0.03	0.03 ± 0.01	5.61 ± 0.18	3.67 ± 0.43	1.95 ± 0.44
	2.5	5	16.6 ± 3.8	0.32 ± 0.07	0.02 ± 0.01	5.53 ± 0.19	3.72 ± 0.12	2.09 ± 0.27
	12.5	5	15.8 ± 2.4	0.30 ± 0.07	0.02 ± 0.01	5.93 ± 0.33	4.12 ± 0.14	2.30 ± 0.25
	62.5	5	16.9 ± 1.3	0.25 ± 0.04	0.01 ± 0.01	5.85 ± 0.19	4.21 ± 0.18	2.59 ± 0.29*

Mean ± S.D.

Significant difference from control group: *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)	Calcium (mg/dL)	In phosphorus (mg/dL)
Male	0	5	145.7 ± 0.6	4.37 ± 0.27	108.9 ± 0.9	10.06 ± 0.24	8.10 ± 1.03
	0.5	5	145.5 ± 0.8	4.49 ± 0.23	109.1 ± 1.2	9.85 ± 0.08	8.24 ± 1.01
	2.5	5	144.1 ± 0.8*	4.71 ± 0.22	108.3 ± 1.5	9.95 ± 0.27	8.18 ± 0.28
	12.5	5	145.0 ± 0.6	4.20 ± 0.15	108.0 ± 1.2	10.16 ± 0.25	8.60 ± 0.52
	62.5	5	144.7 ± 0.9	4.47 ± 0.22	108.5 ± 1.6	9.84 ± 0.35	7.82 ± 0.38
Female	0	5	143.5 ± 0.3N	4.06 ± 0.11	110.3 ± 1.2	10.06 ± 0.15	7.15 ± 0.61
	0.5	5	143.6 ± 1.4	3.98 ± 0.29	109.6 ± 1.9	9.84 ± 0.33	7.11 ± 0.43
	2.5	5	143.0 ± 0.7	4.18 ± 0.40	109.5 ± 1.8	9.71 ± 0.20	7.02 ± 0.76
	12.5	5	143.8 ± 0.5	4.24 ± 0.26	109.9 ± 1.9	10.19 ± 0.23	7.62 ± 1.03
	62.5	5	142.5 ± 1.5	4.14 ± 0.38	108.6 ± 2.2	10.14 ± 0.40	7.84 ± 1.15

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	Gamma-GTP (U/L)
Male	0	5	72 ± 7N	30 ± 5	757 ± 175	0.4 ± 0.1
	0.5	5	71 ± 11	28 ± 4	992 ± 220	0.3 ± 0.1
	2.5	5	65 ± 5	32 ± 3	1089 ± 168	0.3 ± 0.2
	12.5	5	83 ± 22	42 ± 5*	1569 ± 427**	0.5 ± 0.1
	62.5	5	115 ± 16*	48 ± 10**	1462 ± 250**	0.5 ± 0.1
Female	0	5	68 ± 5	21 ± 2	490 ± 110	0.5 ± 0.1
	0.5	5	69 ± 11	22 ± 4	409 ± 86	0.6 ± 0.2
	2.5	5	66 ± 7	23 ± 3	414 ± 85	0.4 ± 0.2
	12.5	5	68 ± 9	27 ± 4	433 ± 83	0.5 ± 0.1
	62.5	5	76 ± 12	33 ± 6**	633 ± 199	0.4 ± 0.1

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dL)	T. cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
Male	0	5	166 ± 13	62 ± 13	68.0 ± 52.0
	62.5	5	182 ± 22	55 ± 19	47.5 ± 26.6
Female	0	5	117 ± 8	63 ± 6	18.8 ± 7.6
	62.5	5	149 ± 16**	91 ± 14**	37.7 ± 18.8

Mean ± S.D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

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)	A/G
Male	0	5	14.5 ± 2.4	0.25 ± 0.03	0.06 ± 0.02	6.02 ± 0.19	3.75 ± 0.10N	1.66 ± 0.11N
	62.5	5	19.0 ± 1.9*	0.24 ± 0.04	0.02 ± 0.01**	5.95 ± 0.49	4.22 ± 0.45*	2.46 ± 0.34**
Female	0	5	16.6 ± 1.2	0.31 ± 0.02	0.06 ± 0.01	5.91 ± 0.29	3.85 ± 0.32N	1.89 ± 0.25
	62.5	5	16.8 ± 0.8	0.30 ± 0.03	0.03 ± 0.01**	6.50 ± 0.30*	4.27 ± 0.10*	1.93 ± 0.18

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

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	144.1 ± 0.9	4.56 ± 0.16	106.3 ± 1.2	10.11 ± 0.42	7.45 ± 0.55
	62.5	5	144.6 ± 1.3	4.85 ± 0.41	106.5 ± 1.0	10.05 ± 0.29	8.17 ± 0.54
Female	0	5	144.3 ± 0.9	4.13 ± 0.24	109.3 ± 2.2N	9.85 ± 0.31	6.08 ± 0.66
	62.5	5	143.7 ± 0.8	4.35 ± 0.32	108.1 ± 0.2	10.14 ± 0.35	6.08 ± 0.49

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P ≤ 0.05 **: P ≤ 0.01

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	AST (U/L)		ALT (U/L)		ALP (U/L)	Gamma-GTP (U/L)
Male	0	5	61	± 7N	25	± 5N	622 ± 123	0.5 ± 0.2
	62.5	5	68	± 22	49	± 29**	906 ± 169*	0.5 ± 0.2
Female	0	5	66	± 13	25	± 4N	381 ± 138	0.8 ± 0.3
	62.5	5	65	± 19	36	± 21	247 ± 63	0.6 ± 0.1

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. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (mL)	Osmotic pressure (mOsm/kg)
Male	0	5	7.5 ± 1.6	1916 ± 170
	0.5	5	11.8 ± 6.1	1656 ± 513
	2.5	5	9.6 ± 4.3	2085 ± 455
	12.5	5	10.6 ± 2.1	2088 ± 220
	62.5	5	11.5 ± 3.7	2111 ± 406
Female	0	5	7.4 ± 4.4	1983 ± 639
	0.5	5	11.1 ± 2.6	1465 ± 389
	2.5	5	14.6 ± 4.7*	1138 ± 429*
	12.5	5	8.9 ± 1.9	1697 ± 267
	62.5	5	8.1 ± 2.8	2023 ± 490

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

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			4	1														2	1	2		3	2		
	0.5	5			4	1															5			3	2		
	2.5	5			3	2														2	3		2	2	1		
	12.5	5			4	1													1	1	1	1	1		5		
	62.5	5			4	1													1	2	1	1		2	1	1	1
Female	0	5			5														2	2	1		3	2			
	0.5	5			5														1		1	3		4		1	
	2.5	5			5														2	1	2		3	2			
	12.5	5			5														1	4			3	2			
	62.5	5			4	1													1	1	3		2	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. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Ketone bodies					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	1	1	1		4	1				1	1	1	2
	0.5	5			2	2	1		4	1				3	1	1	
	2.5	5			1	3	1		3	2				2	3		
	12.5	5				5			5					2	1	2	
	62.5	5			2	3			3	2				1	2	2	
Female	0	5		2	2	1			3	2				1	1	1	2
	0.5	5			3	2			4	1				3	1	1	
	2.5	5		3	1	1			5					1	1	1	1
	12.5	5			5				4	1				2	2	1	
	62.5	5			4	1			5					3	2		

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

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
Male	0	5	2	1	2		3	2			
	0.5	5	1	3	1		4	1			
	2.5	5	1	2	2		2	3			
	12.5	5		2	3		2	3			
	62.5	5		3	2		2	3			
Female	0	5	2	1	2		3	2			
	0.5	5	1	3	1		3	2			
	2.5	5	3	2			3	2			
	12.5	5	1	3	1		4	1			
	62.5	5	2	1	2		4	1			

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

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	5
	0.5	5	5	5	5	5	5	2 3	5
	2.5	5	5	5	5	5	5	4 1	5
	12.5	5	5	5	5	5	5	1 4	5
	62.5	5	4 1	5	5	5	5	2 3	5
Female	0	5	5	5	5	5	5	4 1	5
	0.5	5	5	5	5	5	5	3 2	5
	2.5	5	5	5	5	5	5	4 1 1 4	
	12.5	5	5	5	5	5	5	4 1	5
	62.5	5	5	5	5	5	5	3 2	5

others : Crystals

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (mL)	Osmotic pressure (mOsm/kg)
Male	0	5	11.6 ± 4.1	2201 ± 420
	62.5	5	9.8 ± 2.1	2252 ± 170
Female	0	5	13.4 ± 7.0	1681 ± 518
	62.5	5	11.6 ± 6.8	1912 ± 688

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

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							4	1			
	62.5	5		3	2													3	2					4	1			
Female	0	5	5												1		4							4	1			
	62.5	5	5															3	2					5				

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. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Ketone bodies					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					5			
	62.5	5				5				5					1	4		
Female	0	5			1	4				5					1	4		
	62.5	5			1	3	1			5					1	1	2	1

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

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
Male	0	5	3	2			4	1			
	62.5	5		4	1		3	2			
Female	0	5	4	1			1	4			
	62.5	5	4	1			3	2			

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes - 1+ 2+ 3+	Leukocytes - 1+ 2+ 3+	Epith. Cells - 1+ 2+ 3+	Gasts - +	Fat glob. - +	M. threads - +	others - +
Male	0	5	5	5	5	5	5	3	2
	62.5	5	5	5	5	5	5	5	5
Female	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	62.5	5	5	5	5	5	5	5	5

others : Crystals

Table 10. Organ weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidneys (g)
Male	0	5	323 ± 12	2.02 ± 0.08	1.09 ± 0.09	9.40 ± 0.58N	2.43 ± 0.22
	0.5	5	328 ± 29	2.03 ± 0.07	1.10 ± 0.11	11.65 ± 1.90	2.54 ± 0.17
	2.5	5	338 ± 45	2.12 ± 0.06	1.17 ± 0.14	17.11 ± 3.46*	2.74 ± 0.29
	12.5	5	332 ± 22	2.08 ± 0.05	1.18 ± 0.07	21.64 ± 2.73*	2.88 ± 0.40
	62.5	5	329 ± 31	2.06 ± 0.09	1.23 ± 0.19	24.47 ± 5.06*	3.04 ± 0.45*
Female	0	5	209 ± 19	1.94 ± 0.10	0.75 ± 0.07	6.39 ± 0.87	1.70 ± 0.14
	0.5	5	217 ± 8	1.92 ± 0.08	0.77 ± 0.03	6.84 ± 0.63	1.61 ± 0.08
	2.5	5	216 ± 7	1.95 ± 0.07	0.75 ± 0.02	6.73 ± 0.26	1.71 ± 0.09
	12.5	5	222 ± 13	1.90 ± 0.12	0.78 ± 0.05	8.67 ± 1.16**	1.72 ± 0.11
	62.5	5	226 ± 15	1.90 ± 0.03	0.84 ± 0.06*	12.43 ± 0.89**	1.87 ± 0.19

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Spleen (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)	Thyroid (mg)
Male	0	5	0.61 ± 0.06	51 ± 7	2.90 ± 0.16		17 ± 4
	0.5	5	0.56 ± 0.08	45 ± 9	2.84 ± 0.12		17 ± 2
	2.5	5	0.62 ± 0.10	53 ± 4	2.88 ± 0.15		21 ± 5
	12.5	5	0.62 ± 0.16	44 ± 4	2.91 ± 0.15		21 ± 3
	62.5	5	0.57 ± 0.08	47 ± 7	2.92 ± 0.14		21 ± 4
Female	0	5	0.46 ± 0.02	70 ± 14N		87 ± 22	18 ± 1
	0.5	5	0.48 ± 0.11	66 ± 7		96 ± 18	16 ± 3
	2.5	5	0.45 ± 0.06	64 ± 4		82 ± 11	17 ± 2
	12.5	5	0.47 ± 0.09	66 ± 3		97 ± 9	19 ± 3
	62.5	5	0.43 ± 0.05	56 ± 9		89 ± 18	19 ± 2

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

N: Non parametric analysis

Table 10. . -continued Organ weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Pituitary (mg)	Thymus (mg)	Epididymides (mg)
Male	0	5	11 ± 2	578 ± 133	657 ± 47N
	0.5	5	12 ± 2	439 ± 84	649 ± 7
	2.5	5	13 ± 2	546 ± 106	630 ± 11
	12.5	5	12 ± 2	657 ± 219	636 ± 16
	62.5	5	13 ± 4	496 ± 127	623 ± 55
Female	0	5	14 ± 2	496 ± 60	
	0.5	5	15 ± 2	412 ± 88	
	2.5	5	13 ± 3	519 ± 120	
	12.5	5	12 ± 3	460 ± 106	
	62.5	5	15 ± 2	514 ± 87	

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidneys (g)
Male	0	5	402 ± 40	2.10 ± 0.10	1.20 ± 0.10	11.80 ± 1.64	2.83 ± 0.23
	62.5	5	357 ± 30	2.07 ± 0.10	1.28 ± 0.16	20.61 ± 3.36**	2.91 ± 0.40
Female	0	5	239 ± 25	1.99 ± 0.02	0.79 ± 0.04	6.80 ± 0.86	1.77 ± 0.18
	62.5	5	244 ± 28	1.94 ± 0.05	0.87 ± 0.06	8.85 ± 0.99**	1.86 ± 0.13

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Spleen (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)	Thyroid (mg)
Male	0	5	0.68 ± 0.11	59 ± 15	3.13 ± 0.11		23 ± 2
	62.5	5	0.68 ± 0.13	50 ± 12	3.07 ± 0.18		22 ± 3
Female	0	5	0.53 ± 0.06	67 ± 3		88 ± 12	21 ± 3
	62.5	5	0.49 ± 0.03	72 ± 7		101 ± 11	21 ± 3

Mean ± S.D.

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

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Pituitary (mg)	Thymus (mg)	Epididymides (mg)
Male	0	5	11 ± 2	418 ± 95	917 ± 59N
	62.5	5	12 ± 3	411 ± 83	858 ± 15*
Female	0	5	14 ± 3	382 ± 51	
	62.5	5	14 ± 4	483 ± 90	

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 11. Organ weight per body weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Heart (%)	Liver (%)	Kidneys (%)
Male	0	5	323 ± 12	0.624 ± 0.009N	0.337 ± 0.026	2.908 ± 0.139N	0.753 ± 0.075
	0.5	5	328 ± 29	0.622 ± 0.038	0.336 ± 0.028	3.533 ± 0.296*	0.775 ± 0.046
	2.5	5	338 ± 45	0.633 ± 0.062	0.346 ± 0.011	5.045 ± 0.506*	0.814 ± 0.053
	12.5	5	332 ± 22	0.628 ± 0.044	0.355 ± 0.017	6.507 ± 0.536*	0.865 ± 0.080
	62.5	5	329 ± 31	0.630 ± 0.046	0.374 ± 0.028	7.413 ± 1.283*	0.927 ± 0.119**
Female	0	5	209 ± 19	0.931 ± 0.053	0.357 ± 0.019	3.053 ± 0.178	0.816 ± 0.057
	0.5	5	217 ± 8	0.884 ± 0.012	0.356 ± 0.008	3.146 ± 0.197	0.742 ± 0.033*
	2.5	5	216 ± 7	0.901 ± 0.052	0.348 ± 0.007	3.112 ± 0.107	0.789 ± 0.029
	12.5	5	222 ± 13	0.857 ± 0.046	0.351 ± 0.009	3.885 ± 0.324**	0.776 ± 0.040
	62.5	5	226 ± 15	0.841 ± 0.058*	0.371 ± 0.024	5.497 ± 0.172**	0.827 ± 0.042

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

N: Non parametric analysis

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Spleen (%)	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)	Thyroid (%)
Male	0	5	0.188 ± 0.015	0.016 ± 0.002	0.901 ± 0.080		0.005 ± 0.001
	0.5	5	0.169 ± 0.012	0.014 ± 0.003	0.871 ± 0.084		0.005 ± 0.000
	2.5	5	0.183 ± 0.017	0.016 ± 0.002	0.865 ± 0.121		0.006 ± 0.001
	12.5	5	0.184 ± 0.038	0.013 ± 0.002	0.879 ± 0.046		0.006 ± 0.001
	62.5	5	0.173 ± 0.025	0.014 ± 0.001	0.891 ± 0.068		0.007 ± 0.001
Female	0	5	0.222 ± 0.017	0.033 ± 0.005		0.041 ± 0.007	0.009 ± 0.001
	0.5	5	0.218 ± 0.041	0.030 ± 0.003		0.044 ± 0.008	0.007 ± 0.001
	2.5	5	0.210 ± 0.033	0.030 ± 0.002		0.038 ± 0.005	0.008 ± 0.001
	12.5	5	0.209 ± 0.033	0.030 ± 0.001		0.044 ± 0.005	0.008 ± 0.001
	62.5	5	0.190 ± 0.023	0.025 ± 0.003**		0.039 ± 0.008	0.009 ± 0.001

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 28

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Pituitary (%)	Thymus (%)	Epididymides (%)
Male	0	5	0.004 ± 0.001	0.178 ± 0.039	0.204 ± 0.019
	0.5	5	0.004 ± 0.000	0.134 ± 0.022	0.199 ± 0.018
	2.5	5	0.004 ± 0.001	0.162 ± 0.027	0.189 ± 0.023
	12.5	5	0.004 ± 0.001	0.196 ± 0.056	0.192 ± 0.011
	62.5	5	0.004 ± 0.001	0.150 ± 0.026	0.190 ± 0.013
Female	0	5	0.007 ± 0.001	0.239 ± 0.035	
	0.5	5	0.007 ± 0.001	0.191 ± 0.045	
	2.5	5	0.006 ± 0.001	0.240 ± 0.055	
	12.5	5	0.006 ± 0.001	0.205 ± 0.039	
	62.5	5	0.007 ± 0.001	0.227 ± 0.031	

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Heart (%)	Liver (%)	Kidneys (%)
Male	0	5	402 ± 40	0.527 ± 0.046	0.298 ± 0.008	2.930 ± 0.133N	0.706 ± 0.046
	62.5	5	357 ± 30	0.580 ± 0.034	0.356 ± 0.016**	5.746 ± 0.527**	0.814 ± 0.066*
Female	0	5	239 ± 25	0.838 ± 0.086	0.333 ± 0.022	2.836 ± 0.076	0.744 ± 0.075
	62.5	5	244 ± 28	0.802 ± 0.084	0.357 ± 0.028	3.626 ± 0.117**	0.766 ± 0.070

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

N: Non parametric analysis

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Spleen (%)	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)	Thyroid (%)
Male	0	5	0.169 ± 0.019	0.015 ± 0.003	0.787 ± 0.099		0.006 ± 0.001
	62.5	5	0.190 ± 0.023	0.014 ± 0.003	0.861 ± 0.043		0.006 ± 0.001
Female	0	5	0.224 ± 0.037	0.028 ± 0.004		0.037 ± 0.004	0.009 ± 0.002
	62.5	5	0.203 ± 0.022	0.030 ± 0.003		0.041 ± 0.003	0.008 ± 0.001

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 5467 (115-157)

Day: 42

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Pituitary (%)	Thymus (%)	Epididymides (%)
Male	0	5	0.003 ± 0.001	0.103 ± 0.018	0.231 ± 0.038
	62.5	5	0.003 ± 0.001	0.115 ± 0.017	0.241 ± 0.018
Female	0	5	0.006 ± 0.001	0.160 ± 0.020	
	62.5	5	0.006 ± 0.001	0.199 ± 0.038	

Mean ± S.D.

Significant difference from control group; *: P≤0.05 **: P≤0.01

Table 12.

Summary of gross findings with statistical analysis (28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Male animals					Female animals				
		A _m 5	B _m 5	C _m 5	D _m 5	E _m 5	A _f 5	B _f 5	C _f 5	D _f 5	E _f 5
DIGESTIVE SYSTEM											
stomach	black patch/zone	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	white patch/zone	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
liver	enlarged	0	2	5**	5**	5**	0	0	0	3	5**
	red patch/zone	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	white patch/zone	0	0	2	2	3	0	0	0	0	3
URINARY SYSTEM											
Kidney	cyst	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	dilated pelvis	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM											
uterus	dilated lumen	-	-	-	-	-	1	1	2	0	0
INTEGUMENTARY SYSTEM											
skin	ulcer	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Am: 0 Bm: 0.5

Cm: 2.5

Dm: 12.5

Em: 62.5

Af: 0 Bf: 0.5

Cf: 2.5

Df: 12.5

Ef: 62.5

Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 12. -continued Summary of gross findings with statistical analysis (42 Days experiment) Exp. No. 5467 (115-157)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ	Findings	Male animals		Female animals	
		Am 5	Bm 5	Af 5	Bf 5
RESPIRATORY SYSTEM					
Lung	brown patch/zone	0	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM					
Liver	brown	0	5**	0	0
	brown patch/zone	1	0	0	0
	enlarged	0	5**	0	2
	hepatodiaphragmatic nodule	1	0	0	0
	red patch/zone	0	1	0	0
URINARY SYSTEM					
Kidney	scarred	2	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM					
Ovary	cyst	-	-	1	0

Am: 0 Bm: 62.5
 Af: 0 Bf: 62.5

Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 13.

Summary of histological findings with statistical analysis
(28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Dose level No. of animals necropsied Organ	(mg/kg) Findings	Male animals					Female animals				
		A _m 5	B _m 5	C _m 5	D _m 5	E _m 5	A _f 5	B _f 5	C _f 5	D _f 5	E _f 5
CARDIOVASCULAR SYSTEM											
heart	degeneration of myocardium cellular infiltration hypertrophy, myocardium	0	0	0	5**	5**	0	0	0	3	5**
		0	1	5**	4*	4*	0	1	0	0	1
		0	0	0	3	4*	0	0	0	1	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM											
spleen	microgranuloma hematopoiesis, extramedullary	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
lymph node		0	0	3	2	2	0	1	0	0	0
thymus	dilatation, sinus Kuersteiner's duct/cyst	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
		0	-	-	-	2	0	-	-	-	0
RESPIRATORY SYSTEM											
lung	accumulation of foamy cells microgranuloma hypertrophy, media, artery	1	-	-	-	3	1	-	-	-	2
		0	-	-	-	0	1	-	-	-	0
		1	-	-	-	1	1	-	-	-	1
DIGESTIVE SYSTEM											
liver	degeneration, vacuolar deposit, pigment fatty change inclusion body, intracytoplasmic necrosis, focal cellular infiltration, lymphocyte granulation microgranuloma hematopoiesis, extramedullary hypertrophy, hepatocyte increase in mitosis proliferation, bile duct	0	0	5**	5**	5**	0	0	0	0	2
		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		5	0**	0**	0**	0**	0	5	5	3	0**
		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		0	0	1	2	4*	0	0	0	0	0
		0	1	0	0	0	1	1	0	0	1
		0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5
		0	0	0	1	0	0	0	0	5**	5**
		0	3	5**	5**	5**	0	0	0	5**	5**
		0	0	0	0	4*	0	0	0	1	2
		0	1	1	4*	4*	0	0	0	0	1

Am: 0

Bm: 0.5

Cm: 2.5

Dm: 12.5

Em: 62.5

Af: 0

Bf: 0.5

Cf: 2.5

Df: 12.5

Ef: 62.5

Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 13. -continued Summary of histological findings with statistical analysis
(28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Dose level (mg/kg)	No. of animals necropsied	Organ	Male animals					Female animals				
			A _m 5	B _m 5	C _m 5	D _m 5	E _m 5	A _f 5	B _f 5	C _f 5	D _f 5	E _f 5
URINARY SYSTEM												
kidney		basophilic tubules	2	3	4	3	5	1	2	2	0	3
		cast, hyaline	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		dilatation, tubules	0	0	0	0	3	0	1	0	0	1
		hyaline droplet	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		mineralization	2	1	3	2	2	1	1	0	3	1
		cellular infiltration, lymphocyte	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		dilatation, renal pelvis	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		hypertrophy, tubular epithelium	0	0	0	2	5**	0	0	0	0	2
REPRODUCTIVE SYSTEM												
prostate		cellular infiltration, lymphocyte	3	-	-	-	0	-	-	-	-	-
ENDOCRINE SYSTEM												
pituitary gland		cyst	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
thyroid gland		ectopic thymus	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		follicular cell hyperplasia	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
		ultimobranchial remnant	2	0	1	1	1	4	4	2	2	3
adrenal gland		degeneration, vacuolar	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
		hypertrophy, zona fasciculata	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0

Am: 0

Bm: 0.5

Cm: 2.5

Dm: 12.5

Em: 62.5

Af: 0

Bf: 0.5

Gf: 2.5

Df: 12.5

Ef: 62.5

Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 13. -continued Summary of histological findings with statistical analysis
(42 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Male animals		Female animals		
		Am 5	Bm 5	Af 5	Bf 5	
CARDIOVASCULAR SYSTEM						
heart						
	degeneration of myocardium	0	4*	0	0	
	cellular infiltration	1	3	0	0	
HEMATOPOIETIC SYSTEM						
spleen						
	deposit, pigment	2	1	4	3	
	microgranuloma	0	0	1	0	
	hematopoiesis, extramedullary	0	3	0	0	
thymus						
	Kuersteiner's duct/cyst	1	1	2	1	
RESPIRATORY SYSTEM						
lung						
	accumulation of foamy cells	1	4	1	1	
	hypertrophy, media, artery	1	1	1	1	
DIGESTIVE SYSTEM						
stomach						
	dilatation, gland	1	1	0	0	
	microgranuloma	1	0	0	0	
exocrine pancreas						
	degeneration, vacuolar	1	0	0	0	
rectum						
	microgranuloma	1	1	0	0	
liver						
	degeneration, vacuolar	0	4*	0	0	
	deposit, pigment	0	2	0	1	
	fatty change	5	0**	5	4	
	inclusion body, intracytoplasmic	0	1	0	0	
	necrosis, focal	0	3	0	2	
	cellular infiltration, lymphocyte	0	0	1	2	
	granulation	0	1	0	0	
	microgranuloma	5	5	5	5	
	hematopoiesis, extramedullary	0	1	0	0	
	hepatodiaphragmatic nodule	1	0	0	0	

Am: 0 Bm: 62.5

Af: 0 Bf: 62.5

Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 13. -continued Summary of histological findings with statistical analysis
 (42 Days experiment)

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Male animals		Female animals		
		Am 5	Bm 5	Af 5	Bf 5	
DIGESTIVE SYSTEM						
liver						
	hypertrophy, hepatocyte proliferation, bile duct foci/area of cellular alteration	0 0 1	5** 4* 0	0 0 0	3 0 0	
URINARY SYSTEM						
kidney						
	basophilic tubules cast, hyaline dilatation, tubules hyaline droplet mineralization cellular infiltration, lymphocyte fibrosis, scar	4 2 1 3 2 1	4 0 0 0 3 0	4 1 0 0 3 0	4 0 1 0 3 0	
REPRODUCTIVE SYSTEM						
epididymis						
	cellular infiltration, lymphocyte	1	0	-	-	
prostate						
	cellular infiltration, lymphocyte	4	2	-	-	
ovary						
	cyst, brusa deposit, pigment	- -	- -	1 1	0 1	
ENDOCRINE SYSTEM						
pituitary gland						
	increase in castration cell	1	1	0	0	
thyroid gland						
	cellular infiltration, lymphocyte follicular cell hyperplasia	0 0	1 3	0 0	0 0	
adrenal gland						
	ultimobranchial remnant degeneration, vacuolar	2 1	2 1	5 0	1* 0	

Am: 0 Bm: 62.5
 Af: 0 Bf: 62.5

Significant difference from control group; * : P ≤ 0.05 ** : P ≤ 0.01

Table 14.

Summary of histological findings (28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0			0.5			2.5			12.5			
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
CARDIOVASCULAR SYSTEM													
heart	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	
degeneration of myocardium	0	0	0	0	1	0	0	0	5	0	0	0	
cellular infiltration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	
hypertrophy, myocardium	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	
HEMATOPOIETIC SYSTEM													
spleen	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	(5)	3	0	0	
lymph node	(5)	0	0	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0	0	
thymus	dilatation, sinus	(5)	1	0	0	(0)	-	-	(0)	-	-	-	
	Kuersteiner's duct/cyst	(5)	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	
RESPIRATORY SYSTEM													
lung	(5)	0	0	0	(0)	0	0	0	(0)	0	0	0	
accumulation of foamy cells	1	0	0	0	-	-	-	0	-	-	-	-	
hypertrophy, media, artery	1	0	0	0	-	-	-	0	-	-	-	-	
DIGESTIVE SYSTEM													
liver	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	(5)	5	0	0	
degeneration, vacuolar	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	
deposit, pigment	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
fatty change	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
inclusion body, intracytoplasmic	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
necrosis, focal	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	
cellular infiltration, lymphocyte	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
granulation	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
microgranuloma	5	0	0	0	5	0	0	5	0	0	5	0	
hematopoiesis, extramedullary	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
hypertrophy, hepatocyte	0	0	0	3	0	0	5	0	0	5	0	0	
increase in mitosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
proliferation, bile duct	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	4	0	
URINARY SYSTEM													
kidney	(5)	2	0	0	(5)	3	0	0	(5)	4	0	0	
basophilic tubules	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	
cast, hyaline	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		62.5		
No. of animals initially in study		5		
No. of animals necropsied		5		
No. of animals examined histologically		5		
Organ	Findings	1	2	3
CARDIOVASCULAR SYSTEM				
heart	(5)	5	0	0
degeneration of myocardium		4	0	0
cellular infiltration		4	0	0
hypertrophy, myocardium		4	0	0
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	(5)	2	0	0
lymph node	hematopoiesis, extramedullary (5)	0	0	0
thymus	dilatation, sinus (5)	2	0	0
Kuersteiner's duct/cyst				
RESPIRATORY SYSTEM				
lung	(5)	3	0	0
accumulation of foamy cells		1	0	0
hypertrophy, media, artery				
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	(5)	5	0	0
degeneration, vacuolar		1	0	0
deposit, pigment		0	0	0
fatty change		1	0	0
inclusion body, intracytoplasmic		4	0	0
necrosis, focal		0	0	0
cellular infiltration, lymphocyte		1	0	0
granulation		5	0	0
microgranuloma		0	0	0
hematopoiesis, extramedullary		5	0	0
hypertrophy, hepatocyte		4	0	0
increase in mitosis		4	0	0
proliferation, bile duct		1	0	0
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)	3	2	0
basophilic tubules		1	0	0
cast, hyaline				

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0			0.5			2.5			12.5			
No. of animals initially in study	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
URINARY SYSTEM													
kidney	dilatation, tubules	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	hyaline droplet	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	mineralization	2	0	0	1	0	0	3	0	0	2	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	dilatation, renal pelvis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	hypertrophy, tubular epithelium	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM													
prostate	(5)	3	0	0	(0)	-	-	(0)	-	-	(0)	-	-
	cellular infiltration, lymphocyte												
ENDOCRINE SYSTEM													
pituitary gland	(5)	1	0	0	(0)	-	-	(0)	-	-	(0)	-	-
thyroid gland	cyst	(5)	1	0	0	(5)	-	-	(5)	-	-	(5)	-
	follicular cell hyperplasia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ultimobranchial remnant	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
adrenal gland	degeneration, vacuolar	(5)	1	0	0	(0)	-	-	(0)	-	-	(0)	-

1: slight 2: moderate 3: marked

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

Table 14. -continued Summary of histological findings (28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	62.5			
No. of animals initially in study	5			
No. of animals necropsied	5			
No. of animals examined histologically	5			
Organ	Findings	1	2	3
URINARY SYSTEM				
kidney	dilatation, tubules	3	0	0
	hyaline droplet	0	0	0
	mineralization	2	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	0	0	0
	dilatation, renal pelvis	1	0	0
	hypertrophy, tubular epithelium	5	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM				
prostate	cellular infiltration, lymphocyte	(5)	0	0
ENDOCRINE SYSTEM				
pituitary gland	cyst	(5)	0	0
thyroid gland	follicular cell hyperplasia	(5)	2	0
	ultimobranchial remnant		1	0
adrenal gland	degeneration, vacuolar	(5)	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0			0.5			2.5			12.5						
No. of animals initially in study	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			
CARDIOVASCULAR SYSTEM																
heart	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	(5)	3	0	0
degeneration of myocardium		0	0	0		1	0	0		0	0	0		0	0	0
cellular infiltration		0	0	0		0	0	0		0	0	0		1	0	0
hypertrophy, myocardium		0	0	0		0	0	0		0	0	0		0	0	0
HEMATOPOIETIC SYSTEM																
spleen	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0
microgranuloma		0	0	0		1	0	0		0	0	0		0	0	0
hematopoiesis, extramedullary		0	0	0		0	0	0		0	0	0		0	0	0
RESPIRATORY SYSTEM																
lung	(5)	1	0	0	(0)	-	-	-	(0)	-	-	-	(0)	-	-	-
accumulation of foamy cells		1	0	0		-	-	-		-	-	-		-	-	-
microgranuloma		1	0	0		-	-	-		-	-	-		-	-	-
hypertrophy, media, artery		1	0	0		-	-	-		-	-	-		-	-	-
DIGESTIVE SYSTEM																
liver	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0
degeneration, vacuolar		0	0	0		5	0	0		5	0	0		3	0	0
fatty change		5	0	0		5	0	0		5	0	0		0	0	0
cellular infiltration, lymphocyte		1	0	0		1	0	0		0	0	0		5	0	0
microgranuloma		5	0	0		5	0	0		5	0	0		5	0	0
hypertrophy, hepatocyte		0	0	0		0	0	0		0	0	0		5	0	0
increase in mitosis		0	0	0		0	0	0		0	0	0		1	0	0
proliferation, bile duct		0	0	0		0	0	0		0	0	0		0	0	0
URINARY SYSTEM																
kidney	(5)	1	0	0	(5)	2	0	0	(5)	2	0	0	(5)	0	0	0
basophilic tubules		1	0	0		1	0	0		0	0	0		0	0	0
dilatation, tubules		0	0	0		1	0	0		0	0	0		0	0	0
mineralization		1	0	0		1	0	0		0	0	0		3	0	0
hypertrophy, tubular epithelium		0	0	0		0	0	0		0	0	0		0	0	0
ENDOCRINE SYSTEM																
thyroid gland	(5)	0	0	0	(5)	0	0	0	(4)	0	0	0	(5)	1	0	0
ectopic thymus		0	0	0		0	0	0		0	0	0		0	0	0
follicular cell hyperplasia		0	0	0		0	0	0		0	0	0		0	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		62.5		
No. of animals initially in study		5		
No. of animals necropsied		5		
No. of animals examined histologically		5		
Organ	Findings	1	2	3
CARDIOVASCULAR SYSTEM				
heart	(5)			
degeneration of myocardium		5	0	0
cellular infiltration		1	0	0
hypertrophy, myocardium		3	0	0
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	(5)			
microgranuloma		1	0	0
hematopoiesis, extramedullary		0	0	0
RESPIRATORY SYSTEM				
lung	(5)			
accumulation of foamy cells		2	0	0
microgranuloma		0	0	0
hypertrophy, media, artery		1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	(5)			
degeneration, vacuolar		2	0	0
fatty change		0	0	0
cellular infiltration, lymphocyte		1	0	0
microgranuloma		5	0	0
hypertrophy, hepatocyte		5	0	0
increase in mitosis		2	0	0
proliferation, bile duct		1	0	0
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)			
basophilic tubules		3	0	0
dilatation, tubules		1	0	0
mineralization		1	0	0
hypertrophy, tubular epithelium		2	0	0
ENDOCRINE SYSTEM				
thyroid gland	(5)			
ectopic thymus		0	0	0
follicular cell hyperplasia		2	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0	0.5	2.5	12.5
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

ENDOCRINE SYSTEM		thyroid gland			adrenal gland		
		ultimobranchial remnant	(5)	4 0 0	(0)	4 0 0	(0) 2 0 0
		hypertrophy, zona fasciculata		1 0 0		- - -	(0) 2 0 0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

Table 14. -continued Summary of histological findings (28 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	62.5
No. of animals initially in study	5
No. of animals necropsied	5
No. of animals examined histologically	5
Organ	Findings
	1 2 3

ENDOCRINE SYSTEM

thyroid gland	ultimobranchial remnant	3 0 0
adrenal gland	hypertrophy, zona fasciculata	(5) 0 0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

Table 14. -continued Summary of histological findings (42 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0			0.5			2.5			12.5			
No. of animals initially in study	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. of animals necropsied	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
No. of animals examined histologically	5	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Organ	Findings	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
CARDIOVASCULAR SYSTEM													
heart	(5)												
degeneration of myocardium		0	0	0									
cellular infiltration		1	0	0									
HEMATOPOIETIC SYSTEM													
spleen	(5)												
deposit, pigment		2	0	0									
hematopoiesis, extramedullary		0	0	0									
thymus	(5)												
Kuersteiner's duct/cyst		1	0	0									
RESPIRATORY SYSTEM													
lung	(5)												
accumulation of foamy cells		1	0	0									
hypertrophy, media, artery		1	0	0									
DIGESTIVE SYSTEM													
stomach	(5)												
dilatation, gland		1	0	0									
microgranuloma		1	0	0									
exocrine pancreas	(5)												
degeneration, vacuolar		1	0	0									
rectum	(5)												
liver	(5)												
microgranuloma		1	0	0									
degeneration, vacuolar		0	0	0									
deposit, pigment		0	0	0									
fatty change		5	0	0									
inclusion body, intracytoplasmic		0	0	0									
necrosis, focal		0	0	0									
granulation		0	0	0									
microgranuloma		5	0	0									
hematopoiesis, extramedullary		0	0	0									
hepatodiaphragmatic nodule		1	0	0									
hypertrophy, hepatocyte		0	0	0									
proliferation, bile duct		0	0	0									
foci/area of cellular alteration		1	0	0									

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (42 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		62.5		
No. of animals initially in study		5		
No. of animals necropsied		5		
No. of animals examined histologically		5		
Organ	Findings	1	2	3
CARDIOVASCULAR SYSTEM				
heart	(5)	4	0	0
degeneration of myocardium		3	0	0
cellular infiltration				
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	(5)	1	0	0
deposit, pigment		3	0	0
hematopoiesis, extramedullary				
thymus	(5)	1	0	0
Kuersteiner's duct/cyst				
RESPIRATORY SYSTEM				
lung	(5)	4	0	0
accumulation of foamy cells		1	0	0
hypertrophy, media, artery				
DIGESTIVE SYSTEM				
stomach	(5)	1	0	0
dilatation, gland		0	0	0
microgranuloma				
exocrine pancreas	(5)	0	0	0
rectum	(5)	0	0	0
degeneration, vacuolar				
liver	(5)	1	0	0
microgranuloma				
degeneration, vacuolar	(5)	4	0	0
deposit, pigment		2	0	0
fatty change		0	0	0
Inclusion body, intracytoplasmic		1	0	0
necrosis, focal		3	0	0
granulation		1	0	0
microgranuloma		5	0	0
hematopoiesis, extramedullary		1	0	0
hepatodiaphragmatic nodule		0	0	0
hypertrophy, hepatocyte		5	0	0
proliferation, bile duct		4	0	0
foci/area of cellular alteration		0	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (42 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	0.5	2.5	12.5
No. of animals initially in study	5	0	0	0
No. of animals necropsied	5	0	0	0
No. of animals examined histologically	5	0	0	0
Organ	Findings	1	2	3
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)			
basophilic tubules	4	0	0	- - -
cast, hyaline	2	0	0	- - -
dilatation, tubules	1	0	0	- - -
hyaline droplet	3	0	0	- - -
mineralization	2	0	0	- - -
cellular infiltration, lymphocyte	1	0	0	- - -
fibrosis, scar	1	0	0	- - -
REPRODUCTIVE SYSTEM				
epididymis	(5)			
cellular infiltration, lymphocyte	1	0	0	- - -
prostate	(5)			
cellular infiltration, lymphocyte	4	0	0	- - -
ENDOCRINE SYSTEM				
pituitary gland	(5)			
increase in castration cell	1	0	0	- - -
thyroid gland	(5)			
cellular infiltration, lymphocyte	0	0	0	- - -
follicular cell hyperplasia	0	0	0	- - -
adrenal gland	(5)			
ultimobranchial remnant	2	0	0	- - -
degeneration, vacuolar	1	0	0	- - -

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (42 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		62.5		
No. of animals initially in study		5		
No. of animals necropsied		5		
No. of animals examined histologically		5		
Organ	Findings	1	2	3
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)	4	0	0
basophilic tubules		0	0	0
cast, hyaline		0	0	0
dilatation, tubules		0	0	0
hyaline droplet		0	0	0
mineralization		3	0	0
cellular infiltration, lymphocyte		1	0	0
fibrosis, scar		0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM				
epididymis	(5)	0	0	0
prostate	cellular infiltration, lymphocyte (5)	2	0	0
ENDOCRINE SYSTEM				
pituitary gland	(5)	1	0	0
thyroid gland	increase in castration cell (5)	1	0	0
cellular infiltration, lymphocyte		3	0	0
follicular cell hyperplasia		2	0	0
adrenal gland	ultimobranchial remnant (5)	1	0	0
degeneration, vacuolar				

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (42 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0	0.5	2.5	12.5						
No. of animals initially in study	5	0	0	0						
No. of animals necropsied	5	0	0	0						
No. of animals examined histologically	5	0	0	0						
Organ	Findings	1	2	3	1	2	3	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM										
spleen	(5)									
deposit, pigment		4	0	0						
microgranuloma		1	0	0						
thymus	(5)									
Kuersteiner's duct/cyst		2	0	0						
RESPIRATORY SYSTEM										
lung	(5)									
accumulation of foamy cells		1	0	0						
hypertrophy, media, artery		1	0	0						
DIGESTIVE SYSTEM										
liver	(5)									
deposit, pigment		0	0	0						
fatty change		5	0	0						
necrosis, focal		0	0	0						
cellular infiltration, lymphocyte		1	0	0						
microgranuloma		5	0	0						
hypertrophy, hepatocyte		0	0	0						
URINARY SYSTEM										
Kidney	(5)									
basophilic tubules		4	0	0						
cast, hyaline		1	0	0						
dilatation, tubules		0	0	0						
mineralization		3	0	0						
cellular infiltration, lymphocyte		1	0	0						
REPRODUCTIVE SYSTEM										
ovary	(5)									
cyst, brusa		1	0	0						
deposit, pigment		1	0	0						
ENDOCRINE SYSTEM										
thyroid gland	(5)									
ultimobranchial remnant		5	0	0						

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (42 Days experiment)

Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		62.5		
No. of animals initially in study		5		
No. of animals necropsied		5		
No. of animals examined histologically		5		
Organ	Findings	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen	(5)	3	0	0
deposit, pigment		0	0	0
microgranuloma				
thymus	(5)	1	0	0
Kuersteiner's duct/cyst				
RESPIRATORY SYSTEM				
lung	(5)	1	0	0
accumulation of foamy cells		1	0	0
hypertrophy, media, artery				
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	(5)	1	0	0
deposit, pigment		4	0	0
fatty change		2	0	0
necrosis, focal		2	0	0
cellular infiltration, lymphocyte		5	0	0
microgranuloma		3	0	0
hypertrophy, hepatocyte				
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)	4	0	0
basophilic tubules		0	0	0
cast, hyaline		1	0	0
dilatation, tubules		3	0	0
mineralization		0	0	0
cellular infiltration, lymphocyte				
REPRODUCTIVE SYSTEM				
ovary	(5)	0	0	0
cyst, brusa		1	0	0
deposit, pigment				
ENDOCRINE SYSTEM				
thyroid gland	(5)	1	0	0
ultimobranchial remnant				

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 15. Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Dose level Day	(mg/kg)	28 day			0			42 day			28 day			62.5			42 day				
		T	1	-2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
No. of animals initially in study		5				5				5				5				5			
No. of animals necropsied		5				5				5				5				5			
No. of animals examined histologically		5				5				5				5				5			
Organ	Findings																				
CARDIOVASCULAR SYSTEM																					
heart		(5)				(5)				(5)				(5)				(5)			
degeneration of myocardium		-	0	0	0	-	0	0	0	-	5	0	0	-	4	0	0	-	0	0	0
cellular infiltration		-	0	0	0	-	1	0	0	-	4	0	0	-	3	0	0	-	0	0	0
hypertrophy, myocardium		-	0	0	0	-	0	0	0	-	4	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0
HEMATOPOIETIC SYSTEM																					
spleen		(5)				(5)				(5)				(5)				(5)			
deposit, pigment		-	0	0	0	-	2	0	0	-	0	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0
lymph node	hematopoiesis, extramedullary	(5)				(5)				(5)				(5)				(5)			
thymus	dilatation, sinus	(5)				(5)				(5)				(5)				(5)			
	Kuersteiner's duct/cyst	-	0	0	0	-	1	0	0	-	2	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0
RESPIRATORY SYSTEM																					
lung		(5)				(5)				(5)				(5)				(5)			
accumulation of foamy cells		-	1	0	0	-	1	0	0	-	3	0	0	-	4	0	0	-	1	0	0
hypertrophy, media, artery		-	1	0	0	-	1	0	0	-	1	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0
DIGESTIVE SYSTEM																					
stomach		(5)				(5)				(5)				(5)				(5)			
dilatation, gland		-	0	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0
exocrine pancreas	microgranuloma	(5)				(5)				(5)				(5)				(5)			
rectum	degeneration, vacuolar	(5)				(5)				(5)				(5)				(5)			
liver	microgranuloma	(5)				(5)				(5)				(5)				(5)			
	degeneration, vacuolar	-	0	0	0	-	0	0	0	-	5	0	0	-	4	0	0	-	0	0	0
	deposit, pigment	-	0	0	0	-	0	0	0	-	1	0	0	-	2	0	0	-	0	0	0
	fatty change	-	5	0	0	-	5	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0
	inclusion body, intracytoplasmic	-	0	0	0	-	0	0	0	-	1	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0
	necrosis, focal	-	0	0	0	-	0	0	0	-	4	0	0	-	3	0	0	-	0	0	0
	granulation	-	0	0	0	-	0	0	0	-	1	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0
	microgranuloma	-	5	0	0	-	5	0	0	-	5	0	0	-	5	0	0	-	5	0	0
	hematopoiesis, extramedullary	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	1	0	0	-	1	0	0

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

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

-: Not applicable.

Table 15. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Male

Dose level Day	(mg/kg)	28 day	0			42 day			28 day			62.5			42 day				
			5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
No. of animals initially in study			T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	
No. of animals necropsied																			
No. of animals examined histologically																			
Organ	Findings																		
DIGESTIVE SYSTEM																			
liver	hepatodiaphragmatic nodule	-	0	0	0		-	1	0	0		-	0	0	0	-	0	0	0
	hypertrophy, hepatocyte	-	0	0	0		-	0	0	0		-	5	0	0	-	5	0	0
	increase in mitosis	-	0	0	0		-	0	0	0		-	4	0	0	-	0	0	0
	proliferation, bile duct	-	0	0	0		-	0	0	0		-	4	0	0	-	4	0	0
	foci/area of cellular alteration	-	0	0	0		-	1	0	0		-	0	0	0	-	0	0	0
URINARY SYSTEM																			
kidney	(5)						(5)					(5)				(5)			
	basophilic tubules	-	2	0	0		-	4	0	0		-	3	2	0	-	4	0	0
	cast, hyaline	-	0	0	0		-	2	0	0		-	1	0	0	-	0	0	0
	dilatation, tubules	-	0	0	0		-	1	0	0		-	3	0	0	-	0	0	0
	hyaline droplet	-	2	0	0		-	3	0	0		-	0	0	0	-	0	0	0
	mineralization	-	2	0	0		-	2	0	0		-	2	0	0	-	3	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	-	0	0	0		-	1	0	0		-	0	0	0	-	1	0	0
	dilatation, renal pelvis	-	0	0	0		-	0	0	0		-	1	0	0	-	0	0	0
	fibrosis, scar	-	0	0	0		-	1	0	0		-	0	0	0	-	0	0	0
	hypertrophy, tubular epithelium	-	0	0	0		-	0	0	0		-	5	0	0	-	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM																			
epididymis	(5)						(5)					(5)				(5)			
prostate	cellular infiltration, lymphocyte	-	0	0	0		-	1	0	0		-	0	0	0	-	0	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	(5)					(5)					(5)				(5)			
	-	3	0	0			-	4	0	0		-	0	0	0	-	2	0	0
ENDOCRINE SYSTEM																			
pituitary gland	(5)						(5)					(5)				(5)			
	cyst	-	1	0	0		-	0	0	0		-	0	0	0	-	0	0	0
thyroid gland	increase in castration cell	-	0	0	0		-	1	0	0		-	0	0	0	-	1	0	0
	(5)						(5)					(5)				(5)			
	cellular infiltration, lymphocyte	-	0	0	0		-	0	0	0		-	0	0	0	-	1	0	0
	follicular cell hyperplasia	-	0	0	0		-	0	0	0		-	2	0	0	-	3	0	0
adrenal gland	ultimobranchial remnant	-	2	0	0		-	2	0	0		-	1	0	0	-	2	0	0
	degeneration, vacuolar	(5)					(5)					(5)				(5)			
	-	1	0	0			-	1	0	0		-	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 15. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Dose level Day	(mg/kg)	0			28 day			42 day			62.5			42 day		
		28 day	42 day	62.5	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
No. of animals initially in study		5	5	5												
No. of animals necropsied		5	5	5												
No. of animals examined histologically		5	5	5												
Organ	Findings															
CARDIOVASCULAR SYSTEM																
heart		(5)			(5)				(5)				(5)			
degeneration of myocardium		-	0	0	0				-	0	0	0	-	0	0	0
cellular infiltration		-	0	0	0				-	0	0	0	-	0	0	0
hypertrophy, myocardium		-	0	0	0				-	0	0	0	-	0	0	0
HEMATOPOIETIC SYSTEM																
spleen		(5)			(5)				(5)				(5)			
deposit, pigment		-	0	0	0				-	4	0	0	-	3	0	0
microgranuloma		-	0	0	0				-	1	0	0	-	0	0	0
thymus		(5)			(5)				(5)				(5)			
Kuersteiner's duct/cyst		-	0	0	0				-	2	0	0	-	1	0	0
RESPIRATORY SYSTEM																
lung		(5)			(5)				(5)				(5)			
accumulation of foamy cells		-	1	0	0				-	1	0	0	-	1	0	0
microgranuloma		-	1	0	0				-	0	0	0	-	0	0	0
hypertrophy, media, artery		-	1	0	0				-	1	0	0	-	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM																
liver		(5)			(5)				(5)				(5)			
degeneration, vacuolar		-	0	0	0				-	0	0	0	-	0	0	0
deposit, pigment		-	0	0	0				-	0	0	0	-	1	0	0
fatty change		-	5	0	0				-	5	0	0	-	4	0	0
necrosis, focal		-	0	0	0				-	0	0	0	-	2	0	0
cellular infiltration, lymphocyte		-	1	0	0				-	1	0	0	-	2	0	0
microgranuloma		-	5	0	0				-	5	0	0	-	5	0	0
hypertrophy, hepatocyte		-	0	0	0				-	0	0	0	-	3	0	0
increase in mitosis		-	0	0	0				-	0	0	0	-	0	0	0
proliferation, bile duct		-	0	0	0				-	0	0	0	-	0	0	0
URINARY SYSTEM																
kidney		(5)			(5)				(5)				(5)			
basophilic tubules		-	1	0	0				-	4	0	0	-	4	0	0
cast, hyaline		-	0	0	0				-	1	0	0	-	0	0	0
dilatation, tubules		-	0	0	0				-	0	0	0	-	1	0	0
mineralization		-	1	0	0				-	3	0	0	-	3	0	0

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

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

-: Not applicable.

Table 15. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 5467 (115-157)

Sex: Female

Dose level Day	(mg/kg)	0			42 day			28 day			62.5			42 day					
		28 day	5	5	42 day	5	5	28 day	5	5	62.5	5	5	42 day	5	5			
No. of animals initially in study		T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3		
No. of animals necropsied																			
No. of animals examined histologically																			
Organ	Findings																		
URINARY SYSTEM																			
kidney	cellular infiltration, lymphocyte hypertrophy, tubular epithelium	-	0	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0		
REPRODUCTIVE SYSTEM																			
ovary	(5)	-	0	0	0	(5)	-	1	0	0	(5)	-	0	0	(5)	-	0	0	
	cyst, brusa deposit, pigment	-	0	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0	-	1	0	0		
ENDOCRINE SYSTEM																			
thyroid gland	(5)	-	0	0	0	(5)	-	0	0	0	(5)	-	2	0	0	(5)	-	0	0
	follicular cell hyperplasia ultimobranchial remnant	-	0	0	0	-	5	0	0	-	3	0	0	-	1	0	0		
adrenal gland	(5)	-	4	0	0	(5)	-	0	0	0	(5)	-	0	0	(5)	-	0	0	
	hypertrophy, zona fasciculata	-	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0		

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

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