

2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールの  
ラットを用いた 52 週間反復経口投与・毒性試験

— 最終報告書 —

2005 年 8 月 19 日

試験委託者 : 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室  
東京都千代田区霞が関 1 丁目 2 番 2 号 (〒100-8916)

試験施設 : 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ  
熊本県宇土市栗崎町 1285 番地 (〒869-0425)

# 目次

	頁
目次	1
要約	8
試験材料および方法	11
試験成績	20
考察	28
文献	30
 Figure 1 Body weight changes (Male)	31
Figure 2 Body weight changes (Female)	32
Figure 3 Food consumption (Male)	33
Figure 4 Food consumption (Female)	34
 Table 1 Incidence of clinical signs – Male	35
Table 2 Incidence of clinical signs – Female	52

Table 3	Body weights – Male, Female .....	69
Table 4	Food consumption – Male, Female .....	72
Table 5	Urinary findings – Male, Female, 13w .....	75
Table 6	Urinary findings – Male, Female, 52w .....	79
Table 7	Hematological findings – Male, Female, 13w .....	83
Table 8	Hematological findings – Male, Female, 52w .....	86
Table 9	Biochemical findings – Male, Female, 13w .....	89
Table 10	Biochemical findings – Male, Female, 52w .....	92
Table 11	Necropsy findings - Male, Female, 13w .....	95
Table 12	Necropsy findings – Male, Female, 52w .....	96
Table 13	Organ weights – Male, Female, 13w .....	98
Table 14	Organ weights – Male, Female, 52w .....	102
Table 15	Histopathological findings – Male, Female, 13w .....	106
Table 16	Histopathological findings – Male, Female, 52w .....	112

## 要約

2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールをラットに 13 または 52 週間反復経口投与した。投与量は、雄で 0 (対照群), 0.1, 0.5 および 2.5 mg/kg, 雌で 0 (対照群), 0.5, 2.5 および 12.5 mg/kg とした。

### 1. 一般状態

投与期間を通して、全例で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

### 2. 体重

体重の低値が、2.5 mg/kg 群の雄で投与 36 日以降に認められた。

### 3. 摂餌量

摂餌量の高値が、2.5 mg/kg 群の雄で投与 120 日以降に認められた。

### 4. 尿検査

投与 13 週時では、尿浸透圧および尿比重の高値が 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

投与 52 週時では、投与 13 週時と同様な変化として、尿浸透圧の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に、尿比重の高値が 0.5 mg/kg 群の雄に認められた。投与 13 週時にみられなかった変化として、尿量の高値と本変化に伴う尿浸透圧の低値が 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。

### 5. 血液学的検査

投与 13 週終了時では、血小板数の高値と赤血球数の低値が 2.5 mg/kg 群の雄に、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量の低値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、血小板数の高値が 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌に、赤血球数およびヘマトクリット値の低値ないし低値傾向が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。投与 13 週終了時にみられなかった変化として、PT および APTT の延長ないし延長傾向が 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

## 6. 血液生化学的検査

投与 13 週終了時では、A/G 比、アルブミン百分比および ALP の高値ないし高値傾向と  $\alpha_2$ -および  $\beta$ -グロブリンの低値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌に、グルコースおよび BUN の高値と  $\alpha_1$ -グロブリンの低値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に、総蛋白質の高値が 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、A/G 比および ALP の高値ないし高値傾向と  $\alpha_1$ -および  $\alpha_2$ -グロブリンの低値ないし低値傾向が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌に、アルブミン百分比の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に、BUN の高値と  $\beta$ -グロブリンの低値が 2.5 mg/kg 群の雄に、グルコースの高値が 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。

## 7. 割検

投与 13 週終了時では、肝臓の肥大が 2.5 mg/kg 群の雄 5 例と 12.5 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、肝臓の肥大が 0.5 mg/kg 群の雄 7 例、2.5 mg/kg 群の雄 9 例および 12.5 mg/kg 群の雌 5 例に認められた。投与 13 週終了時にみられなかつた変化として、肝臓の灰白色斑が 2.5 mg/kg 群の雄 2 例と 12.5 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

## 8. 器官重量

投与 13 週終了時では、肝臓の絶対および相対重量の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌にみられ、腎臓の相対重量の高値が 2.5 mg/kg 群の雄で認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、肝臓の絶対および相対重量の高値が 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌にみられ、腎臓の相対重量の高値が 2.5 mg/kg 群の雄で認められた。

## 9. 病理組織学的検査

投与 13 週終了時では、肝臓の小葉中心部の軽度ないし中等度な肝細胞肥大が、雄では 0.5 mg/kg 群の 3 例と 2.5 mg/kg 群の 9 例に、雌では 12.5 mg/kg 群の 6 例に認められた。

投与 52 週終了時では、投与 13 週終了時と同様な変化として、肝臓の小葉中心部の軽度ないし中等度な肝細胞肥大が、雄では 0.5 mg/kg 群の 5 例と 2.5 mg/kg 群の 8 例に、雌では 12.5 mg/kg 群

の4例に認められた。投与13週終了時にみられなかった変化として、肝細胞への軽度なリポフスタン沈着が2.5 mg/kg群の雄6例と12.5 mg/kg群の雌2例に、軽度ないし中等度な明細胞性変異肝細胞巣が0.1 mg/kg群の雄1例と0.5および2.5 mg/kg群の雄各7例に、軽度な囊胞状変性が0.1および0.5 mg/kg群の雄各2例と2.5 mg/kg群の雄4例に認められた。また、2.5 mg/kg群の雄では、肝細胞の軽度な巣状壊死の発生頻度が、対照群と比較してやや増加する傾向が認められた（発生頻度：4/10例）。

上述の肝細胞肥大は、小葉中心部にみられていること、かつ肥大した肝細胞の細胞質が好酸性顆粒状を呈していたことから、ペルオキシゾームの増加の可能性が考えられた。また、リポフスタン沈着、明細胞性変異肝細胞巣および囊胞状変性については、ペルオキシゾームの増加に伴った二次的変化の可能性が推察された。

以上のことから、本試験条件下における2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリゾールの無影響量(NOEL)は、雄で0.1 mg/kg/day、雌で2.5 mg/kg/dayと判断した。

## 試験材料および方法

### 1. 被験物質および媒体

より提供された 2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾール (ロット番号: , CAS 番号: 3846-71-7) を使用した。本被験物質は含量 100 % (LC 面積法), 常温で固体 (淡黄色結晶性粉末) である (添付資料 1)。試験期間中の被験物質の安定性については供給源にて分析し, 安定であることを確認した (添付資料 2)。媒体にはコーン油 (ロット番号: V2B6838, V3K4725, V2G7874, V3N5420, V3T0445, V4F1900, ナカライトスク株式会社) を使用した。なお, 被験物質および媒体は被験物質室の保管庫内に室温 (実測値: 16~25°C) で保存した。

### 2. 使用動物および飼育条件

5 週齢の Crj:CD(SD)IGS ラット (日本チャールス・リバー株式会社, 厚木飼育センター) を雌雄各 85 匹購入し, 雄は 7 日間, 雌は 8 日間の検疫馴化を行った。この間に, 全例について一般状態の観察および体重測定を実施し, 異常がないことを確認したのち, 雌雄各 80 匹を選んで 6 週齢で試験に使用した。投与開始時の体重は雄が 192.2~231.0 g, 雌が 139.9~178.3 g であった。動物は, 温度 24±2°C (許容範囲 21~27°C), 湿度 55±10% (許容範囲 35~75%), 照明 12 時間 (午前 7 時~午後 7 時) および換気回数 13~15 回/時に設定したバリアーシステム C 区域内の飼育室 (83 番) でステンレススチール製ハンガーケージ (W260×H200×D380 mm) に, 検疫馴化期間中は 1 ケージに 2~3 匹, 投与期間中は 1 ケージに 1 匹収容して飼育した。なお, 試験期間中の温度の実測値は 21~27°C, 湿度の実測値は最低 47~60% であった。飼料は高圧蒸気滅菌処理した固型飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社) を, 飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加 (約 2 ppm) した井戸水を自動給水装置よりそれぞれ自由に摂取させた。飼料は財團法人 日本食品分析センターにて, 飲水は株式会社鶴城 (南九科研センター事業部) にて分析を行い, いずれも許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用した。ケージ架台は群分け時に 1 回, その後 4 週間に 1 回, ケージは群分け時に 1 回, その後 2 週間に 1 回, 受皿は週 2~3 回の頻度でそれぞれ交換するとともに, 飼育室は毎日清掃し, 消毒薬を浸したモップで清拭した。消毒薬は次亜塩素酸ナトリウムおよび逆性石けん (2 種類) を 1 週間ごとに変えて用いた。

### 3. 試験群構成、投与量設定の根拠および群分け

試験群構成を下表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性別	使用 動物数	動物番号
対照群	0	0	5	♂	20	201~210*, 211~220**
				♀	20	401~410*, 411~420**
低用量群	0.1	0.02	5	♂	20	221~230*, 231~240**
	0.5	0.1	5	♀	20	421~430*, 431~440**
中用量群	0.5	0.1	5	♂	20	241~250*, 251~260**
	2.5	0.5	5	♀	20	441~450*, 451~460**
高用量群	2.5	0.5	5	♂	20	261~269*, 278*
	12.5	2.5	5	♀	20	270~277**, 279**, 280**

\* : 投与 13 週の検査に使用

\*\* : 投与 52 週の検査に使用

先に実施した 28 日間反復投与毒性試験<sup>1)</sup>(財団法人 食品農医薬品安全性評価センター, 試験番号: 5467) を基に設定した。すなわち、当該試験では、異物排泄に関連すると思われる変化として、肝臓重量の高値、肝臓肥大および肝細胞の肥大が、0.5 mg/kg 以上の群の雄と 12.5 mg/kg 以上の群の雌に認められた。また、障害性を示唆する変化として、肝臓の巢状壊死が 2.5 mg/kg 以上の群の雄に、肝臓の空胞変性が 2.5 mg/kg 以上の群の雄と 62.5 mg/kg 群の雌にみられ、心臓の心筋変性が 12.5 mg/kg 以上の雌雄に認められた。以上の結果から本試験での投与量は、投与期間を考慮して、被験物質投与による明らかな影響が認められると予想される 2.5 mg/kg(雄) および 12.5 mg/kg(雌) を高用量とし、以下公比 5 をもって雄で 0.5 および 0.1 mg/kg、雌で 2.5 および 0.5 mg/kg をそれぞれ中間用量および低用量に設定した。

試験群は上記 3 用量群に対照群を加えて計 4 群とした。各群とも投与 13 または 52 週目に剖検する動物数を雌雄各 10 匹とした。

群分けは、雌雄とともに、投与開始前日にその日の体重を基に層別連続無作為化法で実施した。群分け後の動物には、動物番号を刻印した耳標を取り付けるとともに、試験番号、動物番号、投与量および性別を表示したラベルを各ケージの前面に付けた。

### 4. 投与経路、投与方法、投与回数および投与期間

投与経路は、OECD 毒性試験ガイドラインで指定されている投与経路であり、また予想されるヒトへの曝露経路の一つである経口投与とした。投与には胃管 (RZ-1, テフロン製、日本クレア株式会社) を用い、1 日 1 回、週 7 日投与で 13 または 52 週間反復投与した。投与容量は 5 mL/kg と

し、個体ごとの投与液量は最新の体重を基に算出した。対照群には同容量の媒体を投与した。なお、投与開始日を投与 1 日、投与開始週を投与 1 週とした。

#### 5. 被験物質と媒体との混合物調製法および調製頻度

被験物質を濃度ごとに必要量秤量してコーン油に溶解し、0.02, 0.1, 0.5 および 2.5 mg/mL 液を調製した。調製は 1 週間に 1 ないし 2 回行い、調製した混合物は低温室または飼育区域内の検体保管室の冷蔵庫内に遮光下、冷蔵保存した。コーン油に溶解した 2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールの 0.02 および 2.5 mg/mL 液は遮光下、冷蔵保存下で 8 日間安定であることが確認されている<sup>2)</sup>。混合物については、初回(投与 1 週時)、投与期間中(投与 26 週時)および最終回(投与 52 週時)調製時の各濃度を分析し、規定値の±5%以内にあることを確認した(添付資料 3)。なお、初回調製時の 0.02 mg/mL 液については、調製ミス(媒体による共洗いが不十分)のため、規定の濃度範囲を下回ったことから(92.5%)、廃棄するとともに、再度調製して規定の濃度範囲内であることを確認したのち投与に使用した(添付資料 3-3)。

#### 6. 観察、検査および測定の頻度ならびに方法

##### 1) 一般状態の観察

毎日、投与前および投与後(投与後 1~3 時間の間)の 2 回、症状および死亡の有無について観察を行った。

##### 2) 体重測定

投与 13 週までは週 1 回、投与 14 週以降は 4 週に 1 回の頻度で測定し、投与 13 および 52 週終了日にも測定した。また、剖検日の解剖対象動物および途中死亡動物については最終体重を測定した。

##### 3) 摂餌量の測定

投与 13 週までは週 1 回、投与 14 週以降は 4 週に 1 回の頻度で測定し、投与 13 および 52 週終了日にも測定した。13~17 時に飼料を入れた給餌器を秤量してケージにセットし、翌日の約 24 時間後に給餌器をケージから取り出し、残量を秤量した。この差し引きを 1 日当たりの摂餌量とした。なお、摂餌量の表示は、残量の測定日とした。

#### 4) 尿検査

投与 13 および 52 週目に、各時点の検査対象動物について実施した。動物を代謝ケージに個別に収容し、午前 8~12 時の時間帯（投与前）に、絶食・給水下で新鮮尿を採取した。さらに、新鮮尿採取に引き続き、給餌・給水下で約 24 時間蓄積尿を採取した。

なお、投与 13 週目に雄 1 例（No. 269）で、投与 52 週目に雄 1 例（No. 258）で、それぞれ尿潜血陽性反応がみられたことから、再現性確認のため同一週の同一時間帯に再度採尿し、検査した。当該例では、1 回目と 2 回目の結果に再現性がみられたことから、1 回目のデータを採用した。そのほか、投与 13 あるいは 52 週目の検査では、尿中への痂皮様物あるいは血液混入に起因した尿潜血陽性反応あるいは尿色調の変化が散見されたため、それぞれ同一週の同一時間帯に再度採尿して検査した。また、投与 13 および 52 週目の検査では、尿中カリウム濃度測定において、測定上限を越えるサンプルが散見されたため、当該サンプルについて、2 倍希釈にて測定した。

測定項目および検査方法を下表に示した。

項目	方 法	単位または表示
尿量	メスシリンドー測定	mL
色調	肉眼的観察	
浸透圧	冰点降下法	OSMOMETER OM801, VOGEL 社
比重	屈折率法	尿屈折計, 株式会社アタゴ
ナトリウム	電極法	PVA- $\alpha$ III, 株式会社アリティカル・インスツルメンツ
カリウム	電極法	PVA- $\alpha$ III, 株式会社アリティカル・インスツルメンツ
クロール	電量滴定法	PVA- $\alpha$ III, 株式会社アリティカル・インスツルメンツ
以上の 7 項目は蓄積尿を用いて検査した。		
pH	試験紙法	5~9
蛋白質	試験紙法	~-++++
ブドウ糖	試験紙法	~-++++
ケトン体	試験紙法	~-+++
ビリルビン	試験紙法	~-+++
潜血	試験紙法	~-+++
ウロビリノーゲン	試験紙法	<1, 1, 4, 8, 12 mg/dL

以上の 7 項目は新鮮尿を用いてプレテスト 8aII (和光純薬工業株式会社) により検査した。

尿沈渣 : 採取した新鮮尿を 470×g で 5 分間遠心分離し、得られた沈渣を鏡検し、以下の基準で判定した。鏡検は、弱拡大 (100 倍) で全視野を観察し、標本内の有形成分が均等に分布していることを確認した。次いで、強拡大 (400 倍) で数視野を観察し、有形成分の判別と数量の算定を行った。

	-	+	++	+++
上皮細胞	1 視野に 3 個未満	1 視野に 3 個以上 10 個未満	1 視野に 10 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上
赤血球	1 視野に 10 個未満	1 視野に 10 個以上 30 個未満	1 視野に 30 個以上 100 個未満	1 視野に 赤血球が重なり合ったり、過密状態で数の確認が不可能な場合
白血球	1 視野に 3 個未満	1 視野に 3 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上 40 個未満	1 視野に 40 個以上
円柱	すべての視野に皆無	すべての視野で 1 個以上	-	-
非細胞沈渣*	1 視野に 10 個未満	1 視野に 10 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上 30 個未満	1 視野に結晶が重なり合ったり過密状態で数の確認が不可能な場合

倍率:×400

\*:主に磷酸塩, 嘴酸塩結晶

## 5) 血液学的検査

投与 13 および 52 週間終了時に、各時点の検査対象動物について実施した。ペントバルビタール・ナトリウム 30 mg/kg を腹腔内に投与して麻酔した後、後大静脈腹部より血液 2~2.5 mL を採取した。血液凝固系検査には、3.8%クエン酸ナトリウム 0.1 mL を入れた試験管に血液 0.9 mL を分注し、1,870×g で 15 分間遠心分離(約 4°C)して得られる血漿を用いた。ほかの検査には、残りの血液を EDTA-2K 2 mg 加採血ビン(SB-41, シスメックス株式会社)に分注したもの用いた。動物は、採血前に 18 時間以上絶食させた。また、途中剖検動物についても同様に血液を採取して検査を行った。

測定項目および検査方法を下表に示した。

項目	方 法	単 位
白血球数	レーザー光学法	10 <sup>3</sup> /μL
赤血球数 (RBC)	レーザー光学法	10 <sup>4</sup> /μL
ヘモグロビン量 (Hgb)	シアンメトヘモグロビン法	g/dL
ヘマトクリット値 (Hct)	(RBC × MCV) / 10 <sup>3</sup>	%
血小板数	レーザー光学法	10 <sup>4</sup> /μL
平均赤血球容積 (MCV)	レーザー光学法	fL
平均赤血球血色素量 (MCH)	(Hgb / RBC) × 10 <sup>3</sup>	pg
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	(Hgb / (RBC × MCV)) × 10 <sup>5</sup>	g/dL
白血球形態検査 (総白血球数×出現率)	レーザー光学法・酵素染色吸光度散乱光量分類法	10 <sup>2</sup> /μL
網状赤血球数 (総赤血球数×出現率)	RNA 染色レーザー光学法	10 <sup>4</sup> /μL
以上の 10 項目は総合血液検査装置 (ADVIA 120, Bayer Diagnostics Manufacturing Ltd.) を用いて測定した。 なお、血液塗抹標本として白血球形態検査および網状赤血球数用を作製した。		
プロトロンビン時間 (PT)	散乱光検出方式	秒
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	散乱光検出方式	秒
以上の 2 項目は全自動血液凝固測定装置 (Sysmex CA-5000, シスメックス株式会社) を用いて測定した。		

## 6) 血液生化学的検査

投与 13 および 52 週間終了時に、各時点の検査対象動物について実施した。血液学的検査用の採血に引き続き、麻酔下に後大静脈腹部より採取した血液約 3~5 mL を室温で約 60 分間放置後、1,870×g で 10 分間遠心分離（約 4°C）して得られる血清を用いた。また、途中剖検動物についても同様に血液を採取して検査を行った。

測定項目および検査方法を下表に示した。

項目	方 法	単 位
総蛋白質 (T.Protein)	Biuret 法	g/dL
総ビリルビン (T.Bilirubin)	Vanadate oxidation 法	mg/dL
AST	UV-rate 法	IU/L
ALT	UV-rate 法	IU/L
アルカリ性 fosfataーゼ (ALP)	p-Nitrophenylphosphate 基質法	IU/L
総コレステロール (T.Cholesterol)	COD-HDAOS 法	mg/dL
トリグリセライド	GPO-HDAOS 法, glycerol blanking 法	mg/dL
リン脂質	Choline oxidase-DAOS 法	mg/dL
グルコース	Hexokinase-G-6-PDH 法	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-GLDH 法	mg/dL
クレアチニン	Jaffé 法	mg/dL
無機リン (IP)	PNP-XOD 法	mg/dL
カルシウム (Ca)	MXB 法	mg/dL
以上の 13 項目	は自動分析装置 (7170, 株式会社日立製作所) を用いて測定した。	
血清蛋白質分画	Cellulose acetate 膜電気泳動法	%
A/G 比	血清蛋白質分画より算出	
以上の 2 項目	は全自動電気泳動分析装置 (FED-III, コスモ株式会社) を用いて測定した。	
ナトリウム (Na)	電極法	mEq/L
カリウム (K)	電極法	mEq/L
クロール (Cl)	電量滴定法	mEq/L
以上の 3 項目	は電解質分析装置 (PVA-αIII, 株式会社アナリティカル・インスツルメンツ) を用いて測定した。	

## 7) 剖検

投与 13 および 52 週間終了時に、各時点の検査対象動物の採血終了後に、動物を放血致死させ、速やかに解剖して全ての器官および組織について異常の有無を綿密に検査した。また、死亡動物および途中剖検動物についても同様に解剖して検査した。

### 8) 器官重量の測定

投与 13 および 52 週間終了時の各検査対象動物の剖検後、下記の器官重量を測定した。さらに、剖検日の体重を基に体重比器官重量を算出した。また、死亡動物および途中剖検動物についても同様に測定した。

脳	肺 (気管支を含む)	精巣
下垂体	肝臓	精巣上体
甲状腺 (上皮小体を含む)	脾臓	卵巣
心臓	腎臓	子宮
胸腺	副腎	

### 9) 病理組織学的検査

下記の各器官・組織を 10%中性緩衝ホルマリン溶液 (ただし、眼球、視神経およびハーダー腺は 2.5%グルタールアルデヒド溶液で、精巣および精巣上体はブアン液でそれぞれ前固定) で固定して保存した。対照群および高用量群についてはパラフィン切片としたのち、ヘマトキシリン・エオジン (H.E.) 染色を施して鏡検した。その結果、肝臓では、被験物質投与に起因すると考えられる変化が認められたことから、低用量群の雌を除く全例の肝臓について、同様に検査を実施した。また、肉眼的異常部位 (肺胝、腫瘍) は、同様に H.E.染色を施して鏡検した。死亡例および途中剖検例については、その死亡または瀕死に至った原因を明らかとするために、下記の全器官および組織について検査を実施した。

大脳	舌	精嚢
小脳	胸腺	前立腺
延髄	肝臓	精巣上体
下垂体	脾臓	精巣
脊髄 (胸部および腰部)	脾臓	卵巣
眼球	腎臓	子宮
視神経	副腎	膀胱
ハーダー腺	食道	大腿骨(骨髄を含む)
下顎部リンパ節	胃	胸骨(骨髄を含む)
頸下腺	十二指腸	乳腺
舌下腺	空腸	皮膚 (下腹部)
耳下腺	回腸	大動脈 (胸部)
甲状腺	盲腸	坐骨神経
上皮小体	結腸	大腿二頭筋
心臓	直腸	
肺 (気管支を含む)	腸間膜リンパ節	
気管	膀胱	

## 7. 統計学的処理

体重、摂餌量、尿検査（定量値）、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量および体重比器官重量については、各群ごとに平均値と標準偏差を求め、Bartlett 法により分散の均一性を検定した。分散が均一な場合は Dunnett の多重比較検定（有意水準；5%）を用いて、分散が不均一な場合は Steel の多重比較検定を用いて対照群との比較を行った。尿検査の試験紙法による結果、色調および尿沈渣については、グレードを数値に変換したのち Steel の多重比較検定により対照群との比較を行った。また、剖検の結果については Fisher の正確確率検定法により、病理組織学的検査の結果については Mann-Whitney の U 検定法により対照群との比較を行った。いずれの場合も有意水準を 1 および 5 % とし、両側検定とした。

## 試験成績

### 1. 一般状態の観察

観察結果を Table 1, 2 および Appendix 1, 2 に示した.

#### 1) 生存例

被験物質投与に起因したと考えられる変化は認められなかった.

投与期間中に、腓脛（後肢）が各被験物質群の雌雄に、腓脛に伴う腫脹（後肢）が 2.5 mg/kg 群の雄に、一過性の歯の異常（上顎切歯の歯折）が 0.5 mg/kg 群の雄に、腫瘍（右腋窩部または腹部）が 2.5 および 12.5 mg/kg 群の雌に、脱毛（頸部から胸部および上腕部から前腕部）が 12.5 mg/kg 群の雌にそれぞれ認められたが、高用量（雄で 2.5 mg/kg, 雌で 12.5 mg/kg）群に同様な変化がないか、あるいは対照群と比較して発現頻度に明らかな差がないことから、いずれも被験物質投与との関連性はないと判断した。

#### 2) 死亡例

投与期間中に、0.1 mg/kg 群の雄 2 例と 2.5 mg/kg 群の雄 1 例が死亡した。また、12.5 mg/kg 群の雌 1 例を試験途中で解剖した。

上記の死亡例のうち、0.1 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 232) では、投与 114 日から活動性低下と赤色尿、投与 146 日から下腹部汚染が散見され、投与 151 日から腫瘍（右腹部）、投与 206 日から呼吸緩徐、投与 230 日に削瘦を呈したのち、投与 231 日に死亡した。同群の別の 1 例 (No. 238) では、投与 322 日から腫脹（右前肢）、投与 350 日から活動性低下、皮膚蒼白および眼球蒼白が認められ、投与 357 日に呼吸緩徐、体温低下および腹臥位を呈したのち死亡した。

2.5 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 278) では、投与 54 日に死亡するまで、異常所見は何ら認められなかった。

12.5 mg/kg 群の雌 1 例 (No. 477) では、投与 341 日から活動性低下と鼻周囲汚染、投与 349 日から斜傾、投与 351 日から呼吸緩徐がみられ、投与 354 日に横臥位と呼吸困難を呈したことから、本例を瀕死状態と判断し、投与 354 日に試験途中で解剖した。

上記の死亡例および途中剖検例では、後述するように病理組織学的検査で死因となりうる被験物質投与に起因した変化が認められていないことから、自然発生性の変化によるものと判断した。

### 2. 体重測定

測定結果を Figure 1, 2, Table 3 および Appendix 3, 4 に示した。

2.5 mg/kg 群の雄で、対照群と比較して、投与 36 日以降に体重の低値が認められた。

死亡例では、0.1 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 238) で 58.4 g/28 day の体重減少、12.5 mg/kg 群の雌 1 例 (No. 477) で投与 344 日に 83.8 g/28 day の体重減少が、いずれも投与 344 日に認められた。

### 3. 摂餌量の測定

測定結果を Figure 3, 4, Table 4 および Appendix 5, 6 に示した。

2.5 mg/kg 群の雄で、対照群と比較して、投与 120 日以降に摂餌量の高値が認められた。なお、摂餌量の高値は、12.5 mg/kg 群の雌にもみられたが、投与最終日にのみ認められた変化であることから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

そのほか、摂餌量の低値が 0.1 mg/kg 群の雄に、摂餌量の高値が 0.5 mg/kg 群の雄に散見されたが、一過性の変化であるか、あるいは本変化の発現時期に高用量群では同様な変動を示さなかつたことから、いずれも被験物質投与との関連性はないと判断した。

死亡例では、0.5 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 238) と 2.5 mg/kg 群の雌 1 例 (No. 477) で投与 344 日に摂餌量の低値が認められた。

### 4. 尿検査

検査結果を Table 5, 6 および Appendix 7~10 に示した。

#### 1) 投与 13 週

2.5 mg/kg 群の雄で、対照群と比較して、尿浸透圧および尿比重の高値が認められた。

#### 2) 投与 52 週

投与 13 週時と同様な変化として、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で、尿浸透圧の高値が認められた。これに加えて、0.5 mg/kg 群の雄で尿比重の高値がみられたが、2.5 mg/kg 群に同様な変動は認められなかった。

投与 13 週時にみられなかった変化として、12.5 mg/kg 群の雌で、尿量の高値と本変化に伴う尿浸透圧の低値が認められた。

### 5. 血液学的検査

検査結果を Table 7, 8 および Appendix 11~15 に示した。

#### 1) 投与 13 週

2.5 mg/kg 群の雄で、対照群と比較して、血小板数の高値が認められた。また、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄でヘマトクリット値およびヘモグロビン量の低値が認められた。これに加えて、2.5 mg/kg 群の雄では、赤血球数の低値が認められた。

そのほか、12.5 mg/kg 群の雌で、ヘマトクリット値および MCV の低値と MCHC の高値が認められたが、赤血球数自体に変動はみられないこと、かつ投与 52 週時に同様な変動はみられなかつたことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、0.5 mg/kg 群の雄で、非染色性大型細胞数の高値が認められたが、高用量群に同様な変化はみられなかつたことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

## 2) 投与 52 週

投与 13 週終了時と同様な変化として、2.5 mg/kg 群の雄で、血小板数の高値が認められた。これに加えて、12.5 mg/kg 群の雌でも血小板数の高値が認められた。また、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で赤血球数およびヘマトクリット値の低値ないし低値傾向が認められた。

投与 13 週時にみられなかつた変化として、PT および APTT の延長ないし延長傾向が 2.5 mg/kg 群の雄に認められた。

## 6. 血液生化学的検査

検査結果を Table 9, 10 および Appendix 16~20 に示した。

### 1) 投与 13 週終了時

0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で、対照群と比較して、A/G 比、アルブミン百分比および ALP の高値ないし高値傾向と  $\alpha_2$ -および  $\beta$ -グロブリンの低値がみられ、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で、グルコースおよび BUN の高値と  $\alpha_1$ -グロブリンの低値が認められた。また、12.5 mg/kg 群の雌では、総蛋白質の高値も認められた。

そのほか、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄でナトリウムの低値とカリウムの高値、2.5 mg/kg 群の雄で無機リンの高値が認められたが、同様な変動は投与 52 週時に認められなかつたことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、0.5 および 12.5 mg/kg 群の雌で、総ビリルビンの低値がみられたが、極めて軽微な減少性の変動であったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

### 2) 投与 52 週終了時

投与 13 週終了時と同様な変化として、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で、対照群と比較して、A/G 比および ALP の高値ないし高値傾向と  $\alpha_1$ -および  $\alpha_2$ -グロブリンの低値ないし低値傾向がみられ、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で、アルブミン百分比の高値が認められた。また、2.5 mg/kg 群の雄では、BUN の高値と  $\beta$ -グロブリンの低値がみられ、12.5 mg/kg 群の雌では、グルコースの高値も認められた。

そのほか、12.5 mg/kg 群の雌で、総ビリルビンの低値がみられたが、極めて軽微な減少性の変

動であったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、0.5 mg/kg 群の雄で無機リンの高値がみられたが、高用量群に同様な変動はみられなかつたことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

## 7. 割検

検査結果を Table 11, 12 および Appendix 21~25 に示した。

### 1) 投与 13 週終了時

2.5 mg/kg 群の雄 5 例、12.5 mg/kg 群の雌 1 例で肝臓の肥大が認められた。

そのほか、12.5 mg/kg 群の雌で皮膚の脱毛が認められたが、1 例のみの限局した変化であったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、0.5 mg/kg 群の雌 1 例で腎孟拡張が認められたが、高用量群に同様な変化みられていないことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、対照群のみの変化として、雄 1 例で腎臓の小陥凹、雌 1 例で胸腺の暗赤色化、ほかの雌 1 例で腎臓の灰白色腫瘍が認められた。

### 2) 投与 52 週終了時

投与 13 週終了時と同様な変化として、2.5 mg/kg 群の雄 9 例、12.5 mg/kg 群の雌 5 例で肝臓の肥大が認められた。更に、肝臓の肥大は 0.5 mg/kg 群の雄 7 例にも認められた。

投与 13 週終了時にみられなかつた変化として、2.5 mg/kg 群の雄 2 例と 12.5 mg/kg 群の雌 1 例で肝臓の灰白色斑が認められた。

そのほか、肺の暗赤色化、精巣および精巣上体の小型化、前立腺の暗赤色点が 2.5 mg/kg 群の雄にみられ、肝臓の暗赤色斑が 2.5 mg/kg 群の雌 1 例と 2.5 mg/kg 群の雄 1 例に、下垂体の灰白色結節が 2.5 および 12.5 mg/kg 群の雌に、卵巣囊の拡張および子宮の内膜ポリープが 12.5 mg/kg 群の雌にみられたが、これらの変化はいずれも 1 例のみの軽度な変化であったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、対照群を含む各投与群の雄ないし雌で脾腫（後肢）が散見され、脾腫に伴う後肢の腫脹あるいは膝窩リンパ節の肥大を示す例も認められた。さらに、胸腺の小型化が対照群を含む各投与群の雌雄に、肺の白色点が対照群の雌雄と 2.5 mg/kg 群の雄に、脾臓の灰白色斑が対照および 0.1 mg/kg 群の雄に、心臓の灰白色化が対照、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄に、肝臓の横隔膜ヘルニアが対照および 12.5 mg/kg 群の雌に、卵巣の囊胞、乳腺の乳汁貯留、下垂体の肥大または暗赤色点、副腎の褐色点、皮下の灰白色腫瘍または白色結節が対照群を含む各投与群の雌に、甲状腺の片側性の欠損と対側の肥大が 0.1 mg/kg 群の雄に、腎臓の小陥凹と皮膚の白色結節が 0.5 mg/kg 群の雄に、卵巣の肥大と副腎の肥大が 2.5 mg/kg 群の雌にそれぞれ認められた。これらの変化については、高用量群（雄で 2.5 mg/kg、雌で 12.5 mg/kg）に同様な

変化がみられないか、あるいは対照群と比較してその発生頻度に明らかな差が認められなかつたことから、いずれも被験物質投与との関連性はないと判断した。また、対照群のみの変化として、雄2例に肝臓の褪色が認められた。

### 3) 死亡例

0.5 mg/kg 群の雄1例 (No. 232) では、腎臓の灰白色腫瘍および表面の粗造化、膀胱の赤色尿の貯留、脾臓の肥大、精巣および胸腺の小型化並びに副腎の肥大が認められた。同群の残りの雄1例 (No. 238) では、前肢の淡赤色腫瘍、肝臓の褪色、腎臓表面の粗造化並びに胸腺の小型化が認められた。

2.5 mg/kg 群の雄1例 (No. 278) では、肺の暗赤色斑および胸腺の暗赤色点が認められた。

12.5 mg/kg 群の雌1例 (No. 477) では、下垂体の淡赤色腫瘍が認められ、食道壁の肥厚、前胃の穿孔および粘膜肥厚、更に穿孔部を覆うように脂肪組織が癒着していた。また、同例では乳腺の乳汁貯留並びに胸腺の小型化も認められた。

## 8. 器官重量の測定

測定結果を Table 13, 14 および Appendix 26~31 に示した。

### 1) 投与 13 週終了時

0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で、肝臓の絶対および相対重量の高値が認められた。また、28日間反復投与毒性試験<sup>1)</sup>と同様な変化として、2.5 mg/kg 群の雄で腎臓の相対重量の高値が認められた。

そのほか、2.5 mg/kg 群の雄で、副腎の絶対重量の低値と脳、心臓および精巣の相対重量の高値が認められたが、絶対あるいは相対重量のいずれかの変動であることから、最終体重の低値に起因した二次的変化であり、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、甲状腺の絶対重量の高値が 0.1 mg/kg 群の雄に、精巣上体の絶対および相対重量の低値が 0.5 mg/kg 群の雄に、下垂体および甲状腺の相対重量の高値が 2.5 mg/kg 群の雌に、脾臓の絶対および相対重量の低値が 0.5 mg/kg 群の雌に認められたが、高用量群 (雄で 2.5 mg/kg, 雌で 12.5 mg/kg) に同様な変動はみられなかったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

### 2) 投与 52 週終了時

投与 13 週終了時と同様な変化として、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で、肝臓の絶対および相対重量の高値が認められた。また、28日間反復投与毒性試験<sup>1)</sup>と同様な変化として、2.5 mg/kg 群の雄で腎臓の相対重量の高値が認められた。

そのほか、2.5 mg/kg 群の雄で脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、精巣上体および精巣重量の高

値がみられたが、相対重量のみの変動であることから、最終体重の低値に起因した二次的変化であり、被験物質投与との関連性はないと判断した。

## 9. 病理組織学的検査

検査結果を Table 15, 16 および Appendix 32~36 に示した。

### 1) 投与 13 週終了時

肝臓では、小葉中心部の軽度ないし中等度な肝細胞肥大が、雄では 0.5 mg/kg 群の 3 例と 2.5 mg/kg 群の 9 例に、雌では 12.5 mg/kg 群の 6 例にみられ、肥大した肝細胞の細胞質は好酸性顆粒状を呈していた。

そのほか、腎臓の好塩基性尿細管と腎孟の好中球浸潤が、2.5 mg/kg 群の雄に認められたが、1 例のみの軽度な変化であったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、対照および高用量群（雄で 2.5 mg/kg、雌で 12.5 mg/kg）の雄ないし雌では、食道筋層の線維化、甲状腺の鰓後体遺残、肺胞内の泡沫細胞集積、肺動脈の鉱質沈着、心臓および前立腺の単核細胞浸潤、副腎の巢状の皮質細胞肥大が散見された。更に、肝臓では、小葉中間帶の肝細胞の脂肪変性が 0.1 mg/kg 群の雄に、肝細胞の巢状壊死が対照、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 2.5 mg/kg 群の雌に、肝臓の単核細胞浸潤が対照、0.1 および 0.5 mg/kg 群の雄と対照、2.5 および 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。これらの変化については、高用量群（雄で 2.5 mg/kg、雌で 12.5 mg/kg）に同様な変化がみられないか、あるいは対照群と比較してその程度および発生頻度に明らかな差が認められなかつたことから、いずれも被験物質投与との関連性はないと判断した。また、対照群では、雄で腎臓の蛋白円柱、大脳側脳室の拡張、雌で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性、膵臓の巢状の腺房萎縮、胸腺の出血、腎臓の皮髓境界部の鉱質沈着と腎芽腫が認められた。

### 2) 投与 52 週終了時

投与 13 週終了時と同様な変化として、肝臓において小葉中心部の軽度ないし中等度な肝細胞肥大が、雄では 0.5 mg/kg 群の 5 例と 2.5 mg/kg 群の 8 例に、雌では 12.5 mg/kg 群の 4 例に認められ、肥大した肝細胞の細胞質は好酸性顆粒状を呈していた。

投与 13 週終了時にみられなかつた変化として、肝臓では、肝細胞への軽度なリポフスチン沈着（シュモール反応：陽性、ベルリン青染色およびホール法：陰性）が 2.5 mg/kg 群の雄 6 例と 12.5 mg/kg 群の雌 2 例に、軽度ないし中等度な明細胞性変異肝細胞巣が 0.1 mg/kg 群の雄 1 例と 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄各 7 例に、軽度な囊胞状変性が 0.1 および 0.5 mg/kg 群の雄各 2 例と 2.5 mg/kg 群の雄 4 例に認められた。また、2.5 mg/kg 群の雄では、肝細胞の軽度な巢状壊死の発生頻度が、対照群と比較してやや増加する傾向が認められた（発生頻度：4/10 例）。

そのほか、2.5 mg/kg 群の雄では、誤嚥性肺炎、前立腺の出血、下垂体前葉の囊胞、甲状腺間質への好酸性物質沈着、精巢のライディッヒ細胞の巣状過形成と精細管の萎縮および精巢上体の精子減少がみられ、12.5 mg/kg 群の雌では、腺胃粘膜的好中球浸潤、盲腸筋層の線維化、卵巣囊の拡張、子宮の内膜間質ポリープ、甲状腺の C 細胞過形成、腎臓の尿細管上皮および腎盂移行上皮の過形成、耳下腺、脾臓並びにハーダー腺のリンパ球浸潤と気管粘膜固有層的好中球浸潤並びに大腿骨および胸骨骨髓の巣状萎縮が認められた。これらの変化については、低頻度かつ軽度な変化であったことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

また、対照群および高用量群の雌雄ほぼ全例で胸腺の萎縮がみられ、対照群および高用量群を通して、肺胞内の泡沫細胞集積、肺動脈の鉱質沈着、心臓の单核細胞浸潤および心筋層の線維化、脾臓の巣状の腺房萎縮、腎臓の好塩基性尿細管および蛋白円柱、腎臓の皮質、腎孟あるいは腎盂腔への細胞（单核細胞ないし好中球）浸潤、腎乳頭部あるいは腎孟の鉱質沈着、甲状腺の鰓後体遺残、下垂体前葉の過形成、副腎の巣状の皮質細胞肥大と過形成が散見された。また、対照群および高用量群の雄では腺胃の腺腔拡張、脾臓の巣状の腺房細胞過形成、前立腺の萎縮と单核細胞浸潤が、雌では脾臓の赤脾髄の褐色色素沈着、卵巣の囊胞、子宮腺上皮細胞の扁平上皮化生、膣粘膜の粘液変性、乳腺の小葉過形成、腺房／導管の拡張、副腎の血管拡張が散見されたほか、肉眼的な皮下の灰白色腫瘍または白色結節に対応して、乳腺の線維腺腫、乳腺腫および乳腺癌が認められた。更に、肝臓では、单核細胞浸潤が対照、0.1 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌に、小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が対照群の雌雄と 0.1 mg/kg 群の雄に、血管拡張が 2.5 mg/kg 群の雄に、肝細胞腺腫が 12.5 mg/kg 群の雌に、好塩基性変異肝細胞巣が対照、2.5 および 12.5 mg/kg 群の雌に認められた。これらの変化については、高用量群（雄で 2.5 mg/kg、雌で 12.5 mg/kg）に同様な変化がみられないか、あるいは対照群と比較してその程度および発生頻度に明らかな差が認められないことから、いずれも被験物質投与との関連性はないと判断した。また、剖検時に脾臓（後肢）がみられた例では、当該部に潰瘍がみられ、潰瘍に関連して肝臓および脾臓の髓外造血、大腿骨骨髓の造血亢進並びに膝窩リンパ節の形質細胞の増加を伴う例もみられた。対照群のみの変化として、雄で脾臓のラ氏島の線維化、脾臓の被膜肥厚、腎孟の出血、膀胱筋層的好中球浸潤と精巢上体の单核細胞浸潤が認められた。

### 3) 死亡例

2.5 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 278) では、肝臓の小葉中心部の軽度な肝細胞肥大、肺の軽度な出血と浮腫、胸腺の軽度な出血および下垂体後葉の軽度な囊胞が認められたが、死因を特定するに至らなかった。

12.5 mg/kg 群の雌 1 例 (No. 477) では、下垂体前葉の腺腫が認められ、本所見が死因と判断し

た。また、同例では食道の軽度な潰瘍、前胃の軽度な穿孔性潰瘍、胸腺の中等度な萎縮、脾臓の白脾髄の軽度な萎縮および赤脾髄の軽度な褐色色素沈着、卵巣の軽度な萎縮、腔内腔への軽度な好中球滲出、乳腺の腺房／導管の中等度な拡張が認められた。

0.1 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 232) では、腎芽腫が認められ、本所見が死因と判断した。また、同例では胸腺の重度な萎縮、腸間膜リンパ節の軽度な萎縮、脾臓の軽度な白脾髄の萎縮と髓外造血、大腿骨および胸骨骨髄の軽度な造血亢進、副腎束状帯の軽度なびまん性皮質細胞肥大、大動脈の中膜および腎臓皮質の中等度な鉱質沈着、肺胞内の軽度な泡沫細胞集積、精巢の軽度な精細管萎縮、軽度な前立腺炎、甲状腺の軽度な鰓後体遺残が認められた。

0.1 mg/kg 群の残りの雄 1 例 (No. 238) では、前肢に横紋筋肉腫が認められ、本所見が死因と判断した。また、同例では肝臓の小葉中心部の軽度な肝細胞空胞化と壊死、胸腺の中等度な萎縮、脾臓の軽度な髓外造血、大腿骨および胸骨骨髄の軽度な造血亢進、腺胃の軽度なびらん、腎臓の中等度な好塩基性尿細管、心臓の軽度な单核細胞浸潤が認められた。

## 考 察

2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールをラットに雄は 0 (対照群), 0.1, 0.5 および 2.5 mg/kg, 雌は 0 (対照群), 0.5, 2.5 および 12.5 mg/kg の用量で 13 または 52 週間反復経口投与した。

投与期間を通して、被験物質投与に起因した死亡の発生および一般状態の異常所見は認められなかつた。

肝臓では、投与 13 および 52 週終了時に、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で重量の高値がみられ、2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で肥大、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で小葉中心部の肝細胞肥大が認められた。また、52 週間投与終了時に、2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で灰白色斑がみられ、2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で肝細胞へのリポフスチン沈着、0.1, 0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で明細胞性変異肝細胞巣と囊胞状変性の発現例数の増加が認められた。更に、肝機能に関連すると思われる変化として、投与 13 ないし 52 週終了時に、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で、血清の A/G 比、アルブミン百分比、ALP あるいはグルコースの高値ないし高値傾向と  $\alpha_1$ -、 $\alpha_2$ -あるいは  $\beta$ -グロブリンの低値がみられ、12.5 mg/kg 群の雌では総蛋白質の高値も認められた。また、2.5 mg/kg 群の雄では、凝固系検査で PT および APTT の延長ないし延長傾向も認められた。上述の肝細胞肥大については、薬物代謝酵素の誘導による滑面小胞体の増加やペルオキシゾームの増加などで生じることが知られている<sup>3)</sup>。本試験でみられた肝細胞肥大は、小葉中心部にみられていること、かつ肥大した肝細胞の細胞質が好酸性顆粒状を呈したことから、ペルオキシゾームの増加の可能性が考えられた。また、肝細胞へのリポフスチン沈着、変異肝細胞巣および囊胞状変性については、健常動物においても加齢性変化として低頻度ながら観察されるが、本試験では対照群に同様の変化がないか、あるいは高用量群でその発現例数が有意に増加したことから、被験物質投与との関連性が考えられた。しかし、ペルオキシゾーム誘導剤（クロフィブレートに代表される抗脂血症剤やフタル酸エステルなどの可塑剤）の長期投与によって肝細胞のリポフスチンの増加がみられ、更に、げっ歯類では肝細胞腫瘍の発生頻度が増加することが知られている<sup>3,4)</sup>。本試験においても、被験物質投与による肝細胞のペルオキシゾーム增加の可能性が 13 週間の投与時点から示唆されていること、また、リポフスチン沈着、変異肝細胞巣および囊胞状変性は 13 週間の投与ではみられず、52 週間の長期投与で発現したことから、これらの変化はペルオキシゾームの増加に伴って二次的に生じた可能性が推察された。なお、げっ歯類における肝発がんを誘発するペルオキシゾーム誘導剤に関しては、直接 DNA に対して傷害を与えない非遺伝毒性（非変異原性）発がん物質と考えられており、これらの長期投与で生じる肝発がんはげっ歯類特有の変化であること

が示唆されている<sup>5, 6, 7)</sup>。上述した変化に加えて、高用量群の雄では、肝細胞巣状壊死の発現例数の増加傾向がみられ、被験物質投与との関連性が疑われたが、肝細胞肥大（ペルオキシゾームの増加が窺われる変化）との関連については明らかでなかった。

上述のほか、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査および器官重量において、28日間反復投与毒性試験<sup>1)</sup>と同様な変化が認められた。すなわち、体重の低値が、2.5 mg/kg 群の雄で投与36日以降に、摂餌量の高値が、2.5 mg/kg 群の雄で投与120日以降に認められた。また、血小板数の高値が、2.5 mg/kg 群の雄と 12.5 mg/kg 群の雌で投与13あるいは52週終了時に、赤血球数、ヘマトクリット値あるいはヘモグロビン量の低値が、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で投与13および52週終了時にみられ、BUN の高値が、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で投与13あるいは52週終了時に認められた。更に、腎臓重量（相対重量）の増加が、2.5 mg/kg 群の雄で投与13および52週終了時に認められた。そのほか、本試験では、上述の BUN の高値や腎臓重量の高値との関連性が考えられる変化として、0.5 および 2.5 mg/kg 群の雄で尿浸透圧あるいは尿比重の高値が投与13および52週時に認められた。これらの尿パラメータの変動については、28日間反復投与毒性試験において同様な変化は認められていないことから<sup>1)</sup>、長期投与による影響を示唆するものと考えられた。なお、12.5 mg/kg 群の雌では、尿量の高値と本変化に伴う尿浸透圧の低値が投与52週時にみられたが、血液生化学的検査および病理組織学的検査において、本変化に関連する異常所見は何ら認められなかったことから、毒性学的意義に乏しい変化と捉えている。

以上のことから、本試験条件下における 2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールの52週間反復投与における無影響量 (NOEL) は、雄では肝臓への病理組織学的影響と血清の蛋白、グルコースおよび ALP の変動、尿パラメータの変動と BUN の変動、並びに赤血球系パラメータの変動がみられなかった 0.1 mg/kg/day であり、雌では肝臓への病理組織学的影響と血清の蛋白、グルコースおよび ALP の変動、並びに血小板数の変動がみられなかった 2.5 mg/kg/day と判断した。

## 文 献

- 1) 渡 修明ら:2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールのラットを用いる28日間反復投与毒性試験, 化学物質毒性試験報告, 10, 221-236 (2003).
- 2) 木原 正志ら: トウモロコシ油中 2-(2'-ヒドロキシ-3',5'-ジ-tert-ブチルフェニル)ベンゾトリアゾールの安定性試験, 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ, 試験番号:P030691 (2003).
- 3) 日本毒性病理学会編: 肝／胆嚢, 毒性病理組織学 各論 5 章, pp.179-213. 日本毒性病理学会, 名古屋 (2000).
- 4) P. Greaves ed.: Digestive system 2 Liver, *Histopathology of preclinical toxicity studies* Chap. 8, pp.393-441. Elsevier, Amsterdam (1990).
- 5) 国立医薬品食品衛生研究所編: 【3】ヒトへの外挿, 化学物質のリスクアセスメント -現状と問題点- 第3章, pp.52-58. 株式会社薬業時報社, 東京 (1997).
- 6) Roberts RA.: Peroxisome proliferators: mechanisms of adverse effects in rodents and molecular basis for species differences. *Archives of Toxicology* 73, pp. 413-418 (1999).
- 7) Silva Lima B, et al.: Mechanisms of nongenotoxic carcinogenesis and assessment of the human hazard. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 32 (2), pp. 135-143 (2000).

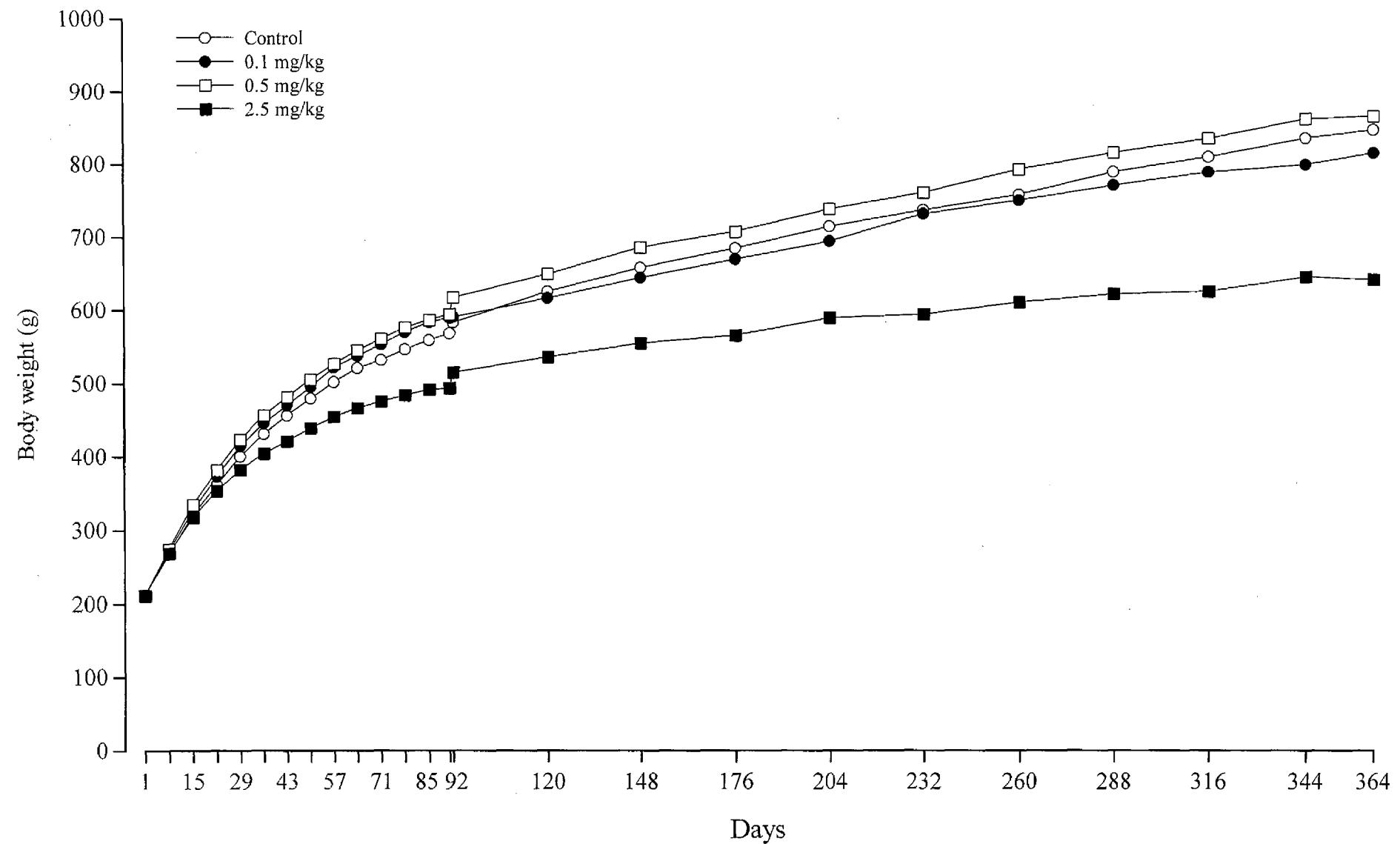


Figure 1 Body weight changes (Male)

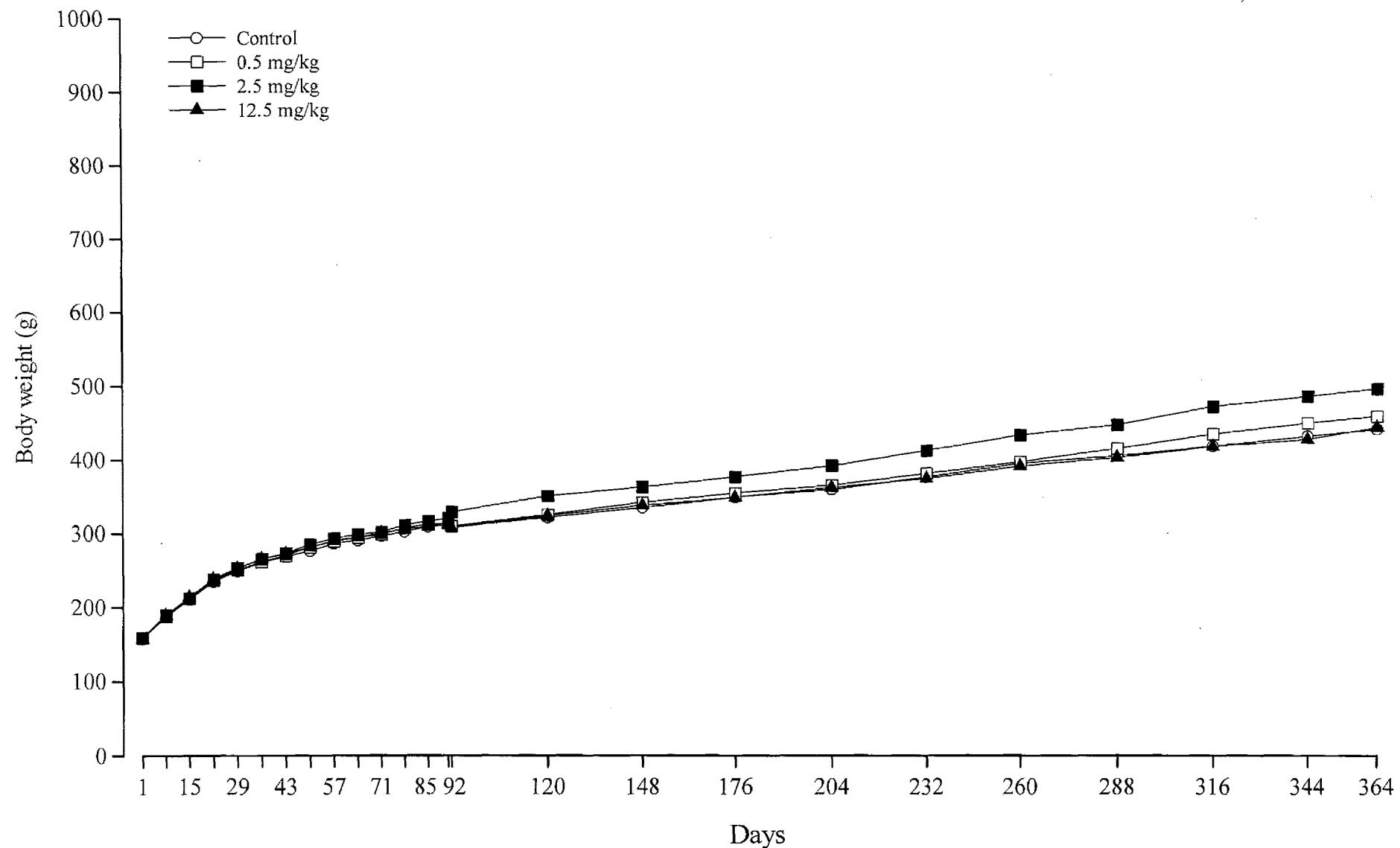


Figure 2 Body weight changes (Female)

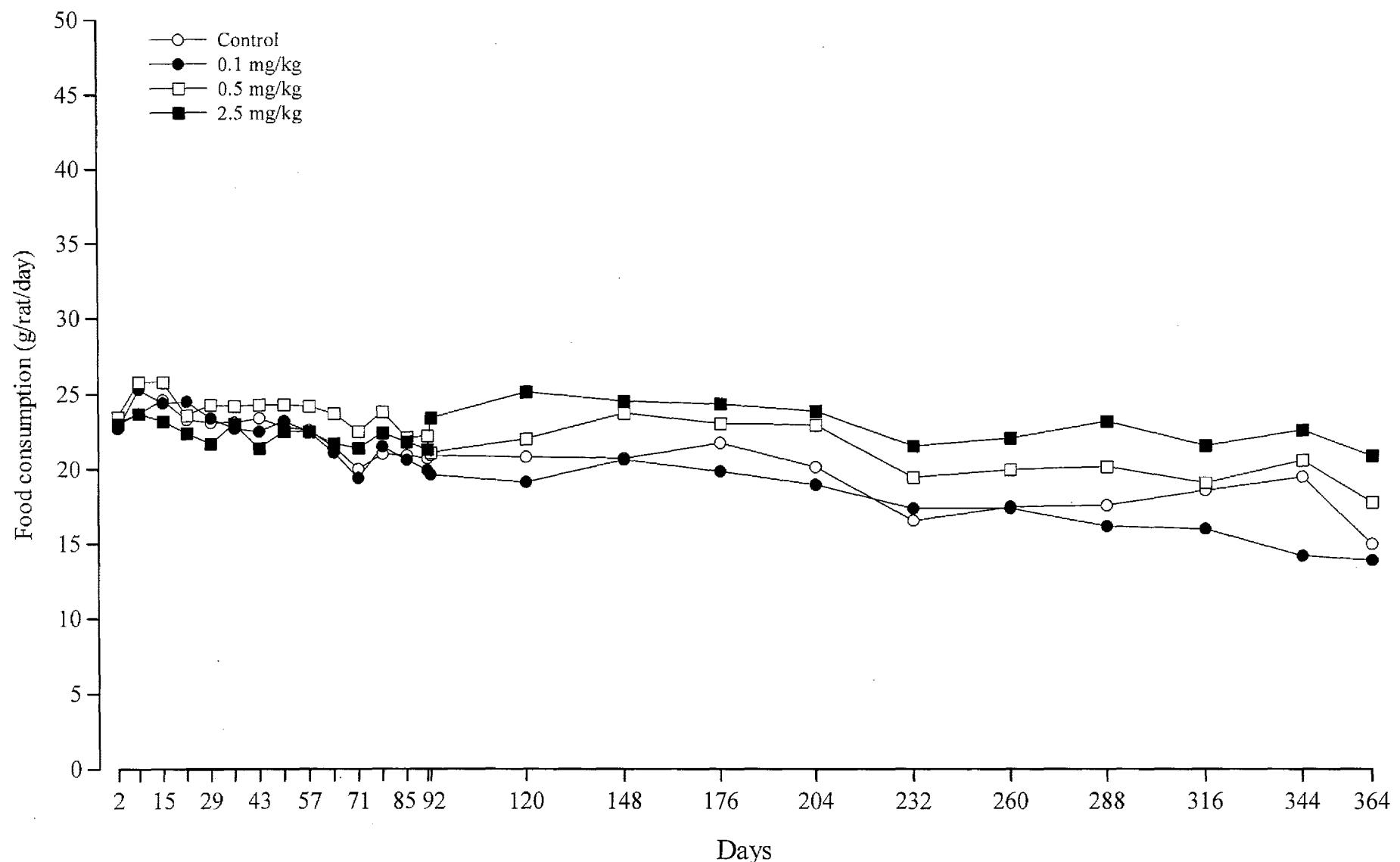


Figure 3 Food consumption (Male)

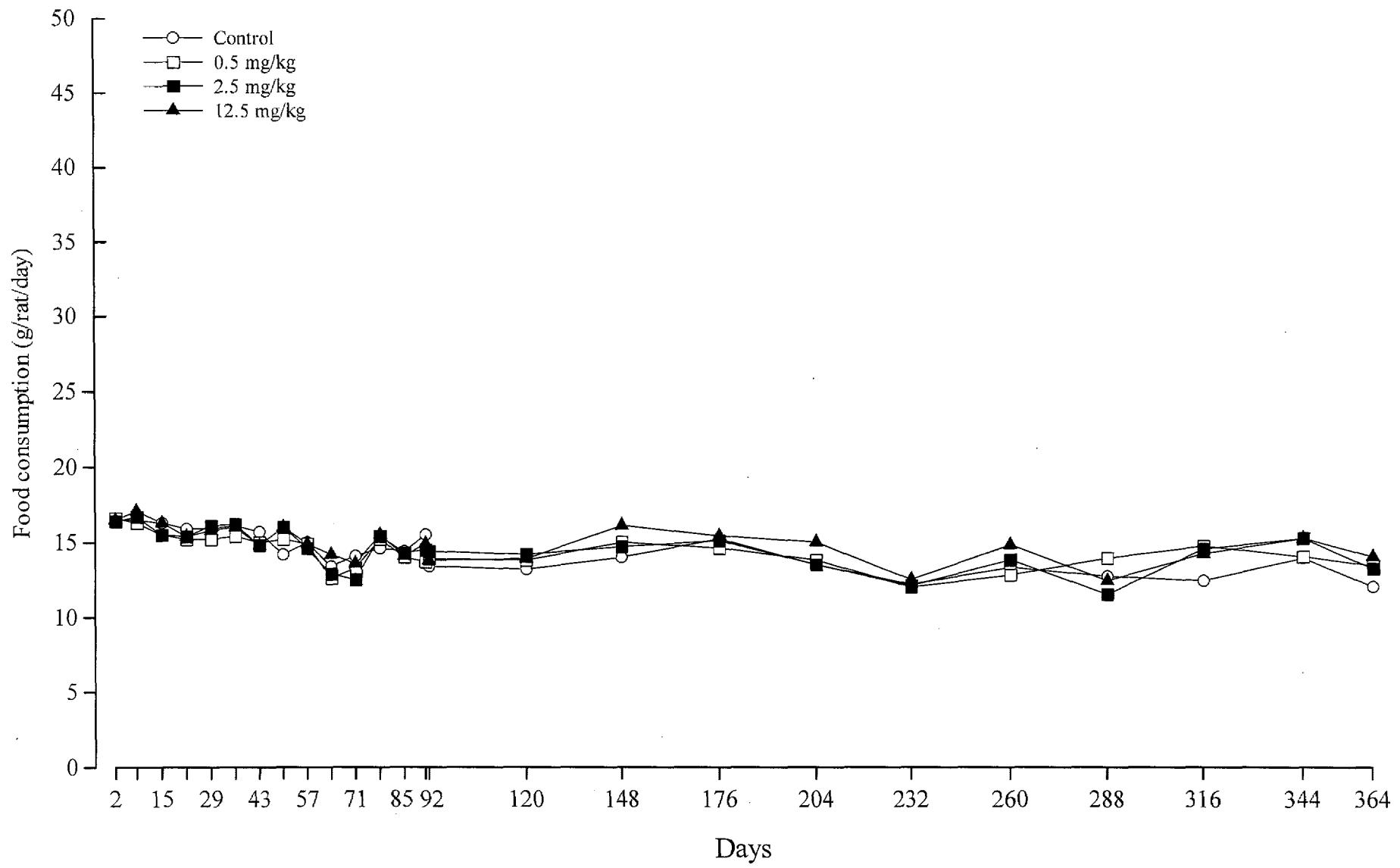


Figure 4 Food consumption (Female)

Table 1 Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																				
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Male	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Male	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63
Male	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19	19	19	19	19	19	19	19
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19	19	19	19	19	19	19	19	19
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued      Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87
Male	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
		No abnormality	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109
Male	Control	Number of examined	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	20	20	20	20	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	9	9	9	9	10	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abnormality of tooth	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Reddish urine	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8
		Corn	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
0.1 mg/kg	0.1 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5 mg/kg	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.5 mg/kg	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	7	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Corn	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.1 mg/kg	0.1 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5 mg/kg	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Corn	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.5 mg/kg	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																						
			308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Corn	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Corn	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Corn	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.1 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	4	3
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	4	5
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5
		Corn	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	5
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Male	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued

Incidence of clinical signs  
Male

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days												
			352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Corn	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.1 mg/kg	0.1 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8	8	8
		No abnormality	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Corn	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Hypoactivity	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		Pale eyes	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
0.5 mg/kg	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3
		Corn	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	7	7
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.5 mg/kg	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	9	9
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Table 2 Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																				
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Female	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued      Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Female	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	12.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
Female	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19	19	19	19	19	20	20	20
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19	19
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109
Female	Control	Number of examined	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0.5 mg/kg	Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued      Incidence of clinical signs  
Female

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																				
			220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perianaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	12.5 mg/kg	Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Corn	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7
		Corn	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Torticollis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - continued

Incidence of clinical signs  
Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days												
			352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Abnormality of tooth	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Female	0.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	10
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
Female	2.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7
		Corn	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	12.5 mg/kg	Number of examined	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	5
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3
		Loss of hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Torticollis	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dyspnea	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 3 Body weights  
Male, Female

Sex	Group and dose	Body weight(g) on day									
		1	8	15	22	29	36	43	50	57	64
Male	Control	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	212.1	267.5	320.9	362.2	400.2	431.3	456.1	479.2	501.7
		S.D.	±8.5	±14.3	±23.7	±30.2	±36.7	±40.0	±42.3	±44.9	±50.0
0.1 mg/kg		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	212.4	271.5	327.0	372.7	414.5	445.6	469.9	495.1	521.6
		S.D.	±9.1	±13.6	±19.0	±24.8	±27.5	±29.6	±31.0	±33.4	±34.5
0.5 mg/kg		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	211.5	274.5	334.9	381.2	423.2	456.6	481.6	505.5	526.6
		S.D.	±9.5	±14.6	±20.3	±25.3	±30.6	±33.6	±36.0	±38.4	±40.5
2.5 mg/kg		N	20	20	20	20	20	20	20	19	19
		Mean	212.0	268.5	317.5	353.9	382.1	404.4*	421.1**	438.8**	454.4**
		S.D.	±10.1	±13.3	±18.7	±23.1	±25.9	±29.6	±32.2	±38.8	±42.3
Female	Control	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	157.7	187.3	210.8	235.1	249.1	261.3	268.6	276.1	286.1
		S.D.	±8.6	±11.1	±12.6	±15.7	±16.5	±17.3	±18.1	±17.7	±21.4
0.5 mg/kg		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	159.1	187.9	212.3	237.2	250.9	261.9	270.2	281.2	289.5
		S.D.	±8.3	±11.6	±13.4	±18.0	±19.3	±21.3	±21.6	±23.7	±25.5
2.5 mg/kg		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	159.0	190.0	211.9	238.4	253.4	265.7	273.3	284.9	293.5
		S.D.	±7.9	±10.9	±13.1	±15.7	±17.4	±18.9	±19.8	±21.8	±23.6
12.5 mg/kg		N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	157.1	189.1	213.8	238.3	252.7	265.5	272.6	281.5	290.2
		S.D.	±8.4	±11.8	±13.4	±15.9	±18.3	±19.3	±18.3	±21.1	±22.5

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 3 - continued      Body weights  
Male, Female

Sex	Group and dose	Body weight(g) on day									
		71	78	85	91	92	120	148	176	204	232
Male	Control	N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	531.7	546.4	558.8	568.3	583.0	625.2	657.5	683.9	713.3
		S.D.	±54.6	±55.4	±59.0	±60.7	±79.8	±88.8	±102.5	±111.5	±118.1
0.1 mg/kg		N	20	20	20	20	10	10	10	10	9
		Mean	553.0	569.9	583.3	589.4	590.4	616.0	643.8	668.9	693.1
		S.D.	±35.9	±38.5	±40.1	±40.0	±39.5	±64.6	±69.7	±74.8	±76.4
0.5 mg/kg		N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	560.3	575.9	586.4	594.3	617.0	648.9	685.1	706.5	736.8
		S.D.	±47.1	±48.6	±49.8	±52.4	±52.7	±61.7	±71.0	±82.7	±90.7
2.5 mg/kg		N	19	19	19	19	10	10	10	10	10
		Mean	475.4**	483.8**	491.5**	493.2**	515.0*	535.9*	554.5*	565.4*	588.7*
		S.D.	±46.4	±49.4	±50.8	±51.8	±61.0	±59.2	±65.0	±68.2	±74.8
Female	Control	N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	296.2	302.5	309.1	315.2	308.3	321.7	334.9	348.6	359.3
		S.D.	±22.5	±24.6	±25.7	±26.8	±26.9	±29.4	±35.8	±41.2	±47.1
0.5 mg/kg		N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	299.0	307.4	312.2	314.0	309.7	325.2	341.8	354.4	365.1
		S.D.	±27.1	±28.5	±29.7	±30.6	±28.5	±36.2	±36.1	±41.0	±42.4
2.5 mg/kg		N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	301.9	311.4	316.8	320.4	328.9	350.7	362.8	376.5	391.4
		S.D.	±26.0	±28.0	±30.3	±31.7	±39.3	±46.0	±49.2	±54.3	±60.6
12.5 mg/kg		N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	300.3	306.0	309.1	311.9	307.5	324.0	337.7	348.3	361.7
		S.D.	±23.6	±24.8	±27.4	±24.6	±28.0	±31.8	±31.2	±35.4	±36.1

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 3 - continued      Body weights  
Male, Female

Sex	Group and dose	Body weight(g) on day				
		260	288	316	344	364
Male	Control	N	10	10	10	10
		Mean	756.3	786.6	807.1	832.0
		S.D.	±117.4	±131.2	±136.9	±145.8
	0.1 mg/kg	N	9	9	9	8
		Mean	748.2	768.4	786.2	795.8
		S.D.	±90.8	±101.6	±114.1	±129.1
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10
		Mean	790.8	813.2	832.0	858.3
		S.D.	±112.4	±118.0	±124.8	±136.1
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10
		Mean	609.5**	620.7**	623.8**	643.3**
		S.D.	±84.2	±88.2	±85.5	±97.1
Female	Control	N	10	10	10	10
		Mean	394.5	404.6	417.1	430.5
		S.D.	±66.0	±71.8	±79.9	±85.6
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10
		Mean	396.2	414.7	433.8	448.5
		S.D.	±53.5	±57.5	±63.3	±70.3
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10
		Mean	432.8	446.8	471.1	484.6
		S.D.	±77.2	±83.2	±98.0	±99.8
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	9
		Mean	390.3	402.3	416.8	426.2
		S.D.	±41.4	±48.9	±54.3	±69.0

\*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 4 Food consumption  
Male, Female

Sex	Group and dose	Food consumption(g) on day									
		2	8	15	22	29	36	43	50	57	64
Male	Control	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	23.1	23.7	24.6	23.3	23.1	23.1	23.4	22.8	22.6
		S.D.	±2.1	±2.2	±2.9	±3.1	±3.1	±2.3	±2.6	±2.4	±3.2
	0.1 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	22.7	25.3	24.4	24.5	23.4	22.7	22.5	23.2	22.5
		S.D.	±1.8	±2.4	±2.6	±2.6	±2.4	±2.3	±2.6	±2.7	±2.1
	0.5 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	23.5	25.8*	25.8	23.6	24.3	24.2	24.3	24.3	23.7*
		S.D.	±1.9	±2.1	±2.8	±2.5	±2.1	±1.8	±1.9	±2.4	±2.2
	2.5 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	19	19
		Mean	23.0	23.7	23.2	22.4	21.7	23.0	21.4	22.5	22.5
		S.D.	±2.3	±2.1	±3.1	±2.9	±2.8	±3.1	±3.6	±3.8	±3.7
Female	Control	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	16.5	16.5	16.3	15.9	15.9	16.1	15.7	14.2	15.0
		S.D.	±2.3	±2.8	±2.1	±2.0	±3.0	±3.2	±2.6	±2.4	±2.2
	0.5 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	16.6	16.3	15.5	15.2	15.2	15.4	15.0	15.2	14.9
		S.D.	±1.7	±2.8	±2.2	±1.5	±1.9	±3.1	±2.5	±2.4	±2.4
	2.5 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	16.4	16.7	15.5	15.4	16.1	16.2	14.8	16.0	14.6
		S.D.	±1.7	±1.8	±2.3	±1.9	±1.9	±2.0	±3.2	±2.2	±1.8
	12.5 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	16.5	17.1	16.3	15.4	15.8	16.0	14.8	16.0	14.9
		S.D.	±1.8	±2.1	±2.2	±2.4	±2.9	±2.6	±1.8	±2.7	±2.3

\*: P&lt;0.05 (significantly different from control).

Table 4 - continued

Food consumption  
Male, Female

Sex	Group and dose	Food consumption(g) on day									
		71	78	85	91	92	120	148	176	204	232
Male	Control	N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	20.0	21.0	20.9	20.7	20.9	20.8	20.7	21.7	20.1
		S.D.	±2.6	±3.2	±4.0	±3.1	±3.9	±3.4	±4.3	±4.0	±3.0
0.1 mg/kg		N	20	20	20	20	10	10	10	10	9
		Mean	19.4	21.5	20.6	19.9	19.6	19.1	20.6	19.8	18.9
		S.D.	±2.7	±2.4	±2.3	±2.9	±3.2	±4.6	±3.0	±2.2	±3.4
0.5 mg/kg		N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	22.5*	23.8**	22.1	22.2	21.1	22.0	23.7	23.0	22.9
		S.D.	±2.3	±2.4	±2.8	±2.1	±5.9	±2.1	±2.5	±1.9	±1.7
2.5 mg/kg		N	19	19	19	19	10	10	10	10	10
		Mean	21.4	22.4	21.8	21.3	23.4	25.1*	24.5	24.3	23.8*
		S.D.	±2.9	±3.1	±3.2	±2.1	±2.7	±3.3	±5.7	±4.4	±3.4
Female	Control	N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	14.1	14.6	14.4	15.5	13.4	13.2	14.0	15.2	13.5
		S.D.	±2.8	±3.7	±2.9	±2.5	±2.8	±2.3	±2.8	±3.7	±3.0
0.5 mg/kg		N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	13.3	15.2	14.0	13.7	13.9	13.8	15.0	14.6	13.8
		S.D.	±2.5	±2.0	±2.0	±2.9	±1.6	±2.0	±2.3	±1.7	±2.1
2.5 mg/kg		N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	12.5	15.4	14.3	14.5	14.4	14.2	14.7	15.1	13.5
		S.D.	±1.8	±1.9	±2.1	±2.9	±2.0	±1.9	±1.7	±3.0	±2.5
12.5 mg/kg		N	20	20	20	20	10	10	10	10	10
		Mean	13.6	15.5	14.1	14.9	13.8	13.9	16.1	15.4	15.0
		S.D.	±2.2	±2.2	±2.5	±2.5	±2.3	±3.2	±2.6	±2.2	±2.4

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 4 - continued

Food consumption  
Male, Female

Sex	Group and dose	Food consumption(g) on day				
		260	288	316	344	364
Male	Control	N	10	10	10	10
		Mean	17.4	17.5	18.5	19.4
		S.D.	±2.0	±3.5	±3.3	±5.0
	0.1 mg/kg	N	9	9	9	8
		Mean	17.3	16.1	15.9	14.1*
		S.D.	±3.3	±2.2	±2.6	±4.5
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10
		Mean	19.9	20.1	19.0	20.5
		S.D.	±2.8	±2.2	±3.4	±3.6
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10
		Mean	22.0**	23.1**	21.5	22.5
		S.D.	±2.1	±3.3	±3.5	±3.9
Female	Control	N	10	10	10	10
		Mean	13.3	12.7	12.4	13.9
		S.D.	±3.5	±3.1	±2.7	±1.8
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10
		Mean	12.8	13.9	14.7	14.0
		S.D.	±2.1	±2.5	±1.6	±2.3
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10
		Mean	13.8	11.5	14.5	15.2
		S.D.	±2.7	±1.4	±2.1	±2.2
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	9
		Mean	14.8	12.4	14.2	15.2
		S.D.	±2.8	±1.8	±2.9	±5.0

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 5 Urinary findings  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Urine volume		Osmotic pressure	Specific gravity	Na	K	Cl
		(mL/24hr)		(Osm/kg)		(mEq/24hr)	(mEq/24hr)	(mEq/24hr)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.1	1.468	1.050	0.990	2.103	1.302
		S.D.	±8.7	±0.661	±0.022	±0.357	±0.295	±0.380
	0.1 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	15.6	1.157	1.040	1.042	2.123	1.444
		S.D.	±5.5	±0.362	±0.012	±0.372	±0.531	±0.440
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	10.6	1.861	1.062	0.984	2.134	1.320
		S.D.	±2.9	±0.417	±0.014	±0.236	±0.282	±0.198
	2.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9
		Mean	7.8	2.197**	1.072**	1.147	1.909	1.268
		S.D.	±1.8	±0.382	±0.011	±0.296	±0.372	±0.300
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	8.5	1.602	1.051	0.782	1.659	1.143
		S.D.	±5.2	±0.637	±0.019	±0.323	±0.761	±0.470
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	8.7	1.234	1.040	0.599	1.390	0.878
		S.D.	±2.7	±0.219	±0.008	±0.250	±0.488	±0.345
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	10.0	1.185	1.039	0.661	1.607	0.973
		S.D.	±3.3	±0.285	±0.009	±0.296	±0.495	±0.285
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.8	1.558	1.051	0.655	1.506	0.952
		S.D.	±2.8	±0.506	±0.016	±0.195	±0.444	±0.305

\*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 5 - continued

Urinary findings  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Number of animals	Color		pH						Protein				Glucose	
			PY	Y	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	-
Male	Control	10	3	7	0	0	0	1	2	6	1	1	5	4	0	10
	0.1 mg/kg	10	3	7	1	0	0	0	0	6	3	1	4	5	0	10
	0.5 mg/kg	10	0	10	0	0	0	0	1	9	0	2	2	5	1	10
	2.5 mg/kg	9	0	9	0	0	0	0	1	5	3	1	4	2	2	9
Female	Control	10	0	10	0	1	1	1	1	5	1	8	0	2	0	10
	0.5 mg/kg	10	0	10	0	0	0	1	1	2	6	10	0	0	0	10
	2.5 mg/kg	10	0	10	0	2	0	0	2	3	3	8	2	0	0	10
	12.5 mg/kg	10	0	10	0	0	0	0	3	5	2	7	3	0	0	10

Not significantly different from control.

Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; ++, moderate; +++, severe; +++, very severe.

Table 5 - continued Urinary findings  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Number of animals	Ketone body	Bilirubin	Occult blood		Urobilinogen (mg/dL)
			-	-	-	++	<1
Male	Control	10	10	10	10	0	10
	0.1 mg/kg	10	10	10	10	0	10
	0.5 mg/kg	10	10	10	10	0	10
	2.5 mg/kg	9	9	9	8	1	9
Female	Control	10	10	10	10	0	10
	0.5 mg/kg	10	10	10	10	0	10
	2.5 mg/kg	10	10	10	10	0	10
	12.5 mg/kg	10	10	10	10	0	10

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

Table 5 - continued

Urinary findings  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment										
			Epithelial cells		Erythrocytes		Leukocytes		Casts		Crystals		
			-	+	-	++	-	+	-	-	+	++	+++
Male	Control	10	10		10	0	10	0	10	7	0	2	1
	0.1 mg/kg	10	10		10	0	10	0	10	9	1	0	0
	0.5 mg/kg	10	10		10	0	9	1	10	5	2	0	3
	2.5 mg/kg	9	9		8	1	9	0	9	8	0	1	0
Female	Control	10	10		10	0	10	0	10	10	0	0	0
♂	0.5 mg/kg	10	10		10	0	10	0	10	10	0	0	0
	2.5 mg/kg	10	10		10	0	10	0	10	10	0	0	0
	12.5 mg/kg	10	10		10	0	10	0	10	10	0	0	0

Not significantly different from control.

Grade signs are as follows:

Epithelial cells: -, < 3/field; +, 3/field  $\leq$  and < 10/field; ++, 10/field  $\leq$  and < 20/field; +++,  $\geq$  20/field.Erythrocytes : -, < 10/field; +, 10/field  $\leq$  and < 30/field; ++, 30/field  $\leq$  and < 100/field; +++, countless.Leukocytes : -, < 3/field; +, 3/field  $\leq$  and < 20/field; ++, 20/field  $\leq$  and < 40/field; +++,  $\geq$  40/field.Casts : -, none; +,  $\geq$  1/all field.Crystals : -, < 10/field; +, 10/field  $\leq$  and < 20/field; ++, 20/field  $\leq$  and < 30/field; +++, countless.

Table 6 Urinary findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose		Urine volume (mL/24hr)	Osmotic pressure (Osm/kg)	Specific gravity	Na (mEq/24hr)	K (mEq/24hr)	Cl (mEq/24hr)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	9.3	1.316	1.047	0.663	1.501	0.774
		S.D.	±3.3	±0.305	±0.013	±0.468	±0.480	±0.522
	0.1 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8
		Mean	7.9	1.556	1.056	0.546	1.376	0.566
		S.D.	±3.0	±0.330	±0.013	±0.299	±0.270	±0.306
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	9.1	1.910**	1.065*	0.822	1.801	0.911
		S.D.	±2.5	±0.418	±0.016	±0.373	±0.286	±0.394
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	8.6	1.809*	1.061	0.870	1.517	0.831
		S.D.	±2.2	±0.417	±0.013	±0.461	±0.413	±0.353
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	9.9	1.325	1.046	0.727	1.836	1.043
		S.D.	±5.0	±0.352	±0.013	±0.425	±0.648	±0.505
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	12.6	1.200	1.042	0.730	1.753	1.019
		S.D.	±7.3	±0.509	±0.017	±0.251	±0.226	±0.263
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.7	1.043	1.037	0.722	1.780	1.077
		S.D.	±8.7	±0.432	±0.018	±0.309	±0.393	±0.346
	12.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9
		Mean	19.0*	0.840*	1.030	0.999	2.167	1.315
		S.D.	±9.0	±0.219	±0.008	±0.256	±0.418	±0.308

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 6 - continued

Urinary findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Number of animals	Color		pH						Protein					Glucose		
			PY	Y	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	++++	-
Male	Control	10	2	8	1	0	0	1	3	4	1	2	0	3	5	0	0	10
	0.1 mg/kg	8	0	8	0	0	0	1	1	6	0	0	2	5	1	0	0	8
	0.5 mg/kg	10	0	10	2	2	3	0	1	2	0	0	1	3	3	2	1	10
	2.5 mg/kg	10	0	10	0	2	0	1	1	4	2	0	1	5	3	1	0	10
Female	Control	10	0	10	2	0	0	0	1	3	4	6	2	2	0	0	0	10
	0.5 mg/kg	10	1	9	1	1	1	1	1	4	1	6	1	3	0	0	0	10
	2.5 mg/kg	10	3	7	2	0	3	1	1	2	1	5	1	3	1	0	0	10
	12.5 mg/kg	9	2	7	1	1	3	1	1	2	0	3	4	2	0	0	0	9

Not significantly different from control.

Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow; YB, yellowish brown; B, brown.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; ++, moderate; +++, severe; +++, very severe.

Table 6 - continued

Urinary findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Number of animals	Ketone body	Bilirubin	Occult blood			Urobilinogen (mg/dL)
			-	-	-	++	+++	<1
Male	Control	10	10	10	9	1	0	10
	0.1 mg/kg	8	8	8	7	0	1	8
	0.5 mg/kg	10	10	10	9	0	1	10
	2.5 mg/kg	10	10	10	10	0	0	10
Female	Control	10	10	10	10	0	0	10
	0.5 mg/kg	10	10	10	10	0	0	10
	2.5 mg/kg	10	10	10	10	0	0	10
	12.5 mg/kg	9	9	9	9	0	0	9

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; ++, moderate; +++, severe; +++, very severe.

Table 6 - continued

Urinary findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment										
			Epithelial cells		Erythrocytes		Leukocytes		Casts		Crystals		
			-	+	-	+	-	+	-	+	+++		
Male	Control	10	10		10	0	9	1	10	10	0	0	
	0.1 mg/kg	8	8		8	0	7	1	8	7	0	1	
	0.5 mg/kg	10	10		9	1	9	1	10	9	1	0	
	2.5 mg/kg	10	10		10	0	10	0	10	9	1	0	
Female	Control	10	10		10	0	10	0	10	9	1	0	
	0.5 mg/kg	10	10		10	0	10	0	10	8	2	0	
	2.5 mg/kg	10	10		10	0	10	0	10	10	0	0	
	12.5 mg/kg	9	9		9	0	9	0	9	9	0	0	

Not significantly different from control.

Grade signs are as follows:

Epithelial cells: -, < 3/field; +, 3/field  $\leq$  and < 10/field; ++, 10/field  $\leq$  and < 20/field; +++,  $\geq$  20/field.Erythrocytes : -, < 10/field; +, 10/field  $\leq$  and < 30/field; ++, 30/field  $\leq$  and < 100/field; +++, countless.Leukocytes : -, < 3/field; +, 3/field  $\leq$  and < 20/field; ++, 20/field  $\leq$  and < 40/field; +++,  $\geq$  40/field.Casts : -, none; +,  $\geq$  1/all field.Crystals : -, < 10/field; +, 10/field  $\leq$  and < 20/field; ++, 20/field  $\leq$  and < 30/field; +++, countless.

Table 7 Hematological findings  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Leukocytes	Erythrocytes	Hemoglobin	Hematocrit	MCV	MCH	MCHC	Reticulocyte	Platelets
		(10 <sup>3</sup> / μL)	(10 <sup>4</sup> / μL)	(g/dL)	(%)	(fL)	(pg)	(g/dL)	(10 <sup>4</sup> / μL)	(10 <sup>4</sup> / μL)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.83	855	15.6	43.3	50.6	36.1	15.8	103.4
		S.D.	±1.32	±27	±0.4	±1.6	±1.6	±0.5	±2.8	±11.2
	0.1 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	8.63	870	15.5	43.2	49.6	35.9	16.3	108.7
		S.D.	±2.72	±29	±0.5	±1.2	±1.1	±0.5	±1.8	±8.2
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	9.08	828	15.0*	41.6*	50.3	36.0	16.2	112.9
		S.D.	±2.48	±43	±0.6	±1.8	±0.9	±0.7	±3.2	±16.0
	2.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	9.97	807**	14.3**	40.0**	49.6	35.7	14.8	130.5*
		S.D.	±1.88	±22	±0.6	±1.3	±2.6	±0.5	±3.6	±27.1
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.94	768	13.9	40.1	52.2	34.6	16.5	106.1
		S.D.	±1.16	±38	±0.5	±1.7	±1.1	±0.4	±3.4	±12.1
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.30	793	14.1	40.7	51.3	34.6	13.9	110.4
		S.D.	±1.04	±40	±0.6	±2.2	±0.7	±0.4	±1.9	±6.8
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.95	762	13.8	39.5	51.9	35.0	14.8	117.4
		S.D.	±0.99	±23	±0.4	±0.9	±1.3	±0.5	±3.4	±11.6
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.18	753	13.4	38.1*	50.6**	35.1*	13.7	106.2
		S.D.	±1.70	±25	±0.5	±1.2	±1.0	±0.5	±1.6	±9.9

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 7 - continued      Hematological findings  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose		PT	APTT
			(sec)	(sec)
Male	Control	N	10	10
		Mean	15.2	24.6
		S.D.	±2.7	±1.9
	0.1 mg/kg	N	10	10
		Mean	14.9	24.1
		S.D.	±1.1	±1.9
	0.5 mg/kg	N	10	10
		Mean	15.1	23.0
		S.D.	±1.5	±1.5
	2.5 mg/kg	N	9	9
		Mean	14.3	23.5
		S.D.	±1.4	±3.1
Female	Control	N	10	10
		Mean	11.7	19.2
		S.D.	±0.5	±1.5
	0.5 mg/kg	N	10	10
		Mean	11.7	19.7
		S.D.	±0.3	±0.9
	2.5 mg/kg	N	10	10
		Mean	11.7	19.0
		S.D.	±0.3	±1.6
	12.5 mg/kg	N	10	10
		Mean	11.8	19.2
		S.D.	±0.4	±1.5

Not significantly different from control.

Table 7 - continued      Hematological findings  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Differential leukocyte count					
		Eosinophils (10 <sup>2</sup> / μL)	Neutrophils (10 <sup>2</sup> / μL)	Lymphocytes (10 <sup>2</sup> / μL)	Basophils (10 <sup>2</sup> / μL)	Monocytes (10 <sup>2</sup> / μL)	Large unstained cells (10 <sup>2</sup> / μL)
		N	10	10	10	10	10
Male	Control	N	10	10	10	10	10
		Mean	1.2	16.2	58.7	0.1	0.3
		S.D.	±0.6	±6.1	±14.3	±0.1	±0.1
0.1 mg/kg		N	10	10	10	10	10
		Mean	1.4	16.8	65.5	0.2	0.5
		S.D.	±0.4	±9.8	±23.5	±0.1	±0.4
0.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10
		Mean	1.3	13.8	72.9	0.2	0.7*
		S.D.	±0.7	±5.1	±21.7	±0.1	±0.3
2.5 mg/kg		N	9	9	9	9	9
		Mean	1.1	14.4	81.1	0.2	0.7
		S.D.	±0.4	±5.5	±19.9	±0.1	±0.5
Female	Control	N	10	10	10	10	10
		Mean	0.9	7.1	40.1	0.1	0.4
		S.D.	±0.4	±2.7	±9.5	±0.1	±0.2
0.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10
		Mean	0.8	6.3	34.9	0.1	0.3
		S.D.	±0.5	±1.6	±8.5	±0.1	±0.1
2.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10
		Mean	0.8	8.3	39.4	0.1	0.4
		S.D.	±0.3	±3.8	±8.7	±0.0	±0.2
12.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10
		Mean	0.9	6.2	43.5	0.1	0.3
		S.D.	±0.3	±2.2	±15.2	±0.1	±0.2

\*: P<0.05 (significantly different from control).

Table 8 Hematological findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose		Leukocytes (10 <sup>3</sup> / μL)	Erythrocytes (10 <sup>4</sup> / μL)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Reticulocyte (10 <sup>4</sup> / μL)	Platelets (10 <sup>4</sup> / μL)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.98	840	14.0	44.2	52.7	16.7	31.7	18.2	106.5
		S.D.	±1.24	±68	±1.1	±2.9	±2.1	±0.8	±0.8	±8.4	±12.6
	0.1 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	8.22	780	13.1	41.3	53.1	16.7	31.5	20.1	110.2
		S.D.	±3.46	±145	±2.7	±7.4	±1.2	±0.7	±1.5	±9.8	±28.5
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.69	754*	12.7	40.3	53.9	16.9	31.3	27.1	123.7
		S.D.	±0.98	±133	±2.1	±5.7	±4.5	±1.0	±1.1	±20.4	±28.5
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.90	778*	12.9	40.7*	52.3	16.6	31.8	15.7	140.1**
		S.D.	±2.19	±66	±1.1	±3.6	±2.3	±0.7	±0.3	±3.3	±13.6
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.83	707	13.2	40.3	57.5	18.8	32.7	14.9	90.2
		S.D.	±1.30	±100	±1.4	±3.8	±4.3	±1.0	±0.9	±8.9	±10.0
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.73	708	13.5	41.0	58.1	19.1	33.0	16.4	94.2
	S.D.	±0.96	±62	±0.8	±2.5	±2.3	±0.7	±0.5	±9.6	±14.7	
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.98	730	13.5	41.3	56.6	18.5	32.7	13.9	101.5
		S.D.	±1.44	±55	±1.0	±3.0	±2.4	±0.8	±0.6	±5.8	±13.9
	12.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	3.69	673	12.3	37.3	56.1	18.4	32.9	17.1	105.6*
		S.D.	±0.58	±115	±1.5	±4.4	±4.8	±1.4	±0.4	±15.1	±11.9

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 8 - continued      Hematological findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose		PT (sec)	APTT (sec)
Male	Control	N	10	10
		Mean	13.5	21.5
		S.D.	±1.0	±1.5
	0.1 mg/kg	N	8	8
		Mean	13.8	20.9
		S.D.	±1.0	±2.7
	0.5 mg/kg	N	10	10
		Mean	14.5	21.2
		S.D.	±1.9	±2.6
	2.5 mg/kg	N	10	10
		Mean	21.8**	29.5
		S.D.	±9.0	±9.3
Female	Control	N	10	10
		Mean	12.3	18.4
		S.D.	±0.8	±0.9
	0.5 mg/kg	N	10	10
		Mean	12.9	18.5
		S.D.	±0.7	±0.9
	2.5 mg/kg	N	10	10
		Mean	12.5	17.7
		S.D.	±0.5	±1.4
	12.5 mg/kg	N	9	9
		Mean	12.1	17.7
		S.D.	±0.5	±1.2

\*\*: P<0.01 (significantly different from control).

Table 8 - continued      Hematological findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Differential leukocyte count					
		Eosinophils (10 <sup>2</sup> / μL)	Neutrophils (10 <sup>2</sup> / μL)	Lymphocytes (10 <sup>2</sup> / μL)	Basophils (10 <sup>2</sup> / μL)	Monocytes (10 <sup>2</sup> / μL)	Large unstained cells (10 <sup>2</sup> / μL)
Male	Control	N Mean S.D.	10 1.2 ±0.3	10 26.2 ±9.9	10 47.8 ±11.9	10 0.1 ±0.0	10 3.0 ±0.9
	0.1 mg/kg	N Mean S.D.	8 1.0 ±0.6	8 30.8 ±29.1	8 46.4 ±6.5	8 0.1 ±0.1	8 2.5 ±0.5
	0.5 mg/kg	N Mean S.D.	10 0.9 ±0.3	10 18.6 ±7.3	10 44.3 ±6.3	10 0.1 ±0.0	10 2.3 ±0.7
Female	Control	N Mean S.D.	10 1.1 ±0.5	10 17.6 ±7.5	10 56.2 ±17.5	10 0.1 ±0.1	10 2.9 ±0.8
	0.5 mg/kg	N Mean S.D.	10 0.6 ±0.2	10 10.1 ±8.0	10 25.4 ±8.2	10 0.0 ±0.0	10 1.4 ±0.8
	2.5 mg/kg	N Mean S.D.	10 0.7 ±0.2	10 11.0 ±4.0	10 23.3 ±7.2	10 0.0 ±0.0	10 1.6 ±0.5
88	2.5 mg/kg	N Mean S.D.	10 0.9 ±0.4	10 12.1 ±6.7	10 24.6 ±8.2	10 0.0 ±0.0	10 1.6 ±0.6
	12.5 mg/kg	N Mean S.D.	9 0.8 ±0.2	9 9.2 ±1.9	9 24.8 ±6.3	9 0.0 ±0.0	9 1.6 ±0.5

Not significantly different from control.

Table 9 Biochemical findings  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose		T. Protein (g/dL)	A/G ratio	$\alpha_1$ -Globulin (%)	$\alpha_2$ -Globulin (%)	$\beta$ -Globulin (%)	$\gamma$ -Globulin (%)	Albumin (%)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.8	1.22	18.7	7.1	15.2	4.2	54.8
		S.D.	±0.3	±0.12	±1.6	±0.7	±0.8	±0.5	±2.3
	0.1 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.8	1.30	17.9	6.8	14.4	4.3	56.6
		S.D.	±0.2	±0.09	±1.6	±0.6	±0.6	±0.6	±1.6
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.7	1.67**	15.6**	5.9**	11.5**	4.6	62.4**
		S.D.	±0.5	±0.23	±1.3	±0.6	±1.0	±0.8	±2.9
	2.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	5.8	2.09**	12.1**	5.6**	9.9**	5.0	67.4**
		S.D.	±0.5	±0.27	±2.4	±0.6	±0.7	±1.4	±3.0
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.2	1.78	13.8	5.6	12.6	3.9	64.0
		S.D.	±0.4	±0.16	±1.0	±0.8	±0.9	±0.8	±2.0
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.3	1.87	12.9	5.6	12.4	4.3	64.9
		S.D.	±0.2	±0.22	±1.7	±0.2	±1.2	±1.0	±2.8
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.4	1.93	12.6	5.5	12.1	4.2	65.7
		S.D.	±0.4	±0.19	±1.6	±0.6	±1.4	±1.0	±2.2
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.7*	2.24**	12.9	4.7*	9.9**	3.6	68.9**
		S.D.	±0.5	±0.31	±1.8	±0.5	±0.8	±1.1	±2.9

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 9 - continued

Biochemical findings  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	T. Bilirubin (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0	90	35	164	68	48	119
		S.D.	±0.0	±22	±29	±23	±12	±21	±21
	0.1 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0	118	47	216	64	43	116
		S.D.	±0.0	±66	±58	±57	±12	±12	±23
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0	83	23	373**	59	58	125
		S.D.	±0.0	±14	±4	±60	±13	±29	±27
	2.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	0.0	94	32	619**	58	65	131
		S.D.	±0.0	±16	±9	±115	±9	±19	±16
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.1	75	20	92	75	29	150
		S.D.	±0.1	±20	±7	±30	±12	±20	±21
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0*	69	18	107	78	24	155
		S.D.	±0.0	±8	±6	±25	±10	±9	±15
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0	77	17	101	72	23	147
		S.D.	±0.0	±14	±2	±31	±12	±10	±23
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0*	68	18	136	83	35	169
		S.D.	±0.0	±10	±2	±81	±7	±13	±16

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 9 - continued

Biochemical findings  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	12.3	0.4	6.1	10.2	4.14	106.5
		S.D.	±1.1	±0.1	±0.6	±0.2	±0.13	±1.0
	0.1 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	11.8	0.4	6.4	10.3	4.36	105.7
		S.D.	±1.7	±0.0	±0.3	±0.3	±0.21	±1.1
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.2*	0.4	6.6	10.1	4.53**	105.3
		S.D.	±1.7	±0.0	±0.5	±0.4	±0.28	±1.8
	2.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9
		Mean	14.8**	0.4	6.8*	10.0	4.66**	105.7
		S.D.	±1.8	±0.0	±0.6	±0.3	±0.32	±1.7
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.5	0.5	4.9	10.4	4.02	108.6
		S.D.	±1.7	±0.1	±0.6	±0.2	±0.17	±0.9
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.3	0.5	5.1	10.4	4.14	108.6
		S.D.	±1.7	±0.1	±0.6	±0.2	±0.20	±1.2
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	13.6	0.5	5.2	10.5	3.98	108.5
		S.D.	±1.1	±0.1	±0.7	±0.4	±0.13	±1.7
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.1	0.4	5.4	10.7	3.98	108.9
		S.D.	±1.8	±0.1	±0.7	±0.3	±0.19	±1.2

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 10 Biochemical findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose		T. Protein (g/dL)	A/G ratio	$\alpha_1$ -Globulin (%)	$\alpha_2$ -Globulin (%)	$\beta$ -Globulin (%)	$\gamma$ -Globulin (%)	Albumin (%)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.8	1.01	19.2	7.5	17.9	5.7	49.7
		S.D.	$\pm 0.2$	$\pm 0.21$	$\pm 2.2$	$\pm 0.5$	$\pm 2.3$	$\pm 2.3$	$\pm 5.4$
	0.1 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	5.8	1.01	18.2	7.1	18.5	6.9	49.3
		S.D.	$\pm 0.3$	$\pm 0.29$	$\pm 1.8$	$\pm 1.4$	$\pm 4.5$	$\pm 3.1$	$\pm 8.4$
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.8	1.42**	15.2**	6.1*	15.3	5.2	58.1**
		S.D.	$\pm 0.5$	$\pm 0.31$	$\pm 2.4$	$\pm 1.3$	$\pm 3.0$	$\pm 1.7$	$\pm 5.4$
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.8	1.75**	13.4**	5.0**	12.7**	5.8	63.2**
		S.D.	$\pm 0.2$	$\pm 0.30$	$\pm 2.0$	$\pm 1.1$	$\pm 2.2$	$\pm 1.2$	$\pm 4.7$
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.4	1.79	13.5	4.8	13.2	4.6	63.9
		S.D.	$\pm 0.3$	$\pm 0.25$	$\pm 1.6$	$\pm 0.6$	$\pm 1.5$	$\pm 0.9$	$\pm 3.1$
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.7	1.69	14.2	4.8	13.5	4.9	62.6
		S.D.	$\pm 0.2$	$\pm 0.17$	$\pm 1.6$	$\pm 0.5$	$\pm 0.7$	$\pm 1.2$	$\pm 2.5$
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.7	1.73	12.8	5.0	13.6	5.4	63.3
		S.D.	$\pm 0.3$	$\pm 0.17$	$\pm 1.4$	$\pm 0.9$	$\pm 1.6$	$\pm 1.2$	$\pm 2.3$
	12.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	6.5	2.00	12.1	4.1	12.2	5.0	66.5
		S.D.	$\pm 0.5$	$\pm 0.19$	$\pm 1.0$	$\pm 0.4$	$\pm 1.2$	$\pm 1.2$	$\pm 2.1$

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01 (significantly different from control).

Table 10 - continued

Biochemical findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	T. Bilirubin (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0	85	32	141	80	92	134
		S.D.	±0.0	±17	±15	±42	±11	±41	±12
	0.1 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	0.0	91	31	165	78	69	123
		S.D.	±0.0	±18	±8	±56	±22	±28	±26
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0	89	42	364**	82	98	152
		S.D.	±0.0	±23	±31	±87	±21	±32	±33
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0	77	36	565**	75	77	143
		S.D.	±0.0	±15	±11	±137	±13	±32	±15
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.1	112	37	57	100	95	196
		S.D.	±0.1	±98	±36	±26	±23	±71	±41
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0	92	27	59	104	92	207
		S.D.	±0.0	±48	±12	±16	±13	±51	±17
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.0	132	76	57	108	91	208
		S.D.	±0.0	±103	±103	±14	±22	±61	±36
	12.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	0.0*	69	25	86**	99	77	196
		S.D.	±0.0	±13	±8	±20	±21	±26	±31

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 10 - continued

Biochemical findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose		BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	9.1	0.5	5.2	10.0	147.4	4.40	107.7
		S.D.	±1.5	±0.1	±0.6	±0.2	±1.3	±0.20	±1.1
	0.1 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	8.8	0.4	5.2	10.0	147.3	4.54	108.0
		S.D.	±0.9	±0.1	±0.5	±0.3	±0.9	±0.16	±2.1
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	10.4	0.4	5.8*	10.2	146.5	4.64	107.6
		S.D.	±1.9	±0.0	±0.5	±0.5	±0.8	±0.32	±1.8
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	12.8**	0.4	5.6	9.9	146.2	4.63	107.1
		S.D.	±1.5	±0.1	±0.6	±0.3	±1.3	±0.26	±1.7
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	13.4	0.5	4.7	10.6	145.8	4.04	107.2
		S.D.	±2.7	±0.1	±1.0	±0.4	±1.2	±0.27	±1.6
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	12.6	0.5	4.6	10.9	146.4	3.80	107.0
		S.D.	±2.8	±0.0	±0.7	±0.3	±1.1	±0.33	±2.5
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	12.7	0.5	4.6	10.6	146.0	4.19	107.4
		S.D.	±3.1	±0.1	±0.6	±0.3	±1.5	±0.32	±1.8
	12.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	12.1	0.4	5.0	10.5	145.7	3.96	107.9
		S.D.	±2.0	±0.1	±0.8	±0.4	±1.1	±0.21	±1.9

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Table 11 Necropsy findings  
Male, Female, 13w

Sex	Organ and finding	Male				Female					
		Group and dose		Control	0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	2.5 mg/kg	Control	0.5 mg/kg	2.5 mg/kg	12.5 mg/kg
		Number of animals		10	10	10	9	10	10	10	10
Digestive system											
Liver	Enlargement		0	0	0	5*	0	0	0	1	
Hematopoietic system											
Thymus	Coloration, dark red		0	0	0	0	1	0	0	0	
Urinary system											
Kidney	Pit		1	0	0	0	0	0	0	0	
	Dilatation, pelvic cavity		0	0	0	0	0	1	0	0	
	Mass, light gray		0	0	0	0	1	0	0	0	
Integumentary system											
Integument	Loss, hair		0	0	0	0	0	0	0	1	

\*: P<0.05 (significantly different from control).  
No appreciable changes in all other organs and tissues.  
One male in the 2.5 mg/kg group died.

Table 12 Necropsy findings  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Male				Female			
		Control	0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	2.5 mg/kg	Control	0.5 mg/kg	2.5 mg/kg	12.5 mg/kg
Organs and findings	Number of animals	10	8	10	10	10	10	10	9
<b>Digestive system</b>									
Liver									
Macule, light gray	0	0	0	2	0	0	0	1	
Macule, dark red	0	0	0	1	0	0	1	0	
Discoloration	2	0	0	0	0	0	0	0	
Enlargement	0	0	7**	9**	0	0	0	5*	
Hernia, diaphragmatic	0	0	0	0	1	0	0	1	
<b>Respiratory system</b>									
Lung									
Spot, white	1	0	0	4	1	0	0	0	
Coloration, dark red	0	0	0	1	0	0	0	0	
<b>Hematopoietic system</b>									
Thymus									
Small	10	8	10	9	8	8	10	9	
Popliteal lymph node									
Enlargement	1	0	1	1	0	0	0	0	
Spleen									
Macule, light gray	1	1	0	0	0	0	0	0	
<b>Cardiovascular system</b>									
Heart									
Coloration, light gray	1	0	1	1	0	0	0	0	
<b>Urinary system</b>									
Kidney									
Pit	0	0	1	0	0	0	0	0	
<b>Genital system</b>									
Testis						NA	NA	NA	NA
Small	0	0	0	1	NA	NA	NA	NA	
Epididymis						NA	NA	NA	NA
Small	0	0	0	1	NA	NA	NA	NA	
Prostate						NA	NA	NA	NA
Spot, dark red	0	0	0	1	NA	NA	NA	NA	
Ovary		NA	NA	NA	NA	0	0	2	0
Enlargement						0	0	0	1
Dilatation, ovarian bursa						2	3	1	2
Cyst									

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01 (significantly different from control).

NA: not applicable.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Two males in the 0.1 mg/kg group and one female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 12 - continued

Necropsy findings  
Male, Female, 52w

Sex	Organ and finding	Male				Female			
		Group and dose		Control	0.1 mg/kg	0.5 mg/kg	2.5 mg/kg	Control	0.5 mg/kg
		Number of animals		10	8	10	10	10	10
Genital system									
Uterus		NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0
Polyp, endometrium								0	0
Mammary gland								2	2
Retention, milk		0	0	0	0	0	0	3	3
Endocrine system									
Pituitary									
Spot, dark red		0	0	0	0	0	2	1	3
Enlargement		0	0	0	0	0	1	1	1
Nodule, light gray		0	0	0	0	0	0	0	1
Thyroid									
Defect, left		0	1	0	0	0	0	0	0
Enlargement, right		0	1	0	0	0	0	0	0
Adrenal									
Spot, brown		0	0	0	0	0	1	2	1
Enlargement		0	0	0	0	0	0	1	0
Integumentary system									
Integument									
Nodule, cutis, white		0	0	1	0	0	0	0	0
Nodule, subcutis, white		0	0	0	0	0	0	0	1
Mass, subcuvis, light gray		0	0	0	0	3	0	1	3
Others									
Extremity									
Swelling, hindlimb		0	0	0	1	0	0	0	0
Corn, hindlimb		5	5	7	1	1	0	2	2

Not significantly different from control.

NA: not applicable.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Two males in the 0.1 mg/kg group and one female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 13 Organ weights  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Final body weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
		(g)	(g)	(g/100 gB.W.)	(mg)	(mg/100 gB.W.)	(mg)	(mg/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	530.1	2.22	0.42	14.0	2.7	20.4	3.8	1.54	0.29
		S.D.	±32.1	±0.08	±0.02	±1.6	±0.3	±5.8	±1.0	±0.19	±0.03
	0.1 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	566.3	2.28	0.40	13.9	2.5	26.6*	4.7	1.61	0.29
		S.D.	±42.2	±0.05	±0.03	±1.3	±0.2	±5.2	±0.8	±0.13	±0.02
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	546.5	2.29	0.42	14.2	2.6	24.5	4.5	1.63	0.30
		S.D.	±40.3	±0.07	±0.03	±1.2	±0.2	±5.7	±1.1	±0.10	±0.02
	2.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	450.1**	2.19	0.49**	12.8	2.8	18.7	4.1	1.49	0.33**
		S.D.	±27.8	±0.07	±0.03	±0.5	±0.2	±4.1	±0.7	±0.09	±0.02
86	Female Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	304.1	2.05	0.68	16.9	5.6	16.7	5.5	0.96	0.32
		S.D.	±26.9	±0.06	±0.06	±1.7	±0.5	±4.1	±1.1	±0.07	±0.02
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	303.0	2.06	0.69	18.4	6.1	17.7	5.9	0.91	0.30
		S.D.	±31.0	±0.09	±0.05	±1.9	±0.7	±2.2	±0.8	±0.08	±0.02
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	297.0	2.09	0.70	19.1	6.4*	19.2	6.5*	0.95	0.32
		S.D.	±17.5	±0.08	±0.03	±2.5	±1.0	±2.7	±1.1	±0.06	±0.02
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	299.8	2.09	0.70	18.6	6.2	18.7	6.2	0.94	0.32
		S.D.	±23.1	±0.07	±0.05	±2.9	±0.8	±2.4	±0.7	±0.07	±0.03

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

One male in the 2.5 mg/kg group died.

Table 13 - continued

Organ weights  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Lungs		Thymus		Liver		Spleen	
		(g)	(g/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.54	0.29	0.28	0.06	14.56	0.77	0.14
		S.D.	±0.11	±0.02	±0.05	±0.01	±0.81	±0.12	±0.02
	0.1 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.59	0.28	0.31	0.05	15.96	0.84	0.15
		S.D.	±0.13	±0.03	±0.08	±0.02	±2.02	±0.10	±0.01
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.62	0.30	0.26	0.05	20.25**	0.76	0.14
		S.D.	±0.11	±0.02	±0.07	±0.02	±2.00	±0.06	±0.01
	2.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	1.41	0.31	0.25	0.05	23.16**	0.68	0.15
		S.D.	±0.09	±0.03	±0.05	±0.01	±4.45	±0.07	±0.01
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.11	0.37	0.25	0.08	7.97	0.54	0.18
		S.D.	±0.09	±0.03	±0.04	±0.01	±0.70	±0.06	±0.02
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.12	0.37	0.28	0.09	7.97	0.45**	0.15**
		S.D.	±0.09	±0.02	±0.07	±0.02	±0.94	±0.06	±0.01
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.08	0.36	0.27	0.09	8.32	0.50	0.17
		S.D.	±0.06	±0.02	±0.04	±0.01	±0.52	±0.07	±0.02
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.14	0.38	0.27	0.09	11.63**	0.49	0.17
		S.D.	±0.11	±0.03	±0.06	±0.02	±1.72	±0.05	±0.01

\*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

One male in the 2.5 mg/kg group died.

Table 13 - continued

Organ weights  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Kidneys		Adrenals		Epididymides		Testes	
		(g)	(g/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.30	0.62	57.1	10.8	1.39	3.46	0.65
		S.D.	±0.28	±0.04	±7.0	±1.5	±0.14	±0.28	±0.07
	0.1 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.49	0.62	61.0	10.8	1.39	3.47	0.62
		S.D.	±0.29	±0.02	±6.1	±1.0	±0.15	±0.23	±0.07
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.64	0.67	58.0	10.7	1.24*	3.31	0.61
		S.D.	±0.29	±0.06	±3.9	±0.8	±0.08	±0.39	±0.06
	2.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	3.16	0.70*	50.5*	11.2	1.27	3.65	0.81**
		S.D.	±0.45	±0.07	±5.3	±1.1	±0.11	±0.03	±0.15
Female	Control	N	10	10	10	10			
		Mean	2.12	0.70	66.0	21.8			
		S.D.	±0.72	±0.25	±7.8	±2.6			
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	1.93	0.64	66.5	22.1			
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	1.89	0.64	64.7	21.8			
		S.D.	±0.11	±0.05	±6.1	±2.5			
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	1.96	0.66	61.8	20.6			
		S.D.	±0.15	±0.06	±6.7	±1.6			

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

One male in the 2.5 mg/kg group died.

Table 13 - continued

Organ weights  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Ovaries		Uterus	
		(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N			
		Mean			
		S.D.			
	0.1 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
	0.5 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
	2.5 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
Female	Control	N	10	10	10
		Mean	78.5	26.1	0.58
		S.D.	±7.8	±4.0	±0.09
					±0.03
	0.5 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	79.8	26.5	0.65
		S.D.	±8.9	±3.2	±0.08
					±0.04
	2.5 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	79.3	26.9	0.56
		S.D.	±11.9	±4.6	±0.06
					±0.03
	12.5 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	80.4	27.0	0.63
		S.D.	±10.9	±4.0	±0.08
					±0.03

Not significantly different from control.

Table 14 Organ weights  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Final body weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
		(g)	(g)	(g/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	819.9	2.41	0.30	15.8	2.0	31.5	3.8	1.89	0.23
		S.D.	±145.4	±0.12	±0.04	±1.8	±0.2	±11.3	±0.9	±0.25	±0.02
	0.1 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	792.5	2.41	0.31	15.7	2.0	31.4	3.9	1.93	0.25
		S.D.	±140.4	±0.08	±0.07	±1.7	±0.5	±11.9	±1.0	±0.19	±0.04
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	842.4	2.41	0.29	16.2	1.9	34.0	4.1	2.05	0.25
		S.D.	±136.1	±0.07	±0.04	±1.3	±0.3	±6.0	±0.8	±0.17	±0.03
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	614.2**	2.36	0.39**	16.8	2.8**	29.7	4.9*	1.87	0.31**
		S.D.	±97.3	±0.10	±0.05	±3.1	±0.3	±5.7	±0.9	±0.27	±0.03
102	Female Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	423.2	2.17	0.54	27.9	6.6	24.0	5.7	1.15	0.28
		S.D.	±87.2	±0.08	±0.12	±11.9	±2.3	±5.8	±1.1	±0.16	±0.04
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	441.8	2.20	0.51	30.9	7.0	24.6	5.5	1.23	0.28
		S.D.	±71.4	±0.09	±0.07	±16.5	±3.8	±8.7	±1.3	±0.16	±0.04
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	481.0	2.16	0.47	32.8	7.1	27.6	5.9	1.23	0.26
		S.D.	±104.7	±0.06	±0.10	±13.6	±3.2	±4.7	±1.1	±0.17	±0.04
	12.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	425.8	2.17	0.52	30.5	7.4	26.5	6.4	1.24	0.29
		S.D.	±71.4	±0.07	±0.08	±9.9	±2.4	±4.1	±1.4	±0.09	±0.03

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Two males in the 0.1 mg/kg group and one female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 13 - continued

Organ weights  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Lungs		Thymus		Liver		Spleen	
		(g)	(g/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.54	0.29	0.28	0.06	14.56	0.77	0.14
		S.D.	±0.11	±0.02	±0.05	±0.01	±0.81	±0.12	±0.02
	0.1 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.59	0.28	0.31	0.05	15.96	0.84	0.15
		S.D.	±0.13	±0.03	±0.08	±0.02	±2.02	±0.10	±0.01
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.62	0.30	0.26	0.05	20.25**	0.76	0.14
		S.D.	±0.11	±0.02	±0.07	±0.02	±2.00	±0.06	±0.01
	2.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	1.41	0.31	0.25	0.05	23.16**	0.68	0.15
		S.D.	±0.09	±0.03	±0.05	±0.01	±4.45	±0.07	±0.01
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.11	0.37	0.25	0.08	7.97	0.54	0.18
		S.D.	±0.09	±0.03	±0.04	±0.01	±0.70	±0.06	±0.02
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.12	0.37	0.28	0.09	7.97	0.45**	0.15**
		S.D.	±0.09	±0.02	±0.07	±0.02	±0.94	±0.06	±0.01
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.08	0.36	0.27	0.09	8.32	0.50	0.17
		S.D.	±0.06	±0.02	±0.04	±0.01	±0.52	±0.07	±0.02
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.14	0.38	0.27	0.09	11.63**	0.49	0.17
		S.D.	±0.11	±0.03	±0.06	±0.02	±1.72	±0.05	±0.01

\*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

One male in the 2.5 mg/kg group died.

Table 13 - continued

Organ weights  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Kidneys		Adrenals		Epididymides		Testes	
		(g)	(g/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.30	0.62	57.1	10.8	1.39	3.46	0.65
		S.D.	±0.28	±0.04	±7.0	±1.5	±0.14	±0.28	±0.07
	0.1 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.49	0.62	61.0	10.8	1.39	3.47	0.62
		S.D.	±0.29	±0.02	±6.1	±1.0	±0.15	±0.23	±0.07
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.64	0.67	58.0	10.7	1.24*	3.31	0.61
		S.D.	±0.29	±0.06	±3.9	±0.8	±0.08	±0.39	±0.06
	2.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	3.16	0.70*	50.5*	11.2	1.27	3.65	0.81**
		S.D.	±0.45	±0.07	±5.3	±1.1	±0.11	±0.03	±0.15
Female	Control	N	10	10	10	10			
		Mean	2.12	0.70	66.0	21.8			
		S.D.	±0.72	±0.25	±7.8	±2.6			
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	1.93	0.64	66.5	22.1			
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	1.89	0.64	64.7	21.8			
		S.D.	±0.11	±0.05	±6.1	±2.5			
	12.5 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	1.96	0.66	61.8	20.6			
		S.D.	±0.15	±0.06	±6.7	±1.6			

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

One male in the 2.5 mg/kg group died.

Table 13 - continued

Organ weights  
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Ovaries		Uterus	
		(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N			
		Mean			
		S.D.			
	0.1 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
	0.5 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
	2.5 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
Female	Control	N	10	10	10
		Mean	78.5	26.1	0.58
		S.D.	±7.8	±4.0	±0.09
					±0.03
	0.5 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	79.8	26.5	0.65
		S.D.	±8.9	±3.2	±0.08
					±0.04
	2.5 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	79.3	26.9	0.56
		S.D.	±11.9	±4.6	±0.06
					±0.03
	12.5 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	80.4	27.0	0.63
		S.D.	±10.9	±4.0	±0.08
					±0.03

Not significantly different from control.

Table 14 Organ weights  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Final body weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
		(g)	(g)	(g/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	819.9	2.41	0.30	15.8	2.0	31.5	3.8	1.89	0.23
		S.D.	±145.4	±0.12	±0.04	±1.8	±0.2	±11.3	±0.9	±0.25	±0.02
	0.1 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	792.5	2.41	0.31	15.7	2.0	31.4	3.9	1.93	0.25
		S.D.	±140.4	±0.08	±0.07	±1.7	±0.5	±11.9	±1.0	±0.19	±0.04
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	842.4	2.41	0.29	16.2	1.9	34.0	4.1	2.05	0.25
		S.D.	±136.1	±0.07	±0.04	±1.3	±0.3	±6.0	±0.8	±0.17	±0.03
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	614.2**	2.36	0.39**	16.8	2.8**	29.7	4.9*	1.87	0.31**
		S.D.	±97.3	±0.10	±0.05	±3.1	±0.3	±5.7	±0.9	±0.27	±0.03
102	Female Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	423.2	2.17	0.54	27.9	6.6	24.0	5.7	1.15	0.28
		S.D.	±87.2	±0.08	±0.12	±11.9	±2.3	±5.8	±1.1	±0.16	±0.04
	0.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	441.8	2.20	0.51	30.9	7.0	24.6	5.5	1.23	0.28
		S.D.	±71.4	±0.09	±0.07	±16.5	±3.8	±8.7	±1.3	±0.16	±0.04
	2.5 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	481.0	2.16	0.47	32.8	7.1	27.6	5.9	1.23	0.26
		S.D.	±104.7	±0.06	±0.10	±13.6	±3.2	±4.7	±1.1	±0.17	±0.04
	12.5 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	425.8	2.17	0.52	30.5	7.4	26.5	6.4	1.24	0.29
		S.D.	±71.4	±0.07	±0.08	±9.9	±2.4	±4.1	±1.4	±0.09	±0.03

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Two males in the 0.1 mg/kg group and one female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 14 - continued

Organ weights  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Lungs		Thymus		Liver		Spleen	
		(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.88	0.23	0.08	0.01	18.35	0.99	0.12
		S.D.	±0.16	±0.02	±0.02	±0.00	±4.61	±0.25	±0.24
0.1 mg/kg		N	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	1.86	0.24	0.08	0.01	17.79	0.96	0.13
		S.D.	±0.05	±0.05	±0.03	±0.00	±2.65	±0.20	±0.07
0.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.88	0.23	0.07	0.01	24.85**	2.95**	1.06
		S.D.	±0.22	±0.02	±0.02	±0.00	±5.23	±0.47	±0.15
2.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.79	0.29**	0.09	0.01	25.09**	4.13**	0.89
		S.D.	±0.16	±0.03	±0.02	±0.00	±3.69	±0.62	±0.19
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.34	0.33	0.09	0.02	10.55	2.48	0.62
		S.D.	±0.17	±0.07	±0.03	±0.01	±3.14	±0.39	±0.15
0.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.29	0.30	0.10	0.02	10.70	2.42	0.60
		S.D.	±0.12	±0.05	±0.03	±0.01	±2.03	±0.14	±0.09
2.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.35	0.29	0.10	0.02	11.66	2.45	0.62
		S.D.	±0.12	±0.07	±0.02	±0.00	±2.41	±0.32	±0.10
12.5 mg/kg		N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	1.33	0.32	0.09	0.02	15.04**	3.54**	0.60
		S.D.	±0.08	±0.05	±0.02	±0.01	±2.96	±0.41	±0.06

\*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Two males in the 0.1 mg/kg group and one female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 14 - continued

Organ weights  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Kidneys		Adrenals		Epididymides		Testes	
		(g)	(g/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.78	0.47	63.7	7.9	1.30	3.60	0.45
		S.D.	±0.50	±0.05	±8.7	±1.2	±0.10	±0.33	±0.06
0.1 mg/kg		N	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	3.76	0.48	61.6	8.0	1.35	3.61	0.47
		S.D.	±0.46	±0.08	±8.3	±1.9	±0.08	±0.36	±0.10
0.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.29	0.51	60.9	7.3	1.37	3.78	0.46
		S.D.	±0.63	±0.06	±10.9	±1.1	±0.13	±0.31	±0.07
2.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.12	0.68**	55.6	9.1	1.28	3.65	0.61**
		S.D.	±0.40	±0.09	±8.8	±0.9	±0.26	±0.73	±0.15
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	2.29	0.55	76.3	18.4			
		S.D.	±0.43	±0.08	±16.8	±4.0			
0.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	2.35	0.54	79.6	18.0			
		S.D.	±0.33	±0.06	±25.3	±4.7			
2.5 mg/kg		N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	2.39	0.52	81.2	17.6			
		S.D.	±0.29	±0.13	±32.9	±8.1			
12.5 mg/kg		N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	2.63	0.63	73.9	17.7			
		S.D.	±0.26	±0.09	±10.2	±3.4			

\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Two males in the 0.1 mg/kg group and one female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 14 - continued

Organ weights  
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Ovaries		Uterus	
		(mg)	(mg/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N			
		Mean			
		S.D.			
	0.1 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
	0.5 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
	2.5 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
Female	Control	N	10	10	10
		Mean	67.0	16.0	0.97
		S.D.	±17.0	±3.3	±0.25
					0.24
					±0.08
	0.5 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	62.2	14.3	0.96
		S.D.	±17.5	±4.4	±0.24
					0.22
					±0.06
	2.5 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	64.5	13.5	0.97
		S.D.	±32.6	±5.5	±0.26
					0.22
					±0.09
	12.5 mg/kg	N	8	8	9
		Mean	60.9	14.3	1.03
		S.D.	±18.2	±2.5	±0.22
					0.25
					±0.08

Not significantly different from control.

One female in the 12.5 mg/kg group died.

The ovaries in one female in the 12.5 mg/kg group were not weighed due to the dilatation of paraovarian bursa, prevents obtaining the actual ovary weights.

Table 15 Histopathological findings  
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male														
		Control				0.1 mg/kg				0.5 mg/kg						
		10		10		10		10		9		9				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system																
Tongue						NR(10)				(0)					NR(9)	
Esophagus						(10)				(0)					(9)	
Fibrosis, muscular layer		9	1	0	0	1									9	
Stomach						NR(10)				(0)					NR(9)	
Duodenum						NR(10)				(0)					NR(9)	
Jejunum						NR(10)				(0)					NR(9)	
Ileum						NR(10)				(0)					NR(9)	
Cecum						NR(10)				(0)					NR(9)	
Colon						NR(10)				(0)					NR(9)	
Rectum						NR(10)				(0)					NR(9)	
Submaxillary gland						NR(10)				(0)					NR(9)	
Sublingual gland						NR(10)				(0)					NR(9)	
Parotid gland						NR(10)				(0)					NR(9)	
Liver						(10)				(10)					(9)	
Degeneration, hepatocyte, fatty, midzonal		10	0	0	0	0	9	1	0	0	1	10	0	0	0	
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	
Necrosis, hepatocyte, focal		9	1	0	0	1	10	0	0	0	0	9	1	0	0	
Hypertrophy, hepatocyte <sup>1)</sup> , centrilobular		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	7	3	0	3	
Cellular infiltration, mononuclear cell		9	1	0	0	1	7	3	0	0	3	8	2	0	2	
Pancreas						(10)				(0)					(9)	
Atrophy, acinus, focal		10	0	0	0	0									9	
Respiratory system																
Trachea						NR(10)				(0)					NR(9)	
Lung						(10)				(0)					(9)	
Accumulation, foam cell, alveolus		9	1	0	0	1									6	
Mineralization, artery		9	1	0	0	1									3	
8	3	0	0	0	0											
Hematopoietic system																
Thymus																
Hemorrhage		10	0	(10)	0	0				(0)					(9)	
Submaxillary lymph node						NR(10)				(0)					NR(9)	
Mesenteric lymph node						NR(10)				(0)					NR(9)	

\*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

1) with eosinophilic granular cytoplasm.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

One male in the 2.5 mg/kg group died.

Table 15 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male															
		Control				0.1 mg/kg				0.5 mg/kg							
		10		10		10		10		9							
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	
Hematopoietic system																	
Spleen						NR(10)					(0)					NR(9)	
Bone marrow (sternum)						NR(10)					(0)					NR(9)	
Bone marrow (femur)						NR(10)					(0)					NR(9)	
Cardiovascular system																	
Heart																	
Cellular infiltration, mononuclear cell		8	2	(10)			2				(0)						
Aorta				0	0	NR(10)				(0)							
Urinary system																	
Kidney																	
Tubule, basophilic		10	0	0	0	0	0				(0)						
Cast, proteinaceous		9	1	0	0	1						9	0	0	0	0	
Cellular infiltration, pelvis, neutrophil		10	0	0	0	0						8	1	0	0	1	
Mineralization, corticomedullary		10	0	0	0	0						9	0	0	0	0	
Nephroblastoma		10	0	0	0	0						9	0	0	0	0	
Urinary bladder						NR(10)				(0)						NR(9)	
Genital system																	
Testis																	NR(9)
Epididymis																	NR(9)
Prostate																	(9)
Cellular infiltration, mononuclear cell		8	2	0	0	2						7	2	0	0	2	
Seminal vesicle																	NR(9)
Ovary																	NA
Uterus																	NA
Vagina																	NA
Mammary gland																	NR(9)
Endocrine system																	
Pituitary																	NR(9)
Thyroid																	(9)
Remnant, ultimobranchial body		10	0	0	0	0	0				(0)						8
											(0)					1	

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild(existent of tumor); ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

NA: not applicable.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

One male in the 2.5 mg/kg group died.

Table 15 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male																			
			Control				0.1 mg/kg				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg							
			Number of animals				10				10				10							
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Endocrine system																						
Parathyroid																						
Adrenal																						
Hypertrophy, cortical cell, focal			9	1	0	0	1											8	1	0	0	1
Nervous system																						
Cerebrum																						
Dilatation, lateral ventricle			9	1	(10)	0	1											9	0	(9)	0	0
Cerebellum																						
Medulla oblongata																						
Spinal cord																						
Optic nerve																						
Sciatic nerve																						
Special sense organs																						
Eye																						
Harderian gland																						
Musculoskeletal system																						
M. biceps femoris																						
Sternum																						
Femur																						
Integumentary system																						
Integument																						

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

One male in the 2.5 mg/kg group died.

Table 15 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex Group and dose	Female														
		Control				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg						
		Number of animals		10		10		10		10		10				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system																
Tongue						NR(10)				(0)					NR(10)	
Esophagus						(10)				(0)					(10)	
Fibrosis, muscular layer		10	0	0	0	0									9	
Stomach						NR(10)				(0)					NR(10)	
Duodenum						NR(10)				(0)					NR(10)	
Jejunum						NR(10)				(0)					NR(10)	
Ileum						NR(10)				(0)					NR(10)	
Cecum						NR(10)				(0)					NR(10)	
Colon						NR(10)				(0)					NR(10)	
Rectum						NR(10)				(0)					NR(10)	
Submaxillary gland						NR(10)				(0)					NR(10)	
Sublingual gland						NR(10)				(0)					NR(10)	
Parotid gland						NR(10)				(0)					NR(10)	
Liver						(10)				(0)					(10)	
Degeneration, hepatocyte, fatty, midzonal		10	0	0	0	0									0	
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal		9	1	0	0	1									0	
Necrosis, hepatocyte, focal		10	0	0	0	0									0	
Hypertrophy, hepatocyte <sup>1)</sup> , centrilobular		10	0	0	0	0									6**	
Cellular infiltration, mononuclear cell		7	3	0	0	3									1	
Pancreas						(10)				(0)					(10)	
Atrophy, acinus, focal		9	1	0	0	1									0	
Respiratory system						NR(10)				(0)					NR(10)	
Trachea						(10)				(0)					(10)	
Lung						9	1	0	0	1					9	
Accumulation, foam cell, alveolus		9	1	0	0	1									1	
Mineralization, artery		9	1	0	0	1									2	
Hematopoietic system																
Thymus																
Hemorrhage		9	1	0	0	1										
Submaxillary lymph node						NR(10)				(0)					NR(10)	
Mesenteric lymph node						NR(10)				(0)					NR(10)	

\*\*: P&lt;0.01 (significantly different from control).

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

1) with eosinophilic granular cytoplasm.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 15 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Female														
			Control				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg						
			Number of animals			10	10			10	10			10			
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Hematopoietic system																	
Spleen							NR(10)			(0)			(0)				NR(10)
Bone marrow (sternum)							NR(10)			(0)			(0)				NR(10)
Bone marrow (femur)							NR(10)			(0)			(0)				NR(10)
Cardiovascular system																	
Heart																	
Cellular infiltration, mononuclear cell			10	0	(10)	0	0	0		(0)			(0)				(10)
Aorta							NR(10)			(0)			(0)				NR(10)
Urinary system																	
Kidney																	
Tubule, basophilic			10	0	(10)	0	0	0		(0)			(0)				(10)
Cast, proteinaceous			10	0	0	0	0	0					10	0	0	0	0
Cellular infiltration, pelvis, neutrophil			10	0	0	0	0	0					10	0	0	0	0
Mineralization, corticomedullary			9	1	0	0	0	1					10	0	0	0	0
Nephroblastoma			9	1	0	0	0	1					10	0	0	0	0
Urinary bladder							NR(10)			(0)			(0)				NR(10)
Genital system																	
Testis							NA			NA			NA				NA
Epididymis							NA			NA			NA				NA
Prostate							NA			NA			NA				NA
Cellular infiltration, mononuclear cell																	
Seminal vesicle							NA			NA			NA				NA
Ovary							NR(10)			(0)			(0)				NR(10)
Uterus							NR(10)			(0)			(0)				NR(10)
Vagina							NR(10)			(0)			(0)				NR(10)
Mammary gland							NR(10)			(0)			(0)				NR(10)
Endocrine system																	
Pituitary							NR(10)			(0)			(0)				NR(10)
Thyroid							(10)			(0)			(0)				(10)
Remnant, ultimobranchial body							6	4	0	0	4						8
																	2

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild(existent of tumor); ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

NA: not applicable.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 15 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Female																			
			Control				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg				12.5 mg/kg							
			Number of animals				10				10				10							
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Endocrine system																						
Parathyroid																						
Adrenal																						
Hyper trophy, cortical cell, focal			10	0	0	0	0	0										10	0	0	0	0
Nervous system																						
Cerebrum																						
Dilatation, lateral ventricle			10	0	(10)	0	0	0										10	0	(10)	0	0
Cerebellum																						
Medulla oblongata																						
Spinal cord																						
Optic nerve																						
Sciatic nerve																						
III																						
Special sense organs																						
Eye																						
Harderian gland																						
Musculoskeletal system																						
M. biceps femoris																						
Sternum																						
Femur																						
Integumentary system																						
Integument																						

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 16 Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male															
		Control				0.1 mg/kg				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg			
		-	+	++	+++ Total	-	+	++	+++ Total	-	+	++	+++ Total	-	+	++	+++ Total
Digestive system																	
Tongue					NR(10)				(0)				(0)				NR(10)
Esophagus					NR(10)				(0)				(0)				NR(10)
Stomach					(10)				(0)				(0)				(10)
Dilatation, glandular space, glandular stomach	9	1	0	0	1												8
Cellular infiltration, mucosa, glandular stomach, neutrophil	10	0	0	0	0												0
Duodenum					NR(10)				(0)				(0)				NR(10)
Jejunum					NR(10)				(0)				(0)				NR(10)
Ileum					NR(10)				(0)				(0)				NR(10)
Cecum					(10)				(0)				(0)				(10)
Fibrosis, muscular layer	10	0	0	0	0												10
Colon					NR(10)				(0)				(0)				NR(10)
Rectum					NR(10)				(0)				(0)				NR(10)
Submaxillary gland					NR(10)				(0)				(0)				NR(10)
Sublingual gland					NR(10)				(0)				(0)				NR(10)
Parotid gland					(10)				(0)				(0)				(10)
Cellular infiltration, lymphocyte	10	0	0	0	0												10
Liver					(10)				(8)				(10)				(10)
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal	8	1	1	0	2	6	0	2	0	2	10	0	0	0	0	10	0
Degeneration, cystic	10	0	0	0	0	6	2	0	0	2	8	2	0	0	2	6	4
Necrosis, hepatocyte, focal	9	1	0	0	1	8	0	0	0	0	7	3	0	0	3	6	4
Hypertrophy, hepatocyte <sup>1)</sup> , centrilobular	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	5	5	0	0	5*	2	7
Hematopoiesis, extramedullary	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0
Focus, altered cell, basophilic	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0
Focus, altered cell, clear	10	0	0	0	0	7	1	0	0	1	3	7	0	0	7**	3	6
Deposit, lipofuscin <sup>2)</sup> , hepatocyte	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	10	0	0	0	0	4	6
Angiectasis	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9	1
Cellular infiltration, mononuclear cell	8	2	0	0	2	6	2	0	0	2	10	0	0	0	0	7	3
Adenoma, hepatocellular	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0

\*: P<0.05, \*\*: P<0.01 (significantly different from control).

Grade sign: -, none; +, mild(existent of tumor); ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

1) with eosinophilic granular cytoplasm.

2) identified by Schmorl method, Berlin blue staining and Hall method.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Two males in the 0.1 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male																			
			Control				0.1 mg/kg				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg							
			Number of animals			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total		
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system																						
Pancreas																						
Atrophy, acinus, focal			10	0	0	0	(10)					(0)						9	1	0	0	1
Hyperplasia, acinar cell, focal			8	2	0	0	0	2										7	3	0	0	3
Cellular infiltration, lymphocyte			10	0	0	0	0										10	0	0	0	0	
Fibrosis, islet			9	1	0	0	1										10	0	0	0	0	
Respiratory system																						
Trachea																						
Cellular infiltration, lamina propria, neutrophil			10	0	0	0	(10)					(0)					10	0	0	0	0	
Lung																						
Accumulation, foam cell, alveolus																	7	3	0	0	6	
Pneumonia, aspiration			10	0	0	0	0										9	1	0	0	1	
Mineralization, artery			6	4	0	0	4										5	5	0	0	5	
Hematopoietic system																						
Thymus																						
Atrophy			1	8	1	0	(10)					(0)					1	9	0	0	9	
Submaxillary lymph node																						
Popliteal lymph node																						
Proliferation, plasma cell			0	1	0	0	1										0	1	0	0	1	
Mesenteric lymph node																						
Spleen																						
Thickening, capsule			9	1	0	0	1										10	0	0	0	0	
Hematopoiesis, extramedullary			10	0	0	0	0										10	0	0	0	0	
Deposit, pigment, red pulp, brown			10	0	0	0	0										10	0	0	0	0	
Bone marrow (sternum)																						
Atrophy, focal			10	0	0	0	0										10	0	0	0	0	

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Two males in the 0.1 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male															
		Control				0.1 mg/kg				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg			
		-	+	++	+++ Total	-	+	++	+++ Total	-	+	++	+++ Total	-	+	++	+++ Total
Hematopoietic system																	
Bone marrow (femur)		10	0	0	(10)					(0)				10	0	0	(10)
Atrophy, focal		9	1	0	0					(0)				10	0	0	0
Hematopoiesis, increased					1												0
Cardiovascular system																	
Heart		7	3	0	(10)					(0)				6	4	0	(10)
Cellular infiltration, mononuclear cell		6	4	0	0					3				8	2	0	4
Fibrosis, myocardium					4											NR(10)	2
Aorta						NR(10)					(0)			(0)			
Urinary system																	
Kidney		10	0	0	(10)					(0)				10	0	0	(10)
Hyperplasia, epithelial cell, tubule		10	0	0	0					0				10	0	0	0
Hyperplasia, transitional cell, pelvis		10	0	0	0					0				10	0	0	0
Tubule, basophilic		6	4	0	0					4				8	2	0	0
Cast, proteinaceous		6	4	0	0					4				8	2	0	0
Hemorrhage, pelvis		9	1	0	0					1				10	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell, pelvis		8	2	0	0					2				10	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell, cortex		8	2	0	0					2				9	1	0	0
Cellular infiltration, pelvis, neutrophil		9	1	0	0					1				10	0	0	0
Cellular infiltration, cortex, neutrophil		10	0	0	0					0				10	0	0	0
Cellular exudation, pelvic cavity, neutrophil		9	1	0	0					1				10	0	0	0
Mineralization, papilla		10	0	0	0					0				8	2	0	0
Mineralization, pelvis		9	1	0	0					1				10	0	0	0
Urinary bladder						(10)					(0)			(0)			(10)
Cellular infiltration, muscular layer, neutrophil		9	1	0	0	1					(0)			10	0	0	0

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Two males in the 0.1 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male																			
			Control				0.1 mg/kg				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg							
			Number of animals			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total		
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Genital system																						
Testis																						
Atrophy, seminiferous tubule			10	0	0	0	(10)					(0)						8	0	1	1	2
Hyperplasia, leydig cell, focal			10	0	0	0	0											9	1	0	0	1
Epididymis																						
Decrease, sperm, lumen			10	0	0	0	0					(0)						9	0	0	1	1
Cellular infiltration, mononuclear cell			9	1	0	0	1											10	0	0	0	0
Prostate																						
Atrophy			6	4	0	0	4					(0)						5	3	2	0	5
Hemorrhage			10	0	0	0	0											9	1	0	0	1
Cellular infiltration, mononuclear cell			9	1	0	0	1											8	2	0	0	2
Seminal vesicle																						
Ovary																						
Dilatation, ovarian bursa																						
Cyst																						
Uterus																						
Metaplasia, epithelial cell, gland, squamous																						
Polyp, endometrial stromal																						
Vagina																						
Degeneration, epithelium, mucous																						
Mammary gland																						
Hyperplasia, lobular			10	0	0	0	0					(0)						10	0	0	0	0
Ectasia, alveolus/duct			10	0	0	0	0											10	0	0	0	0
Adenoma			10	0	0	0	0											10	0	0	0	0
Fibroadenoma			10	0	0	0	0											10	0	0	0	0
Adenocarcinoma			10	0	0	0	0											10	0	0	0	0

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild(existent of tumor); ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

NA: not applicable.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Two males in the 0.1 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose	Male															
		Control				0.1 mg/kg				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg			
		Number of animals		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++
Endocrine system																	
Pituitary																	
Hyperplasia, anterior lobe		7	3	0	0	(10)		3									
Cyst, anterior lobe		10	0	0	0	0		0									
Thyroid																	
Hyperplasia, C cell		10	0	0	0	0		0									
Deposit, material, interstitium, eosinophilic		10	0	0	0	0		0									
Remnant, ultimobranchial body		9	1	0	0	1											
Parathyroid																	
Adrenal																	
Hyper trophy, cortical cell, focal		8	2	0	0	2											
Hyperplasia, cortical cell, focal		9	1	0	0	1											
Angiectasis		10	0	0	0	0		0									
Nervous system																	
Cerebrum																	
Cerebellum																	
Medulla oblongata																	
Spinal cord																	
Optic nerve																	
Sciatic nerve																	
Special sense organs																	
Eye																	
Harderian gland																	
Cellular infiltration, lymphocyte		10	0	0	0	0		0									
Musculoskeletal system																	
M. biceps femoris																	

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

NA: not applicable.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Two males in the 0.1 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Male														
		Control			0.1 mg/kg			0.5 mg/kg			2.5 mg/kg					
	Number of animals				10				8				10			
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Musculoskeletal system																
Sternum																
Femur							NR(10)		(0)		(0)		(0)		NR(10)	
Integumentary system																
Integument							NR(10)		(0)		(0)		(0)		NR(10)	
Others																
Extremity																
Ulcer, hindlimb		0	4	(5)	1	0	5		(0)		(0)		(0)		0	
															(1)	
															0	
															1	

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Two males in the 0.1 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female																	
		Control				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg									
		10		10		10		10		9		9							
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total			
Digestive system																			
Tongue						NR(10)			(0)		(0)				NR(9)				
Esophagus						NR(10)			(0)		(0)				NR(9)				
Stomach						(10)			(0)		(0)				(9)				
Dilatation, glandular space, glandular stomach	10	0	0	0	0	0									9	0	0	0	0
Cellular infiltration, mucosa, glandular stomach, neutrophil	10	0	0	0	0	0									8	1	0	0	1
Duodenum						NR(10)			(0)		(0)				NR(9)				
Jejunum						NR(10)			(0)		(0)				NR(9)				
Ileum						NR(10)			(0)		(0)				NR(9)				
Cecum						(10)			(0)		(0)				(9)				
Fibrosis, muscular layer	10	0	0	0	0	0									8	1	0	0	1
Colon						NR(10)			(0)		(0)				NR(9)				
Rectum						NR(10)			(0)		(0)				NR(9)				
Submaxillary gland						NR(10)			(0)		(0)				NR(9)				
Sublingual gland						NR(10)			(0)		(0)				NR(9)				
Parotid gland						(10)			(0)		(0)				(9)				
Cellular infiltration, lymphocyte	10	0	0	0	0	0			(0)						8	1	0	0	1
Liver						(10)			(0)		(10)				(9)				
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal	8	2	0	0	2						10	0	0	0	9	0	0	0	0
Degeneration, cystic	10	0	0	0	0	0					10	0	0	0	9	0	0	0	0
Necrosis, hepatocyte, focal	8	2	0	0	2						10	0	0	0	9	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte <sup>1)</sup> , centrilobular	10	0	0	0	0	0					10	0	0	0	5	4	0	0	4*
Hematopoiesis, extramedullary	8	2	0	0	2						10	0	0	0	9	0	0	0	0
Focus, altered cell, basophilic	6	4	0	0	4						8	2	0	0	7	2	0	0	2
Focus, altered cell, clear	10	0	0	0	0	0					10	0	0	0	9	0	0	0	0
Deposit, lipofuscin <sup>2)</sup> , hepatocyte	10	0	0	0	0	0					10	0	0	0	7	2	0	0	2
Angiectasis	10	0	0	0	0	0					10	0	0	0	9	0	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell	10	0	0	0	0	0					10	0	0	0	8	1	0	0	1
Adenoma, hepatocellular	10	0	0	0	0	0					10	0	0	0	8	1	0	0	1

\*: P&lt;0.05 (significantly different from control).

Grade sign: -, none; +, mild(existent of tumor); ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

1) with eosinophilic granular cytoplasm.

2) identified by Schmorl method, Berlin blue staining and Hall method.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

One female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Female												
			Control				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg				
			Number of animals			10	10			10	9			Total	
			-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	
Digestive system															
Pancreas															
Atrophy, acinus, focal			9	1	0	0						9	0	0	0
Hyperplasia, acinar cell, focal			10	0	0	0						9	0	0	0
Cellular infiltration, lymphocyte			10	0	0	0						8	1	0	1
Fibrosis, islet			10	0	0	0						9	0	0	0
Respiratory system															
Trachea															
Cellular infiltration, lamina propria, neutrophil			10	0	0	0	0					8	1	(9)	1
Lung															
Accumulation, foam cell, alveolus			6	4	0	0	4					5	4	0	4
Pneumonia, aspiration			10	0	0	0	0					9	0	0	0
Mineralization, artery			9	1	0	0	1					7	2	0	2
Hematopoietic system															
Thymus															
Atrophy			1	8	(10)							0	7	(9)	9
Submaxillary lymph node							NR(10)						NR(9)		
Popliteal lymph node							(0)						(0)		
Proliferation, plasma cell															
Mesenteric lymph node							NR(10)						NR(9)		
Spleen							(10)						(9)		
Thickening, capsule													9	0	0
Hematopoiesis, extramedullary							10	0	0	0	0		8	1	0
Deposit, pigment, red pulp, brown							8	2	0	0	2		7	2	0
Bone marrow (sternum)							9	1	0	0	1				
Atrophy, focal							10	0	0	0	0		8	1	0

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

One female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Female														
		Control			0.5 mg/kg			2.5 mg/kg			12.5 mg/kg					
	Number of animals				10			10			10					
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Hematopoietic system																
Bone marrow (femur)						(10)					(0)					
Atrophy, focal		10	0	0	0	0					(0)					
Hematopoiesis, increased		9	1	0	0	1					(0)					
Cardiovascular system																
Heart						(10)					(0)					
Cellular infiltration, mononuclear cell		9	1	0	0	1					(0)					
Fibrosis, myocardium		10	0	0	0	0					(0)					
Aorta						NR(10)					(0)					
Urinary system																
Kidney						(10)					(0)					
Hyperplasia, epithelial cell, tubule		10	0	0	0	0					(0)					
Hyperplasia, transitional cell, pelvis		10	0	0	0	0					(0)					
Tubule, basophilic		10	0	0	0	0					(0)					
Cast, proteinaceous		10	0	0	0	0					(0)					
Hemorrhage, pelvis		10	0	0	0	0					(0)					
Cellular infiltration, mononuclear cell, pelvis		9	1	0	0	1					(0)					
Cellular infiltration, mononuclear cell, cortex		10	0	0	0	0					(0)					
Cellular infiltration, pelvis, neutrophil		10	0	0	0	0					(0)					
Cellular infiltration, cortex, neutrophil		9	1	0	0	1					(0)					
Cellular exudation, pelvic cavity, neutrophil		9	1	0	0	1					(0)					
Mineralization, papilla		7	3	0	0	3					(0)					
Mineralization, pelvis		7	3	0	0	3					(0)					
Urinary bladder						(10)					(0)					
Cellular infiltration, muscular layer, neutrophil		10	0	0	0	0					(0)					

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

One female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Female																	
			Control				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg									
			Number of animals			10	10			10	9									
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total			
Genital system																				
Testis							NA			NA		NA				NA				
Atrophy, seminiferous tubule																				
Hyperplasia, leydig cell, focal																				
Epididymis							NA			NA		NA				NA				
Decrease, sperm, lumen																				
Cellular infiltration, mononuclear cell																				
Prostate							NA			NA		NA				NA				
Atrophy																				
Hemorrhage																				
Cellular infiltration, mononuclear cell																				
Seminal vesicle							NA (10)			NA (0)		NA (0)				NA (9)				
Ovary			10	0	0	0	0									8	1	0	0	1
Dilatation, ovarian bursa			8	2	0	0	2									7	2	0	0	2
Cyst																				
Uterus							(10)			(0)		(0)				7	2	0	0	2
Metaplasia, epithelial cell, gland, squamous			5	5	0	0	5									8	1	0	0	1
Polyp, endometrial stromal			10	0	0	0	0													
Vagina							(10)			(0)		(0)				8	1	0	0	1
Degeneration, epithelium, mucous			9	1	0	0	1									8	1	0	0	1
Mammary gland							(10)			(0)		(0)				5	4	0	0	4
Hyperplasia, lobular			8	2	0	0	2									4	2	3	0	5
Ectasia, alveolus/duct			7	1	2	0	3									8	1	0	0	1
Adenoma			9	1	0	0	1									8	1	0	0	1
Fibroadenoma			8	2	0	0	2									8	1	0	0	1
Adenocarcinoma			9	1	0	0	1									8	1	0	0	1

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild(existent of tumor); ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

NA: not applicable.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

One female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Female																		
			Control				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg				12.5 mg/kg						
			Number of animals			10	10	10	9	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total		
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++
Endocrine system																					
Pituitary																					
Hyperplasia, anterior lobe			7	3	0	0	3														
Cyst, anterior lobe			10	0	0	0	0														
Thyroid																					
Hyperplasia, C cell			10	0	0	0	0														
Deposit, material, interstitium, eosinophilic			10	0	0	0	0														
Remnant, ultimobranchial body			8	2	0	0	2														
Parathyroid																					
Adrenal																					
Hypertrophy, cortical cell, focal			8	2	0	0	2														
Hyperplasia, cortical cell, focal			6	4	0	0	4														
Angiectasis			6	4	0	0	4														
Nervous system																					
Cerebrum																					
Cerebellum																					
Medulla oblongata																					
Spinal cord																					
Optic nerve																					
Sciatic nerve																					
Special sense organs																					
Eye																					
Harderian gland																					
Cellular infiltration, lymphocyte			10	0	0	0	0														
Musculoskeletal system																					
M. biceps femoris																					

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

One female in the 12.5 mg/kg group died.

Table 16 - continued

Histopathological findings  
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose	Female																			
		Control				0.5 mg/kg				2.5 mg/kg				12.5 mg/kg							
		Number of animals		10		10		10		9		-		+		++		+++		Total	
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Musculoskeletal system																					
Sternum							NR(10)			(0)										NR(9)	
Femur							NR(10)			(0)										NR(9)	
Integumentary system																					
Integument							NR(10)			(0)										NR(9)	
Others																					
Extremity																					
Ulcer, hindlimb		0	1	(1)	0	0	1			(0)							0	2	(2)	0	2

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

One female in the 12.5 mg/kg group died.