

ベンジルトリメチルアンモニウムクロリドのラットを用いる28日間の反復投与毒性試験

試験番号：2512（115-046）

財 団 法 人
食 品 農 医 薬 品 安 全 性 評 価 セ ン タ ー

目 次

1. 要 約	1 頁
2. 諸 言	2
3. 試 験 題 目	3
4. 試 験 目 的	3
5. 試 験 番 号	3
10. 被 験 物 質	5
11. 試 験 材 料 お よ び 方 法	6
12. 観 察 , 測 定 お よ び 検 査	9
13. 試 験 結 果	13
14. 考 察 お よ び 結 論	17
Figures, Tables and Reference data	20
Figure 1 Survival ratio	21
Table 1 Survival and mortality	22
Table 2 Clinical observation	24
Figure 2 Body weight	28
Table 3 Body weight	29
Figure 3 Food consumption	32
Table 4 Food consumption	33
Table 5 Food efficiency	35
Table 6 Hematology	37
Table 7 Coagulation	42
Table 8 Blood chemistry	44
Table 9 Urinalysis	50
Table 10 Organ weight	60
Table 11 Organ weight per body weight	64
Table 12 Summary of gross findings (sacrificed at 4, 6 Week)	68
Table 13 Summary of gross findings (dead or moribund)	72
Table 14 Summary of histological findings (sacrificed at 4 Week)	73
Table 15 Summary of histological findings (dead or moribund)	75

1. 要 約 :

ベンジルトリメチルアンモニウムクロリドの反復投与毒性を明らかにするため、SD系ラットを用いた強制経口投与による28日間反復投与毒性試験を実施した。

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

ベンジルトリメチルアンモニウムクロリドは、超純水に溶解し、0、30、60 および120 mg/kg を毎日1回、4週間連続経口投与し、一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液凝固能検査、血液生化学検査、尿検査、器官重量測定および病理学的検査を行った。なお、回復期間は2週間とし、投与終了時と同様な検査を実施した。

その結果は、次の如く要約される。

雌の120 mg/kg 群で1例が投与4週に死亡した。病理学検査の結果には死因に結びつく変化は認められなかった。

一般状態の観察では、雄の60 mg/kg 群で流涎、雌雄の120 mg/kg 群で流涎、流涙および被毛の汚れが、さらに雌の120 mg/kg 群で立毛が認められた。雌雄の120 mg/kg 群で観察された症状は回復試験では観察されず回復を示した。

体重は雄の120 mg/kg 群で増加が抑制され、投与3週以降有意であった。摂餌量は、雄の120 mg/kg 群で投与期間を通して減少が認められた。飼料効率は雄の120 mg/kg 群で投与4週のみ低値であった。

回復期間中は、体重変化を除き回復が認められた。

血液学的検査の結果、雄の120 mg/kg 群で、ヘモグロビン量、MCV および MCH の高値が認められた。回復期間終了時には、被験物質の投与と関連づけられる変化は認められなかった。

血液生化学検査の結果、雌雄とも被験物質投与と関連づけられる変化は認められなかった。

尿検査の結果、雌雄とも被験物質投与と関連づけられる変化は認められなかった。

器官重量測定の結果、雌雄とも被験物質投与と関連づけられる変化は認められなかった。

病理学的検査の結果、計画屠殺動物において剖検所見および組織所見では被験物質の影響が示唆される所見は認められなかった。投与期間中に、120 mg/kg 群の雌で1例死亡動物が観察され、組織学的検査の結果、肝細胞腫脹と好酸性小体の出現が認められた。

以上の結果、無影響量は雄で30 mg/kg、雌で60 mg/kg と判断された。

2. 諸 言：

ベンゼントリメチルアンモニウムクロリドは、有機合成反応の触媒として使用されている化合物である。本化合物の毒性については、ほとんど報告がないため、今回、既存化学物質の安全点検に関わる毒性調査事業の一環として、28日間反復投与毒性試験を実施した。

3. 試験題目： ベンジルトリメチルアンモニウムクロリドのラットを用いる28日間の反復投与毒性試験
4. 試験目的： ベンジルトリメチルアンモニウムクロリドの安全性を評価する一環として、環保業第 700号，薬発第1039号，61基局第1014号（昭和61年12月5日）の「新規化学物質に係る試験の方法について」に従って、ラットを用いる28日間の反復投与毒性試験を行った。
なお、試験の実施は環企研第 233号，衛生第38号，63基局第 823号（昭和63年11月18日）の「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について」の基準を満たすものとした。
5. 試験番号： 2 5 1 2 （ 115-046 ）

10. 被 験 物 質 :

1) 被験物質名 ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド

2) CAS No. 5 6 - 9 3 - 9

3) ロット番号

4) 純 度 98%

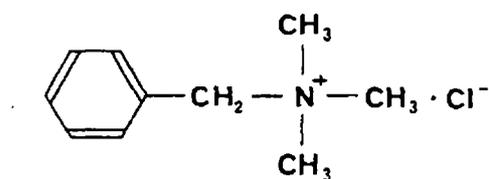
5) 製 造 元

6) 保 管 条 件 室温, 密封容器

7) 保 管 場 所 安評センター被験物質保管庫

8) 化 学 名 ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド

9) 化 学 構 造



10) 分 子 式 $C_{10}H_{16}NCl$

11) 分 子 量 185.72

12) 物質の状態 固体, 結晶性

13) 色 白色

14) 融 点 239℃

15) 安 定 性 投与終了後, 製造元で分析した.

16) 被験物質保管および
残余被験物質の処理 投与終了後, 約 2 gを安評センターに保管し, 残りは処分した.

なお, 実測した結果は『Reference data 1』に示した.

11. 試験材料および方法：

1) 供試動物

供試したラットCD (SD) 系は日本チャールス・リバー株式会社（神奈川県厚木市）から平成7年1月18日に4週齢で雌雄各40匹，計80匹を購入した。

動物を検収し試験環境に9日間馴化後，平成7年1月27日に6週齢で投与を開始した。動物はあらかじめ体重によって層別化し，無作為抽出法により各試験群を構成するように群分けした。余剰動物は炭酸ガスにより安楽死させた。

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

投与開始時の体重は雄で 137～156 g，雌で 117～131 gであった。

2) 動物種および系統選択理由

感染性疾患に対する抵抗性，遺伝的安定性を考慮して選んだ。

3) 飼育管理

a. 飼育環境

動物はバリアシステムの 124号飼育室 (W 9.8×D 8.2×H 2.5 m, 200.9 m³) で飼育し，環境調節の目標値は温度23±2℃，相対湿度55±10%，換気回数1時間20回，照明 150～300 lux 12時間（午前7時点灯，午後7時消灯）とした。

株式会社 東京技研サービス（東京都府中市）の水洗式飼育機 (W 674.2×D 80.0×H 175.5 cm) を使用し，アルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ (W 20.0×D 28.2×H 18.0 cm, 飼育ケージ・スペース 10152 cm³) に動物を1匹ずつ収容し飼料と水を自由に摂取させた。

飼育ケージは隔週1回，給餌器は週1回取り換えた。

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

b. 飼 料

動物に与えた飼料はオリエンタル酵母工業株式会社（東京都中央区）製造の放射線滅菌改良NIH公開ラット，マウス飼料 (Modified NIH Open Formula Rat and Mouse Ration) を使用した。使用した飼料の夾雑物の分析を，オリエンタル酵母工業株式会社が財団法人 日本食品分析センター（東京都渋谷区）に依頼し実施した。その結果を『Reference data 2』に示した。

c. 給 水

動物には水道水を自動給水ノズルより自由に摂取させた。

水道法に基づく水道水の分析を財団法人 静岡県生活科学検査センター（静岡県浜松市）に依頼し実施した。その分析結果を『Reference data 3』に示した。

4) 試験群の構成

試験群の構成を下記に示した。

用量は 0, 30, 60 および 120 mg/kg とし、動物数は 1 群雌雄各 5 匹、また、回復試験用として、対照群および高用量群に雌雄各 5 匹、計 60 匹を使用した。

試験群	1		2		3		4	
用量 (mg/kg)	0*		30		60		120	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	5	5	5	5	10	10
投与終了時	1001	2001	1101	2101	1201	2201	1301	2301
計画屠殺	?	?	?	?	?	?	?	?
動物番号	1005	2005	1105	2105	1205	2205	1305	2305
回復終了時	1006	2006					1306	2306
計画屠殺	?	?	-	-	-	-	?	?
動物番号	1010	2010					1310	2310

* 超純水のみを投与した。

[用量設定理由]

投与量設定のための 2 週間投与試験を 0, 10, 30, 90 および 180 mg/kg の 5 用量で実施した。その結果、雌雄とも 180 mg/kg 群で死亡が認められ、死亡率は雄で 60%、雌で 80% であった。90 mg/kg 群では、雌雄とも器官重量に軽微な変化が認められたのみであった。従って、28 日間反復投与と毒性試験の最高用量は 120 mg/kg とし、以下公比 2 で除した中用量を 60 mg/kg、低用量を 30 mg/kg に設定した。

5) 投与方法

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

6) 投与液の調製

被験物質は各用量ごとに所定量を電子式上皿天秤で秤量し、超純水 (NANOpure システム, SYBRON 社, 米国) に溶解した。

調製は週に 1 回行い、調製液は使用時まで冷暗所に保管した。

7) 投与期間

投与期間は 28 日間とし、投与終了後、0 および 120 mg/kg 群については 14 日間の回復試験を実施した。

8) 投与液中の被験物質の均一性／濃度分析

投与液の均一性／濃度確認のため全試験群について、第1および第4週投与用調製液の濃度分析を行った。なお、投与液の安定性については、予備試験（試験番号2493）において調製後冷蔵庫保存で1週間安定であることが確認されている。

均一性／濃度分析の方法および結果は『Reference data 4』に示した。

12. 観察，測定および検査：

1) 一般状態の観察

全動物を毎日2回観察し，中毒症状の有無，行動異常，死期の迫った動物，死亡動物等を臨床観察所見記録シートに記録した。

2) 体 重

体重は投与開始から回復試験終了まで毎週1回測定した。

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

3) 摂 餌 量

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

4) 臨床検査

臨床検査は投与終了時および回復試験終了時の計2回実施した。

採血に当たり，動物は約16時間絶食させた。動物をエーテルで麻酔後，開腹し腹部大動脈から採血した。なお，抗凝固剤はEDTA-3Kおよびクエン酸ソーダを用いた。

本試験においては，雌の対照群の1例（動物番号2005）に自然発生的な肝臓，腎臓および脾臓の異常が認められ，臨床検査値にも異常が認められ，対照群のデータとして用いるべきでないと判断し，統計処理の対象から除外した。

a. 血液学的検査

血液学的検査には初血を用いた。

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

白 血 球 数	(WBC)	暗視野板法
赤 血 球 数	(RBC)	暗視野板法
ヘモグロビン量	(HGB)	シアンメトヘモグロビン法
ヘマトクリット値	(HCT)	全赤血球の容積より補正
平均赤血球容積	(MCV)	RBC, HCTより算出
平均赤血球血色素量	(MCH)	HGB, RBCより算出
平均赤血球血色素濃度	(MCHC)	HGB, HCTより算出
血 小 板 数	(PLT)	暗視野板法
白血球百分率		フローサイトケミストリー法

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

網赤血球 (RC) 率算定のため抗凝固剤 (EDTA-3K添加) 血液をニューメチレンブルーで染色後、血液塗抹標本を作製し鏡検した。

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

プロトロンビン時間	(PT)	guick 1 段法
活性化部分トロンボプラスチン時間	(APTT)	クロット法
フィブリノーゲン量	(Fibrinogen)	トロンビン時間法

b. 血液生化学検査

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

総蛋白	(TP)	ビュレット法
アルブミン	(Alb)	B. C. G. 法
A/G	(A/G)	計算値
血糖	(Glu)	グルコースオキシダーゼ法
中性脂肪	(TG)	酵素法
総コレステロール	(T-Chol)	酵素法
尿素窒素	(BUN)	ウレアーゼ改良法
クレアチニン*	(Crea)	アルカリ性ピクリン酸比色法
総ビリルン	(T. Bili)	ジアゾ色素法
カルシウム	(Ca)	アルセナゾ III 色素法
無機リン	(IP)	モリブデン酸アンモニウム法
ナトリウム	(Na)	電極法
カリウム	(K)	電極法
塩素	(Cl)	電極法
グルタミン酸オキザロ酢酸 トランスアミナーゼ*	(GOT)	Karmen改良法
グルタミン酸ピルビン酸 トランスアミナーゼ*	(GPT)	Karmen改良法
γ-グルタミルトランス ペプチダーゼ*	(γ-GTP)	Szasz 改法
アルカリホスファターゼ*	(ALP)	Bessey-Lowry-Brock改良法

*印の項目は ENCORE II で, 他は EKTACHEM で測定した。

c. 尿 検 査

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

尿 量
色 調
濁 度
尿 比 重
沈 渣

尿比重は尿比重屈折計UR-S（株式会社アタゴ，東京都板橋区）を用いて測定した。沈渣は尿を 1500 r. p. m. で5分間遠心分離した後，染色（ステルンハイマー染色変法）し，鏡検した。

下記の項目の測定にはN-マルティスティックスSG（バイエル・三共株式会社，東京都中央区）を用い，判定は尿分析装置 CLINITEK 200（マイルス社，米国）を用いた。検査には排泄3時間以内の新鮮尿を用いた。

pH
潜 血
ケ ト ン 体
糖
蛋 白
ビリルビン
ウロビリノーゲン

5) 病理学的検査

病理解剖は投与終了時および回復試験終了時に動物をエーテル麻酔し，放血致死させ実施した。肉眼的異常を病理解剖所見記録シートに記録した。死亡動物は発見後，直ちに解剖した。

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

上記重量測定器官と下垂体，眼球，唾液腺，甲状腺（上皮小体を含む），心臓，肺，胃，膀胱，骨髄（大腿骨）および肉眼所見で変化が認められた器官・組織は10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

病理組織学的検査は固定した器官・組織のうち，投与終了時に解剖した対照群と高用量群の唾液腺，心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎および骨髄（大腿骨）について検索した。

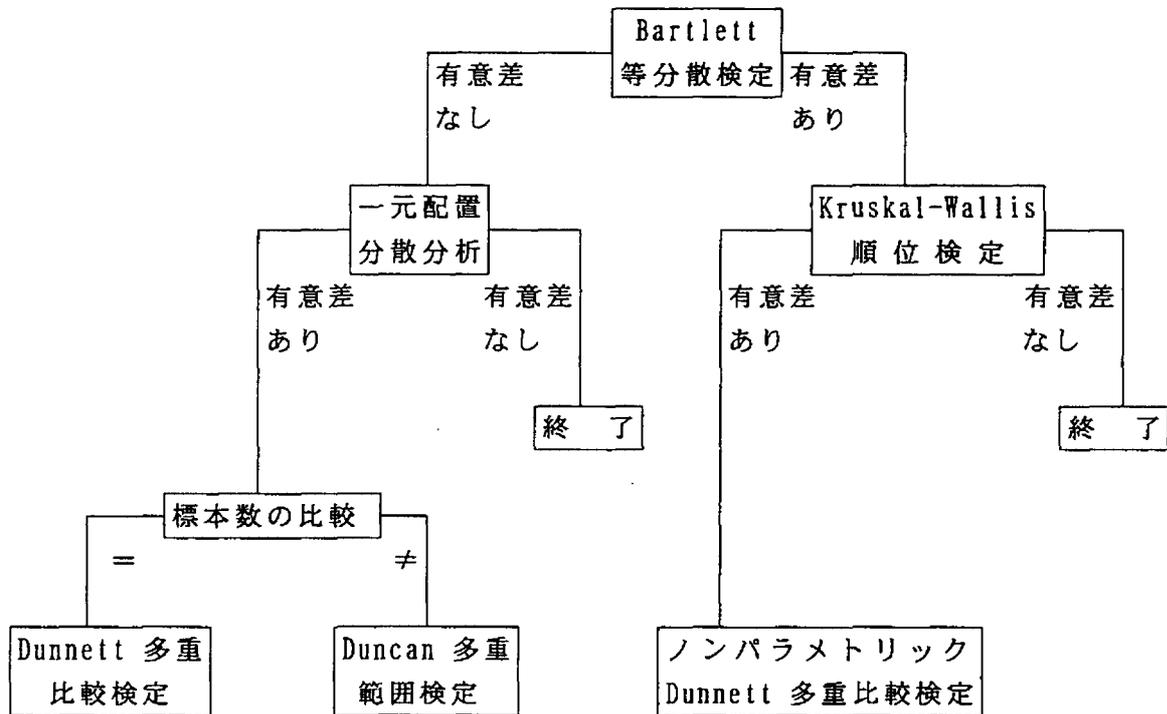
㈱組織科学研究所（東京都青梅市）で常法に従って病理組織標本を作製した。標本の染色はヘマトキシリン・エオジン染色とした。鏡検は安評センターで実施し，病変の種類および程度について記録した。

6) データの記録および統計解析

本試験の諸データはコンピュータ・システムを用いて記録し，統計解析した。

各試験群の体重，摂餌量，飼料効率，血液学的検査値，血液生化学検査値，尿検査値（尿量および尿比重のみ），器官重量および器官重量・体重比は，下記に示した自動判別方式に従い，最初に Bartlett の等分散検定を実施した。等分散の場合は一元配置の分散分析を行い，分散が有意で各群の標本数が同数の場合は Dunnett の多重比較検定，各群の標本数が異なる場合は Duncan の多重範囲検定で対照群と各投与群間の有意差を検定した。Bartlett の等分散検定で不等分散の場合は Kruskal-Wallis の順位検定を実施し，有意の場合はノンパラメトリックの Dunnett の多重比較検定で対照群と各投与群間の有意差を検定した。また，病理学的検査結果については Fisher の直接確率検定を実施した。

有意水準は 5 および 1 % の片側検定で実施した。



13. 試験結果：

1) 死亡率

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

投与4週に、雌の 120 mg/kg 群で1例（動物番号2309）が死亡した。これを除き投与期間中、雌雄とも死亡例は認められなかった。

回復期間中には、雌雄とも対照群および 120 mg/kg 群で死亡例は認められなかった。

2) 一般状態

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

雄では、120 mg/kg 群で投与2週から流涎が観察され始め、投与2週は6例に、投与3週以降は9例に観察された。流涎は投与後1時間から発現し、3時間程度継続した後消失する繰り返しであり、程度は下顎がかなり濡れる程度であった。また、流涎は60 mg/kg 群でも投与4週の5～7日に2例に発現したが、120 mg/kg 群に比較し症状の程度は軽度で下顎が濡れる程度であった。その他の変化として、120 mg/kg 群では、投与4週に5例に流涙が、また2例に被毛の汚れが認められた。これらはいずれも回復期間に入ると認められなかった。また、被毛の汚れについては、観察された2例がいずれも投与4週の計画屠殺動物であったため、回復性は明らかでなかった。

雌では、120 mg/kg 群で投与2週から流涎が全例に、また、流涙および被毛の汚れが8例に、立毛が3例に観察され、投与4週には流涙および被毛の汚れが10例に、立毛が4例に増加し、このうち1例が投与4週に死亡したが、死亡例では流涎、流涙および被毛の汚れが投与2週から観察された以外、特記すべき変化は認められなかった。いずれの症状も回復期間に入ると認められなかった。なお、流涎の程度や発現時間は雄とほぼ同じであった。流涙についても発現時間は流涎と同様であったが、程度は軽度で眼瞼が濡れる程度であった。

3) 体重

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

雄では、120 mg/kg 群で投与1週から増加抑制傾向が認められ、投与3および4週で対照群に比較して低値を示した。投与終了時の対照群と 120 mg/kg 群の体重差は、回復期間終了時でも大差がなかった。

雌では、投与期間中は 120 mg/kg 群で僅かに体重増加抑制傾向にあったもののいずれの被験物質投与群も対照群と有意な差は認められなかった。回復1週では、対照群に比較して 120 mg/kg 群で僅かに低値であったが、2週には有意な差は認められなかった。

4) 摂餌量

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

雄では、対照群に比較して 120 mg/kg 群で投与期間を通じて減少が認められた。回復期間に入ると対照群と 120 mg/kg 群で明確な差は認められなかった。

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

5) 飼料効率

飼料効率を Table 5 および Appendix 4 に示した。

雄では、対照群に比較して 120 mg/kg 群で投与後 4 週に低値が認められたが、0～4 週間の平均飼料効率に差は認められなかった。回復期間中は、対照群と 120 mg/kg 群で差は認められなかった。

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

6) 血液学的検査

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

投与終了時の結果

雄では、対照群に比較して 120 mg/kg 群でヘモグロビン量、MCV および MCH の高値が認められた。また、MCV および MCH は、30 および 60 mg/kg 群でも高値が認められたが、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血球数は対照群と差がなく、意義のある変化ではなかった。

雌では、いずれの検査項目も対照群と被験物質投与群とで差が認められなかった。

回復試験終了時の結果

雄では、対照群に比較して 120 mg/kg 群で赤血球数の低値、MCH の高値が認められた。

雌では、対照群に比較して 120 mg/kg 群で血小板数が高値を示したが、背景値の範囲内の変化であった（背景値 $1103 \pm 124 \times 10^3 / \text{mm}^3$, $n=50$ ）。

7) 血液凝固能検査

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

投与終了時および回復試験終了時のいずれにおいても、雌雄ともに対照群と被験物質投与群とで検査を行った 3 項目に差は認められなかった。

8) 血液生化学検査

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

投与終了時の結果

雄では、対照群に比較して 30 および 120 mg/kg 群で GOT が高値を示したが、背景値の正常範囲内の値であった。

雌では、すべての検査項目について、対照群と被験物質投与群とで差が認められなかった。

回復試験終了時の結果

雄では、すべての検査項目について、対照群と 120 mg/kg 群とで差が認められなかった。

雌では、対照群に比較して 120 mg/kg 群で総蛋白の低値が認められたが、対照群が僅かに高値傾向にあり、120 mg/kg 群の値は正常範囲（背景値：5.66±0.20 g/dl, n=50）内の値であった。

9) 尿 検 査

尿検査結果を Table 9 および Appendix 8 に示した。

投与終了時および回復試験終了時のいずれにおいても、雌雄ともに対照群と被験物質投与群とですべての検査項目について明らかな差は認められなかった。

10) 器官重量

器官重量を Table 10 および Appendix 9 に示した。

投与終了時の結果

雄では、対照群に比較して 30 および 60 mg/kg群で脳、腎臓および脾臓重量が高値、さらに 60 mg/kg 群で胸腺重量が高値を示した。

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

回復試験終了時の結果

雌雄とも重量測定を行ったすべての器官について、対照群と被験物質投与群とで差は認められなかった。

11) 器官重量・体重比

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

投与終了時の結果

雄では、対照群に比較して 60 mg/kg 群で胸腺相対重量の高値が認められた。

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

回復試験終了時の結果

雄では、対照群に比較して 120 mg/kg 群で脳相対重量の高値が認められた。

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

12) 病理学的検査

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

計画屠殺動物の剖検所見および組織所見

4 週の時点で計画屠殺した動物は, 対照群, 30, 60, 120 mg/kg 群のそれぞれ雌雄 5 例ずつであった.

6 週の時点で計画屠殺した動物は, 対照群が雌雄それぞれ 5 例, 120 mg/kg 群が雄 5 例, 雌 4 例であった.

a) 剖検所見

4 週の計画屠殺された動物の剖検所見で被験物質による影響と考えられる所見は認められなかった.

対照群を含め観察された所見としては, 肺の赤色斑 / 区域と有色斑 / 区域が, それぞれ雌雄で少数認められた. 胸腺の赤色斑 / 区域は雌で少数認められた. その他観察された所見はごく僅かか, 単発性の発生に止まった.

6 週で計画屠殺された動物で観察された所見は, いずれも単発性の発生に止まり, 被験物質による影響と考えられる所見は認められなかった.

b) 組織所見

組織学的検査の結果, 被験物質による影響と考えられる所見は認められなかった. 対照群を含め観察された所見として, 肝臓の周辺性脂肪化あるいは脂肪化, 肉芽巣, 腎臓の尿細管の好塩基化, 繊維化や管腔拡張などの変化が認められた.

死亡動物の剖検所見および組織所見

雌の 120 mg/kg 群で死亡動物が 1 例観察された.

a) 剖検所見

肉眼的には特筆すべき所見は観察されなかった.

b) 組織所見

組織学的検査の結果, 肝臓において, 好酸性小体の出現と肝細胞腫脹が認められた. また, 副腎皮質の増生が認められた. その他, 肝臓の肉芽巣, 骨髄の血管拡張や自己融解が観察された.

14. 考察および結論：

雌の 120 mg/kg 群で死亡が 1 例認められた。この動物では、同じ群の他の動物でも観察された流涎、流涙および被毛の汚れが死亡の 3 週間前から観察された。病理学的検査の結果、肝臓に肝細胞腫脹と好酸性小体の出現等が認められたが、死因に結びつけられる変化ではなかった。しかしながら、予備試験での死亡例の状況等から、この動物は被験物質投与により死亡したものと考えられた。

一般状態の観察では、雌雄の 120 mg/kg 群で流涎、流涙および被毛の汚れが、さらに雌の 120 mg/kg 群で立毛が認められ、これらの症状のうち、流涎については雄の 60 mg/kg 群の一部の例でも観察された。投与中止により消失が認められいずれも被験物質投与による変化と考えられた。

体重、摂餌量および飼料効率、雄の 120 mg/kg 群のみ低値または減少が認められ、摂餌量および飼料効率は投与の中止により回復した。体重については投与終了時の差が縮まらず、回復は認められなかった。

血液学的検査の結果、雄の 120 mg/kg 群で認められたヘモグロビン量、MCV および MCH の高値のみが被験物質投与と関連づけられる変化であったが、変化の程度は僅かであり、被験物質の血液に対する影響は弱いものと考えられた。回復試験終了時に雌雄の 120 mg/kg 群で認められた変化も、軽微または投与終了時に認められなかった変化であり、被験物質投与との関連は示唆されない。血液凝固能検査に関しては、雌雄とも変化が認められなかった。

血液生化学検査および尿検査の結果、被験物質投与によると考えられる変化は、雌雄いずれの群にも認められなかった。

器官重量測定の結果、明確に被験物質投与の影響を示唆する変化では認められなかった。

雄の 30 および 60 mg/kg 群で認められた脳、腎臓および脾臓の実重量の変化は、相対重量に有意な差が認められず、この両群の体重が高値傾向にあることから、体重による影響と考えられた。また、雄の 60 mg/kg 群で認められた胸腺の実重量および相対重量の高値についても、投与用量との関連性がなく、被験物質投与と結びつけられなかった。回復試験終了時に認められた雄の 120 mg/kg の脳相対重量の高値も、この群の体重が低いことによるものと推察された。

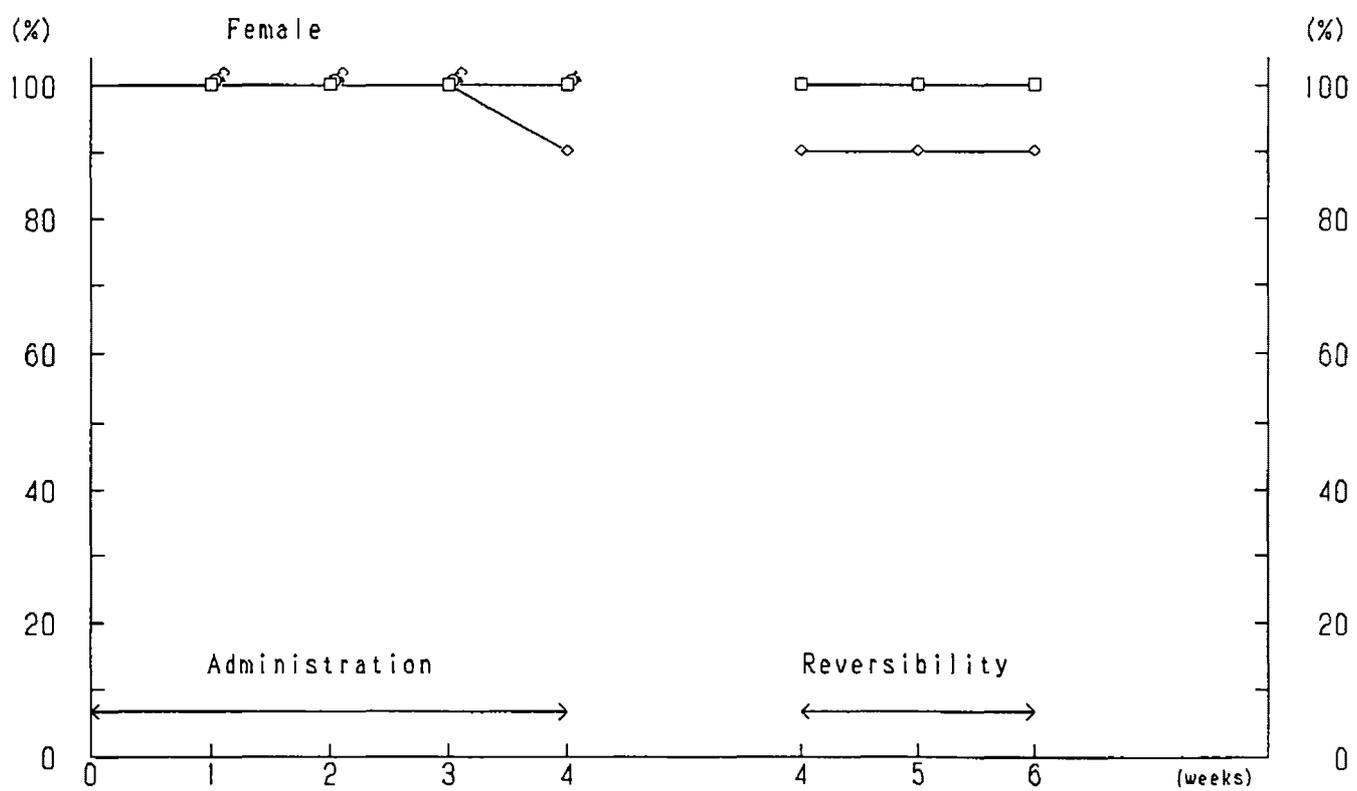
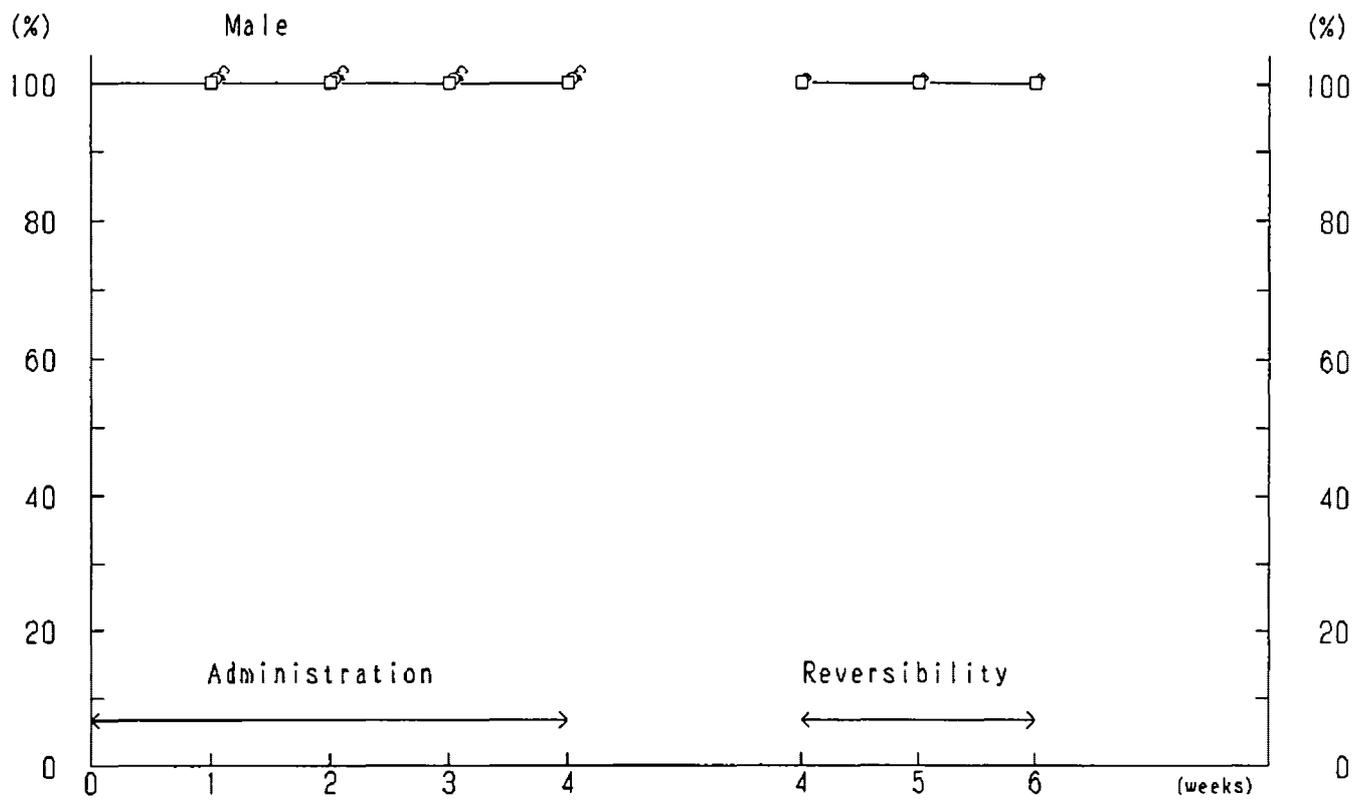
病理学的検査の結果，剖検所見では計画屠殺動物，死亡動物ともに特筆すべき所見は観察されなかった。

組織所見では，計画屠殺動物においては，被験物質の影響を示唆する所見は観察されなかったが，死亡した1例の動物では肝細胞腫脹と好酸性小体の出現が観察された。しかし，いずれも軽度の変化であり，死に至らしめるほどの肝細胞腫脹，好酸性小体の出現とは考えがたく死因は不明であった。

なお，予備試験において，計画屠殺動物の180 mg/kg 群では肝臓の肥大は観察されなかったが，投与期間中に死亡した180 mg/kg 群の雌雄の大部分の例で肝臓の肥大が肉眼的に観察されている。本試験の死亡動物の肝臓では肥大が認められなかったが，組織学的に観察された肝細胞腫脹と好酸性小体の出現は被験物質投与による影響が考えられた。

以上のことから，本試験では雌雄で認められた一般状態の変化および雄の120 mg/kg 群で認められた血液学的検査値の変化が被験物質投与と関連づけられるものであり，無影響量は一般状態に変化が認められなかった，雄で30 mg/kg，雌で60 mg/kgと判断された。

Figures, Tables



Exp. No. 2512(115-046)

Dose level (mg/kg)

- 0
- 30
- △— 60
- ◇— 120

Figure 1. Survival ratio

Table 1. Survival and mortality

Exp. No. 2512 (115-046)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment				Mortality (%)
		1	2	3	4	
Male	0	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	30	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	60	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	120	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
Female	0	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	30	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	60	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	120	10/10	10/10	10/10	9/10	10.0

Number surviving / Number per group.

Table 1. -continued Survival and mortality

Exp. No. 2512 (115-046)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 5	Weeks of experiment 6	Mortality (%)
Male	0	5/5	5/5	0.0
	120	5/5	5/5	0.0
Female	0	5/5	5/5	0.0
	120	4/5	4/5	10.0

Number surviving / Number per group.

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment				Total (1 → 4)
		1	2	3	4	
normal/Number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	30	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	60	5/5	5/5	5/5	3/5	3
	120	10/10	4/10	1/10	1/10	1
sacrificed	0	0	0	0	5	5
	30	0	0	0	5	5
	60	0	0	0	5	5
	120	0	0	0	5	5
dirty hair	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	120	0	0	0	2	2
lacrimation	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	120	0	0	0	5	5
salivation	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	2	2
	120	0	6	9	9	9

Table 2. -continued Clinical observation

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment	Total (5 → 6)
normal/Number per group	0 120	5/5 5/5 6	5 5
sacrificed	0 120	0 0 5 5	5 5

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 2512 (115-046)

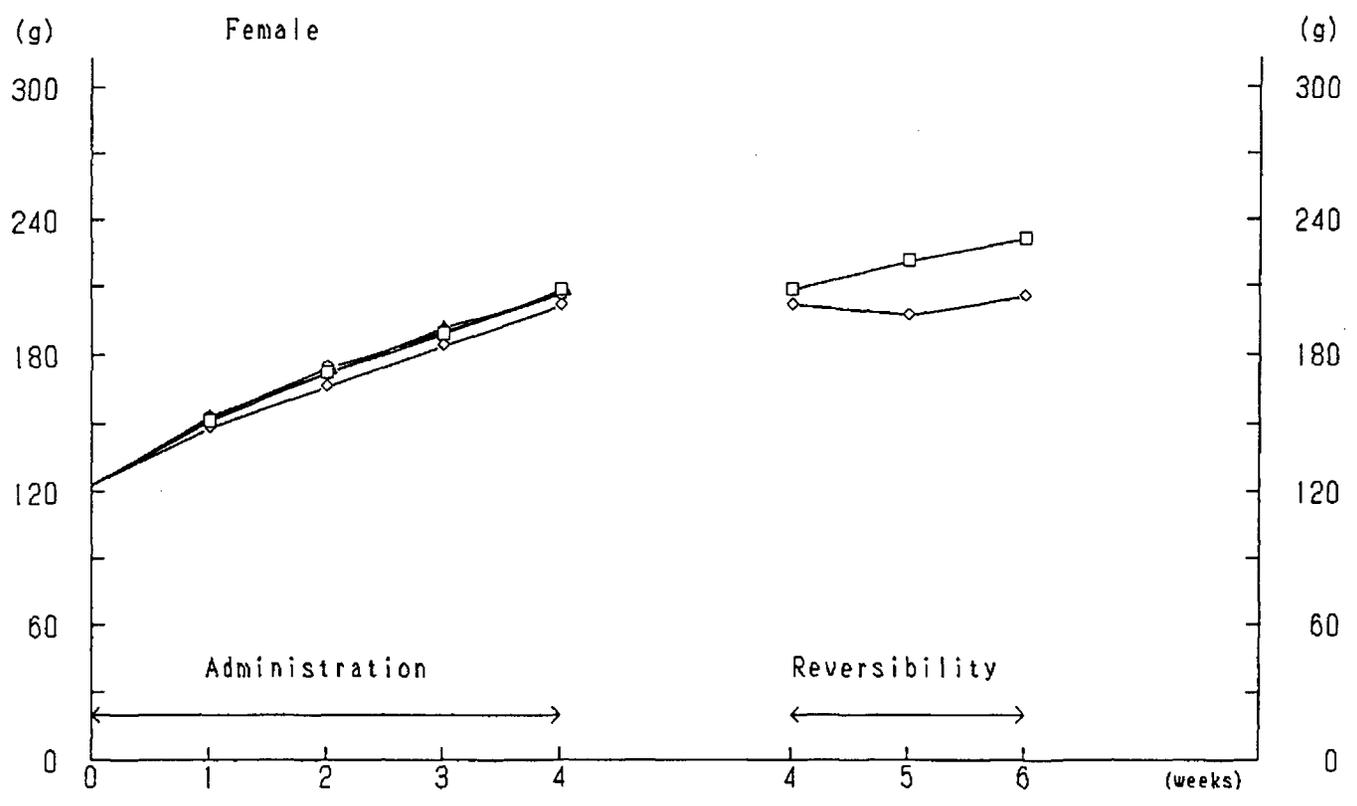
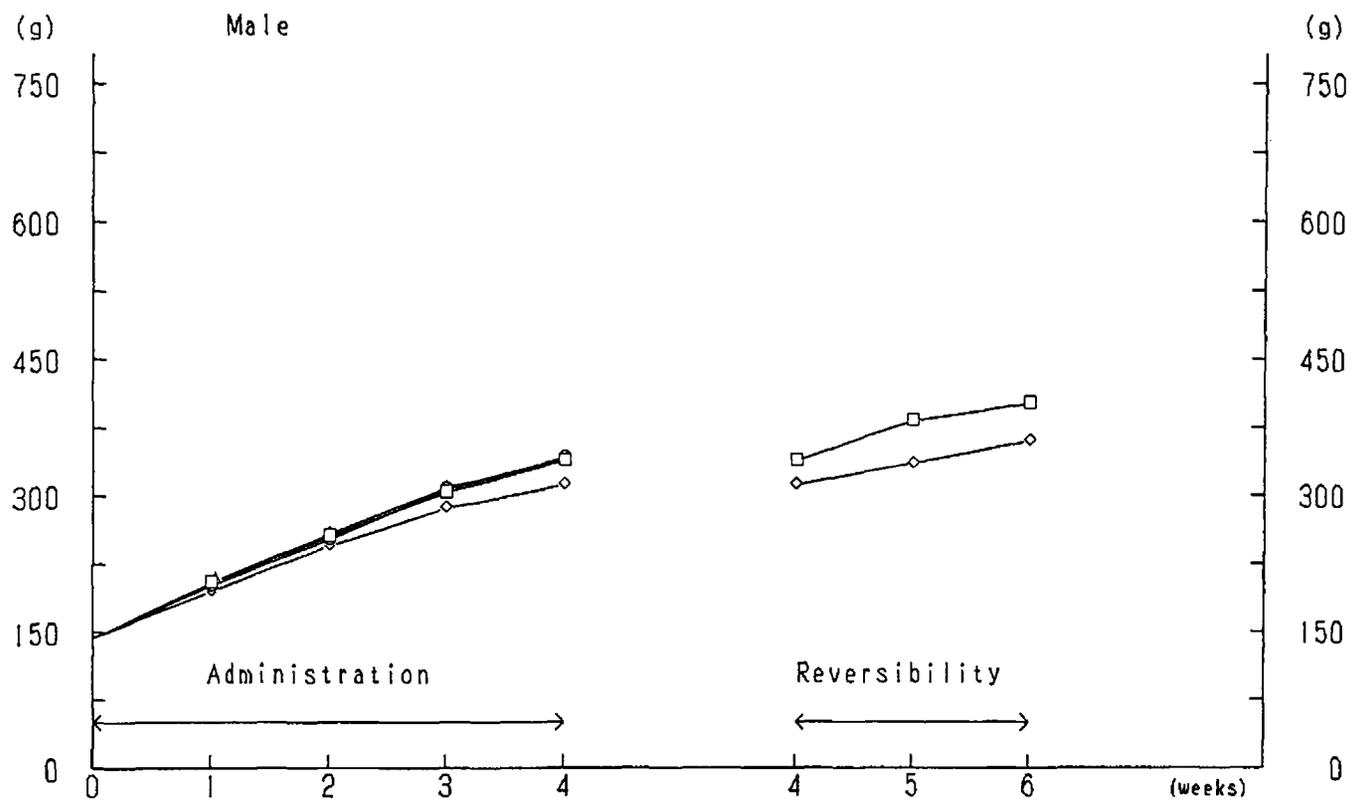
Sex: Female

Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment				Total (1 → 4)
		1	2	3	4	
normal/Number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	30	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	60	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	120	10/10	0/10	0/10	0/10	0
dead	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	120	0	0	0	1	1
sacrificed	0	0	0	0	5	5
	30	0	0	0	5	5
	60	0	0	0	5	5
	120	0	0	0	5	5
piloerection	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	120	0	3	3	4	4
dirty hair	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	120	0	8	8	10	10
lacrimation	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	120	0	8	8	10	10
salivation	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0
	120	0	10	10	10	10

Table 2. -continued Clinical observation

Sex: Female

Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Total (5 → 6)
		5	6	
normal/Number per group	0	5/5	5/5	5
	120	4/4	4/4	4
sacrificed	0	0	5	5
	120	0	4	4



Exp. No. 2512(115-046)

Dose level (mg/kg)

- 0
- 30
- △— 60
- ◇— 120

Figure 2. Body weight

Table 3. Body weight

Exp. No. 2512 (115-046)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment				
		0	1	2	3	4
Male	0	144 ± 4	204 ± 7	256 ± 10	303 ± 16	338 ± 17
	30	144 ± 5	201 ± 10	253 ± 18	307 ± 17	342 ± 19
	60	144 ± 6	204 ± 9	259 ± 9	309 ± 11	340 ± 16
	120	144 ± 6	195 ± 10	245 ± 15	286 ± 18*	311 ± 19**
Female	0	123 ± 4	151 ± 9	172 ± 10	189 ± 12	208 ± 13
	30	123 ± 5	152 ± 3	174 ± 10	190 ± 10	206 ± 12
	60	123 ± 4	153 ± 5	172 ± 7	192 ± 12	206 ± 9
	120	123 ± 3	148 ± 8	166 ± 12	184 ± 15	201 ± 21

Mean ± S. D.

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

Sex	Dose level (mg/kg)	Gain (0 → 4)
Male	0	193 ± 16
	30	197 ± 16
	60	196 ± 13
	120	167 ± 18**
Female	0	85 ± 12
	30	83 ± 10
	60	83 ± 9
	120	78 ± 18

Mean ± S. D.

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

Table 3. -continued Body weight

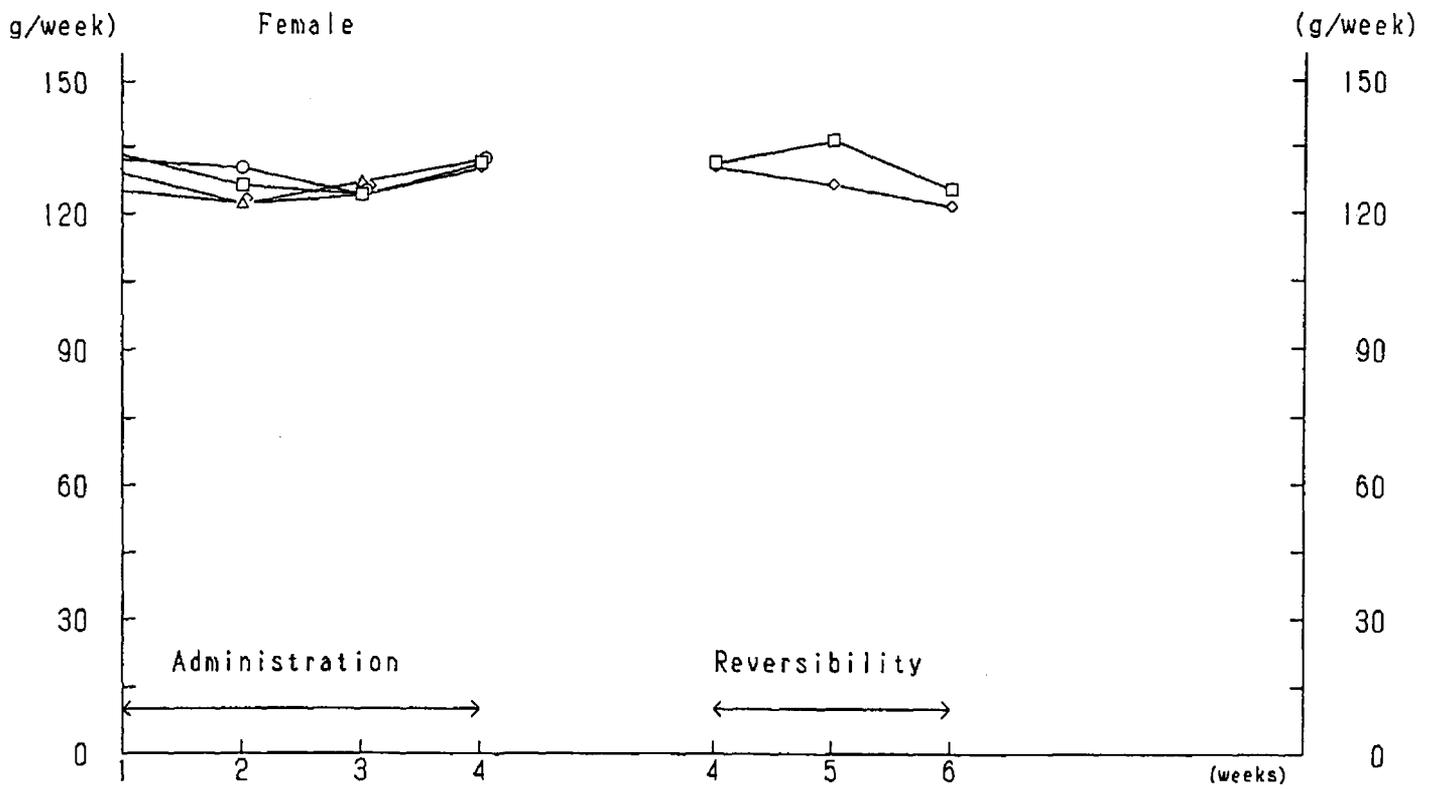
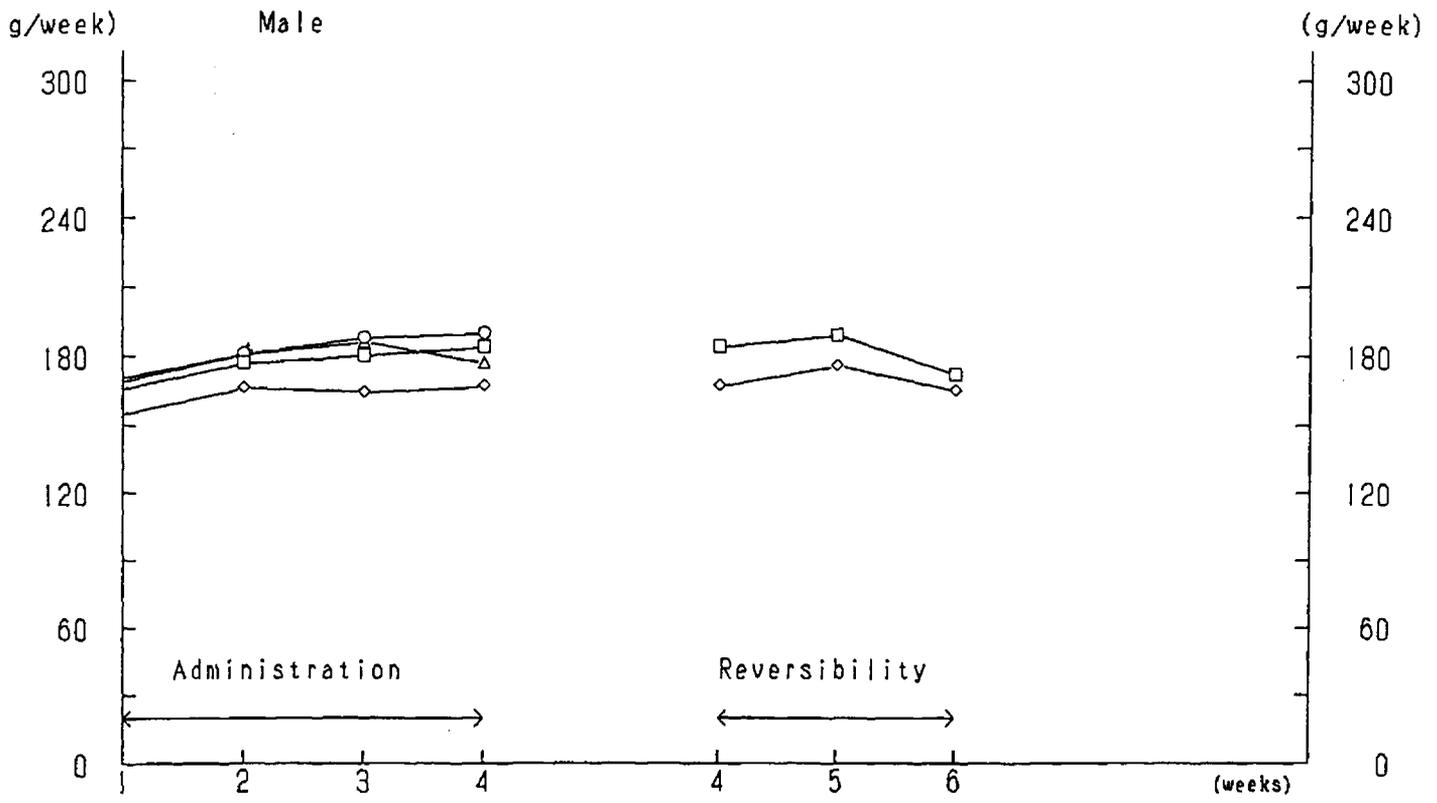
Exp. No. 2512 (115-046)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Gain (4 → 6)
		5	6	
Male	0	383 ± 13	403 ± 17	52 ± 12
	120	335 ± 29**	360 ± 33*	54 ± 11
Female	0	221 ± 11	231 ± 21	22 ± 9
	120	197 ± 14*	205 ± 19	20 ± 11

Mean ± S. D.

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



Exp. No. 2512(115-046)

Dose level (mg/kg)

- 0
- 30
- △— 60
- ◇— 120

Figure 3. Food consumption

Table 4. Food consumption

Exp. No. 2512 (115-046)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Total (0 → 4)
Male	0	166 ± 9	177 ± 8	180 ± 10	184 ± 14	707 ± 36
	30	169 ± 9	181 ± 6	188 ± 16	190 ± 10	728 ± 36
	60	171 ± 5	181 ± 6	186 ± 12	177 ± 8	715 ± 21
	120	155 ± 11*	166 ± 11**	164 ± 14**	167 ± 14**	651 ± 44**
Female	0	133 ± 10	126 ± 10	124 ± 8	131 ± 6	514 ± 29
	30	132 ± 8	130 ± 6	124 ± 2	131 ± 17	517 ± 25
	60	129 ± 7	122 ± 14	127 ± 11	132 ± 9	510 ± 37
	120	125 ± 13	122 ± 11	124 ± 10	130 ± 12	502 ± 36

Mean ± S. D.

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

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Total (5 → 6)
		5	6	
Male	0	189 ± 7	172 ± 13	361 ± 17
	120	176 ± 18	165 ± 14	341 ± 30
Female	0	136 ± 6	125 ± 12	262 ± 14
	120	126 ± 13	121 ± 14	247 ± 27

Mean ± S. D.

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

Table 5. Food efficiency

Exp. No. 2512 (115-046)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Mean (0 → 4)
Male	0	35.9 ± 3.2	29.6 ± 2.1N	26.1 ± 2.9	18.6 ± 1.9	27.3 ± 1.3
	30	33.4 ± 4.8	28.9 ± 5.6	28.9 ± 4.5	18.2 ± 1.0	27.2 ± 2.3
	60	34.8 ± 2.0	30.5 ± 1.5	27.0 ± 2.4	17.1 ± 2.7	27.3 ± 1.2
	120	32.5 ± 3.1	30.3 ± 2.3	24.4 ± 2.8	15.5 ± 2.6**	25.6 ± 2.0
Female	0	21.4 ± 6.3	16.4 ± 1.4N	13.8 ± 4.4	14.1 ± 4.2	16.5 ± 2.1N
	30	21.4 ± 2.4	17.5 ± 4.3	12.4 ± 7.6	12.2 ± 6.1	16.0 ± 2.0
	60	23.6 ± 4.0	15.7 ± 2.8	15.3 ± 2.5	10.5 ± 4.2	16.2 ± 0.7
	120	20.7 ± 5.3	14.3 ± 3.9	15.1 ± 5.8	11.6 ± 4.3	15.6 ± 3.3

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 5. -continued Food efficiency

Exp. No. 2512 (115-046)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Mean (5 → 6)
		5	6	
Male	0	16.8 ± 2.8	11.7 ± 3.1	14.3 ± 2.7
	120	16.0 ± 3.7	15.2 ± 2.8	15.7 ± 2.2
Female	0	9.2 ± 3.2	7.2 ± 8.8	8.5 ± 3.1
	120	9.4 ± 5.1	6.0 ± 6.0	7.7 ± 3.6

Mean ± S. D.

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

Table 6. Hematology

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	HCT (%)	HGB (g/dl)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	0	5	43.4 \pm 1.7	14.9 \pm 0.3	7.52 \pm 0.22	57.7 \pm 1.1	19.8 \pm 0.3	34.2 \pm 0.7
	30	5	43.2 \pm 2.0	15.1 \pm 0.5	7.28 \pm 0.38	59.4 \pm 1.1*	20.7 \pm 0.8*	34.8 \pm 1.5
	60	5	43.5 \pm 1.4	15.0 \pm 0.5	7.27 \pm 0.30	59.8 \pm 0.8**	20.7 \pm 0.3*	34.5 \pm 0.5
	120	5	45.8 \pm 1.4	16.1 \pm 0.3**	7.66 \pm 0.23	59.8 \pm 0.9**	21.0 \pm 0.6**	35.1 \pm 0.8
Female	0	4	43.0 \pm 1.3	15.3 \pm 0.5	7.49 \pm 0.33	57.4 \pm 1.1	20.4 \pm 0.2	35.6 \pm 0.5
	30	5	42.2 \pm 1.5	15.2 \pm 0.4	7.46 \pm 0.36	56.7 \pm 1.0	20.4 \pm 0.7	36.0 \pm 0.7
	60	5	42.6 \pm 1.3	15.1 \pm 0.3	7.36 \pm 0.17	57.9 \pm 1.0	20.5 \pm 0.5	35.4 \pm 0.7
	120	5	42.9 \pm 1.3	15.3 \pm 0.3	7.44 \pm 0.19	57.7 \pm 0.9	20.6 \pm 0.4	35.7 \pm 0.9

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

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Differential leukocyte counts (%)			EOSN	BASO	LUC
					NEUT	LYMPH	MONO			
Male	0	5	1074 \pm 66	9.9 \pm 1.8	12 \pm 3	85 \pm 3	1 \pm 1	1 \pm 0	0 \pm 0	1 \pm 0
	30	5	1161 \pm 132	13.9 \pm 2.2	9 \pm 3	87 \pm 4	2 \pm 1	1 \pm 1	0 \pm 1	1 \pm 0
	60	5	1082 \pm 98	12.6 \pm 1.7	9 \pm 3	89 \pm 3	1 \pm 1	1 \pm 0	0 \pm 0	1 \pm 0
	120	5	1101 \pm 156	10.5 \pm 3.6	11 \pm 3	86 \pm 2	2 \pm 0	1 \pm 0	0 \pm 0	1 \pm 0
Female	0	4	1114 \pm 43	6.5 \pm 2.8	12 \pm 2	84 \pm 2	1 \pm 1	2 \pm 1	0 \pm 0	1 \pm 1
	30	5	1139 \pm 57	5.9 \pm 2.2	13 \pm 4	83 \pm 4	2 \pm 1	2 \pm 0	0 \pm 0	1 \pm 0
	60	5	1069 \pm 90	6.3 \pm 2.8	11 \pm 2	84 \pm 4	2 \pm 1	2 \pm 2	0 \pm 0	1 \pm 0
	120	5	1065 \pm 112	7.3 \pm 2.5	13 \pm 5	82 \pm 6	2 \pm 1	2 \pm 1	0 \pm 0	1 \pm 0

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Reticulocyte (%)
Male	0	5	30 ± 2
	30	5	29 ± 8
	60	5	31 ± 5
	120	5	30 ± 6
Female	0	4	21 ± 7
	30	5	18 ± 6
	60	5	20 ± 3
	120	5	19 ± 6

Mean ± S. D.

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	HCT (%)	HGB (g/dl)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	0	5	44.2 \pm 0.4	15.2 \pm 0.3	7.85 \pm 0.10	56.2 \pm 0.7	19.4 \pm 0.4	34.4 \pm 0.4
	120	5	43.1 \pm 1.0	15.1 \pm 0.4	7.47 \pm 0.07**	57.7 \pm 1.6	20.2 \pm 0.5*	35.0 \pm 1.0
Female	0	5	40.7 \pm 1.1	14.6 \pm 0.1N	7.32 \pm 0.18	55.6 \pm 0.9	19.9 \pm 0.5	35.8 \pm 0.9
	120	4	41.3 \pm 1.9	14.9 \pm 0.8	7.49 \pm 0.22	55.2 \pm 1.6	19.9 \pm 0.8	36.0 \pm 0.8

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

N: Non parametric analysis

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Differential leukocyte counts (%)			EOSN	BASO	LUC
					NEUT	LYMPH	MONO			
Male	0	5	1014 \pm 96	11.5 \pm 1.5	10 \pm 1N	85 \pm 1N	2 \pm 1	1 \pm 0	0 \pm 0	1 \pm 1
	120	5	1000 \pm 121	15.0 \pm 4.4	9 \pm 4	88 \pm 4	1 \pm 1	1 \pm 0	0 \pm 1	1 \pm 0
Female	0	5	994 \pm 79	5.5 \pm 1.9	18 \pm 5	79 \pm 5	2 \pm 0	1 \pm 1	0 \pm 0	1 \pm 0
	120	4	1187 \pm 107*	6.4 \pm 1.1	13 \pm 2	83 \pm 3	2 \pm 1	2 \pm 1	0 \pm 0	1 \pm 0

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

Table 7. Coagulation

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dl)
Male	0	5	13.8 ± 0.4	25.1 ± 1.5	255 ± 20
	30	5	13.5 ± 0.3	25.4 ± 1.1	258 ± 5
	60	5	13.6 ± 0.2	25.1 ± 1.5	266 ± 21
	120	5	13.7 ± 0.3	25.9 ± 1.9	244 ± 10
Female	0	4	13.9 ± 0.5	21.0 ± 0.4	223 ± 26
	30	5	13.9 ± 0.6	21.2 ± 1.2	214 ± 27
	60	5	13.8 ± 0.2	21.8 ± 1.4	207 ± 23
	120	5	14.0 ± 0.4	21.1 ± 1.6	213 ± 18

Mean ± S. D.

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

Table 7. -continued Coagulation

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dl)
Male	0	5	13.6 ± 0.4	25.9 ± 1.3	277 ± 21
	120	5	13.4 ± 0.3	23.8 ± 2.1	254 ± 15
Female	0	5	13.8 ± 0.5	19.8 ± 0.6	195 ± 9
	120	4	14.1 ± 0.5	19.7 ± 0.8	204 ± 19

Mean ± S. D.

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

Table 8. Blood chemistry

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	T. cholesterol (mg/dl)	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G
Male	0	5	11.8 ± 3.2	0.57 ± 0.09	47 ± 10	5.29 ± 0.26N	3.04 ± 0.15	1.35 ± 0.03N
	30	5	11.1 ± 0.7	0.56 ± 0.07	38 ± 11	5.32 ± 0.16	3.04 ± 0.13	1.33 ± 0.08
	60	5	11.7 ± 1.9	0.57 ± 0.09	46 ± 13	5.20 ± 0.04	2.96 ± 0.07	1.32 ± 0.09
	120	5	14.4 ± 2.4	0.63 ± 0.02	33 ± 12	5.36 ± 0.18	3.15 ± 0.11	1.43 ± 0.02
Female	0	4	13.7 ± 3.2	0.67 ± 0.06	45 ± 6	5.46 ± 0.06	3.26 ± 0.10	1.48 ± 0.08
	30	5	14.3 ± 2.5	0.58 ± 0.06	41 ± 6	5.34 ± 0.18	3.23 ± 0.16	1.54 ± 0.10
	60	5	14.9 ± 2.3	0.59 ± 0.06	46 ± 8	5.40 ± 0.33	3.27 ± 0.27	1.53 ± 0.08
	120	5	13.8 ± 1.3	0.55 ± 0.07	46 ± 12	5.29 ± 0.22	3.19 ± 0.18	1.52 ± 0.08

Mean ± S.D.

Significant difference from control group;

N: Non parametric analysis

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	Gamma-GTP (U/l)
Male	0	5	128 ± 9	42.1 ± 9.6	48 ± 1N	13 ± 2	163 ± 29	0.3 ± 0.2
	30	5	132 ± 15	55.9 ± 21.4	55 ± 4*	14 ± 2	166 ± 48	0.5 ± 0.4
	60	5	125 ± 10	44.4 ± 11.2	52 ± 8	12 ± 2	138 ± 21	0.5 ± 0.4
	120	5	115 ± 10	40.7 ± 8.8	56 ± 3*	14 ± 2	166 ± 19	0.6 ± 0.5
Female	0	4	105 ± 6	33.3 ± 5.8	57 ± 8	15 ± 2	132 ± 38	0.9 ± 0.2
	30	5	106 ± 12	30.5 ± 4.9	59 ± 11	16 ± 2	105 ± 34	1.1 ± 0.4
	60	5	105 ± 13	33.7 ± 8.2	53 ± 8	15 ± 2	109 ± 23	0.8 ± 0.4
	120	5	103 ± 15	28.2 ± 2.7	56 ± 10	16 ± 4	83 ± 22	0.9 ± 0.2

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	T. bilirubin (mg/dl)	Sodium (mmol/l)	Potassium (mmol/l)	Chloride (mmol/l)	Calcium (mg/dl)	I. phosphate (mg/dl)
Male	0	5	0.11 ± 0.02	144.1 ± 1.0	4.50 ± 0.31	107.2 ± 0.7	9.79 ± 0.35	7.81 ± 0.28
	30	5	0.10 ± 0.01	143.5 ± 0.7	4.61 ± 0.25	107.0 ± 1.6	9.82 ± 0.27	7.80 ± 0.65
	60	5	0.11 ± 0.02	144.7 ± 1.4	4.48 ± 0.24	107.9 ± 1.5	9.64 ± 0.28	7.61 ± 0.25
	120	5	0.11 ± 0.03	143.1 ± 1.4	4.74 ± 0.21	106.3 ± 0.7	9.63 ± 0.15	8.12 ± 0.58
Female	0	4	0.14 ± 0.02	143.6 ± 0.7	4.32 ± 0.25N	111.2 ± 1.4	9.74 ± 0.12N	6.75 ± 0.55
	30	5	0.15 ± 0.02	142.2 ± 1.6	4.50 ± 0.28	109.0 ± 0.7	9.64 ± 0.34	6.28 ± 0.48
	60	5	0.16 ± 0.05	142.5 ± 1.4	4.91 ± 1.22	109.2 ± 1.9	10.02 ± 0.49	7.34 ± 0.83
	120	5	0.14 ± 0.03	141.4 ± 1.1	4.57 ± 0.37	108.9 ± 1.8	9.77 ± 0.13	6.96 ± 0.59

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	T. cholesterol (mg/dl)	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G
Male	0	5	10.8 ± 1.6	0.65 ± 0.10	33 ± 11	5.43 ± 0.21	3.05 ± 0.12	1.29 ± 0.04
	120	5	12.7 ± 2.5	0.63 ± 0.08	35 ± 13	5.44 ± 0.27	3.12 ± 0.13	1.35 ± 0.07
Female	0	5	13.6 ± 2.9	0.65 ± 0.03	42 ± 18	5.83 ± 0.28	3.40 ± 0.24	1.39 ± 0.08
	120	4	15.1 ± 2.4	0.63 ± 0.10	45 ± 17	5.44 ± 0.15*	3.16 ± 0.18	1.39 ± 0.12

Mean ± S. D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	Gamma-GTP (U/l)
Male	0	5	146 ± 22	62.5 ± 19.2N	40 ± 4	14 ± 3	136 ± 30	0.8 ± 0.4
	120	5	139 ± 25	52.1 ± 4.3	45 ± 7	14 ± 2	138 ± 17	0.9 ± 0.2
Female	0	5	114 ± 15	49.8 ± 20.2	46 ± 10	13 ± 1	73 ± 27	1.1 ± 0.6
	120	4	103 ± 16	38.3 ± 8.8	47 ± 5	13 ± 3	89 ± 24	1.0 ± 0.4

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	T. bilirubin (mg/dl)	Sodium (mmol/l)	Potassium (mmol/l)	Chloride (mmol/l)	Calcium (mg/dl)	I. phosphate (mg/dl)
Male	0	5	0.11 ± 0.01	142.5 ± 0.7	4.01 ± 0.13	108.2 ± 1.3	9.70 ± 0.26	7.36 ± 0.51
	120	5	0.11 ± 0.02	141.5 ± 1.1	4.22 ± 0.27	107.1 ± 1.6	9.77 ± 0.31	7.80 ± 0.50
Female	0	5	0.16 ± 0.05	141.3 ± 1.3	4.00 ± 0.53	107.9 ± 2.7	9.94 ± 0.40	6.15 ± 0.80
	120	4	0.15 ± 0.05	140.9 ± 1.1	4.29 ± 0.25	110.4 ± 1.7	9.60 ± 0.31	5.94 ± 0.91

Mean ± S. D.

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

Table 9. Urinalysis

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (ml)	Specific Gravity
Male	0	5	21 ± 10N	1.042 ± 0.016
	30	5	16 ± 3	1.055 ± 0.011
	60	5	19 ± 8	1.040 ± 0.017
	120	5	18 ± 3	1.043 ± 0.006
Female	0	4	15 ± 9N	1.056 ± 0.022
	30	5	9 ± 2	1.063 ± 0.007
	60	5	11 ± 6	1.070 ± 0.019
	120	5	20 ± 12	1.044 ± 0.027

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											Turbidity		pH										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Clear	Muddy	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9		
Male	0	5	5											5												
	30	5	5											5												
	60	5	5											5												
	120	5	5											5												
Female	0	4	4											4												
	30	5	5											5												
	60	5	5											5												
	120	5	5											5												

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Occult Blood					Ketones						Glucose (g/dl)				
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥1.0
Male	0	5	5				2	1	2									5
	30	5	5				1	1	3									5
	60	5	5				2	1	2									5
	120	5	5				5											5
Female	0	4	4				1	2	1									4
	30	5	5				2	3										5
	60	5	5				1	4										5
	120	5	4	1			5											5

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Protein(mg/dl)			Bilirubin				Urobilinogen(E. U. /dl)						
			-	+/-	≥ 300	-	1+	2+	3+	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥ 12	
Male	0	5		2	1	2	5					2	3			
	30	5		1	3	1	5					1	4			
	60	5		4		1	5					2	3			
	120	5	1	4			5					5				
Female	0	4	1		3		4					1	3			
	30	5		4	1		5						5			
	60	5		1	3	1	4	1					5			
	120	5	1	3	1		5					3	2			

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes			Leukocytes			Epith. Cells			Casts		Fat glob.		M. threads		others	
			-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	+	-	+	-
Male	0	5	5			5			5			5		5		5		1	4
	30	5	5			5			5			4	1	5		5			5
	60	5	5			5			5			5		5		5		1	4
	120	5	5			5			5			5		5		5			5
Female	0	4	4			4			4			4		4		4		1	3
	30	5	3	2		5			4	1		4	1	5		5			5
	60	5	5			5			5			5		5		5			5
	120	5	5			5			4	1		5		5		5			5

others : Crystals

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (ml)	Specific Gravity
Male	0	5	16 ± 4	1.037 ± 0.011
	120	5	18 ± 6	1.037 ± 0.021
Female	0	5	16 ± 3	1.049 ± 0.014
	120	4	17 ± 10	1.041 ± 0.016

Mean ± S. D.

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											Turbidity		pH								
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Clear	Muddy	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9
Male	0	5	5											5						1	1			3
	120	5	5											5							2	2		1
Female	0	5	5											5						1	1	2	1	
	120	4	4											4								2	2	

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Occult Blood			Ketones			Glucose (g/dl)											
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥1.0		
Male	0	5	3	1	1	1	4													
	120	5	5			2	3													
Female	0	5	5			4	1													
	120	4	4			2	2													

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Protein(mg/dl)				Bilirubin				Urobilinogen(E. U. /dl)							
			-	+/-	30	100	≥300	-	1+	2+	3+	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥12	
Male	0	5			3	2			5				4	1				
	120	5			4	1			5				4	1				
Female	0	5			3	2			5						5			
	120	4		2	2				4				2	2				

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes			Leukocytes			Epith. Cells			Casts		Fat glob.		M. threads		others	
			-	1+	2+ 3+	-	1+	2+ 3+	-	1+	2+ 3+	-	+	-	+	-	+	-	+
Male	0	5	5			5			5			5			5				5
	120	5	5			5			5			5			4	1			2 3
Female	0	5	5			5			5			5			5				5
	120	4	4			4			4			4			4				4

others : Crystals

Table 10. Organ weight

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)
Male	0	5	324 ± 11	2.03 ± 0.06	9.26 ± 0.73	2.48 ± 0.17	0.51 ± 0.06
	30	5	342 ± 19	2.12 ± 0.05*	10.37 ± 1.24	2.84 ± 0.27*	0.67 ± 0.07*
	60	5	340 ± 16	2.13 ± 0.07*	10.04 ± 0.97	2.81 ± 0.19*	0.66 ± 0.13*
	120	5	316 ± 16	2.02 ± 0.05	8.55 ± 0.53	2.47 ± 0.08	0.44 ± 0.10
Female	0	5	207 ± 13	1.90 ± 0.07	5.93 ± 0.30	1.62 ± 0.11	0.39 ± 0.03
	30	5	206 ± 12	1.89 ± 0.02	5.84 ± 0.35	1.71 ± 0.05	0.38 ± 0.03
	60	5	206 ± 9	1.88 ± 0.05	5.91 ± 0.66	1.59 ± 0.08	0.39 ± 0.09
	120	5	213 ± 19	1.89 ± 0.07	6.22 ± 0.39	1.74 ± 0.15	0.37 ± 0.05

Mean ± S. D.

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

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)	Thymus (mg)
Male	0	5	46 ± 7	2.91 ± 0.12		567 ± 133N
	30	5	53 ± 9	2.83 ± 0.17		675 ± 19
	60	5	48 ± 4	2.88 ± 0.15		740 ± 80*
	120	5	53 ± 5	2.82 ± 0.19		564 ± 47
Female	0	5	58 ± 5		74 ± 9	403 ± 93
	30	5	61 ± 6		81 ± 8	430 ± 56
	60	5	58 ± 10		80 ± 13	458 ± 53
	120	5	60 ± 6		81 ± 8	381 ± 93

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)
Male	0	5	403 ± 17	2.10 ± 0.07	11.42 ± 1.12	2.89 ± 0.37	0.64 ± 0.08
	120	5	360 ± 33*	2.05 ± 0.15	9.94 ± 1.42	2.62 ± 0.27	0.61 ± 0.09
Female	0	5	231 ± 21	1.97 ± 0.06	6.14 ± 0.67	1.70 ± 0.06	0.44 ± 0.07
	120	4	205 ± 19	1.94 ± 0.05	5.35 ± 0.46	1.56 ± 0.14	0.38 ± 0.05

Mean ± S.D.

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

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)	Thymus (mg)
Male	0	5	60 ± 14	3.08 ± 0.25		444 ± 104
	120	5	54 ± 5	2.79 ± 0.19		511 ± 76
Female	0	5	64 ± 5		78 ± 4	408 ± 90
	120	4	67 ± 6		71 ± 9	326 ± 51

Mean ± S. D.

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

Table 11. Organ weight per body weight

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidneys (%)	Spleen (%)
Male	0	5	324 ± 11	0.629 ± 0.035	2.857 ± 0.157N	0.767 ± 0.049	0.157 ± 0.014
	30	5	342 ± 19	0.621 ± 0.029	3.032 ± 0.290	0.833 ± 0.078	0.197 ± 0.028
	60	5	340 ± 16	0.627 ± 0.030	2.955 ± 0.239	0.826 ± 0.050	0.194 ± 0.038
	120	5	316 ± 16	0.639 ± 0.029	2.706 ± 0.046	0.783 ± 0.036	0.139 ± 0.027
Female	0	5	207 ± 13	0.920 ± 0.045	2.896 ± 0.103	0.791 ± 0.083	0.191 ± 0.019
	30	5	206 ± 12	0.922 ± 0.061	2.842 ± 0.197	0.834 ± 0.075	0.186 ± 0.014
	60	5	206 ± 9	0.915 ± 0.058	2.870 ± 0.206	0.771 ± 0.018	0.189 ± 0.035
	120	5	213 ± 19	0.887 ± 0.056	2.927 ± 0.270	0.822 ± 0.100	0.171 ± 0.017

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)	Thymus (%)
Male	0	5	0.014 ± 0.002N	0.899 ± 0.039		0.175 ± 0.042N
	30	5	0.016 ± 0.003	0.831 ± 0.082		0.198 ± 0.008
	60	5	0.014 ± 0.001	0.849 ± 0.066		0.218 ± 0.020*
	120	5	0.017 ± 0.001	0.896 ± 0.090		0.179 ± 0.015
Female	0	5	0.028 ± 0.002		0.036 ± 0.004	0.195 ± 0.043
	30	5	0.030 ± 0.005		0.040 ± 0.003	0.210 ± 0.031
	60	5	0.028 ± 0.004		0.039 ± 0.005	0.223 ± 0.022
	120	5	0.028 ± 0.003		0.038 ± 0.006	0.179 ± 0.045

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidneys (%)	Spleen (%)
Male	0	5	403 ± 17	0.522 ± 0.015	2.828 ± 0.182	0.719 ± 0.105	0.157 ± 0.015
	120	5	360 ± 33*	0.570 ± 0.028**	2.754 ± 0.218	0.730 ± 0.062	0.170 ± 0.017
Female	0	5	231 ± 21	0.859 ± 0.102	2.661 ± 0.201	0.742 ± 0.066	0.191 ± 0.023
	120	4	205 ± 19	0.952 ± 0.079	2.615 ± 0.150	0.764 ± 0.035	0.186 ± 0.018

Mean ± S. D.

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

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 2512 (115-046)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)	Thymus (%)
Male	0	5	0.015 ± 0.003	0.764 ± 0.049		0.111 ± 0.029
	120	5	0.015 ± 0.001	0.779 ± 0.060		0.142 ± 0.016
Female	0	5	0.028 ± 0.003		0.034 ± 0.002	0.176 ± 0.030
	120	4	0.033 ± 0.006		0.035 ± 0.004	0.160 ± 0.026

Mean ± S.D.

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

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

Exp. No. 2512 (115-046)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	30	60	120
No. of animals necropsied	5	5	5	5
Organ Findings				
CARDIOVASCULAR SYSTEM				
heart				
white patch/zone	0	0	1	0
RESPIRATORY SYSTEM				
lung				
black patch/zone	0	0	1	0
colored patch/zone	1	0	0	1
red patch/zone	1	1	1	2
DIGESTIVE SYSTEM				
liver				
colored patch/zone	0	0	1	0
diaphragmatic hernia	0	0	0	1
white patch/zone	0	0	0	1
ENDOCRINE SYSTEM				
pituitary gland				
cyst	0	1	0	0

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

Exp. No. 2512 (115-046)

Sex: Female

Dose level ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	0	30	60	120
No. of animals necropsied	5	5	5	5
Organ _____ Findings _____				
CARDIOVASCULAR SYSTEM				
heart				
black patch/zone	0	1	0	0
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen				
enlarged	1	0	0	0
lymph node				
enlarged	1	0	0	0
thymus				
red patch/zone	2	1	0	0
RESPIRATORY SYSTEM				
lung				
black patch/zone	1	0	0	0
colored patch/zone	1	0	0	0
red patch/zone	0	0	0	2
DIGESTIVE SYSTEM				
liver				
enlarged	1	0	0	0
granular	1	0	0	0
pale	1	0	0	0
choledochus				
dilated lumen	1	0	0	0
URINARY SYSTEM				
kidney				
cyst	1	0	0	0
dilated pelvis	0	0	0	1
enlarged	1	0	0	0
pale	1	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM				
ovary				
cyst	0	0	2	0
uterus				
dilated lumen	1	0	0	0
ENDOCRINE SYSTEM				
pituitary gland				
cyst	1	0	0	0

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

Exp. No. 2512 (115-046)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	30	60	120
No. of animals necropsied	5	0	0	5
Organ Findings				
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen deformed	0	-	-	1
URINARY SYSTEM				
kidney white patch/zone	1	-	-	0
ENDOCRINE SYSTEM				
adrenal gland enlarged	1	-	-	0

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

Exp. No. 2512 (115-046)

Sex: Female

Organ	Dose level (mg/kg)	No. of animals necropsied	Findings			
	0	5		30	60	120
				0	0	4
RESPIRATORY SYSTEM						
lung						
colored patch/zone	0			-	-	1

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

Exp. No. 2512 (115-046)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0			30			60			120		
No. of animals necropsied	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
Organ Findings	D	M	D&M	D	M	D&M	D	M	D&M	D	M	D&M
DIGESTIVE SYSTEM												
small intestine												
autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
large intestine												
autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1
NERVOUS SYSTEM												
brain												
autolysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1

-: Not applicable.

Table 14. Summary of histological findings (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2512 (115-046)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0			30			60			120		
No. of animals sacrificed at 4 week	5			5			5			5		
No. of animals necropsied	5			5			5			5		
No. of animals examined histologically	5			0			0			5		
Organ	Findings			1 2 3			1 2 3			1 2 3		
DIGESTIVE SYSTEM												
liver	(5)			(0)			(0)			(5)		
fatty change, peripheral	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
granulation	4	0	0	-	-	-	-	-	-	4	0	0
infiltration/cellular	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
hepatodiaphragmatic nodule	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
URINARY SYSTEM												
kidney	(5)			(0)			(0)			(5)		
basophilic change	3	0	0	-	-	-	-	-	-	4	0	0
deposit of calcium	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
eosinophilic body	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
infiltration/cellular	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
MUSCULOSKELETAL SYSTEM												
bone	(5)			(0)			(0)			(5)		
osteosclerosis	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 14. -continued Summary of histological findings (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2512 (115-046)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0			30			60			120		
No. of animals sacrificed at 4 week	5			5			5			5		
No. of animals necropsied	5			5			5			5		
No. of animals examined histologically	5			0			0			5		
Organ	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM												
bone marrow	(5)			(0)			(0)			(5)		
granulopoiesis, increased	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
spleen	(5)			(0)			(0)			(5)		
capsulitis	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
hematopoiesis, increased	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
DIGESTIVE SYSTEM												
liver	(5)			(0)			(0)			(5)		
bile duct dilatation	0	0	1	-	-	-	-	-	-	0	0	0
cytological alteration	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
fatty change	1	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
fatty change, peripheral	1	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
necrosis	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
swelling of liver cells	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
cholangitis	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
granulation	2	0	0	-	-	-	-	-	-	4	0	0
bile duct hyperplasia	0	0	1	-	-	-	-	-	-	0	0	0
extramedullary hematopoiesis	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
URINARY SYSTEM												
kidney	(5)			(0)			(0)			(5)		
edema	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
basophilic change	2	0	0	-	-	-	-	-	-	3	0	0
cyst	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
hydronephrosis	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
tubular dilatation	0	1	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
lymphocytic infiltration	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
fibrosis	1	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
ENDOCRINE SYSTEM												
adrenal gland	(5)			(0)			(0)			(5)		
vacuolic change	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

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

Exp. No. 2512 (115-046)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0			30			60			120					
No. of animals dead or moribund	0			0			0			1					
No. of animals necropsied	0			0			0			1					
No. of animals examined histologically	0			0			0			1					
Organ	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
HEMATOPOIETIC SYSTEM															
bone marrow												(1)			
angiectasis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM															
liver												(1)			
eosinophilic body	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
swelling of liver cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
granulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
ENDOCRINE SYSTEM															
adrenal gland												(1)			
hyperplasia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.