1,4-ジメチル-2- (1-フェニルエチル)ベンゼンの
ラットにおける単回投与毒性試験

－最終報告書－

2001 年 5 月 24 日

試験委託者： 厚生省生活衛生局
東京都千代田区霞ヶ関 1-2-2(〒100-0013)

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

目 次

頁

要約	.....	1
緒言	.....	2
試験材料及び方法	.....	2
試験成績	.....	5
考察	.....	6

Fig. 1	Body weight changes in rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene	8
Table 1	Mortality and approximate lethal dose in rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene	9
Table 2	Clinical signs in male rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene	10
Table 3	Clinical signs in female rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene	11
Table 4	Body weights in rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene	12
Table 5	Necropsy findings in rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene	13
Table 6	Histopathological findings in rats found dead after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene	15

要　　約

1群雌雄各5匹のCrj:CD(SD)IGSのラットに，1,4-ジメチル-2-(1-フェニルエチル)ベンゼンを0(対照)，500，1000及び2000mg/kgの用量で1回経口投与し，その急性期の毒性徴候及び概略の致死量について検討し，以下の結果を得た．

1. 死亡は，2000 mg/kg群の雄1例，並びに2000 mg/kg群の雌2例が認められた．

2. 一般状態の観察では，投与日に各群で異常は認められなかったが，投与後1日に2000 mg/kg群の雌1例で緩徐呼吸及び横臥姿勢が認められて死亡した．また，投与後1日から2000 mg/kg群の雌雄で肛門周囲の汚れ及び自発運動の低下が認められ，このうち投与後2日に雌雄各1例が死亡した．生存例における肛門周囲の汚れは投与後3日まで，自発運動の低下は投与後5日までに回復した．

3. 体重では，1000 mg/kg群の雌雄で増加抑制，2000 mg/kg群の雌雄で減少又は増加抑制が認められた．1000 mg/kg群の雌雄で投与後3日，2000 mg/kg群の雌雄で投与後5日から順調な体重増加が認められ，回復性が確認された．

4. 病理学的検査では，生存例で各器官に肉眼的異常は認められなかった．死亡した2000 mg/kg群の雄1例では，腎臓で肉眼的に灰白色点，組織学的に尿細管に顆粒円柱，蛋白円柱及び血液の貯留，並びに近位尿細管上皮に軽度の硝子滴の沈着が認められ，胸腺で肉眼的に暗赤色点，組織学的に軽度の出血及び皮質のリンパ球壊死が認められた．更に，膀胱では，肉眼的に暗赤色尿の貯留がみられたが，組織学的に異常は認められなかった．また，死亡した2000 mg/kg群の雌1例では，肺で肉眼的に暗赤色化，組織学的に軽度の水腫が認められた．

緒　　言

1,4-ジメチル-2-(1-フェニルエチル)ベンゼンの安全性に関する毒性試験の一環として，Crj:CD(SD)IGS の雌雄ラットに 1 回経口投与し，その急性期の毒性徴候及び概略の致死量について検討したので報告する．

試験材料及び方法

1. 被験物質及び媒体

より提供された 1,4-ジメチル-2-(1-フェニルエチル)ベンゼン［純度 99.0 mass%（ガスクロマトグラフィー法），ロット番号　　］を被験物質として使用した(添付資料 1)．本被験物質は，無色透明な液体であり，試験実施期間中の安定性については，パナファーム・ラボラトリーズで保存中の被験物質を上記の提供先にて分析することにより確認する(添付資料 2)．媒体にはオリーブ油(和光純薬工業株式会社，ロット番号 SER4844)を使用した．なお，被験物質及び媒体は被験物質室の保管庫内に室温で保存した．

2. 使用動物及び飼育条件

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 23 匹購入し，6 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及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 20 匹を選んで 6 週齢で試験に使用した。投与日の体重は，雄が 162.7～180.8 g，雌が 131.6～146.8 g であった．動物は，温度 24±2℃(許容範囲 21～27℃)，湿度 55±10%(許容範囲 35～75%)，照明 12 時間(午前 7 時～午後 7 時)及び換気回数 13～15 回/時に設定したバリアーシステムA区域内の飼育室 07 番で床敷(ホワイトフレーク，日本チャールス・リバー株式会社) を入れたポリカーボネイト製ケージ(W265×H185×D425 mm) に，1 ケージ当たり 2～3 匹ずつ収容して飼育した．なお，温度の実測値は最高 26℃，最低 23℃，湿度の実測値は最高 58%，最低 50%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)した井戸水を給水瓶によりそれぞれ自由に摂取させた．飼料については財団法人日本食品分析センターにて，また，飲水については株式会社鶴城 南九科研センターにて分析を行い，いずれも許容基準に適合していることを確認した．床敷及び飼育器材は高圧

蒸気滅菌したものを使用し，ケージ及び給水瓶は週 2 回の頻度で，ケージ蓋及びケージ架台は群分け時に 1 回交換した．また，飼育室は毎日清掃し，消毒薬を浸したモップで清拭した．

3. 試験群構成，投与量設定の根拠及び群分け

試験群構成を下表に示した．

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (w/v%)	投与容量 (mL/kg)	性別	動物数	動物番号
対照群	0	0	10	♂	5	1~5
				♀	5	51~55
低用量群	500	5	10	♂	5	6~10
				♀	5	56~60
中間用量群	1000	10	10	♂	5	11~15
				♀	5	61~65
高用量群	2000	20	10	♂	5	16~20
				♀	5	66~70

投与量は，ラットを用いた予備試験[試験番号 20016(GLP 非適用)]の結果から設定した．すなわち，1 群雌雄各 2 ないし 3 匹の動物に 1000 及び 2000 mg/kg の被験物質を経口投与した結果，2000 mg/kg 群では自発運動の低下，緩徐呼吸などがみられ，雌雄とも 3 例中 1 例が死亡した．1000 mg/kg 群の雌雄では一般状態に異常は認められず，死亡もみられなかった．従って，本試験では明らかな毒性が示されると予想される 2000 mg/kg を高用量とし，以下公比 2 で除した 1000 及び 500 mg/kg をそれぞれ中間用量及び低用量に設定した．試験群は，上記 3 用量に媒体のみを投与する対照群を加えて計 4 群とし，1 群当たりの動物数は，各群とも雌雄各 5 匹とした．

群分けは，投与前日に当日の体重を基に層別連続無作為化法で行い，群分け後の動物には油性フェルトペンによる尾の番号付け及び耳パンチにより個体識別した．また，各ケージには試験番号，動物番号，投与量及び性別を表示したラベルを付けて識別した．また，群分け後の残余動物は，試験から除外した．

4. 投与経路及び投与方法

投与経路は，OECD 毒性試験ガイドラインで指定されていること，また，予想されるヒトへの曝露経路の一つであることから経口とし，約 18 時間絶食させた動物に胃管を用いて 1 回強制投与した．投与容量は 10 mL/kg とし，各動物の投与液量は投与日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．

5. 被験物質と媒体との混合物調製法

被験物質の必要量をオリーブ油に溶解し，5，10 及び 20 w/v％溶液を調製した．調製は投与 4 日前に行った．なお，本調製法による 0.25 及び 20 w/v％オリーブ油溶液は，室温で 1 日間，冷蔵で 8 日間安定である(添付資料 3)．また，調製した各投与液については被験物質の濃度を測定し，設定濃度の許容範囲(±10％以内)にあることを確認した(添付資料 4)．

6. 観察及び検査

1) 一般状態観察及び体重測定

観察期間は投与後 14 日間とし，この間に一般状態の観察及び生死の確認を投与日(0 日)は投与後 6 時間まで経時的に，投与後 1 日から投与後 14 日までは毎日午前及び午後の 1 日 2 回観察するとともに，体重を投与日の投与前，並びに投与後 1，3，5，7，10 及び 14 日に測定した．

2) 病理学的検査

観察期間中に死亡した動物は発見後速やかに，また，観察期間終了後の生存動物はエーテル麻酔下に放血致死させたのち剖検した．肉眼的に異常が認められた 2000 mg/kg 群の雄(動物 No.18)の胸腺，腎臓及び膀胱，並びに雌(動物 No.66)の肺を摘出し，10%中性緩衝ホリマリン溶液に固定するとともに，常法に従ってパラフィン切片を作製し，ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施して光学顕微鏡下で観察した．

7. 統計学的処理方法

体重は，各群ごとに平均値と標準偏差を求めた．なお，有意差検定は行わなかった．

試 験 成 績

1. 死亡の発生

死亡の発生状況を Table 1 に示した.

投与後 1 日に 2000 mg/kg 群の雌 1 例，投与後 2 日に同群の雄 1 例及び雌 1 例が死亡した.

2. 一般状態

一般状態の観察結果を Table 2，3 及び Appendix 1，2 に示した.

投与日の投与後 6 時間までの観察で各群に異常は認められなかったが，投与後 1 日に 2000 mg/kg 群の雌 1 例で緩徐呼吸及び横臥姿勢が認められて死亡した. また，投与後 1 日から 2000 mg/kg 群の雄全例及び雌 1 例で肛門周囲の汚れ，雄全例及び雌 2 例で自発運動の低下が認められ，これらのうち投与後 2 日の午前中の観察時に雌雄各 1 例の死亡を発見した. 生存例における肛門周囲の汚れは遅くとも投与後 3 日，自発運動の低下は遅くとも投与後 5 日までに回復した.

500 及び 1000 mg/kg 群の雌雄では，観察期間を通して一般状態に異常は認められなかった.

3. 体重

体重の推移を Fig.1，Table 4 及び Appendix 3，4 に示した.

1000 mg/kg 群の雌雄で投与後 1 日に増加抑制，2000 mg/kg 群の雌雄で投与後 3 日まで減少又は増加抑制が認められたが，1000 mg/kg 群の雌雄で投与後 3 日，2000 mg/kg 群の雌雄で投与後 5 日から順調な体重増加が認められた.

500 mg/kg 群の雌雄では，観察期間を通して対照群とほぼ同様な推移を示した.

4. 剖検

剖検の結果を Table 5 及び Appendix 5，6 に示した.

死亡例では，2000 mg/kg 群の雄 1 例(動物 No.18)において，腎臓の灰白色点，膀胱に暗赤色尿の貯留及び胸腺の暗赤色点がみられ，雌 1 例(動物 No.66)に肺の暗赤色化が認められた. 同群の別の雌 1 例(動物 No.67)に肉眼的異常は認められなかった.

生存例では，対照群及び被験物質各群のいずれの動物においても肉眼的異常は認められなかった.

5. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を Table 6 及び Appendix 7 に示した.

死亡した 2000 mg/kg 群の雄 1 例(動物 No.18)では，肉眼的に灰白色点がみられた腎臓で尿細管に軽度の顆粒円柱，蛋白円柱及び血液の貯留，並びに近位尿細管上皮に軽度の硝子滴の沈着が認められた (Photo 1). 肉眼的に暗赤色尿の貯留がみられた膀胱では，組織学的に異常は認められなかった．更に，肉眼的に暗赤色点がみられた胸腺で軽度の出血及び皮質のリンパ球壊死が認められた．また，死亡した 2000 mg/kg 群の雌 1 例(動物 No.66)では，肉眼的に暗赤色化がみられた肺で軽度の水腫が認められた.

考　　察

1,4-ジメチル-2-(1-フェニルエチル)ベンゼンの安全性に関する毒性試験の一環として，Crj:CD(SD)IGS の雌雄ラットに 1 回経口投与し，その急性期の毒性徴候及び概略の致死量について検討した．投与量は 0 (対照)，500，1000 及び 2000 mg/kg とした.

投与日の投与後 6 時間までの一般状態の観察で各群の雌雄に異常は認められなかったが，投与後 1 日に 2000 mg/kg 群の雌 1 例で緩徐呼吸及び横臥姿勢が認められて死亡した．また，投与後 1 日から 2000 mg/kg 群の雌雄で肛門周囲の汚れ及び自発運動の低下が認められ，このうち投与後 2 日に雌雄各 1 例が死亡した．一方，生存例における前述の症状は遅くとも投与後 5 日までに回復した.

体重では，1000 mg/kg 群の雌雄で投与後 1 日に増加抑制，2000 mg/kg 群の雌雄で投与後 3 日まで減少又は増加抑制が認められたが，1000 mg/kg 群の雌雄で投与後 3 日，2000 mg/kg 群の雌雄で投与後 5 日から順調な体重増加が認められた.

病理学的検査では，生存例で各器官に肉眼的異常は認められなかった．死亡した 2000 mg/kg 群の雄 1 例(動物 No.18)では，腎臓で肉眼的に灰白色点，組織学的には尿細管に軽度の顆粒円柱，蛋白円柱及び血液の貯留，並びに近位尿細管上皮に軽度の硝子滴の沈着がみられ，被験物質投与による腎臓への影響が認められた．これらの変化に加えて，膀胱で肉眼的に暗赤色尿の貯留が認められたが，組織学的には異常が認められず，尿管に出血を示唆するような肉眼的変化が認められていないことから，暗赤色尿の貯留は前述した腎臓の器質的な変化に関連したものと考えられた．そのほかに，2000 mg/kg 群の同雄 1 例(動物 No.18)で胸腺の暗赤色点（組織学的に出血及び皮質のリンパ球壊死）が認められ，死亡した同群の雌 1 例(動物 No.66)で肺の暗赤色化（組織的に軽度の

水腫）が認められた．これらの変化は，被験物質が直接的に及ぼした影響ではなく，投与後の一般状態の悪化あるいは死戦期に関連した変化であると推察された．

以上のように， 2000 mg/kg 群の雄 1 例並びに 2000 mg/kg 群の雌 2 例に死亡が認められた．また，被験物質投与に起因した変化として，1000 mg/kg 以上の群で体重の減少又は増加抑制，2000 mg/kg 群で一般状態及び腎臓への影響が認められた．

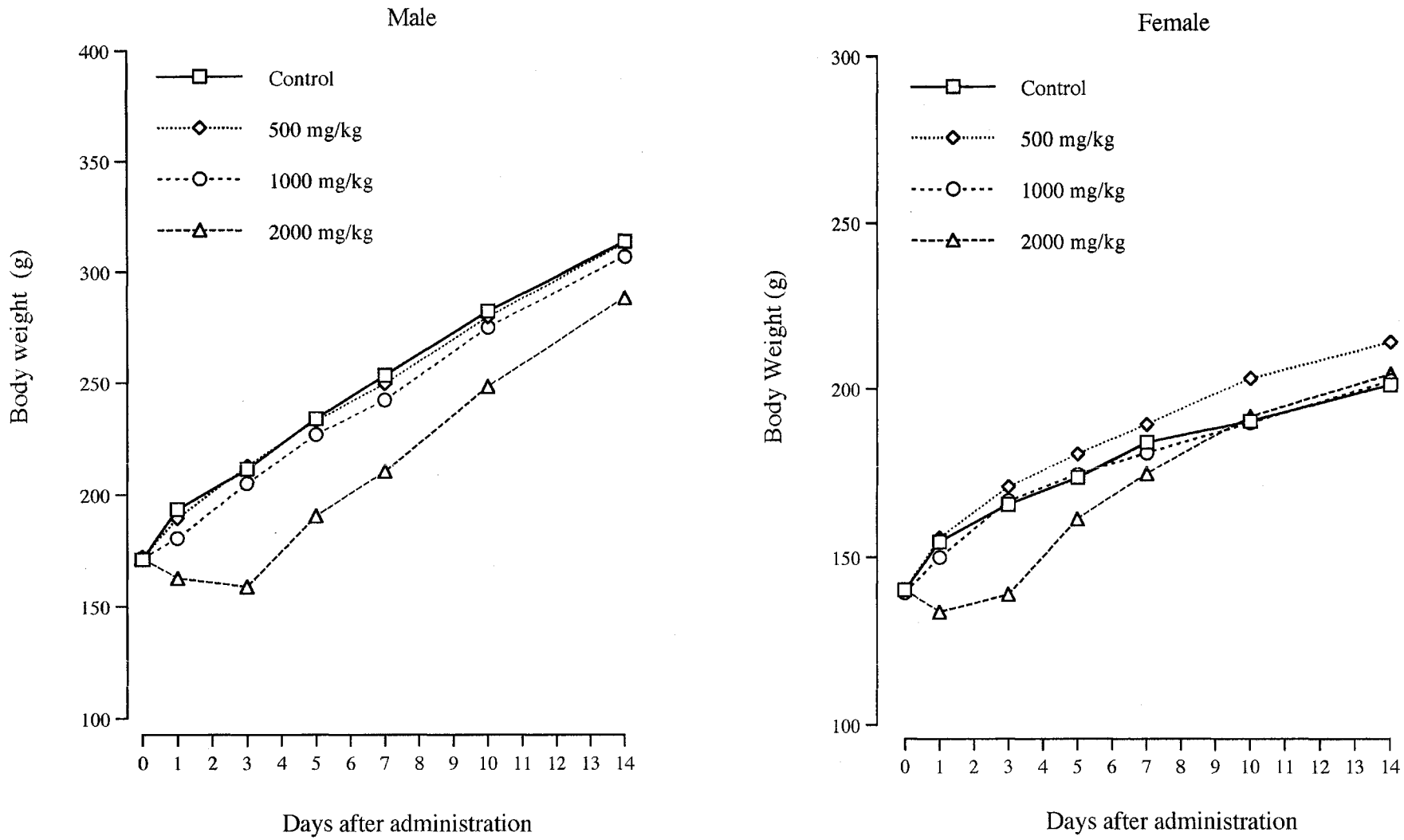

Fig.1 Body weight changes in rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene

Table 1 Mortality and approximate lethal dose in rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene

Sex	Group and dose	Number of animals	Time after administration																Total number of dead animals
			Minute				Hour				Day								
			0	15	30	45	1	2	3	6	1	2	3	4	5	6	7	8～14	
Male	Control	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2000 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Female	Control	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2000 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2

Table 2 Clinical signs in male rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene

Group and dose	Clinical sign	Time after administration																					
		Minute				Hour				Day													
		0	15	30	45	1	2	3	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Control	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
500 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1000 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2000 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	0	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Soiled periproctal	0	0	0	0	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	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
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 3 Clinical signs in female rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene

Group and dose	Clinical sign	Time after administration																					
		Minute				Hour				Day													
		0	15	30	45	1	2	3	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Control	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
500 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
1000 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
2000 mg/kg	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Soiled periproctal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 4 Body weights in rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene

Sex	Group and dose		Body weight(g) on day 0	1	3	5	7	10	14
Male	Control	N	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	171.3	193.5	211.5	234.1	253.5	282.2	313.8
		S.D.	±7.2	±9.6	±9.5	±9.8	±12.1	±12.7	±16.8
	500 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	172.3	189.5	212.9	233.0	249.6	279.5	312.9
		S.D.	±5.8	±6.2	±8.4	±9.7	±9.3	±12.8	±12.1
	1000 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	171.8	180.6	205.1	226.8	242.3	274.9	306.9
		S.D.	±3.4	±7.0	±6.8	±7.4	±7.5	±7.6	±8.6
	2000 mg/kg	N	5	5	4	4	4	4	4
		Mean	171.5	162.7	159.0	190.5	210.4	248.3	288.2
		S.D.	±6.2	±5.5	±23.6	±18.3	±16.8	±15.6	±15.0
Female	Control	N	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	140.2	154.6	165.7	173.6	184.1	190.3	201.1
		S.D.	±3.5	±4.8	±4.8	±8.4	±6.3	±9.5	±11.2
	500 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	140.2	155.8	170.9	180.6	189.4	203.0	213.8
		S.D.	±5.0	±6.9	±8.7	±11.6	±13.1	±12.6	±14.1
	1000 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	139.3	150.0	166.8	174.6	180.9	189.8	202.3
		S.D.	±5.7	±6.1	±8.0	±11.5	±10.7	±8.9	±13.4
	2000 mg/kg	N	5	5	3	3	3	3	3
		Mean	140.2	133.7	138.9	161.4	174.7	191.7	204.3
		S.D.	±4.7	±12.6	±30.5	±25.9	±23.7	±22.6	±25.1

Table 5 Necropsy findings in rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene

Sex	Male											
Group and dose	Control			500 mg/kg			1000 mg/kg			2000 mg/kg		
Necropsy timing	Scheduled	Dead	Total	Scheduled	Dead	Total	Scheduled	Dead	Total	Scheduled	Dead	Total
Organs and findings / Number of animals	5	0	5	5	0	5	5	0	5	4	1	5
Respiratory system												
Lung												
Coloration, dark red	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematopoietic system												
Thymus												
Spot, dark red	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Urinary system												
Kidney												
Spot, light gray	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Urinary bladder												
Retention, urine, dark red	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 5 - continued Necropsy findings in rats after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene

Sex	Female											
Group and dose	Control			500 mg/kg			1000 mg/kg			2000 mg/kg		
Necropsy timing	Scheduled	Dead	Total	Scheduled	Dead	Total	Scheduled	Dead	Total	Scheduled	Dead	Total
Organs and findings / Number of animals	5	0	5	5	0	5	5	0	5	3	2	5
Respiratory system												
Lung												
Coloration, dark red	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Hematopoietic system												
Thymus												
Spot, dark red	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary system												
Kidney												
Spot, light gray	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary bladder												
Retention, urine, dark red	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 6 Histopathological findings in rats found dead after a single oral administration of 1,4-dimethyl-2-(1-phenylethyl)Benzene

Organs and findings \ Sex	Male					Female				
Group and dose	2000 mg/kg					2000 mg/kg				
Number of animals	1					1				
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Respiratory system										
Lung			(0)					(1)		
Edema						0	1	0	0	1
Hematopoietic system										
Thymus			(1)					(0)		
Necrosis, lymphocyte, cortex	0	1	0	0	1					
Hemorrhage	0	1	0	0	1					
Urinary system										
Kidney			(1)					(0)		
Droplet, hyaline	0	1	0	0	1					
Cast, granular	0	1	0	0	1					
Cast, proteinaceous	0	1	0	0	1					
Retention, blood, tubule	0	1	0	0	1					
Urinary bladder			NR(1)					(0)		

Grade sign: -, none; +, mild; ++, moderate; +++, marked.
NR, no remarkable changes.
Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.