

1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンの
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 18 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
要約	8
試験材料及び方法	11
試験成績	18
考察	30
文献	33

Table (図及び群別表)

要約

1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンを雌雄ラットに0(対照群), 4, 20及び100mg/kgの用量で13週または52週間反復経口投与した。

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

投与期間を通して、各被験物質投与群で対照群とほぼ同様の増加推移を示した。

3. 摂餌量

投与期間を通して、各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

4. 尿検査

投与13及び52週の検査ともに、各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

5. 血液学的検査

13週間投与終了時の検査では、各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

52週間投与終了時の検査では、100mg/kg群の雄で白血球数並びに白血球形態検査の好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数及び非染色性大型細胞数の高値がみられ、MCV及びMCHの低値、PT及びAPTTの延長が認められた。また、20及び100mg/kg群の雌でヘモグロビン量の低値がみられ、100mg/kg群の雌でヘマトクリットの低値が認められた。

6. 血液生化学的検査

13週間投与終了時の検査では、100mg/kg群の雄で β -グロブリン比の高値及びクロールの低値がみられ、同群の雌でA/G比及びアルブミンの低値、 β -グロブリン比及び総コレステロール

の高値が認められた。さらに、20 mg/kg 群の雌で総コレステロールの高値が認められた。

52週間投与終了時の検査では、100 mg/kg 群の雄で A/G 比及びアルブミン比の低値がみられ、 α_2 -グロブリン比、 β -グロブリン比及び ALT の高値が認められた。また、同群の雌で A/G 比、アルブミン比及びナトリウムの低値がみられ、総蛋白質、 α_1 -グロブリン比、 β -グロブリン比、総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。

7. 割検

13 週間投与終了時の検査では、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。

52 週間投与終了時の検査では、20 mg/kg 群の雄 1 例、100 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 3 例で肝臓の肥大、100 mg/kg 群の雄 1 例で脾臓の肥大が認められた。

8. 器官重量

13 週間投与終了時の検査では、20 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量の高値、100 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。また、100 mg/kg 群の雌では腎臓の相対重量の高値が認められた。

52 週間投与終了時の検査では、4 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量、20 mg/kg 群の雌並びに 100 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。また、100 mg/kg 群の雄で甲状腺の絶対及び相対重量の高値がみられ、100 mg/kg 群の雌で腎臓の絶対重量の高値が認められた。

9. 病理組織学的検査

13 週間投与終了時の検査では、被験物質投与に起因した変化が肝臓及び腸間膜リンパ節に認められた。肝臓では、20 mg/kg 群の雌 2 例、100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 9 例で小葉中心性の軽度ないし中等度の肝細胞肥大が認められ、肥大した肝細胞は弱好酸性の均一な細胞質を有していた。腸間膜リンパ節では、100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例で軽度の泡沫細胞集積が認められた。

52 週間投与終了時の検査では、被験物質投与に起因した変化が、肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節に加えて、脾臓、十二指腸、空腸及び回腸でも認められた。肝臓では、20 mg/kg 群の雌 4 例、100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌全例で小葉中心性の軽度ないし中等度の肝細胞肥大が引き続き

認められた。これらに加えて、対照群の雄 6 例及び雌 3 例、4 mg/kg 群の雌雄各 1 例、20 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例、100 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 7 例で小葉辺縁部の肝細胞の軽度ないし中等度の脂肪変性がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した。また、対照群の雌雄各 1 例、20 mg/kg 群の雌雄各 2 例、100 mg/kg 群の雄 7 例及び雌 1 例で軽度ないし中等度の胆管の過形成がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雄で有意に増強した。さらに、20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄全例及び雌 9 例で類洞の軽度ないし中等度の泡沫細胞集積がみられ、その周囲にはリンパ球浸潤が認められた。腎臓では、対照群の雄 5 例、4 及び 20 mg/kg 群の雄各 5 例及び雌各 3 例、100 mg/kg 群の雄 9 例及び雌 5 例で軽度ないし中等度の好塩基性尿細管がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した。腸間膜リンパ節では、20 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 3 例、並びに 100 mg/kg 群の雌雄全例で軽度ないし重度の泡沫細胞集積が引き続き認められた。脾臓では、20 mg/kg 群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雌雄各 4 例で脾臓の赤脾髄及び白脾髄の軽度ないし中等度の泡沫細胞集積が認められた。十二指腸では、100 mg/kg 群の雌雄各 1 例、空腸では 100 mg/kg 群の雄 8 例及び雌 6 例で粘膜固有層の軽度の泡沫細胞集積が認められた。回腸では、100 mg/kg 群の雄 6 例及び雌 1 例で粘膜固有層の軽度の泡沫細胞集積、100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例でパイエル板の軽度の泡沫細胞集積が認められた。

以上のことから、本試験条件下における 1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンの無影響量 (NOEL) は雄では 4 mg/kg/day、雌では 4 mg/kg/day 未満と判断した。

試験材料及び方法

1. 被験物質及び媒体

より提供された 1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサン (ロット番号: , CAS 番号: 6731-36-8) を使用した。本被験物質は含量 98.8 wt% の無色透明の液体である (添付資料 1)。試験期間中の被験物質の安定性については提供先にて分析し、安定であることを確認した。媒体にはトウモロコシ油 (ロット番号: V2B6838, V3G3918, V3K4725, V3T0445, V4A1005, ナカライトスク株式会社) を使用した。なお、被験物質及び媒体の原体は被験物質保管室に室温で保存した (実測温度; 16~25 °C)。

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 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 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 193.8~231.9 g、雌が 138.4~173.4 g であった。動物は、温度 24 °C (許容範囲 21~27 °C)、湿度 55 % (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 C 区域内の飼育室 87 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。投与期間中は、ケージ架台を 1 週間間隔で飼育室を右回りに移動させ、ローテーションを行った。なお、試験期間中の温度の実測値は最高 26 °C、最低 22 °C、湿度の実測値は最高 61 %、最低 49 % であった。飼料は高压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 (尿検査時は給水瓶) よりそれぞれ自由に摂取させた。飼料は財団法人 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。飼育器材は高压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 1~2 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及び逆性石けん (2 種類) を 1 週間ごとに替えて用いた。

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 (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	501~510 ¹⁾ , 511~520 ²⁾
				♀	20	601~610 ¹⁾ , 611~620 ²⁾
低用量群	4	0.8	5	♂	20	521~530 ¹⁾ , 531~540 ²⁾
				♀	20	621~630 ¹⁾ , 631~640 ²⁾
中用量群	20	4	5	♂	20	541~550 ¹⁾ , 551~560 ²⁾
				♀	20	641~650 ¹⁾ , 651~660 ²⁾
高用量群	100	20	5	♂	20	561~570 ¹⁾ , 571~580 ²⁾
				♀	20	661~670 ¹⁾ , 671~680 ²⁾

1) 投与 13 週の検査に使用

2) 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(財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所, 試験番号: C-98-017)を基に設定した。すなわち、当該試験では、腎臓に対する影響として、100 mg/kg 以上の群の雄で近位尿細管に好酸性細胞質内封入体の出現がみられ、300 mg/kg 以上の群の雄と 1000 mg/kg 群の雌で腎臓重量の増加が認められた。肝臓に対する影響として、300 mg/kg 以上の群の雄と 100 mg/kg 以上の群の雌で肝臓重量の増加及び小葉中心性の肝細胞肥大がみられ、100 mg/kg 以上の群の雌で A/G 比の低下及び門脈周囲性の脂肪化も認められた。また、副腎に対する影響として、100 mg/kg 以上の群の雌で束状帯細胞の細胞質肥大が認められた。以上の結果から、本試験の投与量は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 100 mg/kg を高用量とし、以下公比 5 をもって 20 及び 4 mg/kg を中間用量及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 及び投与 52 週の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、投与量及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、投与期間及び回復期間

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。投与には胃管を用い、1 日 1 回、週 7 日間

投与で 13 または 52 週間投与とした。投与容量は 5 mL/kg とし、対照群には同容量の媒体を投与し、投与液量は最新の体重を基に算出した。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及び調製頻度

被験物質を各濃度ごとに必要量秤量してトウモロコシ油に溶解し、0.8, 4 及び 20 mg/mL 液を調製した。調製は 1 週間に 1 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で冷所保存した（実測温度；1~8 °C）。なお、トウモロコシ油に溶解した 1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンの 0.8 及び 20 mg/mL 液は遮光、冷所保存下で 8 日間安定であることが確認されている（添付資料 2）。また、初回（投与 1 週時）、投与期間中（投与 26 週時）及び最終回（投与 52 週時）調製時にすべての混合物について濃度を分析し、規定値の±10%以内にあることを確認した（添付資料 3）。

6. 観察、検査及び測定の頻度並びに方法

1) 一般状態の観察

症状及び死亡の有無について、毎日投与前及び投与後約 1~3 時間の 2 回観察した。

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 及び 52 週終了日にも測定した。また、剖検日の解剖対象動物及び途中剖検例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 及び 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 及び 52 週の各検査対象動物について実施した。代謝ケージを用いて午前 8~12 時の時間帯(投与前)の新鮮尿を採取し、引き続き約 24 時間蓄積尿を採取した。なお、採尿日の給餌は新鮮尿採取後に行い、飲水は通常通り与えた。

測定項目及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	メスシリンダー測定	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- α III, 株式会社アリティカル・インスルメンツ
カリウム	電極法	PVA- α III, 株式会社アリティカル・インスルメンツ
クロール	電量滴定法	PVA- α III, 株式会社アリティカル・インスルメンツ
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 10 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 30 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 20 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 20 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、蔴酸塩結晶

5) 血液学的検査

投与 13 及び 52 週間終了時の剖検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)して得られた血漿を用いた。他の検査には、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。なお、途中剖検例についても同様に検査を行った。

測定項目及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 ³ /μL
赤血球数 (RBC)	レーザー光学法	10 ⁴ /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 ³	%
血小板数	レーザー光学法	10 ⁴ /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 ³	pg
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	(Hgb / (RBC × MCV)) × 10 ⁵	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 ² /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 ⁴ /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及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 及び 52 週間終了時の剖検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、 $1,870 \times g$ で 10 分間遠心分離（約 4 °C）して得られた血清を用いた。なお、途中剖検例についても同様に検査を行った。

測定項目及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 及び 52 週間終了時の剖検対象動物について実施した。採血終了後に、放血致死させ、速やかに解剖して全ての器官及び組織について異常の有無を検査した。なお、死亡例及び途中剖検例についても同様に検査した。

8) 器官重量の測定

剖検後、下記の器官重量（絶対重量）を測定した。さらに、剖検日の体重を基に体重比器官重量（相対重量）を算出した。なお、死亡動物及び途中剖検例についても同様に測定を実施した。なお、死亡した No.554 (20 mg/kg 群、雄) では下垂体の灰白色腫瘍がみられ、下垂体腫瘍と大脳が癒着していたことから、下垂体と脳の重量測定を実施できなかった。また、死亡した No.651 (20 mg/kg 群、雌) では胸腺の灰白色腫瘍がみられ、胸腺の腫瘍と心嚢が癒着していたことから、胸腺の重量測定を実施できなかった。

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

次頁の各器官・組織を 10%中性緩衝ホルマリン溶液（ただし、眼球、視神経及びハーダー腺は 2.5%グルタールアルデヒド溶液で、精巣及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。対照群及び高用量群についてはパラフィン切片としたのち、ヘマトキシリソ・エオジン (H.E.) 染色を施して鏡検した。その結果、13 週間投与終了時の検査では、100 mg/kg 群の雌雄で肝臓、腎臓及び腸管膜リンパ節に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、20 mg/kg 群の雌雄の腸管膜リンパ節、4 及び 20 mg/kg 群の雌雄の肝臓及び腎臓について同様に検査を実施した。また、52 週間投与終了時の検査では、100 mg/kg 群の雌雄で肝臓、腎臓、腸管膜リンパ節、脾臓、十二指腸、空腸及び回腸に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、4 及び 20 mg/kg 群の雌雄の肝臓、腎臓、腸管膜リンパ節及び脾臓、並びに 20 mg/kg 群の十二指腸、空腸及び回腸について同様に検査を実施した。また、剖検時に腫瘍または後肢の胼胝が認められた例についても、同様に検査を実施した。さらに、100 mg/kg 群の雄 1 例 (No.564) の胸腔内の灰白色腫瘍について PTAH 染色を実施した。なお、4 mg/kg 群の雌雄の十二指腸、空腸及び回腸、並びに 20 mg/kg 群の雌の甲状腺については標本を作製したが、十二指腸、空腸及び回腸では 20 mg/kg 群で何ら変化がみられなかつたこと、甲状腺について 100 mg/kg 群で被験物質投与に起因した変化がみられなかつたことから、検査を実施しなかつた。なお、20 及び 100 mg/kg 群の雄で近位尿細管上皮細胞に硝子滴沈着が認められたことから、各群の雄 3 例について、抗 α_{2u} -globulin 抗体を用いた免疫染色を実施した。

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 (胸部及び腰部)	脾臓	卵巢
眼球	腎臓	子宮
視神経	副腎	腔
ハーダー腺	食道	大腿骨(骨髓を含む)
下顎部リンパ節	胃	胸骨(骨髓を含む)
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	後肢 (右ないし左)
肺 (気管支を含む)	腸間膜リンパ節	腫瘍
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、器官重量及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、色調及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(抗 α_{2u} -globulin 抗体を用いた免疫染色の結果を除く)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 及び 5% とし、両側検定とした。

試験成績

1. 予期し得なかった事態

投与 85 日の投与時に動物(No.526)が噛み切ったゾンデを誤飲させたことによる投与過誤が生じた。その日の投与後の観察時に何ら変化はみられなかつたものの、翌日(投与 86 日)には呼吸緩徐を呈していたこと、誤飲させたゾンデを取り除くことができないと判断したことから、

試験途中で剖検した。剖検では、動物が噛み切って誤飲させたゾンデが食道から胃にかけて停留し、ゾンデの切断部が接触していた食道粘膜で陥凹、先端部が接触していた腺胃粘膜で暗赤色点が認められた。さらに、頸部皮下の浮腫様変化も認められた。本例については、剖検時に採血を行い、血液学的検査及び血液生化学的検査を実施したが、明らかな投与過誤が生じていることから、試験の評価・解析から除外した。なお、病理組織学的検査は実施しなかった。

2. 一般状態の観察

観察結果を Table 1 及び Appendix 1, 2 に示した。

1) 生存例

対照群を含む各群の雌雄で胼胝が認められた。胼胝は、雄では対照群 5 例、4 mg/kg 群 5 例、20 mg/kg 群 5 例及び 100 mg/kg 群 6 例、雌では対照群 3 例、4 mg/kg 群 2 例、20 mg/kg 群 1 例及び 100 mg/kg 群 3 例でみられ、胼胝からの出血も散見された。このうち、対照群の雌雄各 1 例、4 mg/kg 群の雄 2 例、20 mg/kg 群の雄 2 例、100 mg/kg 群の雄 1 例では回復したもの、その他の動物では投与期間終了時まで認められた。胼胝は対照群を含む各群で認められ、対照群と比較して被験物質投与群で発生頻度の増加あるいは程度の増強がみられなかつたこと、かつ後述する病理組織学的検査で被験物質投与に起因した変化が認められなかつたことから、自然発生性の変化と判断した。また、対照群の雌雄各 1 例、並びに 4, 20 及び 100 mg/kg 群の雌各 1 例で腫瘍が認められた。このうち、4 mg/kg 群の雌 1 例 (No.638) で認められた腫瘍では潰瘍がみられ、潰瘍からの出血と思われる血痕が受け皿上に認められた。本例では、皮膚蒼白、眼球蒼白及び活動性低下も認められ、潰瘍からの出血に伴つた変化と考えられた。腫瘍は対照群を含む各群で認められ、対照群と比較して被験物質投与群で発生頻度が増加あるいは程度の増強がみられなかつたこと、かつ後述する病理組織学的検査で被験物質投与に起因した変化が認められなかつたことから、自然発生性の変化と判断した。このほか、20 mg/kg 群の雄 1 例 (No.560) で投与 350 日より四肢の腫脹 (左右後肢の腫脹)、100 mg/kg 群の雌 1 例 (No.674) で投与 357 日より四肢の腫脹 (右後肢の腫脹) が認められたが、雌雄各 1 例のみの変化であること、かつ後述する病理組織学的検査で被験物質投与に起因した変化が認められなかつたことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対照群では、雄 1 例 (No.507) で投与 85 日より剖検時 (13 週間投与終了時) まで左眼球の瞳孔異常が認められた。

2) 途中剖検例及び死亡例

投与期間中に、4 mg/kg 群の雄 1 例、20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例、並びに 100 mg/kg

群の雄 1 例が死亡し、4 mg/kg 群の雄 1 例を瀕死と判断し、試験途中で剖検した。死亡例及び瀕死例は対照群を含む各群で認められ、被験物質投与による増強がみられていないこと、かつ後述する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。

【死亡例】

- No.536 (4 mg/kg 群、雄)

投与 343 日に死亡した。本例では、投与 152 日より脾腫がみられていたものの、その他の一般状態に何ら変化は認められなかった。

- No.551 (20 mg/kg 群、雄)

投与 256 日に死亡した。本例では、投与 207 日より脾腫がみられていたものの、その他の一般状態に何ら変化は認められなかった。

- No.554 (20 mg/kg 群、雄)

投与 202 日に死亡した。本例では、死亡までの一般状態に何ら変化は認められなかつた。

- No.651 (20 mg/kg 群、雌)

投与 303 日に死亡した。本例では、投与 299 日より、活動性低下、腹式呼吸及び立毛が認められた。

- No.564 (100 mg/kg 群、雄)

投与 86 日に死亡した。本例では、死亡前日に活動性低下、呼吸緩徐、下腹部汚染及び鼻周囲汚染が認められた。

【途中剖検例】

- No.537 (4 mg/kg 群、雄)

投与 98 日より活動性低下、下腹部汚染、よろめき歩行（後肢の麻痺）及び赤色尿（尿試験紙；潜血・ヘモグロビン+++）が認められ、投与 100 日には前述の症状に加え、呼吸緩徐、皮膚蒼白及び体温低下が認められたことから、瀕死と判断し、試験途中で剖検した。

3. 体重測定

体重の推移、測定結果を Figure 1, 2, Table 2 及び Appendix 3, 4 に示した。

投与期間を通して、各被験物質投与群で対照群と比較して有意な差は認められなかった。

個別では、No.638 (4 mg/kg 群、雌) で投与 344 及び 364 日、No.673 (100 mg/kg 群、雌) で投

与 364 日に体重減少が認められた。また、死亡した No.564 (100 mg/kg 群、雄) では、死亡前日 (投与 85 日) に体重減少が認められた。

4. 摂餌量の測定

摂餌量の推移、測定結果を Figure 3, 4, Table 3 及び Appendix 5, 6 に示した。

100 mg/kg 群の雄で、投与 57 及び 85 日に摂餌量が高値を示したが、一過性の変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

個別では、No.638 (4 mg/kg 群、雌) で投与 364 日に低値が認められたが、本例では自然発生性の腫瘍が潰瘍となり、その部位からと思われる出血も認められていることから、全身状態の悪化に伴った変化と判断した。また、No.564 (100 mg/kg 群、雄) では、死亡前日の投与 85 日に摂餌の廃絶が認められた。

5. 尿検査

検査結果を Table 4, 5 及び Appendix 7~10 に示した。

1) 13 週間投与終了時

各被験物質投与群で被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

2) 52 週間投与終了時

20 mg/kg 群の雄では、尿 pH の酸性側への移行が認められたが、100 mg/kg 群で何ら変化がみられていないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

6. 血液学的検査

検査結果を Table 6, 7 及び Appendix 11~15 に示した。

1) 13 週間投与終了時

100 mg/kg 群の雌では、白血球形態検査で非染色性大型細胞数の増加が認められたが、白血球数及び白血球形態検査の他の細胞数に変化がみられないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

2) 52 週間投与終了時

100 mg/kg 群の雄では、白血球数並びに白血球形態検査の好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数及び非染色性大型細胞数の高値、MCV 及び MCH の低値、PT 及び APTT の延長が認められた。また、20 及び 100 mg/kg 群の雌でヘモグロビン量の低値、100 mg/kg 群の雌でヘマトクリットの低値が認められた。個別では、4 mg/kg 群の雌 1 例 (No.638) で

白血球数並びに白血球形態検査の好酸球数, 好中球数, リンパ球数, 好塩基球数, 単球数及び非染色性大型細胞数の高値, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数の低値, PT及びAPTTの短縮が認められたが, 本例では自然発生性の腫瘍が潰瘍となり, その部位からと思われる出血が認められていることから, 全身状態の悪化に伴った変化と判断した。なお, 4 mg/kg 群の雌でヘマトクリットの低値が認められたが, 前述した同群の雌 1 例 (No.638) を除く他の個体に同様の変化がみられていないことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。このほか, 100 mg/kg 群の雌では PT の短縮が認められたが, APTT に変化がみられていないこと, かつ短縮であることから, 毒性学的意義のない変化と判断した。

3) 途中剖検例

No.537 (4 mg/kg 群, 雄) では, 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 網状赤血球数及び血小板数の低値, PT 及び APTT の延長, 好酸球数, 好中球数, リンパ球数及び単球数の低値が認められた。これらの変化は病理組織学的検査でみられた骨髓性白血病に伴った変化と判断した。

7. 血液生化学的検査

検査結果を Table 8, 9 及び Appendix 16~20 に示した。

1) 13 週間投与終了時

100 mg/kg 群の雄では, β -グロブリン比の高値及びクロールの低値が認められた。同群の雌では, A/G 比及びアルブミン比の低値, β -グロブリン比及び総コレステロールの高値が認められた。さらに, 20 mg/kg 群の雌では, 総コレステロールの高値が認められた。このほか, 100 mg/kg 群の雌で総ビリルビンの低値がみられたが, 低値であること, かつ軽微な変化であることから毒性学的意義のない変化と判断した。

2) 52 週間投与終了時

100 mg/kg 群の雄では, A/G 比及びアルブミン比の低値, α_2 -グロブリン比, β -グロブリン比及び ALT の高値が認められた。また, 同群の雌で A/G 比, アルブミン比及びナトリウムの低値, 総蛋白質, α_1 -グロブリン比, β -グロブリン比, 総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。また, 個別では, 4 mg/kg 群の雌 1 例で (No.638) で α_2 -グロブリン比, β -グロブリン比, アルカリ性フォスファターゼ, 尿素窒素, カルシウム, ナトリウム及びクロールの高値が認められたが, 本例では自然発生性の腫瘍が潰瘍となり, その部位からと思われる出血も認められていることから, 全身状態の悪化に伴った変化と判

断した。

3) 途中剖検例

No.537 (4 mg/kg 群、雄) では、総蛋白質、A/G 比、アルブミン比、カルシウム及びクロールの低値、 α_1 -グロブリン比、 α_2 -グロブリン比、 β -グロブリン比、総ビリルビン、AST、ALT、アルカリ性フォスファターゼ、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、尿素窒素、クレアチニン、無機リン及びカリウムの高値が認められた。これらの変化は病理組織学的検査でみられた骨髓性白血病に伴った変化と判断した。

8. 剖検

検査結果を Table 10, 11 及び Appendix 21~26 に示した。

1) 13 週間投与終了時

100 mg/kg 群の雌 1 例で下垂体の肥大が認められたが、1 例のみの軽度の変化であったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。このほか、4 mg/kg 群の雄 1 例で精巣の肥大、20 mg/kg 群の雄 1 例で精巣上体の黄白色結節が認められたが、いずれも 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。対照群では、雄 1 例で左眼球の瞳孔異常が認められた。

2) 52 週間投与終了時

20 mg/kg 群の雄 1 例、100 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 3 例で肝臓の肥大がみられ、100 mg/kg 群の雄 1 例で脾臓の肥大が認められた。また、4 mg/kg 群の雌 1 例でも脾臓の肥大が観察されたが、20 及び 100 mg/kg 群の雌では同様の変化が認められなかつたこと、かつ本例では一般状態観察で自然発生性の腫瘍が潰瘍となり、その部位からと思われる出血も認められていることから、この出血に伴つた変化と判断した。また、対照群及び 4 mg/kg 群の雌各 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例で肝臓の暗赤色斑が認められたが、この変化はいずれも対照群と比較して被験物質投与群で発生頻度の増加あるいは程度の増強がみられなかつたことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。さらに、20 及び 100 mg/kg 群の雌各 1 例で子宮内膜の囊胞が認められたが、低頻度の変化であったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

上記に加えて、各群の雌雄全例で胸腺の小型化がみられ、対照群の雌 1 例及び 4 mg/kg 群の雄 1 例で腎臓の腎盂拡張、4 mg/kg 群の雄 1 例で腎臓の表面の粗造化が認められた。また、対照群の雌 7 例、4 mg/kg 群の雌雄各 1 例並びに 20 及び 100 mg/kg 群の雌各 3 例で乳腺の乳汁貯留、対照群及び 4 mg/kg 群の雌各 1 例、20 mg/kg 群の雌雄各 1 例並びに 100 mg/kg

群の雄 1 例で下垂体の暗赤色点, 4 mg/kg 群の雌 1 例並びに 20 及び 100 mg/kg 群の雄各 1 例で下垂体の暗赤色腫瘤, 対照群の雄 1 例, 対照群, 4 及び 20 mg/kg 群の雌各 2 例並びに 100 mg/kg 群の雌 3 例で皮下の灰白色腫瘤が認められた。さらに、対照群の雄 4 例及び雌 2 例, 4 mg/kg 群の雌雄各 2 例, 20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例で後肢の胼胝, 20 mg/kg 群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雌 1 例で後肢の腫大が認められた。これらに加えて、対照群及び 20 mg/kg 群の雄 1 例で精巣の軟化, 20 mg/kg 群の雄 1 例で精巣の小型化がみられ、対照群の雌 4 例, 4 mg/kg 群の雌 1 例, 20 mg/kg 群の雌 2 例並びに 100 mg/kg 群の雌 1 例で副腎の褐色点, 対照群の雌 2 例で副腎の褐色結節が認められた。しかし、これらの変化はいずれも対照群と比較して被験物質投与群で発生頻度の増加あるいは程度の増強がみられなかつたことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

このほか、4 mg/kg 群の雄 1 例で脾臓の灰白色腫瘤, 4 mg/kg 群の雌 1 例で副腎の肥大, 4 mg/kg 群の雌 1 例で子宮の肥大, 20 mg/kg 群の雄 1 例で甲状腺の灰白色結節が認められたが、いずれの変化も 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対照群では、雄 1 例で肝臓の灰白色腫瘤、雌 1 例で脾臓の囊胞が認められた。

3) 途中剖検例及び切迫屠殺例

投与期間中に、4 mg/kg 群の雄 1 例, 20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例、並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例が死亡し、4 mg/kg 群の雄 1 例を瀕死と判断し、試験途中で剖検した。死亡例及び瀕死例は対照群を含む各群で認められ、被験物質投与による増強がみられていないこと、かつ後述する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。また、4 mg/kg 群の雄 1 例を投与過誤により、試験途中で剖検した。

【死亡例】

- ・ No.536 (4 mg/kg 群、雄) では、肝臓の肥大、脾臓の褪色、胸腺の暗赤色化、副腎の褐色点及び後肢の胼胝が認められた。
- ・ No.551 (20 mg/kg 群、雄) では、肝臓の肥大、胸腺の小型化及び後肢の胼胝が認められた。
- ・ No.554 (20 mg/kg 群、雄) では、下垂体の灰白色腫瘤がみられ、下垂体の腫瘤と大脳との癒着並びに胸腺の暗赤色化及び小型化が認められた。
- ・ No.651 (20 mg/kg 群、雌) では、胸腺の灰白色腫瘤がみられ、胸腺の腫瘤と心嚢との癒

着、暗赤色の心嚢水の貯留及び肺の暗赤色化が認められた。

- No.564 (100 mg/kg 群、雄) では、胸腔内の灰白色腫瘍、血様胸水の貯留、後大静脈腹部の血栓及び肝臓の肥大が認められた。

【途中剖検例】

- No.537 (4 mg/kg 群、雄) では、脾臓が肥大してその一部が破裂し、破裂部に血様物が付着していた。さらに、膀胱粘膜の暗赤色斑及び暗赤色尿の貯留、肺の暗赤色化、肝臓の褪色及び胸腺の小型化も認められた。

9. 器官重量の測定

測定結果を Table 12, 13 及び Appendix 27~32 に示した。

1) 13 週間投与終了時

20 mg/kg 群の雌では肝臓の相対重量の高値、100 mg/kg 群の雌雄では肝臓の絶対及び相対重量の高値がみられ、さらに 100 mg/kg 群の雌では腎臓の相対重量の高値が認められた。このほか、100 mg/kg 群の雌で甲状腺及び肺の相対重量の高値が認められたが、後述する病理組織学的検査で何ら変化がみられていないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

2) 52 週間投与終了時

4 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量、20 mg/kg 群の雌並びに 100 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。また、100 mg/kg 群の雄で甲状腺の絶対及び相対重量の高値がみられ、100 mg/kg 群の雌では腎臓の絶対重量の高値が認められた。

3) 途中剖検例及び切迫屠殺例

【死亡例】

No.554 (20 mg/kg 群、雄)、No.651 (20 mg/kg 群、雌) 及び No.564 (100 mg/kg 群、雄) では、剖検時の最終体重の低値が認められた。

【途中剖検例】

No.537 (4 mg/kg 群、雄) では、剖検時の最終体重の低値、肝臓の相対重量の高値、脾臓並びに副腎の絶対及び相対重量の高値、甲状腺並びに精巣の絶対重量の低値が認められた。

10. 病理組織学的検査

検査結果を Table 14, 15, Appendix 33~39 及び Photo. 1~10 に示した。

1) 13 週間投与終了時

被験物質投与に起因した変化が肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節に認められた。

肝臓では、20 mg/kg 群の雌 2 例、100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 9 例で小葉中心性の軽度ないし中等度の肝細胞肥大が認められ、肥大した肝細胞は弱好酸性の均一な細胞質を有していた。また、対照群の雄 3 例及び雌 1 例、4 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例、20 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 2 例並びに 100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 4 例で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が認められたが、対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差が認められなかつたことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。このほか、4 及び 20 mg/kg 群の雌各 1 例で肝細胞の巢状壊死、20 mg/kg 群の雄 2 例で小葉中心部の肝細胞の脂肪変性、20 mg/kg 群の雌 1 例で単核細胞浸潤が認められたが、100 mg/kg 群でみられていない変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対照群では、雄 1 例で線維化が認められた。

腎臓では、20 mg/kg 群の雄 3 例及び 100 mg/kg 群の雄 5 例で近位尿細管上皮細胞の軽度の硝子滴沈着が認められた。なお、20 及び 100 mg/kg 群で認められた近位尿細管上皮細胞の硝子滴は、抗 α_{2u} -globulin 抗体を用いた免疫染色により陽性を示し、その陽性反応は用量の増加により増強する傾向が認められた。また、100 mg/kg 群の雄 1 例で腎盂の単核細胞浸潤、100 mg/kg 群の雌 1 例で蛋白円柱が認められたが、いずれも 1 例のみの変化であったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。さらに、対照群の雄 4 例、4 mg/kg 群の雄 3 例、20 mg/kg 群の雄 2 例並びに 100 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例で好塩基性尿細管、対照群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雄 3 例で皮質の鉱質沈着、対照群、4 及び 20 mg/kg 群の雄各 1 例並びに 4 mg/kg 群の雌 1 例及び 20 mg/kg 群の雌 2 例で髓質の鉱質沈着が認められたが、いずれの変化も対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差は認められなかつたことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。このほか、4 mg/kg 群の雄 1 例で髓質の囊胞、20 mg/kg 群の雄 1 例で髓質の線維化が認められたが、100 mg/kg 群でみられていない変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

腸間膜リンパ節では、100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例で軽度の泡沫細胞集積が認められた。

以上のほか、100 mg/kg 群の雌 1 例で臍粘膜の粘液変性、100 mg/kg 群の雌 1 例で下垂体前葉の囊胞が認められたが、同群の他の個体に同様の変化がなく、いずれも 1 例のみの変化であったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。また、対照群の雄 1

例及び雌 2 例, 100 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例で肺動脈の鉱質沈着, 対照群の雄 1 例及び雌 4 例並びに 100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例で甲状腺の鰓後体遺残, 対照群の雄 3 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例で肺の骨化生, 対照群及び 100 mg/kg 群の雄各 1 例で肺胞内の泡沫細胞集積, 対照群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例で心筋層の線維化, 対照群の雄 2 例及び 100 mg/kg 群の雄 4 例で心臓の単核細胞浸潤, 対照群の雄 3 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例で前立腺の単核細胞浸潤が認められたが, いずれの変化も対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差はなかったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した. 対照群では, 雄 2 例及び雌 1 例で胰臓の巢状の腺房萎縮, 雄 1 例で胰臓の組織球及び好酸球浸潤, 雄 1 例で副腎の巢状の皮質細胞肥大, 雄 1 例眼球網膜の異形成, 雌 1 例で膀胱外膜の肉芽腫が認められた.

2) 52 週間投与終了時

被験物質投与に起因した変化が, 肝臓, 腎臓及び腸間膜リンパ節に加えて, 脾臓, 十二指腸, 空腸及び回腸でも認められた.

肝臓では, 20 mg/kg 群の雌 4 例, 100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌全例で小葉中心性の軽度ないし中等度の肝細胞肥大が 13 週間投与終了時の検査に引き続き認められた. これらに加えて, 対照群の雄 6 例及び雌 3 例, 4 mg/kg 群の雌雄各 1 例, 20 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 2 例, 100 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 7 例で小葉辺縁部の肝細胞の軽度ないし中等度の脂肪変性がみられ, 対照群と比べて 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した. また, 対照群の雌雄各 1 例, 20 mg/kg 群の雌雄各 2 例, 100 mg/kg 群の雄 7 例及び雌 1 例で軽度ないし中等度の胆管の過形成がみられ, 対照群と比べて 100 mg/kg 群の雄で有意に増強した. さらに, 20 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄全例及び雌 9 例で類洞に軽度ないし中等度の泡沫細胞集積がみられ, その周囲にはリンパ球浸潤が認められた. このほか, 対照群の雌 1 例, 4 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例, 100 mg/kg 群の雄 2 例で軽度ないし中等度の肝細胞の巢状壊死, 対照群及び 4 mg/kg 群の雌各 1 例で好塩基性変異細胞巣, 100 mg/kg 群の雄 1 例で明細胞性変異細胞巣, 対照群の雌 1 例及び 100 mg/kg 群の雄 1 例で血管拡張が認められたが, いずれの変化も対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差はなかったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した. また, 対照群及び 4 mg/kg 群の雄各 1 例で小葉中心部の肝細胞の脂肪変性, 対照群の雄 2 例及び 20 mg/kg 群の雄 3 例で単核細胞浸潤, 4 mg/kg 群の雌 1 例で髓外造血, 4 mg/kg 群の雌 2 例で出血が認められたが, 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した. 対照群では, 雄 1 例で胆管腫が認められた.

腎臓では、100 mg/kg 群の雄 3 例で近位尿細管上皮細胞の軽度の硝子滴沈着が引き続き認められた。これに加えて、対照群の雄 5 例、4 及び 20 mg/kg 群の雄各 5 例及び雌各 3 例、100 mg/kg 群の雄 9 例及び雌 5 例で軽度ないし中等度の好塩基性尿細管がみられ、対照群と比べて 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した。このほか、100 mg/kg 群の雄 1 例で近位尿細管上皮細胞の核肥大が認められたが、低頻度の変化であったことから、被験物質投与との関連はないものと判断した。また、対照群の雄 2 例及び雌 1 例、4 mg/kg 群の雌雄各 2 例、20 mg/kg 群の雄 4 例及び雌 3 例並びに 100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 4 例で蛋白円柱、4 mg/kg 群の雄 1 例、20 mg/kg 群の雄 4 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例で皮質の鉱質沈着、対照群の雌 2 例、4 mg/kg 群の雌 4 例、20 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 7 例並びに 100 mg/kg 群の雌 4 例で髓質の鉱質沈着、対照群の雄 1 例並びに 4 及び 20 mg/kg 群の雌各 2 例で腎盂の鉱質沈着が認められたが、いずれの変化も対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差はなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。さらに、対照群の雌雄各 1 例、4 mg/kg 群の雌雄各 2 例並びに 20 mg/kg 群の雌 1 例で腎盂移行上皮の過形成、対照群の雌雄各 1 例並びに 4 及び 20 mg/kg 群の雄各 3 例で腎盂の单核細胞浸潤、対照群の雄 1 例、4 mg/kg 群の雄 2 例並びに 20 mg/kg 群の雄 1 例で皮質の单核細胞浸潤、対照群の雌雄各 1 例、4 mg/kg 群の雄 2 例並びに 20 mg/kg 群の雄 3 例で腎盂腔の好中球滲出、20 mg/kg 群の雌 1 例で遠位尿細管の拡張、20 mg/kg 群の雌 1 例で腎盂の出血が認められたが、いずれの変化も 100 mg/kg 群でみられていない変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。対照群では、腎盂拡張及び髓質の囊胞が雌各 1 例で認められた。

腸間膜リンパ節では、20 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 3 例、並びに 100 mg/kg 群の雌雄全例で軽度ないし重度の泡沫細胞集積が引き続き認められた。

脾臓では、20 mg/kg 群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雌雄各 4 例で脾臓の赤脾髄及び白脾髄の軽度ないし中等度の泡沫細胞集積が認められた。このほか、4 mg/kg 群の雌 2 例及び 20 mg/kg 群の雌 1 例で髓外造血が認められたが、100 mg/kg 群でみられていない変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対照群では、雌 1 例で被膜の囊胞が認められた。

十二指腸では、100 mg/kg 群の雌雄各 1 例、空腸では 100 mg/kg 群の雄 8 例及び雌 6 例で粘膜固有層の軽度の泡沫細胞集積が認められた。回腸では、100 mg/kg 群の雄 6 例及び雌 1 例で粘膜固有層の軽度の泡沫細胞集積、100 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例でパイエル板の軽度の泡沫細胞集積が認められた。

以上のほか、100 mg/kg 群では、臍臓の肝細胞化生、前立腺の間質の線維化、皮下の单核

細胞浸潤、下垂体前葉の囊胞、下垂体前葉の腺腫及び眼球角膜の鉱質沈着が雄各 1 例でみられ、子宮内膜の囊胞、乳腺の腺腫、下垂体後葉の異所性組織、眼球網膜の異形成及び眼球網膜の巢状萎縮が雌各 1 例で認められた。また、剖検時に後肢が腫大していた 100 mg/kg 群の雌 1 例では当該部に仮骨形成が認められた。これらの変化はいずれも 1 例のみの変化であったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

上記に加えて、対照群の雄 10 例及び雌 9 例並びに 100 mg/kg 群の雌雄全例で胸腺の萎縮が認められた。また、対照群の雄 5 例及び雌 2 例並びに 100 mg/kg 群の雌雄各 3 例で腺胃の腺腔拡張、対照群の雌 3 例及び 100 mg/kg 群の雄 1 例で臍臓の巢状の腺房萎縮、対照群の雌雄各 1 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例で肺胞内の泡沫細胞集積、対照群の雄 4 例及び 100 mg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例で肺動脈の鉱質沈着、対照群の雄 6 例及び雌 1 例並びに 100 mg/kg 群の雄 5 例及び雌 1 例で心臓の单核細胞浸潤、対照群の雌 8 例並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 6 例で乳腺の腺房／導管の拡張、対照群の雌雄各 2 例及び 100 mg/kg 群の雌 3 例で甲状腺の鰓後体遺残、対照群の雄 1 例及び 100 mg/kg 群の雌 1 例で C 細胞の巢状過形成、対照群の雄 1 例及び雌 2 例並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例で下垂体前葉の巢状過形成、対照群の雌 6 例並びに 100 mg/kg 群の雄 1 例及び雌 3 例で副腎皮質細胞の巢状過形成が認められた。さらに、対照群の雄 2 例及び 100 mg/kg 群の雄 1 例で臍臓の巢状の腺房細胞過形成、対照群及び 100 mg/kg 群の雄各 5 例で心筋層の線維化、対照群及び 100 mg/kg 群の雄各 1 例で前立腺の单核細胞浸潤、対照群の雌 3 例及び 100 mg/kg 群の雌 2 例で子宮腺上皮細胞の扁平上皮化生、対照群の雌 4 例及び 100 mg/kg 群の雌 1 例で膣粘膜の粘液変性、対照群の雌 7 例及び 100 mg/kg 群の雌 8 例で副腎の血管拡張が認められた。これらの他、剖検時に後肢の胼胝がみられた例では、当該部に潰瘍も認められた。しかし、いずれの変化も対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差はなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対照群では、臍臓の腺房細胞の好塩基性巣及び肺の骨化生が雄各 2 例、臍臓の出血、精巣の精細管萎縮及び間質の浮腫、精巣上体の精子減少、下垂体後葉のグリオーシス、副腎の巢状の皮質細胞肥大及び皮膚の角化棘細胞腫が雄各 1 例でみられ、臍臓の多発性動脈炎及び下垂体のラトケ嚢の出血が雌各 1 例で認められた。

3) 途中剖検例及び切迫屠殺例

【死亡例】

- No.564 (100 mg/kg 群、雄) では、胸腔内に横紋筋肉腫が認められた。また、腫瘍細胞に PTAH 染色で陽性を示す横紋が認められた。さらに、生存例と同様に、被験物質投与に起因した変化として、小葉中心性の中等度の肝細胞肥大及び腸間膜リンパ節の中等度の

泡沫細胞集積が認められた。このほか、後大静脈腹部の血栓、肝臓の出血、肺の水腫、脾臓の髓外造血及び甲状腺の鰓後体遺残が認められた。

- ・ No.551 (20 mg/kg 群、雄) では、肺の水腫が認められたことから、循環障害が示唆されたが、死因を特定するには至らなかった。また、生存例と同様に、被験物質投与に起因した変化として、腸間膜リンパ節の軽度の泡沫細胞集積が認められた。また、小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性、下垂体前葉の巢状過形成、心臓の単核細胞浸潤及び心筋層の線維化、胸腺の出血、肺動脈の鉱質沈着及び後肢の潰瘍が認められた。
- ・ No.554 (20 mg/kg 群、雄) では、下垂体の腺癌が認められた。また、肺の水腫及び肺動脈の鉱質沈着、胸腺の出血、小葉中心部の肝細胞の脂肪変性、甲状腺の鰓後体遺残が認められた。
- ・ No.651 (20 mg/kg 群、雌) では、上皮性胸腺腫が認められた。このほか、心外膜の線維化、肺の水腫及び肺動脈の鉱質沈着及び脾臓の萎縮が認められた。
- ・ No.536 (4 mg/kg 群、雄) では、肺の水腫が認められたことから、循環障害が示唆されたが、死因を特定するには至らなかった。また、小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性、副腎の皮質細胞の巢状過形成、胸腺の出血、ハーダー腺のリンパ球浸潤、肺動脈及び坐骨神経の 小動脈の鉱質沈着及び後肢の潰瘍が認められた。

【途中剖検例】

- ・ No.537 (4 mg/kg 群、雄) では、骨髄性白血病が認められた。また、脾臓、膀胱粘膜及び脊髓の出血、膀胱の移行上皮細胞の過形成、腎臓の近位尿細管の細胞残渣及び鉱質沈着、遠位尿細管の拡張、肝細胞の広範性壊死、肺の水腫、副腎束状帶の皮質細胞の単細胞壊死及び胸腺の萎縮が認められた。

考察

1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンを雌雄ラットに 0 (対照群)、4、20 および 100 mg/kg の用量で 13 または 52 週間反復経口投与した。

一般状態、体重及び摂餌量では、投与期間を通して、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

被験物質投与に起因した変化が、13 週間投与終了時の肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節にみられ、さらに 52 週間投与終了時では肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節に加えて脾臓、十二指腸、空腸及び

回腸でも認められた。

肝臓では、病理組織学的検査で 13 及び 52 週間投与終了時の 20 mg/kg 以上の群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大が観察され、100 mg/kg 群の雌では 13 週間投与終了時に比べて 52 週間投与終了時でその程度が増強していた (Photo. 1~3)。肝細胞の肥大は、本被験物質をラットに 28 日間反復投与した毒性試験及びマウスに 13 週間反復投与した毒性試験でも報告されており、薬物代謝酵素の誘導が示唆されている^{1), 2)}。本試験で認められた肝細胞の肥大も、弱好酸性の均一な細胞質を有していることから、滑面小胞体の増加、すなわち薬物代謝酵素の誘導を反映したものと考えられた。さらに、52 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄で胆管の過形成が、雌で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が対照群と比較して有意に増強していた (Photo. 3, 4)。これらに加えて、剖検では 52 週間投与終了時の 20 mg/kg 以上の群の雄及び 100 mg/kg 群の雌で肝臓の肥大がみられ、器官重量では 13 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄及び 20 mg/kg 以上の群の雌で肝臓重量の高値、52 週間投与終了時の 4 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量、20 mg/kg 群の雌並びに 100 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた。これらの変化は、被験物質を長期投与することによる肝機能への影響を示唆するものと考えられた。さらに、100 mg/kg 群の雄でみられた甲状腺の絶対及び相対重量の高値では、病理組織学的検査で何ら変化がみられなかったものの、前述のように肝臓の薬物代謝酵素の誘導が示唆されていることから、この薬物代謝酵素の誘導に伴った変化と考えられた。また、後述する血液学的検査でみられた 100 mg/kg 群の雄の血液凝固系の変動、血液生化学的検査でみられた 20 mg/kg 群の雌及び 100 mg/kg 群の雌雄の蛋白系及び脂質系パラメータの変動は肝臓でみられた変化に伴ったものと考えられた。

腎臓では、病組織学的検査で 13 週間投与終了時の 20 mg/kg 以上の群の雄、52 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄で近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着が観察され (Photo. 5)，近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着がみられた箇所に α_{2u} -globulin の存在が確認された。この α_{2u} -グロブリンの蓄積は、雄性ラットに特有な変化であり、ヒトでは発現し得ないことから、近位尿細管でみられた硝子滴沈着については、被験物質投与との関連はない変化と判断した。一方、好塩基性尿細管は、13 週間投与終了時に対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差はなかったものの、52 週間投与終了時には 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した (Photo. 6)。好塩基性尿細管は、先に実施した 28 日間反復投与の毒性試験では雄のみに認められ、尿細管の再生像と考えられている¹⁾。しかし、本試験では好塩基性尿細管の増強は雌のみに発現しており、このことは α_{2u} -globulin を介さない経路での腎臓への影響があることを示唆するものと考えられたが、前駆病変等は認められず、発生機序を特定することはできなかったが、被験物質を長期投与することによる腎臓への影響を示唆するものと考えられた。これらに加えて、13 及び 52 週間投与終了時の器官重量で、100 mg/kg 群の雌で

腎臓の絶対または相対重量の高値が認められ、この変化も被験物質の長期投与を示唆した変化と考えられた。

腸間膜リンパ節では、病理組織学的検査で 13 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雌雄、52 週間投与終了時の 20 mg/kg 以上の群の雌雄で泡沫細胞集積がみられ、13 週間投与終了時に比べて 52 週間投与終了時で発現頻度の増加及び程度の増強が認められた (Photo. 7, 8)。また、52 週間投与終了時には、同様の泡沫細胞集積が 20 mg/kg 以上の群の雌雄で肝臓の類洞、脾臓の赤脾髄及び白脾髄、100 mg/kg 群の雌雄で小腸 (十二指腸、空腸及び回腸) の粘膜固有層及びパイエル板でも観察された (Photo. 4, 9, 10)。さらに、脾臓の赤脾髄及び白脾髄に中等度の泡沫細胞の集積がみられた 100 mg/kg 群の雄 1 例では、剖検で脾臓の肥大が認められた。本被験物質はトウモロコシ油を媒体として経口投与されていることから、被験物質が食物脂質の吸收及び代謝と同様な経路、すなわち小腸で吸収され、リンパ管を経て静脈に流れ込み、組織や器官に運ばれるもの^{3), 4)}と推測された。一連の泡沫細胞集積については、前述した吸収及び代謝の経路をたどるように観察されたことから、被験物質が小腸で吸収されていること、その後リンパ行性あるいは血行性に運ばれた器官で細胞内に取り込まれて処理されていることを反映しているものと考えられた。泡沫細胞集積の発現が 13 週間投与終了時と比べて 52 週間投与終了時で増強していた。なお、肝臓の泡沫細胞集積周囲のリンパ球浸潤については、傷害的意義は不明であった。

上記の他、血液学的検査では、52 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄で白血球数並びに白血球形態検査の好中球数、リンパ球数、好塩基球数、単球数及び非染色性大型細胞数の高値、MCV、MCH、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値、PT 及び APTT の延長が認められた。また、血液生化学的検査では、13 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄で β -グロブリン比の高値及びクロールの低値、同群の雌で A/G 比及びアルブミン比の低値、 β -グロブリン比及び総コレステロールの高値がみられ、20 mg/kg 群の雌で総コレステロールの高値が認められた。さらに、52 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄で A/G 比及びアルブミン比の低値、 α_2 -グロブリン比、 β -グロブリン比及び ALT の高値がみられ、同群の雌で A/G 比、アルブミン比及びナトリウムの低値、総蛋白質、 α_1 -グロブリン比、 β -グロブリン比、総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。なお、尿検査では、13 及び 52 週間投与終了時の検査とともに、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における 1,1-ビス[tert-ブチルバーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンの無影響量 (NOEL) は雄では 4 mg/kg/day、雌では 4 mg/kg/day 未満と判断した。

文 献

- 1) 畑上二郎ほか (2000) : 1,1-ビス[*tert*-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験 (回復14日間), 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所.
- 2) 三井雅之ほか (1992) : 1,1-Bis(*t*-butylperoxy) 3,3,5-trimethyl cyclohexane のマウスにおける13週間亜慢性毒性試験, 衛生試験所報告, 110: 42-48.
- 3) 坂東武彦ほか, 監訳 (2003) : 消化器系, カラー基本生理学, pp.296-341. 西村書店, 東京.
- 4) 真島英信 (1978) : 代謝, 生理学, pp.447-469. 文光堂, 東京.

1,1-ビス[tert-ブチルペーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンの
ラットを用いた 52 過間反復経口投与毒性試験

Table
(図及び群別表)

目 次

		頁
Figure 1	Body weight changes (Male)	1
Figure 2	Body weight changes (Female)	2
Figure 3	Food consumption (Male)	3
Figure 4	Food consumption (Female)	4
Table 1	Clinical signs - Male, Female	5
Table 2	Body weights - Male, Female	39
Table 3	Food consumption - Male, Female	41
Table 4	Urinary findings - Male, Female, 13w	43
Table 5	Urinary findings - Male, Female, 52w	47
Table 6	Hematological findings - Male, Female, 13w	51
Table 7	Hematological findings - Male, Female, 52w	54
Table 8	Biochemical findings - Male, Female, 13w	57
Table 9	Biochemical findings - Male, Female, 52w	60
Table 10	Necropsy findings - Male, Female, 13w	63
Table 11	Necropsy findings - Male, Female, 52w	64
Table 12	Absolute and relative organ weights - Male, Female ,13w	66
Table 13	Absolute and relative organ weights - Male, Female, 52w	70
Table 14	Histopathological findings - Male, Female, 13w	74
Table 15	Histopathological findings - Male, Female, 52w	83

Study No.P030098

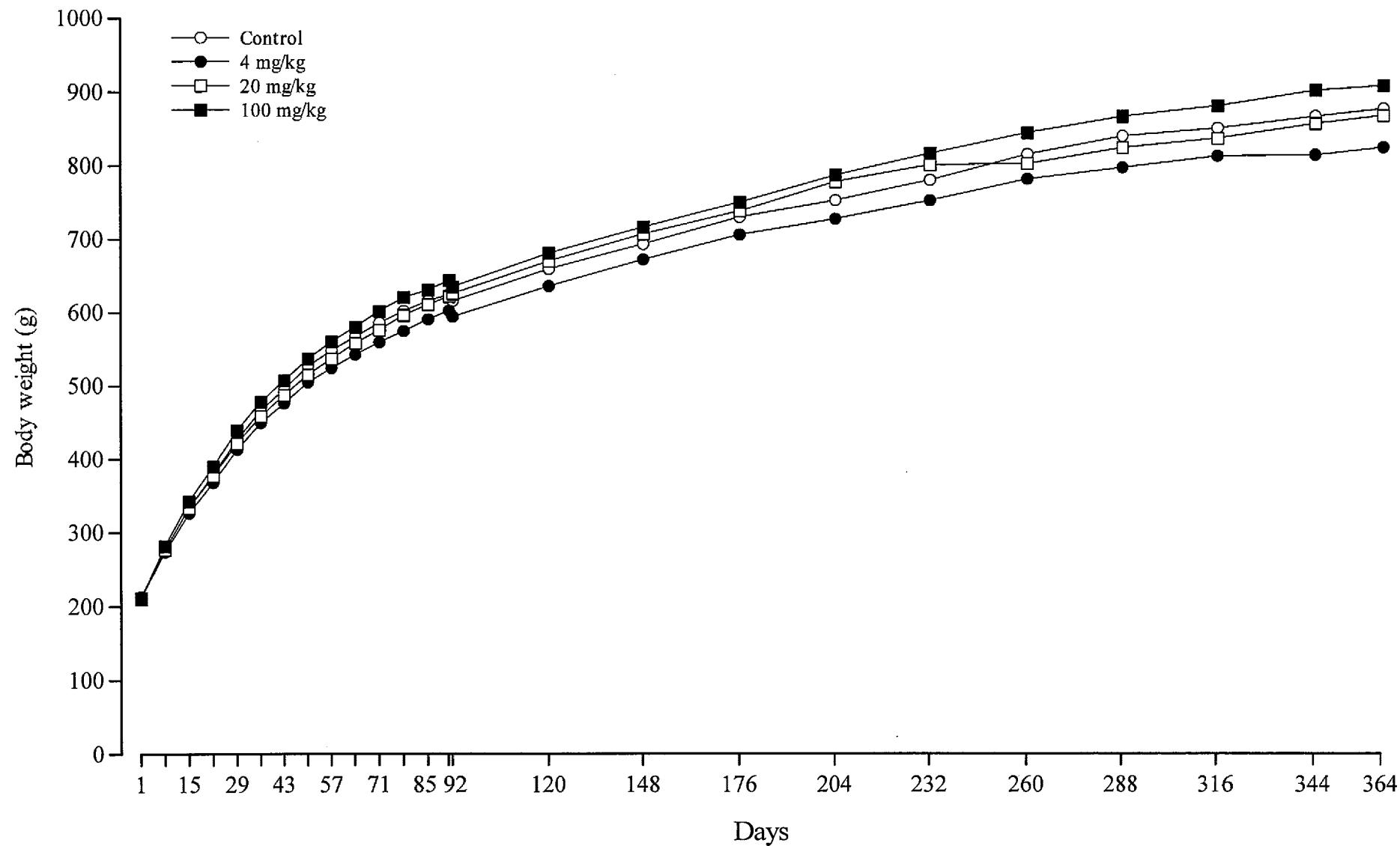


Figure 1 Body weight changes (Male)

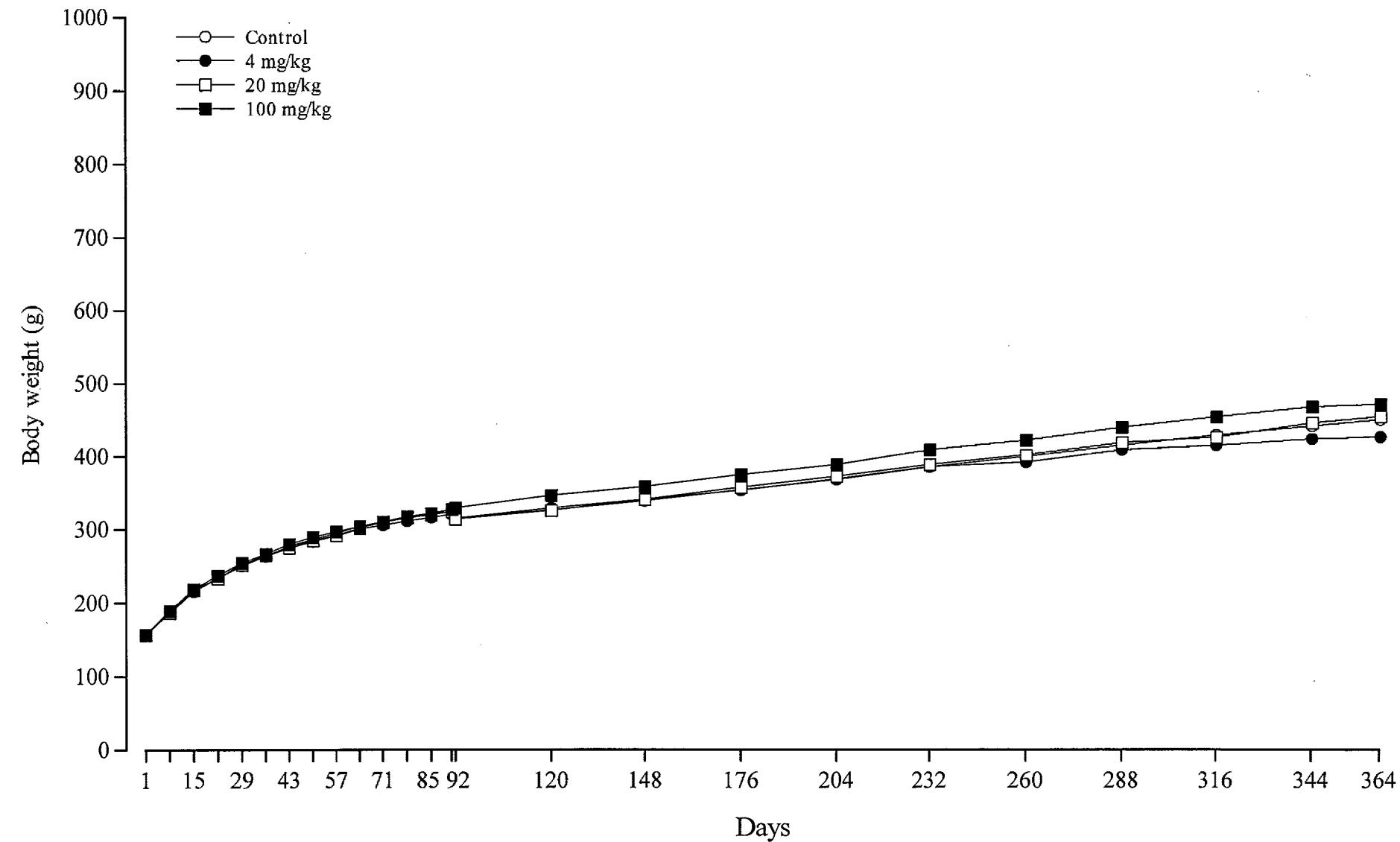


Figure 2 Body weight changes (Female)

Study No.P030098

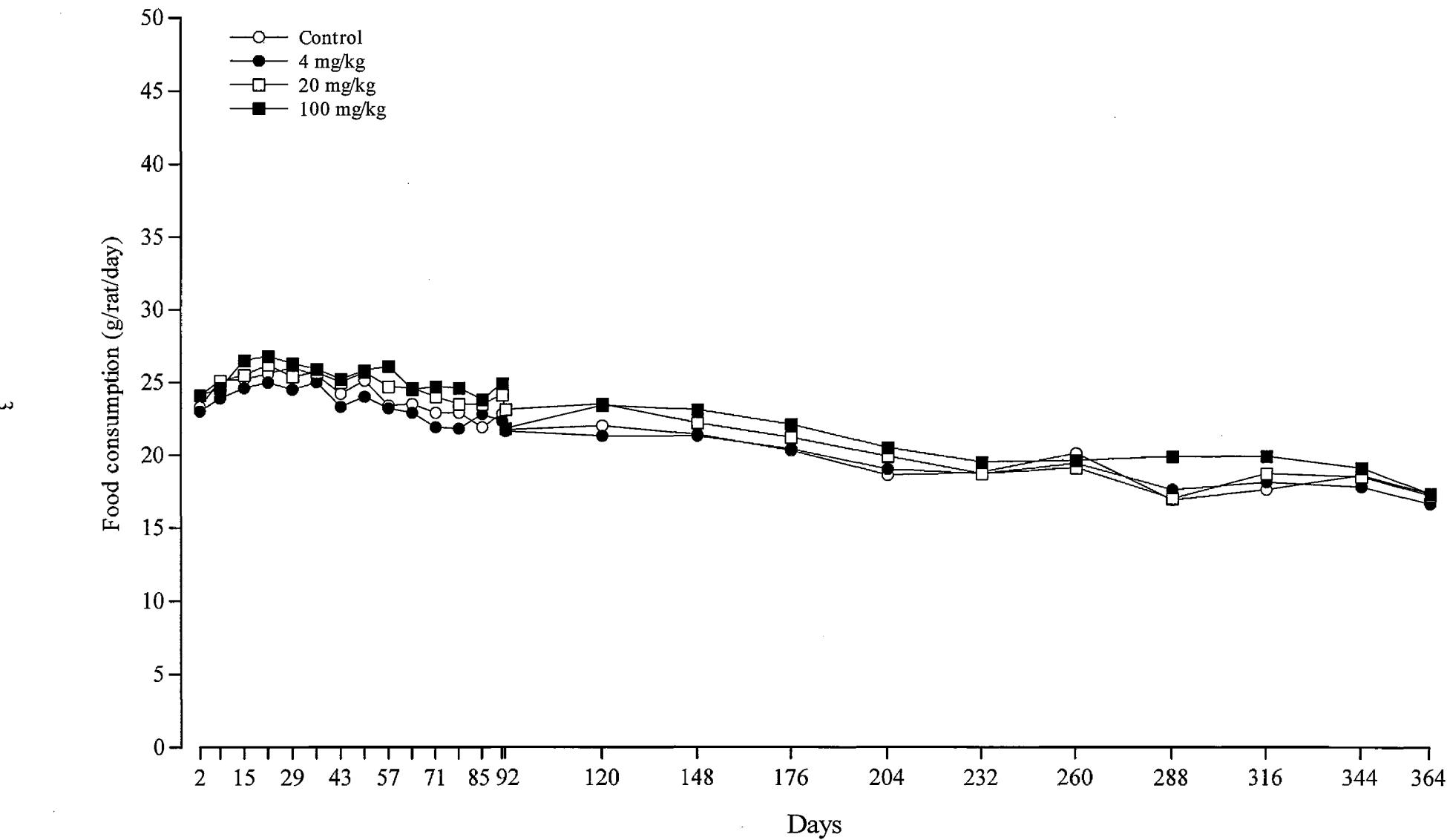


Figure 3 Food consumption (Male)

Study No.P030098

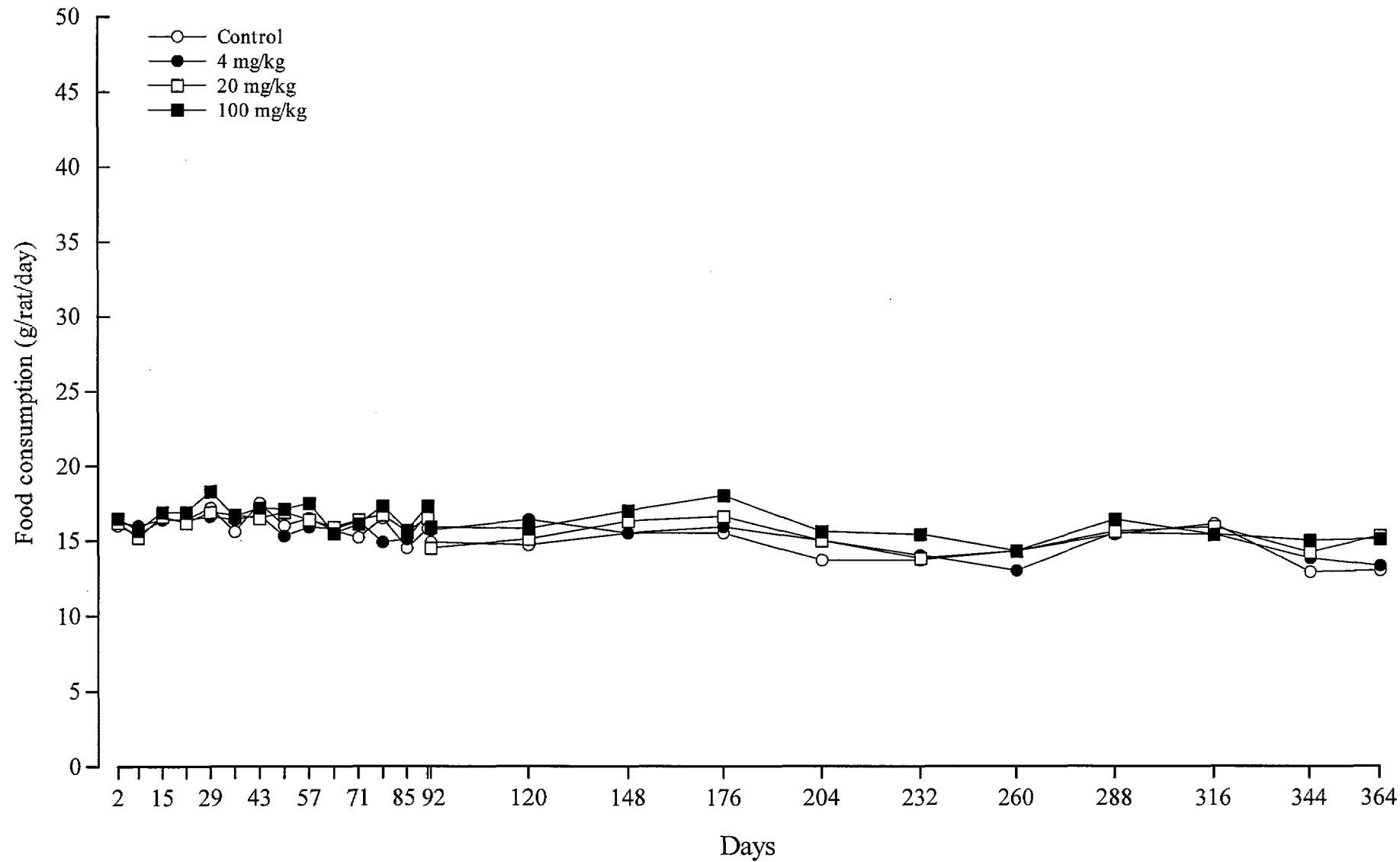


Figure 4 Food consumption (Female)

Table 1 Clinical signs
Male, Female

Table 1 - continued

Clinical signs Male, Female

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Study No. P030098

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, 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
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
		No abnormality	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dyscoria	1	1	1	1	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9
		Dead	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	1	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	20 mg/kg	Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	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
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Number of examined	19	19	19	19	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

Table 1 - continued Clinical signs
Male, 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	
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	
		Dyscoria	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	
	4 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	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
		Dead	0	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	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20 mg/kg	Hypoactivity	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
		Shuffling gait	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
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	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
		Corn	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

Clinical signs Male, Female

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Table 1 - continued

Clinical signs Male, Female

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, 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	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	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 mg/kg	4 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
		Dead	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
		Bradypnea	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 lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	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
		Hypothermia	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
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Male	20 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	9	9	9	9	8	8	8	8	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Dead	0	0	0	0	1	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	2	3	3	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	0	0	0	0
Male	100 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
		Dead	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
		Hypoactivity	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
		Soiled perinaris	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

Table 1 - continued

Clinical signs Male, Female

Table 1 - continued

Clinical signs Male, Female

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, 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
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	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 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	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Dead	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
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20 mg/kg	Hypoactivity	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
		Shuffling gait	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
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Number of examined	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200 mg/kg	Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	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	0	0	0	0
		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
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400 mg/kg	Bradypnea	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 lower abdomen	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
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, 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	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	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	4 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	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Dead	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
		Bradypnea	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 lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	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
		Hypothermia	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
		Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	20 mg/kg	Number of examined	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	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	0	0	0	0
	100 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	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Dead	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
		Hypoactivity	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
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Table 1 - continued Clinical signs
Male, 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	
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	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4 mg/kg	4 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	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Dead	0	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	0
		Bradypnea	0	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	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
		Shuffling gait	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
		Hypothermia	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
		Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
20 mg/kg	20 mg/kg	Number of examined	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
100 mg/kg	100 mg/kg	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
		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	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		Dead	0	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	0
		Hypoactivity	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
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Table 1 - continued Clinical signs
Male, 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
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	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	6
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4 mg/kg	4 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	5
		Dead	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
		Bradypnea	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 lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	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
		Hypothermia	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
		Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	3	3	3	3	3
20 mg/kg	20 mg/kg	Number of examined	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	5
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	3
100 mg/kg	100 mg/kg	Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6	7	7
		Dead	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
		Hypoactivity	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
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	4	4	3

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

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	6	5	5	5	5	4	4	4	5	5	5	5	5
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	3	4	4	4	4	5	5	5	4	4	4	4	4
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	4 mg/kg	Number of examined	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		No abnormality	5	4	4	4	4	4	4	4	4	6	6	6	6
		Dead	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
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20 mg/kg	Hypoactivity	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
		Shuffling gait	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
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	3	4	4	4	4	4	4	4	4	2	2	2	2
		Number of examined	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		No abnormality	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200 mg/kg	Corn	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2
		Swelling of limbs	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
		No abnormality	7	7	7	7	7	5	5	5	6	6	6	6	6
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	400 mg/kg	Bradypnea	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
		Soiled lower abdomen	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
		Corn	3	3	3	3	3	5	5	5	4	4	4	4	4

Table 1 - continued Clinical signs
Male, 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
		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
4 mg/kg	4 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
		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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 mg/kg	20 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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	100 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
		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

Clinical signs
Male, 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
		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
4 mg/kg	4 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
		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
20 mg/kg	20 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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	100 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
		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 Clinical signs
Male, Female

Table 1 - continued Clinical signs
Male, 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	86	87
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
		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
4 mg/kg	4 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
		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
20 mg/kg	20 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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	100 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
		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

Clinical signs
Male, 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
		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
	4 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
		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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20 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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Piloerection	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
		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
		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 Clinical signs
Male, 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
		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
4 mg/kg	4 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
		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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 mg/kg	20 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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	100 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
		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

Clinical signs
Male, 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	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
4 mg/kg	4 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
		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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 mg/kg	20 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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	100 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
		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

Clinical signs
Male, 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	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
4 mg/kg	4 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
		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
20 mg/kg	20 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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	100 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
		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 Clinical signs
Male, Female

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, 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	218	219
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
		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
4 mg/kg	4 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
		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
20 mg/kg	20 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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	100 mg/kg	Piloerection	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
		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
100 mg/kg	100 mg/kg	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
		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 Clinical signs
Male, 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	240	241
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
		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
4 mg/kg	4 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
		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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 mg/kg	20 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
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	100 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
		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 Clinical signs
Male, Female

Study No.P030098

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Table 1 - continued

Clinical signs Male, Female

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, 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	10
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	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	1
4 mg/kg	4 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	8	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	1
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Pale eyes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20 mg/kg	20 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	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
		Mass	0	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	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	100 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	10	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	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
		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

Clinical signs
Male, 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	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	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
4 mg/kg	4 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	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	7
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Pale skin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Pale eyes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Hypoactivity	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20 mg/kg	20 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
		Mass	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
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100 mg/kg	100 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
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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

Table 1 - continued Clinical signs
Male, 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	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	7	7
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	4 mg/kg	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
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Pale skin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Pale eyes	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Female	20 mg/kg	Number of examined	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	7	7	7
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Abdominal respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Piloerection	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	100 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	6	6	6	6	6	6	6	6
		Corn	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3
		Mass	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1

Table 2 Body weights
Male, Female

Sex	Group and dose	Body weight(g) on day												
		1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Male	Control	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	212.9	276.8	333.8	378.3	426.4	465.9	495.0	526.4	548.1	566.7	585.6	601.7
		S.D.	±8.9	±14.2	±18.2	±22.3	±26.5	±29.5	±33.2	±39.4	±40.7	±42.5	±46.8	±49.7
	4 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	211.7	273.4	325.9	367.7	412.5	449.1	475.6	504.5	524.0	542.1	559.0	574.5
		S.D.	±9.0	±14.9	±21.7	±27.1	±33.4	±40.2	±47.6	±53.3	±55.1	±57.9	±59.8	±61.3
	20 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	211.2	277.0	333.4	376.8	421.3	458.5	487.3	514.8	537.1	557.7	576.2	596.2
		S.D.	±9.7	±17.4	±25.2	±29.8	±34.6	±40.0	±44.4	±47.7	±49.3	±52.9	±56.2	±62.0
	100 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	210.4	281.7	342.1	389.9	439.0	478.1	506.9	536.8	560.2	580.3	601.8	620.5
		S.D.	±8.8	±15.4	±23.0	±28.7	±32.5	±36.9	±38.8	±43.4	±44.4	±46.8	±50.3	±52.6
Female	Control	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	157.2	186.0	215.5	233.2	252.7	263.2	277.1	286.1	294.5	304.1	309.2	316.3
		S.D.	±5.9	±8.8	±11.4	±13.7	±17.1	±17.3	±18.5	±20.5	±23.4	±23.2	±25.8	±26.3
	4 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	157.3	186.3	215.4	233.8	250.0	263.3	274.2	283.4	290.7	300.3	305.4	311.1
		S.D.	±7.4	±10.5	±12.4	±12.3	±14.4	±15.4	±15.8	±14.8	±17.2	±17.3	±19.4	±19.6
	20 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	156.7	186.7	217.4	233.2	251.7	264.7	274.9	284.5	291.8	301.4	309.3	315.5
		S.D.	±7.6	±9.8	±13.9	±14.9	±15.7	±15.9	±19.7	±20.0	±21.8	±22.7	±25.2	±26.0
	100 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	156.8	189.1	218.6	237.0	254.3	266.4	279.6	289.2	296.8	303.9	309.9	317.3
		S.D.	±8.6	±10.9	±17.0	±17.6	±22.3	±21.3	±23.9	±25.4	±27.0	±27.1	±27.8	±32.6

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Body weights
Male, Female

Sex	Group and dose	Body weight(g) on day												
		91	92	120	148	176	204	232	260	288	316	344	364	
Male	Control	N Mean S.D.	20 624.3 ±49.1	10 615.4 ±51.1	10 659.2 ±59.5	10 692.9 ±65.2	10 729.8 ±71.2	10 752.6 ±73.5	10 779.8 ±77.0	10 814.6 ±88.4	10 839.3 ±94.7	10 849.8 ±101.8	10 866.0 ±103.8	10 876.1 ±107.7
	4 mg/kg	N Mean S.D.	19 602.2 ±66.3	10 594.0 ±69.1	9 635.7 ±70.0	9 671.9 ±71.2	9 705.7 ±80.3	9 727.1 ±78.6	9 752.1 ±79.7	9 781.1 ±85.4	9 796.5 ±88.5	9 812.3 ±97.0	8 813.4 ±81.8	8 823.7 ±82.1
	20 mg/kg	N Mean S.D.	20 621.8 ±65.7	10 625.6 ±84.0	10 669.9 ±96.1	10 706.5 ±105.5	10 737.9 ±110.8	9 778.1 ±119.2	9 800.4 ±126.9	8 802.1 ±133.2	8 823.7 ±135.2	8 836.4 ±139.0	8 856.0 ±140.4	8 866.8 ±140.4
	100 mg/kg	N Mean S.D.	19 643.5 ±57.7	10 635.1 ±72.6	10 680.7 ±81.9	10 716.2 ±86.8	10 750.1 ±96.7	10 786.7 ±107.9	10 816.0 ±118.8	10 844.0 ±130.9	10 866.0 ±135.4	10 880.2 ±139.1	10 901.2 ±139.8	10 907.3 ±136.5
#	Female Control	N Mean S.D.	20 323.7 ±28.2	10 314.2 ±30.5	10 326.3 ±32.2	10 338.8 ±33.4	10 353.8 ±40.8	10 367.5 ±49.4	10 385.0 ±53.2	10 399.1 ±56.2	10 414.8 ±59.6	10 428.6 ±69.4	10 441.0 ±70.9	10 449.6 ±78.0
	4 mg/kg	N Mean S.D.	20 320.1 ±20.5	10 315.0 ±20.9	10 329.0 ±21.5	10 340.5 ±24.8	10 352.9 ±25.9	10 368.6 ±27.2	10 385.1 ±28.4	10 391.3 ±36.6	10 408.5 ±42.9	10 414.4 ±45.4	10 423.4 ±48.4	10 426.0 ±54.3
	20 mg/kg	N Mean S.D.	20 323.9 ±27.7	10 314.0 ±11.4	10 325.5 ±9.2	10 340.6 ±15.6	10 357.2 ±17.1	10 372.2 ±19.1	10 388.2 ±23.2	10 401.4 ±23.7	10 418.5 ±26.5	9 425.6 ±32.9	9 445.0 ±33.7	9 454.1 ±39.4
	100 mg/kg	N Mean S.D.	20 326.8 ±30.6	10 329.1 ±34.7	10 346.0 ±39.5	10 358.2 ±48.0	10 374.6 ±51.3	10 388.2 ±56.3	10 408.5 ±67.1	10 421.7 ±69.0	10 439.3 ±78.1	10 453.5 ±84.0	10 467.4 ±96.4	10 471.0 ±94.1

Not significantly different from control.

Table 3 Food consumption
Male, Female

Sex	Group and dose	Food consumption(g) on day												
		2	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85
Male	Control	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	23.3	25.1	25.2	25.6	26.0	25.5	24.2	25.1	23.4	23.5	22.9	21.9
		S.D.	±1.6	±2.0	±2.7	±2.2	±2.5	±2.6	±2.0	±3.1	±2.4	±2.7	±3.1	±2.4
	4 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	23.0	23.9	24.6	25.0	24.5	25.0	23.3	24.0	23.2	22.9	21.9	22.8
		S.D.	±1.6	±2.3	±3.1	±2.8	±3.8	±2.9	±2.8	±3.4	±3.1	±2.8	±3.2	±4.0
	20 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	24.1	25.1	25.5	26.2	25.4	25.7	25.0	25.7	24.7	24.6	24.0	23.5
		S.D.	±2.6	±2.8	±3.0	±3.2	±3.4	±3.0	±3.3	±2.8	±3.1	±3.0	±3.4	±3.2
	100 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	24.1	24.6	26.5	26.8	26.3	25.9	25.2	25.8	26.1*	24.5	24.7	23.8*
		S.D.	±1.7	±2.6	±2.8	±4.0	±3.4	±3.3	±2.4	±2.6	±3.2	±3.3	±3.9	±6.2
Female	Control	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	16.0	15.4	16.4	16.4	17.2	15.6	17.5	16.0	16.5	15.7	15.2	16.5
		S.D.	±1.7	±1.9	±2.3	±2.3	±2.1	±2.1	±2.1	±2.0	±2.7	±2.2	±2.2	±2.3
	4 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	16.2	16.0	16.4	16.4	16.6	16.4	16.7	15.3	15.9	15.8	16.3	14.9
		S.D.	±1.5	±1.9	±2.3	±1.7	±3.0	±2.4	±3.0	±2.4	±2.7	±1.6	±2.3	±2.5
	20 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	16.2	15.2	16.6	16.2	16.9	16.7	16.5	16.9	16.4	15.9	16.4	15.6
		S.D.	±2.2	±1.9	±2.3	±2.7	±3.0	±2.5	±2.5	±2.8	±3.0	±2.7	±2.8	±3.1
	100 mg/kg	N	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Mean	16.5	15.7	16.9	16.9	18.3	16.6	17.2	17.1	17.5	15.5	16.1	15.7
		S.D.	±1.2	±1.3	±2.5	±2.7	±3.7	±2.7	±2.7	±2.4	±2.6	±2.4	±3.2	±2.9

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

Table 3 - continued Food consumption
Male, Female

Sex	Group and dose	Food consumption(g) on day											
		91	92	120	148	176	204	232	260	288	316	344	364
Male	Control	N	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	22.8	21.7	22.0	21.4	20.3	18.6	18.8	20.1	16.9	17.6	18.6
		S.D.	±2.0	±1.4	±2.5	±1.8	±2.7	±2.2	±2.4	±2.4	±2.2	±1.6	±2.9
	4 mg/kg	N	19	10	9	9	9	9	9	9	9	8	8
		Mean	22.3	21.6	21.3	21.3	20.4	19.0	18.7	19.4	17.6	18.1	17.8
		S.D.	±3.3	±4.4	±3.6	±3.3	±4.2	±2.3	±3.0	±4.4	±3.9	±2.7	±1.6
	20 mg/kg	N	20	10	10	10	10	9	9	8	8	8	8
		Mean	24.1	23.1	23.5	22.2	21.2	19.9	18.7	19.1	17.0	18.7	18.5
		S.D.	±3.7	±3.5	±3.3	±3.0	±2.4	±3.4	±3.9	±4.3	±4.0	±2.5	±3.5
	100 mg/kg	N	19	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	24.9	21.8	23.4	23.1	22.1	20.5	19.5	19.6	19.9	19.9	19.1
		S.D.	±3.4	±3.3	±3.2	±3.3	±2.6	±4.1	±3.7	±3.6	±2.8	±3.5	±1.9
#	Female Control	N	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	15.8	14.9	14.7	15.5	15.5	13.7	13.7	14.3	15.4	16.1	12.9
		S.D.	±2.7	±1.2	±2.2	±1.6	±1.9	±2.8	±0.9	±1.5	±1.7	±2.6	±2.6
	4 mg/kg	N	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	16.8	15.7	16.4	15.5	15.9	15.0	14.0	13.0	15.5	15.4	13.8
		S.D.	±2.5	±3.5	±2.4	±2.3	±2.6	±2.4	±2.5	±2.7	±2.0	±1.3	±1.7
	20 mg/kg	N	20	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9
		Mean	16.5	14.5	15.1	16.3	16.6	15.0	13.8	14.3	15.6	15.9	14.2
		S.D.	±2.8	±1.5	±1.9	±2.8	±2.4	±2.9	±3.2	±2.7	±2.5	±3.4	±2.6
	100 mg/kg	N	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	17.3	15.9	15.8	17.0	18.0	15.6	15.4	14.3	16.4	15.4	15.0
		S.D.	±2.5	±1.7	±2.7	±2.4	±2.4	±2.5	±2.7	±2.7	±2.3	±3.8	±3.4

Not significantly different from control.

Table 4 Urinary findings
Male, Female, 13w

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	13.4	1.512	1.048	0.944	2.187	1.256
		S.D.	±5.1	±0.439	±0.015	±0.273	±0.502	±0.401
	4 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9
		Mean	17.6	1.452	1.048	0.852	2.145	1.250
		S.D.	±14.1	±0.596	±0.023	±0.416	±0.777	±0.595
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	15.4	1.506	1.047	0.988	2.433	1.422
		S.D.	±7.5	±0.433	±0.015	±0.297	±0.387	±0.387
	100 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9
		Mean	14.5	1.454	1.047	1.027	2.449	1.488
		S.D.	±4.7	±0.294	±0.009	±0.456	±0.440	±0.357
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	12.5	1.200	1.039	0.755	1.679	1.101
		S.D.	±7.6	±0.479	±0.017	±0.359	±0.490	±0.490
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	12.8	1.206	1.040	0.919	1.846	1.267
		S.D.	±7.1	±0.410	±0.014	±0.240	±0.507	±0.318
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	8.8	1.617	1.054	0.774	1.908	1.204
		S.D.	±3.3	±0.385	±0.013	±0.300	±0.463	±0.315
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	12.3	1.169	1.039	0.883	1.807	1.231
		S.D.	±5.3	±0.400	±0.014	±0.232	±0.368	±0.196

Not significantly different from control.

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 4 - continued

Urinary findings
Male, Female, 13w

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

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.

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 4 - continued
Urinary findings
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Number of animals	Bilirubin	Occult blood	Urobilinogen (mg/dL)
			-	-	<1
Male	Control	10	10	10	10
	4 mg/kg	9	9	9	9
	20 mg/kg	10	10	10	10
	100 mg/kg	9	9	9	9
Female	Control	10	10	10	10
	4 mg/kg	10	10	10	10
	20 mg/kg	10	10	10	10
	100 mg/kg	10	10	10	10

Not significantly different from control.

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

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 4 - continued Urinary findings
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment					
			-	-	-	-	-	++
Male	Control	10	10	10	10	10	9	1
	4 mg/kg	9	9	9	9	9	7	0
	20 mg/kg	10	10	10	10	10	8	0
	100 mg/kg	9	9	9	9	9	8	1
Female	Control	10	10	10	10	10	10	0
	4 mg/kg	10	10	10	10	10	10	0
	20 mg/kg	10	10	10	10	10	10	0
	100 mg/kg	10	10	10	10	10	10	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.

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 5 Urinary findings
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Urine volume		Osmotic pressure	Specific gravity	Na	K	C1
		(mL/24hr)	(Osm/kg)			(mEq/24hr)	(mEq/24hr)	(mEq/24hr)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	8.7	1.714	1.058	0.506	1.594	0.684
		S.D.	±3.4	±0.415	±0.019	±0.203	±0.380	±0.309
	4 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8
		Mean	10.4	1.435	1.050	0.501	1.395	0.652
		S.D.	±5.7	±0.527	±0.019	±0.183	±0.232	±0.285
	20 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8
		Mean	11.3	1.388	1.048	0.611	1.583	0.834
		S.D.	±5.9	±0.446	±0.017	±0.457	±0.560	±0.569
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	13.0	1.275	1.044	0.701	1.648	0.832
		S.D.	±4.8	±0.259	±0.011	±0.356	±0.246	±0.365
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.2	0.992	1.034	0.844	1.831	1.134
		S.D.	±5.7	±0.280	±0.010	±0.254	±0.377	±0.301
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	15.1	1.046	1.037	0.891	1.930	1.193
		S.D.	±7.3	±0.469	±0.019	±0.281	±0.372	±0.388
	20 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9
		Mean	18.0	0.810	1.028	0.879	1.971	1.229
		S.D.	±5.7	±0.256	±0.009	±0.278	±0.410	±0.369
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	13.8	1.158	1.042	0.834	1.927	1.152
		S.D.	±7.1	±0.417	±0.017	±0.244	±0.416	±0.315

Not significantly different from control.

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.
Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 5 - continued

Urinary findings
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Number of animals	Color		pH								Protein					Glucose	
			PY	Y	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	-	
Male	Control	10	0	10	0	0	0	0	0	2	7	1	0	1	6	2	1	10	
	4 mg/kg	8	0	8	0	0	0	0	0	3	4	1	0	1	5	1	1	8	
	20 mg/kg	8	0	8	0	0	0	1	2	3	2	0*	0	0	3	4	1	8	
	100 mg/kg	10	0	10	0	0	0	0	5	1	4	0	0	2	1	5	2	10	
Female	Control	10	0	10	1	1	0	1	3	0	4	0	4	3	1	2	0	10	
	4 mg/kg	10	2	8	0	2	0	1	3	1	3	0	2	4	2	2	0	10	
	20 mg/kg	9	2	7	2	1	2	2	2	0	0	0	2	1	2	4	0	9	
	100 mg/kg	10	2	8	0	2	0	0	4	0	4	0	2	1	3	1	3	10	

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

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

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 5 - 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	10	10
	4 mg/kg	8	8	8	8	8
	20 mg/kg	8	8	8	8	8
	100 mg/kg	10	10	10	10	10
Female	Control	10	10	10	10	10
	4 mg/kg	10	10	10	10	10
	20 mg/kg	9	9	9	9	9
	100 mg/kg	10	10	10	10	10

Not significantly different from control.

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 5 - continued

Urinary findings
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment					
			Epithelial cells		Erythrocytes		Leukocytes	
			-	-	-	-	+	++
Male	Control	10	10	10	9	1	0	10
	4 mg/kg	8	8	8	6	2	0	8
	20 mg/kg	8	8	8	6	2	0	8
	100 mg/kg	10	10	10	9	1	0	10
Female	Control	10	10	10	9	0	1	10
	4 mg/kg	10	10	10	10	0	0	10
	20 mg/kg	9	9	9	9	0	0	9
	100 mg/kg	10	10	10	10	0	0	10

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.

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 6 Hematological findings
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Leukocytes		Erythrocytes		Hemoglobin	Hematocrit	MCV	MCH	MCHC	Reticulocyte	Platelets
		(10 ³ / μL)	(10 ⁴ / μL)	(g/dL)	(%)	(fL)	(pg)	(g/dL)	(10 ⁴ / μL)	(10 ⁴ / μL)		
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	10.08	853	14.5	42.8	50.1	17.0	34.0	17.7	112.6	
		S.D.	±3.06	±35	±0.6	±1.9	±0.6	±0.2	±0.5	±2.3	±15.8	
	4 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
		Mean	9.09	863	14.6	42.8	49.7	16.9	34.0	17.6	109.0	
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	10.35	846	14.5	42.1	49.9	17.2	34.4	19.5	113.6	
		S.D.	±1.88	±32	±0.6	±1.8	±1.5	±0.5	±0.7	±3.2	±10.9	
	100 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	
		Mean	9.28	857	14.4	42.0	49.1	16.8	34.2	18.0	111.6	
		S.D.	±2.21	±38	±0.3	±1.1	±1.7	±0.7	±0.5	±2.4	±11.3	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	4.61	789	14.1	40.3	51.1	17.9	35.0	14.5	115.1	
		S.D.	±1.47	±48	±0.5	±1.7	±1.7	±0.7	±0.5	±4.1	±13.9	
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	4.65	784	14.1	40.0	51.1	18.0	35.2	13.3	119.8	
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	5.84	772	13.7	39.4	51.1	17.8	34.8	15.5	115.3	
		S.D.	±0.67	±40	±0.6	±1.6	±1.4	±0.5	±0.5	±2.8	±14.5	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	5.53	778	13.9	39.1	50.3	17.9	35.5	14.6	120.1	
		S.D.	±1.57	±28	±0.6	±1.5	±1.4	±0.6	±0.7	±2.5	±13.1	

Not significantly different from control.

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 6 - continued Hematological findings
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose		PT (sec)	APTT (sec)
Male	Control	N	10	10
		Mean	13.8	22.7
		S.D.	±1.3	±1.9
	4 mg/kg	N	9	9
		Mean	15.2	24.6
		S.D.	±2.3	±2.6
	20 mg/kg	N	10	10
		Mean	14.4	22.5
		S.D.	±1.3	±2.0
	100 mg/kg	N	9	9
		Mean	14.7	24.4
		S.D.	±0.7	±2.3
Female	Control	N	10	10
		Mean	12.7	19.1
		S.D.	±0.6	±0.7
	4 mg/kg	N	10	10
		Mean	12.5	19.3
		S.D.	±0.6	±1.1
	20 mg/kg	N	10	10
		Mean	12.5	19.5
		S.D.	±0.4	±0.8
	100 mg/kg	N	10	10
		Mean	12.4	20.1
		S.D.	±0.5	±1.3

Not significantly different from control.

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 6 - continued Hematological findings
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	Differential leukocyte count					
		Eosinophils (10 ³ / μL)	Neutrophils (10 ³ / μL)	Lymphocytes (10 ³ / μL)	Basophils (10 ² / μL)	Monocytes (10 ² / μL)	Large unstained cells (10 ³ / μL)
		N	10	10	10	10	10
Male	Control	N	10	10	10	10	10
		Mean	1.4	18.6	77.9	0.3	0.8
		S.D.	±0.5	±8.1	±29.8	±0.2	±0.6
	4 mg/kg	N	9	9	9	9	9
		Mean	1.9	15.9	70.5	0.2	0.8
		S.D.	±0.4	±5.9	±18.3	±0.1	±0.6
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	1.5	20.6	78.3	0.3	0.9
Female		S.D.	±0.6	±9.5	±13.9	±0.1	±0.4
	100 mg/kg	N	9	9	9	9	9
		Mean	1.7	18.8	69.5	0.3	0.8
		S.D.	±0.5	±5.1	±19.3	±0.2	±0.4
Eg	Control	N	10	10	10	10	10
		Mean	0.8	5.7	38.6	0.1	0.3
		S.D.	±0.3	±1.4	±13.2	±0.1	±0.2
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	0.7	6.1	38.4	0.1	0.4
		S.D.	±0.2	±2.7	±9.0	±0.0	±0.3
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	0.7	6.5	49.7	0.1	0.5
		S.D.	±0.2	±2.3	±6.5	±0.0	±0.2
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	0.9	6.0	47.0	0.1	0.6*
		S.D.	±0.3	±1.5	±15.1	±0.1	±0.3

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

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 7 Hematological findings
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose		Leukocytes (10 ³ / μL)	Erythrocytes (10 ⁴ / μL)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Reticulocyte (10 ⁴ / μL)	Platelets (10 ⁴ / μL)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.21	840	14.0	45.0	53.6	16.7	31.2	15.6	103.4
		S.D.	±1.47	±47	±0.9	±2.9	±2.2	±0.6	±0.5	±3.9	±8.3
	4 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	7.42	843	14.2	45.2	53.7	16.8	31.4	16.1	103.4
		S.D.	±1.08	±67	±1.1	±3.0	±2.3	±0.6	±0.5	±4.2	±14.2
	20 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	7.51	843	13.6	43.6	51.6	16.1	31.2	17.5	113.3
		S.D.	±2.15	±91	±2.3	±6.1	±3.9	±1.8	±1.4	±10.1	±33.6
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	11.94**	881	13.4	43.1	48.9**	15.2*	31.0	17.6	110.5
		S.D.	±2.51	±45	±0.8	±2.3	±3.0	±1.0	±0.6	±2.5	±10.5
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.75	747	13.9	41.8	56.0	18.6	33.2	14.4	98.8
		S.D.	±0.80	±39	±0.5	±1.7	±2.6	±0.7	±1.0	±3.7	±15.1
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.10	657	12.2	37.3*	57.2	18.7	32.7	17.6	97.3
		S.D.	±6.88	±117	±2.0	±5.2	±3.6	±0.5	±1.3	±9.2	±23.9
	20 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	4.24	676	12.7*	38.6	57.5	18.9	32.9	20.9	109.1
		S.D.	±1.17	±99	±1.6	±4.1	±4.3	±1.0	±0.9	±18.6	±23.7
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.33	693	12.4**	37.7*	54.5	18.0	33.0	13.7	105.3
		S.D.	±1.78	±61	±0.9	±3.2	±3.4	±1.2	±0.5	±5.2	±10.9

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 7 - continued Hematological findings
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose		PT (sec)	APTT (sec)
Male	Control	N	10	10
		Mean	14.2	22.1
		S.D.	±1.2	±1.3
	4 mg/kg	N	8	8
		Mean	14.8	21.7
		S.D.	±1.4	±2.1
	20 mg/kg	N	8	8
		Mean	14.2	21.9
		S.D.	±1.4	±1.5
	100 mg/kg	N	10	10
		Mean	19.0**	25.5**
		S.D.	±3.0	±2.1
Female	Control	N	10	10
		Mean	12.6	18.1
		S.D.	±0.6	±1.9
	4 mg/kg	N	10	10
		Mean	12.0	17.7
		S.D.	±1.3	±1.9
	20 mg/kg	N	9	9
		Mean	12.2	18.2
		S.D.	±0.4	±0.8
	100 mg/kg	N	10	10
		Mean	11.6*	17.9
		S.D.	±0.7	±1.6

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 7 - continued Hematological findings
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	Differential leukocyte count					
		Eosinophils (10 ² / μL)	Neutrophils (10 ² / μL)	Lymphocytes (10 ² / μL)	Basophils (10 ² / μL)	Monocytes (10 ² / μL)	Large unstained cells (10 ² / μL)
		N	10	10	10	10	10
Male	Control	N	10	10	10	10	10
		Mean	1.3	22.6	44.8	0.1	0.7
		S.D.	±0.2	±10.3	±7.3	±0.0	±0.3
	4 mg/kg	N	8	8	8	8	8
		Mean	1.2	21.3	48.4	0.1	0.9
		S.D.	±0.3	±8.2	±8.5	±0.1	±0.3
	20 mg/kg	N	8	8	8	8	8
		Mean	1.1	25.5	44.9	0.1	0.9
Female		S.D.	±0.5	±14.5	±16.1	±0.1	±0.6
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	1.4	41.8**	70.6**	0.2*	1.5**
		S.D.	±0.5	±12.1	±19.9	±0.1	±0.4
gg	Control	N	10	10	10	10	10
		Mean	0.8	14.8	29.9	0.1	0.4
		S.D.	±0.2	±5.5	±6.0	±0.1	±0.2
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	0.8	32.3	33.6	0.1	1.6
		S.D.	±0.3	±44.1	±20.1	±0.2	±3.0
	20 mg/kg	N	9	9	9	9	9
		Mean	0.8	13.3	26.2	0.0	0.5
		S.D.	±0.3	±5.1	±8.5	±0.0	±0.1
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	0.7	13.5	36.0	0.1	0.9
		S.D.	±0.3	±7.3	±12.6	±0.1	±0.8

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 8 Biochemical findings
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose	T. Protein (g/dL)	A/G ratio	α_1 -Globulin (%)	α_2 -Globulin (%)	β -Globulin (%)	γ -Globulin (%)	Albumin (%)	T. Bilirubin (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.7	1.20	18.2	7.8	15.0	4.5	54.6	0.0	95
		S.D.	±0.3	±0.08	±1.6	±0.6	±0.8	±0.6	±1.6	±0.0	±26
	4 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	5.6	1.17	18.6	7.9	15.1	4.6	53.9	0.0	94
		S.D.	±0.3	±0.06	±1.2	±0.5	±0.8	±0.8	±1.2	±0.0	±44
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.7	1.20	17.2	7.8	15.7	5.0	54.4	0.0	88
		S.D.	±0.3	±0.13	±2.2	±0.4	±1.2	±1.3	±2.7	±0.0	±33
	100 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	5.8	1.15	17.2	8.4	16.8**	4.0	53.5	0.0	74
		S.D.	±0.3	±0.07	±1.4	±0.8	±1.0	±1.1	±1.5	±0.0	±7
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.3	1.74	14.0	5.8	12.0	4.8	63.5	0.1	78
		S.D.	±0.3	±0.14	±1.2	±0.4	±0.9	±0.8	±1.9	±0.1	±14
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.4	1.73	13.9	6.0	12.2	4.6	63.3	0.0	90
		S.D.	±0.3	±0.13	±0.5	±0.5	±0.5	±0.8	±1.9	±0.0	±17
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.5	1.78	13.6	5.7	12.5	4.3	63.9	0.0	105
		S.D.	±0.2	±0.17	±1.8	±0.5	±0.9	±1.0	±2.3	±0.0	±69
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.4	1.51**	14.7	6.4	13.9**	4.8	60.2**	0.0*	73
		S.D.	±0.3	±0.07	±2.0	±0.7	±0.6	±0.9	±1.1	±0.0	±20

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

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 8 - continued Biochemical findings
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose		ALP (IU/L)	T.Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	197	73	60	123	132	12.5	0.5	6.2	10.1	145.4
		S.D.	±49	±16	±30	±23	±21	±1.1	±0.1	±0.5	±0.3	±0.8
	4 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	208	79	45	128	124	12.6	0.4	6.1	10.2	145.3
		S.D.	±26	±25	±16	±34	±13	±1.9	±0.1	±0.6	±0.5	±0.7
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	167	75	49	124	129	13.2	0.5	6.3	10.2	145.7
		S.D.	±28	±10	±22	±14	±14	±1.0	±0.1	±0.6	±0.4	±1.1
	100 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	167	79	47	129	132	12.7	0.4	6.3	10.4	145.3
		S.D.	±40	±9	±19	±16	±15	±1.7	±0.1	±0.5	±0.3	±0.6
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	99	79	30	154	120	16.1	0.5	4.9	10.5	143.3
		S.D.	±20	±13	±13	±23	±12	±3.0	±0.1	±1.2	±0.2	±0.8
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	85	82	24	154	118	16.6	0.5	5.3	10.7	142.8
		S.D.	±21	±16	±8	±25	±13	±2.6	±0.0	±0.9	±0.3	±0.8
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	89	93*	22	172	123	15.1	0.5	5.4	10.8	142.9
		S.D.	±32	±5	±11	±10	±8	±2.6	±0.1	±0.8	±0.3	±0.8
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	88	99*	25	172	118	16.8	0.5	5.3	10.6	142.9
		S.D.	±27	±12	±22	±19	±9	±3.5	±0.0	±1.1	±0.4	±0.8

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

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 8 - continued Biochemical findings
Male, Female, 13w

Sex	Group and dose		K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Male	Control	N	10	10
		Mean	4.40	104.5
		S.D.	±0.21	±1.1
	4 mg/kg	N	9	9
		Mean	4.29	104.1
		S.D.	±0.28	±2.0
	20 mg/kg	N	10	10
		Mean	4.38	104.3
		S.D.	±0.20	±1.1
	100 mg/kg	N	9	9
		Mean	4.49	102.6*
		S.D.	±0.16	±1.3
Female	Control	N	10	10
		Mean	4.01	105.3
		S.D.	±0.30	±0.8
	4 mg/kg	N	10	10
		Mean	4.02	104.6
		S.D.	±0.23	±1.3
	20 mg/kg	N	10	10
		Mean	4.02	104.7
		S.D.	±0.18	±0.8
	100 mg/kg	N	10	10
		Mean	4.05	104.2
		S.D.	±0.32	±1.9

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

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 9 Biochemical findings
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose	T. Protein (g/dL)	A/G ratio	α_1 -Globulin (%)	α_2 -Globulin (%)	β -Globulin (%)	γ -Globulin (%)	Albumin (%)	T. Bilirubin (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	
Male	Control	N Mean S.D.	10 6.1 ± 0.3	10 1.00 ± 0.12	10 19.6 ± 2.7	10 7.7 ± 1.2	10 17.1 ± 1.9	10 5.8 ± 1.3	10 49.8 ± 3.1	10 0.0 ± 0.0	10 90 ± 14	10 37 ± 23
	4 mg/kg	N Mean S.D.	8 6.1 ± 0.2	8 0.98 ± 0.15	8 19.9 ± 2.1	8 7.7 ± 0.9	8 17.4 ± 2.2	8 5.6 ± 1.6	8 49.4 ± 3.8	8 0.0 ± 0.0	8 89 ± 45	8 59 ± 64
	20 mg/kg	N Mean S.D.	8 6.2 ± 0.4	8 0.92 ± 0.25	8 18.6 ± 2.3	8 8.1 ± 1.4	8 18.9 ± 4.1	8 7.2 ± 1.8	8 47.2 ± 6.7	8 0.0 ± 0.0	8 93 ± 25	8 38 ± 15
	100 mg/kg	N Mean S.D.	10 6.0 ± 0.4	10 0.79** ± 0.06	10 18.7 ± 1.7	10 9.2* ± 1.1	10 22.3** ± 1.9	10 5.8 ± 0.9	10 44.1** ± 2.1	10 0.0 ± 0.0	10 101 ± 34	10 59* ± 24
♀	Control	N Mean S.D.	10 6.7 ± 0.3	10 1.49 ± 0.16	10 14.4 ± 1.3	10 5.5 ± 0.9	10 14.6 ± 1.5	10 5.9 ± 0.9	10 59.7 ± 2.6	10 0.1 ± 0.1	10 113 ± 69	10 45 ± 56
	4 mg/kg	N Mean S.D.	10 6.8 ± 0.2	10 1.43 ± 0.20	10 14.4 ± 1.2	10 6.2 ± 2.3	10 14.9 ± 2.0	10 6.0 ± 1.3	10 58.6 ± 3.6	10 0.0 ± 0.0	10 104 ± 44	10 32 ± 21
	20 mg/kg	N Mean S.D.	9 6.9 ± 0.4	9 1.42 ± 0.18	9 14.9 ± 1.5	9 5.6 ± 0.7	9 15.1 ± 1.7	9 5.9 ± 1.0	9 58.5 ± 3.3	9 0.1 ± 0.1	9 86 ± 29	9 32 ± 17
	100 mg/kg	N Mean S.D.	10 7.1* ± 0.4	10 1.21** ± 0.14	10 16.5* ± 2.3	10 5.8 ± 0.6	10 17.3** ± 2.1	10 5.8 ± 0.9	10 54.5** ± 2.9	10 0.0 ± 0.0	10 82 ± 14	10 31 ± 11

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.
Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 9 - continued

Biochemical findings
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose		ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	171	85	97	148	121	9.9	0.4	4.9	10.3	146.0
		S.D.	±51	±11	±37	±21	±17	±1.5	±0.1	±0.4	±0.3	±0.7
	4 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	150	94	95	157	123	8.7	0.4	4.7	10.0	146.1
		S.D.	±47	±25	±50	±32	±13	±1.1	±0.1	±0.4	±0.3	±0.8
	20 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	142	89	93	153	116	9.3	0.4	4.9	10.1	145.6
		S.D.	±57	±21	±66	±45	±20	±1.7	±0.1	±0.4	±0.3	±0.9
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	172	76	65	125	128	9.7	0.4	5.1	10.2	146.0
		S.D.	±63	±15	±30	±20	±19	±1.6	±0.1	±0.9	±0.4	±0.8
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	62	99	52	190	114	13.0	0.5	4.8	10.5	145.4
		S.D.	±24	±16	±30	±30	±11	±2.1	±0.0	±0.9	±0.4	±0.6
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	117	106	56	197	105	14.0	0.5	4.7	11.1	145.9
		S.D.	±235	±11	±26	±20	±15	±4.0	±0.1	±0.5	±1.1	±2.9
	20 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	60	112	73	212	114	12.8	0.5	4.6	10.9	144.9
		S.D.	±23	±20	±33	±34	±13	±1.3	±0.1	±0.5	±0.2	±0.6
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	59	131**	90	228*	116	11.4	0.4	4.8	10.9	144.1**
		S.D.	±27	±21	±80	±33	±10	±2.8	±0.1	±0.4	±0.3	±0.6

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 9 - continued Biochemical findings
Male, Female, 52w

Sex	Group and dose		K	C1
			(mEq/L)	(mEq/L)
Male	Control	N	10	10
		Mean	4.37	105.2
		S.D.	±0.17	±1.6
4 mg/kg		N	8	8
		Mean	4.30	105.4
		S.D.	±0.16	±1.4
20 mg/kg		N	8	8
		Mean	4.42	105.7
		S.D.	±0.37	±1.4
100 mg/kg		N	10	10
		Mean	4.19	104.8
		S.D.	±0.18	±1.4
Female	Control	N	10	10
		Mean	3.91	105.4
		S.D.	±0.29	±2.8
4 mg/kg		N	10	10
		Mean	3.96	106.5
		S.D.	±0.30	±3.3
20 mg/kg		N	9	9
		Mean	3.98	105.0
		S.D.	±0.18	±1.4
100 mg/kg		N	10	10
		Mean	3.99	104.5
		S.D.	±0.27	±1.9

Not significantly different from control.

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 10 Necropsy findings
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex Group and dose	Male				Female			
		Control	4 mg/kg	20 mg/kg	100 mg/kg	Control	4 mg/kg	20 mg/kg	100 mg/kg
		Number of animals	10	9	10	9	10	10	10
Genital system									
Testis						NA	NA	NA	NA
Enlargement		0	1	0	0				
Epididymis						NA	NA	NA	NA
Nodule, light yellow		0	0	1	0				
Endocrine system									
Pituitary						0	0	0	1
Enlargement		0	0	0	0				
Special sense organs									
Eye						0	0	0	0
Dyscoria		1	0	0	0				

Not significantly different from control.

NA: not applicable.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 11 Necropsy findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male				Female			
		Control	4 mg/kg	20 mg/kg	100 mg/kg	Control	4 mg/kg	20 mg/kg	100 mg/kg
		10	8	8	10	10	10	9	10
Digestive system									
Liver									
Macule, dark red		0	0	0	1	1	1	0	0
Enlargement		0	0	1	4	0	0	0	3
Mass, light gray		1	0	0	0	0	0	0	0
Pancreas									
Mass, light gray		0	1	0	0	0	0	0	0
Hematopoietic system									
Thymus									
Small		10	8	8	10	10	10	9	10
Spleen									
Enlargement		0	0	0	1	0	1	0	0
Cyst		0	0	0	0	1	0	0	0
Urinary system									
Kidney									
Rough, surface		0	1	0	0	0	0	0	0
Dilatation, pelvic cavity		0	1	0	0	1	0	0	0
Genital system									
Testis						NA	NA	NA	NA
Softening		1	0	1	0				
Small		0	0	1	0				
Uterus		NA	NA	NA	NA				
Enlargement						0	1	0	0
Cyst, endometrium						0	0	1	1
Mammary gland									
Retention, milk		0	1	0	0	7	1*	3	3
Endocrine system									
Pituitary									
Spot, dark red		0	0	1	1	1	1	1	0
Mass, dark red		0	0	1	1	0	1	0	0
Thyroid									
Nodule, light gray		0	0	1	0	0	0	0	0

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

NA: not applicable.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 11 - continued

Necropsy findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose	Male				Female			
		Control	4 mg/kg	20 mg/kg	100 mg/kg	Control	4 mg/kg	20 mg/kg	100 mg/kg
		Number of animals	10	8	8	10	10	9	10
Endocrine system									
Adrenal									
Spot, brown		0	0	0	0	4	1	2	1
Enlargement		0	0	0	0	0	1	0	0
Nodule, brown		0	0	0	0	2	0	0	0
Integumentary system									
Integument									
Mass, subcutis, light gray		1	0	0	0	2	2	2	3
Others									
Extremity									
Swelling, hindlimb		0	0	1	0	0	0	0	1
Corn, hindlimb		4	2	2	4	2	2	1	2

§ Not significantly different from control.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 12 Absolute and relative 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	609.0	2.37	0.39	15.5	2.6	24.6	4.0	1.69	0.28
		S.D.	±49.7	±0.08	±0.03	±2.1	±0.3	±3.4	±0.6	±0.17	±0.02
	4 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	582.8	2.36	0.41	14.8	2.6	20.9	3.6	1.66	0.29
		S.D.	±62.6	±0.07	±0.05	±1.8	±0.3	±5.1	±0.9	±0.17	±0.02
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	593.6	2.29	0.39	14.9	2.5	26.3	4.4	1.61	0.27
		S.D.	±42.4	±0.12	±0.03	±2.7	±0.3	±4.3	±0.7	±0.15	±0.02
	100 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	628.5	2.33	0.37	15.0	2.4	26.4	4.2	1.67	0.27
		S.D.	±37.9	±0.07	±0.02	±2.0	±0.3	±4.5	±0.8	±0.16	±0.02
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	316.4	2.05	0.65	17.3	5.6	16.9	5.4	1.02	0.32
		S.D.	±25.1	±0.06	±0.05	±2.7	±1.2	±2.2	±0.8	±0.10	±0.03
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	306.7	2.06	0.67	18.2	5.9	16.0	5.3	0.96	0.31
		S.D.	±17.6	±0.07	±0.03	±3.1	±0.9	±2.8	±1.0	±0.07	±0.02
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	314.6	2.10	0.67	19.2	6.1	16.8	5.4	1.03	0.33
		S.D.	±34.6	±0.07	±0.06	±3.0	±0.8	±2.5	±0.6	±0.11	±0.02
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	307.4	2.13	0.70	19.3	6.3	19.7	6.4*	0.99	0.33
		S.D.	±29.4	±0.06	±0.07	±4.0	±1.0	±3.9	±1.1	±0.09	±0.03

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

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 12 - continued Absolute and relative 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	1.71	0.28	0.31	0.05	16.72	0.91	0.15
		S.D.	±0.10	±0.02	±0.10	±0.02	±1.53	±0.13	±0.01
	4 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	1.64	0.28	0.33	0.06	16.25	0.87	0.15
		S.D.	±0.15	±0.02	±0.09	±0.02	±2.42	±0.23	±0.02
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.63	0.28	0.30	0.05	16.94	0.81	0.14
		S.D.	±0.14	±0.03	±0.10	±0.02	±1.83	±0.12	±0.01
	100 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	1.72	0.28	0.28	0.05	20.20**	0.88	0.14
		S.D.	±0.10	±0.02	±0.07	±0.01	±1.76	±0.14	±0.02
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.14	0.36	0.27	0.09	8.24	0.51	0.16
		S.D.	±0.07	±0.02	±0.06	±0.02	±0.81	±0.20	±0.02
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.19	0.39	0.27	0.09	8.42	0.50	0.16
		S.D.	±0.07	±0.03	±0.06	±0.02	±0.65	±0.19	±0.02
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.22	0.39	0.27	0.08	9.24	0.55	0.18
		S.D.	±0.10	±0.04	±0.06	±0.02	±1.40	±0.21	±0.02
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.22	0.40*	0.28	0.09	10.51**	0.51	0.17
		S.D.	±0.09	±0.03	±0.08	±0.03	±1.18	±0.23	±0.02

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

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 12 - continued Absolute and relative 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	3.63	0.60	61.5	10.1	1.36	3.59	0.59
		S.D.	±0.19	±0.05	±5.9	±1.1	±0.06	±0.32	±0.06
	4 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	3.70	0.64	60.4	10.4	1.40	3.78	0.66
		S.D.	±0.45	±0.05	±10.8	±1.7	±0.09	±0.62	±0.13
	20 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.69	0.62	58.3	9.8	1.35	3.45	0.58
		S.D.	±0.52	±0.07	±8.6	±1.2	±0.18	±0.31	±0.05
	100 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	4.01	0.64	59.6	9.5	1.34	3.59	0.57
		S.D.	±0.55	±0.06	±4.9	±0.8	±0.13	±0.34	±0.05
Female	Control	N	10	10	10	10			
		Mean	1.88	0.60	67.0	21.3			
		S.D.	±0.15	±0.05	±7.5	±2.6			
	4 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	1.87	0.61	64.9	21.1			
		S.D.	±0.14	±0.04	±9.4	±2.6			
	20 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	2.01	0.64	66.4	21.1			
		S.D.	±0.21	±0.04	±11.2	±2.0			
	100 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	2.01	0.65*	68.7	22.4			
		S.D.	±0.19	±0.05	±9.5	±2.5			

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

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund and one male in the 100 mg/kg group died.

Table 12 - continued Absolute and relative 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.			
	4 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
	20 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
	100 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
69	Female	Control	N	10	10
		Mean	77.7	24.6	0.65
		S.D.	±10.4	±3.4	±0.15
					0.21
					±0.06
	4 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	77.7	25.4	0.72
		S.D.	±9.1	±3.0	±0.17
					0.24
					±0.06
	20 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	82.4	26.4	0.64
		S.D.	±10.2	±4.1	±0.11
					0.21
					±0.03
	100 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	81.3	26.5	0.61
		S.D.	±8.8	±2.5	±0.13
					0.20
					±0.06

Not significantly different from control.

Table 13 Absolute and relative 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	853.9	2.52	0.30	17.3	2.0	33.1	3.9	2.05	0.24
		S.D.	±106.6	±0.13	±0.04	±3.8	±0.4	±5.2	±0.7	±0.23	±0.02
	4 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	801.5	2.44	0.31	16.0	2.0	37.3	4.7	1.89	0.24
		S.D.	±79.6	±0.08	±0.03	±1.9	±0.2	±7.2	±1.0	±0.15	±0.01
	20 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	846.9	2.42	0.29	25.9	3.2	34.1	4.0	1.93	0.23
		S.D.	±138.4	±0.08	±0.04	±18.1	±2.8	±10.1	±0.7	±0.24	±0.01
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	884.2	2.48	0.29	32.6	3.6	42.1*	4.8*	1.99	0.23
		S.D.	±135.7	±0.08	±0.04	±48.0	±4.9	±7.5	±0.5	±0.28	±0.02
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	432.9	2.11	0.50	27.3	6.4	23.8	5.6	1.21	0.28
		S.D.	±77.3	±0.11	±0.08	±6.1	±1.6	±5.2	±1.2	±0.10	±0.03
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	408.3	2.10	0.52	46.8	12.2	22.2	5.4	1.18	0.29
	20 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	435.3	2.12	0.49	36.3	8.3	23.8	5.5	1.22	0.28
		S.D.	±38.5	±0.06	±0.05	±15.3	±3.4	±1.6	±0.5	±0.11	±0.02
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	452.8	2.18	0.50	32.4	7.4	26.9	6.1	1.29	0.29
		S.D.	±93.4	±0.08	±0.11	±7.8	±2.4	±3.7	±0.9	±0.18	±0.03

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 13 - continued
Absolute and relative 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	1.93	0.23	0.11	0.01	20.37	1.01	0.12
		S.D.	±0.19	±0.03	±0.03	±0.00	±1.92	±0.16	±0.02
	4 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	1.88	0.24	0.09	0.01	19.58	1.05	0.13
		S.D.	±0.13	±0.02	±0.03	±0.00	±4.28	±0.35	±0.03
	20 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	1.94	0.23	0.09	0.01	20.56	0.97	0.11
		S.D.	±0.20	±0.02	±0.02	±0.00	±5.01	±0.19	±0.02
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.97	0.23	0.10	0.01	25.21*	1.32	0.15
		S.D.	±0.18	±0.02	±0.03	±0.00	±4.20	±0.42	±0.06
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.30	0.31	0.10	0.02	10.00	0.60	0.14
		S.D.	±0.08	±0.04	±0.03	±0.01	±1.17	±0.27	±0.02
	4 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.32	0.33	0.08	0.02	11.09	0.72	0.18
		S.D.	±0.09	±0.03	±0.02	±0.01	±1.61	±0.30	±0.10
	20 mg/kg	N	9	9	9	9	9	9	9
		Mean	1.36	0.31	0.10	0.02	11.77*	0.64	0.15
		S.D.	±0.08	±0.03	±0.03	±0.00	±1.20	±0.15	±0.03
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.37	0.32	0.08	0.02	15.66**	0.74	0.17
		S.D.	±0.08	±0.07	±0.02	±0.01	±3.19	±0.21	±0.05

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 13 - continued

Absolute and relative 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	4.20	0.50	63.4	7.5	1.43	3.87	0.46
		S.D.	±0.38	±0.05	±7.3	±0.7	±0.18	±0.39	±0.06
	4 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	4.10	0.51	65.7	8.2	1.43	3.87	0.49
		S.D.	±0.46	±0.03	±12.1	±0.8	±0.15	±0.33	±0.06
	20 mg/kg	N	8	8	8	8	8	8	8
		Mean	4.23	0.50	64.1	7.7	1.27	3.56	0.42
		S.D.	±0.73	±0.05	±6.1	±1.5	±0.25	±0.77	±0.08
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.61	0.53	68.0	7.8	1.31	3.83	0.44
		S.D.	±0.68	±0.08	±13.5	±1.4	±0.15	±0.54	±0.05
Female	Control	N	10	10	10	10			
		Mean	2.29	0.54	83.8	19.7			
		S.D.	±0.26	±0.10	±18.3	±4.5			
	4 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	2.31	0.57	80.4	19.9			
		S.D.	±0.30	±0.07	±12.6	±3.3			
	20 mg/kg	N	9	9	9	9			
		Mean	2.45	0.56	77.1	17.9			
		S.D.	±0.30	±0.06	±13.3	±3.8			
	100 mg/kg	N	10	10	10	10			
		Mean	2.75**	0.63	81.3	18.6			
		S.D.	±0.33	±0.12	±17.3	±5.5			

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males and one female in the 20 mg/kg group died.

Table 13 - continued Absolute and relative 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.			
	4 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
	20 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
	100 mg/kg	N			
		Mean			
		S.D.			
Female	Control	N	10	10	10
		Mean	51.4	12.2	0.95
		S.D.	±10.3	±3.1	±0.19
	4 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	48.7	11.9	1.22
		S.D.	±12.1	±2.3	±0.43
	20 mg/kg	N	9	9	9
		Mean	52.1	12.0	1.03
		S.D.	±15.8	±4.0	±0.25
	100 mg/kg	N	10	10	10
		Mean	56.8	13.1	1.03
		S.D.	±19.5	±5.2	±0.18

Not significantly different from control.
One female in the 20 mg/kg group died.

Table 14 Histopathological findings
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male												
			Control					4 mg/kg					20 mg/kg		
			Number of animals				Total	Number of animals				Total	Number of animals		
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system															
Tongue			NR (10)							(0)					(0)
Esophagus			NR (10)							(0)					(0)
Stomach			NR (10)							(0)					(0)
Duodenum			NR (10)							(0)					(0)
Jejunum			NR (10)							(0)					(0)
Ileum			NR (10)							(0)					(0)
Cecum			NR (10)							(0)					(0)
Colon			NR (10)							(0)					(0)
Rectum			NR (10)							(0)					(0)
Submaxillary gland			NR (10)							(0)					(0)
Sublingual gland			NR (10)							(0)					(0)
Parotid gland			NR (10)							(0)					(0)
Liver					(10)					(9)					(10)
Degeneration, hepatocyte, fatty, centrilobular	10	0	0	0	0	9	0	0	0	0	8	2	0	0	0
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal	7	3	0	0	3	6	3	0	0	3	5	5	0	0	2
Necrosis, hepatocyte, focal	10	0	0	0	0	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	10	0	0	0	0	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell	10	0	0	0	0	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Fibrosis	9	1	0	0	1	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Pancreas					(10)					(0)					(0)
Atrophy, acinus, focal	8	2	0	0	2										
Cellular infiltration, mixed	9	1	0	0	1										
Respiratory system															
Trachea			NR (10)							(0)					(0)
Lung					(10)					(0)					(0)
Metaplasia, osseous	7	3	0	0	3										
Accumulation, foam cell, alveolus	9	1	0	0	1										
Mineralization, artery	9	1	0	0	1										
Hematopoietic system															
Thymus			NR (10)							(0)					(0)
Submaxillary lymph node			NR (10)							(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 male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Table 14 - continued Histopathological findings
Male, Female, f3w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male														
			Control					4 mg/kg					20 mg/kg				
			Number of animals					-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Hematopoietic system																	
Mesenteric lymph node																	
Accumulation, foam cell			10	0	(10)	0	0					(0)					
Spleen																	
Bone marrow (sternum)																	
Bone marrow (femur)																	
Cardiovascular system																	
Heart																	
Cellular infiltration, mononuclear cell			8	2	(10)	0	0	2				(0)					
Fibrosis, myocardium			9	1	0	0	0	1									
Aorta																	
Urinary system																	
Kidney																	
Tubule, basophilic			6	4	0	0	4					(9)					
Droplet, epithelial cell, proximal tubule, hyaline			10	0	0	0	0	6	3	0	0	3	8	2	0	0	2
Cast, proteinaceous			10	0	0	0	0	9	0	0	0	0	7	3	0	0	3
Cyst, medulla			10	0	0	0	0	8	1	0	0	1	10	0	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell, pelvis			10	0	0	0	0	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Fibrosis, medulla			10	0	0	0	0	9	0	0	0	0	9	1	0	0	1
Mineralization, cortex			9	1	0	0	1	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Mineralization, medulla			9	1	0	0	1	8	1	0	0	1	9	1	0	0	1
Urinary bladder																	
Granuloma, adventitia			10	0	0	0	0					(0)					
Genital system																	
Testis																	
Epididymis																	
Prostate																	
Cellular infiltration, mononuclear cell			7	3	0	0	3					(0)					
Seminal vesicle																	
Ovary																	
Uterus																	

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.

One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Table 14 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 13w

Sex Organ and findings	Group and dose Number of animals	Male														
		Control					4 mg/kg					20 mg/kg				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Genital system																
Vagina															NA	
Degeneration, epithelium, mucous															NA	
Mammary gland															(0)	
Endocrine system																
Pituitary																
Cyst, anterior lobe		10	0	0	0	0									(0)	
Thyroid																
Remnant, ultimobranchial body		9	1	0	0	1									(0)	
Parathyroid																
Adrenal																
Hypertrophy, cortical cell, focal		9	1	0	0	1									(0)	
Nervous system																
Cerebrum																
Cerebellum															(0)	
Medulla oblongata															(0)	
Spinal cord															(0)	
Optic nerve															(0)	
Sciatic nerve															(0)	
Special sense organs																
Eye																
Dysplasia, retina		9	1	0	0	1									(0)	
Harderian gland															(0)	
Musculoskeletal system																
M. biceps femoris																
Sternum																
Femur																
Integumentary system																
Integument																
NR: no remarkable changes.																
NA: not applicable.																
Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.																
One male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.																

Not significantly different from control.

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

NR: no remarkable changes.

NA: not applicable.

Table 14 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex	Male										Female										
		Group and dose					100 mg/kg					Control					4 mg/kg					
		Number of animals					9		10			10		10			10		10			
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	
Digestive system																						
Tongue							NR(9)					NR(10)									(0)	
Esophagus							NR(9)					NR(10)									(0)	
Stomach							NR(9)					NR(10)									(0)	
Duodenum							NR(9)					NR(10)									(0)	
Iejunum							NR(9)					NR(10)									(0)	
Ileum							NR(9)					NR(10)									(0)	
Cecum							NR(9)					NR(10)									(0)	
Colon							NR(9)					NR(10)									(0)	
Rectum							NR(9)					NR(10)									(0)	
Submaxillary gland							NR(9)					NR(10)									(0)	
Sublingual gland							NR(9)					NR(10)									(0)	
Parotid gland							NR(9)					NR(10)									(0)	
Liver							(9)					(10)									(10)	
Degeneration, hepatocyte, fatty, centrilobular		9	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal		6	3	0	0	3	9	1	0	0	0	1	9	1	0	0	0	0	0	0	1	
Necrosis, hepatocyte, focal		9	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	0	0	0	1	
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular		7	2	0	0	2	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	
Cellular infiltration, mononuclear cell		9	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	
Fibrosis		9	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	
Pancreas							(9)					(10)								(0)		
Atrophy, acinus, focal		9	0	0	0	0	9	1	0	0	0	1										
Cellular infiltration, mixed		9	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0										
Respiratory system																						
Trachea							NR(9)					NR(10)									(0)	
Lung							(9)					(10)									(0)	
Metaplasia, osseous		7	2	0	0	2	10	0	0	0	0	0										
Accumulation, foam cell, alveolus		8	1	0	0	1	10	0	0	0	0	0										
Mineralization, artery		5	4	0	0	4	8	2	0	0	0	2										
Hematopoietic system																						
Thymus							NR(9)					NR(10)									(0)	
Submaxillary lymph node							NR(9)					NR(10)									(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 male in the 100 mg/kg group died.

Table 14 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male						Female					
			100 mg/kg				Control				4 mg/kg			
			Number of animals		9		10		10		10		10	
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++
Hematopoietic system														
Mesenteric lymph node														
Accumulation, foam cell	7	2	(9)	0	0	2	10	0	0	(10)	0	0	0	(0)
Spleen														
Bone marrow (sternum)														
Bone marrow (femur)														
Cardiovascular system														
Heart														
Cellular infiltration, mononuclear cell	5	4	(9)	0	0	4	10	0	0	(10)	0	0	0	(0)
Fibrosis, myocardium	7	2	0	0	0	2	10	0	0	0	0	0	0	(0)
Aorta														
Urinary system														
Kidney														
Tubule, basophilic	5	4	(9)	0	0	4	10	0	0	(10)	0	0	0	0
Droplet, epithelial cell, proximal tubule, hyaline	4	5	0	0	5**	10	0	0	0	0	10	0	0	0
Cast, proteinaceous	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0
Cyst, medulla	9	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell, pelvis	8	1	0	0	1	10	0	0	0	0	10	0	0	0
Fibrosis, medulla	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0
Mineralization, cortex	6	3	0	0	3	10	0	0	0	0	10	0	0	0
Mineralization, medulla	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9	1	0	0
Urinary bladder														
Granuloma, adventitia	9	0	(9)	0	0	0	9	1	0	(10)	0	0	0	(0)
Genital system														
Testis														
Epididymis														
Prostate														
Cellular infiltration, mononuclear cell	7	2	0	0	2									
Seminal vesicle														
Ovary														
Uterus														

**: P<0.01 (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.

One male in the 100 mg/kg group died.

Table 14 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male					Female								
		100 mg/kg					Control				4 mg/kg				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++
Genital system															
Vagina							NA								(0)
Degeneration, epithelium, mucous								10	0	(10)	0				(0)
Mammary gland							NR(9)				NR(10)				(0)
Endocrine system															
Pituitary							(9)				(10)				(0)
Cyst, anterior lobe		9	0	0	0	0		10	0	0	0				(0)
Thyroid							(9)				(10)				(0)
Remnant, ultimobranchial body			6	3	0	0		3	6	4	0	0		4	
Parathyroid							NR(9)				NR(10)				(0)
Adrenal							(9)				(10)				(0)
Hypertrophy, cortical cell, focal		9	0	0	0	0		10	0	0	0	0		0	
Nervous system															
Cerebrum							NR(9)				NR(10)				(0)
Cerebellum							NR(9)				NR(10)				(0)
Medulla oblongata							NR(9)				NR(10)				(0)
Spinal cord							NR(9)				NR(10)				(0)
Optic nerve							NR(9)				NR(10)				(0)
Sciatic nerve							NR(9)				NR(10)				(0)
Special sense organs															
Eye							(9)				(10)				(0)
Dysplasia, retina		9	0	0	0	0	NR(9)				0	0		0	(0)
Harderian gland											NR(10)				(0)
Musculoskeletal system															
M. biceps femoris							NR(9)				NR(10)				(0)
Sternum							NR(9)				NR(10)				(0)
Femur							NR(9)				NR(10)				(0)
Integumentary system															
Integument							NR(9)				NR(10)				(0)

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.

One male in the 100 mg/kg group died.

Table 14 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female									
		20 mg/kg					100 mg/kg				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system											
Tongue		(0)					NR(10)				
Esophagus		(0)					NR(10)				
Stomach		(0)					NR(10)				
Duodenum		(0)					NR(10)				
Jejunum		(0)					NR(10)				
Ileum		(0)					NR(10)				
Cecum		(0)					NR(10)				
Colon		(0)					NR(10)				
Rectum		(0)					NR(10)				
Submaxillary gland		(0)					NR(10)				
Sublingual gland		(0)					NR(10)				
Parotid gland		(0)					NR(10)				
Liver		(10)					(10)				
Degeneration, hepatocyte, fatty, centrilobular	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal	8	2	0	0	2	6	4	0	0	4	
Necrosis, hepatocyte, focal	9	1	0	0	1	10	0	0	0	0	
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	8	2	0	0	2	1	8	1	0	9**	
Cellular infiltration, mononuclear cell	9	1	0	0	1	10	0	0	0	0	
Fibrosis	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	
Pancreas		(0)					(10)				
Atrophy, acinus, focal						10	0	0	0	0	
Cellular infiltration, mixed						10	0	0	0	0	
Respiratory system											
Trachea		(0)					NR(10)				
Lung		(0)					(10)				
Metaplasia, osseous						10	0	0	0	0	
Accumulation, foam cell, alveolus						10	0	0	0	0	
Mineralization, artery						8	2	0	0	2	
Hematopoietic system											
Thymus		(0)					NR(10)				
Submaxillary lymph node		(0)					NR(10)				

**: P<0.01 (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 14 - continued Histopathological findings
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female									
		20 mg/kg					100 mg/kg				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Hematopoietic system											
Mesenteric lymph node		10	0	(10)	0	0	9	1	(10)	0	1
Accumulation, foam cell				(0)					NR(10)		
Spleen				(0)					NR(10)		
Bone marrow (sternum)				(0)					NR(10)		
Bone marrow (femur)				(0)					NR(10)		
Cardiovascular system											
Heart				(0)					(10)		
Cellular infiltration, mononuclear cell							10	0	0	0	0
Fibrosis, myocardium							10	0	0	0	0
Aorta				(0)					NR(10)		
Urinary system											
Kidney				(10)					(10)		
Tubule, basophilic		10	0	0	0	0	8	2	0	0	2
Droplet, epithelial cell, proximal tubule, hyaline		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Cast, proteinaceous		10	0	0	0	0	9	1	0	0	1
Cyst, medulla		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell, pelvis		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Fibrosis, medulla		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Mineralization, cortex		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Mineralization, medulla		8	2	0	0	2	10	0	0	0	0
Urinary bladder				(0)					(10)		
Granuloma, adventitia							10	0	0	0	0
Genital system											
Testis				NA					NA		
Epididymis				NA					NA		
Prostate				NA					NA		
Cellular infiltration, mononuclear cell											
Seminal vesicle				NA					NA		
Ovary				(0)					NR(10)		
Uterus				(0)					NR(10)		

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.

Table 14 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 13w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female									
		20 mg/kg					100 mg/kg				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Genital system											
Vagina		(0)									
Degeneration, epithelium, mucous							9	1	0	(10)	1
Mammary gland		(0)								NR(10)	
Endocrine system											
Pituitary		(0)									
Cyst, anterior lobe							9	1	0	(10)	1
Thyroid		(0)								(10)	
Remnant, ultimobranchial body							9	1	0	0	1
Parathyroid		(0)								NR(10)	
Adrenal		(0)								(10)	
Hypertrophy, cortical cell, focal							10	0	0	0	0
Nervous system											
Cerebrum		(0)								NR(10)	
Cerebellum		(0)								NR(10)	
Medulla oblongata		(0)								NR(10)	
Spinal cord		(0)								NR(10)	
Optic nerve		(0)								NR(10)	
Sciatic nerve		(0)								NR(10)	
Special sense organs											
Eye		(0)									
Dysplasia, retina							10	0	0	(10)	0
Harderian gland		(0)								NR(10)	
Musculoskeletal system											
M. biceps femoris		(0)								NR(10)	
Sternum		(0)								NR(10)	
Femur		(0)								NR(10)	
Integumentary system											
Integument		(0)								NR(10)	

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 15 Histopathological findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male													
		Control				4 mg/kg				20 mg/kg					
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++
Digestive system															
Tongue						NR(10)				(0)					(0)
Esophagus						NR(10)				(0)					(0)
Stomach						(10)				(0)					(0)
Dilatation, glandular space, glandular stomach	5	5	0	0	0	5				(0)					
Duodenum						(10)				(0)					
Accumulation, foam cell, lamina propria	10	0	0	0	0	0				(0)					
Jejunum						(10)				(0)					
Accumulation, foam cell, lamina propria	10	0	0	0	0	0				(0)					
Ileum						(10)				(0)					
Accumulation, foam cell, lamina propria	10	0	0	0	0	0				(0)					
Accumulation, foam cell, peyer's patch	10	0	0	0	0	0				(0)					
Cecum						NR(10)				(0)					(0)
Colon						NR(10)				(0)					(0)
Rectum						NR(10)				(0)					(0)
Submaxillary gland						NR(10)				(0)					(0)
Sublingual gland						NR(10)				(0)					(0)
Parotid gland						NR(10)				(0)					(0)
Liver						(10)				(8)					(8)
Degeneration, hepatocyte, fatty, centrilobular	9	1	0	0	1	1	1	0	0	1	8	0	0	0	0
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal	4	5	1	0	6	7	1	0	0	1*	4	3	1	0	4
Necrosis, hepatocyte, focal	10	0	0	0	0	5	2	1	0	3*	8	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Hyperplasia, bile duct	9	1	0	0	0	1	8	0	0	0	6	2	0	0	2
Hematopoiesis, extramedullary	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Focus, altered cell, basophilic	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Focus, altered cell, clear	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Angiectasis	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Hemorrhage	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell	8	2	0	0	2	8	0	0	0	0	5	3	0	0	3
Accumulation, foam cell, sinusoid ^{a)}	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	6	2	0	0	2
Cholangioma	9	1	0	0	1	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0

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

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

NR: no remarkable changes.

a) with lymphocyte infiltration.

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males in the 20 mg/kg group died.

Table 15 - continued Histopathological findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male														
			Control					4 mg/kg				20 mg/kg					
			Number of animals					-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system																	
Pancreas																	
Atrophy, acinus, focal			10	0	0	0	(10)					(0)					(0)
Hyperplasia, acinar cell, focal			8	2	0	0	2										
Focus, acinar cell, basophilic			8	2	0	0	2										
Metaplasia, hepatocyte			10	0	0	0	0										
Hemorrhage			9	1	0	0	1										
Polyarteritis			10	0	0	0	0										
Respiratory system																	
Trachea																	
Lung																	
Metaplasia, osseous			8	2	0	0	2										
Accumulation, foam cell, alveolus			9	1	0	0	1										
Mineralization, artery			6	4	0	0	4										
Hematopoietic system																	
Thymus																	
Atrophy			0	7	3	0	10					(0)					(0)
Submaxillary lymph node																	
Mesenteric lymph node																	
Accumulation, foam cell			10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	3	5	0	0	5**
Spleen																	
Hematopoiesis, extramedullary			10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Cyst, capsule			10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0	0
Accumulation, foam cell, white pulp			10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	7	1	0	0	1
Accumulation, foam cell, red pulp			10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	7	1	0	0	1
Bone marrow (sternum)																	
Bone marrow (femur)																	
Cardiovascular system																	
Heart																	
Cellular infiltration, mononuclear cell			4	6	0	0	(10)					(0)					(0)
Fibrosis, myocardium			5	5	0	0	5										

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

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

NR: no remarkable changes.

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males in the 20 mg/kg group died.

Table 15 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 52w

Sex Group and dose Number of animals	Male													
	Control					4 mg/kg					20 mg/kg			
	10					8					8			
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++
Cardiovascular system														
Aorta	NR(10)					(0)					(0)			
Urinary system														
Kidney	(10)					(8)					(8)			
Hyperplasia, transitional epithelium, pelvis	9	1	0	0	1	6	2	0	0	2	8	0	0	0
Tubule, basophilic	5	4	1	0	5	3	4	1	0	5	3	5	0	0
Karyomegaly, epithelial cell, proximal tubule	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0
Droplet, epithelial cell, proximal tubule, hyaline	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0
Cast, proteinaceous	8	2	0	0	2	6	2	0	0	2	4	4	0	0
Dilatation, distal tubule	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0
Dilatation, pelvic cavity	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0
Cyst, medulla	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0
Hemorrhage, pelvis	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell, pelvis	9	1	0	0	1	5	3	0	0	3	5	3	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell, cortex	9	1	0	0	1	6	2	0	0	2	7	1	0	0
Cellular exudation, pelvic cavity, neutrophil	9	1	0	0	1	6	2	0	0	2	5	3	0	0
Mineralization, pelvis	9	1	0	0	1	8	0	0	0	0	8	0	0	0
Mineralization, cortex	10	0	0	0	0	7	1	0	0	1	4	4	0	0
Mineralization, medulla	10	0	0	0	0	8	0	0	0	0	7	1	0	0
Urinary bladder	NR(10)					(0)					(0)			
Genital system														
Testis	(10)					(0)					(0)			
Atrophy, seminiferous tubule	9	0	0	1	1	(0)					(0)			
Edema, interstitium	9	0	0	1	1	(0)					(0)			
Epididymis	(10)					(0)					(0)			
Decrease, sperm, lumen	9	0	1	0	1	(0)					(0)			
Prostate	(10)					(0)					(0)			
Cellular infiltration, mononuclear cell	9	1	0	0	1	(0)					(0)			
Fibrosis, interstitium	10	0	0	0	0	(0)					(0)			
Seminal vesicle	NR(10)					(0)					(0)			
Ovary	NA					NA					NA			

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

Grade sign: -, none; +, mild (existence 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 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males in the 20 mg/kg group died.

Table 15 - continued Histopathological findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male														
			Control					4 mg/kg					20 mg/kg				
			Number of animals					-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Genital system																	
Uterus																	
Metaplasia, epithelial cell, gland, squamous																	
Cyst, endometrium																	
Vagina																	
Degeneration, epithelium, mucous																	
Mammary gland																	
Ectasia, alveolus/duct																	
Adenoma			10	0	0	0	0						(0)				(0)
			10	0	0	0	0										
Endocrine system																	
Pituitary																	
Hyperplasia, anterior lobe, focal																	
Cyst, anterior lobe																	
Hemorrhage, Rathke's pouch																	
Gliosis, posterior lobe																	
Ectopic tissue, posterior lobe																	
Adenoma, anterior lobe																	
Thyroid																	
Hyperplasia, C cell, focal																	
Remnant, ultimobranchial body																	
Parathyroid																	
Adrenal																	
Hypertrophy, cortical cell, focal																	
Hyperplasia, cortical cell, focal																	
Angiectasis																	
Nervous system																	
Cerebrum																	
Cerebellum																	
Medulla oblongata																	
Spinal cord																	
Optic nerve																	
Sciatic nerve																	

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild (existence 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 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males in the 20 mg/kg group died.

Table 15 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male														
		Control					4 mg/kg					20 mg/kg				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Special sense organs																
Eye						(10)					(0)				(0)	
Atrophy, retina, focal		10	0	0	0	0										
Dysplasia, retina		10	0	0	0	0										
Mineralization, cornea		10	0	0	0	0										
Harderian gland						NR(10)					(0)				(0)	
Musculoskeletal system																
M. biceps femoris						NR(10)					(0)				(0)	
Sternum						NR(10)					(0)				(0)	
Femur						NR(10)					(0)				(0)	
Integumentary system																
Integument						(10)					(0)				(0)	
Cellular infiltration, mononuclear cell, subcutis		10	0	0	0	0										
Keratoacanthoma		9	1	0	0	1										
Others																
Extremity						(4)					(0)				(0)	
Formation, callus, hindlimb		4	0	0	0	0										
Ulcer, hindlimb		0	4	0	0	4										

Not significantly different from control.

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

NR: no remarkable changes.

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

One male in the 4 mg/kg group died and one male in the 4 mg/kg group was imminently sacrificed when moribund.

Two males in the 20 mg/kg group died.

Table 15 - continued Histopathological findings
Male, Female, 52w

Sex Group and dose Number of animals	Male										Female										
	100 mg/kg					Control					4 mg/kg										
	10					10					10										
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	
Digestive system																					
Tongue						NR(10)					NR(10)						(0)				
Esophagus						NR(10)					NR(10)						(0)				
Stomach						(10)					(10)						(0)				
Dilatation, glandular space, glandular stomach	7	3	0	0	3	8	2	0	0	2											
Duodenum						(10)					(10)						(0)				
Accumulation, foam cell, lamina propria	9	1	0	0	1	10	0	0	0	0											
Jejunum						(10)					(10)						(0)				
Accumulation, foam cell, lamina propria	2	8	0	0	8**	10	0	0	0	0											
Ileum						(10)					(10)						(0)				
Accumulation, foam cell, lamina propria	4	6	0	0	6**	10	0	0	0	0											
Accumulation, foam cell, peyer's patch	7	3	0	0	3	10	0	0	0	0											
Cecum						NR(10)					NR(10)						(0)				
Colon						NR(10)					NR(10)						(0)				
Rectum						NR(10)					NR(10)						(0)				
Submaxillary gland						NR(10)					NR(10)						(0)				
Sublingual gland						NR(10)					NR(10)						(0)				
Parotid gland						NR(10)					NR(10)						(0)				
Liver						(10)					(10)						(10)				
Degeneration, hepatocyte, fatty, centrilobular	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0		0				
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal	5	3	2	0	5	7	3	0	0	3	9	1	0	0	0		1				
Necrosis, hepatocyte, focal	8	2	0	0	2	9	1	0	0	1	9	1	0	0	0		1				
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	8	2	0	0	2	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0		0				
Hyperplasia, bile duct	3	5	2	0	7**	9	1	0	0	1	10	0	0	0	0		0				
Hematopoiesis, extramedullary	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	9	1	0	0	0		1				
Focus, altered cell, basophilic	10	0	0	0	0	9	1	0	0	1	9	1	0	0	0		1				
Focus, altered cell, clear	9	1	0	0	1	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0		0				
Angiectasis	9	1	0	0	1	9	1	0	0	1	10	0	0	0	0		0				
Hemorrhage	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	8	2	0	0	0		2				
Cellular infiltration, mononuclear cell	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0		0				
Accumulation, foam cell, sinusoid ^{a)}	0	2	8	0	10**	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0		0				
Cholangioma	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0		0				

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

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

NR: no remarkable changes.

a) with lymphocyte infiltration.

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

Table 15 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Male										Female									
		Group and dose					100 mg/kg					Control					4 mg/kg				
		Number of animals					10		10			10		10			10		10		
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system																					
Pancreas																					(0)
Atrophy, acinus, focal		9	1	0	0	1	7	3	0	0	3										
Hyperplasia, acinar cell, focal		9	1	0	0	1	10	0	0	0	0										
Focus, acinar cell, basophilic		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0										
Metaplasia, hepatocytic		9	1	0	0	1	10	0	0	0	0										
Hemorrhage		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0										
Polyarteritis		10	0	0	0	0	9	1	0	0	1										
Respiratory system																					
Trachea							NR(10)									NR(10)					(0)
Lung							(10)									(10)					(0)
Metaplasia, osseous		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0					0					
Accumulation, foam cell, alveolus		8	2	0	0	2	9	1	0	0	1					0					
Mineralization, artery		8	2	0	0	2	10	0	0	0	0					0					
Hematopoietic system																					
Thymus							(10)									(10)					(0)
Atrophy		0	6	4	0	10	1	8	1	0	9					0					
Submaxillary lymph node							NR(10)									NR(10)					(0)
Mesenteric lymph node							(10)									(10)					(10)
Accumulation, foam cell		0	3	6	1	10**	10	0	0	0	0					0		0	0	0	0
Spleen							(10)									(10)					(10)
Hematopoiesis, extramedullary		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0					8	1	1	0	2	
Cyst, capsule		10	0	0	0	0	9	1	0	0	1					10	0	0	0	0	
Accumulation, foam cell, white pulp		6	3	1	0	4*	10	0	0	0	0					10	0	0	0	0	
Accumulation, foam cell, red pulp		6	3	1	0	4*	10	0	0	0	0					10	0	0	0	0	
Bone marrow (sternum)							NR(10)									NR(10)					(0)
Bone marrow (femur)							NR(10)									NR(10)					(0)
Cardiovascular system																					
Heart							(10)									(10)					(0)
Cellular infiltration, mononuclear cell		5	5	0	0	5	9	1	0	0	1					0					
Fibrosis, myocardium		5	4	1	0	5	10	0	0	0	0					0					

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

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

NR: no remarkable changes.

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

Table 15 - continued Histopathological findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex	Male												Female													
		Group and dose												Control				4 mg/kg									
		Number of animals						100 mg/kg			10			10			10			10			10				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	
Cardiovascular system																											
Aorta																											
Urinary system																											
Kidney																											
Hyperplasia, transitional epithelium, pelvis		10	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	1	8	2	0	0	0	2	(10)							
Tubule, basophilic		1	7	2	0	0	9	10	0	0	0	0	0	7	3	0	0	0	3	(10)							
Karyomegaly, epithelial cell, proximal tubule		9	1	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	(10)							
Droplet, epithelial cell, proximal tubule, hyaline		7	3	0	0	0	3	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	(10)							
Cast, proteinaceous		7	3	0	0	0	3	9	1	0	0	0	1	8	2	0	0	0	2	(10)							
Dilatation, distal tubule		10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	(10)							
Dilatation, pelvic cavity		10	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	(10)							
Cyst, medulla		10	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	(10)							
Hemorrhage, pelvis		10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	(10)							
Cellular infiltration, mononuclear cell, pelvis		10	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	(10)							
Cellular infiltration, mononuclear cell, cortex		10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	(10)							
Cellular exudation, pelvic cavity, neutrophil		10	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	1	10	0	0	0	0	0	(10)							
Mineralization, pelvis		10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	8	2	0	0	0	2	(10)							
Mineralization, cortex		8	2	0	0	2	10	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	(10)							
Mineralization, medulla		10	0	0	0	0	0	8	2	0	0	0	2	6	4	0	0	0	4	(10)							
Urinary bladder								NR(10)						NR(10)						(0)							
Genital system																											
Testis								(10)						NA						NA							
Atrophy, seminiferous tubule		10	0	0	0	0	0																				
Edema, interstitium		10	0	0	0	0	0																				
Epididymis								(10)						NA						NA							
Decrease, sperm, lumen		10	0	0	0	0	0																				
Prostate								(10)						NA						NA							
Cellular infiltration, mononuclear cell		9	1	0	0	1																					
Fibrosis, interstitium		9	1	0	0	1																					
Seminal vesicle								NR(10)						NA						NA							
Ovary								NA						NR(10)						(0)							

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild (existence 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, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male					Female								
		100 mg/kg					Control				4 mg/kg				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++
Genital system															
Uterus							NA								(0)
Metaplasia, epithelial cell, gland, squamous								7	3	0	0				
Cyst, endometrium								10	0	0	0				0
Vagina							NA								(0)
Degeneration, epithelium, mucous								6	4	0	0				4
Mammary gland							(10)								(0)
Ectasia, alveolus/duct	9	1	0	0		1		2	2	6	0				8
Adenoma	10	0	0	0		0		10	0	0	0				0
Endocrine system															
Pituitary							(10)								(0)
Hyperplasia, anterior lobe, focal	9	1	0	0		1		8	2	0	0				2
Cyst, anterior lobe	9	1	0	0		1		10	0	0	0				0
Hemorrhage, Rathke's pouch	10	0	0	0		0		9	1	0	0				1
Gliosis, posterior lobe	10	0	0	0		0		10	0	0	0				0
Ectopic tissue, posterior lobe	10	0	0	0		0		10	0	0	0				0
Adenoma, anterior lobe	9	1	0	0		1		10	0	0	0				0
Thyroid							(10)								(0)
Hyperplasia, C cell, focal	10	0	0	0		0		10	0	0	0				0
Remnant, ultimobranchial body	10	0	0	0		0		8	2	0	0				2
Parathyroid							NR(10)					NR(9)			(0)
Adrenal							(10)					(10)			(0)
Hypertrophy, cortical cell, focal	10	0	0	0		0		10	0	0	0				0
Hyperplasia, cortical cell, focal	9	1	0	0		1		4	6	0	0				6
Angiectasis	10	0	0	0		0		3	7	0	0				7
Nervous system															
Cerebrum							NR(10)					NR(10)			(0)
Cerebellum							NR(10)					NR(10)			(0)
Medulla oblongata							NR(10)					NR(10)			(0)
Spinal cord							NR(10)					NR(10)			(0)
Optic nerve							NR(10)					NR(10)			(0)
Sciatic nerve							NR(10)					NR(10)			(0)

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild (existence 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, 52w

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male						Female							
			100 mg/kg					Control					4 mg/kg			
			10					10					10			
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++
Special sense organs																
Eye																(0)
Atrophy, retina, focal			10	0	0	0	0	10	0	0	0	0				
Dysplasia, retina			10	0	0	0	0	10	0	0	0	0				
Mineralization, cornea			9	1	0	0	1	10	0	0	0	0				
Harderian gland								NR(10)					NR(10)			
Musculoskeletal system																
M. biceps femoris								NR(10)					NR(10)			
Sternum								NR(10)					NR(10)			
Femur								NR(10)					NR(10)			
Integumentary system																
Integument								(10)					(10)			
Cellular infiltration, mononuclear cell, subcutis			9	1	0	0	1	10	0	0	0	0				
Keratoacanthoma			10	0	0	0	0	10	0	0	0	0				
Others																
Extremity								(4)					(2)			
Formation, callus, hindlimb			4	0	0	0	0	2	0	0	0	0				
Ulcer, hindlimb			0	4	0	0	4	0	2	0	0	2				

Not significantly different from control.

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

NR: no remarkable changes.

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

Table 15 - continued Histopathological findings
Male, Female, 52w

Sex Group and dose Number of animals	Female									
	20 mg/kg					100 mg/kg				
	9					10				
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system										
Tongue			(0)							
Esophagus			(0)							
Stomach			(0)							
Dilatation, glandular space, glandular stomach							7	3	0	3
Duodenum			(9)							
Accumulation, foam cell, lamina propria	9	0	0	0	0	9	1	0	0	1
Jejunum			(9)							
Accumulation, foam cell, lamina propria	9	0	0	0	0	4	6	0	0	6**
Ileum			(9)							
Accumulation, foam cell, lamina propria	9	0	0	0	0	9	1	0	0	1
Accumulation, foam cell, peyer's patch	9	0	0	0	0	9	1	0	0	1
Cecum			(0)							
Colon			(0)							
Rectum			(0)							
Submaxillary gland			(0)							
Sublingual gland			(0)							
Parotid gland			(0)							
Liver			(9)							
Degeneration, hepatocyte, fatty, centrilobular	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal	7	2	0	0	2	3	3	4	0	7*
Necrosis, hepatocyte, focal	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Hyper trophy, hepatocyte, centrilobular	5	4	0	0	4*	0	0	10	0	10**
Hyperplasia, bile duct	7	2	0	0	2	9	1	0	0	1
Hematopoiesis, extramedullary	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Focus, altered cell, basophilic	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Focus, altered cell, clear	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Angiectasis	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Hemorrhage	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Accumulation, foam cell, sinusoid ^{a)}	8	1	0	0	1	1	7	2	0	9**
Cholangioma	9	0	0	0	0	10	0	0	0	0

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

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

NR: no remarkable changes.

a) with lymphocyte infiltration.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.
One female in the 20 mg/kg group died.

Table 15 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female									
		20 mg/kg					100 mg/kg				
		9					10				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system											
Pancreas						(0)					
Atrophy, acinus, focal							10	0	0	0	0
Hyperplasia, acinar cell, focal							10	0	0	0	0
Focus, acinar cell, basophilic							10	0	0	0	0
Metaplasia, hepatocyte							10	0	0	0	0
Hemorrhage							10	0	0	0	0
Polyarteritis							10	0	0	0	0
Respiratory system						(0)					
Trachea											
Lung						(0)					
Metaplasia, osseous											
Accumulation, foam cell, alveolus							10	0	0	0	0
Mineralization, artery							10	0	0	0	0
							9	1	0	0	1
Hematopoietic system						(0)					
Thymus											
Atrophy											
Submaxillary lymph node						(0)					
Mesenteric lymph node											
Accumulation, foam cell						(9)					
Spleen											
Hematopoiesis, extramedullary						6	3	0	3	0	10**
Cyst, capsule											
Accumulation, foam cell, white pulp							8	1	0	1	0
Accumulation, foam cell, red pulp							9	0	0	0	0
Bone marrow (sternum)											
Bone marrow (femur)											
Cardiovascular system						(0)					
Heart											
Cellular infiltration, mononuclear cell											
Fibrosis, myocardium											
						(0)					
							9	1	0	0	1
							10	0	0	0	0

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

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

NR: no remarkable changes.

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

One female in the 20 mg/kg group died.

Table 15 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female									
		20 mg/kg					100 mg/kg				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Cardiovascular system											
Aorta		(0)					NR(10)				
Urinary system											
Kidney		(9)					(10)				
Hyperplasia, transitional epithelium, pelvis	8	1	0	0	0	1	10	0	0	0	0
Tubule, basophilic	6	3	0	0	0	3	5	5	0	0	5*
Karyomegaly, epithelial cell, proximal tubule	9	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Droplet, epithelial cell, proximal tubule, hyaline	9	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Cast, proteinaceous	6	3	0	0	0	3	6	4	0	0	4
Dilatation, distal tubule	8	1	0	0	0	1	10	0	0	0	0
Dilatation, pelvic cavity	9	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Cyst, medulla	9	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Hemorrhage, pelvis	8	1	0	0	0	1	10	0	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell, pelvis	9	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Cellular infiltration, mononuclear cell, cortex	9	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Cellular exudation, pelvic cavity, neutrophil	9	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Mineralization, pelvis	7	2	0	0	0	2	10	0	0	0	0
Mineralization, cortex	9	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Mineralization, medulla	2	7	0	0	0	7*	6	4	0	0	4
Urinary bladder		(0)					NR(10)				
Genital system											
Testis		NA					NA				
Atrophy, seminiferous tubule		NA					NA				
Edema, interstitium		NA					NA				
Epididymis		NA					NA				
Decrease, sperm, lumen		NA					NA				
Prostate		NA					NA				
Cellular infiltration, mononuclear cell		NA					NA				
Fibrosis, interstitium		NA					NA				
Seminal vesicle		NA					NA				
Ovary		(0)					NR(10)				

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

Grade sign: -, none; +, mild (existence 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 20 mg/kg group died.

Table 15 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female									
		20 mg/kg					100 mg/kg				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Genital system											
Uterus	(0)										
Metaplasia, epithelial cell, gland, squamous							8	2	0	0	2
Cyst, endometrium							9	1	0	0	1
Vagina	(0)										
Degeneration, epithelium, mucous							9	1	0	0	1
Mammary gland	(0)										
Ectasia, alveolus/duct							4	3	3	0	6
Adenoma							9	1	0	0	1
Endocrine system											
Pituitary	(0)										
Hyperplasia, anterior lobe, focal							10	0	0	0	0
Cyst, anterior lobe							10	0	0	0	0
Hemorrhage, Rathke's pouch							10	0	0	0	0
Gliosis, posterior lobe							10	0	0	0	0
Ectopic tissue, posterior lobe							9	1	0	0	1
Adenoma, anterior lobe							10	0	0	0	0
Thyroid	(0)										
Hyperplasia, C cell, focal							9	1	0	0	1
Remnant, ultimobranchial body							7	3	0	0	3
Parathyroid	(0)										
Adrenal	(0)										
Hypertrophy, cortical cell, focal							10	0	0	0	0
Hyperplasia, cortical cell, focal							7	3	0	0	3
Angiectasis							2	8	0	0	8
Nervous system											
Cerebrum	(0)										
Cerebellum	(0)										
Medulla oblongata	(0)										
Spinal cord	(0)										
Optic nerve	(0)										
Sciatic nerve	(0)										

Not significantly different from control.

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

NR: no remarkable changes.

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

One female in the 20 mg/kg group died.

Table 15 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 52w

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female									
		20 mg/kg					100 mg/kg				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Special sense organs											
Eye		(0)					(10)				
Atrophy, retina, focal						9	1	0	0	1	
Dysplasia, retina						9	1	0	0	1	
Mineralization, cornea						10	0	0	0	0	
Harderian gland		(0)						NR(10)			
Musculoskeletal system											
M. biceps femoris		(0)					NR(10)				
Sternum		(0)					NR(10)				
Femur		(0)					NR(10)				
Integumentary system											
Integument		(0)					(10)				
Cellular infiltration, mononuclear cell, subcutis						10	0	0	0	0	
Keratoacanthoma						10	0	0	0	0	
Others											
Extremity		(0)					(3)				
Formation, callus, hindlimb						2	1	0	0	1	
Ulcer, hindlimb						1	2	0	0	2	

Not significantly different from control.

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

NR: no remarkable changes.

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

One female in the 20 mg/kg group died.