

トリイソブチレンのラットを用いる28日間の反復投与毒性試験

試験番号：2085（115-017）

財 団 法 人
食 品 農 医 薬 品 安 全 性 評 価 セ ン タ ー

目 次

1. 要 約	1 頁
2. 試 験 題 目	2
3. 試 験 目 的	2
4. 試 験 番 号	2
9. 被 験 物 質	4
10. 試験材料および方法	5
11. 観察、測定および検査	8
12. 試 験 結 果	12
13. 考察および結論	17
Figures, Tables and Reference data	20
Figure 1 Survival ratio	21
Table 1 Survival and mortality	22
Table 2 Clinical observation	24
Figure 2 Body weight	28
Table 3 Body weight	29
Figure 3 Food consumption	32
Table 4 Food consumption	33
Table 5 Food efficiency	35
Table 6 Hematology	37
Table 7 Coagulation	41
Table 8 Blood chemistry	43
Table 9 Urinalysis	49
Table 10 Organ weight	59
Table 11 Organ weight per body weight	63
Table 12 Summary of gross findings (sacrificed at 4, 6 Week)	67
Table 13 Summary of histological findings (sacrificed at 4, 6 Week)	70

1. 要 約：

トリイソブチレンをSD系ラットに一定期間毎日反復投与した時に現われる機能および形態の変化を観察し、その毒性を明らかにするため、強制経口投与による28日間反復投与毒性試験を実施した。

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

トリイソブチレンは、コーン油に溶解し、0、30、150 および 750 mg/kgを毎日1回、4週間連続経口投与し、一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液凝固能検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定および病理学的検査を行った。なお、回復期間は2週間とし、投与終了時と同様な検査を実施した。

その結果は、次の如く要約される。

一般状態の観察では、雌雄の 750 mg/kg群で少数例に流涎が認められたが、投与前の一過性の発現であることから、被験物質の直接的影響とは判断されなかった。

体重および摂餌量には、雌雄とも被験物質投与による影響が認められなかった。

血液学的検査の結果、雌の 150および 750 mg/kg群で赤血球数が僅かに低値を示し、さらに雌の 750 mg/kg群でプロトロンビン時間が僅かに短縮した。

血液化学的検査の結果、750 mg/kg 群の雌雄でアルブミンが高値を示し、さらに雄でクレアチニンの高値が、雌で GOTの低値が認められた。

尿検査の結果、雌雄の 750 mg/kg群で尿量の増加、尿比重の低値が認められた。

器官重量測定の結果、雄の 150 mg/kg群および雌雄の 750 mg/kg群で肝臓の実重量または相対重量の高値が認められ、さらに雄の 150および 750 mg/kg群で腎臓の実重量または相対重量の高値が、雌の 750 mg/kg群で脾臓の実重量および相対重量の低値が認められた。

病理学的検査の結果、発生率の上から被験物質投与によると示唆される病変は、剖検所見では雌雄の 750 mg/kg群の全例に見られた肝臓の肥大と雄の 150 mg/kg群の5例中1例と 750 mg/kg 群の全例に見られた腎臓の肥大と淡色化であった。また、組織学的所見では雌雄の 150および 750 mg/kg群で肝細胞腫脹が、雄のすべての投与群で腎臓の好酸性小体の出現が観察された。これらの変化はいずれも可逆的な変化と考えられた。

以上の結果、中毒量は雌雄とも 150 mg/kg、無影響量は雌雄とも 30 mg/kg と判断した。

2. 試 験 題 目 : トリイソブチレンのラットを用いる28日間の反復投与毒性試験
3. 試 験 目 的 : 新規化学物質の安全性を評価するため、環保業第 700号、薬発第1039号、61基局第1014号（昭和61年12月 5 日）の「新規化学物質に係る試験の方法について」に従って、ラットを用いる28日間の反復投与毒性試験を行った。
なお、試験の実施は環企研第 233号、衛生第38号、63基局第 823号（昭和63年11月18日）の「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第 4 条に規定する試験施設について」の基準を満たすものとした。
4. 試 験 番 号 : 2 0 8 5 （ 115－017 ）

9. 被 験 物 質 :

- | | |
|---------------|--|
| 1) 被験物質名 | トリイソブチレン |
| 2) CAS No. | 7 7 5 6 - 9 4 - 7 |
| 3) ロット番号 | |
| 4) 純 度 | 99 wt %以上 |
| 5) 提 供 先 | |
| 6) 製造年月日 | 平成 4 年 2 月 25 日 |
| 7) 保 管 条 件 | 冷暗所 |
| 8) 保 管 場 所 | 安評センター被験物質保管庫 |
| 9) 一 般 名 | トリイソブチレン (T I B) |
| 10) 化 学 名 | イソブチレントリマー |
| 11) 化学式または構造式 | $C_{12}H_{24}$ |
| 12) 物質の状態 | 無色透明の液体 |
| 13) 溶 解 性 | 非水溶性 |
| 14) 安 定 性 | 移送時の流動や、噴霧、漏れ等の際に静電気が発生しやすく、
わずかな放電火花で引火する危険性がある。 |
| 15) 取り扱い上の注意 | 引火性液体であるので静電気対策をとる等の注意を要する。 |
| 16) 被験物質保管 | 投与終了後、約 2 g を安評センターに保管した。 |

なお、実測した結果は『Reference data 1』に示した。

10. 試験材料および方法：

1) 供試動物

供試したラットCD (SD) 系は日本チャールス・リバー株式会社（神奈川県厚木市）から平成4年10月19日に4週齢で雌雄各 50 匹、計 100匹を購入した。

動物を検収し試験環境に9日間馴化後、平成4年10月28日に6週齢で投与を開始した。動物はあらかじめ体重によって層別化し、無作為抽出法により各試験群を構成するように群分けした。

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

投与開始時の体重は雄で 130~141 g、雌で 113~127 g であった。

2) 動物種および系統選択理由

感染性疾患に対する抵抗性、遺伝的安定性を考慮して選んだ。

3) 飼育管理

a. 飼育環境

動物はバリアシステムの飼育室 (W 4.2 × D 8.2 × H 2.5 m、86.1 m³) で飼育し、環境調節の目標値は温度23±2℃、相対湿度55±10%、換気回数1時間20回、照明 150~300 lux 12時間（午前7時点灯、午後7時消灯）とした。

株式会社 東京技研サービス（東京都府中市）の水洗式飼育機 (W 674.2 × D 48.0 × H 175.5 cm) を使用し、アルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ (W 20.0 × D 28.2 × H 18.0 cm、飼育ケージ・スペース10,152 cm³) に動物を1匹ずつ収容し飼料と水を自由に摂取させた。

飼育ケージは隔週1回、給餌器は週1回取り換えた。

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

b. 飼 料

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

c. 給 水

動物には水道水を自動給水ノズルより自由に摂取させた。

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

4) 試験群の構成

試験群の構成を下記に示した。

用量は 0、30、150 および 750 mg/kg とし、動物数は 1 群雌雄各 5 匹、また、回復試験用として対照群および高用量群に雌雄各 5 匹、計 60 匹を使用した。

試験群	1		2		3		4	
用量 (mg/kg)	0		30		150		750	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	5	5	5	5	10	10
投与終了時	1001	2001	1101	2101	1201	2201	1301	2301
計画屠殺	∧	∧	∧	∧	∧	∧	∧	∧
動物番号	1005	2005	1105	2105	1205	2205	1305	2305
回復終了時	1006	2006					1306	2306
計画屠殺	∧	∧	—	—	—	—	∧	∧
動物番号	1010	2010					1310	2310

[用量設定理由]

本試験に先立って用量設定のための 2 週間投与試験（投与量：0、100、300 および 1,000 mg/kg）を実施した。

その結果、雄の 300 および 1,000 mg/kg 群、雌の 1,000 mg/kg 群で肝臓の実重量および相対重量に高値が認められた。本試験では雌雄とも 700～800 mg/kg で確実な影響がでることが推察され、無影響量は予備試験の低用量の 1/2～1/3 程度と推察された。以上のことから、本試験の最高用量は 750 mg/kg と設定し、以下公比 5 で除し中用量を 150 mg/kg、低用量を 30 mg/kg に設定した。別に担体（コーン油）のみを投与する対照群を設けた。

5) 投与方法

被験物質の投与経路は経口とした。被験物質はコーン油（ナカライテスク株式会社）に溶解し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。

投与容量は体重 100 g 当り 0.5 ml とした。

対照群には担体（コーン油）のみを投与した。

6) 投与液の調製

トリイソブチレンは、各用量（30、150 および 750 mg/kg）ごとに所定量を電子式上皿天秤で秤量し、コーン油（ナカライテスク株式会社）に溶解した。調製は週に1回行い、調製液は使用時まで冷暗所に保存した。

7) 投与期間

投与期間は28日間とし、投与終了後 0 および 750 mg/kg群については2週間の回復試験を実施した。

8) 投与液中の被験物質の均一性／濃度分析

投与液の均一性／濃度確認のため全試験群について、第1および第4週投与用調製液の濃度分析を行った。なお、投与液の安定性については、予備試験（試験番号 2036）において調製後冷蔵庫保存で1週間安定であることが確認されている。

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

1 1. 観察、測定および検査

1) 一般状態の観察

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

2) 体 重

体重は投与開始から回復試験終了まで毎週1回測定した。

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

3) 摂 餌 量

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

4) 臨床検査

臨床検査は投与終了時および回復試験終了時の計2回実施した。

採血に当り、動物は約16時間絶食させた。動物をエーテルで麻酔後、開腹し腹部大動脈から採血した。

なお、抗凝固剤はEDTA-3Kおよびクエン酸ソーダを用いた。

a. 血液学的検査

血液学的検査には初血を用いた。

検査は総合血液学検査装置 THMS H 6000 (テクニコン社、米国) を用いて行い、下記の項目を測定した (EDTA-3K添加血液)。

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

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

網赤血球（RC）率算定のため血液を網赤血球染色用ガラス毛细管キャピロット（テルモ株式会社、東京都渋谷区）で染色後、血液塗抹標本を作製した。血液学的検査で貧血傾向が認められないため、鏡検は実施しなかった。

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

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

b. 血液化学的検査

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

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

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

c. 尿検査

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

尿 量
色 調
濁 度
尿 比 重
沈 渣

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

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

pH
潜 血
ケ ト ン 体
糖
蛋 白
ビリルビン
ウロビリノーゲン

5) 病理学的検査

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

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

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

病理組織学的検査は固定した器官・組織のうち、投与終了時に解剖した対照群と高用量群の心臓、肝臓、脾臓、腎臓および副腎について検索した。

なお、発生率の上で被験物質投与によると示唆される病変が高用量群の肝臓および腎臓に認められたため、肝臓および腎臓については他の用量群および回復群についても病理組織学的検査を実施した。

また、一般状態の観察で流涎が認められた雄の高用量群の2例（動物番号1302、1303）の唾液腺についても病理組織学的検査を実施した。

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

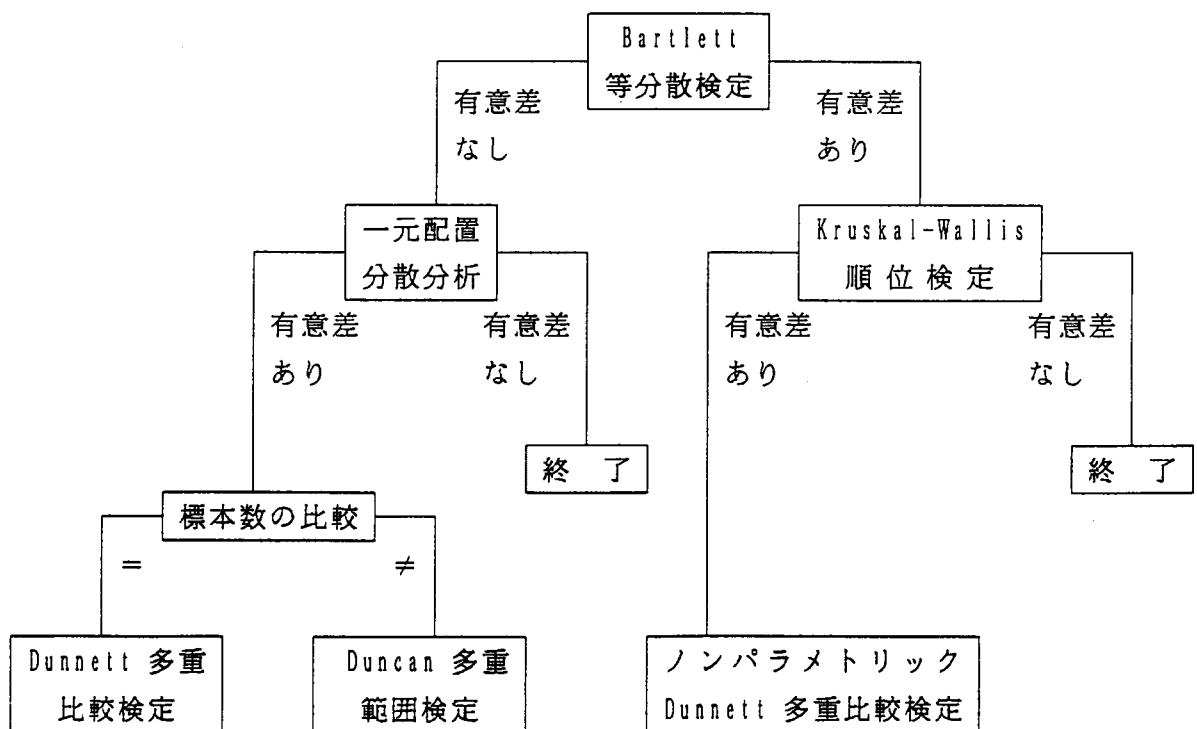
6) データの記録および統計分析

本試験の諸データはコンピュータ・システムを用いて記録し、統計分析した。

各試験群の体重、摂餌量、飼料効率、血液学的検査値、血液化学的検査値、尿検査値（尿量および尿比重のみ）、器官重量および器官重量・体重比は、下記に示した自動判別方式に従い、最初に Bartlett の等分散検定を実施した。等分散の場合は一元配置の分散分析を行い、分散が有意で各群の標本数が同数の場合は Dunnett の多重比較検定、各群の標本数が異なる場合は Duncan の多重範囲検定で対照群と各投薬群間の有意差を検定した。

Bartlett の等分散検定で不等分散の場合は Kruskal-Wallis の順位検定を実施し、有意の場合はノンパラメトリックの Dunnett の多重比較検定で対照群と各投薬群間の有意差を検定した。また、病理学的検査結果については Fisher の直接確率検定を実施した。

有意水準は5および1%の片側検定で実施した。



12. 試験結果：

1) 死亡率

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

投与期間中、雌雄とも対照群を含むすべての試験群で死亡例は認められなかった。また、回復期間中、雌雄とも対照群および 750 mg/kg群で死亡例は認められなかった。

2) 一般状態

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

投与4週に、雄の 750 mg/kg群の2例（動物番号1302、1303）および雌の同群の1例（動物番号2306）に流涎が認められた。

回復期間中では回復1週に雌の 750 mg/kg群の1例（動物番号2306）に流涎が認められたが、2週目には消失した。

その他、雌雄いずれの群にも異常動物は観察されなかった。なお、流涎はいずれも投与直前に認められ、投与後は消失した。

3) 体重

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

雌雄とも投与および回復期間を通じて群間で差が認められず、投与期間中（0～4週）の体重増加量に差はなかった。回復期間中（4～6週）の体重増加量は雌雄とも 750 mg/kg群で対照群に比較して僅かに低値であった。

4) 摂餌量

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

雌雄いずれの投与群も投与期間を通じて対照群と差がなかった。

また、回復期間中、雌雄の 750 mg/kg群は対照群と差がなかった。

なお、投与4および6週（回復2週）に雌雄のすべての群で1週当りの摂餌量が減少したが、尿検査のため1日絶食させたことによる減少である。

5) 飼料効率

飼料効率を Table 5および Appendix 4 に示した。

雄では、投与4週に 150および 750 mg/kg群で対照群に比較して低値を示した。

雌では投与期間中、投与群と対照群で差はなかった。

回復期間第1週に雄の 750 mg/kg群は対照群に比較して低値を示した。雌の 750 mg/kg群では週毎には対照群と有意差がなかったが、両週とも低値傾向にあったため、回復期間中（5～6週）の平均飼料効率が低値を示した。

6) 血液学的検査

血液学的検査結果を Table 6および Appendix 5 に示した。

投与終了時の結果

雄では、検査したすべての項目について、いずれの投与群も対照群との間に差が認められなかった。

雌では、150 および 750 mg/kg群で対照群に比較して、赤血球数が僅かに低値を示した。

回復試験終了時の結果

雄では、対照群と 750 mg/kg群で差の認められた項目はなかった。

雌では、750 mg/kg 群で対照群に比較して、血小板数が高値を示したが、むしろ対照群の値が低値によるための有意差であった。

7) 血液凝固能検査

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

投与終了時の結果

雄では、いずれの被験物質投与群ともプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノーゲン量で対照群と差がなかった。

雌では、750 mg/kg 群で対照群に比較してプロトロンビン時間が僅かに短縮を示した。

回復試験終了時の結果

雌雄の 750 mg/kg群は、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノーゲン量ともに対照群と差がなかった。

8) 血液化学的検査

血液化学的検査結果を Table 8および Appendix 7 に示した。

投与終了時の結果

雄では、750 mg/kg 群で対照群に比較して、クレアチニンおよびアルブミンが高値を示した。

その他、30および 150 mg/kg群で対照群に比較して塩素が高値を示したが、用量相関性のない変化であった。

雌では、750 mg/kg 群で対照群に比較して、アルブミンが高値を示し、GOT が低値を示した。

回復試験終了時の結果

雄では、750 mg/kg 群で対照群に比較して GPTが高値を示し、雌では 750 mg/kg群で対照群に比較して GOTが低値を、塩素が高値を示したが、いずれも生理的変動の範囲内の値であった。

9) 尿 検 査

尿検査結果を Table 9および Appendix 8 に示した。

投与終了時の結果

雌雄の 750 mg/kg群で対照群に比較して尿量が増加し、比重が低値を示した。その他は、雌雄とも投与群と対照群との間で差の認められた項目はなかった。

回復試験終了時の結果

雌雄とも 750 mg/kg群はすべての検査項目で対照群との間に差は認められなかった。

10) 器官重量

器官重量を Table 10 および Appendix 9 に示した。

投与終了時の結果

雄では、750 mg/kg 群で対照群に比較して肝臓および腎臓重量が高値を示した。その他、すべての投与群で対照群に比較して副腎重量が低値を示したが、生理的変動の範囲内の値であった（背景値 53 ± 7 mg : n=40）。

雌では、750 mg/kg 群で対照群に比較して肝臓重量が高値を示し、脾臓重量が低値を示した。その他、30 mg/kg群で脾臓重量が低値であったが、用量相関性のない変化であった。

回復試験終了時の結果

雌雄とも 750 mg/kg群と対照群との間で重量に差の認められた器官はなかった。

11) 器官重量・体重比（相対重量）

器官重量・体重比を Table 11 および Appendix 10に示した。

投与終了時の結果

雄では 150および 750 mg/kg群で対照群に比較して肝臓および腎臓相対重量が高値を示した。

雌では、750 mg/kg 群で対照群に比較して肝臓相対重量が高値を示し、脾臓相対重量が低値を示した。その他、30 mg/kg群でも脾臓相対重量が低値を示したが、用量相関性のない変化であった。

回復試験終了時の結果

雄の 750 mg/kg 群で、対照群に比較して脳および精巣相対重量が高値を示したが、むしろ対照群が低値傾向であり、両群両器官とも生理的変動の範囲内の値であった。

12) 病理学的検査

剖検所見を Table 12 および Appendix 11 に、組織学的所見は Table 13 および Appendix 12 に示した。

a) 剖検所見

投与終了時の剖検において、被験物質投与によると示唆される病変として、肝臓の肥大が雌雄の 750 mg/kg 群で全例に、腎臓の肥大および淡色化が 150 mg/kg 群の雄で 1 例、750 mg/kg 群では雄の全例および雌の 1 例に観察された。

その他の病変として、リンパ節の肥大、肺の有色斑／区域、胸水および肝臓の有色斑／区域が各群に単発性あるいは少数例に発生した。

回復試験終了時の剖検において、被験物質投与によると示唆される病変は認められず、腎臓の瘢痕が雄の 750 mg/kg 群に 1 例観察されたのみであった。

b) 組織学的所見

投与終了時計画屠殺動物において被験物質投与によると示唆される病変として、肝臓では、肝細胞腫脹が対照群、30、150 および 750 mg/kg 群のそれぞれで雌雄ともに 0、0、2 および 5 例に観察された。一方、腎臓では好酸性小体の出現が対照群、30、150 および 750 mg/kg 群の雄にそれぞれ 1、1、5 および 5 例観察された。なお、その他の病変として対照群を含め観察された主な所見を下記に示す。

(1) 肝臓 脂肪化：雄では高い発生を、また、雌でもやや高い発生率を示した。

肉芽巣：雌雄ともに高い発生率を示した。

細胞浸潤：雌雄ともに低い発生であった。

(2) 腎臓 好塩基化：雄では高い発生率を示したが、雌では雄に比べやや低い発生率を示した。

その他、観察された所見はごく僅か、単発性の発生に止まった。

なお、一般状態の観察で流涎が認められた雄の 750 mg/kg 群の 2 例の唾液腺では、組織学的に異常は認められなかった。

回復試験終了時の計画屠殺動物では投与終了時の動物で組織学的に認められた、肝細胞腫脹は対照群および 750 mg/kg 群でそれぞれ雄で 0 および 3 例、雌で 0 および 1 例、腎臓の好酸性小体出現は、雄のみに対照群および 750 mg/kg 群で各 2 例認められ、また、同群 3 例には腎臓の皮質境界部に尿細管上皮の好酸性変化ないし壊死が見られた。また、腎尿細管の好塩基化が対照群および 750 mg/kg 群でそれぞれ雄で 0 および 5 例、雌で 0 および 4 例に認められた。

なお、その他の所見として対照群を含め観察された主な所見を下記に示す。

肝臓 脂肪化：雄ではやや高い発生率を示したが、それに比較して雌では小数例に観察された。

肉芽巣：雌雄の全例に観察された。

その他、観察された所見はごく僅かか、単発性の発生に止まった。

1 3. 考察および結論：

雌雄いずれの群にも死亡例は認められなかった。

一般状態の観察で、投与4週に雌雄の750 mg/kg群の少数例に流涎が認められた。これらはいずれも投与前の一過性の発現であること、雄では投与中止とともに発生がなく、雌でも回復1日目のみの発生であったことなどから、被験物質の直接的影響とは考えられなかった。流涎の認められた動物については、唾液腺の組織学的検査を実施したが、特に変化は認められていない。

体重、摂餌量には雌雄いずれの投与群も、被験物質投与の影響は認められず、飼料効率も雄の150および750 mg/kg群で低値の週が認められた。なお、雌雄の750 mg/kg群では回復期間中の体重増加量に低値が認められたが、軽微であり、週毎の比較では差がなく被験物質投与とそれに続く投与休止に関連した変化か否か明確ではなかった。

血液学的検査の結果、雌の150および750 mg/kg群で赤血球数の僅かな低値が認められ、さらに雌の750 mg/kg群ではプロトロンビン時間が僅かに短縮した。雌に認められたこれらの変化はいずれも軽微であり、雄には認められていないことから、本被験物質は本質的な血液毒性を有しないと推察される。

血液化学的検査の結果、750 mg/kg群の雌雄でアルブミンの高値が認められ、さらに雄でクレアチニンの高値が、雌でGOTの低値が認められた。いずれの変化も生理的変動の範囲を僅かに外れた程度であり、肝臓および腎臓との関連が示唆されるものの、他の関連検査項目に変化が認められないこともあり、これらの器官の機能を含めた障害の程度は強くないと推察される。

尿検査の結果、雌雄の750 mg/kg群で明確な尿量の増加、尿比重の低値が認められた。

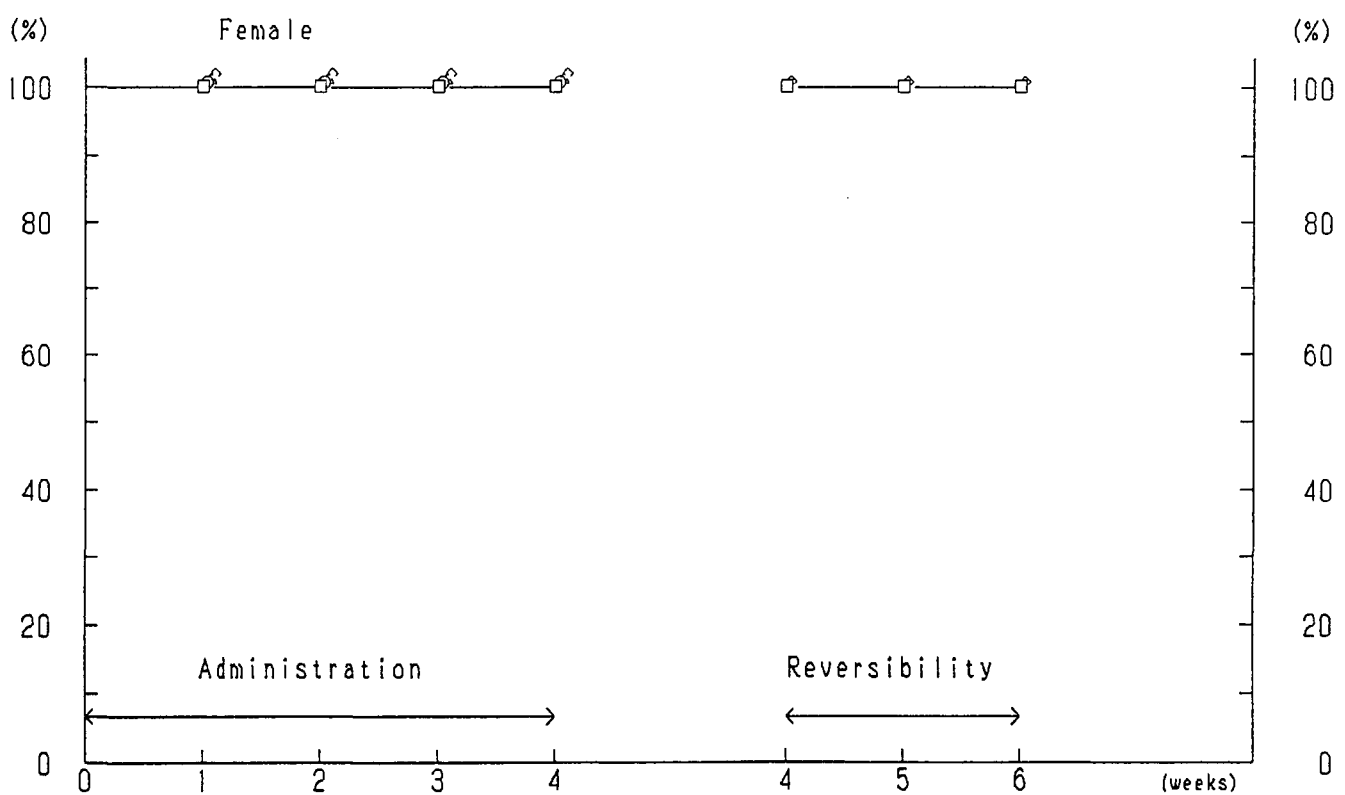
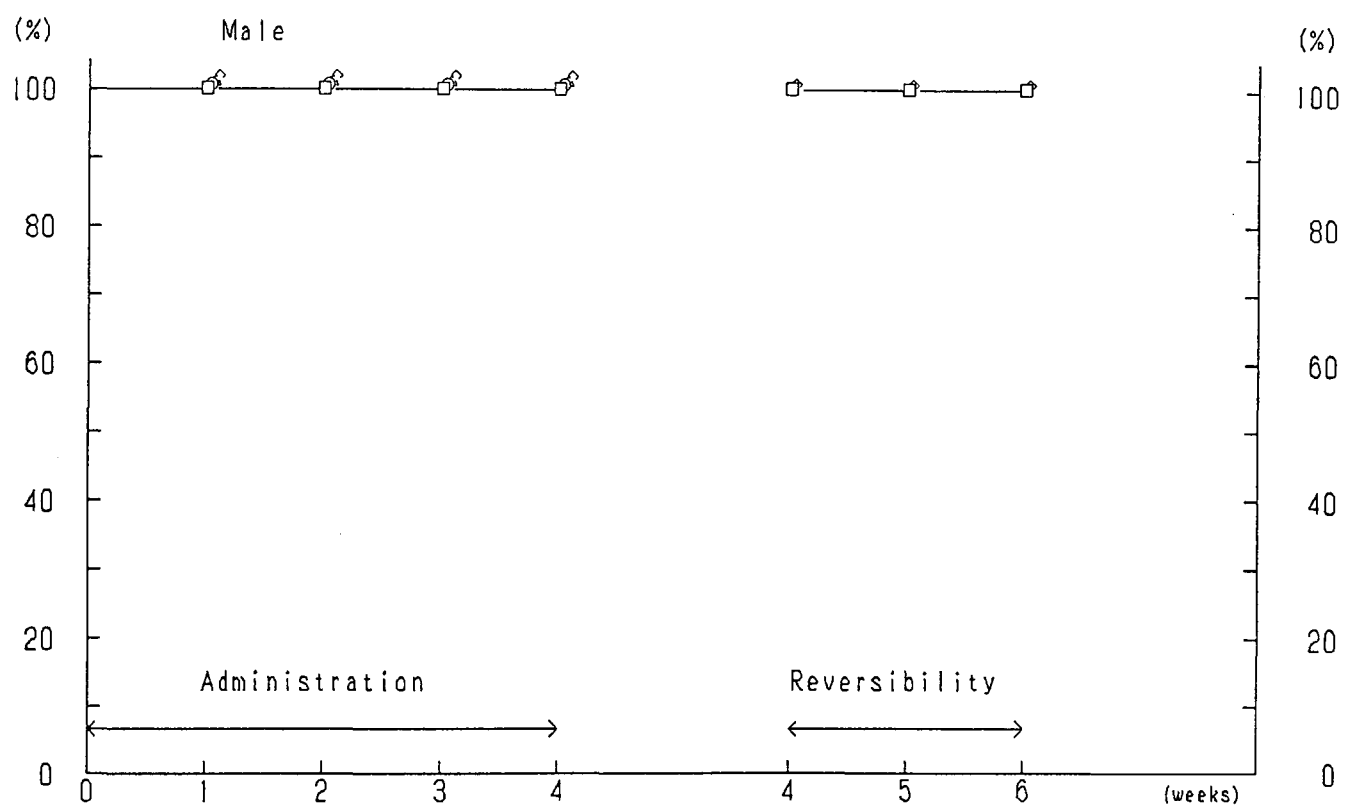
器官重量測定の結果、雄の150 mg/kg群および雌雄の750 mg/kg群で肝臓の実重量または相対重量の高値が認められ、さらに雄では150および750 mg/kg群で腎臓の実重量または相対重量の高値が、雌では750 mg/kg群で脾臓の実重量および相対重量の低値が認められた。

病理学的検査の結果、被験物質投与の影響が示唆される剖検所見として、肝臓の肥大が雌雄の750 mg/kg群で全例に観察され、腎臓の肥大と淡色化が雄の750 mg/kg群全例と150 mg/kg群の1例にみられた。組織学的に、肝臓では雌雄ともに肝細胞腫脹が150 mg/kg以上の群で、雄の腎臓では好酸性小体の出現例数あるいは程度が150 mg/kg以上の群で増加した。一方、回復群では肝臓および腎臓に肉眼的な異常は認められず、組織学的にも肝細胞腫脹は、750 mg/kg群の雄で3例、雌で1例、腎臓の好酸性小体出現は750 mg/kg群の

雄で2例と、いずれの病変も減少（回復）がみられた。しかし、雄の腎臓では皮質境界部に尿細管上皮の好酸性変化ないし壊死を示す例が750 mg/kg群の3例に認められ好酸性小体の出現に引き続くものと考えられた。その他の組織学的所見では、腎臓の好塩基化が投与終了時の雄の150および750 mg/kg群でやや発生数が増加した。さらに回復群の投与群でも腎臓の好塩基化が雄で5例、雌で4例と高い発生を示した。しかし、投与終了時の雌の投与群ではむしろ少ない発生を示していること、自然発生病変同様1ネフロン単位で見られる軽いものであったことなどから、被験物質投与による直接的な障害ではなく再生的な変化と考えられた。また、一般状態の観察で流涎が認められた750 mg/kg群の雄2例の唾液腺には肉眼的かつ組織学的異常は認められなかった。

以上の結果より、本被験物質の標的器官は肝臓および腎臓と考えられ、回復群では発生数あるいは程度が減少しており可逆性の傾向を示す障害と考えられた。中毒量は雌雄とも150 mg/kg、無影響量は雌雄とも被験物質投与に起因した明確な変化が認められなかった30 mg/kgと判断した。

Figures, Tables



Exp. No. 2085(115-017)

Dose level (mg/kg)

—□—	0
—○—	30
—△—	150
—◇—	750

Figure 1. Survival ratio

Table 1. Survival and mortality

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment				Mortality (%)
		1	2	3	4	
Male	0	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	30	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	150	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	750	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
Female	0	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	30	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	150	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	750	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0

Number surviving / Number per group.

Table 1. -continued Survival and mortality

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Mortality (%)
		5	6	
Male	0	5/5	5/5	0.0
	750	5/5	5/5	0.0
Female	0	5/5	5/5	0.0
	750	5/5	5/5	0.0

Number surviving / Number per group.

Table 2. Clinical observation

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment				Total (1 → 4)
		1	2	3	4	
normal/Number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	30	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	150	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	750	10/10	10/10	10/10	8/10	8
sacrificed	0	0	0	0	5	5
	30	0	0	0	5	5
	150	0	0	0	5	5
	750	0	0	0	5	5
salivation	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0
	150	0	0	0	0	0
	750	0	0	0	2	2

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Total (5 → 6)
		5	6	
normal/Number per group	0	5/5	5/5	5
	750	5/5	5/5	5
sacrificed	0	0	5	5
	750	0	5	5

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Female

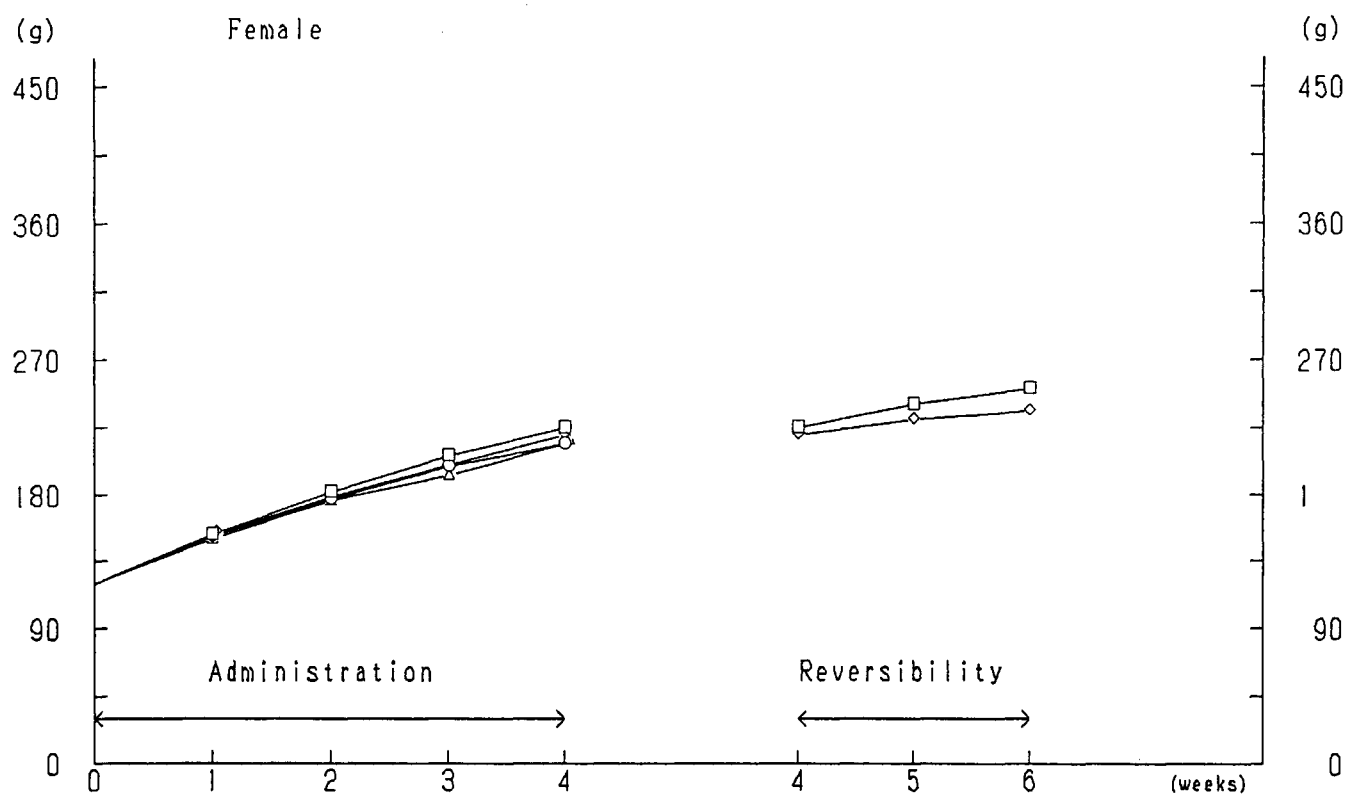
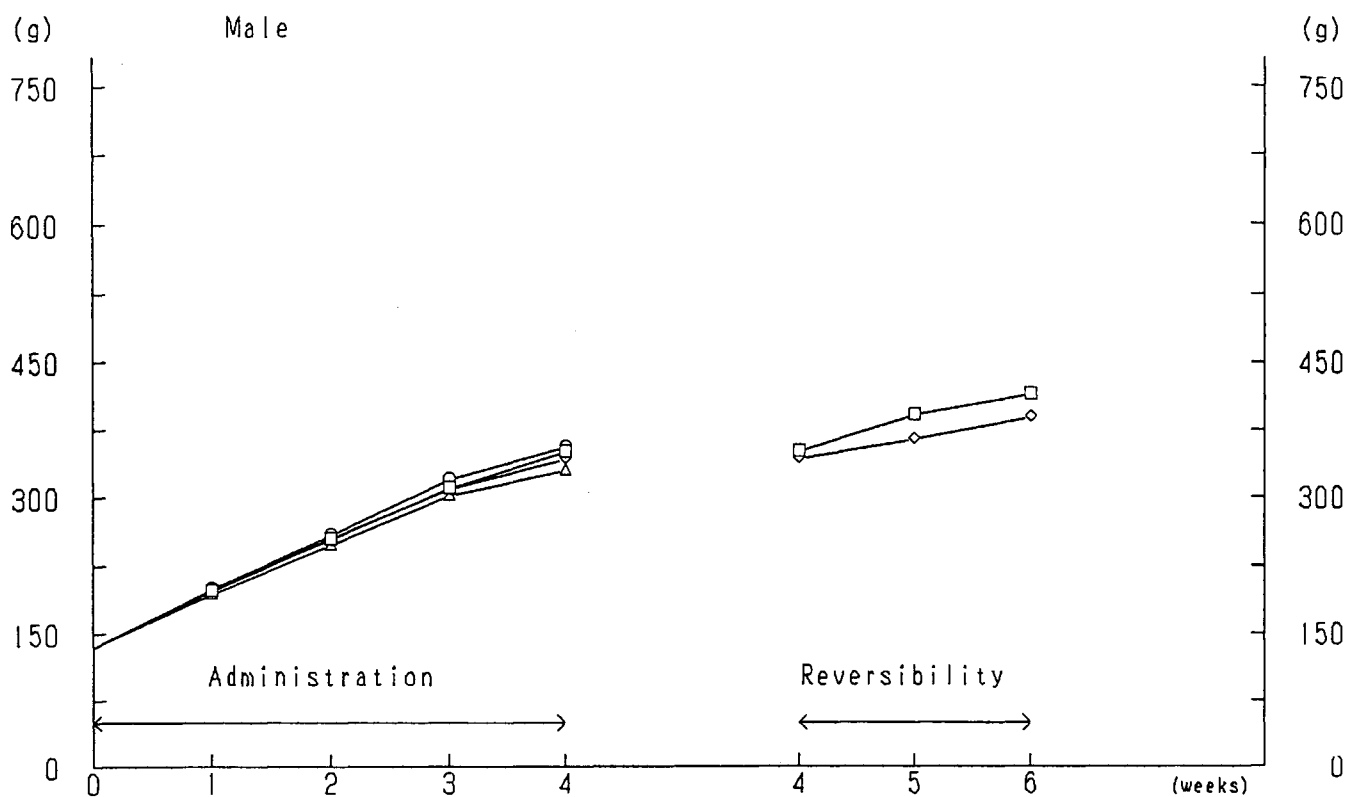
Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment				Total (1 → 4)
		1	2	3	4	
normal/Number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	30	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	150	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	750	10/10	10/10	10/10	9/10	9
sacrificed	0	0	0	0	5	5
	30	0	0	0	5	5
	150	0	0	0	5	5
	750	0	0	0	5	5
salivation	0	0	0	0	0	0
	30	0	0	0	0	0
	150	0	0	0	0	0
	750	0	0	0	1	1

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Female

Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Total (5 → 6)
		5	6	
normal/Number per group	0	5/5	5/5	5
	750	4/5	5/5	4
sacrificed	0	0	5	5
	750	0	5	5
salivation	0	0	0	0
	750	1	0	1



Exp. No. 2085(115-017)

Dose level (mg/kg)

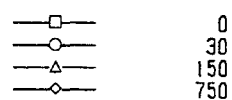


Figure 2. Body weight

Table 3. Body weight

Exp. No. 2085 (115-017)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 0	1	2	3	4
Male	0	135 ± 3	197 ± 7	254 ± 10	310 ± 11	350 ± 15
	30	135 ± 2	200 ± 12	259 ± 16	319 ± 23	355 ± 37
	150	135 ± 3	194 ± 8	248 ± 14	302 ± 19	329 ± 30
	750	135 ± 4	199 ± 8	255 ± 14	309 ± 20	342 ± 22
Female	0	120 ± 4	153 ± 6	182 ± 11	206 ± 11	225 ± 11
	30	120 ± 3	152 ± 3	177 ± 6	199 ± 9	214 ± 10
	150	120 ± 5	150 ± 8	176 ± 13	193 ± 16	214 ± 17
	750	120 ± 4	152 ± 9	179 ± 10	200 ± 12	220 ± 14

Mean ± S.D.

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

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 2085 (115-017)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Gain (0 → 4)
Male	0	215 ± 15
	30	220 ± 35
	150	194 ± 28
	750	207 ± 20
Female	0	105 ± 9
	30	93 ± 11
	150	95 ± 13
	750	99 ± 14

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

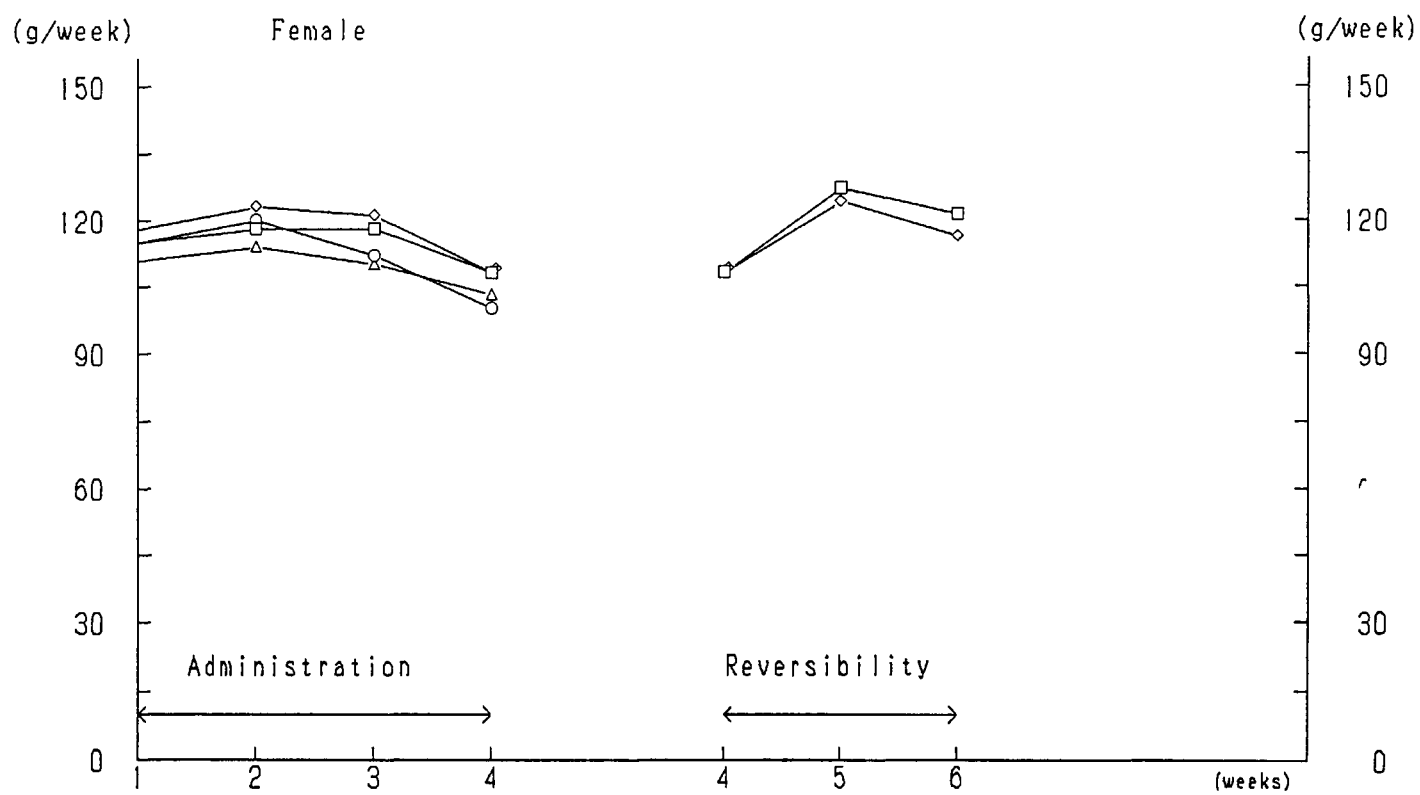
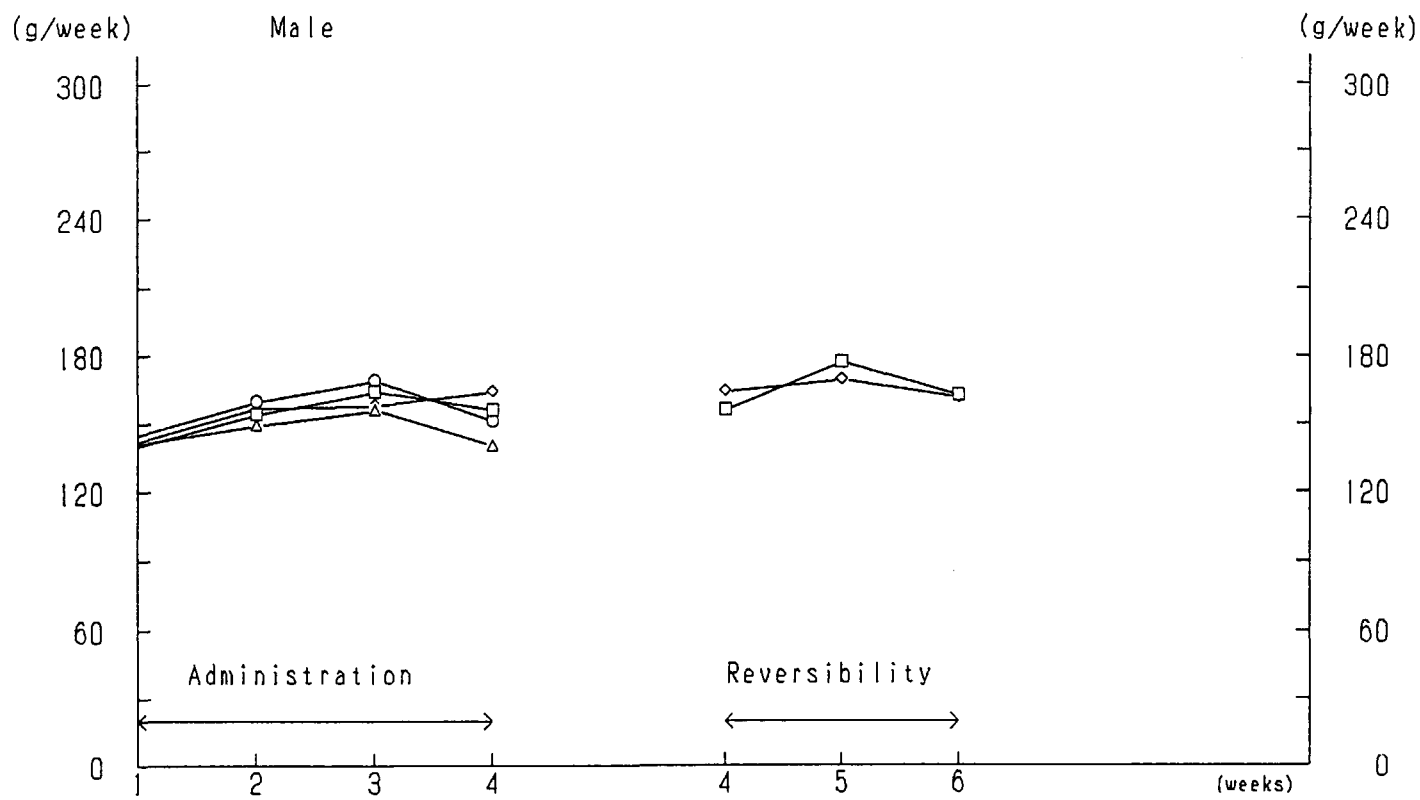
Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 2085 (115-017)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Gain (4 → 6)
		5	6	
Male	0	391 ± 10N	414 ± 10N	55 ± 6
	750	363 ± 32	388 ± 34	48 ± 4*
Female	0	240 ± 15	251 ± 16	24 ± 8
	750	230 ± 21	236 ± 20	14 ± 4*

Mean ± S. D.
 Significant difference from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$
 N: Non parametric analysis



Exp. No. 2085(115-017)

Dose level (mg/kg)

—□— 0
 —○— 30
 —△— 150
 —◇— 750

Figure 3. Food consumption

Table 4. Food consumption

Exp. No. 2085 (115-017)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Total (0 → 4)
Male	0	140 ± 8	154 ± 9	164 ± 8	156 ± 16	614 ± 35
	30	145 ± 6	160 ± 11	169 ± 10	151 ± 20	624 ± 46
	150	141 ± 8	149 ± 13	156 ± 6	140 ± 16	586 ± 40
	750	142 ± 6	157 ± 10	158 ± 5	164 ± 18	621 ± 26
Female	0	115 ± 5N	118 ± 6	118 ± 8	108 ± 11	460 ± 21
	30	115 ± 5	120 ± 11	112 ± 5	100 ± 7	447 ± 20
	150	111 ± 8	114 ± 12	110 ± 12	103 ± 13	438 ± 42
	750	118 ± 13	123 ± 7	121 ± 13	108 ± 12	470 ± 39

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 4. -continued Food consumption

Exp. No. 2085 (115-017)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 5	6	Total (5 → 6)
Male	0	177 ± 9	162 ± 8	340 ± 16
	750	169 ± 13	161 ± 9	330 ± 19
Female	0	127 ± 9	121 ± 11	248 ± 15
	750	124 ± 15	116 ± 15	240 ± 29

Mean ± S. D.

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

Table 5. Food efficiency

Exp. No. 2085 (115-017)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Mean (0 → 4)
Male	0	43.9 ± 3.6	37.0 ± 3.3	34.2 ± 3.2	25.7 ± 3.5N	35.0 ± 1.9
	30	44.6 ± 6.0	36.8 ± 3.7	35.2 ± 2.5	23.6 ± 9.2	35.1 ± 3.2
	150	41.6 ± 3.3	36.1 ± 1.6	34.4 ± 2.4	19.2 ± 6.2*	32.9 ± 2.5
	750	45.0 ± 4.2	35.4 ± 2.6	34.1 ± 5.3	20.4 ± 3.4*	33.3 ± 2.6
Female	0	28.8 ± 4.4	25.1 ± 5.4	20.1 ± 2.6	16.8 ± 6.6	22.8 ± 1.8
	30	27.2 ± 4.7	20.9 ± 4.7	19.8 ± 4.6	14.9 ± 6.3	20.9 ± 2.8
	150	27.5 ± 3.4	22.6 ± 2.1	15.5 ± 2.0	20.8 ± 1.4	21.6 ± 1.3
	750	26.9 ± 4.7	21.6 ± 5.8	17.9 ± 4.6	17.9 ± 5.6	21.1 ± 2.0

Mean ± S.D.

Significant difference from control group;

N: Non parametric analysis

*: $P \leq 0.05$

**: $P \leq 0.01$

Table 5. -continued Food efficiency

Exp. No. 2085 (115-017)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 5	6	Mean (5 → 6)
Male	0	17.9 ± 2.2	14.2 ± 1.5	16.1 ± 1.3
	750	12.9 ± 1.2**	16.0 ± 3.7	14.5 ± 1.4
Female	0	10.5 ± 4.3	9.0 ± 4.6	9.8 ± 2.8
	750	6.5 ± 3.0	5.2 ± 4.2	5.9 ± 1.0**

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

Table 6. Hematology

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	HCT (%)	HGB (g/dl)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	0	5	43.3 $\pm$ 1.5	14.3 $\pm$ 0.5	7.01 $\pm$ 0.21	61.8 $\pm$ 2.4	20.4 $\pm$ 0.5	33.1 $\pm$ 0.6
	30	5	43.5 $\pm$ 1.7	14.2 $\pm$ 0.5	7.05 $\pm$ 0.44	61.8 $\pm$ 2.4	20.2 $\pm$ 0.8	32.6 $\pm$ 0.2
	150	5	43.3 $\pm$ 1.0	14.1 $\pm$ 0.5	6.95 $\pm$ 0.32	62.3 $\pm$ 1.5	20.3 $\pm$ 0.3	32.5 $\pm$ 0.4
	750	5	42.6 $\pm$ 1.4	13.9 $\pm$ 0.5	6.95 $\pm$ 0.18	61.3 $\pm$ 1.3	20.0 $\pm$ 0.4	32.6 $\pm$ 0.3
Female	0	5	44.4 $\pm$ 0.8	14.2 $\pm$ 0.3	7.38 $\pm$ 0.18	60.2 $\pm$ 0.9	19.3 $\pm$ 0.3	32.1 $\pm$ 0.4
	30	5	43.6 $\pm$ 1.1	14.0 $\pm$ 0.4	7.19 $\pm$ 0.20	60.7 $\pm$ 2.2	19.6 $\pm$ 0.6	32.3 $\pm$ 0.6
	150	5	43.6 $\pm$ 1.1	14.0 $\pm$ 0.3	7.02 $\pm$ 0.22*	62.1 $\pm$ 1.8	19.9 $\pm$ 0.5	32.1 $\pm$ 0.2
	750	5	42.2 $\pm$ 1.9	13.6 $\pm$ 0.6	7.00 $\pm$ 0.24*	60.3 $\pm$ 1.2	19.4 $\pm$ 0.4	32.2 $\pm$ 0.5

Mean $\pm$ S.D.

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Differential leukocyte counts (%)					
					NEUT	LYMPH	MONO	EOSN	BASO	LUC
Male	0	5	1252 $\pm$ 108	11.1 $\pm$ 2.2	11 $\pm$ 3	86 $\pm$ 2	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	30	5	1298 $\pm$ 216	10.5 $\pm$ 1.7	15 $\pm$ 8	82 $\pm$ 8	2 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	150	5	1310 $\pm$ 159	8.1 $\pm$ 1.4	13 $\pm$ 3	85 $\pm$ 4	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
	750	5	1415 $\pm$ 157	9.8 $\pm$ 1.2	13 $\pm$ 3	85 $\pm$ 3	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
Female	0	5	1329 $\pm$ 75	7.2 $\pm$ 1.6	14 $\pm$ 5	83 $\pm$ 5	1 $\pm$ 0	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
	30	5	1353 $\pm$ 125	5.9 $\pm$ 1.6	16 $\pm$ 6	81 $\pm$ 5	1 $\pm$ 0	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
	150	5	1302 $\pm$ 145	6.9 $\pm$ 2.3	14 $\pm$ 5	83 $\pm$ 6	1 $\pm$ 0	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
	750	5	1400 $\pm$ 68	6.2 $\pm$ 0.6	11 $\pm$ 3	86 $\pm$ 3	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0

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

Mean $\pm$ S. D.

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	HCT (%)	HGB (g/dl)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	0	5	47.8 $\pm$ 1.4	15.0 $\pm$ 0.4	8.13 $\pm$ 0.27	58.9 $\pm$ 1.9	18.4 $\pm$ 0.4	31.3 $\pm$ 0.5
	750	5	47.3 $\pm$ 1.4	14.6 $\pm$ 0.4	7.84 $\pm$ 0.30	60.4 $\pm$ 0.9	18.7 $\pm$ 0.3	30.9 $\pm$ 0.2
Female	0	5	47.1 $\pm$ 2.2	14.2 $\pm$ 0.6	7.80 $\pm$ 0.26	60.4 $\pm$ 1.4	18.1 $\pm$ 0.4	30.0 $\pm$ 0.2
	750	5	45.7 $\pm$ 1.3	13.8 $\pm$ 0.4	7.54 $\pm$ 0.14	60.7 $\pm$ 1.5	18.3 $\pm$ 0.7	30.2 $\pm$ 0.7

Mean $\pm$ S.D.

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Differential leukocyte counts (%)			EOSN	BASO	LUC
					NEUT	LYMPH	MONO			
Male	0	5	1280 $\pm$ 144	11.1 $\pm$ 2.6	14 $\pm$ 2	83 $\pm$ 3	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	750	5	1304 $\pm$ 171	11.5 $\pm$ 2.7	12 $\pm$ 2	85 $\pm$ 3	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
Female	0	5	1160 $\pm$ 55	7.5 $\pm$ 1.7	11 $\pm$ 4	86 $\pm$ 4	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
	750	5	1405 $\pm$ 98**	6.0 $\pm$ 2.7	11 $\pm$ 2	87 $\pm$ 2	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0

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

Mean $\pm$ S. D.

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

Table 7. Coagulation

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dl)
Male	0	5	14.9 ± 0.5	27.2 ± 1.6	204 ± 18N
	30	5	15.2 ± 1.0	26.7 ± 2.3	240 ± 63
	150	5	14.4 ± 0.4	25.5 ± 1.2	201 ± 18
	750	5	14.4 ± 0.3	26.4 ± 2.0	220 ± 22
Female	0	5	15.0 ± 0.3	25.2 ± 0.9	163 ± 17
	30	5	14.8 ± 0.4	23.2 ± 1.2	147 ± 15
	150	5	15.4 ± 0.4	24.8 ± 1.6	163 ± 17
	750	5	13.8 ± 0.7**	23.6 ± 1.2	187 ± 23

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 7. -continued Coagulation

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dl)
Male	0	5	14.6 ± 0.5	26.9 ± 1.9	221 ± 12
	750	5	14.0 ± 0.8	26.3 ± 2.2	218 ± 11
Female	0	5	15.2 ± 0.6	23.1 ± 1.6	174 ± 6
	750	5	15.2 ± 0.8	23.3 ± 1.9	180 ± 19

Mean ± S. D.

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

Table 8. Blood chemistry

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	T.cholesterol (mg/dl)	T.protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G
Male	0	5	10.1 ± 2.4	0.60 ± 0.04	44 ± 14	5.18 ± 0.14	3.11 ± 0.11	1.51 ± 0.10N
	30	5	9.4 ± 1.4	0.63 ± 0.04	42 ± 11	5.26 ± 0.26	3.07 ± 0.09	1.41 ± 0.10
	150	5	8.8 ± 1.2	0.66 ± 0.04	41 ± 10	5.29 ± 0.15	3.19 ± 0.08	1.51 ± 0.02
	750	5	11.3 ± 1.2	0.77 ± 0.07**	44 ± 10	5.48 ± 0.12	3.38 ± 0.10**	1.61 ± 0.07
Female	0	5	14.0 ± 1.6N	0.60 ± 0.06	49 ± 4N	5.77 ± 0.31	3.62 ± 0.27	1.70 ± 0.18
	30	5	14.0 ± 3.4	0.60 ± 0.07	53 ± 9	5.61 ± 0.23	3.53 ± 0.09	1.71 ± 0.11
	150	5	12.7 ± 2.7	0.61 ± 0.04	44 ± 14	5.58 ± 0.19	3.46 ± 0.15	1.64 ± 0.08
	750	5	12.1 ± 0.4	0.65 ± 0.06	68 ± 21	6.18 ± 0.42	4.00 ± 0.33*	1.84 ± 0.14

Mean ± S.D.

Significant difference from control group;

N: Non parametric analysis

*: P ≤ 0.05

** : P ≤ 0.01

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	T. bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)
Male	0	5	105 ± 16	38.6 ± 4.9	0.13 ± 0.04	58 ± 8	10 ± 3	172 ± 67
	30	5	124 ± 19	49.1 ± 16.6	0.12 ± 0.03	59 ± 7	13 ± 3	186 ± 23
	150	5	127 ± 11	40.2 ± 10.1	0.13 ± 0.02	51 ± 6	14 ± 6	187 ± 36
	750	5	121 ± 29	28.8 ± 5.8	0.17 ± 0.02	49 ± 8	14 ± 3	164 ± 43
Female	0	5	105 ± 9	35.1 ± 6.2	0.15 ± 0.05	57 ± 10	15 ± 3	88 ± 10
	30	5	114 ± 23	28.9 ± 5.1	0.12 ± 0.03	51 ± 8	13 ± 3	119 ± 32
	150	5	105 ± 11	27.2 ± 4.5	0.13 ± 0.03	52 ± 3	13 ± 2	114 ± 27
	750	5	125 ± 23	43.3 ± 14.2	0.19 ± 0.02	35 ± 6**	11 ± 3	113 ± 39

Mean ± S. D.

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

4/4

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Gamma-GTP (U/l)	Sodium (mmol/l)	Potassium (mmol/l)	Chloride (mmol/l)	Calcium (mg/dl)	I. phosphate (mg/dl)
Male	0	5	0.5 ± 0.2N	141.5 ± 1.6	4.61 ± 0.28	103.8 ± 1.3	9.51 ± 0.10	8.47 ± 0.41
	30	5	1.5 ± 1.2	143.4 ± 2.0	4.73 ± 0.22	107.2 ± 1.4**	9.36 ± 0.13	7.71 ± 0.48
	150	5	1.0 ± 1.3	144.2 ± 0.9	4.84 ± 0.36	106.7 ± 0.9**	9.37 ± 0.06	7.98 ± 0.79
	750	5	0.6 ± 0.3	143.5 ± 1.0	4.75 ± 0.38	104.0 ± 1.1	9.37 ± 0.22	8.06 ± 0.56
Female	0	5	1.6 ± 1.4	143.0 ± 1.1	4.54 ± 0.28	108.9 ± 1.7	9.90 ± 0.20	6.42 ± 0.42
	30	5	1.9 ± 1.3	143.0 ± 0.9	4.24 ± 0.23	109.5 ± 1.7	9.60 ± 0.24	6.52 ± 0.44
	150	5	0.9 ± 0.8	143.8 ± 0.6	4.26 ± 0.39	110.2 ± 1.3	9.71 ± 0.28	6.63 ± 0.73
	750	5	1.2 ± 0.4	143.6 ± 1.0	4.59 ± 0.37	107.5 ± 0.7	10.12 ± 0.29	7.41 ± 0.63

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	T. cholesterol (mg/dl)	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G
Male	0	5	11.0 ± 1.3	0.54 ± 0.09	48 ± 9	5.42 ± 0.08	3.21 ± 0.07	1.45 ± 0.10
	750	5	12.8 ± 3.2	0.55 ± 0.08	54 ± 13	5.43 ± 0.09	3.17 ± 0.07	1.41 ± 0.06
Female	0	5	15.7 ± 4.1N	0.57 ± 0.04	66 ± 9	5.86 ± 0.18	3.54 ± 0.20	1.53 ± 0.13
	750	5	15.1 ± 1.1	0.54 ± 0.05	71 ± 12	5.94 ± 0.29	3.61 ± 0.23	1.54 ± 0.08

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	T. bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)
Male	0	5	148 ± 13	48.3 ± 6.2	0.13 ± 0.03	47 ± 5	14 ± 3	110 ± 31
	750	5	141 ± 18	50.6 ± 8.3	0.11 ± 0.02	44 ± 7	21 ± 5*	135 ± 23
Female	0	5	131 ± 20	42.3 ± 8.2	0.19 ± 0.05	49 ± 3	15 ± 5	86 ± 15
	750	5	126 ± 26	41.4 ± 14.0	0.16 ± 0.03	42 ± 6*	9 ± 5	75 ± 22

Mean ± S.D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Gamma-GTP (U/l)	Sodium (mmol/l)	Potassium (mmol/l)	Chloride (mmol/l)	Calcium (mg/dl)	I. phosphate (mg/dl)
Male	0	5	1.0 ± 1.1N	140.6 ± 0.7	4.94 ± 0.17	105.3 ± 1.8	9.53 ± 0.18	7.68 ± 0.56
	750	5	0.2 ± 0.1	140.6 ± 0.8	4.86 ± 0.31	105.7 ± 1.4	9.49 ± 0.13	7.37 ± 0.19
Female	0	5	0.7 ± 0.2	141.4 ± 1.2	4.52 ± 0.24	107.3 ± 2.0N	9.52 ± 0.13	6.24 ± 0.40
	750	5	0.6 ± 0.2	142.4 ± 1.3	4.50 ± 0.33	109.5 ± 0.2*	9.60 ± 0.15	6.22 ± 0.55

Mean ± S. D.

Significant difference from control group;

N: Non parametric analysis

*: $P \leq 0.05$

**: $P \leq 0.01$

Table 9. Urinalysis

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (ml)	Specific Gravity
Male	0	5	7 ± 2	1.076 ± 0.024
	30	5	9 ± 2	1.060 ± 0.013
	150	5	6 ± 3	1.085 ± 0.028
	750	5	14 ± 4**	1.047 ± 0.009*
Female	0	5	5 ± 1	1.082 ± 0.015
	30	5	4 ± 1	1.089 ± 0.022
	150	5	6 ± 1	1.076 ± 0.015
	750	5	10 ± 1**	1.043 ± 0.004**

Mean ± S.D.

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											Turbidity		pH										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Clear	Muddy	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9		
Male	0	5	3	2									5					2	1	1	1					
	30	5	5										5					1	1	2	1					
	150	5	5										5						2	3						
	750	5	5										5					1	1	2	1					
Female	0	5	5										5				2		1		2					
	30	5	5										5				1	2	1		1					
	150	5	5										5				1		2		2					
	750	5	5										5		1	1		1	1	1						

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Occult Blood					Ketones					Glucose (g/dl)					
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥1.0
Male	0	5	5					2	1	2			5					
	30	5	5					1	4				5					
	150	5	5						2	3			5					
	750	5	4	1				1	2	2			5					
Female	0	5	5					1	3	1			5					
	30	5	5					2	1	2			5					
	150	5	5					1	2	2			5					
	750	5	5						5				5					

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Protein(mg/dl)					Bilirubin				Urobilinogen (E. U. /dl)						
			-	+/-	30	100	≥300	-	1+	2+	3+	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥12	
Male	0	5	1	2	1	1	4	1			2	3						
	30	5		3	2		5				2	3						
	150	5			5		2	3				5						
	750	5		1	1	3	3	2			2	3						
Female	0	5		3	2		4	1			1	4						
	30	5	1	1	1	2	4	1				5						
	150	5	1	2	1	1	3	2			1	4						
	750	5		3	2		4	1			2	3						

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes - 1+ 2+ 3+	Leukocytes - 1+ 2+ 3+	Epith. Cells - 1+ 2+ 3+	Casts - +	Fat glob. - +	M. threads - +	others - +
Male	0	5	5	3 2	5	5	5	5	5
	30	5	5	3 2	5	5	5	5	5
	150	5	5	3 2	5	5	5	5	5
	750	5	5	1 2 2	5	5	5	5	5
Female	0	5	5	1 1 3	5	5	5	5	5
	30	5	5	4 1	5	5	5	5	5
	150	5	4 1	1 4	5	5	5	5	1 4
	750	5	5	3 2	3 2	4 1	5	5	5

others : Crystals

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (ml)	Specific Gravity
Male	0	5	8 ± 2	1.076 ± 0.023
	750	5	10 ± 2	1.058 ± 0.014
Female	0	5	6 ± 2	1.080 ± 0.031
	750	5	6 ± 2	1.076 ± 0.022

Mean ± S.D.

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											Turbidity		pH										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Clear	Muddy	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9		
Male	0	5	5											5		1 4										
	750	5	5											5		1 4										
Female	0	5	5											5		2 2 1										
	750	5	5											5		1 2 2										

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Occult Blood					Ketones						Glucose (g/dl)				
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥1.0
Male	0	5	4		1			1	1	3				5				
	750	5	4	1				2	2	1				5				
Female	0	5	5					1	4					5				
	750	5	4	1				3	2					5				

Table 9. -continued Urinalysis

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Protein(mg/dl) - +/ - 30 100 $\geq$ 300	Bilirubin - 1+ 2+ 3+	Urobilinogen (E. U./dl) 0.1 1.0 2.0 4.0 8.0 $\geq$ 12
Male	0	5	1 1 2 1	4 1	2 3
	750	5	5	5	5
Female	0	5	4 1	5	1 4
	750	5	1 1 1 2	3 2	1 4

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes - 1+ 2+ 3+	Leukocytes - 1+ 2+ 3+	Epith. Cells - 1+ 2+ 3+	Casts - +	Fat glob. - +	M. threads - +	others - +
Male	0	5	5	3 2	4 1	5	5	5	5
	750	5	5	2 3	5	2 3	5	5	1 4
Female	0	5	5	4 1	4 1	5	5	5	5
	750	5	4 1	1 2 2	4 1	4 1	5	5	5

others : Crystals

Table 10. Organ weight

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body Weight (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)
Male	0	5	341 ± 14	2.08 ± 0.05	10.26 ± 0.50	2.66 ± 0.14	0.64 ± 0.09
	30	5	355 ± 37	2.07 ± 0.04	10.63 ± 1.25	2.69 ± 0.25	0.65 ± 0.05
	150	5	329 ± 30	2.04 ± 0.09	11.22 ± 1.60	2.89 ± 0.23	0.55 ± 0.10
	750	5	343 ± 9	1.99 ± 0.12	15.54 ± 0.67**	3.62 ± 0.26**	0.59 ± 0.10
Female	0	5	223 ± 11	1.93 ± 0.08	6.74 ± 0.28	1.80 ± 0.10	0.48 ± 0.04
	30	5	214 ± 10	1.92 ± 0.06	6.76 ± 0.32	1.69 ± 0.08	0.36 ± 0.02**
	150	5	214 ± 17	1.90 ± 0.11	6.85 ± 0.81	1.81 ± 0.22	0.41 ± 0.07
	750	5	218 ± 11	1.89 ± 0.02	9.66 ± 0.51**	1.78 ± 0.21	0.37 ± 0.08*

Mean ± S. D.

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

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)
Male	0	5	59 ± 8	2.81 ± 0.20	
	30	5	49 ± 9*	2.99 ± 0.26	
	150	5	48 ± 2*	2.87 ± 0.27	
	750	5	46 ± 6*	2.93 ± 0.11	
Female	0	5	66 ± 5		88 ± 3N
	30	5	67 ± 8		88 ± 5
	150	5	65 ± 8		91 ± 18
	750	5	64 ± 7		81 ± 17

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body Weight (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)
Male	0	5	414 ± 10N	2.10 ± 0.04	11.94 ± 0.52	3.01 ± 0.25	0.69 ± 0.05
	750	5	388 ± 34	2.14 ± 0.09	11.49 ± 1.18	3.24 ± 0.46	0.64 ± 0.10
Female	0	5	251 ± 16	1.99 ± 0.05	7.25 ± 0.71	1.85 ± 0.20	0.48 ± 0.02N
	750	5	236 ± 20	1.99 ± 0.03	7.37 ± 1.38	1.81 ± 0.22	0.45 ± 0.08

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)
Male	0	5	58 ± 6	3.08 ± 0.22	
	750	5	52 ± 7	3.31 ± 0.20	
Female	0	5	65 ± 5		91 ± 4N
	750	5	66 ± 9		97 ± 18

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 11. Organ weight per body weight

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body Weight (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidneys (%)	Spleen (%)
Male	0	5	341 ± 14	0.610 ± 0.028	3.011 ± 0.127	0.781 ± 0.051	0.188 ± 0.022
	30	5	355 ± 37	0.587 ± 0.059	2.992 ± 0.181	0.761 ± 0.071	0.185 ± 0.015
	150	5	329 ± 30	0.623 ± 0.036	3.400 ± 0.227**	0.880 ± 0.056*	0.166 ± 0.015
	750	5	343 ± 9	0.580 ± 0.026	4.527 ± 0.122**	1.056 ± 0.079**	0.170 ± 0.026
Female	0	5	223 ± 11	0.868 ± 0.027	3.031 ± 0.098	0.808 ± 0.050	0.214 ± 0.011
	30	5	214 ± 10	0.899 ± 0.054	3.171 ± 0.190	0.794 ± 0.063	0.169 ± 0.010**
	150	5	214 ± 17	0.890 ± 0.069	3.192 ± 0.255	0.842 ± 0.054	0.189 ± 0.021
	750	5	218 ± 11	0.871 ± 0.052	4.438 ± 0.223**	0.817 ± 0.074	0.169 ± 0.033**

Mean ± S.D.

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

93

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)
Male	0	5	0.017 ± 0.002	0.823 ± 0.047	
	30	5	0.014 ± 0.004	0.844 ± 0.079	
	150	5	0.015 ± 0.001	0.879 ± 0.127	
	750	5	0.013 ± 0.001	0.855 ± 0.054	
Female	0	5	0.030 ± 0.002		0.040 ± 0.002N
	30	5	0.032 ± 0.005		0.041 ± 0.002
	150	5	0.030 ± 0.003		0.042 ± 0.008
	750	5	0.029 ± 0.004		0.037 ± 0.008

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body Weight (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidneys (%)	Spleen (%)
Male	0	5	414 ± 10N	0.508 ± 0.012	2.884 ± 0.058	0.727 ± 0.064	0.167 ± 0.012
	750	5	388 ± 34	0.552 ± 0.032*	2.956 ± 0.146	0.832 ± 0.091	0.165 ± 0.011
Female	0	5	251 ± 16	0.796 ± 0.031	2.894 ± 0.241	0.738 ± 0.068	0.194 ± 0.018
	750	5	236 ± 20	0.850 ± 0.065	3.108 ± 0.332	0.769 ± 0.048	0.190 ± 0.026

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 2085 (115-017)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)
Male	0	5	0.014 ± 0.001	0.743 ± 0.052	
	750	5	0.013 ± 0.002	0.855 ± 0.071*	
Female	0	5	0.026 ± 0.002		0.036 ± 0.002N
	750	5	0.028 ± 0.002		0.041 ± 0.007

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

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

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	30	150	750
No. of animals necropsied	5	5	5	5
Organ Findings				
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
lymph node enlarged	0	1	0	0
RESPIRATORY SYSTEM				
lung colored patch/zone	0	1	2	0
thoracic cavity hydrothorax	0	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM				
liver colored patch/zone	0	1	0	0
enlarged	0	0	0	5**
URINARY SYSTEM				
kidney enlarged	0	0	1	5**
pale	0	0	1	5**

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

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

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0	30	150	750
No. of animals necropsied		5	5	5	5
Organ	Findings				
RESPIRATORY SYSTEM					
lung	colored patch/zone	2	0	0	0
DIGESTIVE SYSTEM					
liver	enlarged	0	0	0	5**
URINARY SYSTEM					
kidney	enlarged	0	0	0	1
	pale	0	0	0	1

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

Table 12. -continued Summary of gross findings (sacrificed at 6 week) Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Male

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ				
	Findings	30	150	750
		0	0	5
		5		
URINARY SYSTEM				
kidney	scarred	0	-	1

Table 13. Summary of histological findings (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	30	150	750
No. of animals sacrificed at 4 week	5	5	5	5
No. of animals necropsied	5	5	5	5
No. of animals examined histologically	5	5	5	5
Organ Findings	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3
CARDIOVASCULAR SYSTEM				
heart	(5)	(0)	(0)	(5)
infiltration/cellular	1 0 0	- - -	- - -	0 0 0
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	(5)	(5)	(5)	(5)
fatty change	5 0 0	5 0 0	4 0 0	2 0 0
swelling of liver cells	0 0 0	0 0 0	2 0 0	5**0 0
granulation	5 0 0	4 0 0	5 0 0	2 0 0
infiltration/cellular	1 0 0	1 0 0	0 0 0	1 0 0
fibrosis	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)	(5)	(5)	(5)
basophilic change	2 0 0	2 0 0	5 0 0	4 0 0
eosinophilic body	1 0 0	1 0 0	5* 0 0	0 5* 0
infiltration/cellular	0 0 0	0 0 0	0 0 0	1 0 0
ENDOCRINE SYSTEM				
adrenal gland	(5)	(0)	(0)	(5)
vacuolic change	1 0 0	- - -	- - -	1 0 0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

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

Table 13. -continued Summary of histological findings (sacrificed at 4 week)

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0			30			150			750		
No. of animals sacrificed at 4 week	5			5			5			5		
No. of animals necropsied	5			5			5			5		
No. of animals examined histologically	5			5			5			5		
Organ Findings	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
CARDIOVASCULAR SYSTEM												
heart	(5)			(0)			(0)			(5)		
fibrosis		0	0		-	-		-	-		1	0
HEMATOPOIETIC SYSTEM												
spleen	(5)			(0)			(0)			(5)		
deposit of pigment		0	0		-	-		-	-		1	0
DIGESTIVE SYSTEM												
liver	(5)			(5)			(5)			(5)		
fatty change		2	0		4	0		2	0		0	0
swelling of liver cells		0	0		0	0		2	0		5**0	0
granulation		5	0		4	0		4	0		3	0
infiltration/cellular		2	0		1	0		0	0		0	0
URINARY SYSTEM												
kidney	(5)			(5)			(5)			(5)		
basophilic change		3	0		1	0		2	0		1	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

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

Table 13. -continued Summary of histological findings (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	30	150	750
No. of animals sacrificed at 6 week	5	0	0	5
No. of animals necropsied	5	0	0	5
No. of animals examined histologically	5	0	0	5
Organ Findings	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	(5)			(5)
fatty change	4 0 0	- - -	- - -	4 0 0
swelling of liver cells	0 0 0	- - -	- - -	3 0 0
granulation	5 0 0	- - -	- - -	5 0 0
infiltration/cellular	1 0 0	- - -	- - -	0 0 0
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)			(5)
basophilic change	0 0 0	- - -	- - -	5**0 0
deposit of calcium	1 0 0	- - -	- - -	0 0 0
eosinophilic body	2 0 0	- - -	- - -	2 0 0
eosinophilic change	0 0 0	- - -	- - -	3 0 0
infiltration/cellular	0 0 0	- - -	- - -	1 0 0
lymphocytic infiltration	0 0 0	- - -	- - -	2 0 0
scarring	0 0 0	- - -	- - -	1 0 0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

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

Table 13. -continued Summary of histological findings (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2085 (115-017)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0	30	150	750
No. of animals sacrificed at 6 week	5	0	0	5
No. of animals necropsied	5	0	0	5
No. of animals examined histologically	5	0	0	5
Organ Findings	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	(5)			(5)
fatty change	2 0 0	- - -	- - -	1 0 0
swelling of liver cells	0 0 0	- - -	- - -	1 0 0
granulation	5 0 0	- - -	- - -	5 0 0
URINARY SYSTEM				
kidney	(5)			(5)
basophilic change	0 0 0	- - -	- - -	4* 0 0
deposit of calcium	0 0 0	- - -	- - -	2 0 0

1: slight 2: moderate 3: marked
 (): No. of animals examined microscopically at this site.
 Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$