

四臭化エタンのラット新生児における哺育期投与試験

—最終報告書—

2003年 4月 23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
東京都千代田区霞ヶ関 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 安全性研究所
熊本県宇土市栗崎町 1285 番地 (〒869-0425)

目次

	頁
要 約	1
緒 言	2
試験材料及び方法	2
試験成績	9
考 察	12
Fig. 1 Body weight changes (Male)	14
Fig. 2 Body weight changes (Female)	15
Fig. 3 Food consumption (Male)	16
Fig. 4 Food consumption (Female)	17
Table 1 Incidence of clinical signs (Male, Female)	18
Table 2 Body weights (Male, Female)	23
Table 3 Food consumption (Male, Female)	25
Table 4 Postnatal differentiation (Male, Female)	27
Table 5 Function test (Male, Female)	28
Table 6 Estrous cycle (Female)	29
Table 7 Urinary findings (Male, Female, 11-week-old)	30
Table 8 Hematological findings (Male, Female, 22-day-old)	34
Table 9 Hematological findings (Male, Female, 85-day-old)	36
Table 10 Biochemical findings (Male, Female, 22-day-old)	38
Table 11 Biochemical findings (Male, Female, 85-day-old)	40

	頁
Table 12 Necropsy findings (Male, Female, 22-day-old)	42
Table 13 Necropsy findings (Male, Female, 85-day-old)	43
Table 14 Organ weights (Male, Female, 22-day-old)	44
Table 15 Organ weights (Male, Female, 85-day-old)	48
Table 16 Histopathological findings (Male, Female, 22-day-old)	52
Table 17 Histopathological findings (Male, Female, 85-day-old)	56

要約

四臭化エタンの安全性に関する毒性試験の一環として、哺育期間中のラット新生児に4日齢から21日齢まで18日間反復経口投与するとともに、投与期間終了後63日間(84日齢まで)無処置で飼育し、その毒性及び回復性について検討した。投与量は0(対照)、3、12及び50 mg/kgとし、動物は1群雌雄各12匹とした。飼育期間中に一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、発育分化検査、感覚機能検査、雌の性周期検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

3及び12 mg/kg群では、各観察、測定及び検査において、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

50 mg/kg群では、22日齢時に雌雄で肝臓重量(絶対及び相対)の高値がみられ、同群の雌雄で血清蛋白質の高値ないし高値傾向が認められた。85日齢時では、同群の雄で肝臓重量(相対)の高値が認められたが、その程度は軽減する傾向にあり、同群の雌雄の肝臓重量(絶対)及び血清蛋白質、並びに同群の雌の肝臓重量(相対)に有意な差は認められなかった。

以上のように、本試験条件下での無影響量は雌雄とも12 mg/kg/dayと考えられた。

緒言

四臭化エタンの安全性に関する毒性試験の一環として、哺育期間中のラット新生児に4日齢から21日齢まで18日間反復経口投与するとともに、投与期間終了後63日間(84日齢まで)無処置で飼育しながら検査を行い、その毒性について検討したので報告する。

試験材料及び方法

1. 被験物質及び媒体

より提供された四臭化エタン (Lot No. 13063) を試験に使用した。本被験物質は純度 99.2%の無色又は淡黄色の透明な液体 (添付資料 1-1)。試験期間中の被験物質の安定性については、投与期間終了後に残余の被験物質を上記の供給源にて分析することにより確認した (添付資料 1-2)。媒体にはオリーブ油 (和光純薬工業株式会社, Lot No. LDN5645) を使用した。なお、被験物質は低温で保存し、オリーブ油は室温で保存した。

2. 使用動物及び飼育条件

Cj: 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)の妊娠母動物を妊娠 14 日で 20 匹購入した。11 日間の検疫馴化期間中に分娩させ、哺育状況、母動物及び新生児の一般状態の観察を行うとともに、母動物の体重を測定し、健康と思われた新生児雌雄各 48 匹並びに健康状態及び哺育状況の良い母動物 12 匹を選抜した。投与開始時の新生児は 4 日齢で、体重は雄が 11.2~13.6 g、雌が 10.9~12.5 g であった。動物は、温度 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (許容範囲 $21\sim 27^{\circ}\text{C}$)、湿度 $55 \pm 10\%$ (許容範囲 $35\sim 75\%$)、照明 12 時間 (午前 7 時~午後 7 時) 及び換気回数 13~15 回/時に設定したバリアーシステム A 区域 (飼育室 02 番)で飼育した。離乳前は床敷 (ホワイトフレーク, 日本チャールス・リバー株式会社)を入れたポリカーボネイト製ケージ (W265 × H185 × D425 mm) に母動物 1 匹及び新生児雌雄各 4 匹をまとめて収容し、離乳後はステンレススチール製ケージ (W260 × H200 × D380 mm)に新生児 1 匹を収容した。試験期間中の温度の実測値は最高 28°C 、最低 22°C 、湿度の実測値は最高 68%、最低 52%であった。母動物及び離乳後の新生児には高圧蒸気滅菌処理した固型飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社)、並びに次亜塩素酸ナトリウムを添加 (約 2 ppm)した井戸水を給水瓶又は自動給水装置により自由に摂取させた。飼料については財団法人 日本食品分析センターにて、また飲水については株式会社鶴城 南九科研センターにて分析を行い、いずれ

も許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌処理したものを使用し、ケージ架台及びポリカーボネイト製ケージ用上蓋は 4 週間に 1 回以上、ステンレススチール製ケージは 2 週間に 1 回、ポリカーボネイト製ケージ、給水瓶及び受皿は週 2 回の頻度で交換するとともに、飼育室は毎日清掃し、消毒薬を浸したモップで清拭した。

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
					離乳時 剖検	検査 実施	
対照群	0	0	5	♂	6	6	801~806, 807*~812*
				♀	6	6	851~856, 857*~862*
低用量群	3	0.6	5	♂	6	6	813~818, 819*~824*
				♀	6	6	863~868, 869*~874*
中間用量群	12	2.4	5	♂	6	6	825~830, 831*~836*
				♀	6	6	875~880, 881*~886*
高用量群	50	10	5	♂	6	6	837~842, 843*~848*
				♀	6	6	887~892, 893*~898*

*: 離乳後の検査を実施した動物

投与量は、本被験物質のラット新生児における哺育期投与予備試験 [試験番号 20161(GLP 非適用)、投与量: 12, 50 及び 200 mg/kg] の結果から設定した。すなわち、当該試験では 50 mg/kg 以上の群の雄、及び 12 mg/kg 以上の群の雌で肝臓重量の増加が認められ、200 mg/kg 群の雌雄では、一般状態において自発運動低下及び呼吸緩徐が認められたほか、体重の低値、血清ビリルビンの増加及び脾臓重量の減少も認められた。したがって、本試験では被験物質投与による影響が発現すると予想される 50 mg/kg を高用量とし、以下公比約 4 をもって 12 及び 3 mg/kg を設定した。

群分けは、新生児が 3 日齢 (分娩日を 0 日齢として起算) になった時点で行った。すなわち、3 日齢の新生児に雌雄別に仮の連続番号を付けて体重を測定し、その体重を基に層別連続無作為化法で各群に振り分けた。この際、1 腹当たりの新生児数が極端に少ないもの及び多いもの並びに生存児の生育及び授乳状況が不良なものは母動物ごと除外した。また、群分け後の新生児哺育のために、分娩後の健康状態及び哺育状況が良好な母動物を 12 匹選抜し

た。母動物への新生児の割り当ては下表のように行った。残余の新生児及び母動物は試験から除外した。

試験群	性別	母動物番号及び割当て児数											
		離乳時剖検分					検査終了時剖検分						
		451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462
対照群	♂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	♀	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
低用量群	♂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	♀	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
中間用量群	♂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	♀	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
高用量群	♂	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	♀	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

4. 投与経路及び投与方法

投与経路は、OECD 試験法ガイドラインに準じ、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、4日齢から21日齢まで1日1回、18日間反復投与した。投与容量は5 mL/kg とし、個体ごとの投与液量は最新の体重を基に算出した。対照群には媒体を同様に投与した。

離乳後の検査を実施した動物については、投与期間終了後、63日間無処置で飼育した。

5. 被験物質の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、オリーブ油に溶解させ、0.6、2.4及び10 mg/mL 濃度を調製した。調製は週1回の頻度で行い、調製した投与液は低温、遮光下で保存した。

6. 観察、検査及び測定頻度並びに方法

以下の観察、検査及び測定は、その時点で生存する新生児全例について実施した。新生児の哺育に使用した母動物については、新生児と同様に一般状態の観察及び体重測定を行って異常がないことを確認し、離乳後、安楽死させた。

1) 一般状態の観察並びに体重及び摂餌量測定

一般状態の観察及び生死の確認を、離乳時まで(21日齢まで；投与期間中)は毎日投与前、投与後の2回、離乳後(22日齢以降；投与期間終了後)は1日1回行った。体重は投与開始日(投与1日)及びその後は週2回の割合で午前中に測定し、摂餌量は離乳後に週

2回の割合で午前中に測定した。

2) 発育分化検査

耳介展開 [4日齢 (投与 1日)], 毛生 [8日齢 (投与 5日)], 切歯萌出 [10日齢 (投与 7日)], 四足歩行及び眼瞼開裂 [15日齢 (投与 12日)], 精巣下降 [21日齢 (投与 18日)], 陰茎亀頭包皮分泌腺開裂 [40日齢 (投与期間終了後 19日)]及び陰開口 [42日齢 (投与期間終了後 21日)]を検査した。いずれの項目についても、陰性であった動物は以後陽性になるまで毎日検査した。なお、精巣下降、陰茎亀頭包皮分泌腺開裂及び陰開口については完了日に体重の測定を行った。なお、本体重測定の結果は参考にとどめ、報告書には表さなかった。

3) 感覚機能検査

面上正向反射及び同側屈筋反射 [5日齢 (投与 2日)], 視覚性踏み直り反射 [16日齢 (投与 13日)]及び耳介反射 [28日齢 (投与期間終了後 7日)]について検査した。いずれの項目についても、陰性であった動物は以後陽性になるまで毎日検査した。

4) 雌の性周期検査

生後 56日～84日まで毎日午前の一定時間に膣垢を採取し、性周期の観察を行った。性周期は休止期 (D)、発情前期 (P)、発情期 (E)及び発情後期 (M)に分類し、検査期間中における発情期 (E)から次の発情期 (E)までの平均日数を算出した。

5) 尿検査

11週齢時に、代謝ケージを用いて午前 8~12時の時間帯の新鮮尿を採取したのち、引き続き約 24時間蓄積尿を採取した。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。検査項目及び方法を次頁に示した。

項目	方法		単位又は表示	
尿量	メスシリンダー測定		mL	
色調	肉眼的観察			
浸透圧	氷点降下法	OSMOMETER OM801, VOGEL 社	Osm/kg	
比重	屈折率法	尿屈折計, 株式会社アタゴ		
以上の4項目は24時間蓄積尿を用いて検査				
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				
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				
	-	+	++	+++
上皮細胞	1視野に3個未満	1視野に3個以上10個未満	1視野に10個以上20個未満	1視野に20個以上
赤血球	1視野に10個未満	1視野に10個以上30個未満	1視野に30個以上100個未満	1視野に赤血球が重なり合ったり, 過密状態で数の確認が不可能な場合
白血球	1視野に3個未満	1視野に3個以上20個未満	1視野に20個以上40個未満	1視野に40個以上
円柱	すべての視野に皆無	すべての視野で1個以上	-	-
非細胞沈渣*	1視野に10個未満	1視野に10個以上20個未満	1視野に20個以上30個未満	1視野に結晶が重なり合ったり過密状態で数の確認が不可能な場合
倍率:×400		*:主に燐酸塩, 矽酸塩結晶		

6) 血液学的検査

離乳時(投与期間終了時, 22日齢)及び検査期間終了時(85日齢)に実施した。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のち, 後大静脈腹部より血液約 0.5 mL (生後 22 日)又は約 2 mL (生後 85 日)を採取した。血球系の検査に, 血液を EDTA-2K 2 mg 加採血ピン (SB-41 又は SB-44, シスメックス株式会社)に分注したものをを用いた。また, 生後 85 日の動物について血液 0.9 mL を 3.8%クエン酸ナトリウム 0.1 mL を入れた試験管に分注し, 1,870×g, 4℃で 15 分間遠心分離して得られる血漿を血液凝固系検査に用いた。生後 85 日の動物については, 採血前日から 18 時間以上絶食させた。検査項目及び方法を次頁に示した。

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 ⁶ /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	(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		
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。 なお、生後22日の動物については実施しなかった。		

7) 血液生化学的検査

離乳時 (投与期間終了時, 22 日齢)及び検査期間終了時 (85 日齢)に実施した。血液学的検査用の採血に引き続き、後大静脈腹部より全採血 (1~5 mL)した血液を、室温で約60分間放置後、1,870×g, 4℃で10分間遠心分離して得られる血清を用いた。検査項目及び方法を以下に示した。

項目	方法	単位
蛋白質量	Biuret 法	g/dL
アルブミン	BCG 法	g/dL
A/G 比	総蛋白質量及びアルブミン量より算出	
総ビリルビン	Vanadate oxidation 法	mg/dL
GOT	UV-rate 法	IU/L
GPT	UV-rate 法	IU/L
γ-グルタミルトランスアミナーゼ (γ-GTP)	L-γ-Glutamyl-3-hydroxyethyl-4-nitroanilide 基質法	IU/L
アルカリ性フォスファターゼ (ALP)	p-Nitrophenylphosphate acid 基質法	IU/L
総コレステロール	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	Jaffe 法	mg/dL
無機リン (IP)	PNP-XOD 法	mg/dL
カルシウム	MXB 法	mg/dL
以上の16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		
ナトリウム	電極法	mEq/L
カリウム	電極法	mEq/L
クロール	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		

8) 剖検

離乳時 (投与期間終了時, 22 日齢)及び検査期間終了時 (85 日齢)に実施した。採血終了後、放血致死させ、速やかに解剖してすべての器官及び組織について異常の有無を綿密に検査した。

9) 剖検

離乳時 (投与期間終了時, 22 日齢)及び検査期間終了時 (85 日齢)に実施した。剖検後、下記の器官重量を測定し、剖検日の体重を基に体重比器官重量を算出した。

脳	胸腺	精囊*
下垂体	肝臓	精巣上部
甲状腺	脾臓	精巣
心臓	腎臓	卵巣
肺(気管支を含む)	副腎	子宮

*; 生後 85 日の動物のみ測定した。

10) 病理組織学的検査

離乳時 (投与期間終了時, 22 日齢)及び検査期間終了時 (85 日齢)に実施した。下記の各器官・組織を 10%中性緩衝ホルマリン溶液 (ただし、精巣及び精巣上部はブアン液で前固定)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、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。

脳	肝臓	精巣上部
下垂体	脾臓	精囊
甲状腺	腎臓	前立腺
心臓	副腎	卵巣
肺(気管支を含む)	膀胱	子宮
胸腺	精巣	

7. 統計学的処理

体重、摂餌量、性周期検査、尿検査 (定性反応を除く)、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、まず、分散の均一性を Bartlett 法により検定した。分散が均一な場合は Dunnett の多重比較検定を用いて、異なる場合は Steel の多重比較検定を用いて対照群との比較を行った。発育分化検査成績 [(分化児数/検査児数)×100]と感覚機能検査成績 [(反応児数/検査児数)×100]については χ^2 検定により、病理組織学的検査については、Mann-Whitney の U 検定により解析した。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. 一般状態

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

各投与群で、投与期間中及び投与期間終了後の一般状態に異常は認められなかった。

2. 体重

体重推移を Fig. 1, 2 及び Table 2 並びに Appendix 3, 4 に示した。

各被験物質群の雌雄で、投与期間中及び投与期間終了後を通して、対照群とほぼ同様の体重推移を示した。

3. 摂餌量

離乳後(投与期間終了後)の摂餌量推移を Fig. 3, 4 及び Table 3 並びに Appendix 5, 6 に示した。

各被験物質群の雌雄で、被験物質投与による影響は認められなかった。なお、3 mg/kg 群の雌で投与 50 日に高値が認められたが、一過性の変動であり、12 及び 50 mg/kg 群に同様の変化は認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

4. 発育分化検査

検査結果を Table 4 及び Appendix 7, 8 に示した。

各被験物質群の雌雄で、被験物質投与による影響は認められなかった。

切歯崩出において、50 mg/kg 群の雄で対照群と比較して 10 日齢時に分化率の高値がみられた。しかし、同群の雄では 11 日齢時の切歯崩出分化率に有意差はみられず、切歯崩出の平均日齢においても明らかな差はみられなかったことから (本文表 1)、上述の変化は被験物質投与とは関連のないものと判断した。

本文表 1 切歯崩出の平均日齢

性別	項目	対照群	3 mg/kg群	12 mg/kg群	50 mg/kg群	
雄	切歯崩出	例数	12	12	12	12
		平均日齢±標準偏差	10.8 ± 0.8	10.3 ± 0.5	10.7 ± 0.9	10.1 ± 0.3

5. 感覚機能検査

検査結果を Table 5 及び Appendix 9, 10 に示した.

各被験物質群の雌雄で, 対照群との間に差は認められなかった.

6. 雌の性周期検査

検査結果を Table 6 及び Appendix 11 に示した.

各被験物質群で, 対照群との間に差は認められなかった.

7. 尿検査

11 週齢時の検査結果を Table 7 及び Appendix 12, 13 に示した.

各被験物質群の雌雄で, 対照群との間に明らかな差は認められなかった. なお, 個体別には, 50 mg/kg 群の雌 1 例で尿蛋白陽性 (程度: +) 及び白血球沈渣の増加 (程度: +) が認められたが, 後述の如く同例では腎臓に自然発生性の炎症性変化 (腎盂の移行上皮過形成とリンパ球, 好中球などが混在した同部への細胞浸潤) が認められていることから, 本変化に関連して発現したものと判断した. そのほか, 対照群の雄 1 例で尿潜血陽性 (程度: +++) 及び赤血球沈渣の増加 (程度: +) がみられ, 対照群の雄 1 例及び 3 mg/kg 群の雌 1 例で非細胞沈渣の増加 (程度: +) が認められたが, 対照群あるいは低用量群のみで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.

8. 血液学的検査

22 日齢 (投与期間終了時) の検査結果を Table 8 並びに Appendix 14 及び 15 に示し, 85 日齢 (検査期間終了時) の検査結果を Table 9 並びに Appendix 16 及び 17 に示した.

22 日齢では, 50 mg/kg 群の雌で対照群と比較して好酸球数及び大型非染色性細胞数の低値が認められたが, いずれも軽微な変動であり, 白血球数自体に異常は認められなかったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した.

85 日齢では, 12 mg/kg 群の雄で対照群と比較して網状赤血球数の低値がみられ, 12 mg/kg 群の雌でヘマトクリット値の高値, 12 及び 50 mg/kg 群の雌でヘモグロビンの高値が認められたが, 同様の変化は投与期間終了時には認められなかったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した.

9. 血液生化学的検査

22 日齢 (投与期間終了時)の検査結果を Table 10 並びに Appendix 18 及び 19 に示し, 85 日齢 (検査期間終了時)の検査結果を Table 11 並びに Appendix 20 及び 21 に示した。

22 日齢では, 50 mg/kg 群の雄で総蛋白質の高値, 同群の雌で総蛋白質の高値傾向が認められた。そのほか, 3 mg/kg 群の雌でカルシウムの高値がみられ, 12 mg/kg 群の雌雄で ALP の高値が認められたが, 低用量群あるいは中間用量群のみでの変化であることから, 被験物質投与との関連はないと判断した。

85 日齢では, 12 mg/kg 群の雌でカルシウムの高値がみられたが, 同様の変動は投与期間終了時には認められなかったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

10. 剖検

22 日齢 (投与期間終了時)の検査結果を Table 12 並びに Appendix 22 及び 23 に示し, 85 日齢 (検査期間終了時)の検査結果を Table 13 並びに Appendix 24 及び 25 に示した。

22 日齢では, 対照群の雄 1 例に肺の灰白色化が認められたのみで, 被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

85 日齢では, 50 mg/kg 群の雄 1 例で脾臓の灰白色結節が認められた。そのほか, 3 及び 12 mg/kg 群の雌各 1 例で腎盂拡張がみられ, このうち 12 mg/kg 群の雌 1 例は腎盂内砂粒状物も伴っていた。しかし, これら腎臓における変化は, 投与期間終了時には認められていないこと, 更に正常ラットで時折観察されるものであり, 本試験での発現頻度も低いことから, 被験物質投与との関連性はないと判断した。

11. 器官重量

22 日齢 (投与期間終了時)の測定結果を Table 14 並びに Appendix 26 及び 27 に示し, 85 日齢 (検査期間終了時)の測定結果を Table 15 並びに Appendix 28 及び 29 に示した。

22 日齢では, 50 mg/kg 群の雌雄で肝臓重量 (絶対及び相対)の高値が認められた。また, 50 mg/kg 群の雄で腎臓重量 (相対)の高値がみられ, 同群の雌で心臓重量 (相対)の高値が認められた。

85 日齢では, 50 mg/kg 群の雄で肝臓重量 (相対)の高値が認められたが, 変動の程度は軽減する傾向にあった。そのほか, 50 mg/kg 群の雄で下垂体重量 (絶対, 相対)の高値, 12 mg/kg 以上の群の雌で脳重量 (絶対)の低値が認められたが, 同様の変動は投与期間終了時には認められなかったことから, 被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

12. 病理組織学的検査

22 日齢 (投与期間終了時)の検査結果を Table 16 並びに Appendix 30 及び 31 に示し, 85 日齢 (検査期間終了時)の検査結果を Table 17 並びに Appendix 32 及び 33 に示した。

22 日齢では, 被験物質投与に起因した変化は認められなかった。対照群の雄 1 例で肉眼的な肺の灰白色化に対応して肺に軽度の泡沫細胞出現, 並びにリンパ球, 好中球などが混在した軽度の細胞浸潤がみられたほか, 対照群の雄 1 例で下垂体にラトケ囊の軽度拡張, 対照群及び 50 mg/kg 群の雌各 1 例で腎臓に軽度の嚢胞, 対照群の別の雌 1 例で膀胱粘膜下に好中球性の軽度の細胞浸潤が認められた。しかし, いずれの変化とも対照群のみでの変化, あるいは対照群と 50 mg/kg 群との間で発生頻度に明らかな差がない変化であったことから, 被験物質投与との関連性はないと判断した。

85 日齢では, 50 mg/kg 群の雄 1 例で肉眼的な脾臓の灰白色結節に対応して脾臓に一部濾胞の軽度の過形成が認められたほか, 同例では前立腺間質にリンパ球性の軽度の細胞浸潤も認められた。また, 尿検査において尿蛋白陽性及び白血球沈渣の増加が認められた 50 mg/kg 群の雌 1 例で腎盂に移行上皮の軽度の過形成並びにリンパ球, 好中球などが混在した同部への軽度の細胞浸潤が認められた。しかし, いずれも 1 例のみでの変化であり, 脾臓の変化については限局した変化であること, 前立腺及び腎臓の変化については正常ラットでも少なからず観察される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。そのほか, 対照群及び 50 mg/kg 群の雄各 1 例で肺に軽度の出血が認められたが, 対照群と 50 mg/kg 群との間で発生頻度に差がなく, 同様の変化は正常ラットでも時に観察される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。

考 察

四臭化エタンの安全性に関する毒性試験の一環として, 哺育期間中のラット新生児に 4 日齢から 21 日齢まで 18 日間反復経口投与するとともに, 投与期間終了後 63 日間 (84 日齢まで)無処置で飼育しながら検査を行い, その毒性及び回復性について検討した。

一般状態, 体重, 摂餌量, 発育分化検査, 感覚機能検査, 雌の性周期検査, 尿検査, 血液学的検査, 剖検及び病理組織学的検査では, 各群で被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

22 日齢時の検査では, 50 mg/kg 群の雌雄で肝臓重量 (絶対及び相対)の高値が認められ, 肝機能と関連する血清パラメータの変動として, 同群の雌雄で総蛋白質の高値ないし高値傾向が認め

られた。しかし、病理組織学的検査において対応する器質的变化はなかったことから、本被験物質の肝臓に及ぼす影響は軽度なものと考えられた。そのほか、50 mg/kg 群の雄で腎臓重量 (相対)の高値、同群の雌で心臓重量 (相対)の高値が認められたが、生理的変動範囲内の変動であり (本文表 2)、関連する血清パラメータの変動あるいは病理組織学的変化は認められなかったことから、いずれも被験物質投与とは関連のない変化と考えられた。

本文表 2 [Cj: CD (SD) IGS ラットの背景データ (22 日齢)]

性 項目	動物数	平均値	標準偏差 (S.D.)	最小値	最大値	-2S.D.	+2S.D.
雄 腎臓 (g/100g B.W.)	30	1.10	0.08	0.99	1.26	0.94	1.26
雌 心臓 (mg/100g B.W.)	30	554.2	41.6	492.1	634.7	471.0	637.4

85 日齢時の検査では、50 mg/kg 群の雄で肝臓重量 (相対)の高値が認められたが、その程度は軽減する傾向にあり、50 mg/kg 群の雌雄の肝臓重量 (絶対)及び血清蛋白質、並びに同群の雌の肝臓重量 (相対)に有意な差は認められなかった。

上述の結果から、本試験条件下での無影響量 (NOEL)は、雌雄とも 12 mg/kg/day と考えられた。

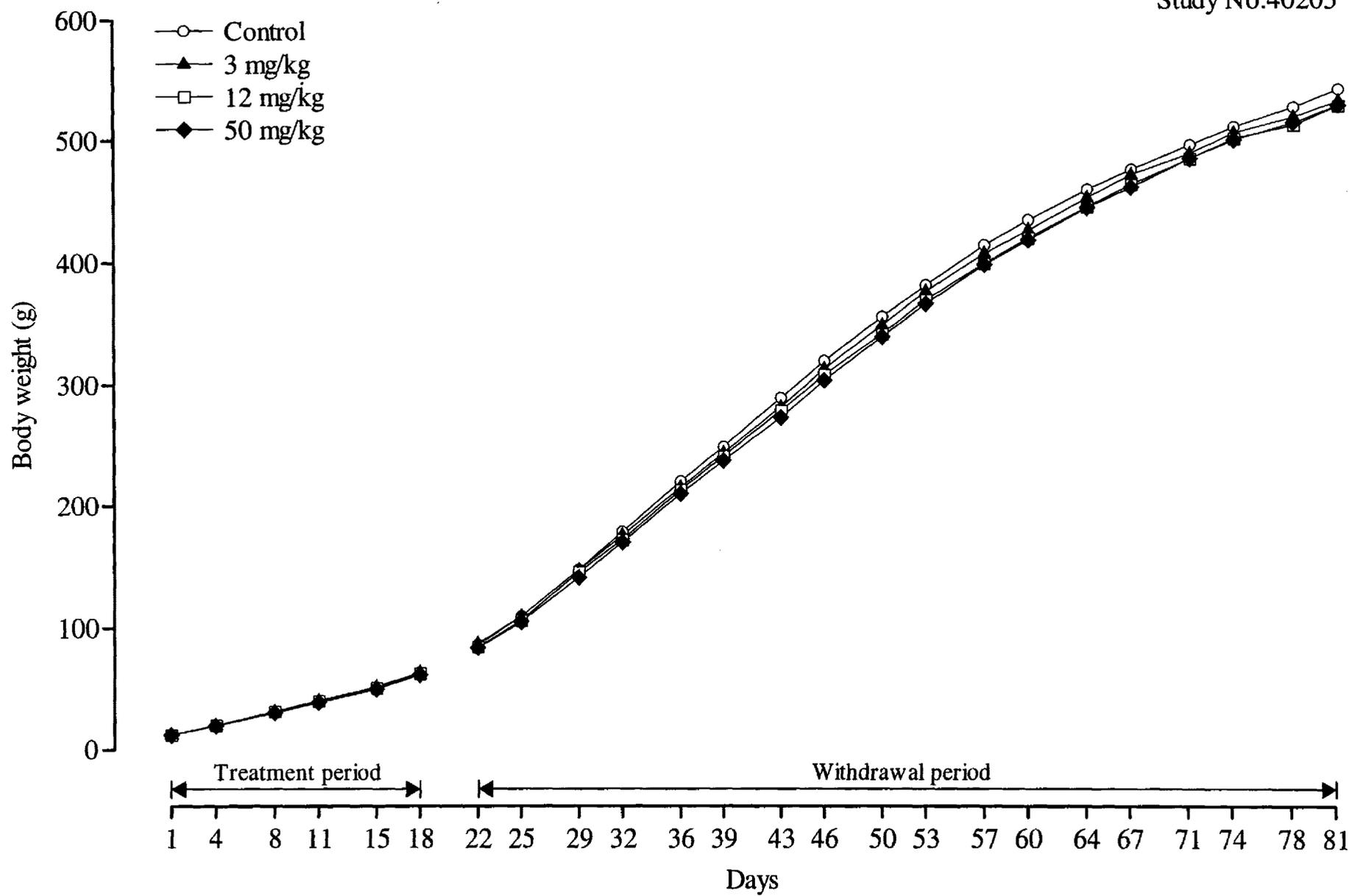


Fig. 1 Body weight changes (Male).

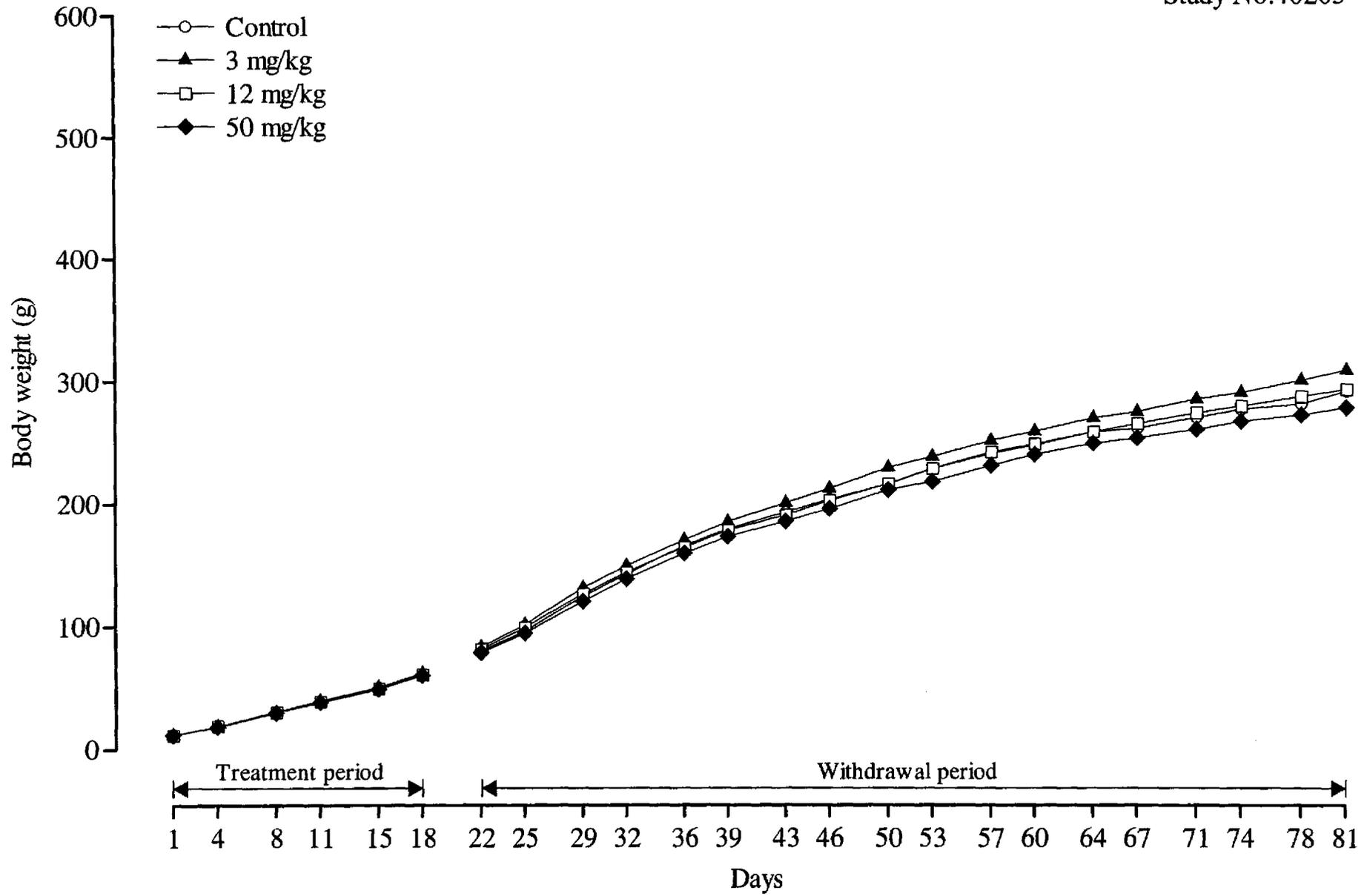


Fig. 2 Body weight changes (Female).

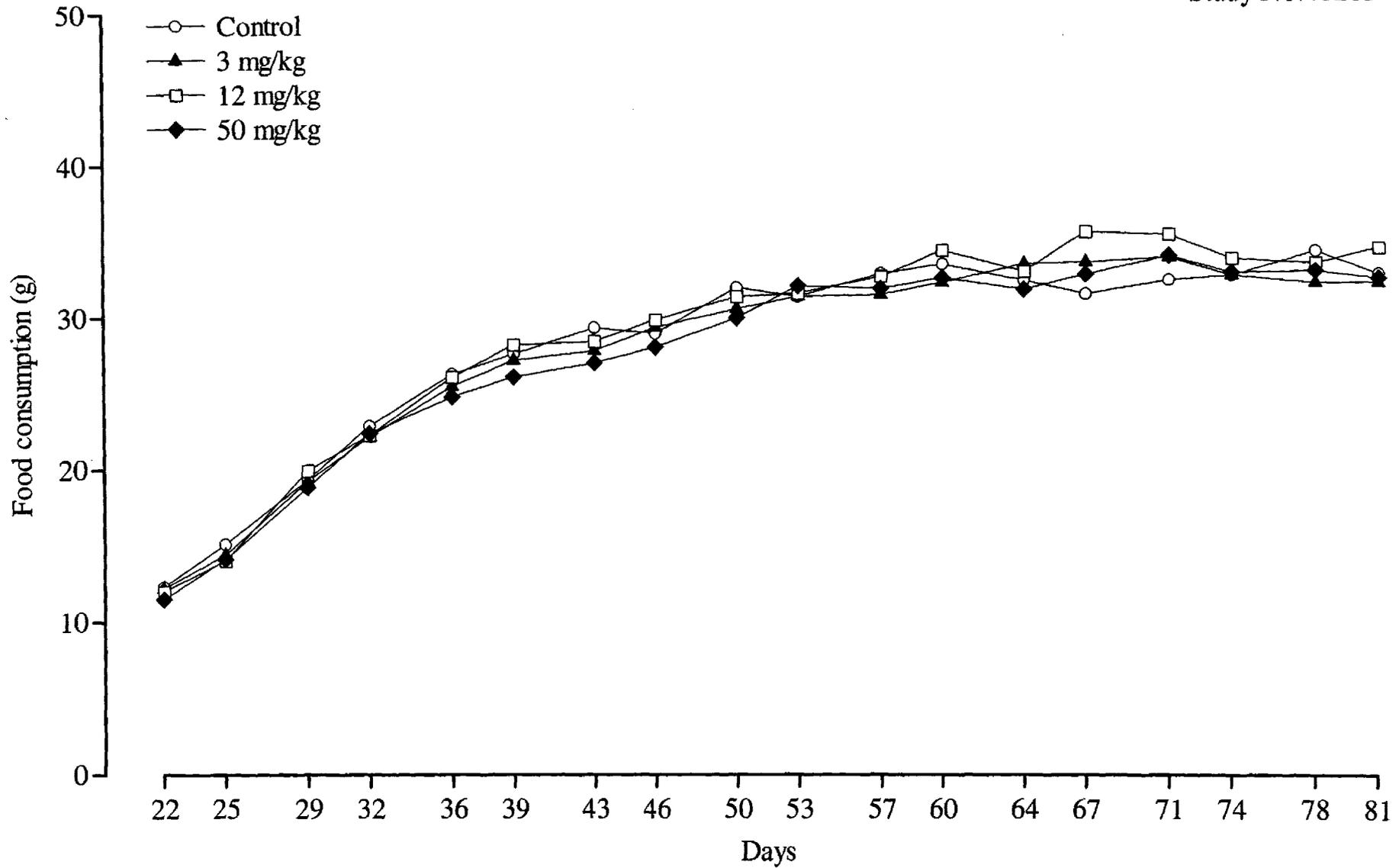


Fig. 3 Food consumption (Male).

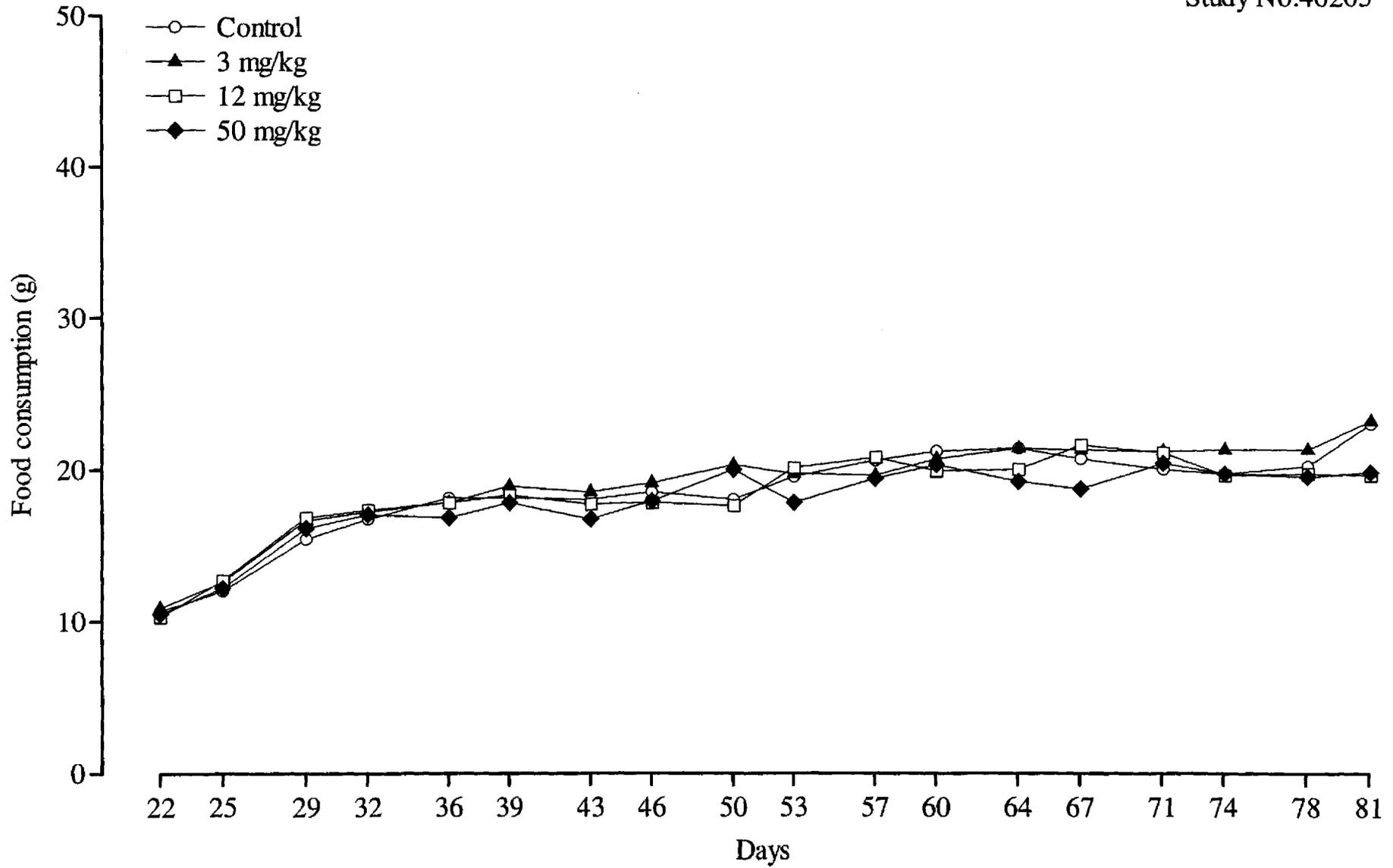


Fig. 4 Food consumption (Female).

Table 1 Incidence of 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
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
12 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
50 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
12 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
50 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

Table 1 - continued
Incidence of clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	
Male	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	3 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
12 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
50 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Female	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	3 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
12 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
50 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Table 1 - continued
Incidence of clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																		
			38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56
Male	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	3 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
12 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
50 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Female	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	3 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
12 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
50 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Table 1 - continued
Incidence of clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																			
			57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	
Male	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	3 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
12 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
50 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Female	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	3 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
12 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
50 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Table 1 - continued
Incidence of clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days					
			76	77	78	79	80	81
Male	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6
	3 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6
12 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	
50 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	
Female	Control	Number of examined	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6
	3 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6
12 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	
50 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	

Table 2 Body weights
Male, Female

Sex	Group and dose		Body weight (g) on day											
			1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39
Male	Control	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6
		Mean	12.3	20.0	31.5	40.2	51.1	63.2	86.0	109.1	146.9	178.0	219.2	247.6
		S.D.	±0.5	±1.1	±2.2	±2.6	±2.6	±3.2	±3.3	±4.7	±6.7	±9.3	±14.6	±16.5
	3 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6
		Mean	12.4	19.9	31.4	40.4	51.7	63.4	87.1	109.1	146.7	175.0	214.4	242.3
		S.D.	±0.6	±0.9	±1.6	±2.6	±3.0	±4.2	±7.5	±8.5	±12.7	±15.7	±19.1	±21.8
	12 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6
		Mean	12.2	20.1	31.2	40.0	50.7	62.3	84.0	105.7	144.9	171.6	212.2	239.8
		S.D.	±0.6	±0.6	±1.3	±2.0	±2.6	±3.4	±3.3	±3.7	±4.5	±4.4	±4.2	±5.0
	50 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6
		Mean	12.2	19.5	30.2	38.8	49.9	61.5	83.4	104.6	140.6	169.4	209.0	236.1
		S.D.	±0.5	±1.1	±1.6	±2.4	±2.8	±3.3	±2.6	±3.1	±4.6	±7.0	±9.0	±12.2
Female	Control	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	
		Mean	11.6	18.9	30.0	38.9	49.8	60.5	79.6	95.6	123.7	141.6	164.9	178.6
		S.D.	±0.5	±1.0	±1.7	±2.3	±2.8	±3.3	±2.3	±3.5	±6.8	±6.7	±8.9	±11.2
	3 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6
		Mean	11.5	19.0	30.3	39.2	50.2	61.4	82.8	100.8	130.5	148.5	169.5	184.5
		S.D.	±0.5	±0.9	±1.3	±2.0	±2.8	±3.4	±6.1	±7.5	±9.6	±10.7	±13.0	±14.5
	12 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6
		Mean	11.6	18.9	30.0	38.6	49.2	60.3	81.1	98.4	125.6	143.3	163.8	177.4
		S.D.	±0.4	±0.9	±1.8	±2.6	±3.1	±4.0	±5.1	±3.7	±5.7	±6.0	±5.1	±6.8
	50 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6
		Mean	11.6	18.4	29.5	38.0	48.6	59.7	78.1	94.0	119.5	137.7	158.7	172.4
		S.D.	±0.5	±0.9	±1.7	±2.5	±2.9	±3.6	±4.7	±6.0	±6.7	±6.1	±6.2	±6.2

Not significantly different from control.

Table 2 - continued

Body weights
Male, Female

Sex	Group and dose		Body weight (g) on day											
			43	46	50	53	57	60	64	67	71	74	78	81
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	287.9	317.9	354.0	379.8	412.3	432.2	456.9	473.1	492.7	507.7	523.8	538.8
		S.D.	±21.4	±25.1	±29.4	±32.9	±38.8	±42.2	±45.7	±47.9	±54.9	±57.5	±60.4	±61.4
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	280.4	311.6	347.2	374.8	405.5	424.0	450.2	469.0	486.0	502.7	515.7	529.1
		S.D.	±22.9	±28.5	±33.6	±37.8	±39.1	±42.8	±45.3	±45.6	±45.4	±47.2	±46.9	±47.7
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	277.3	306.7	340.0	367.9	397.5	417.8	442.8	461.0	481.7	498.1	509.0	525.0
		S.D.	±6.7	±6.9	±8.3	±9.8	±12.0	±13.6	±15.9	±18.8	±18.7	±20.3	±18.3	±19.1
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	271.6	302.3	337.7	364.5	396.4	416.2	442.2	458.5	481.8	496.9	511.0	525.6
		S.D.	±14.0	±13.5	±17.2	±18.0	±23.5	±23.7	±25.8	±27.8	±30.1	±34.5	±34.7	±33.3
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	192.1	202.7	214.9	227.4	239.7	246.7	257.5	260.3	269.0	275.5	279.6	289.9
		S.D.	±9.6	±8.8	±9.8	±8.1	±9.8	±9.5	±11.0	±10.2	±11.8	±12.6	±9.2	±14.4
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	199.7	211.5	228.4	237.3	250.5	258.1	268.8	273.7	283.7	288.9	298.7	307.0
		S.D.	±16.6	±19.2	±22.1	±24.2	±22.8	±23.7	±28.2	±26.7	±28.2	±28.9	±35.0	±36.3
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	189.7	201.7	215.2	227.6	240.9	247.6	257.5	264.2	272.7	278.1	285.6	291.6
		S.D.	±10.9	±12.6	±8.9	±7.1	±6.1	±8.0	±7.9	±8.3	±9.1	±11.4	±11.5	±9.2
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	184.6	194.8	210.3	216.8	230.0	239.0	248.1	252.5	259.5	265.9	271.0	276.9
		S.D.	±8.0	±4.7	±7.0	±6.2	±8.5	±11.0	±13.3	±12.9	±14.8	±14.1	±15.4	±14.1

Not significantly different from control.

Table 3 Food consumption
Male, Female

Sex	Group and dose		Food consumption(g) on day									
			22	25	29	32	36	39	43	46	50	53
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	12.3	15.1	19.3	22.8	26.2	27.5	29.2	28.8	31.8	31.2
		S.D.	±1.3	±1.1	±1.8	±1.1	±2.7	±2.4	±2.6	±3.1	±3.3	±3.5
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	12.2	14.4	19.2	22.1	25.4	27.1	27.7	29.2	30.4	31.2
		S.D.	±1.0	±1.1	±1.4	±2.3	±2.2	±2.4	±1.5	±2.9	±3.4	±3.4
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	12.0	14.0	19.9	22.2	26.0	28.1	28.3	29.7	31.2	31.4
		S.D.	±1.0	±0.5	±0.9	±1.1	±0.9	±1.5	±1.6	±1.3	±1.5	±2.5
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	11.5	14.1	18.8	22.3	24.7	26.0	26.9	27.9	29.8	31.9
		S.D.	±0.5	±0.9	±1.0	±1.4	±1.6	±1.3	±2.6	±2.3	±1.8	±0.9
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	10.7	12.0	15.4	16.7	18.1	18.1	18.0	18.5	18.0	19.5
		S.D.	±0.7	±0.6	±1.6	±1.7	±1.5	±2.0	±1.3	±1.4	±1.0	±2.0
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	10.9	12.6	16.6	17.2	17.8	18.9	18.5	19.1	20.3*	19.7
		S.D.	±1.2	±0.9	±1.3	±1.2	±2.0	±2.1	±1.9	±1.6	±2.0	±4.2
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	10.3	12.7	16.8	17.3	17.8	18.3	17.7	17.8	17.6	20.1
		S.D.	±0.8	±1.7	±1.9	±1.6	±0.8	±2.4	±3.1	±3.5	±1.6	±1.3
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	10.5	12.2	16.1	17.0	16.8	17.8	16.7	17.9	20.0	17.8
		S.D.	±1.2	±1.4	±1.2	±1.0	±0.5	±1.2	±2.3	±1.0	±1.4	±0.9

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

Table 3 - continued
Food consumption
Male, Female

Sex	Group and dose		Food consumption(g) on day							
			57	60	64	67	71	74	78	81
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	32.7	33.3	32.2	31.3	32.2	32.5	34.1	32.6
		S.D.	±4.9	±4.7	±4.2	±5.2	±4.5	±5.9	±5.0	±4.4
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	31.3	32.1	33.3	33.4	33.7	32.5	32.0	32.0
		S.D.	±2.2	±3.9	±2.2	±2.3	±3.2	±2.3	±2.9	±3.1
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	32.5	34.2	32.8	35.4	35.2	33.6	33.3	34.3
		S.D.	±2.4	±1.2	±1.1	±1.6	±1.6	±1.4	±1.0	±3.3
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	31.7	32.4	31.6	32.6	33.8	32.7	32.8	32.3
		S.D.	±3.3	±1.9	±2.8	±2.0	±2.0	±2.6	±3.4	±1.9
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	20.6	21.2	21.4	20.7	20.0	19.7	20.2	23.0
		S.D.	±1.2	±1.5	±1.8	±3.2	±2.6	±3.0	±3.1	±1.4
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	19.6	20.7	21.4	21.3	21.2	21.3	21.3	23.2
		S.D.	±2.9	±1.2	±2.2	±2.3	±1.5	±3.2	±2.7	±3.5
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	20.8	19.9	20.0	21.6	21.1	19.6	19.7	19.6
		S.D.	±1.8	±2.3	±2.4	±2.7	±1.5	±2.8	±3.7	±3.7
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	19.4	20.3	19.2	18.7	20.4	19.7	19.5	19.8
		S.D.	±1.6	±1.8	±3.0	±2.8	±2.3	±1.6	±1.7	±1.6

Not significantly different from control.

Table 4 Postnatal differentiation
Male, Female

Sex	Item	Age	Group and dose			
			Control	3 mg/kg	12 mg/kg	50 mg/kg
Male	Pinna detachment	4 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
	Piliation	8 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
	Incisor eruption	10 days	5/12 (41.67)	8/12 (66.67)	7/12 (58.33)	11/12 (91.67)**
		11 days	9/12 (75.00)	12/12 (100)	9/12 (75.00)	12/12 (100)
		12 days	12/12 (100)	-	12/12 (100)	-
	Eyelid separation	15 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
	Gait	15 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
	Descensus testis	21 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
	Cleavage of the balanopreputial gland	40 days	1/6 (16.67)	0/6 (00.00)	1/6 (16.67)	1/6 (16.67)
		41 days	3/6 (50.00)	1/6 (16.67)	1/6 (16.67)	2/6 (33.33)
		42 days	4/6 (66.67)	2/6 (33.33)	4/6 (66.67)	4/6 (66.67)
		43 days	4/6 (66.67)	4/6 (66.67)	5/6 (83.33)	4/6 (66.67)
		44 days	4/6 (66.67)	5/6 (83.33)	5/6 (83.33)	4/6 (66.67)
		45 days	5/6 (83.33)	5/6 (83.33)	5/6 (83.33)	6/6 (100)
		46 days	6/6 (100)	5/6 (83.33)	5/6 (83.33)	-
	47 days	-	6/6 (100)	6/6 (100)	-	
	Female	Pinna detachment	4 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Piliation		8 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Incisor eruption		10 days	8/12 (66.67)	6/12 (50.00)	5/12 (41.67)	5/12 (41.67)
		11 days	11/12 (91.67)	9/12 (75.00)	7/12 (58.33)	11/12 (91.67)
		12 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Eyelid separation		15 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Gait		15 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
Vaginal opening		42 days	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)

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

Values in parentheses represent percentages to the number of offspring examined.

Table 5 Function test
Male, Female

Sex	Item	Age	Group and dose			
			Control	3 mg/kg	12 mg/kg	50 mg/kg
Male	Righting reflex	5 days	11/12 (91.67)	10/12 (83.33)	12/12 (100)	9/12 (75.00)
		6 days	12/12 (100)	12/12 (100)	-	12/12 (100)
	Ipsilateral flexor reflex	5 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
	Visual placing	16 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
	Preyer's reflex 500 Hz (60 dB)	28 days	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)
	Preyer's reflex 20000 Hz (60 dB)	28 days	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)
Female	Righting reflex	5 days	9/12 (75.00)	9/12 (75.00)	7/12 (58.33)	5/12 (41.67)
		6 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
	Ipsilateral flexor reflex	5 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
	Visual placing	16 days	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)	12/12 (100)
	Preyer's reflex 500 Hz (60 dB)	28 days	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)
	Preyer's reflex 20000 Hz (60 dB)	28 days	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)	6/6 (100)

Not significantly different from control.

Values in parentheses represent percentages to the number of offspring examined.

Table 6 Estrous cycle
Female

Sex	Item	Group and dose			
		Control	3 mg/kg	12 mg/kg	50 mg/kg
Female	No. of examined	6	6	6	6
	Count of estrus ^{a)}	7.17	7.83	7.33	8.00
	Estrous cycle (day) ^{a)}	4.07	4.12	4.23	4.03

Not significantly different from control.

a) Between 56- and 84-day-old.

Table 7 Urinary findings
Male, Female, 11-week-old

Sex	Group and dose		Urine volume	Osmotic pressure	Specific gravity
			(mL/24hr)	(Osm/kg)	
Male	Control	N	6	6	6
		Mean	18.9	1.623	1.050
		S. D.	±7.3	±0.445	±0.013
	3 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	21.8	1.376	1.043
		S. D.	±11.2	±0.406	±0.013
	12 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	29.0	1.085	1.034
		S. D.	±13.1	±0.413	±0.012
	50 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	25.7	1.187	1.038
		S. D.	±10.3	±0.515	±0.016
Female	Control	N	6	6	6
		Mean	11.2	1.285	1.039
		S. D.	±2.7	±0.297	±0.009
	3 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	9.7	1.571	1.047
		S. D.	±6.0	±0.525	±0.016
	12 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	14.0	1.170	1.035
		S. D.	±7.6	±0.366	±0.011
	50 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	6.9	1.900	1.057
		S. D.	±3.8	±0.677	±0.020

Not significantly different from control.

Table 7 - continued Urinary findings
Male, Female, 11-week-old

Sex	Group and dose	Number of animals	Color			pH						Protein			Glucose
			PY	Y	B	6.0	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	±	+	-
Male	Control	6	0	5	1	0	0	0	4	2	0	0	1	5	6
	3 mg/kg	6	1	5	0	0	0	0	6	0	0	0	3	3	6
	12 mg/kg	6	2	4	0	0	0	0	4	2	0	0	5	1	6
	50 mg/kg	6	2	4	0	0	0	0	6	0	0	0	4	2	6
Female	Control	6	0	6	0	1	0	1	4	0	0	4	2	0	6
	3 mg/kg	6	0	6	0	0	0	1	5	0	0	5	1	0	6
	12 mg/kg	6	1	5	0	0	1	1	4	0	0	5	1	0	6
	50 mg/kg	6	0	6	0	0	0	1	4	0	1	4	1	1	6

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

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

Table 7 - continued
Urinary findings
Male, Female, 11-week-old

Sex	Group and dose	Number of animals	Ketone body	Bilirubin	Occult blood		Urobilinogen (mg/dL)
			-	-	-	+++	<1
Male	Control	6	6	6	5	1	6
	3 mg/kg	6	6	6	6	0	6
	12 mg/kg	6	6	6	6	0	6
	50 mg/kg	6	6	6	6	0	6
Female	Control	6	6	6	6	0	6
	3 mg/kg	6	6	6	6	0	6
	12 mg/kg	6	6	6	6	0	6
	50 mg/kg	6	6	6	6	0	6

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

Table 7 - continued

Urinary findings
Male, Female, 11-week-old

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment										
			Epithelial cells			Erythrocytes		Leukocytes		Casts		Crystals	
			-	-	+	-	+	-	+	-	-	+	
Male	Control	6	6	5	1	6	0	6	0	6	5	1	
	3 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	0	
	12 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	0	
	50 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	0	
Female	Control	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	0	
	3 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	5	1	
	12 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	0	
	50 mg/kg	6	6	6	0	5	1	6	0	6	6	0	

Grade signs are as follows.

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

Table 8 Hematological findings
Male, Female, 22-day-old

Sex	Group and dose		Leukocytes ($10^3 / \mu\text{L}$)	Erythrocytes ($10^4 / \mu\text{L}$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Reticulocyte ($10^4 / \mu\text{L}$)	Platelets ($10^4 / \mu\text{L}$)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.64	475	9.7	30.9	65.1	20.3	31.2	126.9	131.1
		S. D.	± 0.58	± 10	± 0.6	± 1.9	± 2.8	± 0.8	± 1.0	± 12.6	± 7.1
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.23	481	9.7	30.9	64.2	20.1	31.4	124.0	130.1
		S. D.	± 1.61	± 9	± 0.3	± 0.9	± 0.8	± 0.6	± 1.0	± 11.9	± 15.3
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.03	463	9.6	30.5	65.8	20.6	31.4	125.9	131.4
		S. D.	± 0.81	± 19	± 0.4	± 0.7	± 2.0	± 1.0	± 1.0	± 19.3	± 14.6
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.73	473	9.7	31.2	65.9	20.6	31.3	136.4	124.7
		S. D.	± 0.71	± 38	± 0.7	± 2.6	± 1.6	± 0.6	± 0.6	± 27.9	± 9.2
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.50	470	9.6	30.8	65.5	20.4	31.2	125.9	133.8
		S. D.	± 1.26	± 27	± 0.5	± 1.4	± 1.3	± 0.5	± 0.4	± 17.1	± 12.7
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.82	482	9.6	30.7	63.8	20.1	31.4	127.8	135.8
		S. D.	± 1.36	± 23	± 0.6	± 1.6	± 2.6	± 1.4	± 1.0	± 14.0	± 11.6
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.93	483	10.1	31.6	65.5	20.8	31.8	125.2	132.9
		S. D.	± 1.24	± 25	± 0.5	± 1.4	± 1.8	± 0.7	± 0.9	± 19.6	± 19.4
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.91	491	10.0	32.2	65.5	20.4	31.2	137.2	122.7
		S. D.	± 0.68	± 12	± 0.4	± 0.9	± 0.9	± 0.5	± 0.8	± 13.5	± 8.2

Not significantly different from control.

Table 8 - continued
Hematological findings
Male, Female, 22-day-old

Sex	Group and dose		Differential leukocyte count					
			Eosinophils	Neutrophils	Lymphocytes	Basophils	Monocytes	Large unstained cells
			(10 ² / μ L)	(10 ² / μ L)	(10 ² / μ L)	(10 ² / μ L)	(10 ² / μ L)	(10 ² / μ L)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.1	5.2	39.4	0.0	1.1	0.5
		S. D.	± 0.1	± 0.8	± 5.4	± 0.1	± 0.2	± 0.3
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.2	6.0	44.4	0.1	1.2	0.4
		S. D.	± 0.1	± 2.1	± 14.1	± 0.1	± 0.3	± 0.1
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.1	6.6	41.8	0.1	1.3	0.4
		S. D.	± 0.1	± 1.8	± 7.4	± 0.0	± 0.3	± 0.0
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.1	6.0	39.5	0.0	1.3	0.4
		S. D.	± 0.1	± 1.8	± 6.3	± 0.1	± 0.2	± 0.1
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.2	6.9	55.5	0.1	1.5	0.8
		S. D.	± 0.1	± 2.2	± 10.4	± 0.0	± 0.4	± 0.2
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.3	7.5	48.5	0.1	1.2	0.6
		S. D.	± 0.1	± 3.7	± 9.5	± 0.1	± 0.4	± 0.2
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.1	6.6	50.7	0.1	1.2	0.6
		S. D.	± 0.1	± 1.9	± 12.1	± 0.1	± 0.5	± 0.2
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.1*	5.5	42.0	0.1	0.9	0.5*
		S. D.	± 0.0	± 1.1	± 6.6	± 0.1	± 0.2	± 0.1

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

Table 9 Hematological findings
Male, Female, 85-day-old

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)	PT (sec)	APTT (sec)	
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	9.50	832	15.0	43.3	52.0	18.0	34.6	24.8	113.4	13.9	23.9	
		S.D.	±1.93	±21	±0.7	±1.6	±1.2	±0.6	±0.5	±2.6	±16.6	±1.2	±1.8	
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	9.39	832	15.6	44.8	54.0	18.8	34.8	22.8	114.6	14.3	23.8	
		S.D.	±1.77	±46	±0.6	±1.9	±1.7	±0.7	±0.7	±1.9	±12.8	±1.3	±2.6	
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	8.94	822	14.9	43.0	52.3	18.2	34.8	21.3*	118.9	13.8	24.1	
		S.D.	±2.14	±36	±0.5	±1.2	±1.8	±0.5	±0.4	±2.3	±9.6	±1.3	±1.9	
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	8.58	827	15.1	43.4	52.5	18.3	34.8	22.3	114.7	13.9	23.6	
		S.D.	±2.56	±34	±0.5	±1.1	±1.2	±0.6	±0.6	±1.7	±12.9	±1.8	±2.0	
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	5.79	727	13.9	39.1	53.8	19.1	35.5	21.2	115.8	12.1	18.8	
		S.D.	±1.53	±32	±0.4	±1.4	±1.9	±0.8	±0.5	±3.8	±13.1	±0.6	±1.0	
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.24	769	14.5	40.9	53.2	18.9	35.5	20.7	118.1	12.0	19.0	
		S.D.	±1.08	±27	±0.4	±1.3	±1.7	±0.6	±0.3	±3.0	±13.7	±0.6	±0.7	
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.49	771	14.7*	41.2*	53.5	19.1	35.6	21.1	110.6	11.9	19.1	
		S.D.	±0.94	±29	±0.5	±1.3	±1.0	±0.3	±0.3	±4.3	±6.6	±0.7	±0.6	
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.42	765	14.6*	40.6	53.1	19.1	35.9	21.0	112.4	12.1	18.7	
		S.D.	±1.14	±37	±0.6	±1.6	±1.3	±0.5	±0.2	±1.7	±15.8	±0.6	±0.6	

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

Table 9 - continued
Hematological findings
Male, Female, 85-day-old

Sex	Group and dose	Differential leukocyte count						
		Eosinophils	Neutrophils	Lymphocytes	Basophils	Monocytes	Large unstained cells	
		(10 ² / μ L)	(10 ² / μ L)	(10 ² / μ L)	(10 ² / μ L)	(10 ² / μ L)	(10 ² / μ L)	
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.3	14.0	76.9	0.2	1.7	0.9
		S.D.	± 0.4	± 3.5	± 20.7	± 0.1	± 0.2	± 0.8
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.5	11.1	77.3	0.2	2.8	1.0
		S.D.	± 0.3	± 2.2	± 16.9	± 0.0	± 0.9	± 0.4
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.4	11.6	73.9	0.2	1.6	0.7
		S.D.	± 0.3	± 3.1	± 20.8	± 0.1	± 0.6	± 0.4
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.2	11.5	70.6	0.2	1.7	0.7
		S.D.	± 0.2	± 2.6	± 23.5	± 0.1	± 0.4	± 0.3
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.1	8.7	46.5	0.1	1.0	0.6
		S.D.	± 0.6	± 3.3	± 12.2	± 0.1	± 0.5	± 0.3
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.9	7.6	52.2	0.1	0.9	0.7
		S.D.	± 0.2	± 3.2	± 11.4	± 0.0	± 0.2	± 0.3
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.1	8.7	53.2	0.1	1.2	0.7
		S.D.	± 0.3	± 1.5	± 8.8	± 0.1	± 0.4	± 0.3
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.0	7.7	44.1	0.1	0.8	0.5
		S.D.	± 0.4	± 2.0	± 11.1	± 0.1	± 0.2	± 0.2

Not significantly different from control.

Table 10 Biochemical findings
Male, Female, 22-day-old

Sex	Group and dose		T. Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	T. Bilirubin (mg/dL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	4.2	3.4	4.75	0.0	94	29	0.8	1170	89	79	
		S. D.	± 0.2	± 0.2	± 0.63	± 0.0	± 11	± 2	± 0.3	± 79	± 12	± 33	
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.2	3.4	4.51	0.0	90	29	0.8	1135	86	85	
		S. D.	± 0.2	± 0.2	± 0.85	± 0.1	± 3	± 5	± 0.3	± 150	± 4	± 39	
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.3	3.5	4.46	0.0	88	30	0.7	891*	81	72	
		S. D.	± 0.2	± 0.1	± 0.84	± 0.0	± 11	± 3	± 0.2	± 56	± 7	± 17	
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.5*	3.6	4.21	0.0	84	26	0.9	1152	89	94	
		S. D.	± 0.1	± 0.2	± 0.76	± 0.0	± 9	± 4	± 0.3	± 281	± 8	± 34	
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	4.4	3.6	4.45	0.0	93	26	0.6	1042	93	91	
		S. D.	± 0.3	± 0.3	± 0.67	± 0.0	± 8	± 3	± 0.3	± 241	± 10	± 32	
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.3	3.5	4.44	0.0	101	29	0.7	880	78	74	
		S. D.	± 0.2	± 0.2	± 1.10	± 0.0	± 19	± 6	± 0.3	± 141	± 5	± 32	
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.5	3.7	4.61	0.0	86	26	0.7	790*	86	63	
		S. D.	± 0.1	± 0.1	± 0.55	± 0.1	± 6	± 5	± 0.2	± 165	± 14	± 14	
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	4.7	3.8	4.61	0.0	85	27	0.9	857	94	92	
		S. D.	± 0.2	± 0.2	± 0.81	± 0.0	± 10	± 4	± 0.3	± 96	± 11	± 43	

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

Table 10 - continued
Biochemical findings
Male, Female, 22-day-old

Sex	Group and dose		Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	192	155	15.2	0.3	9.7	11.2	144.8	4.27	105.6
		S. D.	±15	±9	±1.7	±0.0	±0.4	±0.4	±1.6	±0.39	±1.3
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	196	158	14.6	0.3	9.8	10.8	144.4	4.03	104.6
		S. D.	±7	±10	±1.7	±0.0	±0.4	±0.2	±0.8	±0.18	±1.2
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	186	159	15.5	0.3	9.7	10.9	145.3	4.16	105.5
		S. D.	±18	±8	±1.9	±0.0	±0.4	±0.2	±0.7	±0.33	±1.3
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	203	157	15.7	0.3	9.3	11.1	144.3	4.10	103.9
		S. D.	±17	±7	±0.9	±0.0	±0.4	±0.3	±1.2	±0.21	±1.6
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	196	154	16.3	0.3	9.7	11.2	145.2	4.40	107.8
		S. D.	±23	±7	±1.7	±0.0	±0.6	±0.3	±1.1	±0.15	±1.0
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	172	146	15.9	0.3	10.3	10.7*	145.2	4.80	107.8
		S. D.	±8	±4	±3.4	±0.0	±0.6	±0.2	±0.9	±0.48	±2.3
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	179	152	15.0	0.3	10.1	11.0	144.9	4.34	106.8
		S. D.	±20	±4	±0.9	±0.0	±0.4	±0.2	±1.5	±0.33	±3.2
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	204	150	17.9	0.3	9.5	11.1	144.7	4.62	106.8
		S. D.	±23	±6	±1.9	±0.0	±0.3	±0.4	±0.7	±0.49	±1.7

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

Table 11 Biochemical findings
Male, Female, 85-day-old

Sex	Group and dose		T. Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	T. Bilirubin (mg/dL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	5.9	4.1	2.29	0.0	92	24	0.4	231	72	62	
		S. D.	± 0.2	± 0.2	± 0.31	± 0.0	± 20	± 11	± 0.3	± 25	± 17	± 38	
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.8	4.1	2.48	0.0	88	22	0.3	224	66	84	
		S. D.	± 0.3	± 0.2	± 0.31	± 0.0	± 18	± 5	± 0.2	± 41	± 12	± 46	
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.9	4.0	2.15	0.0	82	22	0.2	253	62	75	
		S. D.	± 0.2	± 0.2	± 0.17	± 0.0	± 13	± 2	± 0.2	± 66	± 8	± 35	
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.9	4.0	2.24	0.0	81	22	0.2	233	72	67	
		S. D.	± 0.2	± 0.2	± 0.36	± 0.0	± 9	± 3	± 0.3	± 38	± 20	± 36	
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	5.8	4.3	2.89	0.0	76	18	0.4	132	72	21	
		S. D.	± 0.4	± 0.2	± 0.36	± 0.0	± 11	± 3	± 0.3	± 20	± 14	± 9	
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.0	4.5	3.06	0.0	82	17	0.4	135	69	21	
		S. D.	± 0.5	± 0.3	± 0.33	± 0.1	± 10	± 1	± 0.3	± 21	± 15	± 9	
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.0	4.6	3.29	0.0	74	17	0.4	154	68	24	
		S. D.	± 0.3	± 0.3	± 0.45	± 0.0	± 10	± 4	± 0.3	± 41	± 8	± 6	
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.3	4.7	2.90	0.0	72	18	0.3	141	74	28	
		S. D.	± 0.6	± 0.6	± 0.47	± 0.0	± 12	± 4	± 0.2	± 15	± 9	± 13	

Not significantly different from control.

Table 11 - continued
Biochemical findings
Male, Female, 85-day-old

Sex	Group and dose		Phospholipids	Glucose	BUN	Creatinine	IP	Ca	Na	K	Cl
			(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mEq/L)	(mEq/L)	(mEq/L)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	128	119	14.6	0.4	6.8	10.0	146.4	4.29	106.6
		S.D.	±21	±6	±2.5	±0.1	±0.8	±0.3	±0.9	±0.30	±2.7
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	123	123	13.8	0.3	7.0	10.0	146.2	4.28	106.0
		S.D.	±17	±11	±2.6	±0.0	±0.5	±0.3	±1.0	±0.21	±2.7
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	119	114	13.9	0.3	7.1	10.0	146.1	4.34	106.0
		S.D.	±13	±8	±1.3	±0.1	±0.6	±0.4	±1.0	±0.27	±2.5
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	128	129	14.3	0.4	7.1	10.1	146.2	4.26	104.9
		S.D.	±29	±18	±1.9	±0.1	±0.5	±0.4	±0.7	±0.21	±2.1
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	145	108	14.6	0.4	6.2	9.9	144.4	4.08	110.4
		S.D.	±23	±11	±1.6	±0.0	±0.9	±0.3	±1.3	±0.25	±0.7
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	144	101	16.5	0.4	6.4	10.0	144.3	4.08	109.3
		S.D.	±30	±7	±2.2	±0.1	±0.4	±0.2	±1.1	±0.08	±2.5
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	143	104	17.4	0.4	6.1	10.3*	144.4	3.98	109.6
		S.D.	±8	±10	±2.1	±0.1	±1.0	±0.3	±0.8	±0.09	±1.5
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	153	106	15.8	0.4	5.8	10.2	145.3	4.09	111.8
		S.D.	±25	±11	±2.9	±0.1	±0.5	±0.3	±0.4	±0.21	±2.9

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

Table 12 Necropsy findings
Male, Female, 22-day-old

Organs and findings	Sex	Male				Female			
		Control	3 mg/kg	12 mg/kg	50 mg/kg	Control	3 mg/kg	12 mg/kg	50 mg/kg
	Group and dose								
	Number of animals	6	6	6	6	6	6	6	6
Respiratory system									
	Lung								
	Coloration, light gray	1	0	0	0	0	0	0	0

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 13 Necropsy findings
Male, Female, 85-day-old

Organs and findings	Sex	Male				Female			
	Group and dose	Control	3 mg/kg	12 mg/kg	50 mg/kg	Control	3 mg/kg	12 mg/kg	50 mg/kg
	Number of animals	6	6	6	6	6	6	6	6
Hematopoietic system									
Spleen									
Nodule, light gray		0	0	0	1	0	0	0	0
Urinary system									
Kidney									
Dilatation, pelvic cavity		0	0	0	0	0	1	1	0
Material, pelvic cavity, gritty		0	0	0	0	0	0	1	0

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 14 Organ weights
Male, Female, 22-day-old

Sex	Group and dose		Final body weight	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
			(g)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	68.6	1.63	2.39	2.5	3.7	6.3	9.3	345.6	505.0
		S.D.	±4.7	±0.03	±0.16	±0.3	±0.5	±1.0	±1.7	±21.6	±25.3
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	67.7	1.66	2.46	2.2	3.3	5.4	8.0	357.1	527.6
		S.D.	±3.0	±0.02	±0.11	±0.3	±0.5	±1.2	±1.7	±17.0	±17.2
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	67.8	1.62	2.40	2.4	3.5	5.8	8.5	354.7	523.9
		S.D.	±4.1	±0.05	±0.21	±0.5	±0.6	±1.7	±2.2	±26.1	±40.5
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	66.4	1.61	2.43	2.5	3.8	7.4	11.1	364.1	549.3
		S.D.	±4.9	±0.05	±0.14	±0.4	±0.4	±1.2	±1.4	±52.3	±78.1
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	65.6	1.58	2.43	2.5	3.9	6.5	9.9	334.9	512.1
		S.D.	±5.5	±0.04	±0.22	±0.4	±0.5	±1.8	±2.4	±17.6	±32.2
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	66.3	1.59	2.40	2.9	4.3	6.8	10.2	351.6	527.9
		S.D.	±4.7	±0.07	±0.19	±0.5	±0.4	±1.3	±1.9	±56.7	±52.8
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	65.2	1.57	2.42	2.7	4.2	7.3	11.3	358.1	550.1
		S.D.	±4.6	±0.04	±0.13	±0.5	±0.8	±2.0	±3.4	±42.3	±57.2
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	65.6	1.55	2.37	2.6	4.0	7.2	11.0	394.7	600.7**
		S.D.	±4.6	±0.05	±0.13	±0.4	±0.6	±0.7	±1.5	±41.6	±30.6

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

Table 14 - continued

Organ weights
Male, Female, 22-day-old

Sex	Group and dose		Lungs		Thymus		Liver		Spleen	
			(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	572.2	830.6	289.0	423.5	3.12	4.55	345.5	501.3
		S.D.	±154.9	±192.5	±11.7	±37.6	±0.20	±0.27	±56.8	±53.9
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	496.6	733.2	295.8	437.8	3.05	4.51	326.7	481.0
		S.D.	±30.2	±19.9	±24.1	±43.2	±0.24	±0.23	±50.5	±56.0
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	513.7	756.8	274.9	407.0	3.31	4.87	334.0	490.6
		S.D.	±45.3	±31.7	±33.7	±60.0	±0.31	±0.29	±46.8	±41.9
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	494.4	745.3	275.9	414.4	3.94**	5.95**	320.1	480.5
		S.D.	±49.8	±59.4	±42.5	±43.8	±0.35	±0.38	±51.4	±52.0
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	480.4	732.1	304.6	467.1	3.00	4.57	329.4	499.7
		S.D.	±44.4	±31.9	±25.5	±57.7	±0.33	±0.22	±62.2	±69.1
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	481.6	727.5	294.6	444.9	3.09	4.65	345.8	522.9
		S.D.	±33.7	±45.7	±47.1	±71.2	±0.34	±0.32	±35.8	±57.2
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	471.1	727.0	298.6	458.0	3.09	4.74	317.1	485.1
		S.D.	±21.6	±73.6	±38.9	±50.1	±0.30	±0.21	±51.6	±57.8
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	458.2	699.6	279.1	426.3	3.72**	5.67**	298.8	454.4
		S.D.	±24.9	±35.9	±20.1	±31.4	±0.26	±0.20	±65.7	±90.8

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

Table 14 - continued
Organ weights
Male, Female, 22-day-old

Sex	Group and dose		Kidneys		Adrenals		Epididymides		Testes	
			(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.75	1.09	17.6	25.7	52.3	76.4	338.1	493.8
		S. D.	±0.05	±0.08	±2.2	±3.0	±5.8	±7.7	±32.2	±39.3
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.71	1.05	16.5	24.4	50.0	73.8	303.7	448.6
		S. D.	±0.03	±0.06	±2.1	±2.3	±4.0	±4.3	±17.3	±13.6
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.77	1.13	18.4	27.1	47.9	70.6	315.0	465.1
		S. D.	±0.05	±0.03	±1.0	±1.0	±7.0	±9.2	±25.7	±34.5
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.80	1.20**	16.9	25.3	48.0	72.7	316.0	477.0
		S. D.	±0.06	±0.05	±2.0	±1.4	±4.9	±9.6	±26.0	±41.6
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.74	1.14	17.9	27.2	6	6	6	6
		S. D.	±0.04	±0.06	±2.5	±2.4	6	6	6	6
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.74	1.12	16.5	24.8	6	6	6	6
		S. D.	±0.06	±0.06	±2.3	±2.2	6	6	6	6
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.73	1.12	18.3	28.1	6	6	6	6
		S. D.	±0.05	±0.06	±1.4	±1.7	6	6	6	6
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.77	1.17	17.8	27.2	6	6	6	6
		S. D.	±0.04	±0.06	±1.9	±2.7	6	6	6	6

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

Table 14 - continued
Organ weights
Male, Female, 22-day-old

Sex	Group and dose		Ovaries		Uterus	
			(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N				
		Mean				
		S. D.				
	3 mg/kg	N				
Mean						
S. D.						
12 mg/kg	N					
	Mean					
	S. D.					
50 mg/kg	N					
	Mean					
	S. D.					
Female	Control	N	6	6	6	6
		Mean	17.9	27.6	39.7	60.5
		S. D.	±3.9	±7.4	±6.6	±8.1
	3 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	17.3	26.1	34.5	52.1
		S. D.	±3.2	±4.5	±5.4	±7.5
	12 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	17.5	26.8	36.8	56.5
		S. D.	±3.1	±4.6	±4.8	±7.2
	50 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	18.2	27.8	36.0	54.8
		S. D.	±1.7	±1.7	±2.9	±2.6

Not significantly different from control.

Table 15 Organ weights
Male, Female, 85-day-old

Sex	Group and dose		Final body weight	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
			(g)	(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	497.6	2.29	0.47	12.9	2.6	26.4	5.3	1564.2	314.4
		S.D.	±60.6	±0.09	±0.05	±1.0	±0.2	±8.7	±1.4	±192.8	±8.4
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	490.0	2.24	0.46	14.3	2.9	23.6	4.9	1542.2	315.7
		S.D.	±46.5	±0.04	±0.05	±1.0	±0.2	±2.5	±0.7	±145.8	±28.6
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	481.6	2.23	0.46	14.1	2.9	24.8	5.2	1582.9	328.9
		S.D.	±20.0	±0.06	±0.02	±2.3	±0.6	±5.4	±1.4	±105.5	±22.2
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	485.7	2.22	0.46	15.9**	3.3**	23.1	4.8	1572.1	324.1
		S.D.	±31.9	±0.05	±0.03	±1.2	±0.4	±1.5	±0.3	±103.3	±18.3
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	267.8	2.11	0.79	17.8	6.7	19.0	7.1	1009.0	377.6
		S.D.	±12.2	±0.06	±0.04	±3.9	±1.6	±2.4	±1.0	±76.2	±35.8
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	282.5	2.05	0.73	15.7	5.6	17.5	6.2	1053.6	373.7
		S.D.	±36.0	±0.06	±0.07	±1.7	±0.8	±2.6	±0.9	±131.0	±26.0
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	270.4	2.01*	0.75	13.9	5.1	16.8	6.2	1025.9	379.7
		S.D.	±12.7	±0.05	±0.02	±2.8	±1.0	±2.1	±0.8	±60.5	±22.2
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	256.1	1.96**	0.77	14.1	5.5	17.5	6.9	1011.0	394.6
		S.D.	±14.0	±0.08	±0.03	±1.9	±0.7	±5.4	±2.2	±76.8	±15.5

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

Table 15 - continued
Organ weights
Male, Female, 85-day-old

Sex	Group and dose		Lungs		Thymus		Liver		Spleen	
			(mg)	(mg/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)	(g)	(g/100gB. W.)	(mg)	(mg/100gB. W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1581.4	319.5	484.6	97.1	15.21	3.05	928.6	187.2
		S.D.	±170.9	±30.5	±94.2	±13.1	±2.52	±0.23	±157.5	±29.2
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1545.2	316.4	484.9	98.7	14.88	3.04	817.1	166.8
		S.D.	±123.8	±24.4	±216.1	±42.4	±1.47	±0.16	±151.7	±27.5
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1543.4	321.1	511.2	105.8	15.30	3.17	869.3	180.3
		S.D.	±115.4	±28.8	±157.2	±30.8	±1.15	±0.12	±79.4	±12.5
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1528.3	314.5	385.6	78.5	16.09	3.31*	919.3	188.5
		S.D.	±128.7	±12.8	±121.2	±20.6	±1.32	±0.15	±170.6	±27.4
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1135.0	424.0	416.3	155.7	7.73	2.89	597.6	222.1
		S.D.	±79.8	±27.0	±99.9	±38.6	±0.45	±0.15	±109.6	±29.9
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1174.5	417.2	461.7	163.5	8.09	2.86	629.6	222.8
		S.D.	±120.1	±23.9	±120.1	±39.8	±1.23	±0.21	±119.9	±34.0
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1071.4	396.8	372.2	138.1	7.78	2.88	585.3	216.2
		S.D.	±41.3	±21.0	±44.9	±19.2	±0.69	±0.27	±66.8	±19.3
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1019.5	397.9	307.8	120.3	7.37	2.88	524.6	204.9
		S.D.	±112.3	±35.7	±74.1	±27.8	±0.67	±0.17	±33.7	±9.5

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

Table 15 - continued

Organ weights
Male, Female, 85-day-old

Sex	Group and dose		Kidneys		Adrenals		Seminal vesicle		Epididymides	
			(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3.50	0.70	67.0	13.6	1652.5	332.2	1208.5	245.1
		S.D.	±0.45	±0.05	±6.5	±2.1	±266.9	±34.0	±153.1	±35.2
	3 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3.40	0.70	67.0	13.8	1512.0	309.1	1180.4	242.0
		S.D.	±0.32	±0.07	±4.7	±1.7	±150.9	±24.0	±96.6	±22.6
	12 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3.48	0.72	69.9	14.5	1681.6	351.1	1232.4	255.4
		S.D.	±0.32	±0.08	±13.9	±3.2	±331.4	±77.3	±141.7	±20.5
	50 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3.49	0.72	63.7	13.1	1675.5	346.2	1159.0	239.1
		S.D.	±0.17	±0.04	±5.4	±1.1	±113.3	±33.6	±40.0	±9.6
Female	Control	N	6	6	6	6				
		Mean	1.89	0.71	67.9	25.4				
		S.D.	±0.22	±0.10	±11.0	±4.3				
	3 mg/kg	N	6	6	6	6				
		Mean	2.09	0.75	67.1	23.9				
		S.D.	±0.19	±0.10	±8.7	±3.2				
	12 mg/kg	N	6	6	6	6				
		Mean	1.89	0.70	72.3	26.8				
		S.D.	±0.12	±0.03	±9.0	±3.4				
	50 mg/kg	N	6	6	6	6				
		Mean	1.84	0.72	69.1	27.0				
		S.D.	±0.12	±0.02	±4.7	±1.0				

Not significantly different from control.

Table 15 - continued

Organ weights
Male, Female, 85-day-old

Sex	Group and dose		Testes		Ovaries		Uterus	
			(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6				
		Mean	3595.3	729.8				
		S.D.	±378.1	±99.0				
	3 mg/kg	N	6	6				
		Mean	3640.9	751.5				
		S.D.	±403.8	±138.7				
	12 mg/kg	N	6	6				
		Mean	3543.5	735.6				
		S.D.	±190.3	±16.2				
	50 mg/kg	N	6	6				
		Mean	3347.5	691.5				
		S.D.	±144.6	±51.6				
Female	Control	N			6	6	6	6
		Mean			83.4	31.2	631.8	236.6
		S.D.			±10.9	±4.5	±139.8	±56.3
	3 mg/kg	N			6	6	6	6
		Mean			87.8	30.9	570.4	202.6
		S.D.			±17.8	±3.3	±110.4	±36.5
	12 mg/kg	N			6	6	6	6
		Mean			80.0	29.5	510.6	189.3
		S.D.			±12.8	±3.8	±114.4	±45.3
	50 mg/kg	N			6	6	6	6
		Mean			78.1	30.4	527.3	207.6
		S.D.			±13.4	±4.1	±137.2	±59.4

Not significantly different from control.

Table 16 Histopathological findings
Male, Female, 22-day-old

Organs and findings	Sex	Group and dose	Male														
			Control					3 mg/kg					12 mg/kg				
			6					6					6				
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Respiratory system																	
Lung				(6)				(0)						(0)			
Appearance, foam cell, alveolus		5	1	0	0	1											
Cellular infiltration, mixed		5	1	0	0	1											
Endocrine system																	
Pituitary				(6)				(0)						(0)			
Dilatation, Rathke's pouch		5	1	0	0	1											

Not significantly different from control.

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

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

There were no remarkable changes in the liver, thymus, spleen, heart, kidney, urinary bladder, testis, epididymis, prostate, seminal vesicle, thyroid, adrenal and brain (cerebrum and cerebellum) in the control group.

Table 16 - continued Histopathological findings
Male, Female, 22-day-old

Organs and findings	Sex	Male				
	Group and dose	50 mg/kg				
	Number of animals	6				
		-	+	++	+++	Total
Respiratory system						
Lung				(6)		
Appearance, foam cell, alveolus	6	0	0	0	0	
Cellular infiltration, mixed	6	0	0	0	0	
Endocrine system						
Pituitary				(6)		
Dilatation, Rathke's pouch	6	0	0	0	0	

Not significantly different from control.

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

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

There were no remarkable changes in the liver, thymus, spleen, heart, kidney, urinary bladder, testis, epididymis, prostate, seminal vesicle, thyroid, adrenal and brain (cerebrum and cerebellum) in the 50 mg/kg group.

Table 16 - continued
 Histopathological findings
 Male, Female, 22-day-old

Organs and findings	Sex	Female														
	Group and dose	Control					3 mg/kg					12 mg/kg				
	Number of animals	6					6					6				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Urinary system																
Kidney				(6)			(0)					(0)				
Cyst, cortex		5	1	0	0	1										
Urinary bladder				(6)			(0)					(0)				
Cellular infiltration, neutrophil, submucosa		5	1	0	0	1										

Not significantly different from control.

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

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

There were no remarkable changes in the liver, lung, thymus, spleen, heart, ovary, uterus, pituitary, thyroid, adrenal and brain (cerebrum and cerebellum) in the control group.

Table 16 - continued
Histopathological findings
Male, Female, 22-day-old

Organs and findings	Sex	Female				
	Group and dose	50 mg/kg				
	Number of animals	6				
		-	+	++	+++	Total
Urinary system						
Kidney					(6)	
Cyst, cortex	5	1	0	0	1	
Urinary bladder					(6)	
Cellular infiltration, neutrophil, submucosa	6	0	0	0	0	

Not significantly different from control.

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

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

There were no remarkable changes in the liver, lung, thymus, spleen, heart, ovary, uterus, pituitary, thyroid, adrenal and brain (cerebrum and cerebellum) in the 50 mg/kg group.

Table 17 Histopathological findings
Male, Female, 85-day-old

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male														
		Control					3 mg/kg					12 mg/kg				
		6					6					6				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Respiratory system																
Lung																
Hemorrhage	5	1	(6)	0	1			(0)					(0)			
Hematopoietic system																
Spleen																
Hyperplasia, follicle	6	0	(6)	0	0			(0)					(0)			
Genital system																
Prostate																
Cellular infiltration, interstitium, lymphocyte	6	0	(6)	0	0			(0)					(0)			

Not significantly different from control.

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

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

There were no remarkable changes in the liver, thymus, heart, kidney, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, pituitary, thyroid, adrenal and brain (cerebrum and cerebellum) in the control group.

Table 17 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 85-day-old

Organs and findings	Sex	Male				
	Group and dose	50 mg/kg				
	Number of animals	6				
		-	+	++	+++	Total
Respiratory system						
Lung					(6)	
Hemorrhage	5	1	0	0	1	
Hematopoietic system						
Spleen					(6)	
Hyperplasia, follicle	5	1	0	0	1	
Genital system						
Prostate					(6)	
Cellular infiltration, interstitium, lymphocyte	5	1	0	0	1	

Not significantly different from control.

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

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

There were no remarkable changes in the liver, thymus, heart, kidney, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, pituitary, thyroid, adrenal and brain (cerebrum and cerebellum) in the 50 mg/kg group.

Table 17 - continued
Histopathological findings
Male, Female, 85-day-old

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female																						
		Control					3 mg/kg					12 mg/kg												
		6					6					6												
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total								
Urinary system																								
Kidney		(6)					(0)					(0)												
Hyperplasia, transitional cell, pelvic cavity		6	0	0	0	0																		
Cellular infiltration, pelvic cavity, mixed		6	0	0	0	0																		

Not significantly different from control.

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

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

There were no remarkable changes in the liver, lung, thymus, spleen, heart, urinary bladder, ovary, uterus, pituitary, thyroid, adrenal and brain (cerebrum and cerebellum) in the control group.

Table 17 - continued

Histopathological findings
Male, Female, 85-day-old

Organs and findings	Sex	Female				
	Group and dose	50 mg/kg				
	Number of animals	6				
		-	+	++	+++	Total
Urinary system						
Kidney	(6)					
Hyperplasia, transitional cell, pelvic cavity	5	1	0	0	1	
Cellular infiltration, pelvic cavity, mixed	5	1	0	0	1	

Not significantly different from control.

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

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

There were no remarkable changes in the liver, lung, thymus, spleen, heart, urinary bladder, ovary, uterus, pituitary, thyroid, adrenal and brain (cerebrum and cerebellum) in the 50 mg/kg group.