

最 終 報 告 書

ジクミルパーオキサイドのラットを用いる 28 日間の反復投与毒性試験

試験番号：4208（ 115－126 ）

平成 12 年 9 月 28 日

試験委託者
厚生省 生活衛生局

財団法人
食品農医薬品安全性評価センター

目次

1. 要約	3
2. 表題	5
3. 試験目的	5
10. 被験物質	7
11. 試験材料および方法	9
12. 観察, 測定および検査	12
13. 試験結果	17
14. 考察および結論	21
15. 参考文献	23

Figures	F-1~3
---------	-------

Figure 1	Survival ratio	F-1
Figure 2	Body weight	F-2
Figure 3	Food consumption	F-3

Tables	T-01~61
--------	---------

Table 1	Survival and mortality	T-01
Table 2	Clinical observation	T-03
Table 3	Body weight	T-09
Table 4	Food consumption	T-12
Table 5	Food efficiency	T-14
Table 6	Hematology	T-16
Table 7	Coagulation	T-20
Table 8	Blood chemistry	T-22
Table 9	Electrophoresis	T-30
Table 10	Urinalysis	T-32
Table 11	Organ weight	T-42

Table 12	Organ weight per body weight	T-46
Table 13	Summary of gross findings with statistical analysis (4, 6 Weeks experiment)	T-50
Table 14	Summary of histological findings with statistical analysis (4, 6 Weeks experiment)	T-52
Table 15	Summary of histological (4, 6 Weeks experiment)	T-54
Table 16	Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed)	T-58

1. 要約

ジクミルパーオキシサイドの反復投与毒性を明らかにするため、Crj:CD (SD) IGS 系ラットを用いた 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。

被験物質をコーンオイルに懸濁して，0，60，200 および 600 mg/kg に相当する量を毎日 1 回，4 週間反復経口投与し，一般状態の観察，体重測定，摂餌量測定，血液学検査，血液凝固能検査，血液生化学検査，蛋白電気泳動検査，尿検査，器官重量測定および病理学検査を行った。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。

その結果は次のとおりに要約される。

雌雄の対照群を含む各投与群で死亡例は認められなかった。

一般状態の観察の結果，雌雄の 200 および 600 mg/kg 群で流涎が観察されたが，回復期間には回復が認められた。

体重では雌雄の 600 mg/kg 群で低値を示し，体重増加抑制が認められた。この変化は，回復期間には回復が認められた。

摂餌量は，雌雄とも各投与群で投与期間中に継続性のある変化はみられなかった。飼料効率算出の結果，雌雄の 600 mg/kg 群および雌の 200 mg/kg 群で投与 4 週間の平均飼料効率に低値が認められた。この変化は回復期間中に回復が認められた。

血液学検査の結果，雄の 200 および 600 mg/kg 群で好中球比率の高値がみられた。

血液凝固能検査の結果，雌雄いずれの投与群とも被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学検査の結果，雌雄の 600 mg/kg 群で γ -GTP が高値を示し，雄の 600 mg/kg 群では ALT の高値および総コレステロールの低値も認められた。

蛋白電気泳動検査の結果、被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

尿検査の結果、被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

器官重量測定の結果、雌雄の 600 mg/kg 群で肝臓実重量および相対重量の高値が、雌雄の 200 mg/kg 群では肝臓相対重量の高値が認められた。また、雌雄の 600 mg/kg 群では胸腺実重量および相対重量の低値が認められた。いずれの変化も回復が認められた。

病理学検査の結果、被験物質投与によると思われる病変として、剖検所見で肝臓の肥大が雌の 600 mg/kg 群に認められ、組織所見において、肝細胞の肥大（小葉中心性）が 200 および 600 mg/kg 群、肝細胞の変性が雌雄の 600 mg/kg 群、クッパー細胞動員が雄の 600 mg/kg 群に観察された。肝臓の病変は回復期間終了時の剖検および組織所見では認められなかった。

以上の結果、200 mg/kg 群で観察された流涎、肝臓相対重量の高値および肝細胞の肥大（小葉中心性）がみられないことから、無影響量は雌雄とも 60 mg/kg/day と判断された。

2. 表題

ジクミルパーオキシサイドのラットを用いる 28 日間の反復投与毒性試験

3. 試験目的

ジクミルパーオキシサイドの安全性を評価するために，ラットを用いる 28 日間の反復投与毒性試験を実施した．

10. 被験物質

被験物質に関する情報を以下に示した。被験物質の品質試験成績書は『Reference data 1』に示した。

10.1. 被験物質名

ジクミルパーオキサイド

10.2. CAS No.

80-43-3

10.3. ロット番号**10.4. 純度**

99.9wt%

10.5. 提供元**10.6. 保管条件**

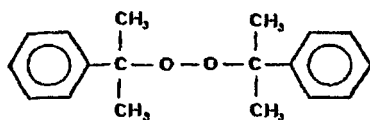
室温 (30℃以下)

10.7. 保管場所

安評センター被験物質保管庫

10.8. 化学名

Dicmlyl peroxide

10.9. 化学構造**10.10. 分子式**

$C_{18}H_{22}O_2$

10.11. 分子量

270.38

10.12. 性状

白色固体

10.13.融点

38～40℃

10.14.溶解性

水：不溶

DMSO：易溶

アセトン：易溶

10.15.安定性

熱に対して安定

10.16.取り扱い上の注意

曝露防止のために長袖の作業衣，保護手袋，防護マスク，保護眼鏡を着用して作業を行った。

10.17.安定性分析

製造元に返却した被験物質について，製造元で分析を行い，安定であったことを確認した。

10.18.被験物質保管および残余被験物質の処理

投与終了後，約 2 g を安評センターに保管し，残りは製造元に返却した。

11. 試験材料および方法

11.1. 供試動物

供試したラット CD(SD)IGS[SPF]系は日本チャールス・リバー株式会社(神奈川県横浜市) から平成 11 年 5 月 24 日に 4 週齢で雌雄各 42 匹, 計 84 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 11 年 6 月 2 日に 6 週齢で投与を開始した。動物はあらかじめ体重によって層別化し, 無作為抽出法により各試験群を構成するように群分けした。余剰動物は炭酸ガスにより安楽死させた。

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

投与開始時の体重は雄で 128~148 g, 雌で 112~126 g であった。

11.2. 動物種および系統選択理由

反復投与試験に繁用されている動物種の一つであるラットを選択した。系統は背景データの保有量, 既知化学物質に対する感受性, 遺伝的安定性を考慮して選んだ。

11.3. 飼育管理

11.3.1. 飼育環境

動物はバリアシステムの 122 号飼育室 (W4.2×D8.9×H2.5 m, 93.5 m³) で飼育し, 環境調節の基準値は温度 23±3℃ (実測値: 23.0~24.4℃), 相対湿度 55±20% (実測値: 51~67%), 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 (W674.2×D60.0×H175.5 cm) を使用し, アルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ (W20.0×D28.2×H18.0 cm, 飼育ケージ・スペース 10152 cm³) に動物を 1 匹ずつ収容し飼料と水を自由に摂取させた。

飼育ケージは隔週 1 回, 給餌器は週 1 回取り換えた。

なお, 動物の馴化期間を含め, 投与期間中, 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。

11.3.2. 飼料

動物に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) を飼育期間中, 自由に摂取させた。使用した飼料の夾雑物の分析を, 3 カ月に 1 回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）に依頼し実施した結果，EPA の許容基準内であることを確認した．その結果を『Reference data 2』に示した．

11.3.3. 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 3 カ月に 1 回株式会社 エコプロ・リサーチ（静岡県清水市）で行い，水道水の許容基準内であることを確認した．

その結果を『Reference data 3』に示した．

11.4. 試験群の構成および用量設定理由

試験群の構成を下記に示した．

用量は 0, 60, 200 および 600 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，対照群および最高用量群に雌雄各 5 匹，計 60 匹を使用した．

性	試験群	動物数	用量 (mg/kg)	投与期間終了時 計画解剖 動物番号	回復期間終了時 計画解剖 動物番号
雄	1	10	0*	1001～1005	1006～1010
	2	5	60	1101～1105	—
	3	5	200	1201～1205	—
	4	10	600	1301～1305	1306～1310
雌	1	10	0*	2001～2005	2006～2010
	2	5	60	2101～2105	—
	3	5	200	2201～2205	—
	4	10	600	2301～2305	2306～2310

*媒体（コーンオイル）のみを投与した．

[用量設定理由]

投与用量設定のための 2 週間反復投与試験を 0, 100, 300 および 1000 mg/kg の 4 用量で実施した結果，1000 mg/kg 群で雌雄とも 2 例が死亡した．一般状態の変化では雌雄の 1000 mg/kg 群で流涎および瘦削が観察された．器官重量測定の結果，雌雄の 300 mg/kg 以上の群で肝臓実重量および相対重量の高値が認められた．従って，28 日間反復投与毒性試験の最高用量を 600 mg/kg とし，以下公比約 3 で除し，中用量を 200 mg/kg，低用量を 60 mg/kg と設定した．

11.5. 投与経路選択理由および投与方法

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

11.6. 投与液の調製

被験物質を濃度が 1.2, 4.0 および 12.0w/v% となるようにコーンオイル(ナカライテスク株式会社, 京都府京都市: Lot No. V9G1846) に懸濁し、必要量を調製した。

コーンオイル中のジクミルパーオキサイドは、冷蔵庫保管条件下で 7 日間安定であることから (試験番号 4207 で実施), 投与液の調製は毎週 1 回実施し、投与まで冷蔵庫に保存した。

11.7. 投与期間

投与期間は、雌雄ともに 28 日間とし、投与期間終了後 0 および 600 mg/kg 群については 14 日間の回復試験を実施した。

11.8. 投与液中の被験物質の濃度分析

すべての試験群の投与液について適切に調製されていることを確認するため、初回および最終調製時に各投与液の一部 (約 8 mL) を分取し、被験物質濃度を測定した。その結果、初回調製時は設定濃度の 98.7~102.1%, 最終調製時は 95.4~96.8% であり、適切に調製されていることが確認された。なお、濃度分析の方法および結果は『Reference data 4』に示した。

12. 観察，測定および検査

12.1. 一般状態の観察

全動物を投与期間は毎日3回（投与前，投与後1および5時間），回復期間は毎日2回（午前および午後）観察し，中毒症状の有無，行動異常を記録した。

12.2. 体重

体重は全動物について，投与開始から回復期間終了まで毎週1回測定した。測定は電子天秤（PM3000；メトラー・トレド社，スイス）を用いて測定し，記録した。

12.3. 摂餌量

摂餌量は全動物について，毎週1回給餌した残量を電子天秤（PM3000）を用いて測定し，記録した。

摂餌量（g/week）および飼料効率（%）はコンピュータで算出した。

12.4. 臨床検査

検査は投与期間終了時および回復期間終了時に計画解剖予定の全動物について実施した。採血するに当たり，動物は約16時間絶食させた。動物をエーテルで麻酔後開腹し，腹部大動脈から採血した。

12.4.1. 血液学検査

抗凝固剤（EDTA-2K）入り採血管インセパック-E（積水化学工業株式会社，大阪市北区）に血液を採取し，総合血液学検査装置 THMS H-1E（マイルス社，米国）で下記の項目を測定した。

ヘマトクリット値	(HCT)	RBC, MCV より算出
ヘモグロビン量	(HGB)	シアンメトヘモグロビン法
赤血球数	(RBC)	暗視野板法
平均赤血球容積	(MCV)	暗視野板法
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
白血球数	(WBC)	フローサイトメトリー法
白血球百分率		フローサイトメトリー法

白血球百分率は上述の機器で測定したが，測定後の残りの血液を用いて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 (Reticulocyte) 率算定のため抗凝固剤 (EDTA-2K) 添加血液をニューメチレンブルーで染色後、血液塗抹標本を作製した。なお、血液学検査で貧血傾向が認められなかったため、鏡検は行わなかった。

12.4.2. 血液凝固能検査

抗凝固剤 (3.13%クエン酸ナトリウム水溶液) 入り採血管に血液を採取した後、3000 r.p.m.で13分間遠心分離して得た血漿を検査に用いた。血液凝固測定装置 KC-40 (アメルング社, ドイツ) で下記の項目を測定した。

プロトロンビン時間	(PT)	Quick1 段法
活性化部分トロンボ	(APTT)	クロット法
プラスチン時間		
フィブリノーゲン量	(Fibrinogen)	トロンビン時間法

12.4.3. 血液生化学検査

採血管に血液を採取した後、3000 r.p.m.で7分間遠心分離して得た血清を検査に用いた。多項目生化学自動分析装置日立 7170 (株日立製作所, 東京都千代田区) および電解質測定装置 EA06R (株エイアンドティー, 東京都日野市) で下記の項目を測定した。なお、蛋白電気泳動による A/G を採用したため、血液生化学検査では A/G の算出は行わなかった。

総蛋白	(T.protein)	Biuret 法
アルブミン	(Albumin)	BCG 法
血糖	(Glucose)	HK-G-6-PDH 法
中性脂肪	(Triglyceride)	GK-GPO 遊離グリセロール消去法
総コレステロール	(T.cholesterol)	コレステロールオキシダーゼ ESET 法
尿素窒素	(BUN)	ウレアーゼ GLDH 法
クレアチニン	(Creatinine)	酵素法
総ビリルビン	(T.bilirubin)	バナジン酸酸化法
アスパラギン酸アミノ	(AST)	酵素-UV 法 (JSCC 準拠)
トランスフェラーゼ		
アラニンアミノトラン	(ALT)	酵素-UV 法 (JSCC 準拠)
スフェラーゼ		
γ-グルタミルトラン	(Gamma-GTP)	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4NA 基質法 (JSCC 準拠)
スベプチターゼ		
アルカリホスファター	(ALP)	P-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 準拠)
ゼ		
カルシウム	(Calcium)	MXB 法
無機リン	(I.phosphorus)	PNP-XDH 法
ナトリウム*	(Sodium)	イオン選択電極法

カリウム [#]	(Potassium)	イオン選択電極法
塩素 [#]	(Chloride)	イオン選択電極法

[#]印の項目は EA06R で、他の項目は日立 7170 で測定した。

12.4.4. 蛋白電気泳動検査

全自動電気泳動分析装置エパライザ（ヘレナ研究所，埼玉県浦和市）を用い，蛋白電気泳動検査を行った．タイタンⅢセルロースアセテイト膜を支持体として血液生化学検査に用いた血清を電気泳動し，泳動終了後ボンソーS 溶液で染色後，同装置のデンストメーターを用いて各分画の比率を測定するとともに A/G を算出した．

12.4.5. 尿検査

給餌給水の条件下で採尿ケージを用いて 3 時間尿（午前 10 時から午後 1 時まで）および 24 時間尿（午前 10 時から翌日午前 10 時まで）を採取した．

3 時間尿を用いて次の項目を検査した．尿が採取できなかった個体については放尿時の尿を用いた．N-マルティスティックス SG（バイエル・三共株式会社，東京都中央区）を用い，尿分析装置 CLINITEK 500（バイエル社，米国）で判定した．

pH	(pH)
潜血	(Occult blood)
ケトン体	(Ketones)
糖	(Glucose)
蛋白	(Protein)
ビリルビン	(Bilirubin)
ウロビリノーゲン	(Urobilinogen)

24 時間尿を用いて次の項目を検査した．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）で測定した．

尿を 1500 r.p.m. で 5 分間遠心し，残渣を用いてステルンハイマー変法による染色を施し，尿沈渣について鏡検した．

尿量	(Volume)
色調	(Color)
尿比重	(Specific gravity)
尿沈渣	

12.5. 病理学検査

病理解剖は投与期間終了時および回復期間終了時の全生存動物をエーテル麻酔し、放血致死させ実施した。解剖では動物の体表、体腔および諸器官について観察した。観察された肉眼的異常（部位、大きさ、硬さなどを）はすべて記録した。

器官重量は電子天秤 PE160（メトラー・トレド社、スイス）を用いて脳、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巣、精巣上体および卵巣について測定した。器官重量／体重比（相対重量）は投与 28 日または回復 14 日の測定体重および器官重量から算出した（絶対重量／体重×100）。また、脳（大脳、小脳、橋を含む）、脊髄、下垂体、眼球、唾液腺（顎下腺、舌下腺）、甲状腺、上皮小体、心臓、胸腺、肺（注入固定、気管支を含む）、気管、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃、小腸（パイエル氏板を含む）、大腸、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、膣、膀胱、末梢神経（坐骨神経）、リンパ節（下顎リンパ節、腸間膜リンパ節）、骨髓（大腿骨）、大動脈、皮膚および肉眼観察で変化が認められた器官および組織は十分な量の 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。但し、精巣および精巣上体はブアン液で前固定した後、10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。

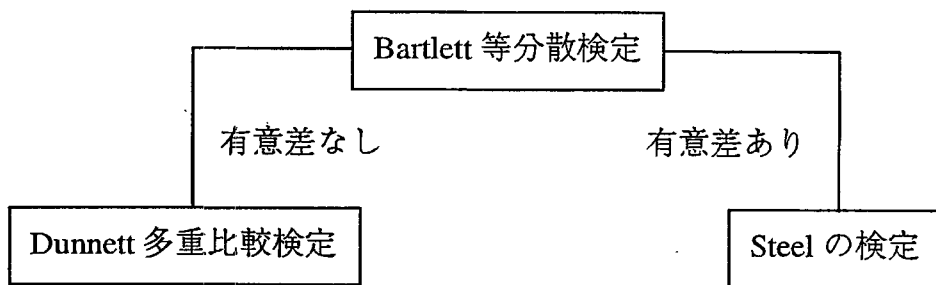
病理組織学的検査は固定した器官・組織のうち、投与終了時に解剖した対照群および高用量群の胸腺、心臓、胃、小腸、大腸、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、子宮、卵巣、骨髓（大腿骨）について実施した。器官重量、肉眼観察、組織学検査の結果、肝臓に変化が認められたため、他の用量群および回復群の肝臓についても組織学検査を行った。組織標本の作製は株式会社組織科学研究所（東京都青梅市）に依頼し、常法に従ってパラフィン包埋、薄切後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。鏡検は安評センターで実施し、病変の種類および程度を含む各所見について記録した。

12.6. データ記録および統計解析

本試験の諸データはコンピュータ・システムを用いて記録し、統計解析した。

各試験群の体重、摂餌量、飼料効率、血液学検査値、血液凝固能検査値、血液生化学検査値、蛋白電気泳動検査、尿検査値（尿量および比重）、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 Dunnett の多重比較検定^{1), 2)}で対照群と各投与群間の有意差を検定した。Bartlett の等分散検定で不等分散の場合は Steel の検定³⁾で対照群と各投与群間の有意差を検定した。

上記定量値の有意水準は 5 および 1% の両側検定で実施した。



また、生存率および病理学検査結果の検定は Fisher の確率計算法を用いた。

13. 試験結果

13.1. 死亡率

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

投与期間を通して、雌雄いずれの群にも死亡例は認められなかった。

回復期間中には、雌雄とも対照群および 600 mg/kg 群で死亡例は認められなかった。

13.2. 一般状態の観察

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

投与期間中に下顎を濡らす程度の流涎が雌雄の 200 mg/kg 群で全例に、600 mg/kg 群で 10 例中 9 例に観察された。なお、回復期間には回復が認められた。

13.3. 体重

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

雄では、対照群に比較して 600 mg/kg 群で投与 2 週から低値が認められ、投与終了時の平均体重も対照群に比較して 12.1% 減少した。投与 4 週間の体重増加量も低値を示した。

雌では、対照群に比較して 600 mg/kg 群で投与 2 および 3 週に低値を示し、投与 4 週間の体重増加量も低値を示した。

回復期間では回復がみられ、対照群に比較して雄の 600 mg/kg 群で体重増加量が高値を示した。

13.4. 摂餌量

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

雌では、対照群に比較して 200 mg/kg 群で投与 2 週に高値を示したが継続性のない変化であった。

回復期間においては対照群に比較して雌雄とも 600 mg/kg 群で差が認められなかった。

13.5. 飼料効率

飼料効率を Table 5 および Appendix 4 に示した。

雄では、対照群に比較して 600 mg/kg 群で投与 3 および 4 週に低値を示し、投与 4 週間の平均飼料効率も低値を示した。

雌では、対照群に比較して 600 mg/kg 群で投与 2 週に低値を示した。なお、投与 4 週間の平均飼料効率では 200 および 600 mg/kg 群で低値を示した。

回復期間では回復がみられ、対照群に比較して雄の 600 mg/kg 群で回復 2

週に高値を示し、2週間の平均飼料効率も高値を示した。

13.6. 血液学検査

血液学検査結果を Table 6 および Appendix 5 に示した。

投与期間終了時：雄では、対照群に比較して 200 および 600 mg/kg 群で好中球比率が高値を示した。その他、600 mg/kg 群では MCH およびリンパ球比率の低値が認められたが、軽微な変化であった。雌では、対照群に比較して 200 および 600 mg/kg 群でヘマトクリット値が、600 mg/kg 群ではヘモグロビン量が低値を示した。その他、600 mg/kg 群でリンパ球比率が低値を示したが、軽微な変化であった。

回復期間終了時：雄では、対照群と比較して 600 mg/kg 群でヘマトクリット値が僅かな低値を示した。雌では、対照群と比較して 600 mg/kg 群で MCHC が僅かな低値を示した。雌雄いずれとも軽微な変化であった。

13.7. 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。

投与期間終了時：雄では、対照群と比較して 600 mg/kg 群で APTT が延長を示した。

回復期間終了時：雌では、対照群に比較して 600 mg/kg 群で PT が短縮を示したが、軽微な変化であった。

13.8. 血液生化学検査

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

投与期間終了時：雄では、対照群に比較して 200 および 600 mg/kg 群で総コレステロールが低値を示した。600 mg/kg 群では ALT および γ -GTP が高値を示した。その他、60 および 600 mg/kg 群で AST が僅かに低値を示し、200 mg/kg 群では BUN が高値を示したが、軽微な変化あるいは用量に対応しない変化であった。雌では、対照群に比較して 60, 200 および 600 mg/kg 群でカルシウムが高値を示した。200 および 600 mg/kg 群では総蛋白が高値を示した。600 mg/kg 群ではアルブミンおよび γ -GTP が高値を示した。

回復期間終了時：雄では、対照群に比較して 600 mg/kg 群で ALT が高値を示した。雌では、対照群に比較して 600 mg/kg 群で総コレステロール、総ビリルビンおよびカルシウムが高値を示した。しかし、雌雄のいずれも軽微な変化であった。

13.9. 蛋白電気泳動検査

蛋白電気泳動検査結果を Table 9 および Appendix 8 に示した

投与期間終了時：雄では，対照群に比較して 600 mg/kg 群で α -1 グロブリン比率が低値， β グロブリン比率が高値を示した。

回復期間終了時：雌では，対照群に比較して 600 mg/kg 群で β グロブリン比率が低値を示した。しかし，投与終了時の結果においてみられなかった変化であった。

13.10. 尿検査

尿検査結果を Table 10 および Appendix 9 に示した。

投与期間終了時：雄では，200 mg/kg 群でビリルビン 2+動物が 5 例中 5 例，600 mg/kg 群で 2+動物が 2 例，3+動物が 1 例認められた。雌では 200 mg/kg 群で 2+動物が 5 例中 1 例，3+動物が 2 例，600 mg/kg 群で 2+動物が 5 例中 3 例，3+動物が 1 例それぞれ認められた。

回復期間終了時：雌雄とも，対照群に比較して 600 mg/kg 群では差が認められなかった。

13.11. 器官重量

器官重量を Table 11 および Appendix 10 に示した。

投与期間終了時：雌雄とも，対照群に比較して 600 mg/kg 群で肝臓実重量が高値を示し，胸腺実重量が低値を示した。

回復期間終了時：雌では，対照群に比較して 600 mg/kg 群で脾臓実重量が低値を示したが，軽微な変化であった。

13.12. 器官重量／体重比

器官重量／体重比（相対重量）を Table 12 および Appendix 11 に示した。

投与期間終了時：対照群に比較して雌雄の 200 および 600 mg/kg 群で肝臓相対重量が高値を示した。また，雌雄の 600 mg/kg 群で胸腺相対重量が低値を示した。雄の 600 mg/kg 群および雌の 200 mg/kg 群で腎臓相対重量が高値を示した。

回復期間終了時：雌では，対照群に比較して 600 mg/kg 群で肝臓相対重量が高値を示した。しかし，投与終了時に比較すると軽微であり，この群の回復が認められた。

13.13. 病理学検査

剖検所見を Table 13 および Appendix 12 に，組織所見を Table 14～16 および Appendix 13, 14 に示した。

13.13.1. 剖検所見

投与期間終了時：600 mg/kg 群のみに発生した所見として、肝臓の肥大が雌 2 例に観察された。その他、肝臓の白色斑／区域、腎臓の嚢胞、子宮の内腔拡張、下垂体の嚢胞が少数例または単発性の病変として観察された。いずれの所見も統計学的に有意な差は認められなかった。

回復期間終了時：投与期間終了時に観察された肝臓の肥大は認められなかった。その他、腎臓の瘢痕、子宮の内腔拡張が単発性の病変として観察された。いずれの所見も統計学的に有意な差は認められなかった。

13.13.2 組織所見

投与期間終了時：組織所見では、対照群に比較して被験物質投与群において統計学的に有意に増加した病変として、肝細胞の肥大（小葉中心性）（写真 2, 3）が雄の 200 mg/kg 群で 1 例、600 mg/kg 群で全例（ $P \leq 0.01$ ）、雌の 200 mg/kg 群で 2 例、600 mg/kg 群で全例（ $P \leq 0.01$ ）に認められた。対照群に比較して被験物質投与群に多く発生した所見として、肝細胞の変性（写真 3）が 600 mg/kg 群で雄の 3 例、雌の 1 例に認められ、クッパー細胞動員（写真 3）も肝細胞の変性の認められた雄の 600 mg/kg 群の 1 例について見られた。また、発生率の上から、対照群と 600 mg/kg 群との間に明らかな差の示されなかった所見として雌雄で肝細胞の脂肪化、小肉芽腫、雄で腎臓の尿細管好塩基化、硝子滴変性が観察された。その他に観察された所見は散発性または単発性のものであった。

回復期間終了時：投与終了時に観察された肝細胞の肥大（小葉中心性）、変性およびクッパー細胞動員は認められなかった。発生率の上から、対照群と 600 mg/kg 群との間に明かな差の示されなかった所見として雌雄で肝細胞の小肉芽腫および脂肪化が観察された。その他に観察された所見は散発性または単発性のものであった。いずれの所見も統計学的に有意な差は認められなかった。

14. 考察および結論

投与期間および回復期間を通して対照群を含む各投与群で死亡例は認められなかった。

一般状態の変化では、投与期間中に雌雄の 200 および 600 mg/kg 群で流涎認められ被験物質投与の影響と考えられた。

体重では雌雄の 600 mg/kg 群で投与期間中低値を示した週がみられ、投与 4 週間の体重増加量も低値を示し、この群での体重増加抑制が認められた。なお、回復期間においては順調な体重増加が認められ、雄では体重増加量が有意な高値を示した。

摂餌量は、雌雄とも各投与群で投与期間中に継続性のある変化は認められなかった。飼料効率では雌雄の 600 mg/kg 群および雌の 200 mg/kg 群で投与 4 週間の平均飼料効率に低値が認められた。この変化は回復期間中には回復が認められた。

血液学検査の結果、雄では 200 および 600 mg/kg 群で好中球比率が高値を示したが、白血球数の高値が認められないことから、毒性学的に意義のない変化と考えられた。雌の 200 および 600 mg/kg 群ではヘマトクリット値が、600 mg/kg 群ではヘモグロビン量がそれぞれ統計学的に低値を示したが、対照群の値が背景値 [ヘマトクリット値は $43.5 \pm 2.0\%$ ($n=60$) であり、ヘモグロビン量が 14.9 ± 0.6 g/dL ($n=60$)] と比較して、高値であったことによると考えられた。

血液凝固能検査では雄の 600 mg/kg 群で APTT が延長を示し、被験物質投与による変化と考えられた。

血液生化学検査の結果、雌雄の 600 mg/kg 群で γ -GTP が高値を示し、さらに、雄の 600 mg/kg 群で認められた ALT の高値および総コレステロールの低値、200 mg/kg 群の総コレステロールの低値をも含めて被験物質の肝臓への影響が示唆された。回復期間終了時には、雄の 600 mg/kg で ALT の高値が認められたが、投与終了時の結果と比較すると上昇の程度は僅かであり、これらの変化は回復期間中に回復したと考えられた。雌の 200 および 600 mg/kg 群で総蛋白の高値や雄の 600 mg/kg 群でアルブミンの高値が認められたため、蛋白電気泳動検査を行った。しかし、雌雄の各投与

群の A/G については対照群と比較して変化は認められなかったことから、被験物質投与の影響とは考えられなかった。雌の各投与群のカルシウムが高値を示したが、発現の機序については不明であった。

尿検査の結果、雌雄の 200 および 600 mg/kg 群でビリルビン 2+ および 3+ 動物が観察されたが、血液中のビリルビン濃度は高値を示していないことから毒性学的に意義のない変化と考えられた。

器官重量測定の結果、雌雄の 600 mg/kg 群で肝臓実重量および相対重量および雌の 200 mg/kg 群では肝臓相対重量が高値を示した。それぞれ後述する肝臓肥大および肝細胞肥大の病理組織学的変化に対応した変化であると考えられた。雌雄の 600 mg/kg 群では胸腺実重量および相対重量が低値を示し、被験物質の大量投与による 2 次的な変化と考えられた。なお、これらの変化は回復期間に回復が認められた。

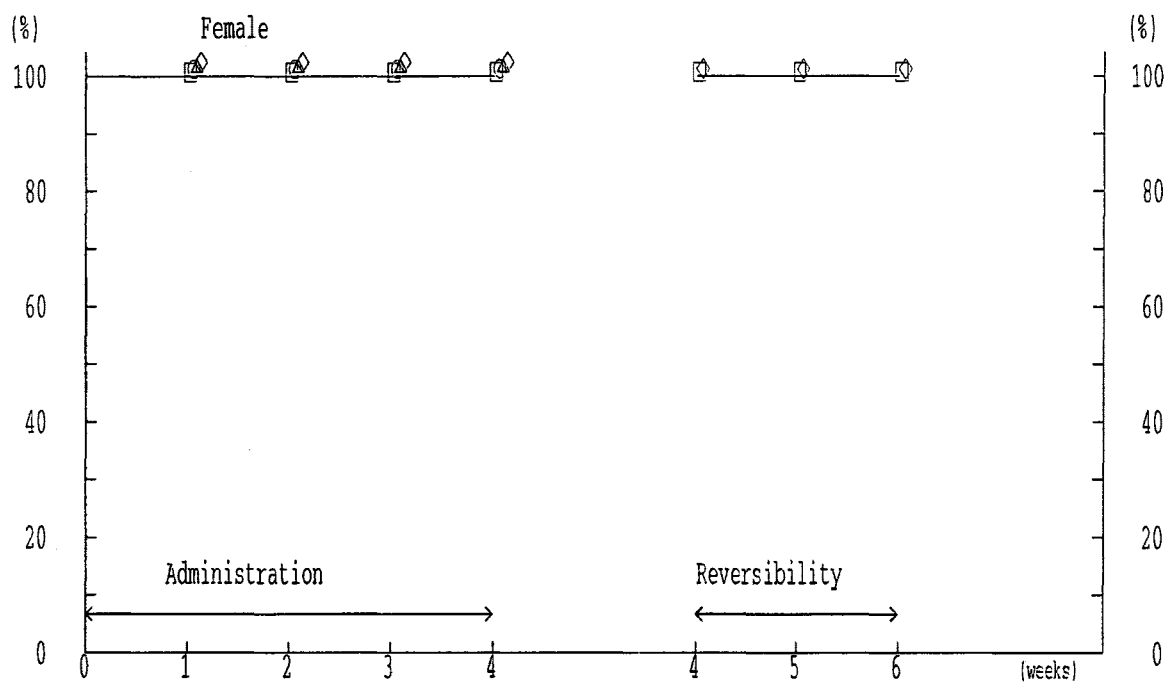
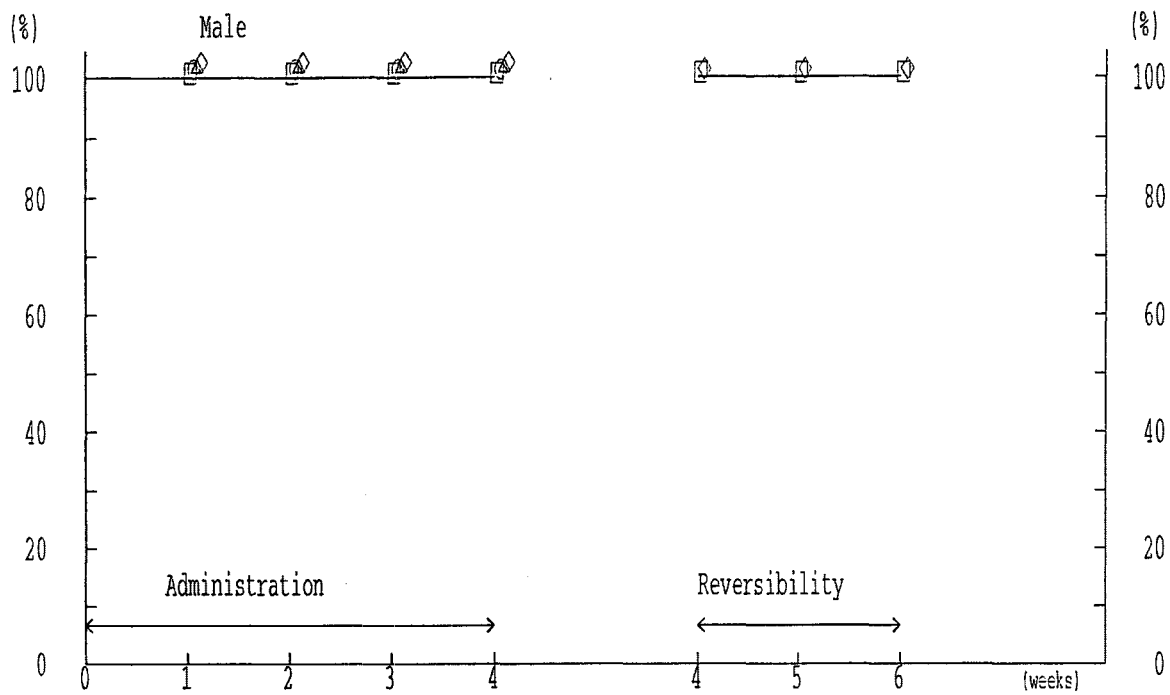
病理学検査の結果、被験物質投与によると思われる病変が肝臓に観察された。剖検所見では肝臓の肥大が雌の 200 mg/kg 群、組織所見では肝細胞の肥大（小葉中心性）が雌雄の 200 および 600 mg/kg 群、肝細胞の変性が雌雄の 600 mg/kg 群、クッパー細胞動員が雄の 600 mg/kg 群に観察され、いずれも被験物質の肝臓に対する影響が示唆された。なお、本病変は回復群においては観察されなかったことから、可逆性の変化と考えられた。器官重量で胸腺の実重量と相対重量の低下が見られたが、組織学的に異常病変は観察されなかった。その他、観察された所見は散発性または単発性の発生であり、明らかな用量に対応した変化でないことから、自然発生病変と考えられた。

以上の結果、200 mg/kg 群で観察された流涎、肝臓相対重量の高値および肝細胞の肥大（小葉中心性）がみられないことから、無影響量は雌雄とも 60 mg/kg/day と判断された。

15. 参考文献

- 1) 佐野正樹, 岡山佳弘 : 医薬安全性研究会会報 32, 21-44 (1990)
- 2) Yoshida, M. : J. Jap. Soc. Comp. Stat. 1, 111-122 (1988)
- 3) 倍味繁, 稲葉太一 : 医薬安全性研究会会報, 40,33-36(1994)

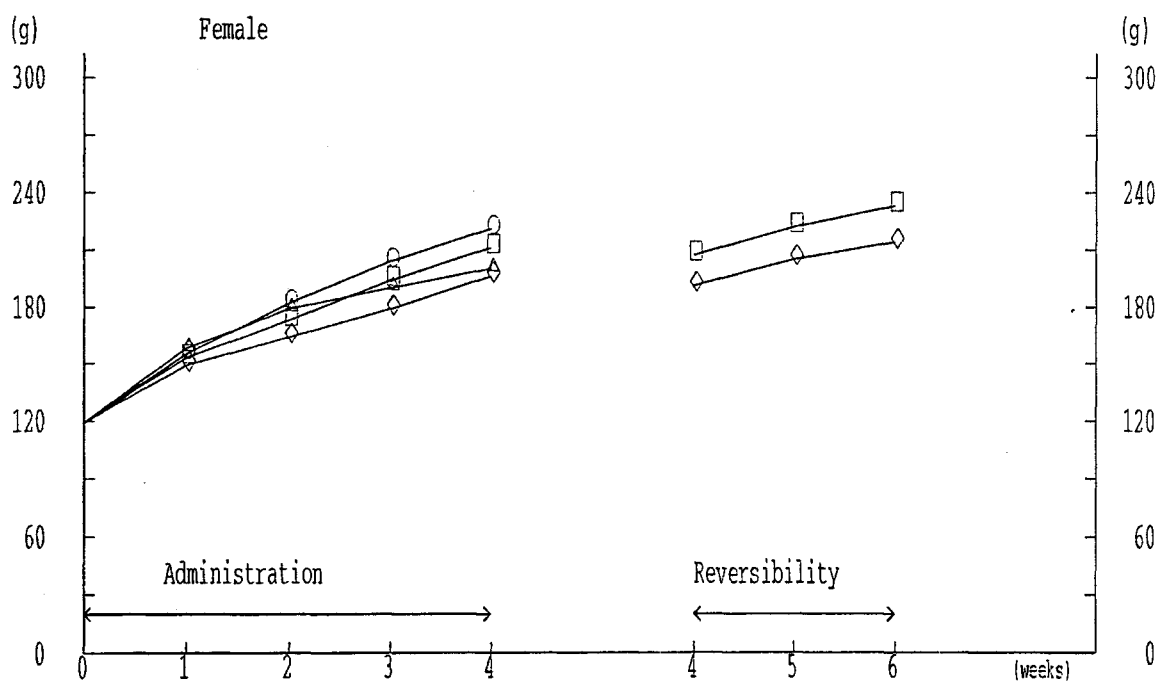
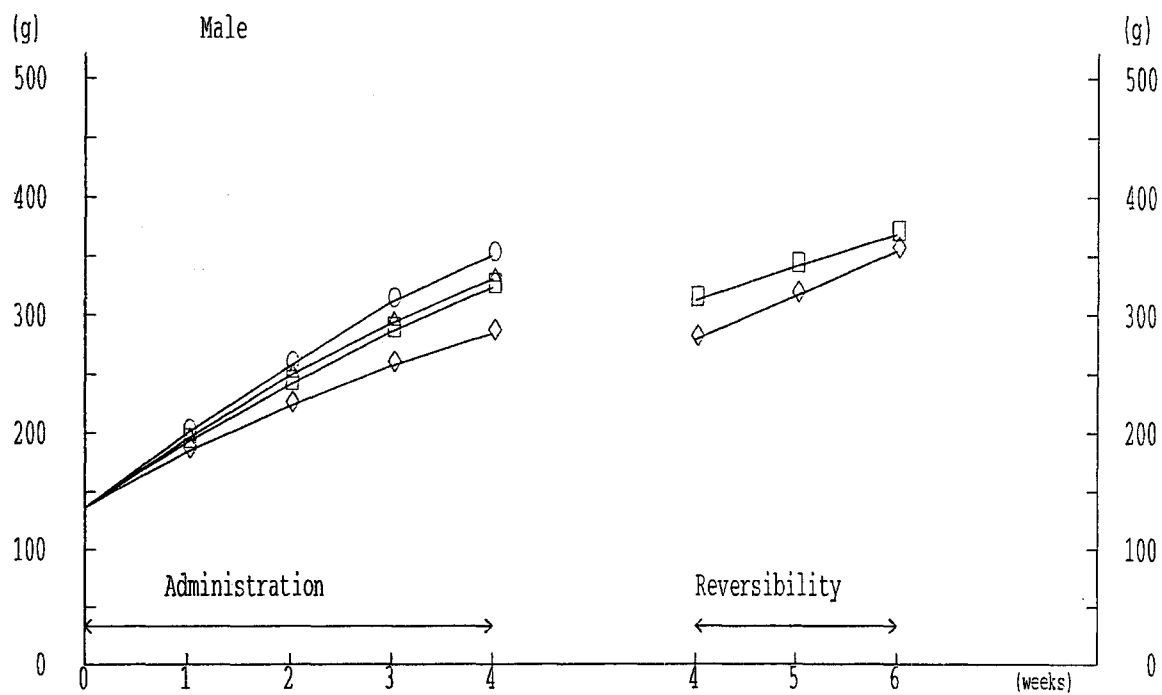
F i g u r e s



Exp. No. 4208(115-126)

Dose level	(mg/kg)
□	0
▤	60
▥	200
◇	600

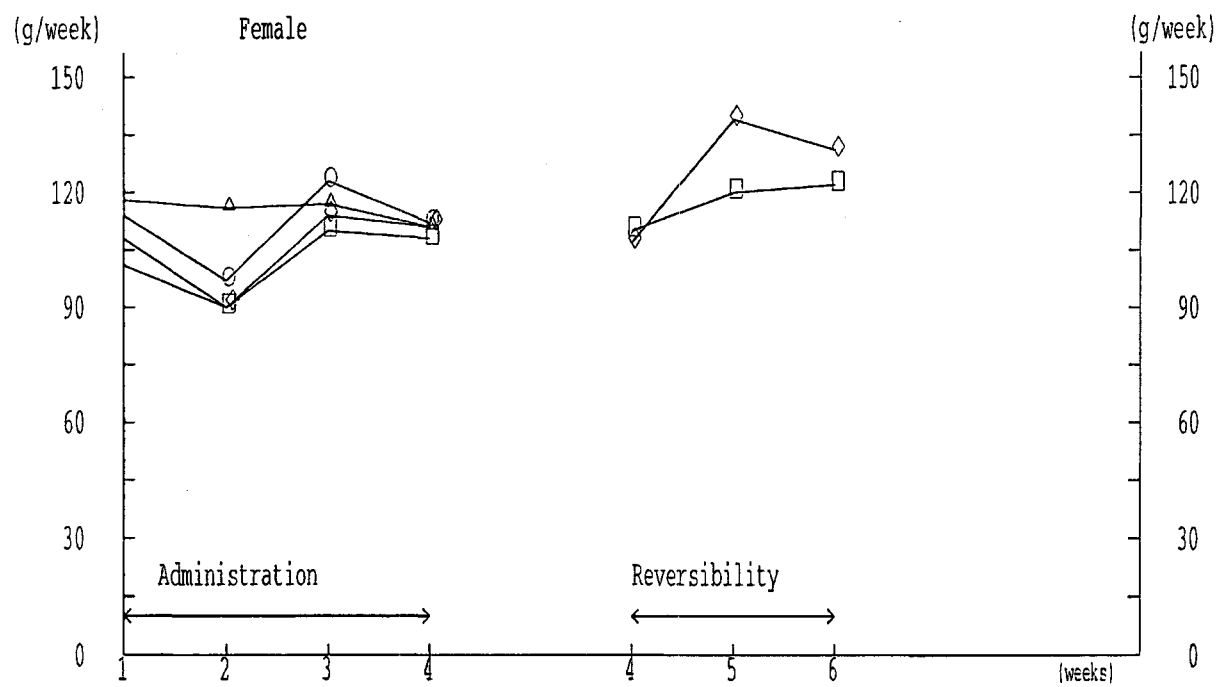
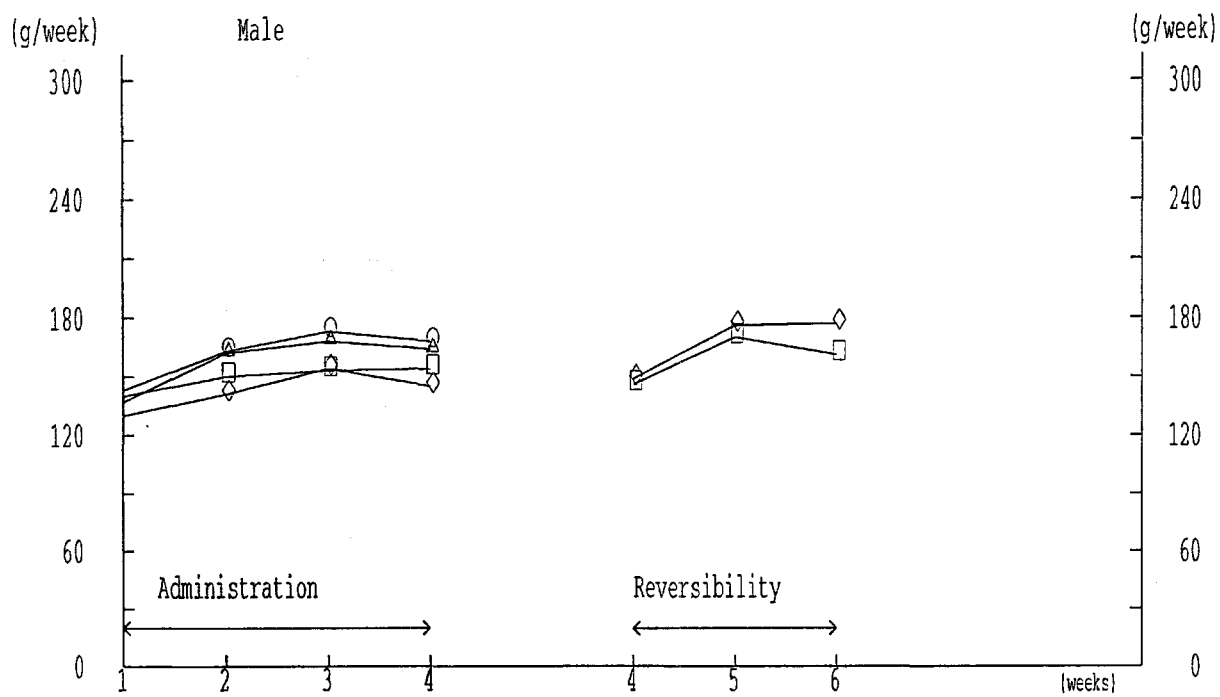
Figure 1. Survival ratio



Exp. No. 4208(115-126)

Dose level	(mg/kg)
□	0
○	60
△	200
◇	600

Figure 2. Body weight



Exp. No. 4208 (115-126)

Dose level (mg/kg)

□	0
○	60
△	200
◇	600

Figure 3. Food consumption

T a b l e s

Table 1. Survival and mortality

Exp. No. 4208 (115-126)

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
	60	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	200	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	600	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
Female	0	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	60	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	200	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	600	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0

Number surviving / Number per group.

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

Table 1. -continued Survival and mortality

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment			Mortality (%)
		4	5	6	
Male	0	5/5	5/5	5/5	0.0
	600	5/5	5/5	5/5	0.0
Female	0	5/5	5/5	5/5	0.0
	600	5/5	5/5	5/5	0.0

Number surviving / Number per group.

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

Table 2. Clinical observation

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex : Male

Findings of clinical observation	Dose level (mg/kg)	Days of experiment														Total (1→14)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
normal/number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	200	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	3/5	4/5	4/5	3/5	2
	600	10/10	10/10	9/10	10/10	9/10	8/10	7/10	8/10	5/10	8/10	5/10	7/10	5/10	5/10	2
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	2	3
	600	0	0	1	0	1	2	3	2	5	2	5	3	5	5	8

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex : Female

Findings of clinical observation	Dose level (mg/kg)	Days of experiment														Total (1→14)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
normal/number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	200	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	4/5	5/5	2/5	4/5	4/5	2
	600	10/10	10/10	9/10	8/10	10/10	6/10	4/10	6/10	2/10	7/10	5/10	4/10	1/10	3/10	1
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1	1	2	3
	600	0	0	1	2	0	4	6	4	8	3	5	6	9	7	9

Table 2. Clinical observation

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex : Male

Findings of clinical observation	Dose level (mg/kg)	Days of experiment														Total (15→28)
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
normal/number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	200	5/5	5/5	2/5	2/5	3/5	3/5	2/5	2/5	2/5	3/5	3/5	3/5	2/5	3/5	0
	600	9/10	6/10	5/10	7/10	3/10	7/10	6/10	4/10	10/10	4/10	5/10	6/10	7/10	6/10	1
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	3	3	2	2	3	3	3	2	2	2	3	2	5
	600	1	4	5	3	7	3	4	6	0	6	5	4	3	4	9

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex : Female

Findings of clinical observation	Dose level (mg/kg)	Days of experiment														Total (15→28)
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
normal/number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	60	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	200	4/5	4/5	4/5	3/5	3/5	4/5	3/5	2/5	2/5	1/5	4/5	5/5	3/5	3/5	1
	600	5/10	2/10	3/10	3/10	6/10	2/10	6/10	5/10	4/10	3/10	6/10	5/10	6/10	4/10	1
salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	1	1	1	2	2	1	2	3	3	4	1	0	2	2	4
	600	5	8	7	7	4	8	4	5	6	7	4	5	4	6	9

Table 2. Clinical observation

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex : Male

Findings of clinical observation	Dose level (mg/kg)	Days of experiment														Total (29→42)
		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
normal/number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	600	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex : Female

Findings of clinical observation	Dose level (mg/kg)	Days of experiment														Total (29→42)
		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	
normal/number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	600	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10

Table 3. Body weight

Exp. No. 4208 (115-126)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 0	1	2	3	4
Male	0	136 ± 5	192 ± 10	241 ± 16	286 ± 25	323 ± 27
	60	136 ± 3	200 ± 9	257 ± 11	311 ± 19	350 ± 21
	200	136 ± 5	195 ± 4	249 ± 12	293 ± 18	330 ± 25
	600	136 ± 6	184 ± 10	223 ± 14*	257 ± 15**	284 ± 21**
Female	0	119 ± 5	153 ± 7	173 ± 6N	194 ± 12	211 ± 13
	60	119 ± 3	155 ± 7	182 ± 12	204 ± 16	221 ± 12
	200	119 ± 3	158 ± 9	179 ± 18	190 ± 15	200 ± 18
	600	119 ± 4	149 ± 5	164 ± 7*	179 ± 7*	196 ± 12

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 4208 (115-126)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Gain (0 → 4)
Male	0	187 ± 24
	60	215 ± 20
	200	194 ± 29
	600	148 ± 22**
Female	0	92 ± 12
	60	102 ± 10
	200	81 ± 17
	600	77 ± 11*

Mean ± S.D.

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

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 4208 (115-126)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 4	5	6	Gain (4 → 6)
Male	0	312 ± 32	341 ± 35	368 ± 38	56 ± 8
	600	279 ± 28	316 ± 28	354 ± 30	75 ± 6**
Female	0	207 ± 13	222 ± 17	233 ± 18	26 ± 13
	600	191 ± 12	205 ± 13	214 ± 12	23 ± 12

Mean ± S.D.

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

Table 4. Food consumption

Exp. No. 4208 (115-126)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Total (0 → 4)
Male	0	140 ± 11	150 ± 19	153 ± 21	154 ± 21	596 ± 69
	60	143 ± 11	163 ± 12	173 ± 14	168 ± 15	647 ± 48
	200	137 ± 5	162 ± 14	168 ± 15	164 ± 18	631 ± 45
	600	130 ± 12	141 ± 9	154 ± 9	145 ± 9	570 ± 28
Female	0	108 ± 8	90 ± 9	110 ± 8	108 ± 11	415 ± 27
	60	114 ± 8	97 ± 11	123 ± 17	112 ± 11	446 ± 41
	200	118 ± 16	116 ± 21**	117 ± 18	111 ± 17	461 ± 59
	600	101 ± 7	90 ± 17	114 ± 7	111 ± 11	416 ± 35

Mean ± S.D.

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

Table 4. -continued Food consumption

Exp. No. 4208 (115-126)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 4	5	6	Total (5 → 6)
Male	0	146 ± 24	170 ± 23	161 ± 16	331 ± 39
	600	149 ± 9	176 ± 10	177 ± 13	353 ± 22
Female	0	110 ± 13	120 ± 15	122 ± 8	242 ± 22
	600	107 ± 9	139 ± 18	131 ± 12	269 ± 27

Mean ± S.D.

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

Table 5. Food efficiency

Exp. No. 4208 (115-126)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Mean (0 → 4)
Male	0	39.9 ± 2.8	32.7 ± 3.0	29.4 ± 4.4	23.9 ± 3.1N	31.3 ± 1.3N
	60	44.8 ± 2.7	35.2 ± 4.8	31.1 ± 4.0	23.3 ± 1.3	33.1 ± 1.3
	200	43.2 ± 5.4	33.4 ± 6.4	26.0 ± 2.8	22.6 ± 2.1	30.7 ± 3.6
	600	36.5 ± 6.1	27.9 ± 4.6	22.4 ± 4.0**	18.1 ± 5.7*	25.9 ± 3.2**
Female	0	31.5 ± 4.6	22.3 ± 4.1	18.8 ± 5.5N	15.5 ± 6.4	22.1 ± 2.2
	60	32.2 ± 5.5	27.7 ± 3.1	17.6 ± 4.8	14.9 ± 6.3	23.0 ± 2.3
	200	33.0 ± 3.1	17.5 ± 6.6	9.1 ± 9.6	9.4 ± 4.2	17.6 ± 2.8**
	600	29.7 ± 5.0	16.1 ± 5.8*	13.7 ± 1.7	14.9 ± 6.0	18.5 ± 2.3**

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 5. -continued Food efficiency

Exp. No. 4208 (115-126)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 4	5	6	Mean (5 → 6)
Male	0	26.2 ± 1.8N	17.4 ± 0.7N	16.4 ± 2.9	16.9 ± 1.7
	600	17.9 ± 8.0*	21.2 ± 3.5	21.2 ± 1.6*	21.3 ± 1.5**
Female	0	16.9 ± 7.3	11.3 ± 5.5	9.2 ± 6.0	10.3 ± 4.9
	600	13.0 ± 7.9	9.2 ± 5.1	7.0 ± 4.4	8.2 ± 3.8

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 6. Hematology

Exp. No. 4208 (115-126)

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	46.5 $\pm$ 0.9	15.5 $\pm$ 0.3	7.82 $\pm$ 0.16	59.5 $\pm$ 1.3	19.9 $\pm$ 0.5	33.5 $\pm$ 0.5
	60	5	46.6 $\pm$ 1.6	15.4 $\pm$ 0.5	7.79 $\pm$ 0.32	59.8 $\pm$ 1.0	19.7 $\pm$ 0.3	32.9 $\pm$ 0.4
	200	5	46.4 $\pm$ 1.1	15.4 $\pm$ 0.3	7.65 $\pm$ 0.30	60.7 $\pm$ 1.6	20.2 $\pm$ 0.5	33.2 $\pm$ 0.7
	600	5	45.8 $\pm$ 1.2	15.0 $\pm$ 0.4	7.96 $\pm$ 0.24	57.5 $\pm$ 1.6	18.9 $\pm$ 0.5**	32.8 $\pm$ 0.6
Female	0	5	47.4 $\pm$ 1.3	16.1 $\pm$ 0.3	8.11 $\pm$ 0.33	58.5 $\pm$ 1.1	19.8 $\pm$ 0.5	33.9 $\pm$ 0.5
	60	5	45.5 $\pm$ 1.4	15.5 $\pm$ 0.4	7.89 $\pm$ 0.19	57.7 $\pm$ 1.4	19.6 $\pm$ 0.3	34.0 $\pm$ 0.3
	200	5	45.3 $\pm$ 1.3*	15.5 $\pm$ 0.5	7.76 $\pm$ 0.22	58.4 $\pm$ 1.9	20.0 $\pm$ 0.6	34.2 $\pm$ 0.4
	600	5	44.6 $\pm$ 1.3**	14.9 $\pm$ 0.4**	7.72 $\pm$ 0.28	57.8 $\pm$ 1.3	19.3 $\pm$ 0.5	33.5 $\pm$ 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. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Differential leukocyte counts (%)			EOSN	BASO	LUC
					NEUT	LYMPH	MONO			
Male	0	5	1181 $\pm$ 108	10.6 $\pm$ 4.9N	8 $\pm$ 2	89 $\pm$ 2	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	60	5	1231 $\pm$ 87	11.3 $\pm$ 3.6	11 $\pm$ 3	84 $\pm$ 3	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
	200	5	1086 $\pm$ 90	7.5 $\pm$ 1.0	13 $\pm$ 3*	85 $\pm$ 3	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
	600	5	1203 $\pm$ 102	10.8 $\pm$ 1.7	14 $\pm$ 3**	83 $\pm$ 4*	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
Female	0	5	1281 $\pm$ 119	7.6 $\pm$ 1.8	7 $\pm$ 2	90 $\pm$ 2	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
	60	5	1275 $\pm$ 192	8.0 $\pm$ 3.5	11 $\pm$ 3	86 $\pm$ 3	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
	200	5	1233 $\pm$ 129	8.0 $\pm$ 3.3	9 $\pm$ 5	88 $\pm$ 5	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
	600	5	1342 $\pm$ 96	9.3 $\pm$ 2.8	13 $\pm$ 5	83 $\pm$ 5*	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells
Mean $\pm$ S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 4208 (115-126)

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	45.5 $\pm$ 0.7	15.3 $\pm$ 0.2	8.15 $\pm$ 0.32	55.8 $\pm$ 1.8	18.8 $\pm$ 0.6	33.7 $\pm$ 0.2
	600	5	44.6 $\pm$ 0.5*	14.9 $\pm$ 0.3	8.15 $\pm$ 0.17	54.8 $\pm$ 1.3	18.3 $\pm$ 0.3	33.5 $\pm$ 0.7
Female	0	5	43.5 $\pm$ 1.1	15.3 $\pm$ 0.4	7.91 $\pm$ 0.31	55.0 $\pm$ 1.5	19.3 $\pm$ 0.5	35.1 $\pm$ 0.2
	600	5	43.3 $\pm$ 1.5	14.8 $\pm$ 0.4	7.76 $\pm$ 0.37	55.8 $\pm$ 1.5	19.2 $\pm$ 0.6	34.3 $\pm$ 0.4**

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Differential leukocyte counts (%)			EOSN	BASO	LUC
					NEUT	LYMPH	MONO			
Male	0	5	1050 $\pm$ 83	10.4 $\pm$ 1.9	9 $\pm$ 4	88 $\pm$ 4	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
	600	5	1119 $\pm$ 147	11.0 $\pm$ 1.5	11 $\pm$ 3	85 $\pm$ 3	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
Female	0	5	1140 $\pm$ 144	4.6 $\pm$ 0.9	12 $\pm$ 2	84 $\pm$ 2	2 $\pm$ 0	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
	600	5	1155 $\pm$ 88	4.9 $\pm$ 2.5	13 $\pm$ 4	83 $\pm$ 4	2 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1

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. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dL)
Male	0	5	14.9 ± 0.9N	27.7 ± 0.7	212 ± 11
	60	5	15.9 ± 1.2	28.2 ± 0.7	212 ± 7
	200	5	16.1 ± 1.2	27.2 ± 1.9	212 ± 18
	600	5	17.0 ± 3.6	31.0 ± 2.4*	203 ± 10
Female	0	5	14.4 ± 0.2	22.8 ± 0.3N	182 ± 6
	60	5	13.9 ± 0.5	23.1 ± 1.8	190 ± 13
	200	5	14.2 ± 0.8	22.9 ± 1.3	179 ± 11
	600	5	13.9 ± 0.7	24.3 ± 1.4	189 ± 7

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. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dL)
Male	0	5	14.7 ± 0.7	26.2 ± 1.8	197 ± 14
	600	5	14.5 ± 0.4	25.6 ± 1.1	206 ± 12
Female	0	5	14.7 ± 0.3	22.0 ± 2.0	182 ± 19
	600	5	14.2 ± 0.4*	22.0 ± 1.7	162 ± 7

Mean ± S.D.

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

Table 8. Blood chemistry

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dL)	T.cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
Male	0	5	118 ± 9	52 ± 9	47.7 ± 26.4N
	60	5	129 ± 18	42 ± 9	33.4 ± 18.7
	200	5	110 ± 12	33 ± 10*	22.6 ± 16.5
	600	5	114 ± 15	35 ± 10*	11.3 ± 2.7
Female	0	5	105 ± 9	50 ± 12	9.7 ± 2.9N
	60	5	118 ± 10	57 ± 14	13.8 ± 8.0
	200	5	110 ± 13	41 ± 5	11.1 ± 2.5
	600	5	117 ± 16	43 ± 10	9.1 ± 1.6

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. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	T.bilirubin (mg/dL)	T.protein (g/dL)	Albumin (g/dL)
Male	0	5	11.0 ± 1.3	0.19 ± 0.03	0.02 ± 0.01	5.51 ± 0.15	3.38 ± 0.12
	60	5	12.8 ± 1.8	0.22 ± 0.01	0.03 ± 0.01	5.37 ± 0.18	3.29 ± 0.09
	200	5	14.8 ± 2.8*	0.22 ± 0.02	0.03 ± 0.01	5.47 ± 0.24	3.48 ± 0.16
	600	5	13.0 ± 1.8	0.17 ± 0.02	0.02 ± 0.00	5.73 ± 0.22	3.45 ± 0.11
Female	0	5	18.7 ± 3.5	0.32 ± 0.06	0.03 ± 0.01	5.63 ± 0.26	3.61 ± 0.13
	60	5	20.8 ± 4.5	0.36 ± 0.10	0.04 ± 0.01	5.99 ± 0.33	3.79 ± 0.18
	200	5	26.5 ± 8.1	0.31 ± 0.07	0.04 ± 0.01	6.13 ± 0.29*	3.82 ± 0.19
	600	5	19.9 ± 5.0	0.27 ± 0.06	0.04 ± 0.01	6.31 ± 0.22**	3.91 ± 0.11*

Mean ± S.D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)	Calcium (mg/dL)	I. phosphorus (mg/dL)
Male	0	5	143.5 ± 1.0	4.70 ± 0.26	106.8 ± 1.7	10.16 ± 0.48	8.59 ± 0.66
	60	5	144.0 ± 1.7	4.53 ± 0.40	107.3 ± 0.9	10.31 ± 0.47	8.54 ± 0.74
	200	5	145.0 ± 1.7	4.84 ± 0.32	106.9 ± 1.1	10.25 ± 0.71	8.99 ± 0.59
	600	5	143.9 ± 1.4	4.73 ± 0.37	105.9 ± 1.1	10.39 ± 0.55	9.08 ± 0.58
Female	0	5	144.9 ± 1.2	4.50 ± 0.11	110.5 ± 1.2	9.88 ± 0.14	7.35 ± 0.63
	60	5	143.9 ± 0.9	4.70 ± 0.31	109.6 ± 1.1	10.27 ± 0.20**	8.08 ± 0.42
	200	5	144.1 ± 1.2	4.79 ± 0.33	109.5 ± 1.0	10.31 ± 0.10**	7.66 ± 0.37
	600	5	144.7 ± 0.7	4.66 ± 0.44	109.2 ± 1.5	10.27 ± 0.21**	7.81 ± 0.49

Mean ± S.D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	Gamma-GTP (U/L)
Male	0	5	75 ± 4	24 ± 3	695 ± 136	0.3 ± 0.1N
	60	5	65 ± 5*	23 ± 3	774 ± 193	0.3 ± 0.0
	200	5	68 ± 5	23 ± 2	827 ± 177	0.6 ± 0.3
	600	5	63 ± 4**	31 ± 5*	648 ± 120	4.4 ± 1.9*
Female	0	5	75 ± 6	21 ± 2	494 ± 120	0.6 ± 0.2N
	60	5	68 ± 2	20 ± 3	373 ± 44	0.6 ± 0.3
	200	5	71 ± 4	20 ± 1	432 ± 99	0.7 ± 0.2
	600	5	70 ± 9	21 ± 3	464 ± 97	3.2 ± 0.9*

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. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dL)	T.cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
Male	0	5	154 ± 20	50 ± 11	46.4 ± 24.4
	600	5	130 ± 29	52 ± 9	35.3 ± 12.0
Female	0	5	116 ± 16	51 ± 9	14.0 ± 7.3
	600	5	104 ± 13	72 ± 13*	18.2 ± 5.3

Mean ± S.D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	T.bilirubin (mg/dL)	T.protein (g/dL)	Albumin (g/dL)
Male	0	5	13.0 ± 2.7	0.24 ± 0.04	0.04 ± 0.01	5.91 ± 0.23	3.39 ± 0.11
	600	5	13.9 ± 3.0	0.26 ± 0.02	0.05 ± 0.00	5.82 ± 0.22	3.37 ± 0.11
Female	0	5	14.2 ± 1.5	0.32 ± 0.03	0.06 ± 0.01	6.19 ± 0.18	3.74 ± 0.15
	600	5	15.9 ± 1.5	0.29 ± 0.03	0.08 ± 0.01*	6.37 ± 0.36	3.85 ± 0.15

Mean ± S.D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Sodium (mmol/L)	Potassium (mmol/L)	Chloride (mmol/L)	Calcium (mg/dL)	I.phosphorus (mg/dL)
Male	0	5	144.9 ± 1.4	4.47 ± 0.17	106.7 ± 1.9	9.69 ± 0.39	7.24 ± 0.60
	600	5	144.9 ± 1.0	4.58 ± 0.42	107.0 ± 1.4	9.74 ± 0.18	7.39 ± 0.69
Female	0	5	144.1 ± 0.7	4.54 ± 0.20	108.8 ± 1.2	9.56 ± 0.22	6.18 ± 0.33
	600	5	144.6 ± 1.0	4.66 ± 0.36	108.4 ± 2.2	9.95 ± 0.22*	6.70 ± 0.53

Mean ± S.D.

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

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	Gamma-GTP (U/L)
Male	0	5	63 ± 10	22 ± 3	472 ± 43N	0.2 ± 0.1N
	600	5	72 ± 9	26 ± 3*	659 ± 142	0.4 ± 0.3
Female	0	5	91 ± 20	23 ± 6	309 ± 75	0.6 ± 0.3
	600	5	77 ± 13	24 ± 5	287 ± 87	0.5 ± 0.2

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 9. Electrophoresis

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Albumin (%)	Alpha-1 (%)	Alpha-2 (%)	Beta (%)	Gamma (%)	A/G
Male	0	5	49.8 ± 2.7	23.3 ± 2.2	8.7 ± 0.5	15.0 ± 0.5	3.2 ± 0.4	1.00 ± 0.10
	60	5	49.9 ± 1.6	22.1 ± 2.2	9.2 ± 0.8	15.9 ± 0.7	2.9 ± 0.5	1.00 ± 0.07
	200	5	51.8 ± 0.8	20.2 ± 1.3	8.8 ± 0.9	15.8 ± 0.2	3.4 ± 0.6	1.07 ± 0.03
	600	5	49.9 ± 1.3	19.5 ± 2.1*	9.9 ± 1.2	17.1 ± 0.7**	3.6 ± 0.5	1.00 ± 0.05
Female	0	5	53.7 ± 1.3	18.7 ± 1.2	8.6 ± 0.5	15.0 ± 0.7	4.0 ± 0.4	1.16 ± 0.06
	60	5	51.9 ± 3.8	20.4 ± 2.4	8.6 ± 1.0	15.3 ± 1.1	3.7 ± 0.6	1.09 ± 0.15
	200	5	52.2 ± 3.7	21.1 ± 2.8	8.1 ± 0.4	14.2 ± 1.4	4.4 ± 1.0	1.10 ± 0.17
	600	5	52.7 ± 1.8	18.9 ± 2.9	8.8 ± 0.6	16.0 ± 1.2	3.6 ± 0.5	1.12 ± 0.08

Mean ± S.D.

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

Table 9. -continued Electrophoresis

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Albumin (%)	Alpha-1 (%)	Alpha-2 (%)	Beta (%)	Gamma (%)	A/G
Male	0	5	46.8 ± 0.9	24.5 ± 1.7	8.7 ± 0.7	15.4 ± 0.4	4.7 ± 1.3	0.88 ± 0.03
	600	5	48.2 ± 2.2	24.5 ± 1.6	8.0 ± 0.6	14.9 ± 0.6	4.5 ± 0.7	0.93 ± 0.08
Female	0	5	49.8 ± 2.3	21.2 ± 2.8	7.6 ± 0.6	16.7 ± 1.6	4.7 ± 1.2	1.00 ± 0.09
	600	5	50.2 ± 2.5	22.7 ± 2.6	6.7 ± 0.9	14.7 ± 1.0*	5.6 ± 0.6	1.01 ± 0.10

Mean ± S.D.

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

Table 10. Urinalysis

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (mL)	Specific gravity
Male	0	5	14 ± 4N	1.060 ± 0.016
	60	5	18 ± 6	1.045 ± 0.021
	200	5	14 ± 4	1.057 ± 0.015
	600	5	26 ± 16	1.039 ± 0.016
Female	0	5	14 ± 6	1.048 ± 0.023
	60	5	13 ± 5	1.053 ± 0.020
	200	5	10 ± 5	1.044 ± 0.022
	600	5	18 ± 5	1.034 ± 0.007

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											pH								Occult Blood						
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9	-	+/-	1+	2+	3+	
Male	0	5	5																					4 1				
	60	5	5																					4 1				
	200	5	4	1												1								5				
	600	5	2	3												3 2								5				
Female	0	5	5													1 2 1 1								5				
	60	5	4	1												1 1 2 1								5				
	200	5	4	1												3 1 1								3 2				
	600	5	5													1 3 1								4 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 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Ketones					Glucose(g/dL)					Protein(mg/dL)				
			-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥1.0	-	+/-	30	100
Male	0	5		2	3			3	2						3	1	1
	60	5		2	3			5							2	2	1
	200	5		1	4			4	1							4	1
	600	5		3	2			5						2		3	
Female	0	5		1	1	3		4	1					2		2	1
	60	5		1	3	1		5							3	2	
	200	5		1	3	1		3	1	1				1	2		2
	600	5			4	1		4	1					1		3	1

Table 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Bilirubin				Urobilinogen(E.U./dL)						
			-	1+	2+	3+	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥12	
Male	0	5	2	3			3	2					
	60	5	2	3			4	1					
	200	5			5		1	4					
	600	5	1	1	2	1	2	3					
Female	0	5	3		2		2	3					
	60	5	3	2			2	3					
	200	5		2	1	2	3	2					
	600	5		1	3	1	2	3					

Table 10. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 4208 (115-126)

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	5	5	5	5	4 1	5
	60	5	5	5	5	5	5	3 2	1 4
	200	5	5	5	5	5	5	4 1	5
	600	5	5	5	5	5	5	5	5
Female	0	5	5	5	5	5	5	5	2 3
	60	5	5	5	5	5	5	5	2 3
	200	5	5	5	5	5	5	5	1 4
	600	5	5	5	5	5	5	5	5

others : Crystals

Table 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (mL)	Specific gravity
Male	0	5	22 ± 7	1.041 ± 0.013
	600	5	18 ± 5	1.050 ± 0.014
Female	0	5	14 ± 4	1.049 ± 0.013
	600	5	12 ± 3	1.052 ± 0.011

Mean ± S.D.

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

Table 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											pH											Occult Blood						
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9	-	+/-	1+	2+	3+				
Male	0	5	5																						2 3		5				
	600	5	5																						5		5				
Female	0	5	5											2											3		5				
	600	5	5																						1 2 2		4 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 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Ketones					Glucose(g/dL)					Protein(mg/dL)				
			-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥1.0	-	+/-	30	100
Male	0	5		3	2			5						1	2	2	
	600	5	1	1	3			5						1	4		
Female	0	5		5				5						1	2	2	
	600	5	1	4				5						1	3	1	

Table 10. -continued Urinalysis

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Bilirubin				Urobilinogen(E.U./dL)					
			-	1+	2+	3+	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥12
Male	0	5	4	1			3	2				
	600	5	4	1			4	1				
Female	0	5	3	2			1	4				
	600	5	5				2	3				

Table 10. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes			Leukocytes			Epith. Cells			Casts		Fat glob.		M. threads		others	
			-	1+	2+ 3+	-	1+	2+ 3+	-	1+	2+ 3+	-	+	-	+	-	+	-	+
Male	0	5	5			5			5			5		5		5		5	
	600	5	5			5			5			5		5		5		5	
Female	0	5	5			5			5			5		5		5		5	
	600	5	5			5			5			5		5		5		1	4

others : Crystals

Table 11. Organ weight

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)
Male	0	5	333 ± 16	2.06 ± 0.05	9.60 ± 0.94	2.64 ± 0.25	0.60 ± 0.06
	60	5	350 ± 21	2.07 ± 0.09	10.53 ± 0.87	2.69 ± 0.25	0.56 ± 0.09
	200	5	330 ± 25	2.05 ± 0.08	10.40 ± 0.94	2.82 ± 0.14	0.59 ± 0.11
	600	5	289 ± 13**	1.96 ± 0.07	11.00 ± 0.41*	2.72 ± 0.28	0.56 ± 0.06
Female	0	5	214 ± 14	1.93 ± 0.07	6.05 ± 0.30	1.71 ± 0.06	0.40 ± 0.03
	60	5	221 ± 12	1.99 ± 0.09	6.90 ± 0.94	1.77 ± 0.19	0.42 ± 0.04
	200	5	200 ± 18	1.93 ± 0.08	6.81 ± 0.62	1.81 ± 0.10	0.44 ± 0.07
	600	5	201 ± 12	1.85 ± 0.03	7.82 ± 0.39**	1.66 ± 0.21	0.42 ± 0.05

Mean ± S.D.

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

Table 11. -continued Organ weight

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)	Thymus (mg)	Epididymides (mg)
Male	0	5	58 ± 8	3.12 ± 0.13		563 ± 102	658 ± 42
	60	5	58 ± 5	2.89 ± 0.30		557 ± 64	624 ± 54
	200	5	52 ± 5	3.04 ± 0.19		479 ± 48	646 ± 50
	600	5	52 ± 12	2.97 ± 0.26		377 ± 66**	626 ± 41
Female	0	5	67 ± 4		78 ± 4N	511 ± 91	
	60	5	71 ± 10		89 ± 29	452 ± 102	
	200	5	68 ± 6		92 ± 19	379 ± 70	
	600	5	66 ± 5		77 ± 8	352 ± 72*	

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

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)
Male	0	5	368 ± 38	2.10 ± 0.10	10.28 ± 1.72	2.66 ± 0.29	0.66 ± 0.08
	600	5	354 ± 30	2.11 ± 0.13	9.63 ± 0.92	2.68 ± 0.27	0.64 ± 0.09
Female	0	5	233 ± 18	1.99 ± 0.07	6.17 ± 0.54	1.79 ± 0.23	0.45 ± 0.04
	600	5	214 ± 12	1.94 ± 0.08	6.40 ± 0.54	1.72 ± 0.14	0.40 ± 0.02*

Mean ± S.D.

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

Table 11. -continued Organ weight

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)	Thymus (mg)	Epididymides (mg)
Male	0	5	54 ± 7	3.07 ± 0.20		473 ± 171	935 ± 29N
	600	5	50 ± 4	3.03 ± 0.19		458 ± 72	871 ± 145
Female	0	5	77 ± 11		96 ± 12	354 ± 55	
	600	5	63 ± 8		87 ± 9	328 ± 46	

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 12. Organ weight per body weight

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidneys (%)	Spleen (%)
Male	0	5	333 ± 16	0.618 ± 0.040	2.876 ± 0.168	0.790 ± 0.052	0.179 ± 0.014
	60	5	350 ± 21	0.593 ± 0.037	3.005 ± 0.122	0.769 ± 0.049	0.162 ± 0.031
	200	5	330 ± 25	0.622 ± 0.043	3.150 ± 0.132*	0.855 ± 0.034	0.178 ± 0.030
	600	5	289 ± 13**	0.678 ± 0.026	3.818 ± 0.217**	0.941 ± 0.072**	0.193 ± 0.019
Female	0	5	214 ± 14	0.905 ± 0.045	2.834 ± 0.075	0.800 ± 0.030	0.188 ± 0.019
	60	5	221 ± 12	0.900 ± 0.025	3.120 ± 0.323	0.802 ± 0.070	0.192 ± 0.010
	200	5	200 ± 18	0.971 ± 0.110	3.404 ± 0.177**	0.905 ± 0.056*	0.218 ± 0.020*
	600	5	201 ± 12	0.923 ± 0.055	3.905 ± 0.185**	0.829 ± 0.087	0.209 ± 0.021

Mean ± S.D.

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

Table 12. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)	Thymus (%)	Epididymides (%)
Male	0	5	0.017 ± 0.002	0.939 ± 0.072		0.170 ± 0.033	0.198 ± 0.016
	60	5	0.017 ± 0.001	0.828 ± 0.095		0.159 ± 0.014	0.179 ± 0.022
	200	5	0.016 ± 0.001	0.925 ± 0.081		0.146 ± 0.018	0.196 ± 0.022
	600	5	0.018 ± 0.004	1.030 ± 0.068		0.130 ± 0.021*	0.217 ± 0.010
Female	0	5	0.032 ± 0.003		0.037 ± 0.002N	0.240 ± 0.045	
	60	5	0.032 ± 0.005		0.040 ± 0.011	0.204 ± 0.043	
	200	5	0.034 ± 0.003		0.046 ± 0.008	0.190 ± 0.035	
	600	5	0.033 ± 0.003		0.038 ± 0.004	0.175 ± 0.032*	

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 12. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body weight (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidneys (%)	Spleen (%)
Male	0	5	368 ± 38	0.574 ± 0.052	2.782 ± 0.187	0.725 ± 0.038	0.180 ± 0.015
	600	5	354 ± 30	0.599 ± 0.036	2.723 ± 0.145	0.757 ± 0.047	0.181 ± 0.026
Female	0	5	233 ± 18	0.859 ± 0.068	2.647 ± 0.063N	0.764 ± 0.050	0.194 ± 0.017
	600	5	214 ± 12	0.909 ± 0.038	2.996 ± 0.254**	0.808 ± 0.079	0.186 ± 0.012

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 12. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 4208 (115-126)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)	Thymus (%)	Epididymides (%)
Male	0	5	0.015 ± 0.002	0.839 ± 0.060		0.126 ± 0.037	0.257 ± 0.032
	600	5	0.014 ± 0.001	0.861 ± 0.083		0.131 ± 0.028	0.246 ± 0.037
Female	0	5	0.033 ± 0.004		0.041 ± 0.005	0.152 ± 0.019	
	600	5	0.030 ± 0.004		0.041 ± 0.004	0.153 ± 0.016	

Mean ± S.D.

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

Table 13.

Summary of gross findings with statistical analysis (4 Weeks experiment)

Exp. No. 4208 (115-126)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ Findings	Male animals				Female animals			
	Am 5	Bm 5	Cm 5	Dm 5	Af 5	Bf 5	Cf 5	Df 5
DIGESTIVE SYSTEM								
liver enlarged	0	0	0	0	0	0	0	2
white patch/zone	1	0	0	0	0	0	0	0
URINARY SYSTEM								
kidney cyst	2	0	1	0	0	0	2	0
REPRODUCTIVE SYSTEM								
uterus dilated lumen	-	-	-	-	1	1	0	1
ENDOCRINE SYSTEM								
pituitary gland cyst	0	0	0	0	0	1	0	0
Am: 0	Bm: 60	Cm: 200	Dm: 600					
Af: 0	Bf: 60	Cf: 200	Df: 600					
Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$				** : $P \leq 0.01$				

Table 13. -continued Summary of gross findings with statistical analysis (6 Weeks experiment)

Exp. No. 4208 (115-126)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ Findings	Male animals				Female animals			
	Am 5	Bm 0	Cm 0	Dm 5	Af 5	Bf 0	Cf 0	Df 5
URINARY SYSTEM kidney scarred	0	-	-	1	0	-	-	0
REPRODUCTIVE SYSTEM uterus dilated lumen	-	-	-	-	1	-	-	0
Am: 0 Bm: 60 Cm: 200 Dm: 600 Af: 0 Bf: 60 Cf: 200 Df: 600								
Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$								

Table 14. Summary of histological findings with statistical analysis
(4 Weeks experiment)

Exp. No. 4208 (115-126)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ Findings	Male animals				Female animals			
	Am 5	Bm 5	Cm 5	Dm 5	Af 5	Bf 5	Cf 5	Df 5
HEMATOPOIETIC SYSTEM								
thymus								
Kuersteiner's duct/cyst	0	-	-	0	1	-	-	2
DIGESTIVE SYSTEM								
stomach								
degeneration	0	0	0	1	0	0	0	0
dilated gland	1	0	0	1	1	0	0	0
small intestine								
mineralization	0	1	0	1	0	1	1	0
hyperplasia, lymphoid tissue	3	4	4	3	3	3	2	2
large intestine								
hyperplasia, lymphoid tissue	1	-	-	2	0	-	-	0
liver								
degeneration	0	0	0	3	0	0	0	1
fatty change	3	3	4	3	5	5	5	5
hypertrophy, hepatocyte	0	0	1	5**	0	0	2	5**
necrosis	0	0	0	1	0	0	0	0
cellular infiltration, lymphocyte	0	0	1	0	0	0	0	0
microgranuloma	5	5	4	4	5	5	5	4
mobilization, Kupffer cell	0	0	0	1	0	0	0	0
URINARY SYSTEM								
kidney								
basophilic tubules	4	-	-	4	2	-	-	4
cyst	2	-	-	0	0	-	-	0
hyaline droplet	4	-	-	3	0	-	-	0
cellular infiltration, lymphocyte	1	-	-	0	0	-	-	0
REPRODUCTIVE SYSTEM								
epididymis								
cellular infiltration, lymphocyte	1	-	-	1	-	-	-	-
uterus								
dilatation, lumen	-	-	-	-	1	-	-	1
Am: 0 Bm: 60 Cm: 200 Dm: 600 Af: 0 Bf: 60 Cf: 200 Df: 600 Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$								

Table 14. -continued Summary of histological findings with statistical analysis
(6 Weeks experiment)

Exp. No. 4208 (115-126)

Dose level (mg/kg) No. of animals necropsied Organ Findings		Male animals				Female animals			
		Am 5	Bm 0	Cm 0	Dm 5	Af 5	Bf 0	Cf 0	Df 5
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach	dilated gland	0	-	-	0	1	-	-	1
small intestine	hyperplasia, lymphoid tissue	3	-	-	3	3	-	-	4
liver	fatty change	3	-	-	2	3	-	-	3
	necrosis	0	-	-	1	0	-	-	0
	cellular infiltration, lymphocyte	2	-	-	0	0	-	-	0
	microgranuloma	5	-	-	5	5	-	-	5

Am: 0 Bm: 60 Cm: 200 Dm: 600
 Af: 0 Bf: 60 Cf: 200 Df: 600
 Significant difference from control group; * : $P \leq 0.05$ ** : $P \leq 0.01$

Table 15. Summary of histological findings (4 Weeks experiment)

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		0			60			200			600		
No. of animals initially in study		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
DIGESTIVE SYSTEM													
stomach		(5)			(5)			(5)			(5)		
	degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	dilated gland	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
small intestine		(5)			(5)			(5)			(5)		
	mineralization	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	hyperplasia, lymphoid tissue	3	0	0	4	0	0	4	0	0	3	0	0
large intestine		(5)			(0)			(0)			(5)		
	hyperplasia, lymphoid tissue	1	0	0	-	-	-	-	-	-	2	0	0
liver		(5)			(5)			(5)			(5)		
	degeneration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
	fatty change	3	0	0	3	0	0	4	0	0	3	0	0
	hypertrophy, hepatocyte	0	0	0	0	0	0	1	0	0	5	0	0
	necrosis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	microgranuloma	5	0	0	5	0	0	4	0	0	4	0	0
	mobilization, Kupffer cell	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
URINARY SYSTEM													
kidney		(5)			(0)			(0)			(5)		
	basophilic tubules	4	0	0	-	-	-	-	-	-	4	0	0
	cyst	2	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
	hyaline droplet	4	0	0	-	-	-	-	-	-	3	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM													
epididymis		(5)			(0)			(0)			(5)		
	cellular infiltration, lymphocyte	1	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 15. -continued Summary of histological findings (4 Weeks experiment)

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0			60			200			600		
No. of animals initially in study		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
HEMATOPOIETIC SYSTEM													
thymus		(5)			(0)			(0)			(5)		
	Kuersteiner's duct/cyst		1	0			-			-		2	0
DIGESTIVE SYSTEM													
stomach		(5)			(5)			(5)			(5)		
	dilated gland		1	0			0			0		0	0
small intestine		(5)			(5)			(5)			(5)		
	mineralization		0	0			1			0		0	0
	hyperplasia, lymphoid tissue		3	0			3			2		2	0
liver		(5)			(5)			(5)			(5)		
	degeneration		0	0			0			0		1	0
	fatty change		5	0			5			5		5	0
	hypertrophy, hepatocyte		0	0			0			2		5	0
	microgranuloma		5	0			5			5		4	0
URINARY SYSTEM													
kidney		(5)			(0)			(0)			(5)		
	basophilic tubules		2	0			-			-		4	0
REPRODUCTIVE SYSTEM													
uterus		(5)			(0)			(0)			(5)		
	dilatation, lumen		1	0			-			-		1	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 15. -continued Summary of histological findings (6 Weeks experiment)

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0			60			200			600		
No. of animals initially in study	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												
small intestine	(5)									(5)		
hyperplasia, lymphoid tissue	3	0	0	-	-	-	-	-	-	3	0	0
liver	(5)									(5)		
fatty change	3	0	0	-	-	-	-	-	-	2	0	0
necrosis	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
cellular infiltration, lymphocyte	2	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
microgranuloma	5	0	0	-	-	-	-	-	-	5	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 15. -continued Summary of histological findings (6 Weeks experiment)

Exp. No. 4208 (115-126)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0	60	200	600
No. of animals initially in study	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				
stomach	(5)			(5)
dilated gland	1 0 0	- - -	- - -	1 0 0
small intestine	(5)			(5)
hyperplasia, lymphoid tissue	3 0 0	- - -	- - -	4 0 0
liver	(5)			(5)
fatty change	3 0 0	- - -	- - -	3 0 0
microgranuloma	5 0 0	- - -	- - -	5 0 0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 16. Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4208 (115-126)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		0				60			
Week		4 week				6 week			
No. of animals initially in study		5				5			
No. of animals necropsied		5				5			
No. of animals examined histologically		5				5			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach		(5)				(5)			
	degeneration	-	0	0	0	-	0	0	0
	dilated gland	-	1	0	0	-	0	0	0
small intestine		(5)				(5)			
	mineralization	-	0	0	0	-	0	0	0
	hyperplasia, lymphoid tissue	-	3	0	0	-	3	0	0
large intestine		(5)				(0)			
	hyperplasia, lymphoid tissue	-	1	0	0	-	-	-	-
liver		(5)				(5)			
	degeneration	-	0	0	0	-	0	0	0
	fatty change	-	3	0	0	-	3	0	0
	hypertrophy, hepatocyte	-	0	0	0	-	0	0	0
	necrosis	-	0	0	0	-	0	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	-	0	0	0	-	0	0	0
	microgranuloma	-	5	0	0	-	5	0	0
	mobilization, Kupffer cell	-	0	0	0	-	0	0	0
URINARY SYSTEM									
kidney		(5)				(0)			
	basophilic tubules	-	4	0	0	-	-	-	-
	cyst	-	2	0	0	-	-	-	-
	hyaline droplet	-	4	0	0	-	-	-	-
	cellular infiltration, lymphocyte	-	1	0	0	-	-	-	-
REPRODUCTIVE SYSTEM									
epididymis		(5)				(0)			
	cellular infiltration, lymphocyte	-	1	0	0	-	-	-	-

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4208 (115-126)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		200				600			
Week		4 week				6 week			
No. of animals initially in study		5				5			
No. of animals necropsied		5				5			
No. of animals examined histologically		5				5			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach		(5)				(5)			
	degeneration	-	0	0	0	-	1	0	0
	dilated gland	-	0	0	0	-	1	0	0
small intestine		(5)				(5)			
	mineralization	-	0	0	0	-	1	0	0
	hyperplasia, lymphoid tissue	-	4	0	0	-	3	0	0
large intestine		(0)				(5)			
	hyperplasia, lymphoid tissue	-	-	-	-	-	2	0	0
liver		(5)				(5)			
	degeneration	-	0	0	0	-	3	0	0
	fatty change	-	4	0	0	-	3	0	0
	hypertrophy, hepatocyte	-	1	0	0	-	5	0	0
	necrosis	-	0	0	0	-	1	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	-	1	0	0	-	0	0	0
	microgranuloma	-	4	0	0	-	4	0	0
	mobilization, Kupffer cell	-	0	0	0	-	1	0	0
URINARY SYSTEM									
kidney		(0)				(5)			
	basophilic tubules	-	-	-	-	-	4	0	0
	cyst	-	-	-	-	-	0	0	0
	hyaline droplet	-	-	-	-	-	3	0	0
	cellular infiltration, lymphocyte	-	-	-	-	-	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM									
epididymis		(0)				(5)			
	cellular infiltration, lymphocyte	-	-	-	-	-	1	0	0

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4208 (115-126)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0				60			
Week		4 week				6 week			
No. of animals initially in study		5				5			
No. of animals necropsied		5				5			
No. of animals examined histologically		5				5			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM									
thymus		(5)				(0)			
	Kuersteiner's duct/cyst	-	1	0	0	-	-	-	-
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach		(5)				(5)			
	dilated gland	-	1	0	0	-	1	0	0
small intestine		(5)				(5)			
	mineralization	-	0	0	0	-	0	0	0
	hyperplasia, lymphoid tissue	-	3	0	0	-	3	0	0
liver		(5)				(5)			
	degeneration	-	0	0	0	-	0	0	0
	fatty change	-	5	0	0	-	3	0	0
	hypertrophy, hepatocyte	-	0	0	0	-	0	0	0
	microgranuloma	-	5	0	0	-	5	0	0
URINARY SYSTEM									
kidney		(5)				(0)			
	basophilic tubules	-	2	0	0	-	-	-	-
REPRODUCTIVE SYSTEM									
uterus		(5)				(0)			
	dilatation, lumen	-	1	0	0	-	-	-	-

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked
 (): No. of animals examined microscopically at this site.

-: Not applicable.

Table 16. -continued Summary of histological findings in dosed and recovery experiments (sacrificed) Exp. No. 4208 (115-126)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		200				600			
Week		4 week				6 week			
No. of animals initially in study		5				5			
No. of animals necropsied		5				5			
No. of animals examined histologically		5				5			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM									
thymus		(0)				(5)			
	Kuersteiner's duct/cyst	-	-	-	-	-	2	0	0
DIGESTIVE SYSTEM									
stomach		(5)				(5)			
	dilated gland	-	0	0	0	-	0	0	0
small intestine		(5)				(5)			
	mineralization	-	1	0	0	-	0	0	0
	hyperplasia, lymphoid tissue	-	2	0	0	-	2	0	0
liver		(5)				(5)			
	degeneration	-	0	0	0	-	1	0	0
	fatty change	-	5	0	0	-	5	0	0
	hypertrophy, hepatocyte	-	2	0	0	-	5	0	0
	microgranuloma	-	5	0	0	-	4	0	0
URINARY SYSTEM									
kidney		(0)				(5)			
	basophilic tubules	-	-	-	-	-	4	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM									
uterus		(0)				(5)			
	dilatation, lumen	-	-	-	-	-	1	0	0

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked

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

-: Not applicable.