

1-ナフチル酢酸のラットを用いる28日間の反復投与毒性試験

試験番号：2086（115-018）

財 団 法 人
食 品 農 医 薬 品 安 全 性 評 価 セ ン タ ー

目 次

1. 要 約	1 頁
2. 試 験 題 目	2
3. 試 験 目 的	2
4. 試 験 番 号	2
9. 被 験 物 質	4
10. 試験材料および方法	5
11. 観察、測定および検査	8
12. 試 験 結 果	12
13. 考察および結論	16
Figures, Tables and Reference data	19
Figure 1 Survival ratio	20
Table 1 Survival and mortality	21
Table 2 Clinical observation	23
Figure 2 Body weight	27
Table 3 Body weight	28
Figure 3 Food consumption	31
Table 4 Food consumption	32
Table 5 Food efficiency	34
Table 6 Hematology	36
Table 7 Coagulation	42
Table 8 Blood chemistry	44
Table 9 Urinalysis	50
Table 10 Organ weight	60
Table 11 Organ weight per body weight	64
Table 12 Summary of gross findings (sacrificed at 4, 6 Week)	68
Table 13 Summary of histological findings (sacrificed at 4, 6 Week)	72

1. 要 約:

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

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

1-ナフチル酢酸は、0.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液に懸濁し、0、25、125 および 625 mg/kgを毎日1回、4週間連続経口投与し、一般状態の観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液凝固能検査、血液化学的検査、尿検査、器官重量測定および病理学的検査を行った。なお、回復期間は2週間とし、投与終了時と同様な検査を実施した。

その結果は、次の如く要約される。

一般状態の観察では、雄の 625 mg/kg群で流涎が認められたが、投与前の一過性の発現であることから被験物質投与の直接的影響とは判断されなかった。

体重は雌雄の 625 mg/kg群で増加が抑制され、摂餌量は、雌の同群で投与前半に減少が認められた。飼料効率は雄の 625 mg/kg群で低値であった。

血液学的検査の結果、雄の 625 mg/kg群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量およびフィブリノーゲン量の低値が認められた。

血液化学的検査の結果、625 mg/kg 群の雌雄で中性脂肪の高値が認められ、さらに雄の同群で尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビンおよび ALPの高値が、雌の同群で尿素窒素の低値が認められた。

尿検査の結果、雌雄の 125または 625 mg/kg群で尿量の増加、白血球数2+または3+、上皮細胞1+または2+動物の増加が認められた。

器官重量測定の結果、雄では 125および 625 mg/kg群で脾臓の実重量および相対重量の低値、腎臓相対重量の高値が認められ、さらに 625 mg/kg群で肝臓相対重量が高値を示した。一方、雌では 125および 625 mg/kg群で肝臓相対重量が高値を示し、さらに 625 mg/kg群で肝臓実重量の高値、卵巢実重量の低値が認められた。

病理学的検査の結果、組織学的検査では被験物質投与の影響が示唆する病変として肝臓の周辺性脂肪化および肝細胞腫脹が雌の投与群で観察された。しかし、これらの変化は回復試験終了時には観察されなかったことから可逆性変化と考えられた。

以上の結果、中毒量は雌雄とも 125 mg/kg、無影響量は雌雄とも 25 mg/kg と判断された。

2. 試 験 題 目 : 1-ナフチル酢酸のラットを用いる28日間の反復投与毒性試験
3. 試 験 目 的 : 新規化学物質の安全性を評価するため、環保業第 700号、薬発第1039号、61基局第1014号（昭和61年12月 5 日）の「新規化学物質に係る試験の方法について」に従って、ラットを用いる28日間の反復投与毒性試験を行った。
なお、試験の実施は環企研第 233号、衛生第38号、63基局第 823号（昭和63年11月18日）の「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第 4 条に規定する試験施設について」の基準を満たすものとした。
4. 試 験 番 号 : 2 0 8 6 （ 115-018 ）

9. 被 験 物 質 :

- | | |
|------------|-------------------------------|
| 1) 被験物質名 | 1-ナフチル酢酸 |
| 2) CAS No. | 8 6 8 7 3 |
| 3) ロット番号 | |
| 4) 純 度 | 99.7% |
| 5) 提 供 先 | |
| 6) 保 管 条 件 | 室温 |
| 7) 保 管 場 所 | 安評センター被験物質保管庫 |
| 8) 化 学 名 | 1-Naphthylacetic acid (A-NAA) |
| 9) 化学構造 | $C_{10}H_7CH_2CO_2H$ |
| 10) 分 子 式 | $C_{12}H_{10}O_2$ |
| 11) 物質の状態 | 白色粉末 |
| 12) 融点/沸点 | 131.7 °C |
| 13) 被験物質保管 | 投与終了後、約 2 g を安評センターに保管した。 |

なお、実測した結果は『Reference data 1』に示した。

10. 試験材料および方法：

1) 供試動物

供試したラットCD (SD) 系は日本チャールス・リバー株式会社（神奈川県厚木市）から平成4年10月21日に4週齢で雌雄各50匹、計100匹を購入した。

動物を検収し試験環境に9日間馴化後、平成4年10月30日に6週齢で投与を開始した。動物はあらかじめ体重によって層別化し、無作為抽出法により各試験群を構成するように群分けした。

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

投与開始時の体重は雄で130~144 g、雌で112~122 gであった。

2) 動物種および系統選択理由

感染性疾患に対する抵抗性、遺伝的安定性を考慮して選んだ。

3) 飼育管理

a. 飼育環境

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

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

飼育ケージは隔週1回、給餌器は週1回取り換えた。

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

b. 飼 料

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

c. 給 水

動物には水道水を自動給水ノズルより自由に摂取させた。

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

4) 試験群の構成

試験群の構成を下記に示した。

用量は 0、25、125 および 625 mg/kg とし、動物数は 1 群雌雄各 5 匹、また、回復試験用として、対照群および高用量群に雌雄各 5 匹、計 60 匹を使用した。

試験群	1		2		3		4	
用量 (mg/kg)	0		25		125		625	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	10	10	5	5	5	5	10	10
投与終了時	1001	2001	1101	2101	1201	2201	1301	2301
計画屠殺	?	?	?	?	?	?	?	?
動物番号	1005	2005	1105	2105	1205	2205	1305	2305
回復終了時	1006	2006					1306	2306
計画屠殺	?	?	-	-	-	-	?	?
動物番号	1010	2010					1310	2310

[用量設定理由]

本試験に先立って用量設定のための 2 週間投与試験（投与量：0、200、600 および 1,800 mg/kg）を実施した。

その結果、雌の 1,800 mg/kg 群で死亡が 1 例認められた。また、雄のすべての投与群で脾臓実重量が低値を示し、雄の 600 および 1,800 mg/kg 群、雌の 200 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。本試験では雌雄とも 600 mg/kg 程度で確実な影響がでることが推察され、無影響量は雄の脾臓実重量を考慮すると予備試験の低用量の 1/10～1/5 程度と推察された。従って、本試験の最高用量は 625 mg/kg とし、以下公比 5 で除し中用量を 125 mg/kg、低用量を 25 mg/kg とした。別に担体（0.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液）のみを投与する対照群を設けた。

5) 投与方法

被験物質の投与経路は経口とした。被験物質は 0.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液（和光純薬工業株式会社）に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与容量は体重 100 g 当り 0.5 ml とした。

対照群には担体（0.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液）のみを投与した。

6) 投与液の調製

1-ナフチル酢酸は、各用量ごと（25、125 および 625 mg/kg）に所定量を電子式上皿天秤で秤量し、メノウ乳鉢を用いて 0.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液（和光純薬工業株式会社）に懸濁した。

調製は週に 1 回行い、調製液は使用時まで冷暗所に保存した。

7) 投与期間

投与期間は28日間とし、投与終了後、0 および 625 mg/kg群については2週間の回復試験を実施した。

8) 投与液中の被験物質の均一性／濃度分析

投与液の均一性／濃度確認のため全試験群について、第1および第4週投与用調製液の濃度分析を行った。なお、投与液の安定性については、予備試験（試験番号 2037）において調製後冷蔵庫保存で1週間安定であることが確認されている。

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

1 1. 観察、測定および検査

1) 一般状態の観察

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

2) 体 重

体重は投与開始から回復試験終了まで毎週1回測定した。

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

3) 摂 餌 量

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

4) 臨床検査

臨床検査は投与終了時および回復試験終了時の計2回実施した。

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

なお、抗凝固剤はEDTA-3Kおよびクエン酸ソーダを用いた。

a. 血液学的検査

血液学的検査には初血を用いた。

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

白 血 球 数	(WBC)	暗視野板法
赤 血 球 数	(RBC)	暗視野板法
ヘモグロビン量	(HGB)	シアンメトヘモグロビン法
ヘマトクリット値	(HCT)	全赤血球の容積より補正
平均赤血球容積	(MCV)	RBC, HCTより算出
平均赤血球血色素量	(MCH)	HGB, RBCより算出
平均赤血球血色素濃度	(MCHC)	HGB, HCTより算出
血 小 板 数	(PLT)	暗視野板法
白 血 球 百 分 率		フローサイトケミストリー法

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

網赤血球（RC）率算定のため血液を網赤血球染色用ガラス毛细管キャピロット（テルモ株式会社、東京都渋谷区）で染色後、血液塗抹標本を作製し鏡検した。

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

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

b. 血液化学的検査

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

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

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

c. 尿検査

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

尿	量
色	調
濁	度
尿 比 重	
沈	渣

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

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

pH	
潜	血
ケ ト ン 体	
糖	
蛋	白
ビリルビン	
ウロビリノーゲン	

5) 病理学的検査

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

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

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

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

なお、卵巣については臓器重量に低値が認められたため、対照群と高用量群の病理組織学的検査を行った。また、雌の肝臓および雄の副腎については高用量群において変化が認められたため、低、中用量および回復群についても実施した。

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

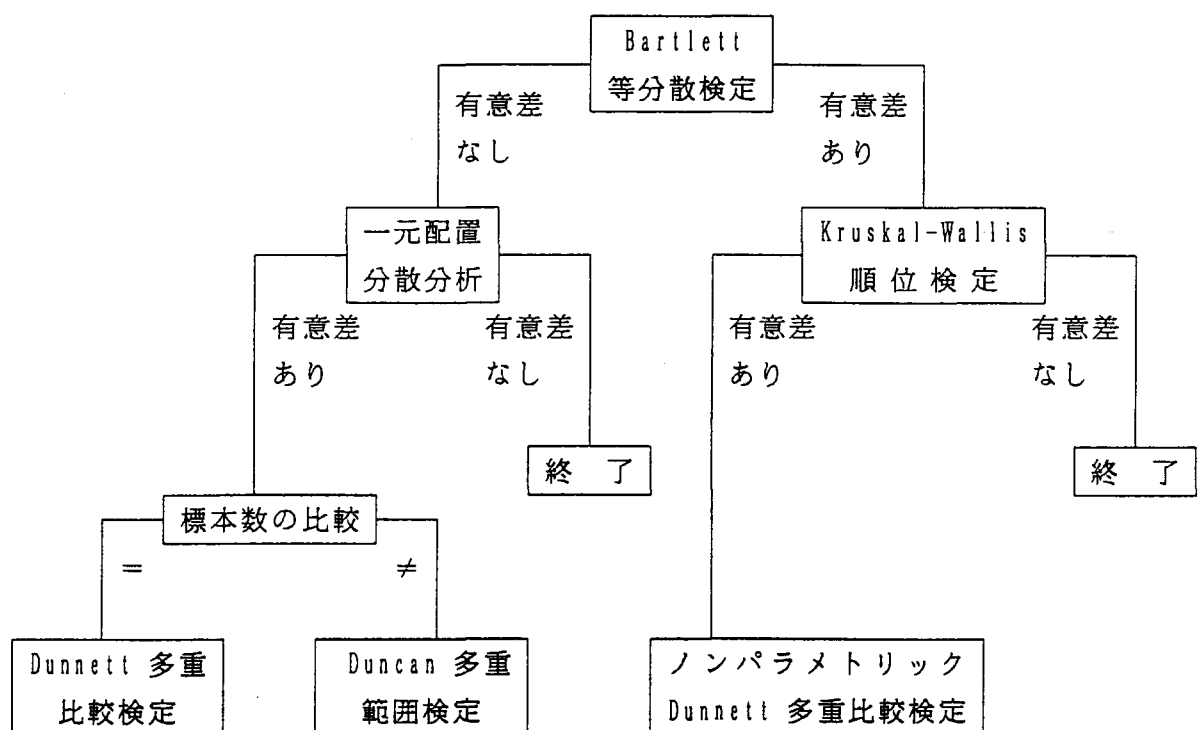
6) データの記録および統計分析

本試験の諸データはコンピュータ・システムを用いて記録し、統計分析した。

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

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

有意水準は 5 および 1 % の片側検定で実施した。



12. 試験結果:

1) 死亡率

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

投与期間中、雌雄とも対照群を含むすべての試験群で死亡例は認められなかった。また、回復期間中、雌雄とも対照群および 625 mg/kg 群で死亡例は認められなかった。

2) 一般状態

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

投与期間中、雄の 625 mg/kg 群で 1 例（動物番号 1301）に流涎が認められた。また、雌の 125 mg/kg 群で 1 例（動物番号 2205）に外傷が認められた。その他、投与期間および回復期間を通じて、雌雄いずれの群にも異常動物は観察されなかった。

3) 体重

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

投与 2 および 3 週に雌雄の 625 mg/kg 群で対照群に比較して低値が認められた。これらの群では、投与 4 週においても対照群に比較して低値の傾向にあったが、統計学的有意差は認められなかった。4 週間の体重増加量は、対照群に比較して 625 mg/kg 群の雄で 24 g、雌で 8 g 低値であった。

回復期間中、雌雄とも 625 mg/kg 群は体重の回復傾向が認められ、2 週間の体重増加量も雌雄とも対照群より大であった。

4) 摂餌量

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

雄では、いずれの投与群も対照群との間に明確な差はなかった。

雌では、625 mg/kg 群で投与後 1 および 2 週に対照群に比較して僅かに減少した。

回復期間中は、雌雄の 625 mg/kg 群は対照群と差がなかった。

5) 飼料効率

飼料効率を Table 5 および Appendix 4 に示した。

雄では、625 mg/kg 群で投与後 2 週に低値が認められ、4 週間の平均飼料効率も対照群に比較して僅かに低値を示した。

雌では、投与期間を通じてすべての投与群で、対照群と差がなかった。

回復期間中、雌雄の 625 mg/kg 群は対照群に比較し高値傾向にあった。

6) 血液学的検査

血液学的検査結果を Table 6 および Appendix 5 に示した。

投与終了時の結果

雄の 625 mg/kg 群で、対照群に比較してヘマトクリット値およびヘモグロビン量が低値を示した。

その他、雄の 25 および 125 mg/kg 群でヘマトクリット値の低値が、25 mg/kg 群でヘモグロビン量の低値がみられたが、軽微で用量相関性のない変化であった。

回復試験終了時の結果

雄の 625 mg/kg 群で対照群に比較してヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数および平均赤血球色素濃度が僅かに低値を示したが、いずれも生理的変動の範囲内の値であった。その他の項目は雌雄とも対照群と差がなかった。

7) 血液凝固能検査

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

投与終了時の結果

雄では、625 mg/kg 群で対照群に比較してフィブリノーゲン量が低値を示した。

雌では、625 mg/kg 群で対照群に比較して活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮を示したが、生理的変動の範囲内の値であった。

回復試験終了時の結果

雌雄の 625 mg/kg 群は、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノーゲン量ともに対照群と差がなかった。

8) 血液化学的検査

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

投与終了時の結果

雄では、対照群に比較して 625 mg/kg 群で尿素窒素、クレアチニン、中性脂肪、総ビリルビンおよび ALP が高値を示した。その他、すべての投与群で血糖およびカルシウムの低値が、さらに 25 および 125 mg/kg 群で GOT、25 mg/kg 群で尿素窒素の高値が認められたが、用量相関性のない変化か生理的変動の範囲の変化であった。

雌では、625 mg/kg 群で、対照群に比較して尿素窒素が低値を示し、中性脂肪が高値を示した。

回復試験終了時の結果

雌の 625 mg/kg 群で対照群に比較して GOT が僅かに低値を示したが、有意のある変化ではなかった。その他の項目は雌雄とも対照群と差がなかった。

9) 尿 検 査

尿検査結果を Table 9 および Appendix 8 に示した。

投与終了時の結果

雄では、125 および 625 mg/kg 群で対照群に比較して尿量が増加した。また、この両群では pH 8 動物が増加し、さらに 625 mg/kg 群では黄褐色尿、ケトン体+/-動物が、沈渣で白血球数2+および上皮細胞2+動物が増加した。その他、25 mg/kg 群で尿比重が高値を示したが、用量相関性のない変化であった。

雌では、125 および 625 mg/kg 群で対照群に比較して尿量が増加し、尿比重が低値を示した。また、この両群では沈渣で白血球数3+動物が認められ、さらに 625 mg/kg 群ではケトン体1+、蛋白 100 mg/dl、ビリルビン1+、ウロビリノーゲン 1.0 E.U./dl、沈渣で上皮細胞1+動物が認められた。

回復試験終了時の結果

雌雄とも 625 mg/kg 群はすべての検査項目で対照群との間に明確な差は認められなかった。

10) 器官重量

器官重量を Table 10 および Appendix 9 に示した。

投与終了時の結果

雄では、125 および 625 mg/kg 群で対照群に比較して脾臓重量が低値を示した。

雌では、625 mg/kg 群で肝臓重量が高値を示し、卵巣重量が低値を示した。

回復試験終了時の結果

雄の 625 mg/kg 群で対照群に比較して脳重量が低値を示したが、正常範囲内の値であった。その他の器官は雌雄とも 625 mg/kg 群と対照群とで差は認められなかった。

11) 器官重量・体重比（相対重量）

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

投与終了時の結果

雄では、125 および 625 mg/kg 群で対照群に比較して腎臓相対重量が高値を示し、脾臓相対重量が低値を示した。さらに 625 mg/kg 群で肝臓相対重量比が高値を示した。

雌では、125 および 625 mg/kg 群で対照群に比較して肝臓相対重量が高値を示した。

回復試験終了時の結果

雌雄とも 625 mg/kg群と対照群との間で差は認められなかった。

12) 病理学的検査

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

- a) 投与終了時の剖検所見では被験物質投与の影響が示唆される変化として、脾臓の萎縮が、雄の 125および 625 mg/kg群でそれぞれ1および4例、肝臓の小葉明瞭化が、雄の 625 mg/kg 群で2例、雌の 125および 625 mg/kg群でそれぞれ2および4例、肝臓の肥大が雌の 625 mg/kg群で3例に観察された。その他、観察された所見はいずれも各群に単発性の発生にとどまった。

回復試験終了時の計画屠殺動物では、被験物質投与の影響が示唆される変化は観察されなかった。

- b) 投与終了時の組織学的所見において投与群に発生数の増加を示し、被験物質投与の影響が示唆される所見が肝臓および副腎に観察された。肝臓では周辺性脂肪化が雌の 0、25、125 および 625 mg/kg群でそれぞれ1、2、5および5例、肝細胞腫脹が雌の 625 mg/kg 群で2例に観察された。逆に副腎の空胞化は雄の 625 mg/kgで1例と他群に比べ発生数の減少を示した。

なお、その他の病変として対照群を含め観察された主な所見を下記に示す。

- | | |
|--------|--|
| (1) 肝臓 | 肉芽巣：雌雄ともに高い発生率を示した。
リンパ球浸潤：雌雄ともに低い発生であった。
髄外造血：雄に低い発生であった。 |
| (2) 腎臓 | 好塩基化：雌雄ともに高い発生率であった。
蛋白円柱：雄に低い発生であった。 |

その他観察された所見はいずれも単発性の発生にとどまった。

回復試験終了時の計画屠殺動物では、被験物質投与の影響が示唆される変化は観察されなかった。

- | | |
|------------|----------------------------------|
| (1) 肝臓 (雌) | 肉芽巣：高い発生率を示した。 |
| (2) 副腎 (雄) | 血管拡張：低い発生であった。
空胞化：高い発生率を示した。 |

その他、観察された所見はいずれも単発性の発生に止まった。

1 3. 考察および結論：

雌雄いずれの群にも死亡例は認められなかった。

一般状態の観察で、投与4週に雄の 625 mg/kg群の1例に流涎が認められたが、投与前の一過性の発現であることから、被験物質投与の直接的影響とは考えられなかった。

体重は、雌雄とも 625 mg/kg群で増加が抑制された。摂餌量は、雌の 625 mg/kg群で投与前半期に減少が認められた。飼料効率は、雄の 625 mg/kg群で低値の週が認められ、4週間の平均飼料効率も低値であった。投与中止に伴い、雌雄の 625 mg/kg群の体重増加抑制が回復に向い飼料効率も高値傾向にあった。

血液学的検査の結果、雄の 625 mg/kg群でヘマトクリット値およびヘモグロビン量が低値を示した。この群では赤血球数も対照群に比較して僅かに低値であったが、統計学的に有意差の認められる種のものではなく、網赤血球比率の増加もみられなかった。また、血液凝固能検査に関しては、雄の 625 mg/kg群でフィブリノーゲン量の低値が認められたが、変化の程度は軽微で肝臓での生成低下を反映したものと推察された。

血液化学的検査の結果、雄の 625 mg/kg群では尿素窒素およびクレアチニンの高値から腎臓に対する影響が、また、中性脂肪、総ビリルビンおよび ALPの高値から肝臓・胆道に対する影響が示唆された。一方、雌の 625 mg/kg群では中性脂肪のみ高値が認められ、肝臓との関連が推察される。これらの変化はいずれも投与の休止により、回復傾向が認められた。その他、雌の 625 mg/kg群で尿素窒素の低値が認められたが、被験物質投与の影響か否か明確ではなかった。

尿検査の結果、雌雄とも 125または 625 mg/kg群では尿量の増加、白血球2+または3+動物、上皮細胞1+または2+動物の増加などが認められ、これらの成分が尿路由来であること、血液化学的検査結果、器官重量とあわせ、腎臓への影響を反映した変化と考えられる。その他、雌雄で認められた変化は、発生例数や程度の上から特に重要と考えられる変化ではなかった。

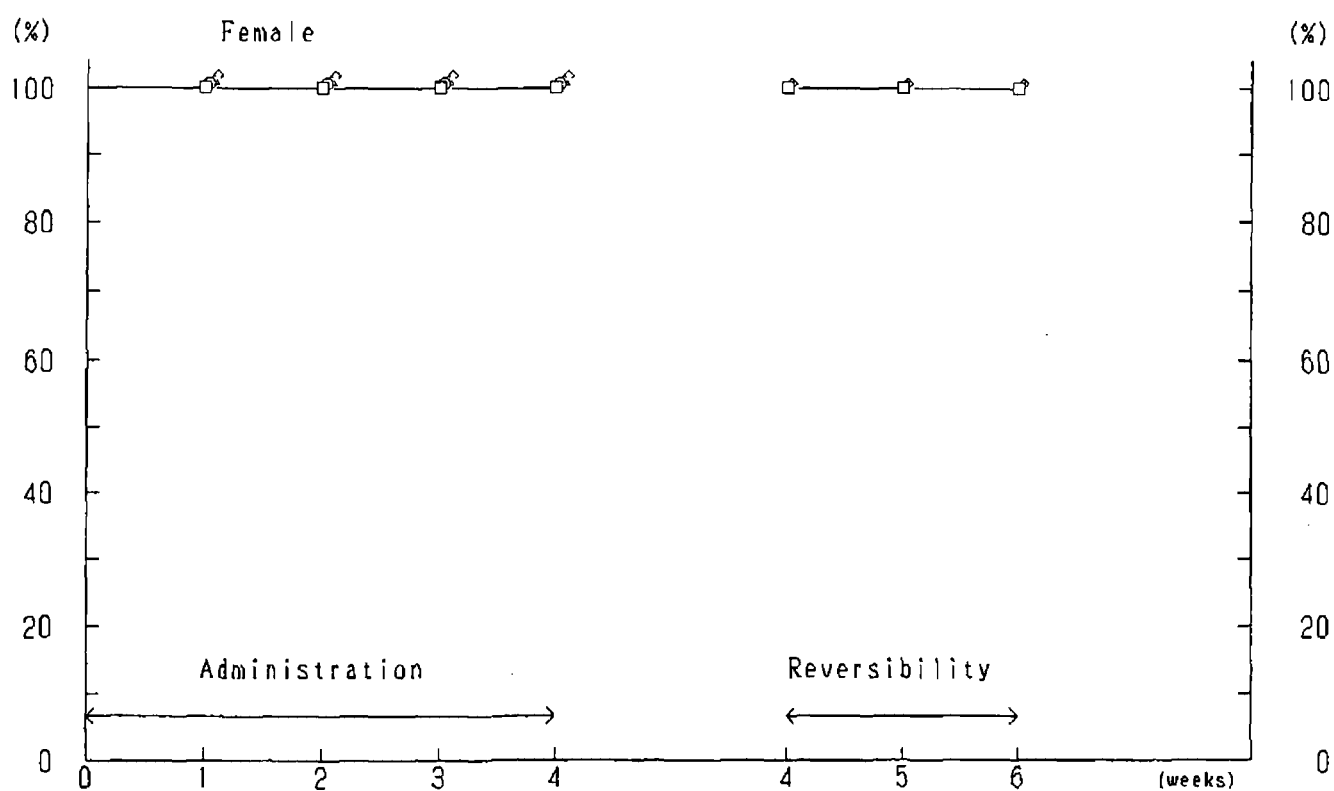
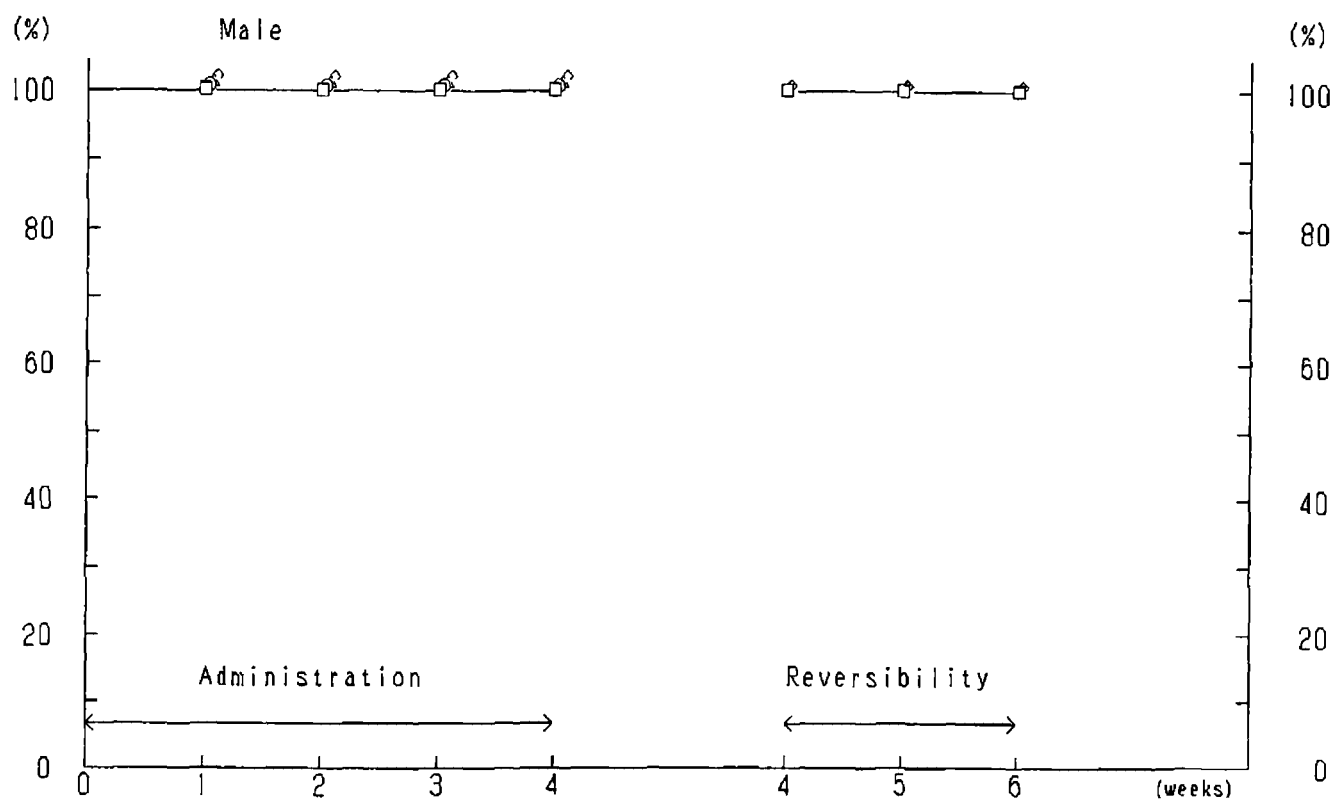
器官重量測定の結果、雄では 125および 625 mg/kg群で脾臓の実重量および相対重量の低値、腎臓相対重量の高値が認められ、さらに 625 mg/kg群で肝臓相対重量が高値であった。雌では 125および 625 mg/kg群で肝臓相対重量が高値を示し、さらに 625 mg/kg群で肝臓実重量の高値、卵巣実重量の低値が認められた。

病理学的検査の結果、被験物質投与の影響が示唆される剖検所見として、脾臓の萎縮が、雄の 125 mg/kg以上の群で用量相関性に観察された。また、肝臓では肥大が雌の 625 mg/kg群で、小葉明瞭化が雄の 625 mg/kg群、雌の 125 mg/kg以上の群で観察され、雌では用

量相関性が認められた。組織学的所見でも、雌の肝臓において周辺性脂肪化が 125 mg/kg 以上の群でそれぞれ全例に観察され、また、少数例ながら肝細胞腫脹が 625 mg/kg 群で観察された。しかし、いずれも軽度な変化であり、かつ回復試験終了時には観察されなかったことから可逆性変化と考えられた。なお、剖検時に雄の 625 mg/kg 群および雌の 125 mg/kg 以上の群に見られた肝臓の小葉明瞭化を裏付ける明確な組織学的な変化は認められなかった。また、剖検所見で認められた脾臓の萎縮、脾臓および卵巣重量減少についてもこれらに対応する明瞭な組織形態学的変化は観察されなかった。

以上のことから、本被験物質の標的器官は雌雄で肝臓、腎臓さらに雄で脾臓であり、認められた変化はいずれも可逆性の変化であった。中毒量は雌雄とも 125 mg/kg、無影響量は 25 mg/kg と判断した。

Figures, Tables



Exp. No. 2086(115-018)

Dose level (mg/kg)

—□— 0
 —○— 25
 —△— 125
 —◇— 625

Figure 1. Survival ratio

Table 1. Survival and mortality

Exp. No. 2086 (115-018)

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
	25	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	125	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	625	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
Female	0	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0
	25	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	125	5/5	5/5	5/5	5/5	0.0
	625	10/10	10/10	10/10	10/10	0.0

Number surviving / Number per group.

Table 1. -continued Survival and mortality

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Mortality (%)
		5	6	
Male	0	5/5	5/5	0.0
	625	5/5	5/5	0.0
Female	0	5/5	5/5	0.0
	625	5/5	5/5	0.0

Number surviving / Number per group.

Table 2. Clinical observation

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment				Total (1 → 4)
		1	2	3	4	
normal/Number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	25	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	125	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	625	10/10	10/10	10/10	9/10	9
sacrificed	0	0	0	0	5	5
	25	0	0	0	5	5
	125	0	0	0	5	5
	625	0	0	0	5	5
salivation	0	0	0	0	0	0
	25	0	0	0	0	0
	125	0	0	0	0	0
	625	0	0	0	1	1

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Male

Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Total (5 → 6)
		5	6	
normal/Number per group	0	5/5	5/5	5
	625	5/5	5/5	5
sacrificed	0	0	5	5
	625	0	5	5

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Female

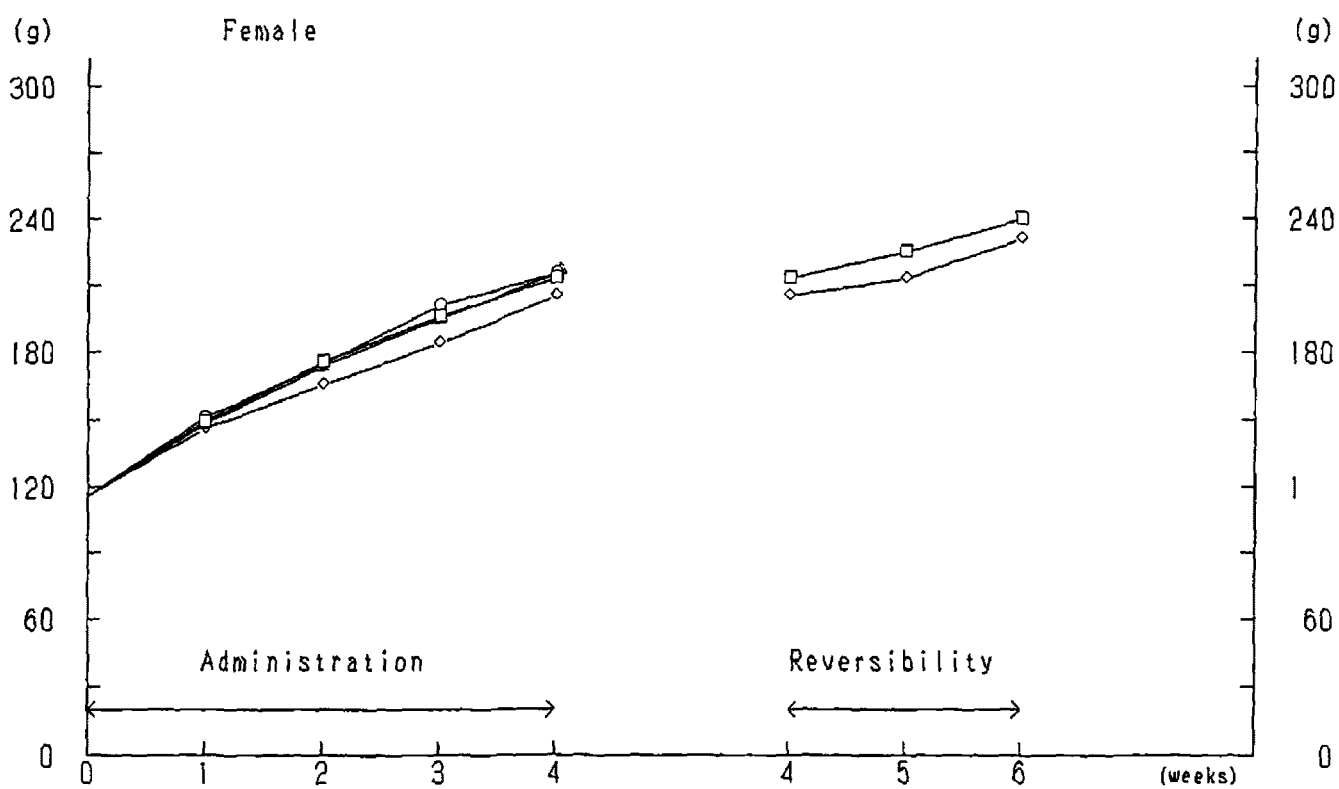
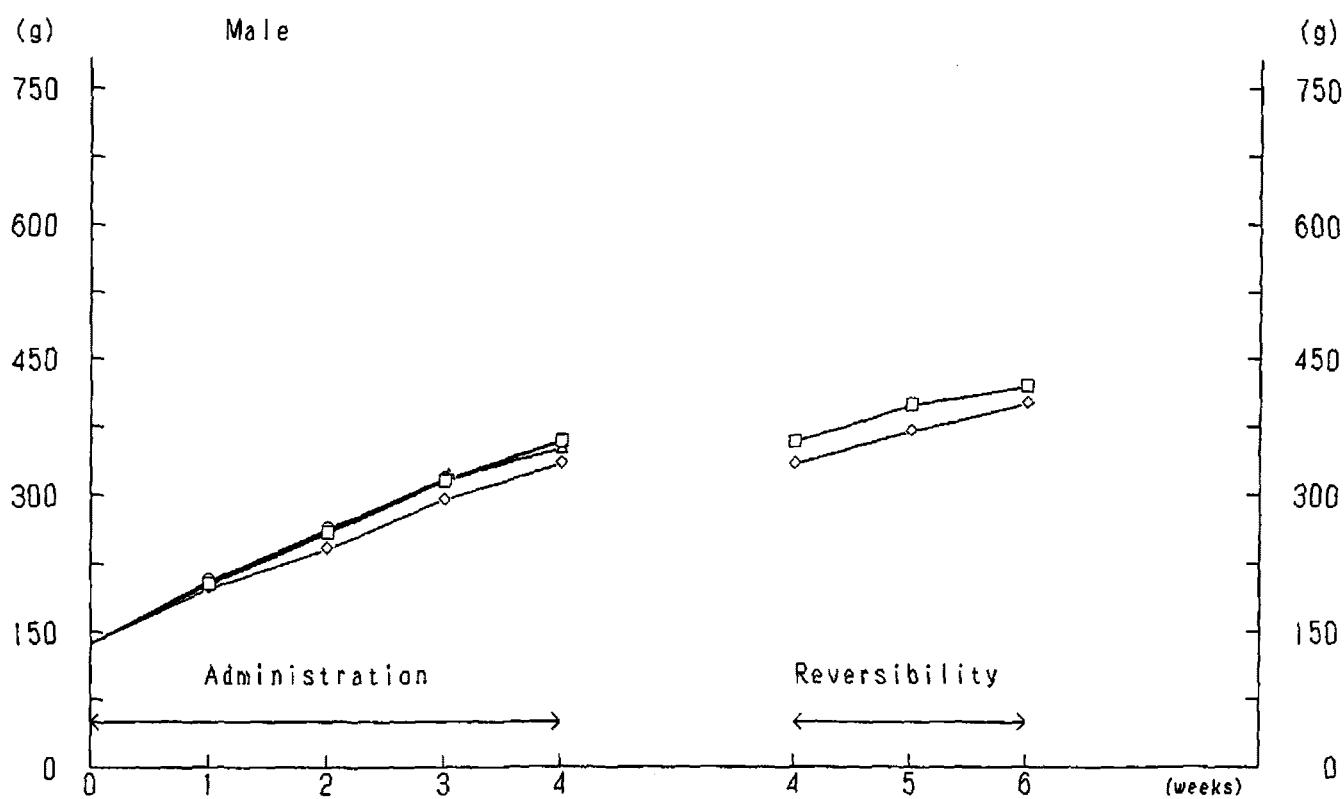
Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment				Total (1 → 4)
		1	2	3	4	
normal/Number per group	0	10/10	10/10	10/10	10/10	10
	25	5/5	5/5	5/5	5/5	5
	125	5/5	5/5	5/5	4/5	4
	625	10/10	10/10	10/10	10/10	10
sacrificed	0	0	0	0	5	5
	25	0	0	0	5	5
	125	0	0	0	5	5
	625	0	0	0	5	5
trauma	0	0	0	0	0	0
	25	0	0	0	0	0
	125	0	0	0	1	1
	625	0	0	0	0	0

Table 2. -continued Clinical observation

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Female

Signs	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment		Total (5 → 6)
		5	6	
normal/Number per group	0	5/5	5/5	5
	625	5/5	5/5	5
sacrificed	0	0	5	5
	625	0	5	5



Exp. No. 2086(115-018)

Dose level (mg/kg)



Figure 2. Body weight

Table 3. Body weight

Exp. No. 2086 (115-018)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 0	1	2	3	4
Male	0	138 ± 4	202 ± 11	258 ± 16	314 ± 24	357 ± 30
	25	138 ± 3	206 ± 5	262 ± 8	317 ± 10	358 ± 18
	125	138 ± 3	204 ± 5	260 ± 6	317 ± 11	349 ± 14
	625	138 ± 4	197 ± 10	241 ± 13**	294 ± 15*	333 ± 17
Female	0	116 ± 3	149 ± 6	176 ± 8	196 ± 11	213 ± 14
	25	116 ± 3	151 ± 8	175 ± 6	201 ± 11	215 ± 21
	125	116 ± 2	148 ± 9	174 ± 9	195 ± 13	215 ± 16
	625	116 ± 2	146 ± 7	166 ± 7**	184 ± 8*	205 ± 14

Mean ± S. D.

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

Table 3. -continued Body weight

Exp. No. 2086 (115-018)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Gain (0 → 4)
Male	0	219 ± 27
	25	220 ± 15
	125	211 ± 13
	625	195 ± 16
Female	0	97 ± 13
	25	99 ± 20
	125	99 ± 15
	625	89 ± 13

Mean ± S. D.

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

Table 3. -continued Body weight

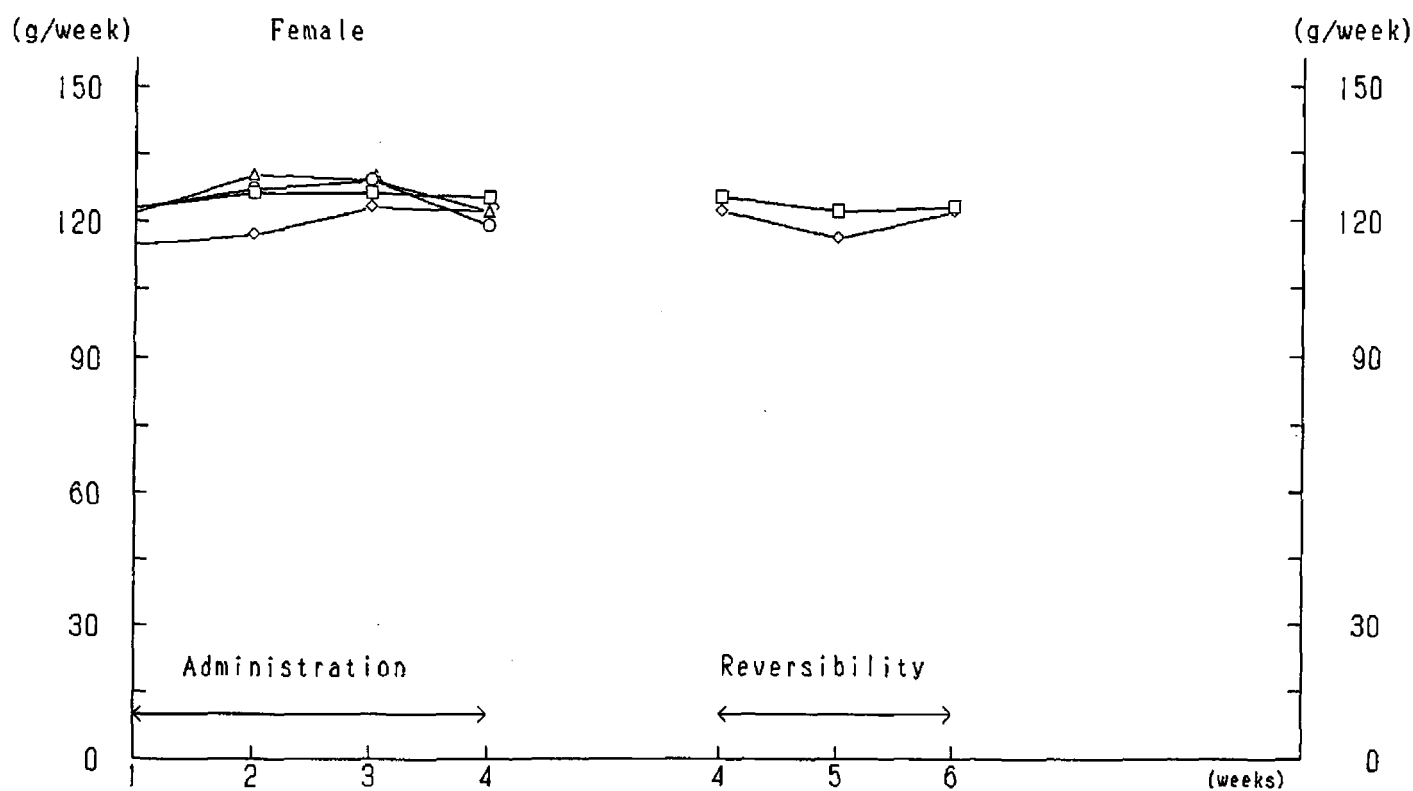
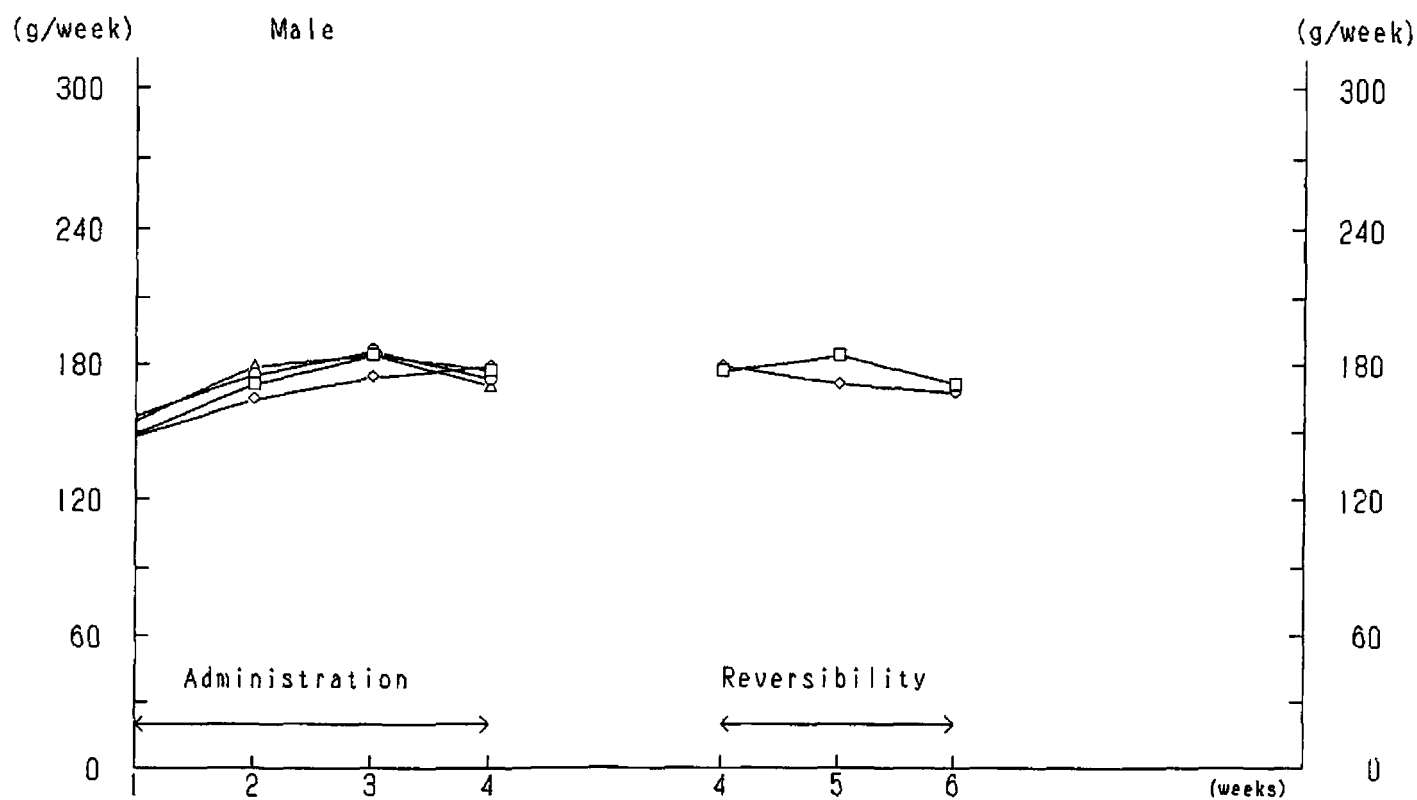
Exp. No. 2086 (115-018)

(unit : g)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 5	6	Gain (4 → 6)
Male	0	398 ± 40	418 ± 41	56 ± 7
	625	369 ± 19	400 ± 26	65 ± 15
Female	0	225 ± 21	240 ± 29	25 ± 13
	625	213 ± 16	231 ± 17	27 ± 6

Mean ± S. D.

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



Exp. No. 2086(115-018)

Dose level (mg/kg)

—□— 0
 —○— 25
 —△— 125
 —◇— 625

Figure 3. Food consumption

Table 4. Food consumption

Exp. No. 2086 (115-018)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Total (0 → 4)
Male	0	149 ± 10	171 ± 13	184 ± 20N	177 ± 21	680 ± 58N
	25	157 ± 7	175 ± 6	186 ± 8	173 ± 7	691 ± 18
	125	155 ± 6	179 ± 4	184 ± 4	170 ± 10	689 ± 13
	625	148 ± 12	164 ± 11	174 ± 14	179 ± 16	664 ± 44
Female	0	123 ± 6	126 ± 8	126 ± 9	125 ± 10	500 ± 27
	25	123 ± 9	127 ± 11	129 ± 15	119 ± 20	498 ± 51
	125	122 ± 5	130 ± 4	129 ± 7	122 ± 6	502 ± 20
	625	115 ± 5*	117 ± 7*	123 ± 9	122 ± 10	477 ± 24

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 4. -continued Food consumption

Exp. No. 2086 (115-018)

(unit : g/week)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 5	6	Total (5 → 6)
Male	0	184 ± 20	171 ± 17	355 ± 37
	625	171 ± 13	167 ± 15	338 ± 27
Female	0	122 ± 16	123 ± 15	244 ± 30
	625	116 ± 14	122 ± 12	239 ± 26

Mean ± S.D.

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

Table 5. Food efficiency

Exp. No. 2086 (115-018)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 1	2	3	4	Mean (0 → 4)
Male	0	43.1 ± 3.8N	32.5 ± 3.1	30.5 ± 4.5	24.0 ± 3.0	32.1 ± 1.8
	25	43.1 ± 1.6	32.0 ± 2.6	29.4 ± 1.5	23.7 ± 4.9	31.7 ± 1.9
	125	42.6 ± 1.2	31.1 ± 3.0	30.8 ± 2.7	19.0 ± 3.7	30.7 ± 1.7
	625	40.0 ± 4.0	27.1 ± 2.9**	30.3 ± 2.7	21.9 ± 5.3	29.4 ± 1.9**
Female	0	27.3 ± 3.2	21.2 ± 5.2	15.8 ± 4.5	13.5 ± 4.4	19.4 ± 1.9
	25	28.3 ± 3.9	19.1 ± 6.3	19.6 ± 2.7	11.2 ± 5.7	19.7 ± 1.9
	125	26.1 ± 6.6	19.7 ± 5.1	16.7 ± 5.9	16.2 ± 4.9	19.7 ± 2.7
	625	25.5 ± 4.4	17.6 ± 4.5	14.7 ± 5.8	16.6 ± 5.5	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. 2086 (115-018)

(unit : %)

Sex	Dose level (mg/kg)	Weeks of experiment 5	6	Mean (5 → 6)
Male	0	19.1 ± 2.6	12.2 ± 5.2	15.8 ± 2.3
	625	19.9 ± 2.6	18.5 ± 4.6	19.2 ± 3.4
Female	0	7.3 ± 6.0	12.2 ± 5.1	9.7 ± 3.9
	625	8.6 ± 4.6	14.2 ± 3.1	11.5 ± 2.5

Mean ± S. D.

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

Table 6. Hematology

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	HCT (%)	HGB (g/dl)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	0	5	43.7 $\pm$ 1.2	15.1 $\pm$ 0.6	7.59 $\pm$ 0.38	57.7 $\pm$ 1.3	19.9 $\pm$ 0.4	34.4 $\pm$ 0.5
	25	5	42.0 $\pm$ 0.8*	14.3 $\pm$ 0.3*	7.13 $\pm$ 0.13	58.9 $\pm$ 0.8	20.0 $\pm$ 0.2	34.0 $\pm$ 0.3
	125	5	42.2 $\pm$ 1.1*	14.5 $\pm$ 0.4	7.40 $\pm$ 0.24	57.0 $\pm$ 1.6	19.6 $\pm$ 0.6	34.3 $\pm$ 0.3
	625	5	40.6 $\pm$ 1.0**	13.8 $\pm$ 0.5**	7.02 $\pm$ 0.45	57.9 $\pm$ 2.6	19.7 $\pm$ 0.8	33.9 $\pm$ 0.4
Female	0	5	41.6 $\pm$ 0.4	14.0 $\pm$ 0.1N	7.20 $\pm$ 0.20	57.8 $\pm$ 1.8	19.5 $\pm$ 0.6	33.7 $\pm$ 0.4
	25	5	42.1 $\pm$ 1.2	14.3 $\pm$ 0.5	7.25 $\pm$ 0.30	58.0 $\pm$ 1.2	19.7 $\pm$ 0.3	33.9 $\pm$ 0.2
	125	5	42.3 $\pm$ 1.9	14.2 $\pm$ 0.6	7.15 $\pm$ 0.28	59.2 $\pm$ 2.1	19.9 $\pm$ 0.8	33.5 $\pm$ 0.3
	625	5	40.1 $\pm$ 1.4	13.5 $\pm$ 0.6	6.93 $\pm$ 0.25	57.9 $\pm$ 1.0	19.5 $\pm$ 0.5	33.7 $\pm$ 0.4

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. 2086 (115-018)

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	1239 $\pm$ 101	7.5 $\pm$ 2.7	13 $\pm$ 1	84 $\pm$ 1	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	25	5	1393 $\pm$ 142	9.5 $\pm$ 2.7	11 $\pm$ 2	86 $\pm$ 2	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
	125	5	1355 $\pm$ 124	9.8 $\pm$ 2.6	14 $\pm$ 5	84 $\pm$ 4	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
	625	5	1127 $\pm$ 169	10.1 $\pm$ 0.9	11 $\pm$ 4	86 $\pm$ 3	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
Female	0	5	1331 $\pm$ 35N	5.3 $\pm$ 1.6	17 $\pm$ 7	80 $\pm$ 8	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
	25	5	1308 $\pm$ 23	5.6 $\pm$ 1.1	12 $\pm$ 5	85 $\pm$ 5	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
	125	5	1369 $\pm$ 102	5.9 $\pm$ 1.2	16 $\pm$ 4	82 $\pm$ 3	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
	625	5	1374 $\pm$ 78	6.0 $\pm$ 1.3	21 $\pm$ 6	77 $\pm$ 6	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells
Mean $\pm$ S.D.
Significant difference from control group: *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$
N: Non parametric analysis

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Reticulocyte (%)
Male	0	5	30 ± 4
	25	5	24 ± 4
	125	5	25 ± 12
	625	5	30 ± 11
Female	0	5	18 ± 8
	25	5	19 ± 20
	125	5	20 ± 9
	625	5	25 ± 5

Mean ± S. D.

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

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	HCT (%)	HGB (g/dl)	RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)
Male	0	5	46.9 $\pm$ 1.2	15.1 $\pm$ 0.3	8.13 $\pm$ 0.31	57.7 $\pm$ 1.1	18.5 $\pm$ 0.4	32.2 $\pm$ 0.2
	625	5	44.8 $\pm$ 0.8**	14.2 $\pm$ 0.3**	7.66 $\pm$ 0.15**	58.5 $\pm$ 0.7	18.6 $\pm$ 0.3	31.7 $\pm$ 0.2**
Female	0	5	43.9 $\pm$ 0.6	13.8 $\pm$ 0.2	7.53 $\pm$ 0.26	58.3 $\pm$ 1.2	18.3 $\pm$ 0.4	31.4 $\pm$ 0.1N
	625	5	43.6 $\pm$ 1.1	13.8 $\pm$ 0.4	7.39 $\pm$ 0.16	59.1 $\pm$ 1.8	18.6 $\pm$ 0.6	31.5 $\pm$ 0.5

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. 2086 (115-018)

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 (%)					
					NEUT	LYMPH	MONO	EOSN	BASO	LUC
Male	0	5	1251 $\pm$ 98	10.6 $\pm$ 1.3	12 $\pm$ 3	85 $\pm$ 3	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
	625	5	1251 $\pm$ 96	10.7 $\pm$ 3.7	14 $\pm$ 2	82 $\pm$ 3	2 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0
Female	0	5	1297 $\pm$ 83	6.0 $\pm$ 4.3N	17 $\pm$ 3	80 $\pm$ 3	1 $\pm$ 0	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1
	625	5	1320 $\pm$ 152	4.7 $\pm$ 1.1	18 $\pm$ 7	79 $\pm$ 6	1 $\pm$ 1	1 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1

NEUT: Neutrophil LYMPH: Lymphocyte MONO: Monocyte EOSN: Eosinophil BASO: Basophil LUC: Large unstained cells
Mean $\pm$ S. D.
Significant difference from control group; *: $P \leq 0.05$ **: $P \leq 0.01$
N: Non parametric analysis

Table 6. -continued Hematology

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Reticulocyte (%)
Male	0	5	26 ± 10
	625	5	29 ± 11
Female	0	5	20 ± 10
	625	5	27 ± 5

Mean ± S. D.

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

Table 7. Coagulation

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dl)
Male	0	5	15.1 ± 1.8	26.8 ± 1.4	218 ± 16
	25	5	14.5 ± 0.5	26.1 ± 1.2	208 ± 16
	125	5	15.6 ± 1.3	26.4 ± 3.2	198 ± 14
	625	5	15.2 ± 0.7	24.4 ± 1.1	185 ± 18**
Female	0	5	15.3 ± 0.6	23.8 ± 0.9	167 ± 7
	25	5	14.8 ± 0.8	22.5 ± 1.0	172 ± 9
	125	5	15.0 ± 0.5	23.5 ± 0.6	175 ± 8
	625	5	14.8 ± 0.4	22.0 ± 1.1**	171 ± 8

Mean ± S.D.

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

Table 7. -continued Coagulation

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	PT (sec.)	APTT (sec.)	Fibrinogen (mg/dl)
Male	0	5	15.5 ± 0.4	26.9 ± 3.5	222 ± 7
	625	5	15.0 ± 0.5	27.7 ± 1.4	210 ± 11
Female	0	5	15.5 ± 0.8	21.8 ± 1.8	153 ± 15
	625	5	15.4 ± 0.8	23.9 ± 2.4	160 ± 14

Mean ± S.D.

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

Table 8. Blood chemistry

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	T. cholesterol (mg/dl)	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G
Male	0	5	9.7 ± 0.6N	0.55 ± 0.06	40 ± 18	5.28 ± 0.19	3.20 ± 0.15	1.53 ± 0.06
	25	5	12.5 ± 3.0*	0.55 ± 0.05	47 ± 11	5.16 ± 0.20	3.05 ± 0.14	1.45 ± 0.03
	125	5	11.0 ± 1.2	0.58 ± 0.05	41 ± 13	5.19 ± 0.19	3.13 ± 0.16	1.52 ± 0.07
	625	5	12.5 ± 1.0**	0.66 ± 0.05**	43 ± 9	5.00 ± 0.28	3.00 ± 0.23	1.51 ± 0.10
Female	0	5	16.2 ± 2.6	0.58 ± 0.06	55 ± 10N	5.55 ± 0.05N	3.45 ± 0.08N	1.65 ± 0.08
	25	5	13.5 ± 2.1	0.54 ± 0.08	60 ± 24	5.60 ± 0.33	3.45 ± 0.31	1.60 ± 0.15
	125	5	13.6 ± 2.1	0.60 ± 0.08	59 ± 6	5.59 ± 0.12	3.44 ± 0.14	1.61 ± 0.08
	625	5	11.1 ± 2.5**	0.61 ± 0.05	62 ± 5	5.41 ± 0.09	3.32 ± 0.11	1.59 ± 0.10

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. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	T.bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)
Male	0	5	136 ± 17	50.7 ± 13.3	0.11 ± 0.02N	44 ± 2	18 ± 4	152 ± 31
	25	5	110 ± 10**	51.3 ± 7.3	0.12 ± 0.03	52 ± 5**	13 ± 5	123 ± 42
	125	5	109 ± 5**	44.5 ± 13.5	0.14 ± 0.02	53 ± 3**	16 ± 3	129 ± 19
	625	5	108 ± 9**	82.7 ± 22.2**	0.25 ± 0.08**	46 ± 4	14 ± 3	223 ± 25**
Female	0	5	116 ± 15	35.3 ± 8.3	0.13 ± 0.02	52 ± 5	14 ± 7	89 ± 15
	25	5	120 ± 21	32.8 ± 4.1	0.12 ± 0.04	52 ± 6	12 ± 4	79 ± 29
	125	5	115 ± 14	47.5 ± 17.6	0.15 ± 0.02	47 ± 5	13 ± 3	107 ± 31
	625	5	121 ± 4	56.7 ± 11.2*	0.15 ± 0.02	56 ± 11	16 ± 3	117 ± 27

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

45

Table 8. -continued Blood chemistry

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Gamma-GTP (U/l)	Sodium (mmol/l)	Potassium (mmol/l)	Chloride (mmol/l)	Calcium (mg/dl)	I. phosphate (mg/dl)
Male	0	5	1.6 ± 1.6N	143.3 ± 2.4	5.03 ± 0.54	105.9 ± 2.1	9.80 ± 0.23	8.64 ± 0.75
	25	5	0.2 ± 0.1	143.3 ± 1.2	5.00 ± 0.32	106.5 ± 1.5	9.36 ± 0.33*	8.35 ± 0.65
	125	5	0.9 ± 0.6	143.0 ± 1.1	5.06 ± 0.33	106.5 ± 1.0	9.17 ± 0.20**	7.83 ± 0.45
	625	5	0.6 ± 0.3	142.2 ± 1.1	5.10 ± 0.26	107.4 ± 2.2	9.38 ± 0.19*	8.45 ± 0.72
Female	0	5	0.8 ± 0.8	142.0 ± 0.7	4.55 ± 0.25	110.0 ± 0.8	9.52 ± 0.23	6.64 ± 0.38
	25	5	1.6 ± 1.1	142.4 ± 0.5	4.71 ± 0.10	109.2 ± 1.6	9.46 ± 0.25	6.27 ± 0.63
	125	5	0.8 ± 0.7	142.0 ± 1.1	4.54 ± 0.26	109.4 ± 2.2	9.72 ± 0.24	6.63 ± 0.49
	625	5	1.2 ± 1.2	142.1 ± 0.8	4.58 ± 0.28	108.6 ± 1.6	9.50 ± 0.17	6.64 ± 0.43

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. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	T. cholesterol (mg/dl)	T. protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G
Male	0	5	12.7 ± 0.8N	0.57 ± 0.04	47 ± 5	5.45 ± 0.12	3.22 ± 0.12	1.45 ± 0.09
	625	5	11.4 ± 3.0	0.56 ± 0.05	41 ± 11	5.33 ± 0.06	3.15 ± 0.06	1.45 ± 0.07
Female	0	5	14.4 ± 1.3	0.63 ± 0.03	54 ± 13	5.60 ± 0.19	3.46 ± 0.16	1.61 ± 0.10
	625	5	13.9 ± 0.8	0.59 ± 0.05	50 ± 9	5.63 ± 0.28	3.47 ± 0.20	1.60 ± 0.09

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. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Glucose (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	T.bilirubin (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)
Male	0	5	139 ± 18N	50.2 ± 3.3	0.19 ± 0.07	54 ± 11	16 ± 3	110 ± 11
	625	5	122 ± 5	52.8 ± 10.1	0.14 ± 0.03	47 ± 9	17 ± 4	122 ± 24
Female	0	5	115 ± 17	35.4 ± 12.3	0.17 ± 0.05	62 ± 8	17 ± 2	78 ± 17
	625	5	125 ± 17	34.2 ± 4.4	0.19 ± 0.02	43 ± 10**	17 ± 5	66 ± 14

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. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Gamma-GTP (U/l)	Sodium (mmol/l)	Potassium (mmol/l)	Chloride (mmol/l)	Calcium (mg/dl)	I. phosphate (mg/dl)
Male	0	5	1.0 ± 0.5	141.8 ± 0.5	5.20 ± 0.43	105.8 ± 1.8	9.41 ± 0.23	7.59 ± 0.42
	625	5	0.9 ± 0.3	141.2 ± 1.5	5.02 ± 0.24	107.1 ± 1.7	9.31 ± 0.12	7.30 ± 0.30
Female	0	5	1.8 ± 1.3	141.4 ± 0.9	4.97 ± 0.40	109.0 ± 1.6	9.42 ± 0.13	6.26 ± 0.47
	625	5	1.6 ± 1.3	141.4 ± 0.9	4.79 ± 0.39	107.7 ± 2.2	9.51 ± 0.23	6.54 ± 0.24

Mean ± S.D.

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

Table 9. Urinalysis

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (ml)	Specific Gravity
Male	0	5	8 ± 1	1.064 ± 0.008
	25	5	8 ± 2	1.082 ± 0.010**
	125	5	10 ± 1*	1.059 ± 0.010
	625	5	11 ± 2**	1.055 ± 0.005
Female	0	5	4 ± 1	1.097 ± 0.018
	25	5	4 ± 0	1.104 ± 0.019
	125	5	7 ± 2**	1.068 ± 0.012*
	625	5	8 ± 1**	1.065 ± 0.013**

Mean ± S.D.

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											Turbidity		pH																								
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Clear	Muddy	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9																
Male	0	5	5													5							1	4																
	25	5	5													5								1	3	1														
	125	5	4		1												5												2	3										
	625	5	2		3												5																	2	3					
Female	0	5	5													5							2		2	1														
	25	5	3		2												5																	2	3					
	125	5	3		2												5							1							1	3								
	625	5	3		2												5							2							1	2								

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Occult Blood					Ketones						Glucose (g/dl)				
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥1.0
Male	0	5	3	2				4	1					5				
	25	5	4	1				5						5				
	125	5	5					5						5				
	625	5	5					2	3					5				
Female	0	5	5					4	1					5				
	25	5	5					5						5				
	125	5	5					4	1					5				
	625	5	5					3	1	1				5				

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Protein(mg/dl)					Bilirubin				Urobilinogen (E. U. /dl)						
			-	+/-	30	100	≥300	-	1+	2+	3+	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥12	
Male	0	5	2	1	1	1	5					4	1					
	25	5	4	1			5					5						
	125	5	1	2	2		5					5						
	625	5		2	3		5					5						
Female	0	5	3	1	1		5					5						
	25	5	5				5					5						
	125	5	4		1		5					5						
	625	5		3		2	4	1				3	2					

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes - 1+ 2+ 3+	Leukocytes - 1+ 2+ 3+	Epith. Cells - 1+ 2+ 3+	Casts - +	Fat glob. - +	M. threads - +	others - +
Male	0	5	5	3 2	5	4 1	5	5	5
	25	5	5	4 1	5	5	5	5	5
	125	5	5	4 1	5	5	5	5	5
	625	5	4 1	2 1 2	3 2	5	5	5	1 4
Female	0	5	5	3 1 1	5	5	5	5	5
	25	5	5	4 1	5	5	5	5	5
	125	5	5	2 1 2	5	5	5	4 1	5
	625	5	5	4 1	2 3	5	5	5	1 4

others : Crystals

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Volume (ml)	Specific Gravity
Male	0	5	8 ± 2N	1.084 ± 0.021
	625	5	7 ± 0	1.069 ± 0.008
Female	0	5	5 ± 1	1.083 ± 0.012
	625	5	5 ± 2	1.083 ± 0.027

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Color											Turbidity		pH																
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Clear	Muddy	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	≥9								
Male	0	5	5											5													1		4			
	625	5	5											5													1		2		2	
Female	0	5	5											5															2		3	
	625	5	5											5															1		4	

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

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Occult Blood					Ketones						Glucose (g/dl)				
			-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	4+	-	0.1	0.25	0.5	≥1.0
Male	0	5	4		1			1	3	1				5				
	625	5	5							4	1			5				
Female	0	5	5					4	1					5				
	625	5	5					4	1					5				

Table 9. -continued Urinalysis

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Protein (mg/dl)				Bilirubin				Urobilinogen (E. U. /dl)						
			-	+/-	30	100	≥300	-	1+	2+	3+	0.1	1.0	2.0	4.0	8.0	≥12
Male	0	5			1	3	1	4	1			1	4				
	625	5				3	2	1	4				5				
Female	0	5			3	2		1	4				5				
	625	5			3	1	1	3	2				5				

Table 9. -continued Urinalysis : Microscopic examination of sediment

Exp. No. 2086 (115-018)

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	4	1			4	1			5				4	1	5		2	3	1	4
	625	5	5				5				5				5		5		4	1		5
Female	0	5	5				3	1	1		4	1			5		5		5			5
	625	5	5				1	3	1		5				4	1	5		4	1		5

others : Crystals

Table 10. Organ weight

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body Weight (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)
Male	0	5	351 ± 25	2.01 ± 0.06	10.68 ± 0.88	2.80 ± 0.28	0.64 ± 0.02
	25	5	358 ± 18	2.04 ± 0.07	10.97 ± 0.54	2.86 ± 0.09	0.65 ± 0.07
	125	5	349 ± 14	2.03 ± 0.05	10.85 ± 1.01	3.05 ± 0.12	0.56 ± 0.06*
	625	5	331 ± 19	1.97 ± 0.05	11.49 ± 0.44	2.96 ± 0.23	0.49 ± 0.04**
Female	0	5	211 ± 11	1.85 ± 0.04	6.45 ± 0.17N	1.76 ± 0.13	0.44 ± 0.05
	25	5	215 ± 21	1.87 ± 0.11	6.78 ± 1.10	1.81 ± 0.15	0.45 ± 0.05
	125	5	215 ± 16	1.95 ± 0.09	7.23 ± 0.49	1.84 ± 0.13	0.44 ± 0.05
	625	5	206 ± 15	1.88 ± 0.05	8.21 ± 0.34**	1.82 ± 0.15	0.39 ± 0.03

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)
Male	0	5	48 ± 9	2.97 ± 0.24	
	25	5	54 ± 10	2.98 ± 0.21	
	125	5	52 ± 5	2.96 ± 0.47	
	625	5	47 ± 4	3.00 ± 0.23	
Female	0	5	62 ± 7		88 ± 8
	25	5	61 ± 7		83 ± 10
	125	5	70 ± 19		84 ± 8
	625	5	61 ± 6		71 ± 7**

Mean ± S. D.

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

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body Weight (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)
Male	0	5	418 ± 41	2.15 ± 0.05	12.15 ± 1.64	3.10 ± 0.29	0.64 ± 0.15
	625	5	400 ± 26	2.05 ± 0.07*	11.05 ± 0.86	3.14 ± 0.29	0.65 ± 0.13
Female	0	5	240 ± 29	1.96 ± 0.09	6.67 ± 1.20N	1.81 ± 0.17	0.43 ± 0.06
	625	5	231 ± 17	1.86 ± 0.08	6.65 ± 0.38	1.89 ± 0.20	0.44 ± 0.02

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 10. -continued Organ weight

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (mg)	Testes (g)	Ovaries (mg)
Male	0	5	54 ± 10	3.14 ± 0.32N	
	625	5	63 ± 9	3.13 ± 0.07	
Female	0	5	71 ± 9		91 ± 17
	625	5	68 ± 3		82 ± 12

Mean ± S. D.

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

N: Non parametric analysis

Table 11. Organ weight per body weight

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body Weight (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidneys (%)	Spleen (%)
Male	0	5	351 ± 25	0.575 ± 0.041	3.044 ± 0.042N	0.798 ± 0.062	0.183 ± 0.016
	25	5	358 ± 18	0.572 ± 0.035	3.066 ± 0.036	0.800 ± 0.028	0.180 ± 0.015
	125	5	349 ± 14	0.581 ± 0.015	3.100 ± 0.176	0.873 ± 0.030*	0.161 ± 0.011*
	625	5	331 ± 19	0.596 ± 0.032	3.474 ± 0.141**	0.894 ± 0.050**	0.148 ± 0.015**
Female	0	5	211 ± 11	0.879 ± 0.056	3.058 ± 0.098	0.836 ± 0.072	0.208 ± 0.028
	25	5	215 ± 21	0.875 ± 0.068	3.142 ± 0.286	0.842 ± 0.040	0.210 ± 0.030
	125	5	215 ± 16	0.908 ± 0.071	3.366 ± 0.169*	0.858 ± 0.062	0.207 ± 0.019
	625	5	206 ± 15	0.915 ± 0.071	3.993 ± 0.210**	0.883 ± 0.064	0.190 ± 0.017

Mean ± S.D.

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

N: Non parametric analysis

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 4

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)
Male	0	5	0.014 ± 0.003	0.850 ± 0.080	
	25	5	0.015 ± 0.002	0.832 ± 0.026	
	125	5	0.015 ± 0.001	0.845 ± 0.122	
	625	5	0.014 ± 0.001	0.907 ± 0.059	
Female	0	5	0.029 ± 0.004		0.042 ± 0.002
	25	5	0.028 ± 0.004		0.039 ± 0.004
	125	5	0.033 ± 0.010		0.039 ± 0.003
	625	5	0.030 ± 0.004		0.034 ± 0.005

Mean ± S. D.

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

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Body Weight (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidneys (%)	Spleen (%)
Male	0	5	418 ± 41	0.517 ± 0.051	2.900 ± 0.194	0.741 ± 0.031	0.151 ± 0.028
	625	5	400 ± 26	0.513 ± 0.026	2.763 ± 0.163	0.785 ± 0.054	0.162 ± 0.023
Female	0	5	240 ± 29	0.824 ± 0.096	2.766 ± 0.232	0.756 ± 0.051	0.178 ± 0.014
	625	5	231 ± 17	0.808 ± 0.065	2.888 ± 0.113	0.821 ± 0.069	0.190 ± 0.013

Mean ± S.D.

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

Table 11. -continued Organ weight per body weight

Exp. No. 2086 (115-018)

Week: 6

Sex	Dose level (mg/kg)	No. of animals	Adrenals (%)	Testes (%)	Ovaries (%)
Male	0	5	0.013 ± 0.002	0.757 ± 0.107	
	625	5	0.016 ± 0.002	0.785 ± 0.042	
Female	0	5	0.029 ± 0.002		0.038 ± 0.006
	625	5	0.030 ± 0.003		0.036 ± 0.008

Mean ± S.D.

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

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

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0	25	125	625
No. of animals necropsied	5	5	5	5
Organ Findings				
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
spleen atrophic	0	0	1	4*
RESPIRATORY SYSTEM				
lung red patch/zone	0	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM				
liver evident lobule	0	0	0	2
REPRODUCTIVE SYSTEM				
testes atrophic	0	0	1	0

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

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

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0	25	125	625
No. of animals necropsied	5	5	5	5
Organ Findings				
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
thymus black patch/zone	0	1	0	0
DIGESTIVE SYSTEM				
liver enlarged	0	0	0	3
evident lobule	0	0	2	4*
REPRODUCTIVE SYSTEM				
uterus atrophic	0	1	0	1
dilated lumen	0	0	0	1
ENDOCRINE SYSTEM				
adrenal gland enlarged	0	0	1	0
INTEGUMENTARY SYSTEM				
skin ulcer	0	0	1	0

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

Table 12. -continued Summary of gross findings (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		0	25	125	625
No. of animals necropsied		5	0	0	5
Organ	Findings				
RESPIRATORY SYSTEM					
lung	colored patch/zone	0	-	-	2
	white patch/zone	0	-	-	1

Table 12. -continued Summary of gross findings (sacrificed at 6 week)

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0	25	125	625
No. of animals necropsied		5	0	0	5
Organ	Findings				
URINARY SYSTEM					
kidney	cyst	0	-	-	1

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

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)		0			25			125			625		
No. of animals sacrificed at 4 week		5			5			5			5		
No. of animals necropsied		5			5			5			5		
No. of animals examined histologically		5			5			5			5		
Organ	Findings	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
DIGESTIVE SYSTEM													
liver		(5)			(0)			(0)			(5)		
	granulation	3	0	0	-	-	-	-	-	-	4	0	0
	lymphocytic infiltration	1	0	0	-	-	-	-	-	-	2	0	0
	extramedullary hematopoiesis	1	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
URINARY SYSTEM													
kidney		(5)			(0)			(0)			(5)		
	basophilic change	3	0	0	-	-	-	-	-	-	2	0	0
	protein cast	1	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	tubular dilatation	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	lymphocytic infiltration	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	dilated pelvis	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
ENDOCRINE SYSTEM													
adrenal gland		(5)			(5)			(5)			(5)		
	angiectasis	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	vacuolic change	5	0	0	5	0	0	5	0	0	1*	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

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

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

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)		0			25			125			625		
No. of animals sacrificed at 4 week		5			5			5			5		
No. of animals necropsied		5			5			5			5		
No. of animals examined histologically		5			5			5			5		
Organ	Findings	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
HEMATOPOIETIC SYSTEM													
spleen		(5)			(0)			(0)			(5)		
	granulation	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
DIGESTIVE SYSTEM													
liver		(5)			(5)			(5)			(5)		
	fatty change, peripheral	1	0	0	2	0	0	5*	0	0	5*	0	0
	swelling of liver cells	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	granulation	4	0	0	3	0	0	3	0	0	2	0	0
	lymphocytic infiltration	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0
URINARY SYSTEM													
kidney		(5)			(0)			(0)			(5)		
	basophilic change	4	0	0	-	-	-	-	-	-	4	0	0
	deposit of calcium	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	deposit of pigment	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0

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

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

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Male

Dose level (mg/kg)	0			25			125			625		
No. of animals sacrificed at 6 week	5			0			0			5		
No. of animals necropsied	5			0			0			5		
No. of animals examined histologically	5			0			0			5		
Organ Findings	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
ENDOCRINE SYSTEM												
adrenal gland	(5)									(5)		
angiectasis	0	0	0	-	-	-	-	-	-	2	0	0
vacuolic change	4	0	0	-	-	-	-	-	-	4	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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

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

Exp. No. 2086 (115-018)

Sex: Female

Dose level (mg/kg)	0			25			125			625		
No. of animals sacrificed at 6 week	5			0			0			5		
No. of animals necropsied	5			0			0			5		
No. of animals examined histologically	5			0			0			5		
Organ Findings	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
DIGESTIVE SYSTEM												
liver	(5)											
granulation	3	0	0	-	-	-	-	-	-	4	0	0
lymphocytic infiltration	1	0	0	-	-	-	-	-	-	0	0	0
extramedullary hematopoiesis	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0

1: slight 2: moderate 3: marked

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