

N,N'-ビス (2-メチルフェニル) グアニジンの
ラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

－ 最終報告書 －

2003 年 9 月 18 日

試験委託者 : 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室
東京都千代田区霞が関 1 丁目 2 番 2 号 (〒100-8916)

試験施設 : 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ
熊本県宇土市栗崎町 1285 番地 (〒869-0425)

目次

	頁
目次	1
要約	8
試験材料および方法	10
試験成績	20
考察	25
文献	27

Table (図および群別表)

要約

N,N'-ビス (2-メチルフェニル) グアニジンを雌雄ラットに0 (対照群), 7.5, 15, 30 および 60 mg/kg の用量で 28 日間反復経口投与した。また, 対照群, 30 および 60 mg/kg 群には投与期間終了後に 14 日間の回復期間を設けた。

1. 死亡

投与期間中に, 60 mg/kg 群の雄 1 例および雌 7 例が死亡した。

2. 一般状態

30 mg/kg 以上の群の雌雄に散瞳および流涎がみられ, 60 mg/kg 群の雌雄に振戦, 自発運動の低下, 緩徐呼吸, 体温低下および下腹部汚染が認められた。死亡例では腹臥位, 側臥位およびあえぎ呼吸も認められた。

3. 機能観察総合検査

行動機能観察では, 30 mg/kg 以上の群の雌雄に散瞳がみられ, 60 mg/kg 群の雌雄に振戦, 緩徐呼吸および流涎が認められた。また, 感覚機能検査では, 60 mg/kg 群の雄に瞳孔反射の低下がみられ, 雌に瞳孔反射の低下および視覚反応の低下が認められた。自発運動量測定では, 60 mg/kg 群の雌雄で 1 時間の測定を通して自発運動量のカウント数に低値または低値傾向が認められた。

4. 体重

60 mg/kg 群の雄で投与 8 日より 42 日まで, 雌では投与 8 日より 28 日まで, 体重が低値または低値傾向を示した。

5. 摂餌量

60 mg/kg 群の雌雄で投与 2, 8, 15 および 28 日に摂餌量が低値を示した。

6. 尿検査

30 mg/kg 以上の群の雄に尿量の増加傾向, 15 mg/kg 以上の群の雌に尿量の増加がみられ, この変化に伴って浸透圧および比重の低値が認められた.

7. 血液学的検査

30 mg/kg 以上の群の雄に APTT の短縮が認められた.

8. 血液生化学的検査

60 mg/kg 群の雌雄に総蛋白質の低値, GPT およびカリウムの高値が認められた. さらに, 雄ではアルブミンの低値, アルカリ性フォスファターゼおよび尿素窒素の高値がみられ, 雌では GOT およびナトリウムの低値, 総コレステロール, トリグリセライドおよびリン脂質の高値が認められた. また, 30 mg/kg 群の雌に総コレステロールおよびリン脂質の高値が認められた.

9. 器官重量

30 mg/kg 以上の群の雌に肝臓の体重比器官重量の高値が認められた.

10. 剖検および病理組織学的検査

死亡例では, 60 mg/kg 群の雌 1 例に肉眼的に腺胃粘膜の単発性の淡赤色点, 組織学的に腺胃の軽度びらんが認められた.

生存例では, 60 mg/kg 群の雌 1 例に病理組織学的検査で肝細胞の肥大が認められた.

11. 60 mg/kg 群の雌 1 例に病理組織学的検査で認められた肝細胞の肥大については, 同群で投与期間中に死亡が発生したことにより回復群が設けられなかったことから, 回復性は確認できなかった. その他の変化は, いずれも 14 日間の休業により回復しており, 回復性は良好であった.

以上のことから, 本試験条件下における *N,N'*-ビス (2-メチルフェニル) グアニジンの無影響量 (NOEL) は雄が 15 mg/kg/day, 雌が 7.5 mg/kg/day と判断した.

試験材料および方法

1. 被験物質および媒体

より提供された *N,N'*-ビス (2-メチルフェニル) グアニジン (ロット番号:) を使用した。本被験物質は純度 99.6wt% の白色粉末である (添付資料 1)。試験期間中の被験物質の安定性については供給源にて分析し、安定であることを確認した (添付資料 2)。媒体にはカルボキシメチルセルロースナトリウム (ロット番号: M1R6775, ナカライテスク株式会社) および Tween 80 (ロット番号: M0A8651, ナカライテスク株式会社) を精製水に溶解して 0.1% Tween 80 添加 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 溶液としたものを使用した。なお、被験物質および媒体の原体は被験物質保管室に室温で保存した。

2. 使用動物および飼育条件

5 週齢の Crj:CD(SD)IGS ラット (日本チャールス・リバー株式会社, 厚木飼育センター) を雌雄各 52 匹購入し, 雄は 7 日間, 雌は 8 日間の検疫馴化を行った。この間に, 全例について一般状態の観察および体重測定を実施し, 異常がないことを確認したのち, 雌雄各 48 匹を選んで 6 週齢で試験に使用した。投与開始時の体重は雄が 197.5~225.2 g, 雌が 142.5~168.0 g であった。動物は, 温度 $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ (許容範囲 $21\sim 27^{\circ}\text{C}$), 湿度 $55\pm 10\%$ (許容範囲 $35\sim 75\%$), 照明 12 時間 (午前 7 時~午後 7 時) および換気回数 13~15 回/時に設定したバリアーシステム飼育室 (81 番) でステンレススチール製ハンガーケージ (W260×H200×D380 mm) に, 検疫馴化期間中は 1 ケージに 2~3 匹, 投与期間中は 1 ケージに 1 匹収容して飼育した。なお, 試験期間中の温度の実測値は最高 26°C , 最低 21°C , 湿度の実測値は最高 61%, 最低 50% であった。飼料は高圧蒸気滅菌処理した固型飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社) を, 飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加 (約 2 ppm) した井戸水を自動給水装置よりそれぞれ自由に摂取させた。飼料は財団法人 日本食品分析センターにて, 飲水は株式会社鶴城 南九科研センターにて分析を行い, いずれも許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用した。ケージ架台は群分け時に 1 回, その後 4 週間に 1 回, ケージは群分け時に 1 回, その後 2 週間に 1 回, 受皿は週 2 回の頻度でそれぞれ交換するとともに, 飼育室は毎日清掃し, 消毒薬を浸したモップで清拭した。消毒薬は次亜塩素酸ナトリウムおよび逆性石けん (2 種類) を 1 週間ごとに変えて用いた。

3. 試験群構成, 投与量設定の根拠および群分け

試験群構成を下表に示した.

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性別	動物数		動物番号
					総数	回復	
対照群	0	0	10	♂	12	6	301~306, 307*~312*
				♀	12	6	351~356, 357*~362*
低用量群	7.5	0.75	10	♂	6	—	313~318
				♀	6	—	363~368
中間用量群 1	15	1.5	10	♂	6	—	319~324
				♀	6	—	369~374
中間用量群 2	30	3	10	♂	12	6	325~330, 331*~336*
				♀	12	6	375~380, 381*~386*
高用量群	60	6	10	♂	12	6	337~342, 343*~348*
				♀	12	6	387~392, 393*~398*

*: 回復試験に使用した動物

先に当研究所で実施した *N,N'*-ビス (2-メチルフェニル) グアニジンのラットにおける 14 日間反復投与毒性予備試験 [試験番号 P020012 (GLP 非適用), 投与量: 0, 10, 20, 40 および 80 mg/kg] の結果概要を以下に示す.

80 mg/kg 群の雄 5 例および雌 4 例が死亡した. また, 主な毒性変化として, 死亡例では, 一般状態の観察で散瞳, 自発運動の低下, 振戦, 緩徐呼吸, 腹臥位, 側臥位および間代性痙攣がみられ, 剖検で肺に軽度の暗赤色化が認められた. 生存例では 40 および 80 mg/kg 群の雌で散瞳, 自発運動の低下, 振戦, 緩徐呼吸および流涎がみられ, 血液生化学的検査で 40 mg/kg 群の雌雄で総コレステロールおよびリン脂質の高値がみられ, さらに雄ではトリグリセライドの高値が認められた. したがって, 本試験では明らかな毒性が発現すると考えられる 60 mg/kg を高用量とし, 以下公比 2 で除した 30, 15 および 7.5 mg/kg をそれぞれ中間用量群 2, 中間用量群 1 および低用量群に設定した.

試験群は上記 4 用量群に対照群を加え, 計 5 群とした. 各群とも投与期間終了時に剖検する動物数を雌雄各 6 匹とした. また, 対照群, 中間用量群 2 および高用量群には回復期間終了時に剖検する雌雄各 6 匹を設けた.

なお、高用量群の雄 1 例 (No.339) および雌 7 例 (No. 388, 389, 391, 393, 396~398) が投与期間中に死亡したことから、高用量群の雌については投与期間終了時の毒性を確認するため、生存した 5 例全例を投与終了時剖検対象動物とした。最終的な試験群—動物番号の対応を下表に示した。

試験群	性別	投与期間終了時剖検対象動物	回復期間終了時剖検対象動物
高用量群	♂	337, 339 ¹⁾ , 338, 340~342	343~348
	♀	387, 388 ¹⁾ , 389 ¹⁾ , 390, 391 ¹⁾ , 392, 393 ¹⁾ , 394, 395, 396 ¹⁾ ~398 ¹⁾	

1): 途中死亡動物

群分けは、投与開始前日にその日の体重を基に層別連続無作為化法で実施した。群分け後の動物には、動物番号を刻印した耳標を取り付けるとともに、試験番号、動物番号、投与量および性別を表示したラベルを各ケージの前面に付けた。なお、初回投与日の投与前に試験に使用する動物の体重変動が平均体重の±20%以内であることを確認した。残余の動物は試験から除外した。

4. 投与経路、投与方法、投与期間および回復期間

投与経路は、OECD 毒性試験ガイドラインで指定されている投与経路であり、また予想されるヒトへの曝露経路の一つである経口投与とした。投与には胃管を用い、1日1回、28日間反復投与した。投与容量は 10 mL/kg とし、個体ごとの投与液量は最新の体重を基に算出した。対照群には同容量の媒体を投与した。回復期間に供した動物は、投与期間終了後に 14 日間無処置で飼育した。なお、投与開始日を投与 1 日、投与開始週を投与 1 週、また回復開始日を回復 1 日、回復開始週を回復 1 週とした。

5. 被験物質と媒体との混合物調製法および調製頻度

被験物質を各濃度ごとに必要量秤量して 0.1%Tween 80 添加 0.5%CMC-Na 溶液で懸濁し、0.75, 1.5, 3 および 6 mg/mL 液を調製した。調製は 1 週間に 1 回行い、調製した混合物は飼育区域内の検体保管室に室温で保存した。なお、0.1%Tween 80 添加 0.5%CMC-Na 溶液で懸濁した *N,N'*-ピス (2-メチルフェニル) グアニジンの 0.1 および 100 mg/mL 液は、均一であり、かつ

褐色ガラス容器中で室温あるいは冷蔵保存下で 8 日間安定であることが確認されている (添付資料 3)。また、初回に調製した全ての調製物の濃度を分析し、規定値の $\pm 10\%$ 以内にあることを確認した (添付資料 4)。

6. 観察、検査および測定 of 頻度並びに方法

1) 一般状態の観察

投与期間中は毎日投与前、投与直後、投与後 30 分~1 時間および投与後 4 時間の 4 回、一般状態の観察および生死の確認を行った。回復期間中は、毎日 1 回、一般状態の観察および生死の確認を行った。

2) 機能観察総合検査

以下の項目について、動物をランダム化した検査順に並び替えたブラインド検査とした。ただし、投与開始前 (群分け日) の検査ではランダム化を行わず、動物番号順に検査を実施した。

(1) 機能観察 (詳細観察)

投与開始前 (群分け日) に 1 回、投与期間および回復期間中は週に 1 回の頻度で、投与後約 30 分~1 時間に実施した。ホームケージ外での観察は動物を手にとった時に行い、その後はオープンフィールド内で 2~5 分間程度の観察を行った。評価は添付資料 5 に示した基準にてスコア化した。

① ケージ内観察

姿勢、痙攣、異常・常同行動、振戦

② ケージ外観察

取り扱い易さ、異常発声、振戦、筋攣縮、痙攣、呼吸、流涎、流涙、瞳孔径、眼球突出、目・鼻の分泌物、皮膚、立毛、毛並み、可視粘膜、尿失禁、筋緊張、体温

③ フィールド観察

覚醒状態、歩行異常、異常・常同行動、眼瞼下垂、下痢、糞、尿

(2) 感覚機能検査

投与 4 週目および回復 2 週目に各群の動物番号の小さい雌雄各 6 例 (ただし、投与 4 週目の 60 mg/kg 群の雌は 5 例) について検査を行った。フィールドまたは作業台上で聴覚、

視覚、触覚、痛覚、正向反射および瞳孔反射について検査した。評価は添付資料5に示した基準にてスコア化した。

(3) 握力測定

投与4週目および回復2週目に各群の動物番号の小さい雌雄各6例(ただし、投与4週目の60 mg/kg群の雌は5例)について検査を行った。握力計(CPUゲージ: Model 9502A, アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて、前肢および後肢の握力をそれぞれ2回測定し、その平均値を算出した。

(4) 自発運動量測定

投与4週目および回復2週目に各群の動物番号の小さい雌雄各6例(ただし、投与4週目の60 mg/kg群の雌は5例)について検査を行った。運動解析装置(SCANET SV-10, 東洋産業株式会社)を用いて、ポリカーボネイト製ケージ(W265×H185×D425 mm)内での自発運動量を個別に測定した。データの収集間隔は10分間とし、測定時間は1時間とした。

3) 体重測定

投与開始日(投与1日)の投与前および投与2日に測定し、その後は雌雄ともに投与期間および回復期間を通して週1回の頻度で測定し、投与期間終了日および回復期間終了日にも測定した。なお、剖検日の解剖対象動物および途中死亡動物については最終体重を測定した。

4) 摂餌量の測定

投与期間および回復期間を通して雌雄ともに週1回の頻度で測定し、投与期間終了日および回復期間終了日にも測定した。13~17時に飼料を入れた給餌器をセットし、翌日の13~17時に給餌器をケージから取り出して残量を秤量した。この差し引きを1日当たりの摂餌量とした。なお、摂餌量測定日の表示は残量の測定日とした。

5) 尿検査

投与 4 週目および回復 2 週目に各群の動物番号の小さい雌雄各 6 例 (ただし, 投与 4 週目の 60 mg/kg 群の雌は 5 例) を代謝ケージに個別に収容し, 午前中 (投与 4 週目は投与前の時間帯) に新鮮尿を採取した. さらに, 新鮮尿採取に引き続き約 24 時間蓄積尿を採取した. なお, 新鮮尿の採取時間帯は絶食とし, 給餌は新鮮尿採取後に行い, 飲水は通常通り与えた. 測定項目および検査方法を下表に示した.

項目	方法	単位又は表示
尿量	メスシリンダー測定	mL/24hr
色調	肉眼的観察	
比重	屈折率法	尿屈折計, 株式会社アタゴ
浸透圧	氷点降下法	OSMOMETER OM801, VOGEL 社

以上の 4 項目は 24 時間蓄積尿を用いて検査した.

pH	試験紙法	5-9
蛋白質	試験紙法	~++++
ブドウ糖	試験紙法	~++++
ケトン体	試験紙法	~+++
ビリルビン	試験紙法	~+++
潜血	試験紙法	~+++
ウロビリノーゲン	試験紙法	<1, 1, 4, 8, 12 mg/dL

以上の 7 項目は新鮮尿を用いてプレテスト 8a II (和光純薬工業株式会社) により検査した.

尿沈渣: 採取した新鮮尿を 470×g で 5 分間遠心分離し, 得られた沈渣を鏡検し, 以下の基準で判定した.

	-	+	++	+++
上皮細胞	1 視野に 3 個未満	1 視野に 3 個以上 10 個未満	1 視野に 10 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上
赤血球	1 視野に 10 個未満	1 視野に 10 個以上 30 個未満	1 視野に 30 個以上 100 個未満	1 視野に赤血球が重なり 合ったり, 過密状態 で数の確認が不可能な 場合
白血球	1 視野に 3 個未満	1 視野に 3 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上 40 個未満	1 視野に 40 個以上
円柱	すべての視野に皆 無	すべての視野で 1 個以上		
非細胞沈渣*	1 視野に 10 個未満	1 視野に 10 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上 30 個未満	1 視野に結晶が重なり 合ったり過密状態で数 の確認が不可能な場合

倍率:×400

*:主に磷酸塩, 蓚酸塩結晶

6) 血液学的検査

投与期間および回復期間終了後の剖検時に、動物にペントバルビタール・ナトリウム 30 mg/kg を腹腔内投与して麻酔した後、後大静脈腹部より血液約 2 mL を採取した。血液凝固系検査には、血液 0.9 mL を 3.8%クエン酸ナトリウム 0.1 mL が入った試験管に分注し、1870×g で 15 分間遠心分離して得られた血漿を用いた。他の検査には、残りの血液を EDTA-2K 2 mg 加採血ビン (SB-41, シスメックス株式会社) に分注した血液を用いた。動物は、採血前に 18 時間以上絶食させた。測定項目および検査方法を下表に示した。

項目 (*: 検査方法でのみ使用)	方法	単位
白血球数	レーザー光学法	×10 ³ /μL
赤血球数 (RBC*)	レーザー光学法	×10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量 (Hgb*)	シアンメトヘモグロビン法	g/dL
ヘマトクリット値	$\frac{RBC \times MCV}{10^3}$	%
平均赤血球容積 (MCV)	レーザー光学法	fL
平均赤血球血色素量 (MCH)	$\frac{Hgb}{RBC} \times 10^3$	pg
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	$\frac{Hgb}{RBC \times MCV} \times 10^5$	g/dL
血小板数	レーザー光学法	×10 ⁴ /μL
網状赤血球率	RNA 染色レーザー光学法	%
白血球形態検査 (白血球百分比)	レーザー光学法・酵素染色吸光度 散乱光量分類法	%
以上の 10 項目は総合血液学検査装置 (ADVIA 120, パイエルメディカル株式会社) を用いて測定した。		
プロトロンビン時間 (PT)	散乱光検出方式	秒
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	散乱光検出方式	秒
以上の 2 項目は全自動血液凝固測定装置 (Sysmex CA-5000, シスメックス株式会社) を用いて測定した。		

7) 血液生化学的検査

血液学的検査用の採血に引き続き、麻酔下に後大静脈腹部より採取した血液約 3 mL を室温で約 60 分間放置後、1870×g で 10 分間遠心分離して得られた血清を検査に用いた。測定項目および検査方法を下表に示した。

項目	方 法	単 位
総蛋白質 (T.Protein)	Biuret 法	g/dL
アルブミン	BCG 法	g/dL
A/G 比	総蛋白質量およびアルブミン量より算出	
総ビリルビン (T.Bilirubin)	Vanadate oxidation 法	mg/dL
GOT	UV-rate 法	IU/L
GPT	UV-rate 法	IU/L
γ-グルタミルトランスアミナーゼ (γ-GTP)	L-γ-Glutamyl-3-hydroxymethyl-4-nitroanilide 基質法	IU/L
アルカリ性フォスファターゼ (ALP)	p-Nitrophenylphosphate 基質法	IU/L
総コレステロール (T.Cholesterol)	COD-HDAOS 法	mg/dL
トリグリセライド	GPO-HDAOS 法, glycerol blanking 法	mg/dL
リン脂質	Choline oxidase-DAOS 法	mg/dL
グルコース	Hexokinase-G-6-PDH 法	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-GDH 法	mg/dL
クレアチニン	Jaffé 法	mg/dL
無機リン (IP)	PNP-XOD 法	mg/dL
カルシウム (Ca)	MXB 法	mg/dL
以上の 16 項目は自動分析装置 (7170, 株式会社日立製作所) を用いて測定した。		
ナトリウム (Na)	電極法	mEq/L
カリウム (K)	電極法	mEq/L
クロール (Cl)	電量滴定法	mEq/L
以上の 3 項目は電解質分析装置 (PVA-αIII, 株式会社アナリティカル・インスツルメンツ) を用いて測定した。		

8) 剖検

投与期間および回復期間終了時の採血終了後に対象動物を放血致死させた。その後、速やかに解剖して全ての器官および組織について異常の有無を綿密に検査した。また、死亡動物は発見後速やかに解剖して全ての器官および組織について異常の有無を綿密に検査した。

9) 器官重量の測定

剖検後、下記の器官重量を測定した。さらに、剖検日の体重を基に体重比器官重量を算出した。

脳	肺 (気管支を含む)	精巣
下垂体	肝臓	精巣上部
甲状腺 (上皮小体を含む)	脾臓	卵巢
心臓	腎臓	子宮
胸腺	副腎	

10) 病理組織学的検査

下記 (次頁) の各器官・組織を 10%中性緩衝ホルマリン溶液で固定し、保存した。ただし、眼球およびハーダー腺は 2.5%グルタルアルデヒド溶液で、精巣および精巣上部はブアン液で前固定した。投与期間終了時解剖動物の対照群および高用量群の雌雄については、脳 (大脳、延髄/橋、小脳)、下垂体、脊髄 (胸部)、甲状腺 (上皮小体を含む)、心臓、胸腺、肺 (気管支を含む)、気管、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、腸管 (十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、膀胱、精巣、精巣上部、卵巢、子宮、リンパ節 (下顎、腸間膜)、坐骨神経ならびに大腿骨 (骨髄) についてはパラフィン切片とした後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。その結果、60 mg/kg 群の雌 1 例で胃、肝臓、胸腺、副腎、子宮および大腿骨 (骨髄) に変化が認められたことから、投与期間終了時解剖動物の 30mg/kg の雌雄ならびに回復期間終了時の 60 mg/kg 群の雄の胃、肝臓、胸腺、副腎、子宮および大腿骨 (骨髄) についても同様に検査を行った。また、30 mg/kg 群の雌については、投与期間終了時の剖検および病理組織学的検査で何ら異常がみられなかったことから、回復期間終了時の病理組織学的検査は行わなかった。

脳	脾臓	前立腺
下垂体	脾臓	精巣上部
脊髄 (胸部)	腎臓	精巣
眼球	副腎	卵巢
ハーダー腺	食道	子宮
顎下リンパ節	胃	膣
舌下腺	十二指腸	大腿骨 (骨髄を含む)
顎下腺	空腸	胸骨 (骨髄を含む)
甲状腺 (上皮小体を含む)	回腸 (パイエル板を含む)	皮膚 (下腹部)
心臓	盲腸	乳腺
肺 (気管支を含む)	結腸	大動脈 (胸部)
気管	直腸	坐骨神経
舌	腸間膜リンパ節	大腿二頭筋
胸腺	膀胱	
肝臓	精囊	

7. 統計学的処理

1) 多重比較

体重, 摂餌量, 機能観察のうち糞および尿, 前肢握力, 後肢握力, 自発運動量, 尿検査 (定性反応を除く), 血液学的検査, 血液生化学的検査, 器官重量および体重比器官重量については, 各群ごとに平均値と標準偏差を求め, 分散の均一性を Bartlett 法により検定し, 分散が均一な場合は Dunnett の多重比較検定を用いて, 均一でない場合は Steel の多重比較検定を用いて対照群との比較を行った. 検定は両側検定とした.

2) Wilcoxon rank-sum test

機能観察 (糞および尿を除く) および感覚機能検査について実施した.

3) Fisher の正確確率検定法

剖検結果について実施した.

4) Mann-Whitney の U 検定法

病理組織学的検査結果について実施した.

試験成績

1. 死亡の発生状況

投与期間中に 60 mg/kg 群の雄 1 例および雌 7 例が死亡した。雄では、投与 10 日の投与後 4 時間に 1 例 (No.339) が死亡した。雌では、投与 2 日の投与後 4 時間に 2 例 (No.389, 397), 投与 3 日の投与後 4 時間に 3 例 (No.388, 396, 398), 投与 8 日の投与後 4 時間に 1 例 (No.393), 投与 20 日の投与後 30 分~1 時間に 1 例 (No.391) が死亡した。

2. 一般状態の観察

観察結果を Table 1 および Appendix 1, 2 に示した。

60 mg/kg 群の雄では、投与後 30 分~1 時間に散瞳、振戦、自発運動の低下および緩徐呼吸がみられ、死亡例では腹臥位も認められた。雌では、投与後 30 分~1 時間に散瞳、振戦、自発運動の低下、緩徐呼吸、体温低下および下腹部汚染がみられ、死亡例ではあえぎ呼吸および側臥位も認められた。これらの症状は投与後 4 時間にも認められたが、その発現例数は減少していた。また、雄では投与 11 日、雌では投与 10 日より、投与直後および投与後 30 分~1 時間に流涎がみられ、投与 28 日には雄 1 例で投与後 4 時間まで継続して認められた。

30 mg/kg 群の雄では投与 27 日、雌では投与 9, 20 および 23 日に、投与後 30 分~1 時間に散瞳が認められた。さらに、雄では投与 23 日、雌では投与 22 日より、投与直後および投与後 30 分~1 時間に流涎が認められた。

対照群、7.5 mg/kg 群および 15 mg/kg 群の雌雄では、投与期間および回復期間を通して何ら変化は認められなかった。

3. 機能観察総合検査

機能観察 (詳細観察) および感覚機能検査の結果を Table 2 および Appendix 3, 4, 握力測定の結果を Table 3, 4 および Appendix 5~8, 自発運動量測定の結果を Table 5, 6 および Appendix 9~12 に示した。

(1) 機能観察 (詳細観察)

① ケージ内観察

60 mg/kg 群の雄で投与 2~4 週目、雌では投与 1, 2 および 4 週目に頭部の振戦が認め

られた。

② ケージ外観察

60 mg/kg 群の雄で投与 2~4 週目、雌では投与 1, 2 および 4 週目に頭部の振戦がみられ、雌の投与 2 および 4 週目では対照群と比較して有意な差が認められた。また、60 mg/kg 群の雌雄とも投与 1~4 週目に散瞳がみられ、雄の投与 2 週目、雌の投与 2 および 4 週目では対照群と比較して有意な差が認められた。さらに、60 mg/kg 群の雄で投与 2 および 3 週目に中等度の呼吸不全 (呼吸緩徐) ならびに投与 3 および 4 週目に流涎がみられ、雌で投与 4 週目に流涎が認められた。

30 mg/kg 群の雄で投与 4 週目、雌では投与 3 週目に散瞳が認められた。

③ フィールド観察

60 mg/kg 群の雄で投与 2 および 4 週目、雌では投与 1 および 4 週目に覚醒状態の低下がみられ、雌の投与 4 週目では対照群と比較して有意な差が認められた。また、60 mg/kg 群の雄で投与 4 週目、雌では投与 1 および 4 週目に歩行の軽度の異常が認められた。その他、60 mg/kg 群の雄で投与 3 週目に排糞回数の低下が認められたが、軽微かつ一過性の変化であることから、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

7.5 mg/kg 群の雄で投与 2 週目に排尿回数の増加が認められたが、軽微かつ一過性の変化であることから、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

(2) 感覚機能検査

投与 4 週目では、60 mg/kg 群の雄で瞳孔反射の低下、雌では視覚反応の低下および瞳孔反射の低下が認められた。

回復 2 週目では、いずれの投与群でも何ら変化は認められなかった。

(3) 握力測定

投与 4 週目および回復 2 週目では、いずれの投与群でも前肢および後肢の握力に差は認められなかった。

(4) 自発運動量測定

投与 4 週目では、60 mg/kg 群の雌雄で 1 時間の測定時間を通して自発運動量のカウント

数に低値または低値傾向がみられ、雄では 0~10 分、20~30 分の自発運動量のカウント数および 1 時間の総カウント数に、雌では 0~10 分の自発運動量のカウント数および 1 時間の総カウント数に対照群と比較して有意な差が認められた。

回復 2 週目では、いずれの投与群でも自発運動量のカウント数に差は認められなかった。

4. 体重測定

体重の推移、測定結果を Figure 1, Table 7 および Appendix 13, 14 に示した。

60 mg/kg 群の雄では、投与 8 日より 36 日まで体重の低値がみられ、投与 42 日には体重の低値傾向が認められた。また、同群の雌では投与 8 および 15 日に体重の低値がみられ、投与 22 および 28 日には体重の低値傾向が認められた。

7.5, 15 および 30 mg/kg 群の雌雄では、投与期間および回復期間を通して対照群とほぼ同様の推移を示した。

5. 摂餌量の測定

摂餌量の推移、測定結果を Figure 2, Table 8 および Appendix 15, 16 に示した。

60 mg/kg 群の雌雄では、投与 2, 8, 15 および 28 日に摂餌量が低値を示した。また、7.5 mg/kg 群の雄では投与 2 日に摂餌量の高値が認められたが、用量と関連がない変化であることから、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

7.5, 15 および 30 mg/kg 群の雌雄では、投与期間および回復期間を通して対照群とほぼ同様の推移を示した。

6. 尿検査

検査結果を Table 9, 10 および Appendix 17~20 に示した。

投与 4 週目では、30 および 60 mg/kg 群の雄に尿量の増加傾向、浸透圧および比重の低値、尿色調の淡黄色化が認められた。また、15, 30 および 60 mg/kg 群の雌に尿量の増加、浸透圧および比重の低値がみられ、さらに 60 mg/kg 群では尿色調の淡黄色化も認められた。

回復 2 週目では、30 mg/kg 群の雌に比重の高値が認められたが、用量との関連がなく、投与 4 週目では認められていない変化であることから、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

7. 血液学的検査

検査結果を Table 11, 12 および Appendix 21~24 に示した.

投与期間終了時では, 30 および 60 mg/kg 群の雄に APTT の短縮がみられた. その他, 30 mg/kg 群の雄にヘモグロビンおよびヘマトクリット値の低値, MCHC の高値, 15 mg/kg 群の雌に MCHC の高値が認められた. さらに, 15 mg/kg 群の雄に好中球比の高値およびリンパ球比の低値が認められたが, これらの変化は用量と関連がない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した. また, 60 mg/kg 群の雌に好塩基球比の低値が認められたが, 生理的な変動範囲内 (下表参照) の軽微な変化であることから, 被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した.

10 週齢 Crj: CD (SD) IGS ラットの背景データ

性	項目	動物数	平均値	標準偏差 (S.D.)	最大値	最小値	+2S.D.	-2S.D.
雌	Basophils (%)	42	0.2	0.1	0.3	0.1	0.4	0.0

回復期間終了時では, 60 mg/kg 群の雄に網状赤血球率の高値が認められたが, 投与期間終了時では認められていない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した.

8. 血液生化学的検査

検査結果を Table 13, 14 および Appendix 25~28 に示した.

投与期間終了時では, 60 mg/kg 群の雄に総蛋白質およびアルブミンの低値, GPT, アルカリ性フォスファターゼ, 尿素窒素およびカリウムの高値が認められた. 60 mg/kg 群の雌では総蛋白質, GOT およびナトリウムの低値, GPT, 総コレステロール, トリグリセライド, リン脂質およびカリウムの高値が認められた. また, 30 mg/kg 群の雌では総コレステロールおよびリン脂質の高値が認められた. その他の変化として, 30 mg/kg 群の雄にナトリウムの低値が認められたが, 用量と関連がない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した.

回復期間終了時では, 60 mg/kg 群の雄にアルブミンおよび A/G 比の高値, グルコースの低値がみられ, 30 mg/kg 群の雌に GPT の低値が認められたが, 投与期間終了時では認められていない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した.

9. 剖検

検査結果を Table 15, 16 および Appendix 29~32 に示した.

死亡例では, 60 mg/kg 群の雌 1 例 (No.397) に腺胃粘膜に単発性の淡赤色点が認められた.

投与期間終了時では, 60 mg/kg 群の雌 1 例 (No.387) で胸腺および子宮の軽度の小型化が認められた.

回復期間終了時では, いずれの動物にも変化は認められなかった.

10. 器官重量の測定

測定結果を Table 17, 18 および Appendix 33~38 に示した.

投与期間終了時では, 60 mg/kg 群の雄に脳, 心臓, 副腎および精巣の体重比器官重量の高値がみられ, 雌に甲状腺重量の低値, 胸腺および卵巣の重量および体重比器官重量の低値, 肝臓の体重比器官重量の高値が認められた. また, 30 mg/kg 群の雌に肝臓の体重比器官重量の高値が認められた. その他の変化として, 7.5 mg/kg 群の雌に脾臓の体重比器官重量の高値が認められたが, 用量と関連がない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した.

回復期間終了時では, 60 mg/kg 群の雄に腎臓重量の低値がみられ, 30 mg/kg 群の雄に脾臓の重量および体重比器官重量の高値, 雌に下垂体重量および体重比器官重量の高値が認められたが, これらの変化は投与期間終了時には認められていない変化であることから, 被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した.

11. 病理組織学的検査

検査結果を Table 19, 20 および Appendix 39~41 に示した.

死亡例では, 60 mg/kg 群の雌 1 例 (No.397) に腺胃の軽度のびらんが認められた.

投与期間終了時では, 60 mg/kg の雌 1 例 (No.387) に小葉中心性の軽度の肝細胞肥大, 子宮および胸腺皮質の軽度の萎縮, 副腎束状帯の軽度の巣状壊死および大腿骨骨髓の軽度の造血低下が認められた.

回復期間終了時では, いずれの動物にも変化は認められなかった.

考 察

N,N'-ビス (2-メチルフェニル) グアニジンを雌雄ラットに0 (対照群), 7.5, 15, 30 および 60 mg/kg の用量で 28 日間反復経口投与した。また, 対照群, 30 および 60 mg/kg 群には, 投与期間終了後に 14 日間の回復期間を設けた。

一般状態の観察および行動機能総合検査では, 30 mg/kg 以上の群の雌雄に散瞳および流涎がみられ, 60 mg/kg 群の雌雄に振戦, 自発運動の低下, 緩徐呼吸, 瞳孔反射の低下, 覚醒状態の低下および視覚反応の低下が認められた。さらに, 腹臥位, 側臥位, あえぎ呼吸, 体温低下および下腹部汚染が認められ, 60 mg/kg 群の雄 1 例および雌 7 例が死亡した。これらの症状は, 本被験物質の中樞神経系への影響を示唆するものと考えられたが, 病理学的検査で神経系に変化がみられないこと, 器官重量の測定で脳重量に変化がみられないことから, 器質的变化を伴わない中枢神経系の作用が死因と考えられた。

30 mg/kg 以上の群の雌雄で投与直後に流涎が観察された。また, 病理組織学的検査では肉眼的に腺胃粘膜の単発性の淡赤色点, 組織学的に腺胃の軽度のびらんが認められた。本被験物質の類似物質である 1,3-ジフェニルグアニジンには粘膜刺激性があると報告されている¹⁾ことから, これらの変化は被験物質の刺激性による変化と考えられた。

体重および摂餌量の測定では, 60 mg/kg 群の雌雄に低値が認められ, いずれも被験物質投与による影響と判断した。

尿検査では, 30 mg/kg 以上の群の雄に尿量の増加傾向, 15 mg/kg 以上の群の雌に尿量の増加がみられ, この変化に伴って浸透圧および比重の低値が認められた。これらの変化はいずれも被験物質投与による影響と判断した。また, 30 mg/kg 以上の群の雄および 60 mg/kg 群の雌に尿色調の淡黄色化が認められたが, この変化は上述した尿量増加に起因した二次的变化と考えられた。

血液学的検査では, 30 mg/kg 以上の群の雄に APTT の短縮が認められ, 被験物質投与による影響と判断した。

血液生化学的検査では, 60 mg/kg 群の雄に総蛋白質およびアルブミンの低値, GPT, アルカリ性フォスファターゼ, 尿素窒素およびカリウムの高値が認められた。60 mg/kg 群の雌では総蛋白質, GOT およびナトリウムの低値, GPT, 総コレステロール, トリグリセライド, リン脂質およびカリウムの高値が認められた。また, 30 mg/kg 群の雌では総コレステロールおよびリン脂質の高値が認められた。これらの変化は主に肝臓への影響を示唆する変化と考えられたが, 詳細は不

明であった。

器官重量の測定では、30 mg/kg 以上の群の雌に肝臓の体重比器官重量の高値が認められ、被験物質投与による影響と判断した。その他、60 mg/kg 群の雄に脳、心臓、副腎および精巣の体重比器官重量の高値が認められたが、これらの変化は対応する器官重量に対照群との差がみられないことから、最終体重が低値を示したことによる見かけ上の変化と考えられた。さらに、60 mg/kg 群の雌に甲状腺重量の低値、胸腺および卵巣の重量ならびに体重比器官重量の低値が認められたが、これらの変化は対応する組織学的検査で何ら変化がみられなかったことから、毒性学的意義の低い変化と考えられた。

病理学的検査では、肝臓で組織学的に肝細胞の肥大、胸腺で肉眼的に小型化および組織学的に胸腺皮質の軽度の萎縮、子宮で肉眼的に小型化および組織学的に軽度の萎縮、大腿骨骨髄で組織学的に軽度の造血低下、副腎で組織学的に副腎束状帯の壊死が認められた。これらの変化は、投与期間を通して体重の増加抑制および摂餌量の低値がもっとも強くみられた 60 mg/kg の雌 1 例のみで認められた。したがって、胸腺、子宮および大腿骨骨髄の変化は本個体の全身的な栄養状態の不良（衰弱）に伴う非特異的变化と考えられた。また、副腎束状帯の壊死については被験物質の直接的な影響を否定できないものの、本個体にのみ認められた変化であることから、胸腺、子宮および大腿骨骨髄の変化と同様、体重の増加抑制に伴う栄養状態の不良（衰弱）に伴う非特異的变化と考えられた。肝細胞の肥大については、小葉中心性に生じ、かつ肥大した肝細胞の細胞質が比較的均質な好酸性を呈していたことから、多くの化学物質で報告されている薬物代謝酵素の誘導、すなわち滑面小胞体の増加によるものと考えられた。

回復期間中は、60 mg/kg 群の雄で体重の低値および低値傾向が投与期間に引き続き認められたが、休薬により体重は増加推移を示していることから、回復したものと考えられた。また、60 mg/kg 群の雌でみられた肝細胞肥大については、生存した全例を投与期間終了時解剖対象動物としたため、回復性を確認することはできなかった。その他の変化は、いずれも 14 日間の休薬により回復しており、回復性は良好であった。

以上のことから、本試験条件下における *N,N'*-ビス (2-メチルフェニル) グアニジンの無影響量 (NOEL) は雄が 15 mg/kg/day、雌が 7.5 mg/kg/day と判断した。

文 献

- 1) 1,3-ジフェニルグアニジンのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験 (村田共治ら, 化学物質毒性試験報告, 8, 397 (2001))

N,N'-ビス (2-メチルフェニル) グアニジンの
ラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

Table
(図及び群別表)

目次

	頁
Figure 1 Body weight changes	1
Figure 2 Food consumption	2
Table 1 Clinical signs	3
Table 2 Detailed clinical observation	25
Table 3 Grip strength - Week 4	56
Table 4 Grip strength - Week 2 (Rec)	57
Table 5 Motor activity - Week 4	58
Table 6 Motor activity - Week 2 (Rec)	59
Table 7 Body weights	60
Table 8 Food consumption	61
Table 9 Urinary findings - Week 4	62
Table 10 Urinary findings - Week 2 (Rec)	66
Table 11 Hematological findings - Day 29	70
Table 12 Hematological findings - Day 15 (Rec)	73
Table 13 Biochemical findings - Day 29	76
Table 14 Biochemical findings - Day 15 (Rec)	78
Table 15 Necropsy findings - Day 29	80
Table 16 Necropsy findings - Day 15 (Rec)	83
Table 17 Absolute and relative organ weights - Day 29	85
Table 18 Absolute and relative organ weights - Day 15 (Rec)	89
Table 19 Histopathological findings - Day 29	93
Table 20 Histopathological findings - Day 15 (Rec)	96

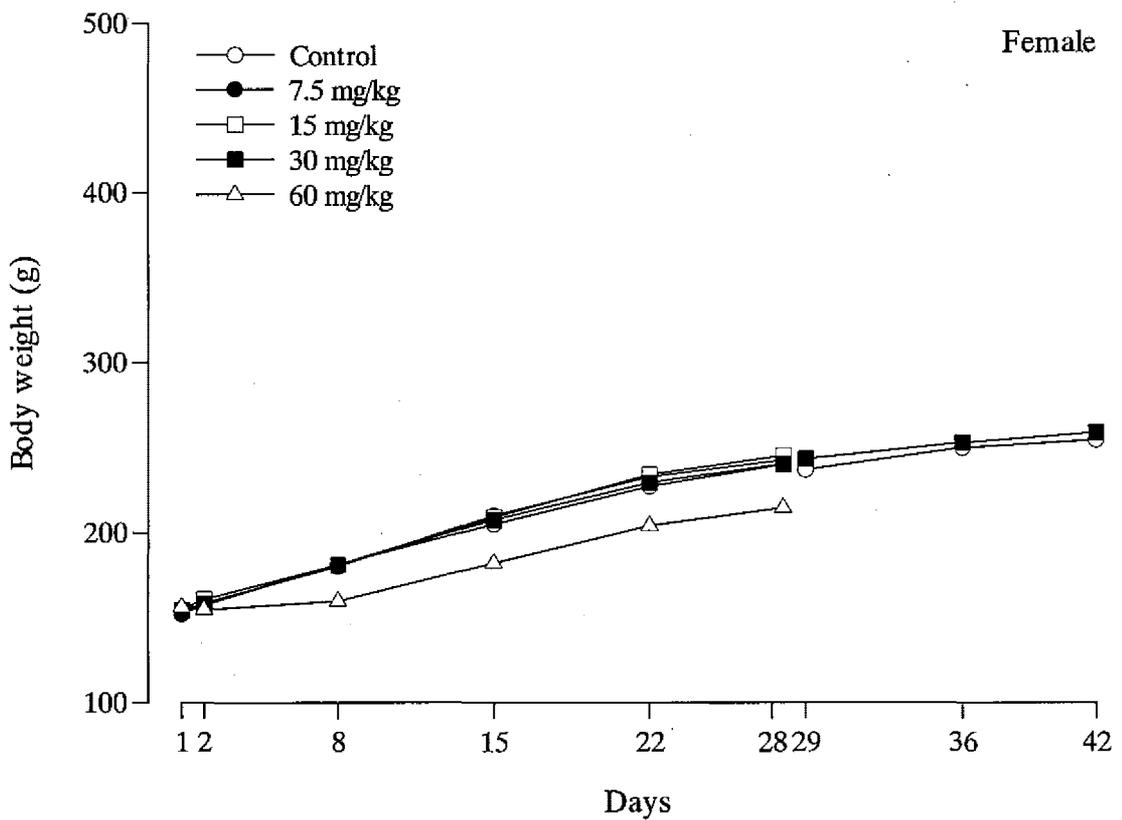
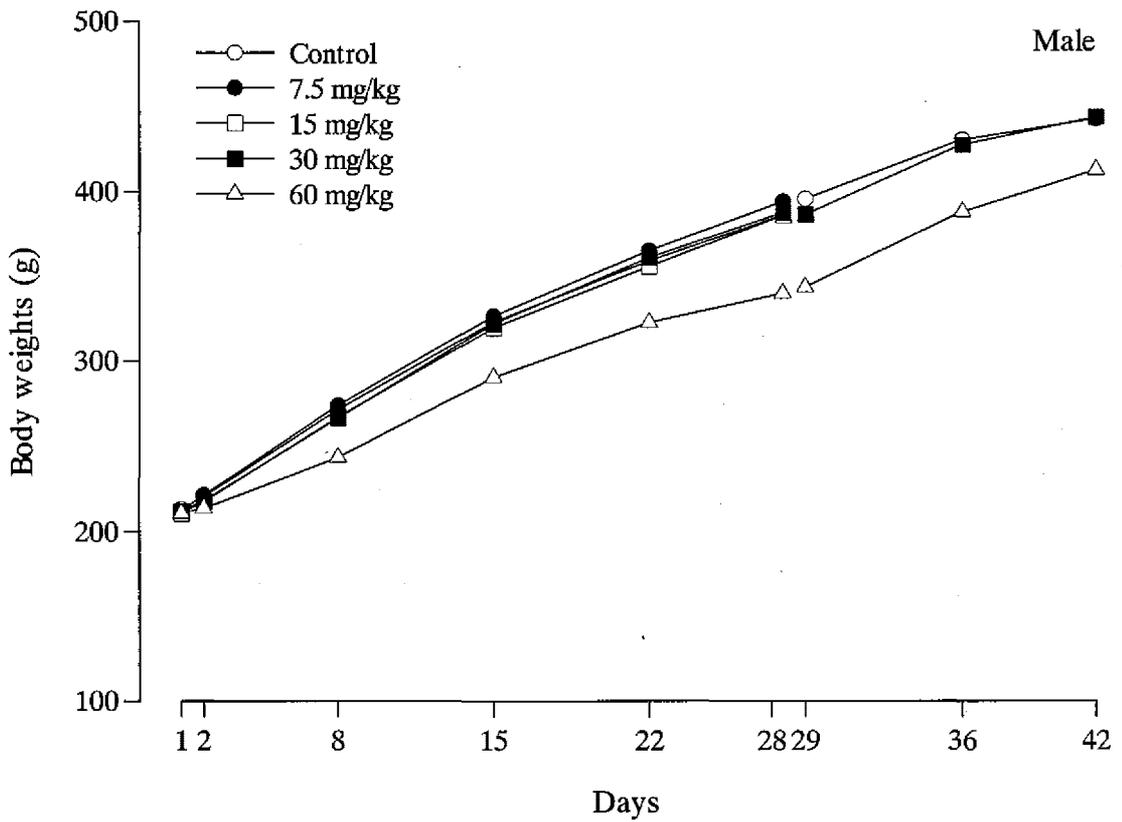


Figure 1 Body weight changes

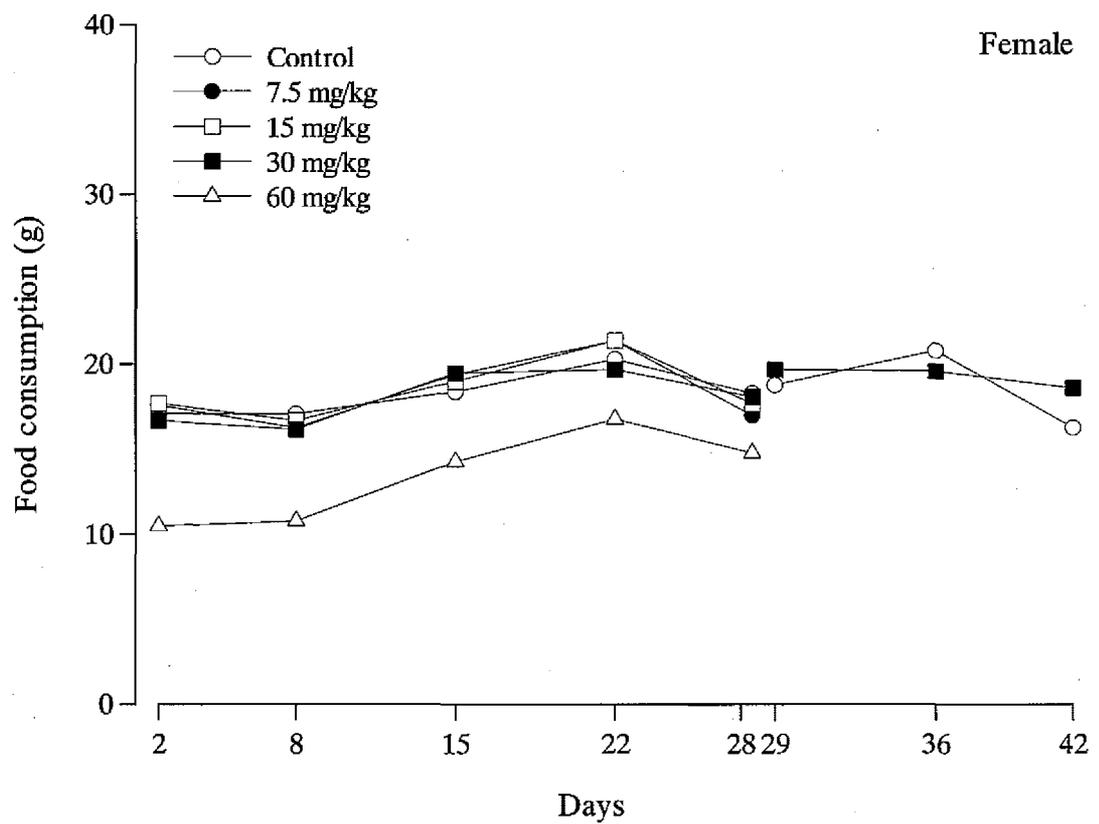
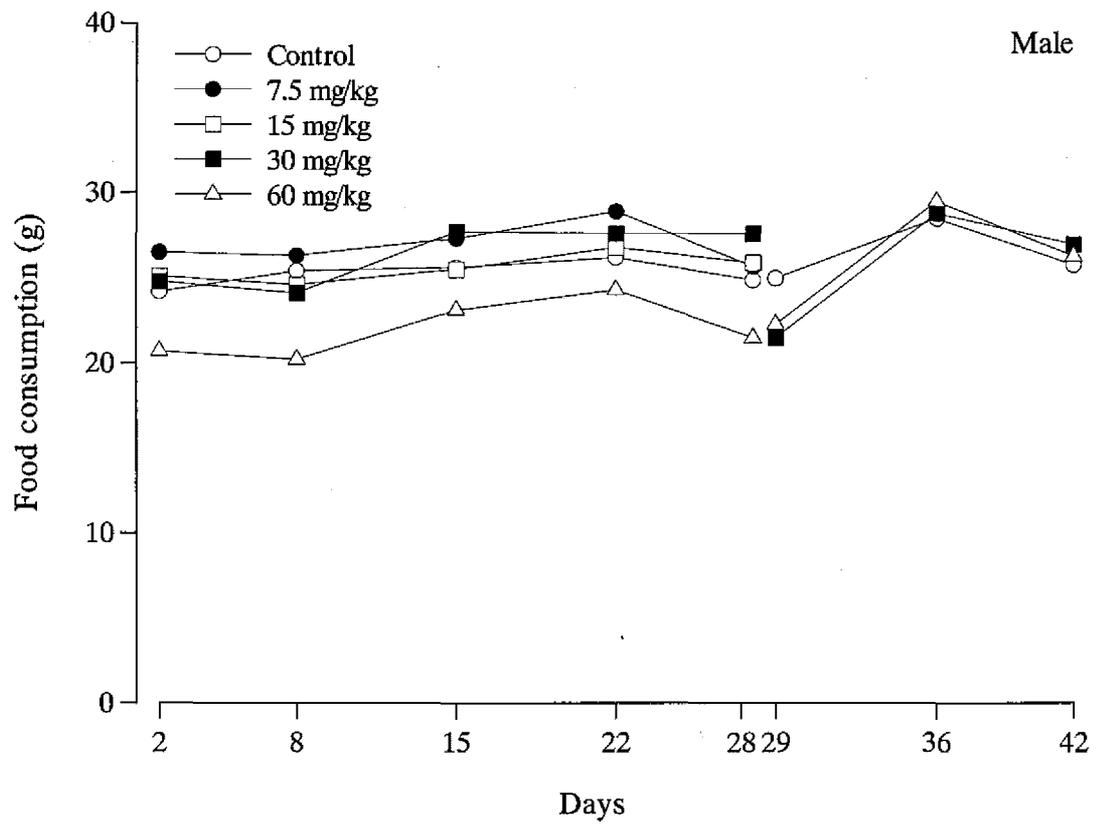


Figure 2 Food consumption

Table 1 Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			1				2				3			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	8	12	12	12	10	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0
		Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dead		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			4				5				6			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	9	12	12	12	11	11	12	12	11	12
		Mydriasis	0	0	3	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dead		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days												
			7				8				9				
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	10	12	12	12	9	11	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		Tremor	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0
Bradypnea		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Salivation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prone position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			10				11				12			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	12	12	7	11	11	11	10	10	11	9	9	11
		Mydriasis	0	0	5	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		Tremor	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	4	0	0	0	1	1	0	0	1	0
		Bradypnea	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0
		Prone position	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dead		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			13				14				15			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	11	5	11	11	10	7	11	11	9	7	11
		Mydriasis	0	0	4	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		Tremor	0	0	3	0	0	0	2	0	0	0	1	0
		Hypoactivity	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0
		Bradypnea	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	2	0	0	1	1	0	0	2	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days												
			16				17				18				
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	10	9	11	11	10	9	11	11	8	9	11	11
		Mydriasis	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		Hypoactivity	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
Bradypnea		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Salivation		0	1	1	0	0	1	1	0	0	3	0	0	0	
Prone position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days												
			19				20				21				
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	9	10	11	11	10	7	11	11	7	8	11	
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3	0	
		Tremor	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Bradypnea		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
Salivation		0	2	1	0	0	1	4	0	0	4	2	0		
Prone position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Dead		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days															
			22				23				24							
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr				
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	11	11	12	12	10	11	12	10	11	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	8	8	10	11	9	5	10	11	7	5	11	7	5	11	11
		Mydriasis	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Tremor	0	0	1	1	0	0	3	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	3	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		Salivation	0	3	3	0	0	2	4	0	0	4	6	0	0	0	0	0
Prone position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			25				26				27			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	11	12	12	12	8	12	12	12	11	10	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		Salivation	0	1	0	0	0	4	0	0	0	1	1	0
	60 mg/kg	Number of examined	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
		No abnormality	11	5	4	7	11	5	5	11	11	7	4	11
		Mydriasis	0	0	5	1	0	0	3	0	0	0	3	0
		Tremor	0	0	4	2	0	0	1	0	0	0	4	0
		Hypoactivity	0	0	5	4	0	0	4	0	0	0	4	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		Salivation	0	6	6	0	0	6	4	0	0	4	4	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days												
			28				29	30	31	32	33	34	35	36	37
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	DAY								
Male	Control	Number of examined	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6									
		No abnormality	6	6	6	6									
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6									
		No abnormality	6	6	6	6									
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	11	11	11	11	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	11	5	2	10	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mydriasis	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Tremor	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bradypnea		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Salivation		0	6	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prone position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days				
			38	39	40	41	42
			DAY	DAY	DAY	DAY	DAY
Male	Control	Number of examined	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6
	7.5 mg/kg	Number of examined					
		No abnormality					
	15 mg/kg	Number of examined					
		No abnormality					
	30 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6
		Mydriasis	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6
		Mydriasis	0	0	0	0	0
		Tremor	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0
Bradypnea		0	0	0	0	0	
Salivation		0	0	0	0	0	
Prone position		0	0	0	0	0	
Dead	0	0	0	0	0		

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			1				2				3			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	10	10	10	10
		No abnormality	12	12	8	10	12	12	8	9	10	10	6	7
		Mydriasis	0	0	4	2	0	0	4	1	0	0	3	1
		Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		Hypoactivity	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	4	1
Bradypnea		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Salivation		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Prone position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Lateral position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gaspings		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Soiled lower abdomen		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead		0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			4				5				6			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		No abnormality	7	7	6	6	7	7	4	7	7	7	5	7
		Mydriasis	0	0	1	1	0	0	2	0	0	0	1	0
		Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	1	1	0	0	3	0	0	0	1	0
		Bradypnea	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gaspings		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Soiled lower abdomen		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			7				8				9			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	7	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6
		No abnormality	7	7	5	6	7	7	4	5	6	6	5	6
		Mydriasis	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		Tremor	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	1	1	0	0	3	1	0	0	1	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Gaspings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypothermia		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Soiled lower abdomen		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			10				11				12			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	4	5	6	6	5	5	6	6	4	6
		Mydriasis	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		Tremor	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		Hypoactivity	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0
		Bradypnea	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		Salivation	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Gaspings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			13				14				15			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	3	6	6	5	4	5	6	6	6	6
		Mydriasis	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		Tremor	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
Bradypnea		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Salivation		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
Prone position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lateral position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gaspings		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Soiled lower abdomen		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			16				17				18			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	5	6	6	6	5	6	6	6	4	6	6
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Gaspings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days															
			19				20				21							
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr				
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	5	5	5	5
		No abnormality	6	5	2	6	6	4	5	5	5	5	4	4	4	5	5	5
		Mydriasis	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Tremor	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	1	3	0	0	2	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Prone position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lateral position		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gaspings		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Soiled lower abdomen		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days													
			22				23				24					
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr		
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	11	12	12	12	11	11	12	12	11	12	12	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		No abnormality	5	4	1	5	5	2	2	5	5	4	4	5	5	5
		Mydriasis	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		Tremor	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	1	3	0	0	3	2	0	0	1	1	0	0	0
Prone position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Lateral position		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gasping		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypothermia		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Soiled lower abdomen		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dead		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days											
			25				26				27			
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	10	12	12	12	11	10	12	12	9	12	12
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	2	0	0	0	1	2	0	0	3	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		No abnormality	5	2	2	4	5	4	3	4	5	0	1	3
		Mydriasis	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	3	1
		Tremor	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	3	0
		Hypoactivity	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	2	2
		Bradypnea	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	3	1	0	0	1	1	0	0	5	2	0
		Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Lateral position	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Gaspings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued
Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days												
			28				29	30	31	32	33	34	35	36	37
			PRE	JUS	0.5~1hr	4 hr	DAY								
Female	Control	Number of examined	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	7.5 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6									
		No abnormality	6	6	6	6									
	15 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6									
		No abnormality	6	6	6	6									
	30 mg/kg	Number of examined	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		No abnormality	12	10	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mydriasis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Salivation	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined	5	5	5	5									
		No abnormality	5	3	4	5									
		Mydriasis	0	0	1	0									
		Tremor	0	0	1	0									
		Hypoactivity	0	0	0	0									
Bradypnea		0	0	0	0										
Salivation		0	2	1	0										
Prone position		0	0	0	0										
Lateral position		0	0	0	0										
Gaspings		0	0	0	0										
Hypothermia		0	0	0	0										
Soiled lower abdomen	0	0	0	0											
Dead	0	0	0	0											

PRE: before administration; JUS: just after administration.

Table 1 - continued

Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days				
			38	39	40	41	42
			DAY	DAY	DAY	DAY	DAY
Female	Control	Number of examined	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6
	7.5 mg/kg	Number of examined					
		No abnormality					
	15 mg/kg	Number of examined					
		No abnormality					
	30 mg/kg	Number of examined	6	6	6	6	6
		No abnormality	6	6	6	6	6
		Mydriasis	0	0	0	0	0
		Salivation	0	0	0	0	0
	60 mg/kg	Number of examined					
		No abnormality					
		Mydriasis					
		Tremor					
		Hypoactivity					
Bradypnea							
Salivation							
Prone position							
Lateral position							
Gaspings							
Hypothermia							
Soiled lower abdomen							
Dead							

Table 2 Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Cage side observation							
			Posture							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1(Rec)	Week 2(Rec)	
Grade	2	2	2	2	2	2	2	2		
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Cage side observation							
			Convulsions							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
			Grade	1	1	1	1	1	1	
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Cage side observation												
			Stereotypis and/or bizarre behaviors												
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1(Rec)	Week 2(Rec)						
			Grade	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6			
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6			
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	11	11	6	6			
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6			
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6			
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5	5	5					

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Cage side observation												
			Tremors												
			Pre-treatment	Week 1		Week 2		Week 3		Week 4		Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)		
			Grade	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1	
Male	Control	12	12	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0		
	15 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0		
	30 mg/kg	12	12	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	0	10	1	10	1	10	1	10	1	6	6
Female	Control	12	12	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0		
	15 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0		
	30 mg/kg	12	12	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	6	6
	60 mg/kg	12	12	6	1	5	1	5	0	4	1				

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Handling reactivity							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1(Rec)	Week 2(Rec)	
Grade	2	2	2	2	2	2	2			
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Vocalizations							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1(Rec)	Week 2(Rec)	
			Grade	1	1	1	1	1	1	1
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation												
			Tremors												
			Pre-treatment	Week 1		Week 2		Week 3		Week 4		Week 1(Rec)	Week 2(Rec)		
			Grade	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1	
Male	Control	12	12	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0		
	15 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0		
	30 mg/kg	12	12	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	0	8	3	10	1	8	3	6	6	6	6
Female	Control	12	12	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0		
	15 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0		
	30 mg/kg	12	12	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	6	6
	60 mg/kg	12	12	6	1	2	4**	5	0	2	3**				

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

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Twitches							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
			Grade	1	1	1	1	1	1	1
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Convulsions							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
Grade	1	1	1	1	1	1	1	1		
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation									
			Respiration									
			Pre-treatment	Week 1		Week 2		Week 3		Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)
			Grade	1	1	1	3	1	3	1	1	1
Male	Control	12	12	12	12	0	12	0	12	6	6	
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	0	6	0	6			
	15 mg/kg	6	6	6	6	0	6	0	6			
	30 mg/kg	12	12	12	12	0	12	0	12	6	6	
	60 mg/kg	12	12	12	10	1	10	1	11	6	6	
Female	Control	12	12	12	12	0	12	0	12	6	6	
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	0	6	0	6			
	15 mg/kg	6	6	6	6	0	6	0	6			
	30 mg/kg	12	12	12	12	0	12	0	12	6	6	
	60 mg/kg	12	12	7	6	0	5	0	5			

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation									
			Salivation									
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3		Week 4		Week 1(Rec)	Week 2(Rec)	
			Grade	1	1	1	1	2	1	3	1	1
Male	Control	12	12	12	12	12	0	12	0	6	6	
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	0	6	0			
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	0	6	0			
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	0	12	0	6	6	
	60 mg/kg	12	12	12	11	10	1	10	1	6	6	
Female	Control	12	12	12	12	12	0	12	0	6	6	
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	0	6	0			
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	0	6	0			
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	0	12	0	6	6	
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	0	4	1			

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Lacrimation							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1(Rec)	Week 2(Rec)	
			Grade	1	1	1	1	1	1	1
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation												
			Pupil size												
			Pre-treatment	Week 1		Week 2		Week 3		Week 4		Week 1(Rec)	Week 2(Rec)		
			Grade	2	2	3	2	3	2	3	2	3	2	2	
Male	Control	12	12	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0		
	15 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0	6	0		
	30 mg/kg	12	12	12	0	12	0	12	0	11	1	6		6	
	60 mg/kg	12	12	10	2	7	4*	9	2	8	3	6		6	
Female	Control	12	12	12	0	12	0	12	0	12	0	6		6	
	7.5 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0				
	15 mg/kg	6	6	6	0	6	0	6	0	6	0				
	30 mg/kg	12	12	12	0	12	0	11	1	12	0	6		6	
	60 mg/kg	12	12	5	2	4	2*	5	0	2	3**				

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

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Exophthalmos							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
			Grade	1	1	1	1	1	1	
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Ocular or nasal secretions							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
			Grade	1	1	1	1	1	1	1
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Skin							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1(Rec)	Week 2(Rec)	
			Grade	2	2	2	2	2	2	2
Male	Control	12		12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6		6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12		12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12		12	12	11	11	11	6	6
Female	Control	12		12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6		6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12		12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12		12	7	6	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Piloerection							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
			Grade	1	1	1	1	1	1	1
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation								
			Fur								
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)		
			Grade	1	1	1	1	1	1	1	
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Mucous membranes							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
			Grade 2	2	2	2	2	2	2	
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation												
			Incontinence of urine												
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1(Rec)	Week 2(Rec)						
			Grade	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6			
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6			
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	11	11	6	6			
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6			
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6			
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5	5	5					

Not significantly different from control.

44

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Muscle tone							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
Grade	2	2	2	2	2	2	2	2		
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Hand held observation							
			Body temperature							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
			Grade	2	2	2	2	2	2	2
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Observation on the open field											
			Arousal											
			Pre-treatment	Week 1		Week 2		Week 3	Week 4		Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)		
			Grade	2	1	2	1	2	2	1	2	2	2	
Male	Control	12	12	0	12	0	12	12	0	12	6	6		
	7.5 mg/kg	6	6	0	6	0	6	6	0	6				
	15 mg/kg	6	6	0	6	0	6	6	0	6				
	30 mg/kg	12	12	0	12	0	12	12	0	12	6	6		
	60 mg/kg	12	12	0	12	1	10	11	3	8	6	6		
Female	Control	12	12	0	12	0	12	12	0	12	6	6		
	7.5 mg/kg	6	6	0	6	0	6	6	0	6				
	15 mg/kg	6	6	0	6	0	6	6	0	6				
	30 mg/kg	12	12	0	12	0	12	12	0	12	6	6		
	60 mg/kg	12	12	1	6	0	6	5	2	3*				

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

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Observation on the open field									
			Gait									
			Pre-treatment	Week 1		Week 2	Week 3		Week 4		Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)
			Grade	2	2	3	2	2	2	3	2	2
Male	Control	12	12	12	0	12	12	12	0	6	6	
	7.5 mg/kg	6	6	6	0	6	6	6	0			
	15 mg/kg	6	6	6	0	6	6	6	0			
	30 mg/kg	12	12	12	0	12	12	12	0	6	6	
	60 mg/kg	12	12	12	0	11	11	10	1	6	6	
Female	Control	12	12	12	0	12	12	12	0	6	6	
	7.5 mg/kg	6	6	6	0	6	6	6	0			
	15 mg/kg	6	6	6	0	6	6	6	0			
	30 mg/kg	12	12	12	0	12	12	12	0	6	6	
	60 mg/kg	12	12	6	1	6	5	4	1			

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Observation on the open field							
			Stereotypis and/or bizarre behaviors							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
			Grade	1	1	1	1	1	1	1
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Observation on the open field							
			Ptosis							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)	
			Grade	1	1	1	1	1	1	
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Observation on the open field							
			Diarrhea							
			Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1(Rec)	Week 2(Rec)	
Grade	1	1	1	1	1	1	1			
Male	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	12	11	11	11	11	6	6
Female	Control	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	15 mg/kg	6	6	6	6	6	6	6		
	30 mg/kg	12	12	12	12	12	12	12	6	6
	60 mg/kg	12	12	7	6	5	5	5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Observation on the open field									
		Defecation (number)									
		Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)			
Male	Control	N	12	12	12	12	12	6	6		
		Mean	2	2	1	1	1	0	1		
		S.D.	±2	±1	±2	±1	±1	±1	±2		
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6				
		Mean	1	2	2	2	0				
		S.D.	±2	±1	±2	±2	±1				
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6				
		Mean	2	1	2	1	1				
		S.D.	±2	±2	±2	±1	±1				
	30 mg/kg	N	12	12	12	12	12	6	6		
		Mean	2	1	1	1	1	0	1		
		S.D.	±2	±1	±1	±1	±1	±0	±2		
	60 mg/kg	N	12	12	11	11	11	6	6		
		Mean	1	1	1	0*	0	0	0		
		S.D.	±1	±1	±1	±0	±1	±0	±0		
Female	Control	N	12	12	12	12	12	6	6		
		Mean	0	0	0	0	0	0	0		
		S.D.	±0	±0	±0	±0	±0	±0	±0		
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6				
		Mean	0	0	0	0	0				
		S.D.	±0	±0	±0	±0	±0				
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6				
		Mean	0	0	0	0	0				
		S.D.	±0	±1	±0	±0	±0				
	30 mg/kg	N	12	12	12	12	12	6	6		
		Mean	0	0	0	0	0	0	0		
		S.D.	±1	±1	±0	±0	±0	±0	±0		
	60 mg/kg	N	12	7	6	5	5				
		Mean	0	0	0	0	0				
		S.D.	±1	±1	±0	±0	±0				

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

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Observation on the open field								
		Urination (number)								
		Pre-treatment	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 1 (Rec)	Week 2 (Rec)		
Male	Control	N	12	12	12	12	12	6	6	
		Mean	0	1	0	0	0	0	0	
		S.D.	±1	±1	±0	±0	±0	±0	±0	
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6			
		Mean	0	1	1*	0	1			
		S.D.	±1	±1	±1	±0	±1			
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6			
		Mean	0	1	0	0	0			
		S.D.	±0	±1	±0	±0	±0			
	30 mg/kg	N	12	12	12	12	12	6	6	
		Mean	0	0	0	0	0	0	0	
		S.D.	±0	±0	±1	±1	±0	±0	±0	
	60 mg/kg	N	12	12	11	11	11	6	6	
		Mean	0	1	0	0	0	0	0	
		S.D.	±0	±1	±1	±0	±1	±0	±0	
Female	Control	N	12	12	12	12	12	6	6	
		Mean	0	0	0	0	0	0	0	
		S.D.	±0	±0	±0	±0	±0	±0	±0	
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6			
		Mean	0	0	0	0	0			
		S.D.	±0	±0	±0	±0	±0			
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6			
		Mean	1	0	0	0	0			
		S.D.	±1	±0	±0	±0	±0			
	30 mg/kg	N	12	12	12	12	12	6	6	
		Mean	0	0	0	0	0	0	0	
		S.D.	±0	±0	±0	±0	±0	±0	±0	
	60 mg/kg	N	12	7	6	5	5			
		Mean	1	0	0	0	0			
		S.D.	±1	±0	±0	±0	±0			

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

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Sensory reactivity to stimuli of defferent types							
			Grade	Visual		Auditory		Touch response		
				Week 4	Week 2(Rec)	Week 4	Week 2(Rec)	Week 4	Week 2(Rec)	
				1	2	2	2	2	2	
Male	Control	6	0	6	6	6	6	6	6	
	7.5 mg/kg	6	0	6		6		6		
	15 mg/kg	6	0	6		6		6		
	30 mg/kg	6	0	6	6	6	6	6	6	
	60 mg/kg	6	0	6	6	6	6	6	6	
Female	Control	6	0	6	6	6	6	6	6	
	7.5 mg/kg	6	0	6		6		6		
	15 mg/kg	6	0	6		6		6		
	30 mg/kg	6	0	6	6	6	6	6	6	
	60 mg/kg	5	1	4		5		5		

Not significantly different from control.

Table 2 - continued
Detailed clinical observation
Male, Female

Sex	Group and dose	Number of animals	Sensory reactivity to stimuli of different types							
			Pain response		Righting reflex		Pupil response		Grade	
			Week 4	Week 2(Rec)	Week 4	Week 2(Rec)	Week 4	Week 2(Rec)		
			2	2	1	1	1	2		1
Male	Control	6	6	6	6	6	6	0	6	
	7.5 mg/kg	6	6		6	6	6	0		
	15 mg/kg	6	6		6		6	0		
	30 mg/kg	6	6	6	6	6	6	0	6	
	60 mg/kg	6	6	6	6	6	3	3	6	
Female	Control	6	6	6	6	6	6	0	6	
	7.5 mg/kg	6	6		6		6	0		
	15 mg/kg	6	6		6		6	0		
	30 mg/kg	6	6	6	6	6	6	0	6	
	60 mg/kg	5	5		5		3	2		

Not significantly different from control.

Table 3 Grip strength
Male, Female, Week 4

Sex	Group and dose		Forelimb grip strength (g)	Hindlimb grip strength (g)
Male	Control	N	6	6
		Mean	1004	527
		S.D.	±196	±111
	7.5 mg/kg	N	6	6
		Mean	849	575
		S.D.	±176	±169
	15 mg/kg	N	6	6
		Mean	1117	540
		S.D.	±288	±165
	30 mg/kg	N	6	6
		Mean	1054	652
		S.D.	±182	±370
	60 mg/kg	N	6	6
		Mean	933	577
		S.D.	±244	±280
Female	Control	N	6	6
		Mean	852	666
		S.D.	±144	±69
	7.5 mg/kg	N	6	6
		Mean	1002	571
		S.D.	±178	±137
	15 mg/kg	N	6	6
		Mean	928	689
		S.D.	±183	±153
	30 mg/kg	N	6	6
		Mean	896	576
		S.D.	±159	±172
	60 mg/kg	N	5	5
		Mean	787	542
		S.D.	±121	±139

Not significantly different from control.

Table 4 Grip strength
Male, Female, Week 2 (Rec)

Sex	Group and dose		Forelimb grip strength (g)	Hindlimb grip strength (g)
Male	Control	N	6	6
		Mean	1099	725
		S.D.	±278	±188
	30 mg/kg	N	6	6
		Mean	1003	643
		S.D.	±225	±104
	60 mg/kg	N	6	6
		Mean	1111	628
		S.D.	±165	±109
Female	Control	N	6	6
		Mean	866	638
		S.D.	±126	±219
	30 mg/kg	N	6	6
		Mean	934	752
		S.D.	±259	±283

Not significantly different from control.

Table 5 Motor activity
Male, Female, Week 4

Sex	Group and dose		Time(minutes after counting of motor activity)							
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total	
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	2131	2079	2044	1622	1642	1205	10722	
		S.D.	±217	±517	±507	±856	±688	±700	±2489	
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	2491	1861	1970	1543	1475	963	10301	
		S.D.	±544	±610	±478	±964	±922	±1076	±3458	
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	1995	1588	1702	1322	1235	1256	9098	
		S.D.	±482	±599	±955	±1048	±1313	±1039	±4834	
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	1805	1663	1807	1459	1384	1757	9875	
		S.D.	±746	±918	±850	±582	±1164	±1283	±4197	
	60 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	596**	1130	712**	1036	752	863	5088*	
		S.D.	±471	±749	±357	±377	±381	±650	±736	
	Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
			Mean	2965	2664	1997	2004	1818	1014	12461
			S.D.	±921	±1041	±911	±1456	±1678	±1289	±6543
		7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
			Mean	2755	1923	1292	1041	1103	820	8934
S.D.			±403	±709	±930	±810	±897	±808	±2237	
15 mg/kg		N	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	2695	2259	1554	1392	1247	516	9662	
		S.D.	±705	±687	±508	±481	±867	±501	±1788	
30 mg/kg		N	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	2162	1812	1429	809	1268	1040	8520	
		S.D.	±640	±668	±588	±495	±1259	±924	±3735	
60 mg/kg		N	5	5	5	5	5	5	5	
		Mean	1492*	1524	1025	293	572	855	5762*	
		S.D.	±1554	±1037	±1181	±358	±557	±1272	±4311	

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

Table 6 Motor activity
Male, Female, Week 2 (Rec)

Sex	Group and dose		Time(minutes after counting of motor activity)						Total
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	2433	1776	1145	1081	952	1042	8428
		S.D.	±534	±974	±729	±767	±838	±960	±4139
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	2267	1905	1392	1109	1112	1242	9027
		S.D.	±714	±1106	±873	±293	±405	±628	±3148
	60 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	2858	1703	1504	1111	1122	1088	9386
		S.D.	±697	±1118	±819	±699	±824	±905	±4592
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3375	2404	2201	2168	1798	1782	13727
		S.D.	±542	±717	±501	±604	±651	±999	±2588
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3855	2568	2257	1788	1249	1834	13551
		S.D.	±1128	±1097	±1501	±1012	±1056	±1176	±4980

Not significantly different from control.

Table 7 Body weights
Male, Female

Sex	Group and dose		Body weight(g) on day									
			1	2	8	15	22	28	29	36	42	
Male	Control	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	
		Mean	213.2	220.7	271.5	323.0	359.3	386.3	396.0	430.8	443.2	
		S.D.	±6.2	±6.6	±8.1	±12.4	±18.5	±20.7	±20.9	±21.4	±21.4	
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6				
		Mean	212.3	221.6	274.0	326.6	365.2	394.4				
		S.D.	±6.0	±7.4	±7.9	±13.2	±23.7	±26.9				
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6				
		Mean	210.8	217.8	267.0	319.6	355.8	386.2				
		S.D.	±6.3	±7.2	±9.0	±10.0	±14.1	±22.1				
	30 mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	
		Mean	212.4	218.4	266.5	322.1	361.1	387.9	386.7	428.0	444.1	
		S.D.	±9.2	±8.3	±9.2	±10.7	±17.4	±20.2	±20.7	±26.9	±33.1	
	60 mg/kg	N	12	12	12	11	11	11	6	6	6	
		Mean	210.8	213.8	243.6**	290.5**	322.7**	340.0**	343.6**	388.4*	413.1	
		S.D.	±7.0	±6.6	±7.4	±10.8	±12.0	±13.8	±15.8	±19.6	±20.6	
	Female	Control	N	12	12	12	12	12	12	6	6	6
			Mean	152.3	157.5	181.4	205.0	227.0	239.9	236.9	249.8	254.4
			S.D.	±6.0	±7.6	±11.7	±17.9	±19.7	±19.4	±18.7	±23.1	±20.7
		7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6			
			Mean	152.2	158.9	180.2	210.1	232.7	242.6			
S.D.			±7.1	±6.1	±8.3	±13.3	±12.6	±17.6				
15 mg/kg		N	6	6	6	6	6	6				
		Mean	154.8	161.0	181.0	208.9	234.0	245.2				
		S.D.	±9.1	±9.7	±10.2	±15.5	±14.1	±10.5				
30 mg/kg		N	12	12	12	12	12	12	6	6	6	
		Mean	154.5	158.4	181.0	207.7	229.2	240.4	243.4	252.7	258.8	
		S.D.	±6.7	±8.5	±11.8	±16.2	±18.7	±18.3	±17.7	±17.1	±15.9	
60 mg/kg		N	12	12	7	6	5	5				
		Mean	156.3	154.8	159.9**	182.3*	204.0	214.5				
		S.D.	±8.9	±9.3	±12.2	±23.3	±26.5	±29.4				

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

Table 8 Food consumption
Male, Female

Sex	Group and dose		Food consumption(g) on day							
			2	8	15	22	28	29	36	42
Male	Control	N	12	12	12	12	12	6	6	6
		Mean	24.2	25.4	25.6	26.2	24.9	25.0	28.5	25.8
		S.D.	±1.3	±1.8	±2.1	±1.9	±3.0	±2.7	±2.0	±1.7
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6			
		Mean	26.5*	26.3	27.3	28.9	25.7			
		S.D.	±1.6	±0.9	±2.2	±2.3	±2.6			
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6			
		Mean	25.1	24.6	25.5	26.8	25.9			
		S.D.	±1.5	±1.2	±1.3	±2.8	±2.1			
	30 mg/kg	N	12	12	12	12	12	6	6	6
		Mean	24.8	24.1	27.7	27.6	27.6	21.5	28.8	27.0
		S.D.	±1.3	±2.9	±2.4	±2.9	±3.4	±3.3	±3.8	±4.3
	60 mg/kg	N	12	12	11	11	11	6	6	6
		Mean	20.7**	20.2**	23.1*	24.3	21.5*	22.3	29.5	26.3
		S.D.	±2.0	±3.2	±2.0	±2.2	±2.9	±1.2	±3.3	±2.4
Female	Control	N	12	12	12	12	12	6	6	6
		Mean	17.1	17.1	18.4	20.3	18.3	18.8	20.8	16.3
		S.D.	±1.7	±2.1	±3.2	±2.9	±3.0	±1.3	±3.4	±4.0
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6			
		Mean	17.6	16.3	19.4	21.4	17.0			
		S.D.	±0.6	±1.1	±3.2	±1.6	±2.2			
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6			
		Mean	17.7	16.7	19.0	21.4	17.7			
		S.D.	±1.7	±0.6	±2.5	±2.6	±1.5			
	30 mg/kg	N	12	12	12	12	12	6	6	6
		Mean	16.7	16.2	19.5	19.7	18.1	19.7	19.6	18.6
		S.D.	±2.1	±2.1	±2.3	±2.7	±2.4	±3.1	±4.3	±3.3
	60 mg/kg	N	12	7	6	5	5			
		Mean	10.5**	10.8**	14.3*	16.8	14.8*			
		S.D.	±2.4	±3.9	±3.9	±4.3	±3.1			

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

Table 9 Urinary findings
Male, Female, Week 4

Sex	Group and dose	Number of animals	Color		pH						Protein		Urobilinogen (mg/dL)	Glucose	
			PY	Y	5.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	±	<1	-
Male	Control	6	0	6	0	0	0	0	1	5	0	4	2	6	6
	7.5 mg/kg	6	1	5	0	0	0	0	3	3	0	5	1	6	6
	15 mg/kg	6	1	5	0	0	0	0	5	1	0	5	1	6	6
	30 mg/kg	6	3	3	0	0	0	0	5	1	0	6	0	6	6
	60 mg/kg	6	5	1	0	0	0	0	4	2	0	5	1	6	6
Female	Control	6	0	6	0	0	1	2	1	1	1	5	1	6	6
	7.5 mg/kg	6	0	6	0	0	2	2	1	1	0	5	1	6	6
	15 mg/kg	6	0	6	0	0	1	0	3	0	2	6	0	6	6
	30 mg/kg	6	0	6	1	0	0	2	2	0	1	5	1	6	6
	60 mg/kg	5	3	2	0	1	0	0	4	0	0	5	0	5	5

Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow; YB, yellowish brown; B, brown.
Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; ++, moderate; +++, severe; +++++, very severe.

Table 9 - continued
Urinary findings
Male, Female, Week 4

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary findings		
			Ketone body	Bilirubin	Occult blood
Male	Control	6	6	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6
	15 mg/kg	6	6	6	6
	30 mg/kg	6	6	6	6
	60 mg/kg	6	6	6	6
Female	Control	6	6	6	6
	7.5 mg/kg	6	6	6	6
	15 mg/kg	6	6	6	6
	30 mg/kg	6	6	6	6
	60 mg/kg	5	5	5	5

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

Table 9 - continued
Urinary findings
Male, Female, Week 4

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment						
			Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes		Casts	Crystals	
			-	-	-	+	-	-	+
Male	Control	6	6	6	6	0	6	6	0
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	0	6	6	0
	15 mg/kg	6	6	6	6	0	6	6	0
	30 mg/kg	6	6	6	6	0	6	6	0
	60 mg/kg	6	6	6	6	0	6	6	0
Female	Control	6	6	6	5	1	6	6	0
	7.5 mg/kg	6	6	6	6	0	6	5	1
	15 mg/kg	6	6	6	6	0	6	5	1
	30 mg/kg	6	6	6	6	0	6	6	0
	60 mg/kg	5	5	5	5	0	5	5	0

Grade signs are as follows.

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

Table 9 - continued

Urinary findings
Male, Female, Week 4

Sex	Group and dose		Urine volume	Osmotic pressure	Specific gravity
			(mL/24hr)	(Osm/kg)	
Male	Control	N	6	6	6
		Mean	15.7	1.504	1.046
		S.D.	±7.0	±0.330	±0.012
	7.5 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	23.6	1.143	1.034
		S.D.	±15.3	±0.380	±0.013
	15 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	19.1	1.256	1.040
		S.D.	±8.9	±0.391	±0.013
	30 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	27.0	0.939*	1.029*
		S.D.	±12.2	±0.284	±0.009
	60 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	32.3	0.660**	1.021**
		S.D.	±11.6	±0.161	±0.006
Female	Control	N	6	6	6
		Mean	4.9	1.906	1.060
		S.D.	±1.4	±0.181	±0.007
	7.5 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	6.8	1.681	1.051
		S.D.	±3.7	±0.656	±0.019
	15 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	12.0*	1.063*	1.033**
		S.D.	±4.3	±0.294	±0.009
	30 mg/kg	N	6	6	6
		Mean	15.2*	0.969*	1.031**
		S.D.	±7.2	±0.282	±0.010
	60 mg/kg	N	5	5	5
		Mean	31.1*	0.526*	1.017**
		S.D.	±9.8	±0.245	±0.009

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

Table 10 Urinary findings
Male, Female, Week 2 (Rec)

Sex	Group and dose	Number of animals	Color		pH						Protein			Glucose	Ketone body
			PY	Y	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	±	+	-	-
Male	Control	6	0	6	0	0	0	3	3	0	4	1	1	6	6
	30 mg/kg	6	1	5	0	1	0	4	1	0	5	1	0	6	6
	60 mg/kg	6	1	5	0	0	0	3	3	0	4	2	0	6	6
Female	Control	6	0	6	1	0	1	3	0	1	5	1	0	6	6
	30 mg/kg	6	0	6	0	0	0	5	0	1	5	1	0	6	6

Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow; YB, yellowish brown; B, brown.
Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; ++, moderate; +++, severe; +++++, very severe.

Table 10 - continued
Urinary findings
Male, Female, Week 2 (Rec)

Sex	Group and dose	Number of animals	Bilirubin	Occult blood	Urobilinogen (mg/dL)
			-	-	<1
Male	Control	6	6	6	6
	30 mg/kg	6	6	6	6
	60 mg/kg	6	6	6	6
Female	Control	6	6	6	6
	30 mg/kg	6	6	6	6

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

Table 10 - continued
Urinary findings
Male, Female, Week 2 (Rec)

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment				
			Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes	Casts	Crystals
Male	Control	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6	6	6	6	6	6
Female	Control	6	6	6	6	6	6
	30 mg/kg	6	6	6	6	6	6

Grade signs are as follows.

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

Table 10 - continued

Urinary findings
Male, Female, Week 2 (Rec)

Sex	Group and dose			Urine volume	Osmotic pressure	Specific gravity
		N		(mL/24hr)	(Osm/kg)	
Male	Control	N	6	6	6	
		Mean	13.5	1.793	1.058	
		S.D.	±2.9	±0.311	±0.012	
	30 mg/kg	N	6	6	6	
		Mean	15.1	1.515	1.049	
		S.D.	±4.5	±0.383	±0.012	
	60 mg/kg	N	6	6	6	
		Mean	17.1	1.351	1.044	
		S.D.	±4.8	±0.378	±0.013	
Female	Control	N	6	6	6	
		Mean	12.6	1.158	1.035	
		S.D.	±2.8	±0.203	±0.007	
	30 mg/kg	N	6	6	6	
		Mean	9.0	1.625	1.054*	
		S.D.	±4.6	±0.507	±0.020	

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

Table 11 Hematological findings
Male, Female, Day 29

Sex	Group and dose		Leukocytes	Erythrocytes	Hemoglobin	Hematocrit	MCV	MCH	MCHC	Reticulocyte	Platelets
			($10^3 / \mu\text{L}$)	($10^4 / \mu\text{L}$)	(g/dL)	(%)	(fL)	(pg)	(g/dL)	(%)	($10^4 / \mu\text{L}$)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	9.69	797	15.1	44.2	55.4	18.9	34.1	2.0	116.3
		S.D.	± 1.19	± 17	± 0.3	± 0.9	± 1.2	± 0.6	± 0.3	± 0.4	± 12.7
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	7.68	763	14.6	42.6	55.8	19.1	34.3	2.2	106.3
		S.D.	± 1.23	± 45	± 0.5	± 1.5	± 1.9	± 0.5	± 0.3	± 0.6	± 16.2
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	8.48	765	14.8	43.0	56.2	19.4	34.5	2.4	112.6
		S.D.	± 1.99	± 27	± 0.4	± 1.4	± 1.2	± 0.5	± 0.4	± 0.5	± 18.1
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	9.39	759	14.5*	42.0*	55.3	19.2	34.7*	2.2	116.0
		S.D.	± 2.44	± 25	± 0.3	± 0.6	± 1.2	± 0.5	± 0.3	± 0.4	± 9.2
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	8.94	837	16.0	46.3	55.5	19.1	34.5	1.7	121.7
		S.D.	± 2.29	± 74	± 1.0	± 3.0	± 1.5	± 0.7	± 0.4	± 0.3	± 8.3
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.86	724	14.1	40.0	55.2	19.4	35.2	1.6	123.1
		S.D.	± 1.77	± 22	± 0.5	± 1.5	± 1.4	± 0.5	± 0.3	± 0.2	± 13.8
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.50	700	13.8	38.5	55.0	19.8	36.0	1.9	125.2
		S.D.	± 1.72	± 32	± 0.5	± 1.6	± 1.8	± 0.9	± 0.9	± 0.5	± 9.5
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.83	756	14.5	40.7	53.8	19.3	35.8*	1.7	122.7
		S.D.	± 1.41	± 24	± 0.4	± 0.9	± 1.5	± 0.6	± 0.3	± 0.3	± 13.4
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	8.25	742	14.4	40.5	54.5	19.5	35.7	1.8	126.0
		S.D.	± 2.40	± 35	± 0.5	± 1.5	± 1.0	± 0.4	± 0.5	± 0.4	± 15.7
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	6.43	732	14.2	39.5	54.0	19.4	36.0	2.0	119.8
		S.D.	± 2.64	± 38	± 0.4	± 0.6	± 2.5	± 0.5	± 0.7	± 0.7	± 16.3

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

Table 11 - continued
Hematological findings
Male, Female, Day 29

Sex	Group and dose		PT (sec)	APTT (sec)
Male	Control	N	6	6
		Mean	14.6	25.1
		S.D.	±1.7	±1.9
	7.5 mg/kg	N	6	6
		Mean	15.4	25.3
		S.D.	±1.9	±1.0
	15 mg/kg	N	6	6
		Mean	13.3	24.8
		S.D.	±1.0	±1.3
	30 mg/kg	N	6	6
		Mean	12.9	22.1**
		S.D.	±0.6	±0.7
	60 mg/kg	N	5	5
		Mean	13.2	20.7**
		S.D.	±0.3	±2.2
Female	Control	N	6	6
		Mean	12.6	19.3
		S.D.	±0.8	±0.6
	7.5 mg/kg	N	6	6
		Mean	12.4	19.6
		S.D.	±0.6	±1.3
	15 mg/kg	N	6	6
		Mean	12.6	19.3
		S.D.	±0.9	±1.0
	30 mg/kg	N	6	6
		Mean	13.0	19.0
		S.D.	±0.7	±0.3
	60 mg/kg	N	5	5
		Mean	13.1	20.2
		S.D.	±0.9	±1.3

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

Table 11 - continued
Hematological findings
Male, Female, Day 29

Sex	Group and dose		Differential leukocyte count					
			Eosinophil (%)	Neutrophil (%)	Lymphocyte (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Large unstained cell (%)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.0	11.9	84.9	0.2	1.3	0.7
		S.D.	±0.3	±2.7	±3.3	±0.1	±0.5	±0.3
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.2	16.1	80.3	0.2	1.5	0.7
		S.D.	±0.4	±2.6	±2.6	±0.1	±0.3	±0.4
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.3	17.7*	78.8*	0.2	1.5	0.6
		S.D.	±0.3	±5.2	±5.6	±0.1	±0.6	±0.2
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.1	13.7	83.0	0.2	1.4	0.7
		S.D.	±0.2	±2.9	±2.8	±0.1	±0.3	±0.3
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5
		Mean	1.2	8.7	87.8	0.2	1.2	0.9
		S.D.	±0.3	±1.8	±2.3	±0.0	±0.3	±0.4
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.6	10.4	85.5	0.2	1.3	1.0
		S.D.	±0.1	±3.5	±3.5	±0.1	±0.1	±0.4
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.2	10.2	86.3	0.1	1.1	1.1
		S.D.	±0.5	±3.0	±2.6	±0.1	±0.2	±0.3
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.4	12.0	83.4	0.2	1.9	1.1
		S.D.	±0.4	±4.9	±5.6	±0.0	±1.0	±0.3
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.2	9.3	87.1	0.2	1.1	1.1
		S.D.	±0.3	±3.4	±3.6	±0.0	±0.3	±0.3
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5
		Mean	1.1	9.1	87.5	0.1*	1.2	1.0
		S.D.	±0.6	±3.9	±4.7	±0.1	±0.9	±0.3

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

Table 12 Hematological findings
Male, Female, Day 15 (Rec)

Sex	Group and dose		Leukocytes (10 ³ / μ L)	Erythrocytes (10 ⁴ / μ L)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Reticulocyte (%)	Platelets (10 ⁴ / μ L)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	9.38	800	14.5	43.2	54.2	18.2	33.6	2.0	111.5
		S.D.	± 1.59	± 42	± 0.4	± 1.3	± 2.2	± 0.7	± 0.7	± 0.3	± 16.0
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	10.28	792	14.4	41.9	53.0	18.2	34.4	2.2	112.5
		S.D.	± 3.08	± 42	± 0.6	± 1.8	± 1.2	± 0.4	± 0.3	± 0.3	± 6.9
	60 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	9.75	777	14.4	42.1	54.4	18.6	34.1	3.0**	117.1
		S.D.	± 2.34	± 63	± 0.4	± 1.9	± 2.6	± 1.1	± 0.8	± 0.7	± 16.6
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	7.08	732	13.9	38.8	53.0	19.0	35.9	1.8	119.6
		S.D.	± 3.14	± 31	± 0.5	± 1.5	± 0.6	± 0.4	± 0.3	± 0.3	± 7.1
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	6.69	721	13.9	38.9	54.0	19.3	35.8	1.9	121.4
		S.D.	± 1.63	± 17	± 0.2	± 0.5	± 1.0	± 0.4	± 0.4	± 0.3	± 8.5

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

Table 12 - continued

Hematological findings
Male, Female, Day 15 (Rec)

Sex	Group and dose		PT (sec)	APTT (sec)
Male	Control	N	6	6
		Mean	13.7	23.8
		S.D.	±1.0	±0.9
	30 mg/kg	N	6	6
		Mean	14.5	24.9
		S.D.	±1.2	±2.7
	60 mg/kg	N	6	6
		Mean	13.1	22.6
		S.D.	±1.5	±2.2
Female	Control	N	6	6
		Mean	12.6	19.8
		S.D.	±0.7	±1.1
	30 mg/kg	N	6	6
		Mean	12.4	19.8
		S.D.	±0.3	±1.3

Not significantly different from control.

Table 12 - continued Hematological findings
Male, Female, Day 15 (Rec)

Sex	Group and dose		Differential leukocyte count					
			Eosinophil (%)	Neutrophil (%)	Lymphocyte (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Large unstained cell (%)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.5	13.9	82.3	0.2	1.6	0.5
		S.D.	±0.6	±3.0	±3.3	±0.1	±0.4	±0.2
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.4	19.4	76.6	0.2	1.7	0.7
		S.D.	±0.5	±7.5	±7.9	±0.1	±0.9	±0.3
	60 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.2	16.4	80.1	0.2	1.3	0.8
		S.D.	±0.6	±3.8	±3.8	±0.1	±0.2	±0.2
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.3	9.0	87.4	0.2	1.1	1.1
		S.D.	±0.3	±3.0	±3.2	±0.1	±0.4	±0.2
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.2	9.5	86.8	0.2	1.1	1.2
		S.D.	±0.4	±2.8	±3.1	±0.1	±0.4	±0.2

Not significantly different from control.

Table 13 Biochemical findings
Male, Female, Day 29

Sex	Group and dose		T. Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	T. Bilirubin (mg/dL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.5	4.1	2.74	0.0	85	20	0.1	356	68	53
		S.D.	± 0.2	± 0.1	± 0.16	± 0.0	± 17	± 2	± 0.1	± 78	± 8	± 14
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.4	3.9	2.66	0.0	85	21	0.1	411	60	42
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.32	± 0.0	± 7	± 3	± 0.2	± 62	± 5	± 11
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.4	3.8	2.45	0.0	75	20	0.0	409	66	60
		S.D.	± 0.2	± 0.2	± 0.25	± 0.0	± 7	± 2	± 0.0	± 75	± 7	± 31
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.4	3.9	2.58	0.0	83	21	0.1	468	74	60
		S.D.	± 0.3	± 0.2	± 0.16	± 0.0	± 5	± 3	± 0.1	± 69	± 7	± 27
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	5.1**	3.7*	2.76	0.0	76	31*	0.1	546**	76	26
		S.D.	± 0.3	± 0.3	± 0.28	± 0.0	± 14	± 9	± 0.1	± 135	± 16	± 11
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.4	4.0	2.85	0.0	79	16	0.1	244	65	13
		S.D.	± 0.1	± 0.2	± 0.73	± 0.0	± 5	± 3	± 0.2	± 58	± 11	± 6
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.3	3.9	2.71	0.0	89	17	0.4	221	64	12
		S.D.	± 0.2	± 0.1	± 0.24	± 0.0	± 11	± 4	± 0.3	± 53	± 6	± 4
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.7	4.3	2.93	0.0	82	21	0.1	184	74	14
		S.D.	± 0.4	± 0.3	± 0.31	± 0.0	± 19	± 13	± 0.1	± 77	± 6	± 3
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.3	3.9	2.69	0.0	85	20	0.3	291	94**	18
		S.D.	± 0.3	± 0.2	± 0.32	± 0.0	± 5	± 4	± 0.3	± 74	± 7	± 4
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	4.9*	3.8	3.51	0.1	60*	32*	1.0	302	89**	19*
		S.D.	± 0.3	± 0.3	± 0.41	± 0.1	± 9	± 8	± 1.4	± 63	± 17	± 1

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

Table 13 - continued
Biochemical findings
Male, Female, Day 29

Sex	Group and dose		Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	119	122	14.7	0.4	7.9	10.2	147.6	4.14	106.8	
		S. D.	±11	±16	±2.2	±0.1	±0.5	±0.3	±0.7	±0.12	±1.4	
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	110	116	13.3	0.4	7.9	10.1	146.9	4.08	106.8	
		S. D.	±9	±11	±1.4	±0.0	±0.3	±0.2	±1.0	±0.19	±1.3	
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	118	121	13.2	0.4	7.9	10.1	146.7	4.12	106.4	
		S. D.	±7	±9	±1.7	±0.1	±0.4	±0.2	±1.0	±0.16	±1.9	
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	131	125	14.8	0.4	8.3	10.2	145.3**	4.37	104.8	
		S. D.	±10	±12	±1.7	±0.1	±0.5	±0.2	±0.5	±0.07	±1.3	
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	127	130	18.6*	0.5	8.3	10.1	146.9	4.61*	108.1	
		S. D.	±18	±16	±2.8	±0.1	±1.4	±0.4	±0.9	±0.37	±1.0	
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Mean	120	104	16.8	0.4	7.5	9.8	144.4	4.11	109.6	
		S. D.	±20	±6	±4.0	±0.1	±0.6	±0.4	±1.3	±0.19	±1.6	
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	115	101	14.3	0.4	8.1	9.9	144.5	4.19	108.1	
		S. D.	±7	±11	±1.9	±0.1	±0.4	±0.2	±0.9	±0.17	±1.0	
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	137	100	14.1	0.3	7.6	10.3	144.4	4.22	107.8	
		S. D.	±8	±11	±1.3	±0.1	±0.7	±0.4	±1.0	±0.22	±2.0	
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	165*	110	14.6	0.4	7.9	10.2	144.3	4.25	107.9	
		S. D.	±9	±7	±1.9	±0.1	±0.6	±0.3	±0.8	±0.14	±1.7	
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	170*	119	21.2	0.4	7.9	10.1	137.9*	4.48**	102.7	
		S. D.	±25	±11	±4.5	±0.0	±0.3	±0.4	±7.8	±0.09	±10.4	

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

Table 14 Biochemical findings
Male, Female, Day 15 (Rec)

Sex	Group and dose		T.Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	T.Bilirubin (mg/dL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T.Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.4	3.7	2.21	0.0	83	18	0.5	333	60	38
		S.D.	± 0.2	± 0.2	± 0.33	± 0.0	± 14	± 2	± 0.4	± 76	± 9	± 15
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.5	3.8	2.36	0.0	83	20	0.7	256	66	38
		S.D.	± 0.2	± 0.2	± 0.25	± 0.0	± 10	± 2	± 0.4	± 29	± 16	± 19
	60 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.4	3.9*	2.64*	0.0	93	21	0.7	313	70	39
		S.D.	± 0.3	± 0.2	± 0.25	± 0.0	± 16	± 3	± 0.1	± 101	± 8	± 10
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.8	4.1	2.55	0.0	78	16	0.8	197	74	14
		S.D.	± 0.3	± 0.2	± 0.34	± 0.0	± 11	± 2	± 0.4	± 27	± 11	± 5
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	5.8	4.2	2.58	0.0	72	14*	0.8	178	80	11
		S.D.	± 0.3	± 0.3	± 0.49	± 0.0	± 12	± 1	± 0.3	± 46	± 14	± 3

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

Table 14 - continued
Biochemical findings
Male, Female, Day 15 (Rec)

Sex	Group and dose		Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	102	117	15.2	0.4	7.2	9.8	145.4	4.34	107.6
		S.D.	±16	±10	±1.3	±0.1	±0.4	±0.3	±0.5	±0.19	±1.0
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	107	110	15.6	0.4	7.3	9.9	145.8	4.22	107.9
		S.D.	±19	±10	±2.1	±0.1	±0.5	±0.3	±0.7	±0.13	±1.5
	60 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	117	102*	14.5	0.4	7.5	10.1	146.0	4.21	107.4
		S.D.	±9	±9	±2.6	±0.1	±0.6	±0.3	±0.6	±0.24	±2.2
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	133	107	20.8	0.4	7.7	10.1	144.1	4.46	107.6
		S.D.	±18	±16	±5.3	±0.1	±0.8	±0.4	±0.9	±0.24	±0.6
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	142	101	17.6	0.4	7.4	10.0	144.6	4.31	108.1
		S.D.	±22	±10	±1.3	±0.1	±0.6	±0.3	±0.8	±0.44	±1.1

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

Table 15 Necropsy findings
Male, Female, Day 29

Organs and findings	Sex	Male											
	Group and dose	Control			7.5 mg/kg			15 mg/kg			30 mg/kg		
	Necropsy timing	Scheduled	Dead	Total									
	Number of animals	6	0	6	6	0	6	6	0	6	6	0	6
Digestive system													
Stomach	Spot, mucosa, glandular stomach, light red	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematopoietic system													
Thymus	Small	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Genital system													
Uterus	Small	NA	NA	NA									

Not significantly different from control.

NA: not applicable.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 15 - continued

Necropsy findings
Male, Female, Day 29

Organs and findings	Sex	Male						Female					
	Group and dose	60 mg/kg			Control			7.5 mg/kg			15 mg/kg		
	Necropsy timing	Scheduled	Dead	Total									
	Number of animals	5	1	6	6	0	6	6	0	6	6	0	6
Digestive system													
Stomach													
Spot, mucosa, glandular stomach, light red	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hematopoietic system													
Thymus													
Small	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Genital system													
Uterus	NA	NA	NA										
Small				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Not significantly different from control.

NA: not applicable.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 15 - continued

Necropsy findings
Male, Female, Day 29

Organs and findings	Sex	Female					
	Group and dose	30 mg/kg			60 mg/kg		
	Necropsy timing	Scheduled	Dead	Total	Scheduled	Dead	Total
	Number of animals	6	0	6	5	7	12
Digestive system							
Stomach							
Spot, mucosa, glandular stomach, light red	0	0	0	0	1	1	
Hematopoietic system							
Thymus							
Small	0	0	0	1	0	1	
Genital system							
Uterus							
Small	0	0	0	1	0	1	

Not significantly different from control.
No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 16. Necropsy findings
Male, Female, Day 15 (Rec)

Organs and findings	Sex	Male								
	Group and dose	Control			30 mg/kg			60 mg/kg		
	Necropsy timing	Scheduled	Dead	Total	Scheduled	Dead	Total	Scheduled	Dead	Total
	Number of animals	6	0	6	6	0	6	6	0	6
All organs and tissues		NR		NR	NR		NR	NR		NR

NR: no remarkable changes.

Table 16 - continued

Necropsy findings
Male, Female, Day 15 (Rec)

Organs and findings	Sex	Female					
	Group and dose	Control			30 mg/kg		
	Necropsy timing	Scheduled	Dead	Total	Scheduled	Dead	Total
	Number of animals	6	0	6	6	0	6
All organs and tissues		NR		NR	NR		NR

NR: no remarkable changes.

Table 17 Absolute and relative organ weights
Male, Female, Day 29

Sex	Group and dose		Final body weight	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
			(g)	(g)	(g/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	351.4	2.13	0.61	11.9	3.4	17.7	5.1	1.38	0.39
		S.D.	±18.3	±0.08	±0.04	±1.1	±0.3	±2.7	±0.9	±0.16	±0.04
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	361.4	2.16	0.60	12.2	3.4	18.5	5.1	1.36	0.38
		S.D.	±24.6	±0.13	±0.01	±1.1	±0.1	±1.6	±0.5	±0.15	±0.03
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	357.3	2.13	0.60	13.0	3.6	17.7	5.0	1.43	0.40
		S.D.	±20.0	±0.07	±0.03	±1.4	±0.3	±2.1	±0.5	±0.12	±0.05
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	363.0	2.13	0.59	11.8	3.3	19.4	5.4	1.47	0.41
		S.D.	±22.3	±0.08	±0.02	±1.6	±0.4	±3.3	±0.7	±0.18	±0.03
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	314.2*	2.06	0.66*	10.6	3.4	15.8	5.0	1.46	0.47*
		S.D.	±16.8	±0.05	±0.02	±1.0	±0.3	±1.9	±0.4	±0.14	±0.06
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	225.0	1.98	0.88	14.8	6.6	14.6	6.5	0.90	0.40
		S.D.	±15.6	±0.07	±0.04	±1.5	±0.7	±2.5	±1.1	±0.10	±0.04
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	224.5	1.97	0.88	16.3	7.3	13.0	5.8	0.89	0.40
		S.D.	±13.3	±0.07	±0.07	±1.2	±0.4	±0.6	±0.3	±0.11	±0.04
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	226.3	1.97	0.87	15.6	6.9	13.1	5.8	0.88	0.39
		S.D.	±12.6	±0.10	±0.07	±2.4	±0.9	±2.0	±0.8	±0.10	±0.03
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	223.9	1.93	0.87	15.3	6.8	13.7	6.1	0.85	0.38
		S.D.	±18.0	±0.04	±0.06	±2.2	±0.9	±2.3	±0.9	±0.10	±0.04
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	194.6*	1.90	0.99	13.4	6.7	10.7*	5.5	0.87	0.45
		S.D.	±28.0	±0.07	±0.12	±4.1	±1.4	±2.2	±0.5	±0.16	±0.08

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

Table 17 - continued
Absolute and relative organ weights
Male, Female, Day 29

Sex	Group and dose		Lungs		Thymus		Liver		Spleen	
			(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.29	0.37	0.49	0.14	10.50	2.98	0.64	0.18
		S.D.	±0.11	±0.02	±0.10	±0.03	±0.90	±0.17	±0.06	±0.03
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.36	0.38	0.49	0.14	10.60	2.94	0.68	0.19
		S.D.	±0.14	±0.02	±0.09	±0.02	±0.89	±0.20	±0.12	±0.02
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.30	0.37	0.46	0.13	10.96	3.07	0.73	0.20
		S.D.	±0.09	±0.02	±0.05	±0.01	±0.91	±0.20	±0.12	±0.03
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.36	0.38	0.51	0.14	10.98	3.02	0.68	0.19
		S.D.	±0.11	±0.01	±0.10	±0.03	±1.33	±0.19	±0.12	±0.02
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	1.24	0.40	0.40	0.13	9.74	3.10	0.62	0.20
		S.D.	±0.13	±0.02	±0.08	±0.02	±0.82	±0.16	±0.08	±0.02
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.07	0.48	0.49	0.22	6.84	3.04	0.47	0.21
		S.D.	±0.05	±0.03	±0.08	±0.03	±0.56	±0.13	±0.09	±0.03
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.03	0.46	0.43	0.19	7.03	3.13	0.55	0.25*
		S.D.	±0.06	±0.04	±0.10	±0.04	±0.59	±0.22	±0.05	±0.02
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.09	0.49	0.41	0.18	7.24	3.20	0.49	0.22
		S.D.	±0.05	±0.03	±0.06	±0.03	±0.63	±0.13	±0.06	±0.03
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.07	0.48	0.49	0.22	7.65	3.41*	0.54	0.24
		S.D.	±0.14	±0.05	±0.10	±0.03	±1.18	±0.34	±0.09	±0.03
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.95	0.49	0.30*	0.15*	7.01	3.61**	0.37	0.19
		S.D.	±0.16	±0.03	±0.14	±0.06	±0.93	±0.21	±0.06	±0.01

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

Table 17 - continued
Absolute and relative organ weights
Male, Female, Day 29

Sex	Group and dose		Kidneys		Adrenals		Epididymides		Testes	
			(g)	(g/100 gB.W.)	(mg)	(mg/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	2.62	0.75	54.9	15.5	0.89	0.26	3.19	0.91
		S.D.	±0.28	±0.08	±11.2	±2.5	±0.07	±0.03	±0.15	±0.07
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	2.77	0.77	57.7	16.0	0.92	0.26	3.17	0.88
		S.D.	±0.23	±0.02	±9.3	±2.5	±0.06	±0.02	±0.16	±0.06
	15 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	2.70	0.76	61.0	17.2	0.92	0.26	3.36	0.94
		S.D.	±0.18	±0.05	±6.4	±2.5	±0.06	±0.01	±0.17	±0.05
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	2.83	0.78	59.2	16.3	0.91	0.25	3.25	0.90
		S.D.	±0.22	±0.05	±7.4	±1.4	±0.07	±0.01	±0.10	±0.05
	60 mg/kg	N	5	5	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.30	0.73	60.0	19.2*	0.89	0.28	3.34	1.06**
		S.D.	±0.26	±0.07	±4.0	±1.5	±0.07	±0.02	±0.17	±0.06
Female	Control	N	6	6	6	6				
		Mean	1.75	0.78	61.0	27.0				
		S.D.	±0.16	±0.07	±8.8	±2.6				
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6				
		Mean	1.68	0.75	67.4	30.1				
		S.D.	±0.10	±0.04	±7.6	±2.7				
	15 mg/kg	N	6	6	6	6				
		Mean	1.80	0.79	68.0	30.1				
		S.D.	±0.16	±0.05	±11.9	±5.2				
	30 mg/kg	N	6	6	6	6				
		Mean	1.76	0.79	63.6	28.5				
		S.D.	±0.19	±0.06	±6.8	±2.3				
	60 mg/kg	N	5	5	5	5				
		Mean	1.53	0.79	63.4	32.4				
		S.D.	±0.11	±0.07	±12.6	±3.4				

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

Table 17 - continued
Absolute and relative organ weights
Male, Female, Day 29

Sex	Group and dose		Ovaries		Uterus	
			(mg)	(mg/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N				
		Mean				
		S.D.				
	7.5 mg/kg	N				
		Mean				
S.D.						
15 mg/kg	N					
	Mean					
	S.D.					
30 mg/kg	N					
	Mean					
	S.D.					
60 mg/kg	N					
	Mean					
	S.D.					
Female	Control	N	6	6	6	6
		Mean	81.4	36.1	0.41	0.18
		S.D.	±10.7	±3.2	±0.03	±0.01
	7.5 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	89.2	39.8	0.42	0.18
		S.D.	±11.2	±5.3	±0.04	±0.02
	15 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	83.5	37.0	0.46	0.21
		S.D.	±7.0	±4.3	±0.14	±0.07
	30 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	80.0	35.7	0.50	0.22
		S.D.	±9.5	±1.4	±0.08	±0.03
	60 mg/kg	N	5	5	5	5
		Mean	57.8**	29.3*	0.41	0.21
		S.D.	±15.9	±5.7	±0.23	±0.11

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

Table 18 Absolute and relative organ weights
Male, Female, Day 15 (Rec)

Sex	Group and dose		Final body weight	Brain		Pituitary		Thyroids		Heart	
			(g)	(g)	(g/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	412.3	2.22	0.54	14.6	3.6	20.6	5.0	1.48	0.36
		S.D.	±21.7	±0.10	±0.02	±1.5	±0.3	±5.4	±1.2	±0.15	±0.04
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	409.3	2.22	0.54	13.0	3.2	19.9	4.9	1.64	0.40
		S.D.	±28.2	±0.03	±0.04	±1.6	±0.4	±4.3	±1.1	±0.09	±0.03
	60 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	381.5	2.16	0.57	12.9	3.4	17.2	4.5	1.46	0.38
		S.D.	±20.4	±0.05	±0.04	±1.0	±0.3	±2.4	±0.6	±0.14	±0.02
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	236.5	2.04	0.86	15.3	6.5	13.8	5.9	0.87	0.37
		S.D.	±21.1	±0.08	±0.07	±1.0	±0.6	±2.2	±0.9	±0.09	±0.02
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	239.3	2.03	0.85	18.6*	7.8*	13.8	5.8	0.89	0.37
		S.D.	±14.8	±0.05	±0.04	±2.8	±1.0	±1.0	±0.6	±0.11	±0.02

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

Table 18 - continued
Absolute and relative organ weights
Male, Female, Day 15 (Rec)

Sex	Group and dose		Lungs		Thymus		Liver		Spleen	
			(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.48	0.36	0.41	0.10	11.61	2.82	0.69	0.17
		S.D.	±0.10	±0.03	±0.09	±0.02	±1.00	±0.17	±0.07	±0.02
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.40	0.34	0.43	0.10	11.82	2.88	0.85*	0.21**
		S.D.	±0.05	±0.02	±0.14	±0.03	±1.38	±0.17	±0.12	±0.02
	60 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.40	0.37	0.45	0.12	10.87	2.85	0.72	0.19
		S.D.	±0.15	±0.03	±0.11	±0.03	±1.14	±0.19	±0.09	±0.02
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.07	0.45	0.43	0.18	6.92	2.93	0.53	0.22
		S.D.	±0.09	±0.04	±0.15	±0.05	±0.53	±0.12	±0.02	±0.03
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.11	0.47	0.47	0.20	7.29	3.05	0.57	0.24
		S.D.	±0.07	±0.02	±0.04	±0.02	±0.48	±0.17	±0.11	±0.04

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

Table 18 - continued
Absolute and relative organ weights
Male, Female, Day 15 (Rec)

Sex	Group and dose		Kidneys		Adrenals		Epididymides		Testes	
			(g)	(g/100 gB.W.)	(mg)	(mg/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	3.07	0.75	61.5	14.9	1.13	0.28	3.17	0.77
		S.D.	±0.21	±0.05	±9.1	±2.0	±0.06	±0.02	±0.15	±0.05
	30 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	2.86	0.70	61.7	15.1	1.15	0.28	3.28	0.81
		S.D.	±0.19	±0.04	±5.1	±1.4	±0.08	±0.02	±0.19	±0.05
	60 mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	2.67**	0.70	59.7	15.7	1.14	0.30	3.10	0.81
		S.D.	±0.23	±0.04	±9.3	±2.3	±0.11	±0.03	±0.20	±0.05
Female	Control	N	6	6	6	6				
		Mean	1.88	0.79	64.0	27.1				
		S.D.	±0.25	±0.04	±10.9	±3.6				
	30 mg/kg	N	6	6	6	6				
		Mean	1.80	0.76	66.5	27.8				
		S.D.	±0.11	±0.04	±11.6	±4.5				

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

Table 18 - continued
Absolute and relative organ weights
Male, Female, Day 15 (Rec)

Sex	Group and dose		Ovaries		Uterus	
			(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N				
		Mean				
		S.D.				
	30 mg/kg	N				
		Mean				
		S.D.				
60 mg/kg	N					
	Mean					
	S.D.					
Female	Control	N	6	6	6	6
		Mean	68.0	28.8	0.49	0.21
		S.D.	±5.2	±0.7	±0.14	±0.07
	30 mg/kg	N	6	6	6	6
		Mean	73.9	31.0	0.55	0.23
		S.D.	±8.4	±4.4	±0.14	±0.05

Not significantly different from control.

Table 19 Histopathological findings
Male, Female, Day 29

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male																			
		Control					7.5 mg/kg					15 mg/kg					30 mg/kg				
		6					6					6					6				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system																					
Stomach																					
Erosion, glandular stomach																					
		6	0	(6)	0	0			(0)			(0)			6	0	(6)	0	0		
Liver																					
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular																					
		6	0	(6)	0	0			(0)			(0)			6	0	(6)	0	0		
Hematopoietic system																					
Thymus																					
Atrophy, cortex																					
		6	0	(6)	0	0			(0)			(0)			6	0	(6)	0	0		
Bone marrow (femur)																					
Hematopoiesis, decreased																					
		6	0	(6)	0	0			(0)			(0)			6	0	(6)	0	0		
Genital system																					
Uterus																					
Atrophy																					
				NA					NA			NA					NA				
Endocrine system																					
Adrenal																					
Necrosis, zona fasciculata, focal																					
		6	0	(6)	0	0			(0)			(0)			6	0	(6)	0	0		

Not significantly different from control.

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

NR: no remarkable changes.

NA: not applicable.

There are no remarkable changes in the duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, trachea, lung, submaxillary lymph node, mesenteric lymph node, spleen, heart, kidney, urinary bladder, testis, epididymis, pituitary, thyroid, parathyroid, brain, spinal cord and sciatic nerve in the control group.

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

Table 19 - continued
Histopathological findings
Male, Female, Day 29

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Male					Female														
		60 mg/kg					Control					7.5 mg/kg					15 mg/kg				
		6					6					6					6				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system																					
Stomach																					
Erosion, glandular stomach																					
		6	0	(6) 0	0	0	6	0	(6) 0	0	0			(0)						(0)	
Liver																					
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular																					
		6	0	(6) 0	0	0	6	0	(6) 0	0	0			(0)						(0)	
Hematopoietic system																					
Thymus																					
Atrophy, cortex																					
		6	0	(6) 0	0	0	6	0	(6) 0	0	0			(0)						(0)	
Bone marrow (femur)																					
Hematopoiesis, decreased																					
		6	0	(6) 0	0	0	6	0	(6) 0	0	0			(0)						(0)	
Genital system																					
Uterus																					
Atrophy																					
				NA			6	0	(6) 0	0	0			(0)						(0)	
Endocrine system																					
Adrenal																					
Necrosis, zona fasciculata, focal																					
		6	0	(6) 0	0	0	6	0	(6) 0	0	0			(0)						(0)	

Not significantly different from control.

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

NR: no remarkable changes.

NA: not applicable.

There are no remarkable changes in the duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, trachea, lung, submaxillary lymph node, mesenteric lymph node, spleen, heart, kidney, urinary bladder, testis, epididymis, ovary, pituitary, thyroid, parathyroid, brain, spinal cord and sciatic nerve in the control and 60 mg/kg groups.

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

Table 19 - continued
Histopathological findings
Male, Female, Day 29

Organs and findings	Sex	Female										
		Group and dose	30 mg/kg					60 mg/kg				
			Number of animals					Number of animals				
			-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system												
Stomach				(6)					(12)			
Erosion, glandular stomach	6	0	0	0	0	11	1	0	0	1		
Liver				(6)					(12)			
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	6	0	0	0	0	11	1	0	0	1		
Hematopoietic system												
Thymus				(6)					(12)			
Atrophy, cortex	6	0	0	0	0	11	1	0	0	1		
Bone marrow (femur)				(6)					(12)			
Hematopoiesis, decreased	6	0	0	0	0	11	1	0	0	1		
Genital system												
Uterus				(6)					(12)			
Atrophy	6	0	0	0	0	11	1	0	0	1		
Endocrine system												
Adrenal				(6)					(12)			
Necrosis, zona fasciculata, focal	6	0	0	0	0	11	1	0	0	1		

Not significantly different from control.

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

NR: no remarkable changes.

There are no remarkable changes in the duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, trachea, lung, submaxillary lymph node, mesenteric lymph node, spleen, heart, kidney, urinary bladder, ovary, pituitary, thyroid, parathyroid, brain, spinal cord and sciatic nerve in the 60 mg/kg group.

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

Table 20 Histopathological findings
Male, Day 15 (Rec)

Organs and findings	Sex	Male														
	Group and dose	Control					30 mg/kg					60 mg/kg				
	Number of animals	6					6					6				
		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system																
Stomach																
Liver																
Hematopoietic system																
Thymus																
Bone marrow (femur)																
Endocrine system																
Adrenal																

Not significantly different from control.

NR: no remarkable changes.

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