- No.564 (100 mg/kg 群，雄) では，胸腔内に横紋筋肉腫が認められた．また，腫瘍細胞にPTAH 染色で陽性を示す横紋が認められた．さらに，生存例と同様に，被験物質投与に起因した変化として，小葉中心性の中等度の肝細胞肥大及び腸間膜リンパ節の中等度の泡沫細胞集積が認められた．このほか，後大静脈腹部の血栓，肝臓の出血，肺の水腫，脾臓の髄外造血及び甲状腺の鰓後体遺残が認められた．
- No.551 (20 mg/kg 群，雄) では，肺の水腫が認められたことから，循環障害が示唆されたが，死因を特定するには至らなかった．また，生存例と同様に，被験物質投与に起因した変化として，腸間膜リンパ節の軽度の泡沫細胞集積が認められた．また，小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性，下垂体前葉の巣状過形成，心臓の単核細胞浸潤及び心筋層の線維化，胸腺の出血，肺動脈の鉱質沈着及び後肢の潰瘍が認められた．
- No.554 (20 mg/kg 群，雄) では，下垂体の腺癌が認められた．また，肺の水腫及び肺動脈の鉱質沈着，胸腺の出血，小葉中心部の肝細胞の脂肪変性，甲状腺の鰓後体遺残が認められた．
- No.651 (20 mg/kg 群，雌) では，上皮性胸腺腫が認められた．このほか，心外膜の線維化，肺の水腫及び肺動脈の鉱質沈着及び脾臓の萎縮が認められた．
- No.536 (4 mg/kg 群，雄) では，肺の水腫が認められたことから，循環障害が示唆されたが，死因を特定するには至らなかった．また，小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性，副腎の皮質細胞の巣状過形成，胸腺の出血，ハーダー腺のリンパ球浸潤，肺動脈及び坐骨神経の小動脈の鉱質沈着及び後肢の潰瘍が認められた．

【途中剖検例】

- No.537 (4 mg/kg 群，雄) では，骨髄性白血病が認められた．また，脾臓，膀胱粘膜及び脊髄の出血，膀胱の移行上皮細胞の過形成，腎臓の近位尿細管の細胞残渣及び鉱質沈着，遠位尿細管の拡張，肝細胞の広範性壊死，肺の水腫，副腎束状帯の皮質細胞の単細胞壊死及び胸腺の萎縮が認められた．

考察

1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンを雌雄ラットに 0 (対照群)，4，20 および 100 mg/kg の用量で 13 または 52 週間反復経口投与した．

一般状態，体重及び摂餌量では，投与期間を通して，被験物質投与に起因にした変化は認めら

れなかった.

被験物質投与に起因した変化が，13 週間投与終了時の肝臓，腎臓及び腸間膜リンパ節にみられ，さらに 52 週間投与終了時では肝臓，腎臓及び腸間膜リンパ節に加えて脾臓，十二指腸，空腸及び回腸でも認められた.

肝臓では，病理組織学的検査で 13 及び 52 週間投与終了時の 20 mg/kg 以上の群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大が観察され，100 mg/kg 群の雌では 13 週間投与終了時に比べて 52 週間投与終了時でその程度が増強していた (Photo. 1~3). 肝細胞の肥大は，本被験物質をラットに 28 日間反復投与した毒性試験及びマウスに 13 週間反復投与した毒性試験でも報告されており，薬物代謝酵素の誘導が示唆されている [1), 2)]. 本試験で認められた肝細胞の肥大も，弱好酸性の均一な細胞質を有していることから，滑面小胞体の増加，すなわち薬物代謝酵素の誘導を反映したものと考えられた. さらに，52 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄で胆管の過形成が，雌で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が対照群と比較して有意に増強していた (Photo. 3, 4). これらに加えて，剖検では 52 週間投与終了時の 20 mg/kg 以上の群の雄及び 100 mg/kg 群の雌で肝臓の肥大がみられ，器官重量では 13 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄及び 20 mg/kg 以上の群の雌で肝臓重量の高値，52 週間投与終了時の 4 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量，20 mg/kg 群の雌並びに 100 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の高値が認められた. これらの変化は，被験物質を長期投与することによる肝機能への影響を示唆するものと考えられた. さらに，100 mg/kg 群の雄でみられた甲状腺の絶対及び相対重量の高値では，病理組織学的検査で何ら変化がみられなかったものの，前述のように肝臓の薬物代謝酵素の誘導が示唆されていることから，この薬物代謝酵素の誘導に伴った変化と考えられた. また，後述する血液学的検査でみられた 100 mg/kg 群の雄の血液凝固系の変動，血液生化学的検査でみられた 20 mg/kg 群の雌及び 100 mg/kg 群の雌雄の蛋白系及び脂質系パラメータの変動は肝臓でみられた変化に伴ったものと考えられた.

腎臓では，病組織学的検査で 13 週間投与終了時の 20 mg/kg 以上の群の雄，52 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄で近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着が観察され (Photo. 5)，近位尿細管上皮細胞の硝子滴沈着がみられた箇所に抗 α_{2u}-globulin の存在が確認された. α_{2u} グロブリンの蓄積は，雄性ラットに特有な変化であり，ヒトでは発現し得ないことから，近位尿細管でみられた硝子滴沈着については，被験物質投与との関連はない変化と判断した. 一方，好塩基性尿細管は，13 週間投与終了時に対照群と 100 mg/kg 群との間で有意な差はなかったものの，52 週間投与終了時には 100 mg/kg 群の雌で有意に増強した (Photo. 6). 好塩基性尿細管は，先に実施した 28 日間反復投与の毒性試験では雄のみに認められ，尿細管の再生像と考えられている [1)]. しかし，本試験では好塩基性尿細管の増強は雌のみに発現しており，このことは $\alpha 2_u$-globulin を介さない経路での

腎臓への影響があることを示唆するものと考えられたが，前駆病変等は認められず，発生機序を特定することはできなかったが被験物質を長期投与することによる腎臓への影響を示唆するものとかんがえられた．これらに加えて，13 及び 52 週間投与終了時の器官重量で，100 mg/kg 群の雌で腎臓の絶対または相対重量の高値が認められ、この変化も被験物質の長期投与を示唆した変化と考えられた．

腸間膜リンパ節では，病理組織学的検査で 13 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雌雄，52 週間投与終了時の 20 mg/kg 以上の群の雌雄で泡沫細胞集積がみられ，13 週間投与終了時に比べて 52 週間投与終了時で発現頻度の増加及び程度の増強が認められた (Photo. 7, 8)．また，52 週間投与終了時には，同様の泡沫細胞集積が 20 mg/kg 以上の群の雌雄で肝臓の類洞，脾臓の赤脾髄及び白脾髄，100 mg/kg 群の雌雄で小腸 (十二指腸，空腸及び回腸) の粘膜固有層及びパイエル板でも観察された (Photo. 4, 9, 10)．さらに，脾臓の赤脾髄及び白脾髄に中等度の泡沫細胞の集積がみられた 100 mg/kg 群の雄 1 例では，剖検で脾臓の肥大が認められた．本被験物質はトウモロコシ油を媒体として経口投与されていることから，被験物質が食物脂質の吸収及び代謝と同様な経路，すなわち小腸で吸収され，リンパ管を経て静脈に流れ込み，組織や器官に運ばれるもの [3), 4)]と推測された．一連の泡沫細胞集積については，前述した吸収及び代謝の経路をたどるように観察されたことから，被験物質が小腸で吸収されていること，その後リンパ行性あるいは血行性に運ばれた器官で細胞内に取り込まれて処理されていることを反映しているものと考えられた．泡沫細胞集積の発現が 13 週間投与終了時と比べて 52 週間投与終了時で増強していた．なお，肝臓の泡沫細胞集積周囲のリンパ球浸潤については，傷害的意義は不明であった．

上記の他，血液学的検査では，52 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄で白血球数並びに白血球形態検査の好中球数，リンパ球数，好塩基球数，単球数及び非染色性大型細胞数の高値，MCV，MCH，ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値，PT 及び APTT の延長が認められた．また，血液生化学的検査では，13 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄で β-グロブリン比の高値及びクロールの低値，同群の雌で A/G 比及びアルブミン比の低値，β-グロブリン比及び総コレステロールの高値がみられ，20 mg/kg 群の雌で総コレステロールの高値が認められた．さらに，52 週間投与終了時の 100 mg/kg 群の雄で A/G 比及びアルブミン比の低値，α_2-グロブリン比，β-グロブリン比及び ALT の高値がみられ，同群の雌で A/G 比，アルブミン比及びナトリウムの低値，総蛋白質，α_1-グロブリン比，β-グロブリン比，総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた．なお，尿検査では，13 及び 52 週間投与終了時の検査ともに，被験物質投与に起因した変化は認められなかった．

以上のことから，本試験条件下における 1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシク

ロヘキサンの無影響量（NOEL）は雄では 4 mg/kg/day，雌では 4 mg/kg/day 未満と判断した．

文 献

1) 畔上二郎ほか (2000)：1,1-ビス[*tert*-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 (回復 14 日間), 財団法人食品薬品安全センター秦野研究所.
2) 三井雅之ほか (1992)：1,1-Bis(*t*-butylperoxy) 3,3,5-trimethyl cyclohexane のマウスにおける 13 週間亜慢性毒性試験, 衛生試験所報告，110: 42-48.
3) 坂東武彦ほか，監訳 (2003)：消化器系，*カラー基本生理学*，pp.296-341．西村書店，東京.
4) 真島英信 (1978)：代謝，*生理学*，pp.447-469．文光堂，東京.

1,1-ビス[tert-ブチルパーオキシ]-3,3,5-トリメチルシクロヘキサンの
ラットを用いた52週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 (Male)	1
Figure 2	Body weight changes (Female)	2
Figure 3	Food consumption (Male)	3
Figure 4	Food consumption (Female)	4
Table 1	Clinical signs - Male, Female	5
Table 2	Body weights - Male, Female	39
Table 3	Food consumption - Male, Female	41
Table 4	Urinary findings - Male, Female, 13w	43
Table 5	Urinary findings - Male, Female, 52w	47
Table 6	Hematological findings - Male, Female, 13w	51
Table 7	Hematological findings - Male, Female, 52w	54
Table 8	Biochemical findings - Male, Female, 13w	57
Table 9	Biochemical findings - Male, Female, 52w	60
Table 10	Necropsy findings - Male, Female, 13w	63
Table 11	Necropsy findings - Male, Female, 52w	64
Table 12	Absolute and relative organ weights - Male, Female ,13w	66
Table 13	Absolute and relative organ weights - Male, Female, 52w	70
Table 14	Histopathological findings - Male, Female, 13w	74
Table 15	Histopathological findings - Male, Female, 52w	83

Study No.P030098

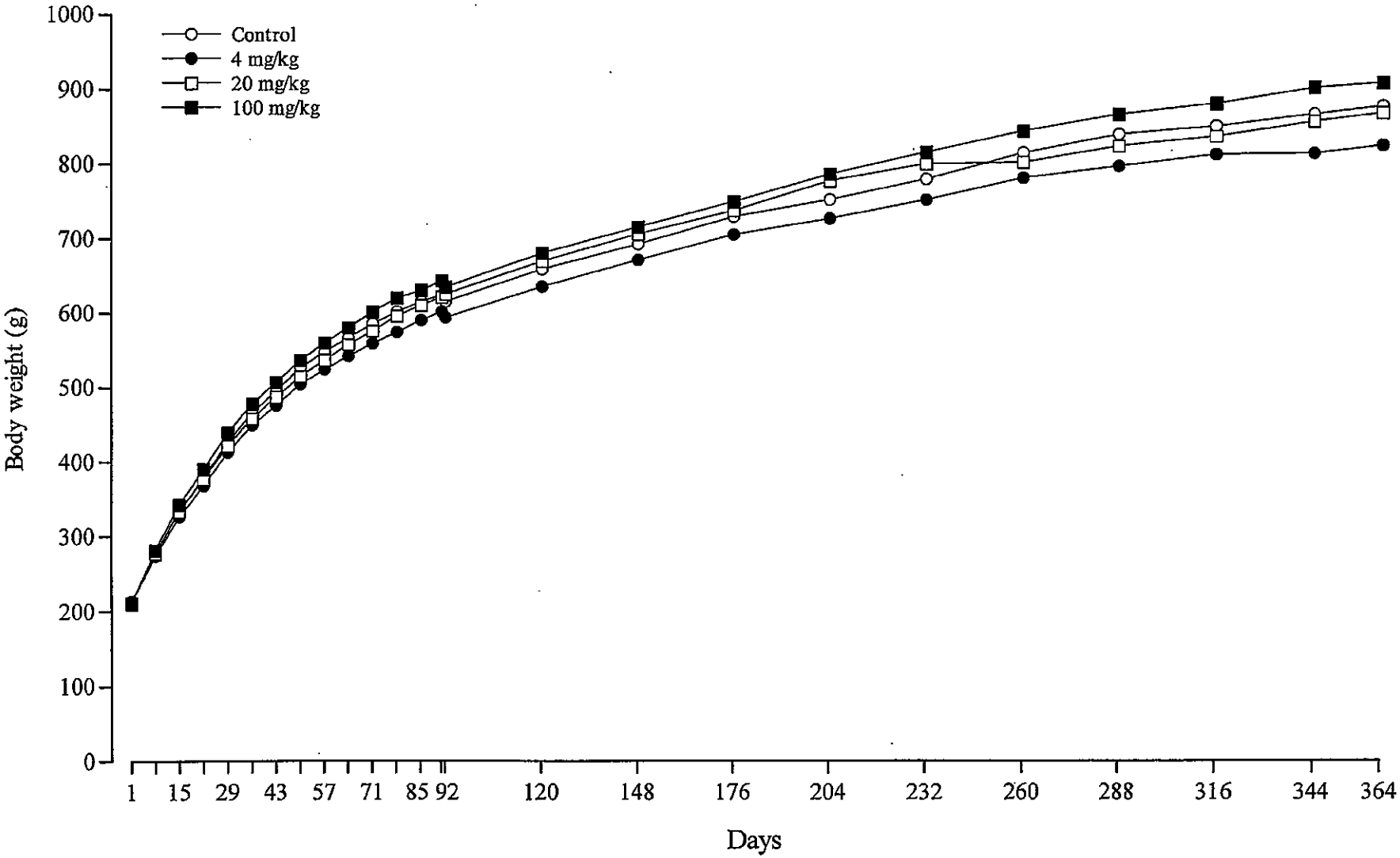

Figure 1 Body weight changes (Male)

Study No.P030098

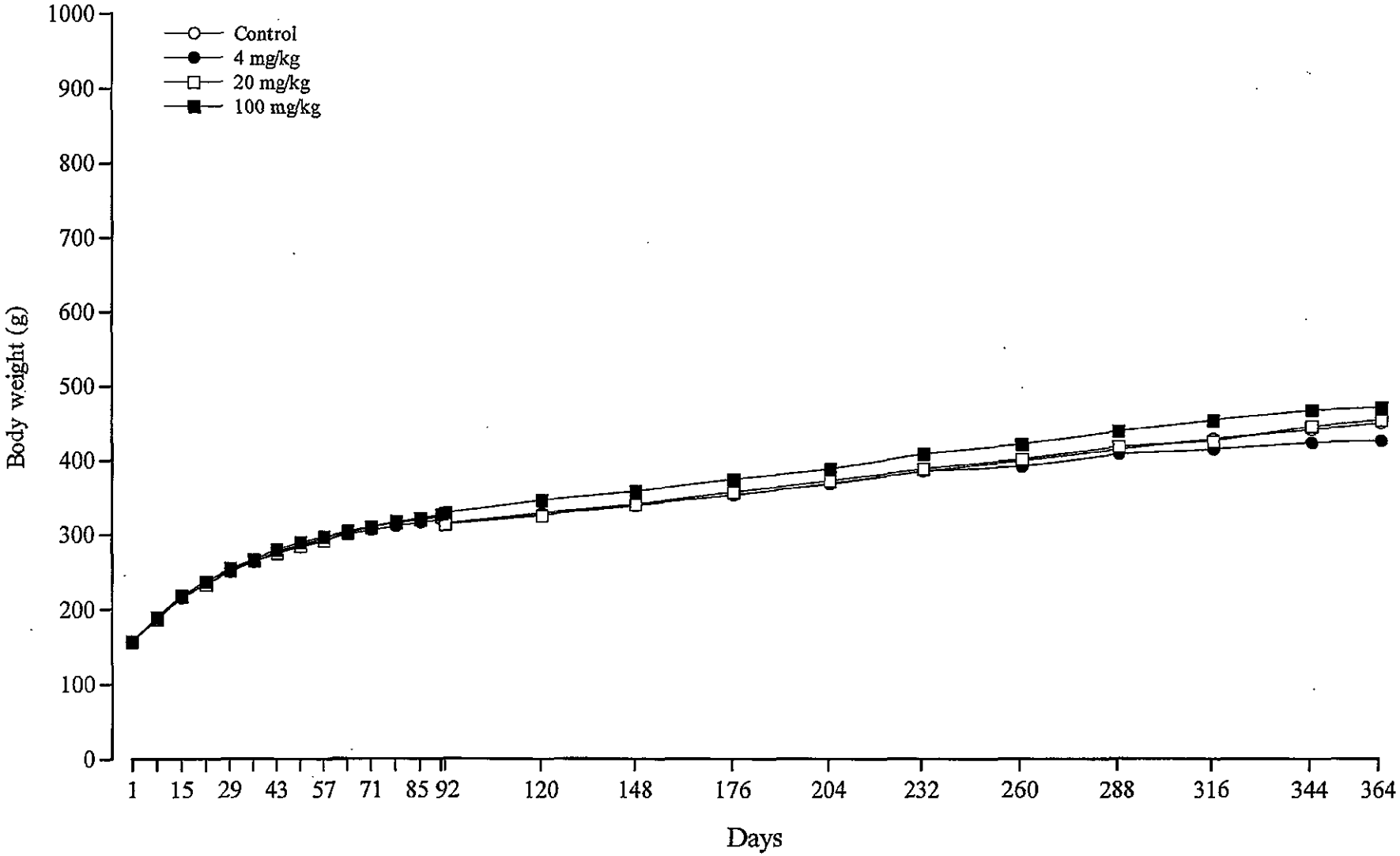

Figure 2 Body weight changes (Female)

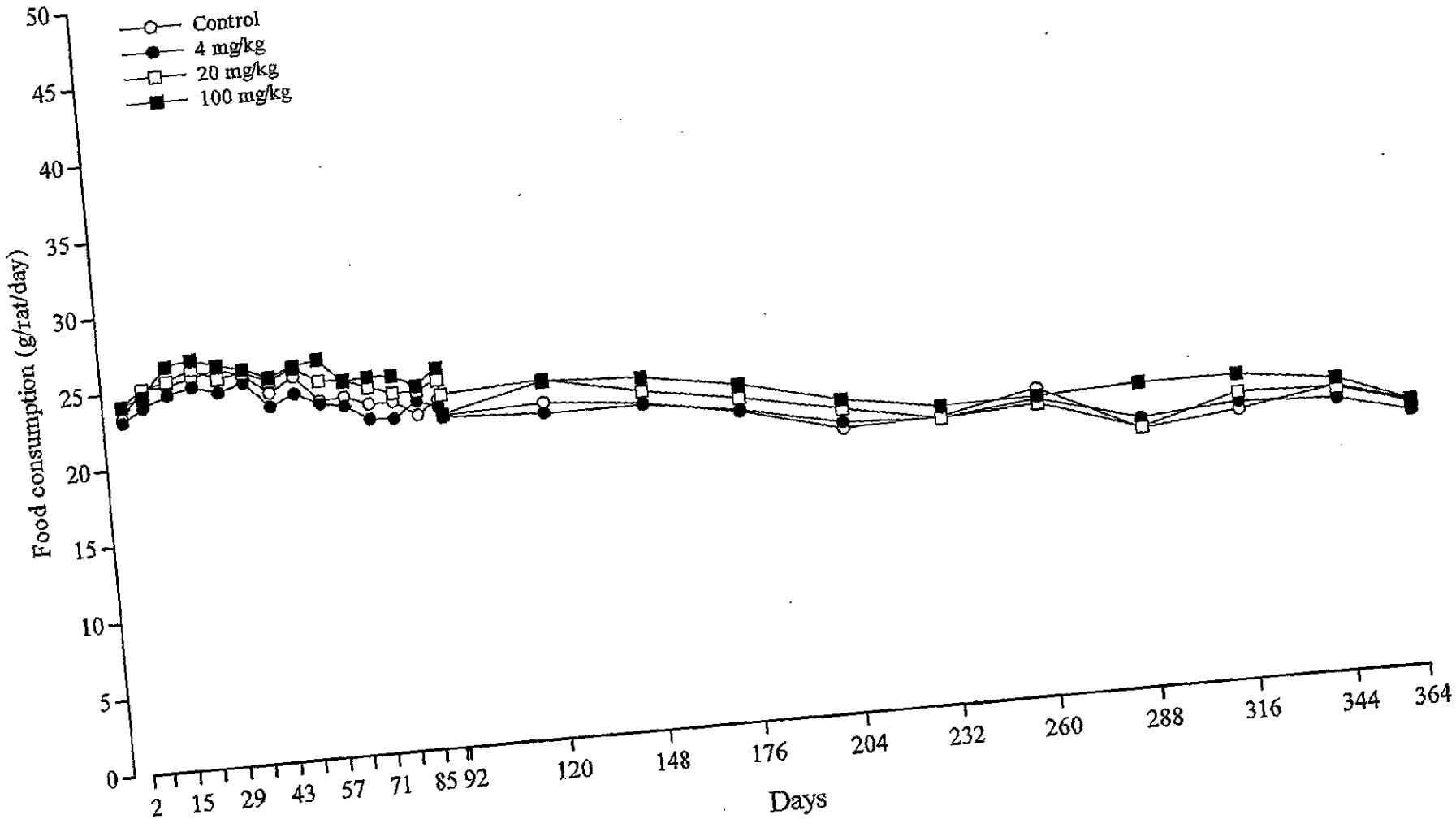

Figure 3 Food consumption (Male)

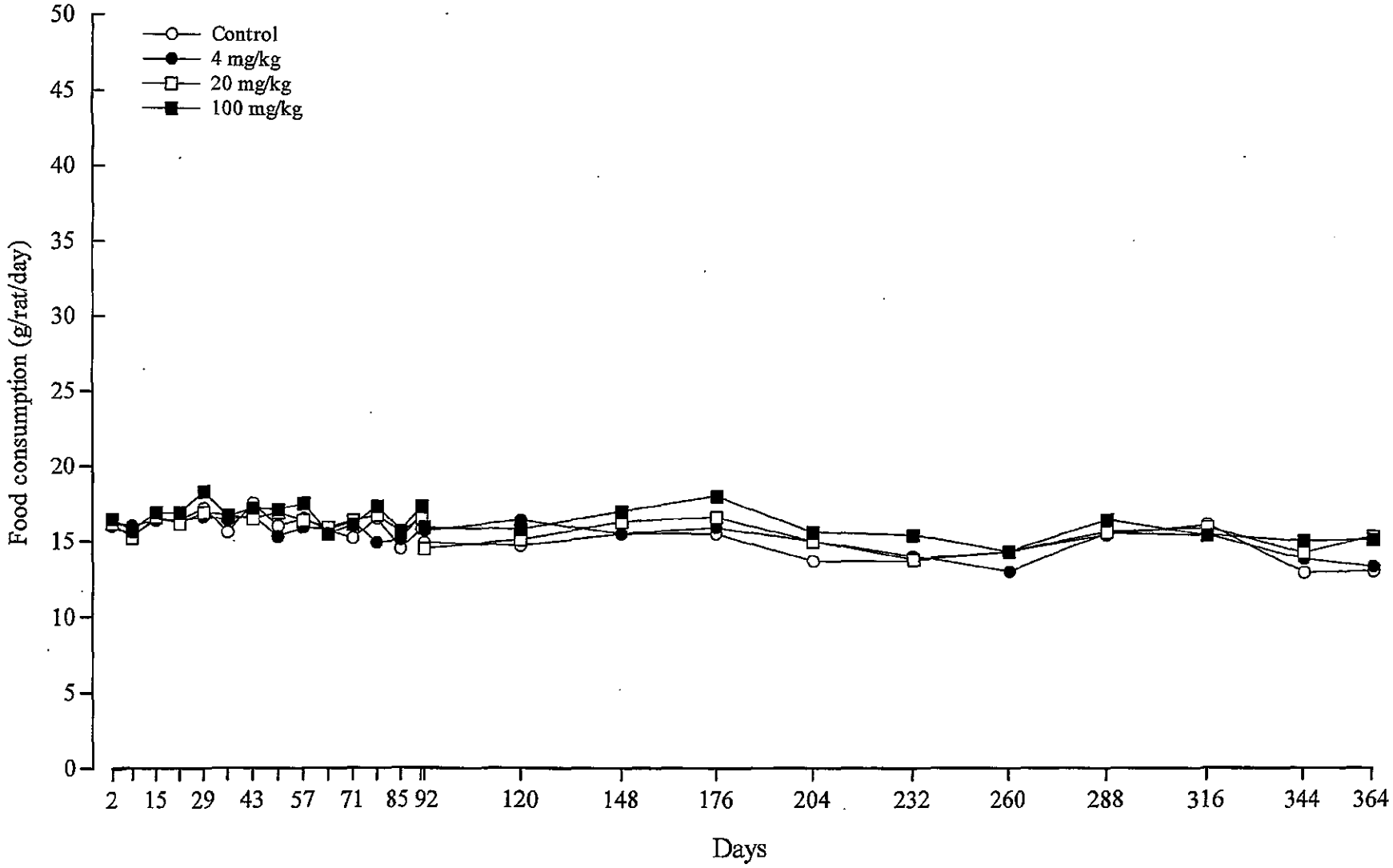

Figure 4 Food consumption (Female)

Study No.P030098

Table 1 Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days 1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Male	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Study No. P030098

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
Male	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Study No.P030098

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
Male	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Study No. P030098

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87
Male	Control	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19	19	19
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19	19
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19
		No abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19	19	19
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		Bradypnea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Study No. P030098

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109
Male	Control	Number of examined	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dyscoria	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Soiled lower abdomen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20 mg/kg	Number of examined	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	19	19	19	19	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Study No.P030098

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	20 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Study No. P030098

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	8	8
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	20 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Study No.P030098

Table 1 - continued Clinical signs
Male,Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	20 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Study No.P030098

Table 1 - continued Clinical signs
Male,Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	20 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Study No. P030098

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	20 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	9	9	9	9	8	8	8	8	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Dead	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Study No.P030098

Table 1 - continued Clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Dyscoria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Mass	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Imminently sacrifice	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Shuffling gait	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Reddish urine	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pale skin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	20 mg/kg	Number of examined	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
		No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4
		Swelling of limbs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Hypoactivity	0	0	0	0	0	0	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	0	0	0	0	0	0
		Soiled perinaris	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Corn	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0