

値, 30 mg/kg群の雄の回復終了後検査でアルブミンおよびA/G比の低値, 同群の雌の回復終了後検査でクレアチニンの低値が認められた。これらは用量に関連のないことや, 投与終了後検査ではみられていないことから, 被験物質とは関連のない偶発的な変化と判断した。

6 mg/kg群の雄, 1および6 mg/kg群の雌では対照群との間に有意な差は認められなかった。

7) 雄の尿検査 (Table 3)

各被験物質投与群とも, 被験物質の影響と考えられる変化は認められなかった。

8) 器官重量 (Table 4)

被験物質の影響と考えられる変化が肝臓, 腎臓および脾臓で認められた。

雄の投与終了後検査では, 30 mg/kg群の肝臓と腎臓, ならびに6 mg/kg群の腎臓に絶対および相対重量の高値が認められた。回復終了後検査では, 30 mg/kg群の脾臓と腎臓に絶対および相対重量の高値が認められた。雌の投与終了後検査では, 30 mg/kg群の肝臓と脾臓に絶対および相対重量, 腎臓に相対重量の高値が認められた。回復終了後検査では変化は認められなかった。

その他, 投与終了後の検査では6 mg/kg群の雄で心臓の相対重量の高値, 回復終了後の検査では30 mg/kg群の雌で副腎の絶対重量の低値がみられた。しかし, 雄の心臓は30 mg/kg群で変化がないこと, 雌の副腎は投与終了後検査では変化がないことから被験物質と関連のないものと考えられる。

9) 剖検所見

被験物質の影響と考えられる変化が雌雄の肝臓, 雄の腎臓および雌の脾臓に認められた。

肝臓の腫大が投与後解剖動物の30 mg/kg群の雄2例, 雌3例に認められた。回復後解剖動物では, この変化は認められなかった。腎臓の腫大が投与後解剖動物の1 mg/kg群の雄1例, 6 mg/kg群の雄2例, 30 mg/kg群の雄4例に認められた。回復後解剖動物でもこの変化は30 mg/kg群の雄2例に認められた。脾臓の腫大と暗赤色化が投与後解剖動物の30 mg/kg群の雌1例に認められた。回復後解剖動物ではこの変化は認められなかった。

瀕死期解剖動物では, 肺の全葉にわたる直径1.0~3.0 mmの褐色斑の散発, 肝臓の白色斑(内側左葉に2つ), 脾臓の腫大が認められた。

10) 病理組織所見 (Table 5)

被験物質の影響と考えられる変化が雌雄の肝臓, 脾臓, 腎臓および雄の甲状腺, 雌の大腿骨骨髓に認められた。

肝臓: 小葉中心性肝細胞肥大が, 投与後解剖動物の6 mg/kg群の雄4例, 30 mg/kg群の雌雄全例に認められた。このうち, 30 mg/kg群の雄全例, 雌5例では中等度の変化を示した。この変化は回復後解剖動物では認められなかった。

脾臓(雄): ヘモジデリン沈着が, 投与後解剖動物の30

mg/kg群全例で認められた。この変化は回復後解剖動物では30 mg/kg群1例のみに認められた。なお, ヘモジデリンは, ベルリンブルー染色で青染することによって確認した。その他, 赤血球系髄外造血が投与後解剖動物の30 mg/kg群の1例で認められた。

脾臓(雌): 中等度の赤血球系髄外造血が, 投与後解剖動物の30 mg/kg群の5例で認められた。赤血球系髄外造血は, 対照群および1 mg/kg群の各3例, 6 mg/kg群の4例にも軽度に認められたが, 30 mg/kg群の5例では程度が強かった。回復後解剖動物ではこの変化は認められなかったが, 30 mg/kg群全例でヘモジデリン沈着が認められた。

大腿骨骨髓(雌): 赤血球系造血細胞の増加が, 投与後解剖動物の6および30 mg/kg群の雌各4例に認められた。この変化は, 回復後解剖動物では認められなかった。

腎臓(雄): 近位尿細管上皮における硝子滴の軽度の発現が, 投与後解剖動物の対照群の2例および1 mg/kg群の5例, 中等度の発現が1 mg/kg群の2例, 6 mg/kg群の5例および30 mg/kg群の2例, 重度の発現が6 mg/kg群の1例および30 mg/kg群の5例に認められ, 投与群では対照群に比べて発現程度が増強していた。回復後解剖動物では, この変化は対照群の1例および30 mg/kg群の2例に軽度に認められたのみで, 発現程度の増強は認められなかった。また, 好塩基性近位尿細管の軽度の発現が, 投与後解剖動物の対照群の1例, 1 mg/kg群の5例および6 mg/kg群の2例, 中等度の発現が1 mg/kg群の1例, 6 mg/kg群の4例および30 mg/kg群の5例, 重度の発現が30 mg/kg群の1例に認められ, 投与群では対照群に比べて発現程度が増強していた。回復後解剖動物においても, この変化は対照群で軽度の発現が1例だけに認められたのに対し, 30 mg/kg群では軽度の発現が1例, 中等度の発現が1例, 重度の発現が3例に認められ, 発現程度の増強が認められた。

腎臓(雌): 尿管上皮のリポフスチン沈着が, 投与後解剖動物の6および30 mg/kg群の各2例で認められた。この変化は回復後解剖動物では認められなかった。なお, リポフスチンはシュモール反応で青染することによって確認した。

甲状腺: 濾胞上皮の肥大が, 投与後解剖動物の30 mg/kg群の雄4例で認められ, うち1例では中等度の変化であった。この変化は回復後解剖動物では認められなかった。

瀕死期解剖(全出生児死亡)を行った30 mg/kg群の雌1例では, 衰弱原因と考えられる変化として, 子宮内膜炎, 肺の血管周囲性の浮腫および出血を伴う炎症細胞浸潤, 肝臓の炎症性細胞浸潤を伴う限局性肝細胞壊死が認められた。被験物質起因と判断したものと同質の変化として, 脾臓の赤血球系髄外造血, 大腿骨骨髓の赤血球系造血細胞の増加, 肝臓の小葉中心性肝細胞肥大, 腎臓のリポフスチン沈着が認められた。また, 衰弱に関連する非特異的变化として, 胸腺の萎縮が認められた。この他にもいくつかの変化が認められたが, ラットでは非特異的に発現する変化であることから偶発的な変化と判断した。

2. 生殖発生毒性

1) 生殖機能 (Table 6)

性周期検査では、4日周期を示した動物が対照群、1、6および30 mg/kg群でそれぞれ各群12例中、12、10、11および12例にみられ、被験物質投与による性周期の延長あるいは短縮は認められなかった。さらに、連続発情あるいは発情休止期の継続などの異常性周期を示す動物も認められなかった。

交尾は対照群の1対を除き各群の全例で成立し、交尾率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数ともに被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。非妊娠の動物は6 mg/kg群の1例にみられただけで、受胎率にも被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

交尾しなかった雌雄、非妊娠雌ならびに相手雄のいずれにも生殖機能に影響を及ぼすと考えられる生殖器の異常は認められなかった。

2) 分娩・哺育状態 (Table 7)

妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出生率および分娩率のいずれにも被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

分娩開始から完了まで1.5日を要した動物が、30 mg/kg群の1例で認められた。哺育0日(分娩完了日)には娩出した児(雄2、雌10)のうち生存児は雄1例だけで、その後母動物は哺育行動を示さず、翌日には全出生児が死亡した。他の母動物に分娩および哺育行動の異常は認められなかった。

3) 新生児に及ぼす影響

(1) 新生児の観察 (Table 7)

出産児数、出生生児数、性比、出生率および新生児の4日生存率ともに被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。一般状態の観察では、被験物質に起因する異常は認められなかった。また、対照群を含む各群で出産児の外表面に異常は認められなかった。

(2) 体重 (Table 7)

雌雄の体重および体重増加量とも被験物質投与群に変化は認められなかった。

(3) 剖検

哺育4日の生存児の剖検および死亡児の剖検では、被験物質に起因する異常所見は認められなかった。

考察

1. 反復投与毒性

脾臓および大腿骨髄に対する影響として、脾臓重量の増加、脾臓の腫大と暗赤色化、病理組織検査では脾臓のヘモジデリン沈着および赤血球系髄外造血の増強が30 mg/kg群の雄あるいは雌でみられ、大腿骨髄の赤血球系造血細胞の増加が6 mg/kg以上の群の雌で認められた。骨髄における赤血球系造血細胞の増加は、出血、溶血性貧血、赤血球の酸素運搬能の低下あるいは赤血球

寿命の短縮などで引き起こされる³⁾。このような場合には、骨髄に加え脾臓においても髄外造血の発現がみられることが多い³⁾。投与後解剖動物の雌の対照群、1および6 mg/kg群に認められた軽度の髄外造血は、妊娠・出産による髄外造血の亢進と考えられるが⁴⁾、30 mg/kg群でみられた中等度の髄外造血は被験物質の影響によって増強した結果と考えられる。髄外造血は原因が除去されれば速やかに回復するとされている⁵⁾が、回復後解剖動物はいずれも非妊娠動物であるため、回復性は明らかではなかった。また、脾臓のヘモジデリン沈着は、溶血性貧血の際にしばしば認められる⁶⁾変化であり、被験物質により溶血性貧血を起こしている可能性が示唆された。造血系に関連すると考えられる血液学変化として、30 mg/kg群の雌雄で赤血球数の低値、雄でヘモグロビン濃度の低値、網赤血球数の高値など貧血を示唆する変化が認められた。被験物質が属する有機硫黄化合物のうち類似化合物であるジメチルジスルフィドをウサギの皮膚に投与した結果、上述の血液学変化と造血の亢進が認められている⁷⁾。回復終了後の検査では、雌雄とも脾臓のヘモジデリン沈着が消失することはなかった。

肝臓に対する影響として、肝臓重量の増加、腫大および小葉中心性肝細胞肥大が30 mg/kg群の雌雄でみられ、組織変化は6 mg/kg群の雄でも認められた。肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は種々の化学物質の投与によってしばしば発現する変化で、一般に薬物代謝酵素誘導による生体の適応性変化と考えられている^{8,9)}。この変化は、投薬を中止することで軽減するとされており⁹⁾、本試験でも、回復後解剖動物では認められなかった。血液生化学変化として、総コレステロールの高値およびグルコースの低値が30 mg/kg群の雄、総コレステロール、総蛋白およびアルブミンの高値が30 mg/kg群の雌で認められた。

腎臓に対する影響として、腎臓重量の増加が6および30 mg/kg群の雄、30 mg/kg群の雌、腎臓の腫大が1 mg/kg以上の群の雄で認められた。組織学的には雄で近位尿細管上皮における硝子滴の発現、好塩基性近位尿細管の発現、雌で尿細管上皮のリポフスチン沈着が認められた。腎臓の尿細管上皮へのリポフスチン沈着は、種々の薬物投与によって発現する変化であり、シュモール反応で陽性を示す^{10,11)}。腎臓の近位尿細管における硝子滴は蛋白質が尿細管上皮に再吸収されることで発現し、特に雄ラットでは α_2 グロブリンを含む硝子滴の発現が種々の化学物質によって増強することが知られている¹²⁾。回復後解剖動物における硝子滴の発現状況は、対照群と被験物質投与群で差はみられず、速やかな回復が認められた。また、硝子滴の増強に伴い、尿細管上皮の細胞死や再生、修復が起こることが知られており¹²⁾、本試験でも好塩基性尿細管の発現増強がみられた。特に、回復後解剖動物において病変の程度が増強していたが、硝子滴発現による尿細管上皮の傷害に対する再生像であり、回復に向かっていることを示す像であると考えられる。

甲状腺に対する影響として、濾胞上皮の肥大が30

mg/kg群の雄で認められた。甲状腺の濾胞上皮の肥大は、肝臓における酵素誘導に関連することが示唆されている¹³⁾。本試験では肝臓の小葉中心性肝細胞肥大を伴って、その二次的影響により濾胞上皮の肥大がみられたものと考えられる。

被験物質に起因するこれらの病理組織変化は、いずれも2週間の回復期間により消失するか、変化がみられても発現頻度および病変程度が明らかに軽減していることから、2週間で回復もしくはその傾向を示しているものと判断された。

2. 生殖発生毒性

親動物の生殖機能への影響を示唆する変化は認められなかった。

全出生児死亡が認められた30 mg/kg群の母動物1例は、分娩困難な状況が続きその延長で正常な哺育行動を示すことができなかつたものと考えられる。また、分娩困難に伴うと考えられる衰弱性の病理組織変化が認められた。妊娠動物では同じような状況の動物が稀にみられ、当研究所の過去10年間の背景データ(1994-2004)では全出生児死亡が3腹、分娩困難による母動物の死亡が1腹に認められている。また、本試験では他の母動物でも各検査において被験物質の影響がみられているが、本動物以外に分娩および哺育異常を示す母動物がいないことから、被験物質による異常とは考え難く、偶発的な変化の可能性が強いと考えられる。

この他、性周期、交尾率、受胎率、分娩率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率および出産率には被験物質に起因する変化は認められなかった。親雄動物には被験物質に起因する生殖機能への影響は認められなかった。

新生児の検査において出産児数、出生生児数、性比、出生率、新生児の4日生存率、外表、一般状態、体重および剖検のいずれにも被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、次世代の発育への影響はないと考えられる。

被験物質が属する有機硫黄化合物のうち類似化合物のジメチルジスルフィドをラットに吸入させ生殖発生毒性試験を行った結果、50 ppmで母体毒性が起こり、胎児の体重低下や骨化遅延が報告されている⁷⁾。吸入試験による50 ppmが経口投与でどの程度の用量となるか不明であるが、本試験条件下では次世代への影響は認められなかった。

以上のように、ジフェニルジスルフィドを反復経口投与した結果、一般毒性学的な主な変化として30 mg/kg群の雌雄で貧血性の変化、それに対する生体の反応として脾臓および大腿骨髄の造血亢進が認められた。さらに肝臓および腎臓でも変化がみられ、特に腎臓では1 mg/kg群の雄で近位尿管上皮における硝子滴発現の増強が認められた。これら投与期間で認められた変化は2週間の回復期間により消失するか、変化がみられても発現頻度および病変程度が明らかに軽減し、回復傾向を示しているものと判断された。生殖発生毒性に及ぼす影

響は親動物ならびに新生児とも被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雄で1 mg/kg/day未満、雌で1 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は雌雄の親動物ならびに児動物のいずれも30 mg/kg/dayと考えられる。

文献

- 1) 有機合成化学協会(編):「有機化合物辞典」講談社, 東京(1985)p.428.
- 2) 平塚秀明ら:ジフェニルジスルフィドのラットを用いた経口投与による急性毒性試験. 化学物質毒性試験報告, 12:405-407(2005).
- 3) William F. Mackenzie, Bone marrow. In "Pathology of the Fischer rat", Gary A. Boorman, Scot L. Eustis, Michael R. Elwell, Charles A. Montgomery, Jr., William F. Mackenzie editors. San Diego, Academic Press(1990)pp.395-403.
- 4) Piersma AH, Verhoef A, Biesebeek J, Pieters MN, Slob W:Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. Reproductive Toxicology, 14:417-425 (2000).
- 5) Greaves P. Haemopoietic and Lymphatic Systems. Spleen:Extramedullary haemopoiesis, In "Histopathology of preclinical toxicity studies, editor. 2nd. ed." Greaves P, Amsterdam, Elsevier (2000)pp.114-115.
- 6) 大滝サチ:造血器, 非腫瘍性病変, 造血臓器の色素沈着. In:「毒性病理組織学」前川昭彦(責任編集), 日本毒性病理学会, 名古屋(2000)pp.394-395
- 7) Farr CH, Kirwin CJ Jr. 加茂谷裕子(訳):有機硫黄化合物, メルカプタン. In:「化学物質毒性ハンドブックVI」内藤裕史, 横手規子(監修), 丸善, 東京(2000)pp.3-18.
- 8) Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, The liver: Morphological lesions in the liver. Hypertrophy. In: "Atlas of experimental toxicological pathology", Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors, Lancaster, MTP Press(1987)p.53.
- 9) Greaves P. Digestive system 2. Liver: Hepatocellular hypertrophy and hyperplasia. In: "Histopathology of preclinical toxicity studies, 2nd. ed." Greaves P, editor, Amsterdam:Elsevier (2000)pp.445-452.
- 10) 渡辺満利, 西川秋佳:腎臓, 非腫瘍性病変, 色素沈着. In:「毒性病理組織学」前川昭彦(責任編集), 日本毒性病理学会, 名古屋(2000)p.252
- 11) Greaves P. Urinary system. Kidney, Pigment droplets, In: "Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd. ed." Greaves P, editor, Amsterdam, Elsevier (2000)pp.579-580.

- 12) Greaves P. Urinary system. Kidney, Hyaline droplets, *In*: "Histopathology of preclinical toxicity studies. 2nd. ed." Greaves P, editor, Amsterdam, Elsevier (2000)pp.575-579.
- 13) Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ. The endocrine glands, Thyroid, *In*: "Atlas of experimental toxicological pathology", Gopinath C, Prentice DE, Lewis DJ, editors, Lancaster, MTP Press (1987) pp.112-113.

連絡先

試験責任者: 星野信人
試験担当者: 佐藤ゆかり, 藤代真弓, 小山 隆
爰島洋子, 豊田直人
(株)三菱化学安全科学研究所 鹿島研究所
〒314-0255 茨城県鹿島郡波崎町砂山14
Tel 0479-46-2871 Fax 0479-46-2874

Correspondence

Authors: Nobuhito Hoshino (Study director)
Yukari Sato, Mayumi Fujishiro,
Takashi Koyama, Hiroko Kokoshima,
Naoto Toyota
Kashima Laboratory, Mitsubishi Chemical Safety
Institute Ltd.
14 Sunayama, Hasaki-machi, Kashima-gun,
Ibaraki, 314-0255, Japan
Tel +81-479-46-2871 Fax +81-479-46-2874

Table 1 Hematological examination in rats treated orally with diphenyl disulfide in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Sex	Dose level (mg/kg)	Administration period				Recovery period	
		0	1	6	30	0	30
Male							
	Number of animals	5	5	5	5	5	5
	RBC ($\times 10^9/\mu\text{L}$)	8.424 \pm 0.224	8.190 \pm 0.365	8.254 \pm 0.372	7.960 \pm 0.370	8.656 \pm 0.189	7.962 \pm 0.558*
	Hemoglobin (g/dL)	15.30 \pm 0.23	14.82 \pm 0.65	15.06 \pm 0.67	14.48 \pm 0.28	15.26 \pm 0.50	14.18 \pm 0.80*
	Hematocrit (%)	45.40 \pm 0.54	43.98 \pm 1.96	44.70 \pm 2.15	43.62 \pm 1.19	44.96 \pm 1.84	42.36 \pm 2.50
	Reticulocyte (%)	2.30 \pm 0.58	2.60 \pm 0.19	3.02 \pm 0.57	3.80 \pm 0.46**	2.70 \pm 0.42	3.74 \pm 0.90*
	MCV (fL)	53.92 \pm 0.90	53.70 \pm 1.42	54.14 \pm 0.96	54.88 \pm 1.65	51.94 \pm 2.05	53.26 \pm 1.13
	MCH (pg)	18.14 \pm 0.32	18.12 \pm 0.60	18.22 \pm 0.15	18.22 \pm 0.74	17.64 \pm 0.61	17.82 \pm 0.39
	MCHC (%)	33.62 \pm 0.22	33.70 \pm 0.32	33.66 \pm 0.41	33.20 \pm 0.41	33.96 \pm 0.34	33.48 \pm 0.29*
	Platelet ($\times 10^9/\mu\text{L}$)	1085.4 \pm 113.4	1018.2 \pm 95.8	1101.2 \pm 80.2	1108.2 \pm 63.6	1000.8 \pm 77.6	1071.4 \pm 62.5
	PT (sec)	18.52 \pm 0.99	17.88 \pm 1.01	17.66 \pm 0.96	17.02 \pm 1.37	18.58 \pm 1.85	18.22 \pm 2.49
	APTT (sec)	20.78 \pm 1.17	19.72 \pm 0.87	19.30 \pm 0.75	20.12 \pm 1.35	19.4 \pm 1.05	18.00 \pm 1.25
	WBC ($\times 10^9/\mu\text{L}$)	10.600 \pm 4.840	8.764 \pm 0.936	11.146 \pm 2.421	10.202 \pm 1.572	8.842 \pm 3.155	11.090 \pm 0.443
Female							
	Number of animals	5	5	5	5	5	5
	RBC ($\times 10^9/\mu\text{L}$)	7.022 \pm 0.690	7.190 \pm 0.361	6.884 \pm 0.310	6.274 \pm 0.414	8.060 \pm 0.453	7.490 \pm 0.183*
	Hemoglobin (g/dL)	13.68 \pm 1.03	13.86 \pm 0.64	13.42 \pm 0.51	12.56 \pm 0.47	14.96 \pm 0.74	14.28 \pm 0.24
	Hematocrit (%)	40.58 \pm 2.67	40.86 \pm 1.94	39.64 \pm 1.93	37.68 \pm 1.13	42.84 \pm 2.17	40.98 \pm 0.72
	Reticulocyte (%)	7.06 \pm 2.45	6.96 \pm 1.99	7.96 \pm 1.96	9.74 \pm 1.96	2.22 \pm 0.35	2.42 \pm 0.43
	MCV (fL)	57.96 \pm 2.59	56.86 \pm 0.99	57.62 \pm 1.36	60.22 \pm 2.38	53.18 \pm 1.29	54.72 \pm 1.55
	MCH (pg)	19.50 \pm 0.54	19.28 \pm 0.42	19.48 \pm 0.47	20.02 \pm 0.77	18.54 \pm 0.65	19.12 \pm 0.47
	MCHC (%)	33.66 \pm 0.63	33.92 \pm 0.45	33.78 \pm 0.76	33.24 \pm 0.42	34.90 \pm 0.46	34.88 \pm 0.36
	Platelet ($\times 10^9/\mu\text{L}$)	1179.4 \pm 159.7	1206.2 \pm 191.3	1089.4 \pm 54.9	1198.0 \pm 150.6	1021.6 \pm 130.9	1054.4 \pm 97.9
	PT (sec)	17.32 \pm 0.54	17.12 \pm 0.34	17.16 \pm 0.33	16.62 \pm 0.62	16.22 \pm 0.73	16.58 \pm 0.70
	APTT (sec)	16.36 \pm 1.24	15.62 \pm 0.56	16.08 \pm 0.62	16.00 \pm 0.89	15.44 \pm 1.28	15.34 \pm 1.42
	WBC ($\times 10^9/\mu\text{L}$)	8.252 \pm 2.460	9.388 \pm 1.966	7.384 \pm 0.695	9.450 \pm 1.494	5.056 \pm 0.831	5.250 \pm 0.654

Values are expressed as Mean \pm S.D.Significantly different from 0 mg/kg group; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 2 Blood chemical examination in rats treated orally with diphenyl disulfide in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Sex	Dose level (mg/kg)	Administration period				Recovery period	
		0	1	6	30	0	30
Male							
	Number of animals	5	5	5	5	5	5
	GOT (U/L)	116.0 ± 22.3	111.8 ± 17.0	105.8 ± 28.2	100.4 ± 9.9	142.4 ± 12.7	129.4 ± 30.1
	GPT (U/L)	32.2 ± 5.2	29.0 ± 2.7	32.4 ± 6.4	34.8 ± 8.8	39.2 ± 6.3	33.8 ± 15.0
	γ-GT (U/L)	2.0 ± 0.7	2.0 ± 0.7	2.2 ± 0.4	2.8 ± 0.4	1.6 ± 0.5	1.8 ± 1.1
	ALP (U/L)	336.0 ± 71.3	335.2 ± 43.1	345.8 ± 82.6	251.2 ± 48.3	376.8 ± 55.4	268.4 ± 23.4**
	Total bilirubin (mg/dL)	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.08 ± 0.04	0.10 ± 0.00	0.06 ± 0.05
	Urea nitrogen (mg/dL)	12.22 ± 2.56	12.00 ± 1.66	13.08 ± 1.65	13.36 ± 1.67	13.28 ± 2.28	14.84 ± 1.69
	Creatinine (mg/dL)	0.24 ± 0.05	0.24 ± 0.05	0.24 ± 0.05	0.30 ± 0.00	0.28 ± 0.04	0.24 ± 0.05
	Glucose (mg/dL)	126.4 ± 5.1	125.6 ± 9.4	123.6 ± 15.1	99.6 ± 6.9**	123.0 ± 5.6	125.0 ± 8.0
	Total chol. (mg/dL)	59.0 ± 13.8	58.2 ± 4.8	72.2 ± 13.4	95.8 ± 22.8**	51.2 ± 7.5	74.8 ± 12.1**
	Triglyceride (mg/dL)	22.8 ± 7.6	22.4 ± 8.4	21.2 ± 9.2	24.8 ± 7.4	33.8 ± 20.5	29.60 ± 17.4
	Total protein (g/dL)	7.06 ± 0.32	6.50 ± 0.36*	6.72 ± 0.32	7.20 ± 0.28	6.76 ± 0.21	6.62 ± 0.31
	Albumin (g/dL)	3.12 ± 0.13	2.94 ± 0.05*	3.04 ± 0.13	3.18 ± 0.04	3.22 ± 0.11	2.94 ± 0.11**
	A/G ratio	0.794 ± 0.018	0.834 ± 0.068	0.822 ± 0.044	0.806 ± 0.059	0.902 ± 0.023	0.810 ± 0.073*
	Calcium (mg/dL)	10.12 ± 0.36	9.74 ± 0.26	9.96 ± 0.21	10.14 ± 0.21	9.80 ± 0.31	9.58 ± 0.26
	Inorganic phos. (mg/dL)	7.94 ± 0.21	7.96 ± 0.32	7.92 ± 0.42	8.44 ± 0.29	7.82 ± 0.68	7.88 ± 0.70
	Na (mmol/L)	146.8 ± 1.1	146.2 ± 0.8	146.4 ± 1.3	146.6 ± 0.9	147.0 ± 0.0	147.8 ± 1.1
	K (mmol/L)	4.78 ± 0.56	4.64 ± 0.15	4.78 ± 0.08	4.66 ± 0.17	4.58 ± 0.33	4.76 ± 0.26
	Cl (mmol/L)	106.2 ± 2.2	107.6 ± 0.5	107.4 ± 1.5	105.8 ± 1.1	105.6 ± 0.9	105.4 ± 1.1
Female							
	Number of animals	5	5	5	5	5	5
	GOT (U/L)	149.4 ± 13.8	139.2 ± 16.7	153.2 ± 13.1	120.6 ± 20.1*	164.6 ± 44.8	133.4 ± 21.9
	GPT (U/L)	60.6 ± 11.8	57.0 ± 14.3	71.2 ± 13.1	59.2 ± 7.6	40.0 ± 15.6	35.4 ± 5.4
	γ-GT (U/L)	1.6 ± 0.9	2.6 ± 0.9	2.2 ± 0.8	2.4 ± 0.5	2.0 ± 0.0	1.6 ± 0.5
	ALP (U/L)	235.2 ± 63.0	211.4 ± 46.9	242.4 ± 95.0	247.4 ± 60.7	207.2 ± 60.6	170.2 ± 32.8
	Total bilirubin (mg/dL)	0.06 ± 0.05	0.10 ± 0.00	0.08 ± 0.04	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00
	Urea nitrogen (mg/dL)	19.50 ± 0.93	17.94 ± 2.99	22.24 ± 2.26	20.14 ± 1.07	17.80 ± 2.76	16.98 ± 4.18
	Creatinine (mg/dL)	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.30 ± 0.00	0.40 ± 0.00	0.32 ± 0.04*
	Glucose (mg/dL)	119.2 ± 9.0	118.8 ± 4.3	117.8 ± 13.9	121.0 ± 5.9	122.8 ± 8.6	123.6 ± 7.1
	Total chol. (mg/dL)	61.0 ± 12.9	64.4 ± 14.1	67.0 ± 11.3	86.4 ± 12.5*	68.8 ± 15.4	77.4 ± 16.2
	Triglyceride (mg/dL)	58.4 ± 23.7	59.0 ± 25.7	69.6 ± 42.9	90.8 ± 27.9	16.8 ± 6.6	12.8 ± 1.6
	Total protein (g/dL)	7.22 ± 0.54	7.26 ± 0.31	7.30 ± 0.25	7.96 ± 0.30*	7.42 ± 0.29	7.12 ± 0.51
	Albumin (g/dL)	3.26 ± 0.24	3.32 ± 0.13	3.44 ± 0.09	3.64 ± 0.19**	3.62 ± 0.22	3.50 ± 0.22
	A/G ratio	0.830 ± 0.074	0.852 ± 0.037	0.896 ± 0.048	0.852 ± 0.047	0.964 ± 0.062	0.976 ± 0.050
	Calcium (mg/dL)	10.46 ± 0.47	10.58 ± 0.46	10.60 ± 0.44	11.18 ± 0.30	9.58 ± 0.22	9.78 ± 0.40
	Inorganic phos. (mg/dL)	8.80 ± 1.10	8.68 ± 1.10	9.04 ± 0.94	9.46 ± 0.71	6.32 ± 0.29	6.64 ± 0.67
	Na (mmol/L)	143.8 ± 1.1	144.4 ± 1.5	144.2 ± 1.8	144.6 ± 1.7	146.4 ± 0.5	146.8 ± 0.4
	K (mmol/L)	4.74 ± 0.22	4.66 ± 0.24	4.68 ± 0.31	4.48 ± 0.23	4.12 ± 0.28	4.14 ± 0.23
	Cl (mmol/L)	104.6 ± 1.5	105.0 ± 1.6	106.6 ± 1.8	104.6 ± 1.9	107.2 ± 1.1	108.4 ± 0.5

Values are expressed as Mean ± S.D.
Significantly different from 0 mg/kg group; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 3 Urinalysis of male rats treated orally with diphenyl disulfide in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Sex	Dose level (mg/kg)	Administration period			
		0	1	6	30
Male					
Number of animals		5	5	5	5
pH	5.0	0	0	0	0
	5.5	0	0	0	0
	6.0	0	0	0	0
	6.5	0	0	0	0
	7.0	0	0	0	0
	7.5	0	1	0	0
	8.0	1	1	1	2
	8.5	4	3	4	3
	>=9	0	0	0	0
Protein	-	0	0	0	0
	+/-	2	3	0	1
	1+	2	1	4	1
	2+	1	1	1	3
	3+	0	0	0	0
Glucose	-	5	5	5	5
	+/-	0	0	0	0
	1+	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0
Ketones	-	0	0	0	0
	+/-	2	1	0	2
	1+	3	3	4	3
	2+	0	1	1	0
	3+	0	0	0	0
Bilirubin	-	5	5	5	5
	1+	0	0	0	0
	2+	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0
Occult blood	-	4	5	5	5
	+/-	0	0	0	0
	1+	1	0	0	0
	2+	0	0	0	0
	3+	0	0	0	0
Urobilinogen (EU/dL)	0.1	4	3	5	2
	1.0	1	2	0	3
	2.0	0	0	0	0
	4.0	0	0	0	0
	>=8.0	0	0	0	0

Grade; -:negative, +/-:trace, 1+:slight, 2+:moderate, 3+:severe
Significantly different from 0 mg/kg group; * $p<0.05$, ** $p<0.01$

Table 4 Absolute and relative organ weights in rats treated orally with diphenyl disulfide in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Sex	Dose level (mg/kg)	Administration period				Recovery period	
		0	1	6	30	0	30
Male							
	Number of animals	5	5	5	5	5	5
	Final body weight (g)	497.7 ± 23.2(7)	482.1 ± 36.0(12)	486.3 ± 35.3(12)	474.4 ± 42.8(7)	523.2 ± 39.9	531.6 ± 41.3
	Absolute organ weight						
	Brain (g)	2.196 ± 0.048	2.120 ± 0.109	2.132 ± 0.121	2.094 ± 0.027	2.192 ± 0.095	2.220 ± 0.045
	Thymus (mg)	393.6 ± 160.9	319.8 ± 90.0	337.4 ± 81.9	319.8 ± 93.1	321.2 ± 71.4	379.8 ± 101.3
	Heart (g)	1.464 ± 0.132	1.500 ± 0.037	1.638 ± 0.135	1.502 ± 0.139	1.628 ± 0.189	1.716 ± 0.096
	Liver (g)	12.656 ± 1.542	12.428 ± 1.188	12.978 ± 0.948	15.858 ± 1.366**	13.640 ± 2.262	14.546 ± 1.480
	Spleen (g)	0.840 ± 0.165	0.806 ± 0.059	0.924 ± 0.073	0.874 ± 0.074	0.778 ± 0.078	1.006 ± 0.144*
	Kidneys (g)	3.462 ± 0.392	3.774 ± 0.329	4.346 ± 0.286*	4.368 ± 0.790*	3.672 ± 0.332	4.714 ± 0.528**
	Adrenals (mg)	71.50 ± 9.70	75.90 ± 9.19	73.56 ± 5.22	72.48 ± 10.32	65.8 ± 9.35	74.92 ± 5.85
	Testes (g)	3.441 ± 0.599	3.428 ± 0.213	3.466 ± 0.515	3.237 ± 0.434	3.500 ± 0.214	3.692 ± 0.386
	Epididymis (g)	1.246 ± 0.197	1.323 ± 0.103	1.289 ± 0.192	1.240 ± 0.212	1.342 ± 0.121	1.408 ± 0.142
	Relative organ weight						
	Brain (g%)	0.444 ± 0.026	0.432 ± 0.037	0.448 ± 0.013	0.450 ± 0.044	0.420 ± 0.026	0.420 ± 0.034
	Thymus (mg%)	79.46 ± 31.64	64.58 ± 14.43	70.60 ± 15.28	68.38 ± 19.32	61.08 ± 11.68	70.8 ± 14.44
	Heart (g%)	0.290 ± 0.023	0.306 ± 0.025	0.344 ± 0.015**	0.322 ± 0.027	0.312 ± 0.044	0.326 ± 0.028
	Liver (g%)	2.538 ± 0.195	2.534 ± 0.108	2.726 ± 0.109	3.396 ± 0.256**	2.596 ± 0.263	2.736 ± 0.172
	Spleen (g%)	0.168 ± 0.026	0.162 ± 0.013	0.194 ± 0.009	0.188 ± 0.013	0.148 ± 0.008	0.188 ± 0.018**
	Kidneys (g%)	0.694 ± 0.046	0.770 ± 0.029	0.916 ± 0.068**	0.930 ± 0.105**	0.704 ± 0.072	0.888 ± 0.106*
	Adrenals (mg%)	14.38 ± 1.76	15.50 ± 2.02	15.52 ± 1.53	15.48 ± 1.59	12.52 ± 0.97	14.22 ± 1.90
	Testes (g%)	0.691 ± 0.119	0.717 ± 0.085	0.718 ± 0.130	0.690 ± 0.114	0.672 ± 0.061	0.700 ± 0.092
	Epididymis (g%)	0.253 ± 0.041	0.277 ± 0.036	0.268 ± 0.051	0.261 ± 0.043	0.260 ± 0.034	0.264 ± 0.030
Female							
	Number of animals	5	5	5	5	5	5
	Final body weight (g)	317.6 ± 12.1	311.8 ± 20.3	299.6 ± 24.4	318.2 ± 8.7	318.6 ± 10.3	298.0 ± 15.7*
	Absolute organ weight						
	Brain (g)	1.948 ± 0.145	1.956 ± 0.098	1.976 ± 0.051	1.914 ± 0.068	2.028 ± 0.100	1.960 ± 0.078
	Thymus (mg)	280.4 ± 46.3	235.6 ± 45.5	192.4 ± 50.3	252.6 ± 84.2	325.0 ± 65.0	306.8 ± 29.4
	Heart (g)	1.076 ± 0.123	0.998 ± 0.086	1.024 ± 0.059	1.060 ± 0.064	1.030 ± 0.080	0.990 ± 0.063
	Liver (g)	10.974 ± 0.533	10.714 ± 0.898	10.864 ± 1.124	13.646 ± 0.858**	8.354 ± 0.673	8.100 ± 0.342
	Spleen (g)	0.616 ± 0.111	0.710 ± 0.182	0.618 ± 0.109	0.846 ± 0.049*	0.604 ± 0.104	0.592 ± 0.052
	Kidneys (g)	2.196 ± 0.174	2.122 ± 0.223	2.082 ± 0.213	2.452 ± 0.159	2.124 ± 0.113	2.214 ± 0.307
	Adrenals (mg)	81.06 ± 10.93	89.84 ± 8.53	77.58 ± 11.44	77.10 ± 8.60	86.12 ± 10.34	72.56 ± 5.86*
	Relative organ weight						
	Brain (g%)	0.614 ± 0.063	0.630 ± 0.039	0.662 ± 0.044	0.602 ± 0.038	0.638 ± 0.031	0.658 ± 0.029
	Thymus (mg%)	88.48 ± 16.06	75.14 ± 10.19	63.52 ± 11.42	78.94 ± 25.01	101.96 ± 19.40	102.96 ± 8.30
	Heart (g%)	0.338 ± 0.029	0.320 ± 0.010	0.342 ± 0.026	0.332 ± 0.013	0.320 ± 0.020	0.332 ± 0.015
	Liver (g%)	3.454 ± 0.128	3.434 ± 0.146	3.626 ± 0.211	4.290 ± 0.268**	2.620 ± 0.182	2.720 ± 0.100
	Spleen (g%)	0.192 ± 0.027	0.224 ± 0.046	0.206 ± 0.030	0.266 ± 0.015**	0.186 ± 0.029	0.198 ± 0.013
	Kidneys (g%)	0.690 ± 0.043	0.680 ± 0.033	0.694 ± 0.026	0.772 ± 0.050*	0.666 ± 0.029	0.740 ± 0.082
	Adrenals (mg%)	25.60 ± 3.91	28.98 ± 4.13	25.98 ± 4.14	24.22 ± 2.63	27.02 ± 2.97	24.38 ± 1.91

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from 0 mg/kg group; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 5 Histopathological findings in rats treated orally with diphenyl disulfide in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

Sex	Organ	Dose level (mg/kg)	Administration period				Recovery period	
			0	1	6	30	1	30
	Finding	Number of animals	7	12	12	7	5	5
Male		(Grade)	<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Heart		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Degeneration, myocardium, focal	1+	0			2		
	Mandibular lymph node		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Mesenteric lymph node		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Thymus		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Spleen		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
	Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic	1+	0	0	0	1	0	0
	Hemosiderin deposition	1+	0	0	0	5**	0	1
	Bone marrow (femur)		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Trachea		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Lung		<5>	<0>	<0>	<5>	<1>	<0>
	Accumulation, foam cell	1+	1			2	0	
	Hemorrhage, focal	1+	1			0	0	
	Stomach		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Duodenum		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Jejunum		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Ileum		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Cecum		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Hyperplasia, mucosal epithelium, diffuse	1+	1			0		
	Inflammatory cell infiltration, diffuse	1+	1			0		
	Colon		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Erosion	1+	1			0		
	Rectum		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Liver		<5>	<6>	<5>	<7>	<5>	<5>
	Fatty change, hepatocyte, focal	1+	0	1	0	1	0	0
	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	1+	0	0	4**	0**	0	0
		2+	0	0	0	7	0	0
	Inflammatory cell infiltration, focal	1+	2	2	1	2	3	4
	Microgranuloma	1+	0	0	1	1	0	0
	Necrosis, focal	1+	0	0	1	1	0	0
	Kidney		<5>	<7>	<6>	<7>	<5>	<5>
	Basophilic tubule, proximal	1+	1	5*	2**	0**	1	1**
		2+	0	1	4	5	0	1
		3+	0	0	0	1	0	3
	Cast, hyaline	1+	0	0	1	0	0	1
	Cast, proteinous	1+	0	0	0	0	1	0
	Cyst	1+	1	0	0	0	0	0
	Dilatation, tubule, proximal	1+	0	1	1	1	0	2
	Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal	1+	2	5*	0**	0**	1	2
		2+	0	2	5	2	0	0
		3+	0	0	1	5	0	0
	Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal	1+	0	0	1	0	0	1
	Mineralization, medulla	1+	0	1	0	0	0	0

<>: Number of animals examined.

Grade; 1+: slight, 2+: moderate, 3+: severe

Significantly different from 0 mg/kg group; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 5 (Continued)

Sex	Organ	Dose level (mg/kg)	Administration period				Recovery period	
			0	1	6	30	1	30
	Finding	Number of animals	7	12	12	7	5	5
Male		(Grade)						
	Urinary bladder		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1+	0			1		
	Testis		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Atrophy, seminiferous tubule, diffuse	1+	1			0		
	Multinucleated giant cell, seminiferous tubule, focal	1+	1			0		
	Epididymis		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Cell debris, lumen	1+	1			0		
	Seminal vesicle		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Prostate		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, diffuse	1+	2			1		
	Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1+	1			2		
	Pituitary		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Thyroid		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>
	Hypertrophy, follicular cell	1+	0	0	0	3*	0	0
		2+	0	0	0	1	0	0
	Ultimobranchial remnant	1+	2	3	2	2	5	1
	Parathyroid		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Adrenal		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Accessory adrenocortical tissue	1+	1			0		
	Increase in lipid droplet, fascicular zone	1+	0			1		
	Brain		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Spinal cord		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>
	Sciatic nerve		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>

<>: Number of animals examined.

Grade; 1+: slight, 2+: moderate, 3+: severe

Significantly different from 0 mg/kg group; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Table 5 (Continued)

Sex	Organ	Dose level (mg/kg)	Administration period						Recovery period		Total litter loss	
			0		1		6		30			0
	Finding	Number of animals	12	12	12	12	11	5	5	5	5	1
Female												
	Heart		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Mandibular lymph node		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Mesenteric lymph node		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Thymus		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Cyst	1+	1			2						0
	Atrophy	1+	0			0						1
	Spleen		<5>	<5>	<5>	<5>	<6>	<5>	<5>	<5>	<5>	<1>
	Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic	1+	3	3	4	1**		1	0	0	0	0
		2+	0	0	0	5		0	0	0	1	1
	Hemosiderin deposition	1+	0	0	0	0		0	0	5**	0	0
	Bone marrow (femur)		<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<5>	<1>
	Increase in hematopoietic cell, erythrocytic	1+	0	0	4**	4**		0	0	0	1	1
	Trachea		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Lung		<5>	<0>	<0>	<6>	<6>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Accumulation, foam cell	1+	0			0						1
	Edema, perivascular tissue	2+	0			0						1
	Hemorrhage, focal	1+	1			1						1
	Inflammatory cell infiltration, perivascular	2+	0			0						1
	Stomach		<5>	<0>	<2>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Erosion, glandular stomach	1+	0		1	0						0
	Hyperkeratosis	1+	0		0	1						0
	Hyperplasia, squamous, forestomach, focal	1+	0		1	0						0
	Inflammatory cell infiltration, forestomach, focal	1+	0		1	0						0
	Duodenum		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Jejunum		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Ileum		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Cecum		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Hyperplasia, mucosal epithelium, diffuse	1+	0			1						0
	Colon		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Rectum		<5>	<0>	<0>	<5>	<5>	<0>	<0>	<0>	<0>	<1>
	Liver		<5>	<5>	<5>	<7>	<7>	<5>	<5>	<5>	<5>	<1>
	Extramedullary hematopoiesis	1+	0	0	0	1		0	0	0	0	1
	Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	1+	0	0	0	2**		0	0	0	0	1
		2+	0	0	0	5		0	0	0	0	0
	Inflammatory cell infiltration, focal	1+	1	0	0	3		1	1	1	1	1
	Microgranuloma	1+	0	1	1	1		2	3	3	0	0
	Pigment deposition	1+	0	0	0	0		0	0	1	0	0
	Necrosis, focal	1+	0	0	0	0		0	0	0	0	1

<>: Number of animals examined.

Grade: 1+: slight, 2+: moderate, 3+: severe

Significantly different from 0 mg/kg group; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

**

Table 5 (Continued)

Sex	Organ	Dose level (mg/kg)	Administration period				Recovery period		Total litter loss
			0	1	6	30	0	30	
	Finding	Number of animals	12	12	12	11	5	5	30
Female		(Grade)							
	Kidney		<5>	<6>	<5>	<5>	<5>	<5>	<1>
	Basophilic tubule, proximal	1+	1	0	0	2	0	1	0
	Cast, hyaline	1+	0	0	0	1	0	0	0
	Cyst	1+	1	1	0	0	0	0	0
	Dilatation, pelvis	1+	0	1	0	0	0	1	0
	Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal	1+	0	0	0	0	2	1	0
	Inflammatory cell infiltration, focal	1+	0	1	0	0	0	0	0
	Lipofuscin deposition, tubular epithelium	1+	0	0	2	2	0	0	1
	Mineralization, corticomedullary junction	1+	0	1	0	0	0	0	0
	Mineralization, medulla	1+	1	0	2	0	1	0	0
	Pyelonephritis	1+	0	0	0	0	0	1	0
	Urinary bladder		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<1>
	Edema	1+	0			1			0
	Erosion	1+	0			1			0
	Inflammatory cell infiltration, focal	1+	0			1			0
	Ovary		<5>	<0>	<1>	<5>	<0>	<0>	<1>
	Uterus		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<1>
	Endometritis	1+	0			0			1
	Vagina		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<1>
	Mammary gland		<0>	<0>	<0>	<0>			<1>
	Pituitary		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<1>
	Cystic dilatation, Rathke's pouch	1+	1			3			0
	Thyroid		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<1>
	Ultimobranchial remnant	1+	1			0			1
	Parathyroid		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<1>
	Adrenal		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<1>
	Brain		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<1>
	Spinal cord		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<1>
	Sciatic nerve		<5>	<0>	<0>	<5>	<0>	<0>	<1>

<>: Number of animals examined.

Grade, 1+: slight, 2+: moderate, 3+: severe

Significantly different from 0 mg/kg group; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$