



2019년
시험보고서

F344 랫드를 이용한 Barium nitrate의 28일(아급성) 반복흡입독성시험

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요 약 문

본 시험은 암수 랫드를 이용하여 Barium nitrate의 28일 반복흡입 노출 시 나타나는 독성을 확인하여 유해성·위험성 평가 자료로 활용하기 위하여 수행하였다.

시험은 대조군, T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L), T3(0.70 mg/L)로 구성하였으며, 군당 암·수 각 5마리씩 총 40마리를 사용하였다. 시험물질 노출은 1일 6시간, 주 5일, 4주간 실시하였다. 노출 기간 중 실험동물은 비부노출형 흡입챔버에서 노출을 실시하였고, 그 외의 시간에는 일반 사육관리를 실시하였으며, 가이드라인에서 제시하는 사육환경 조건의 범위를 유지하였다.

시험물질의 노출 농도는 T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L), T3(0.70 mg/L) 각각 0.08 ± 0.01 mg/L, 0.24 ± 0.02 mg/L, 0.69 ± 0.10 mg/L 으로 목표농도에 도달하여 유지된 것을 확인 하였다. T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L), T3(0.70 mg/L)의 MMAD는 각각 4.536 ± 0.5033 μ m, 4.745 ± 0.3518 μ m, 5.414 ± 0.2713 μ m 이었고, GSD는 2.015 ± 0.1859 , 2.033 ± 0.0776 , 1.945 ± 0.0500 로 확인하였다.

노출 기간 동안 수컷 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.70 mg/L)에서 각 1례의 빈사 및 사망 동물이 관찰되었고, 암컷 T2(0.25 mg/L)에서 1례, T3(0.70 mg/L)에서 4례의 빈사 및 사망동물이 확인되었다. 시험기간 동안 수컷 T3(0.70 mg/L)에서 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 횡와위와 피모거침이 관찰되었고, 암컷 T3(0.70 mg/L)에서는 자발운동저하, 쇠약 및 피모거침이 관찰되었다. 체중측정 결과, 수컷 T3(0.70 mg/L)에서 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 유의한 체중감소가 관찰되었다. 사료 섭취량 측정 결과, 암컷에서 일시적인 감소가 관찰되었다. 장기중량측정 결과, 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 유의한 변화는 확인되지 않았다. 혈액학적 검사 결과, 수컷 T3(0.70 mg/L)에서 단핵구비율(MON%)의 유의한 증가가 관찰되었다. 수컷 T3(0.7 mg/L)에서 무기인(IP)의 유의한 증가와 암컷 T2(0.25 mg/L)에서 크레아티닌(CREA)의 유의한 감소가 관찰되었다. 조직병리학적 검사 결과, 시험물질의 영향으로 판단되는 후두, 심장, 간, 신장, 비강, 폐의 변화가 암수 T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L)에서 관찰되었다.

이상의 결과로, Barium nitrate의 NOAEC(No Observed Adverse Effect Concentration)은 0.08 mg/L 미만으로 제안될 수 있다.

중심단어 : Barium nitrate, 흡입독성, NOAEL

차 례

요약문	2
I. 서론	7
1. 시험배경	7
2. 시험목적	7
II. 시험방법	8
1. 시험물질 및 대조물질	8
2. 노출	8
3. 챔버 및 챔버내 환경	8
4. 노출 측정/평가 항목	9
5. 시험계	9
6. 동물실 및 사육관리	9
7. 사료, 음용수 및 깔짚	10
8. 실험 설계	10
9. 관찰 및 측정	10
10. 임상병리	11
11. 부검 및 조직병리학적 검사	13
12. 자료 분석	15
III. 시험결과	16
1. 흡입챔버 내 환경	16
2. 시험물질 농도	16
3. 일반증상 관찰	16
4. 체중 측정	17
5. 사료섭취량 측정	17

6. 부검 및 육안적 관찰	17
7. 장기중량	17
8. 혈액학적 검사	18
9. 혈액생화학적 검사	18
10. 조직병리학적 검사	18
 IV. 고찰 및 결론	20
 참고문헌	22
 부록	T-1

그림 차례

[그림 1] 노출기간 중 1,2-Dichlorobenzene의 농도	24
[그림 2] 수컷 평균체중 변화	25
[그림 3] 암컷 평균체중 변화	26
[그림 4] 수컷 평균 사료섭취량 변화	27
[그림 5] 암컷 평균 사료섭취량 변화	28

부 록 차 례

부록 1. Environmental Conditions in the Inhalation Chambers	T-2
부록 2. Concentrations of Material in the Inhalation Chambers	T-3
부록 3. Summary of Clinical Signs	T-4
부록 4. Group Summary of Body Weight Changes	T-6
부록 5. Group Summary of Food Consumptions	T-8
부록 6. Group Summary of Gross Findings	T-10
부록 7. Group Summary of Organ Weights	T-34
부록 8. Group Summary of Hematology Data	T-40
부록 9. Group Summary of Coagulation Data	T-46
부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data	T-48
부록 11. Group Summary of Histopathological Findings	T-52

I. 서론

1. 시험배경

Barium nitrate(CAS No. 10022-31-8)는 물에 녹는 흰색 결정 고체로 산화제 역할을 한다. 불에 탈 때 녹색 불꽃이 방출되는 특징이 있다. 이 특징으로 녹색 신호 플레어 제조 등 불꽃 관련 산업에 활용되며, 진공관 산업에도 사용된다. 또한 다른 바륨 화합물을 제조할 때 사용된다. 랫드에서 경구 LD50(lethal dose)은 50 ~ 300 mg/kg 으로 알려져 있고, 랫드 경피 LD50은 355 mg/kg 으로 알려져 있으며, 랫드 흡입(분진) LC50은 1.1 mg/l (4 hr) 이상으로 확인되고 있다. 하지만, 노동자 건강보호를 위한 반복흡입 노출에 의한 유해성·위험성 평가 자료가 없어 이에 대한 연구결과가 필요하다.

2. 시험목적

본 시험은 암수 랫드(Fischer 344; F344)를 이용하여 Barium nitrate를 28일 반복흡입 노출 시 나타나는 독성영향을 확인하기 위하여 실시하였다.

II. 시험방법

1. 시험물질 및 대조물질

본 시험에 사용된 시험물질인 Barium nitrate는 흰색 결정 형태로 98.7% 순도의 물질을 사용했다. 대조물질은 HEPA 필터 및 온·습도 조절장치가 부착된 공조기에서 깨끗하게 처리된 청정공기(CDA, Clean and dry air)를 사용하였다.

2. 노출

2.1. 노출방법

시험물질을 분진발생장치(Dust Generator, Topas, Germany)에 넣은 후 청정공기를 주입하여 시험물질을 비산시켰다. 비산된 시험물질을 청정공기를 혼합하여 설정된 농도로 비부노출 흡입챔버내에 공급하였다.

2.2. 노출경로 선택 이유

시험물질이 작업장에서 노출되는 가장 주요한 경로는 호흡기를 통한 흡수이다. 따라서 시험물질을 사용하는 근로자의 건강장해 예방을 위한 유해성·위험성 평가 자료를 얻기 위하여 시험물질의 주요 노출경로인 흡입노출을 선택하였다.

2.3. 분석방법

비부노출 흡입챔버내 시험물질 노출 동안 실험동물의 호흡영역에서 개인시료포집기(SKC, AirChek XR-5000, USA)와 25 mm glass fiber filter를 이용하여 3회 이상 포집하여 포집 전·후 필터 무게를 칭량 및 계산하여 농도를 산출하였다. 시험물질의 입경분포는 Cascade impactor를 이용하여 각 노출군별 MMAD(Mass Median Aerodynamic Diameter) 및 GSD (Geometric Standard Deviation)를 확인하였다.

3. 챔버 및 챔버 내 환경

시험에 사용한 흡입챔버는 비부노출흡입챔버로 챔버 내 환경조건은 온도

22±3°C, 차압 -40 pascal 이하, 산소농도 19 % 이상을 유지 하였다.

4. 노출 측정/평가 항목

흡입챔버 내 시험동물의 호흡구역 근처에서 시험물질의 농도를 측정하여 구하였다. 각 농도별 시험물질의 농도는 노출기간 중 3회 이상 측정하였다.

5. 시험계

종	랫드(특정병원체부재 (SPF; Specific Pathogen Free))
계통/아계통	F344/NSlc
입수동물수	44마리(수컷 22마리, 암컷 22마리)
투여동물수	40마리(수컷 20마리, 암컷 20마리)
입수시 주령	약 6주령
투여개시시 주령	약 8주령
체중범위	첫 노출 시 동물의 체중 범위: - 수컷 : 173.27 g ~ 196.75 g - 암컷 : 124.75 g ~ 154.24 g
공급원	중앙실험동물 06762 서울특별시 서초구 바우뒀로7길 7 건빌딩 5층 생산원 : SLC, Japan (3371-8 Kotoh-cho, Hamamatsu, Shizuoka Prefecture 431-1103, Japan)
개체식별	Color marking, Tail tattoo, Cage card
순화기간	14일

6. 동물실 및 사육관리

검역, 순화기간 및 노출 이외 사육기간 동안에는 3마리 이하로 폴리선폰케이지(W310 × L500 × H200 mm)에서 사육하고 노출기간에는 1마리씩 비부노출 흡입시험용 튜브에 수용하여 시험물질에 노출시켰다. 동물실 환경은 온도 22±3°C, 상대습도 50±20 %, 조명은 12시간 단위의 명암 주기, 조도 150~300 Lux, 환기회수 10~15회/시간을 유지 하였다.

7. 사료, 음용수 및 깔짚

감마선 멸균된 실험동물용 고형사료(Teklad Certified Irradiated Global 18% Protein Rodent Diet 2918C, ENVIGO RMS, Inc., USA)를 자유 급여하였다. 사료는 공급업체에서 검사성적서를 받아 확인하였다.

음용수는 미세여과기와 자외선 유수살균장치를 통과한 상수도수를 자유급여하였다. 실험동물에 공급되는 물은 년 1회 국가공인 검사기관((주)신성생명환경연구원, 충남 당진시 서해로 6163-36) 에서 검사하여 검사하였다.

실험동물용 깔짚(ABEDD LAB & VET Service GmbH, Austria)을 고압증기 멸균하여 사용하였다. 깔짚은 오염물질에 대한 분석성적서를 공급처에서 제공받아 확인하였다.

8. 실험 설계

군 구성은 대조군과 세개의 시험군으로 구성하였다. 시험군의 목표농도는 T1, T2, T3 각각 50 ppm, 150 ppm, 450 ppm으로 설정하였고, 하루 6시간, 주 5일, 4주간 노출하였다.

Group	Dose (mg/L)	No. of Animals	Animal ID	
			Male	Female
Control	0	10	001~005	021~025
T1	0.08	10	006~010	026~030
T2	0.25	10	011~015	031~035
T3	0.70	10	016~020	036~040

9. 관찰 및 측정

9.1. 일반증상 관찰

사망, 빈사, 외관 및 행동 변화 등의 일반증상은 순화기간 및 비노출일에는 1일 1회, 노출일은 1일 2회(노출 전, 노출 후) 관찰하였으며, 날짜와 시간, 지속 정도 등을 기록하였다.

9.2. 체중 측정

체중은 입수 시, 군 분리 시, 노출개시일 및 부검일에 실시하였으며, 시험물질 노출기간 중에는 주 2회 측정하였다.

9.3. 사료섭취량 측정

측정일에 사육 케이지별로 정량 및 섭취량을 측정하며 사육 케이지당 일일 평균 섭취량(g/cage/day)으로 산출하였다. 사료섭취량은 노출기간 중 주 1회 실시하였다.

10. 임상병리

10.1. 검체 채취

계획 도살되는 모든 동물을 대상으로 부검 전 약 16시간 절식(음수는 자유급수)을 실시한 후 부검 시 isoflurane으로 마취하고 복대동맥에서 혈액을 채취하였다.

10.2. 혈액학적 검사

계획 도살되는 모든 동물에 대하여 복대동맥에서 약 3 mL의 혈액을 채혈하였다. 채혈한 혈액 중 약 0.5~1 mL을 항응고제(EDTA-2K)가 함유된 튜브에 넣은 후 혈구분석기(ADVIA 2120i, SIEMENS, Germany)로 분석하였다. 혈액응고검사는 채혈한 혈액 중 약 1~2 mL를 3.2% sodium citrate가 들어있는 튜브에 넣고, 원심 분리(약 3000 rpm, 10분, 4°C)하여 혈장을 분리한 후 응고시간분석기(ACL ELITE, Instrumentation Laboratory, USA)로 실시하였다.

Hematology Parameters	
백혈구 (Leucocyte, WBC) ^a	혈소판수(Platelet count, PLT) ^a
적혈구수(Erythrocyte count, RBC) ^a	망상적혈구(Reticulocyte count, RET) ^{a,c}
혈색소량(Hemoglobin, HGB) ^a	프로트롬빈 시간(Prothrombin time, PT) ^b
헤마토크리트치(Hematocrit, HCT) ^a	WBC differential count ^{a,d}
평균적혈구용적(Mean corpuscular volume, MCV) ^a	
평균적혈구헤모글로빈량(Mean corpuscular hemoglobin, MCH) ^a	
평균적혈구헤모글로빈농도(Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) ^a	
부분활성트롬보플라스틴시간(Activated partial thromboplastin time, APTT) ^b	

^a Measured by using an ADVIA2120i hematology analyzer (Siemens, Germany).

^b Measured by using an ELITE coagulation analyzer (Instrumentation Laboratory, USA).

^c Absolute (RETA) and relative (RET%) counts.

^d Absolute (#) and relative (%) differential counts: include neutrophils (NEU), eosinophils (EOS), basophils (BAS), monocytes (MON), lymphocytes (LYM)

10.3. 혈액생화학적 검사

채혈한 혈액 중 혈액학적 검사용을 제외한 나머지 혈액을 항응고제가 없는 튜브에 넣고, 실온에서 최소 90분 이상 방치시킨 후 원심분리(약 3000 rpm, 10분, 4°C)하여 혈청을 분리하였다. 이 혈청을 이용하여 혈액생화학 분석기(TBA-120FR, Toshiba Co., Japan)로 다음의 항목을 측정하였다.

Clinical Chemistry Parameters	
혈당(Glucose, GLU)	총빌리루빈(Total bilirubin, TBIL)
혈액요소질소(Blood urea nitrogen, BUN)	칼륨(Potassium, K)
총단백(Total protein, TP)	칼슘(Calcium, Ca)
알부민(Albumin, ALB)	염소(Chloride, Cl)
크레아티닌(Creatinine, CREA)	무기인(Inorganic phosphorus, IP)
총콜레스테롤(Total cholesterol, TCHO)	나트륨(Sodium, Na)
트리글리세라이드(Triglyceride, TG)	
아스파테이트 아미노기전이효소(Aspartate aminotransferase, AST)	
알라닌 아미노기전이효소(Alanine aminotransferase, ALT)	
알칼라인 포스파타제(Alkaline phosphatase, ALP)	
알부민/글로불린 비율(Albumin/Globulin, A/G ratio)	

11. 부검 및 조직병리학적 검사

11.1. 안락사 방법

부검 시 계획 도살되는 모든 동물은 isoflurane 흡입 마취하에 후대정맥과 복대동맥 절단을 하여 방혈치사 후 부검을 실시하였다. 동물교체기간 이후 잔여동물에 대해서도 동일한 방법으로 안락사 하였다.

11.2. 부검 및 육안적 관찰

계획 도살되는 동물의 부검은 투여군 및 성별로 한 마리씩 번갈아 실시하였다. 부검시 외관상 비정상 유무를 상세히 관찰하고 복강, 흉강 및 두개강의 비정상 유무를 관찰한 후 내부 장기를 적출하였다.

11.3. 장기중량 측정

계획 부검 시 모든 시험동물은 아래의 장기에 대하여 중량을 측정하고 부검 시 측정한 체중에 대한 상대 장기중량비를 계산하였다. 폐를 제외한 양측성 장기는 함께 측정하였다.

Organ Weighed	
Adrenals(부신)	Lung(폐)
Brain(뇌)	Ovaries(난소) ^b
Epididymides(부고환) ^a	Spleen(비장)
Heart(심장)	Testes(고환) ^a
Kidneys(신장)	Thymus(흉선)
Liver(간)	Uterus(자궁) ^b

^a Male only.

^b Female only.

11.4. 조직고정

각각의 동물에 대하여 아래의 조직을 적출하여 10% 중성완충포르말린액에 고정했다. 단, 고환은 Davidson's 고정액에 약 24~48시간 고정 후 70% ethanol로 교환하였다. 폐 및 방광은 포르말린을 주입하여 고정하였다.

Tissue Preserved	
Abnormal lesions(육안적 병변)	Pancreas(췌장)
Adrenals (부신)	Parathyroids(부갑상선) ^d
Animal ID(개체번호) ^c	Pituitary(뇌하수체)
Aorta(대동맥)	Prostate(전립선) ^a
Bone marrow(골수)	Rectum(직장)
Brain(뇌)	Salivary glands, submandibular(악하선)
Cecum(맹장)	Salivary glands, sublingual(설하선)
Coagulating glands(응고선) ^a	Salivary glands, parotid(이하선)
Colon(결장)	Sciatic nerve(좌골신경)
Duodenum(십이지장)	Seminal vesicles(정낭) ^a
Epididymides(부고환) ^a	Skeletal muscle(골격근)
Esophagus(식도)	Skin(피부)
Femur(대퇴골)	Spinal cords(척수)
Heart(심장)	Spleen(비장)
Ileum(회장)	Sternum(흉골)
Jejunum(공장)	Stifle joint(슬관절)
Kidneys(신장)	Stomach(위)
Larynx(후두)	Teeth(치아)
Liver(간)	Testes(고환) ^a
Lung(폐)	Thymus(흉선)
Lymph node, tracheobronchial (기관기관지림프절)	Thyroids(갑상선)
Lymph node, mesenteric(장간막림프절)	Trachea(기관)
Mammary gland(유선)	Urinary bladder(방광)
Nasal cavity(비강)	Uterus(자궁) ^b
Olfactory bulb (후각망울)	Vagina(질) ^b
Ovaries(난소) ^b	

^a Male only.

^b Female only.

^c Collected but not prepared for histopathology.

^d Examined only if present in the routine section.

11.5. 조직병리학적 검사

조균, T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.70 mg/L)의 모든 동물, 사망 후 발견된 동물 및 빈 사동물의 고정 장기 및 육안적 병변에 대하여 조직표본을 만들고 hematoxylin & eosin 염색 후 조직병리학적 검사를 실시하였다. 또한, T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.70 mg/L)의 조직병리검사에서 시험물질에 의한 변화가 확인된 부신, 심장,

신장, 흉선, 후두, 폐, 간, 비장, 비강, 이하선, 악하선, 부고환, 정낭, 응고선, 전립선은 T1(0.08 mg/L)에서 추가로 검사하였다.

12. 자료 분석

시험기간 중 수집된 자료는 군간 평균과 표준편차로 나타내었다. 시험자료의 분석은 Pristima 프로그램을 이용하여 통계적으로 분석하였다.

Ⅲ. 시험결과

1. 흡입챔버 내 환경

시험기간 중 흡입챔버 내 사육환경은 대조군, T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L), T3(0.70 mg/L) 각각 온도 $24.98 \pm 0.28^{\circ}\text{C}$, $25.11 \pm 0.35^{\circ}\text{C}$, $25.95 \pm 0.28^{\circ}\text{C}$, $24.56 \pm 0.37^{\circ}\text{C}$, 산소농도 $21.98 \pm 0.16\%$, $20.71 \pm 0.18\%$, $20.84 \pm 0.26\%$, $21.16 \pm 0.12\%$ 이었다. 또한, 시험물질의 누출로 인한 작업자의 건강을 보호하기 위하여 흡입챔버 내 환경은 -40파스칼 이상 수준으로 관리하였다.

2. 시험물질 농도

T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L), T3(0.70 mg/L)의 실제농도는 각각 0.08 ± 0.01 mg/L, 0.24 ± 0.02 mg/L, 0.69 ± 0.10 mg/L 으로 유지되었다. 입경분포는 T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L), T3(0.70 mg/L)의 MMAD는 각각 4.536 ± 0.5033 μm , 4.745 ± 0.3518 μm , 5.414 ± 0.2713 μm 이었고, GSD는 2.015 ± 0.1859 , 2.033 ± 0.0776 , 1.945 ± 0.0500 이었다.

3. 일반증상 관찰

수컷 T2(0.25 mg/L)에서 노출 7일에 사망동물이 1례(개체번호 011) 관찰되었고, T3(0.70 mg/L)에서 노출 8일에 빈사동물이 1례(개체번호 017) 관찰되어 사망 처리하였다. 암컷 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.70 mg/L)에서 노출 5일에 사망동물이 각 1례(개체번호 032, 038) 관찰되었고, T3(0.70 mg/L)에서 노출 8일에 사망동물이 1례(개체번호 036) 관찰되었다. 또한, 암컷 T3(0.70 mg/L)에서 노출 8일 및 9일에 빈사동물이 각 1례(개체번호 040, 037) 관찰되어 사망 처리하였다. 수컷 T3(0.70 mg/L)에서 횡와위(lying on side)가 노출 8~9일에 2례(개체번호 018, 020), 노출 10일에 1례(개체번호 020) 관찰되었고, 피모거침(rough fur)이 노출 27~29일에 1례(개체번호 019) 관찰되었다. 암컷 T3(0.70 mg/L)에서 노출 7일에 자발운동저하(decrease in locomotor)가 2례(개체번호 036, 040), 노출 8일에 1례(개체번호 039), 노출 9일에 1례(개체번호 037) 관찰되었다. 또한, 노출 9일에 쇠약(weakening)이 1례(개체번호 037) 관찰되었으며, 피모거침이 노출 27~29일에 1

레(개체번호 039) 관찰되었다.

4. 체중 측정

수컷 T3(0.70 mg/L)에서 노출 8일부터 유의한($p<0.01$) 체중감소가 관찰되었고, 암컷 T3(0.70 mg/L)에서 노출 6일에 유의한($p<0.05$) 체중감소가 관찰되었다. 그 외 시험군에서는 유의한 체중변화는 관찰되지 않았다.

5. 사료섭취량 측정

암컷 T3(0.70 mg/L)에서 노출 5일에 유의한($p<0.05$) 감소가 관찰되었다. 그 외 시험군에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

6. 부검 및 육안적 관찰

사망동물의 육안적 관찰결과, 수컷 T3(0.7 mg/L)에서 직장의 손실(Loss), 피부의 열상(Laceration) 및 흉선의 크기 감소(Decreased size)가 각 1례 관찰되었다. 암컷 T3(0.7 mg/L)에서 부신의 크기 증가(Increased size) 3례, 흉선의 크기 감소가 1례 관찰되었다. 계획 부검 시 육안적 관찰결과, 수컷 T3(0.7 mg/L)에서 부신의 크기 증가 3례, 폐의 흑색 병소(Focus, black) 2례, 응고선, 전립선, 정낭의 크기 감소 각 3례, 비장의 크기 감소 2례, 고환의 크기 감소 1례, 흉선의 크기 감소 3례가 관찰되었다. 또한, 암컷 T3(0.7 mg/L)에서 부신의 크기 증가 및 흉선의 크기 감소가 각 1례 관찰되었다.

7. 장기중량

수컷 T3(0.7 mg/L)에서 부신 절대장기 중량의 유의한 증가($P<0.01$) 및 부신, 심장, 간, 폐 상대장기 중량의 유의한 증가가 관찰되었다(부신, 심장: $P<0.01$, 간, 폐: $P<0.05$). 또한, 수컷 T3(0.7 mg/L)에서 비장, 고환, 흉선 절대장기 중량의 유의한 감소(비장, 고환: $P<0.05$, 흉선: $P<0.01$) 및 흉선 상대장기 중량의 유의한 감소가 관찰되었다($P<0.01$). 수컷 T1(0.08 mg/L) 및 T2(0.25 mg/L)에서 뇌 절대장기 중량의 유의한 증가(T1: $P<0.05$, T2: $P<0.05$)와 수컷 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L)에서 뇌 상대장기 중량의 유의한 증가(T2: $P<0.05$, T3: $P<0.01$)가 관찰되었고, 신장 상대중량의 유의한 증가가 관찰되었다(T2: $P<0.01$, T3: $P<0.01$).

8. 혈액학적 검사

수컷 T3(0.70 mg/L)에서 단핵구비율(MON%)의 유의한($p < 0.05$) 증가가 관찰되었다. 수컷 T3(0.70 mg/L)에서 부분활성트롬보플라스틴시간(APTT)의 유의한 증가($P < 0.05$)와 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L)에서 프로트롬빈 시간(PT)의 유의한 증가가 관찰되었다(T2: $P < 0.05$, T3: $P < 0.01$).

9. 혈액생화학적 검사

수컷 T3(0.7 mg/L)에서 무기인(IP)의 유의한 증가($P < 0.05$)와 암컷 T2(0.25 mg/L)에서 크레아티닌(CREA)의 유의한 감소가 관찰되었다($P < 0.05$).

10. 조직병리학적 검사

사망동물의 조직병리학적 검사 결과 다음과 같은 소견을 관찰하였다.

암수 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L)의 후두에서 상피의 궤양 및 미란(Erosion/ulceration, epithelium), 상피의 편평상피 화생(Squamous metaplasia, epithelium)이 관찰되었고, 수컷 T2(0.25 mg/L), T3(0.7 mg/L) 및 암컷 T2(0.25 mg/L) 후두에서 고유판의 결정을 동반한 육아종성 염증(Granulomatous inflammation with crystals, lamina propria)이 관찰되었으며, 암컷 T3(0.7 mg/L) 후두에서 고유판의 염증(Inflammation, lamina propria)이 관찰되었다. 암수 T3(0.7 mg/L) 심장에서 심근의 만성 염증(Chronic inflammation, myocardium)이 관찰되었다. 수컷 T3(0.7 mg/L) 간에서 국소성 만성 염증(Chronic inflammation, focal) 및 암컷 T3(0.7 mg/L) 간에서 위축(Atrophy)이 관찰되었다. 암수 T3(0.7 mg/L) 폐에서 폐포 내강의 헤모글로빈 결정(Hemoglobin crystal, alveolar lumen)이 관찰되었다. 암컷 T3(0.7 mg/L) 신장에서 피질과 수질의 세뇨관 확장(Dilatation tubular, cortical and medullary)이 관찰되었다. 암컷 T3(0.7 mg/L) 비강에서 호흡상피의 위축 및 변성(Atrophy/degeneration, respiratory epithelium), 암컷 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L) 비강에서 점액세포의 비대 및 과다형성(Hypertrophy/hyperplasia, mucous cells, respiratory epithelium)이 관찰되었다. 수컷 T2(0.25 mg/L), T3(0.7 mg/L) 및 암컷 T3(0.7 mg/L) 부신에서 피질의 비대(Hypertrophy, cortical)가 관찰되었고, 홍선에서 위축이 관찰되었다. 암수 T3(0.7 mg/L) 비장에서 위축이 관찰되었고, 이하선에 선방세포의 위축(Atrophy, acinar cells) 및 선방세포의 괴사(Necrosis, acinar cells)가 관찰되었다. 수컷 T3(0.7

mg/L) 악하선에서 선방세포의 위축이 관찰되었고, 수컷 T2(0.25 mg/L), T3(0.7 mg/L) 및 암컷 T3(0.7 mg/L) 악하선에서 과립관의 분비결핍(Secretory depletion, granular duct)이 관찰되었다. 수컷 T3(0.7 mg/L) 설하선에서 선방세포의 위축이 관찰되었다. 수컷 T3(0.7 mg/L)에서 전립선의 위축, 수컷 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L)에서 응고선 및 정낭의 위축, 부고환 내강의 세포 부스러기(Cell debris, luminal) 및 정자 감소(Reduced sperms, luminal)가 관찰되었다. 암컷 T3(0.7 mg/L)에서 난소 및 자궁의 위축, 질의 상피 점액화(Mucification, epithelium)가 관찰되었다. 생존개체의 계획부검을 통해 실시한 조직병리학적 검사 결과는 다음과 같다. 암수 T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L) 후두에서 상피의 궤양 및 미란, 고유판의 결정을 동반한 육아종성 염증, 상피의 편평상피 화생이 관찰되었다. 수컷 T3(0.7 mg/L) 심장에서 심근의 만성 염증이 관찰되었다. 수컷 T3(0.7 mg/L) 간에서 중심소엽성 괴사(Necrosis, centrilobular)가 관찰되었다. 수컷 T3(0.7 mg/L) 신장에서 피질의 세뇨관 호염기화(Tubular basophilia, cortical), 피질과 수질의 세뇨관 확장, 역행성 신증(Nephropathy, retrograde)가 관찰되었다. 수컷 T3(0.7 mg/L) 비강에서 호흡상피의 위축 및 변성이 관찰되었고, 수컷 T3(0.7 mg/L), 암컷 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L) 비강에서 점액세포의 비대 및 과다형성이 관찰되었다. 수컷 T3(0.7 mg/L) 폐에서 폐포 내강의 헤모글로빈 결정이 관찰되었다. 암수 T3(0.7 mg/L) 부신에서 피질의 비대가 관찰되었고, 흉선에서 위축이 관찰되었으며, 비장에서 위축이 관찰되었다. 수컷 T3(0.7 mg/L) 이하선에서 선방세포의 위축이 관찰되었고, 악하선에서 선방세포의 위축 및 과립관의 분비결핍이 관찰되었다. 수컷 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L)에서 전립선의 위축, 응고선 및 정낭의 위축이 관찰되었다. 또한, 수컷 T3(0.7 mg/L)에서 부고환의 내강의 세포 부스러기 및 정자 감소가 관찰되었다.

IV. 고찰 및 결론

본 시험은 F344 랫드를 이용하여 Barium nitrate를 28일 반복흡입 노출 시 나타나는 독성을 확인하여 유해성·위험성 평가 자료로 활용하기 위하여 수행하였다. 시험동물의 노출은 비부노출 흡입챔버를 이용하였고, 노출 기간 이외에는 일반 사육관리를 실시하였다. 사육환경은 가이드라인에서 제시하는 기준을 유지하였다. 시험물질의 노출은 하루 6시간, 주 5일, 4주간 실시하였다.

시험물질의 노출 농도는 T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L), T3(0.70 mg/L) 각각 0.08 ± 0.01 mg/L, 0.24 ± 0.02 mg/L, 0.69 ± 0.10 mg/L 으로 목표농도에 도달하여 유지된 것을 확인 하였다. T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L), T3(0.70 mg/L)의 MMAD는 각각 4.536 ± 0.5033 μ m, 4.745 ± 0.3518 μ m, 5.414 ± 0.2713 μ m 이었고, GSD는 2.015 ± 0.1859 , 2.033 ± 0.0776 , 1.945 ± 0.0500 로 확인되었다.

노출 기간 동안 수컷 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.70 mg/L)에서 각 1례의 빈사 및 사망동물이 관찰되었고, 암컷 T2(0.25 mg/L)에서 1례, T3(0.70 mg/L)에서 4례의 빈사 및 사망동물이 확인되었다. 시험기간 동안 수컷 T3(0.70 mg/L)에서 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 횡와위와 피모거침이 관찰되었고, 암컷 T3(0.70 mg/L)에서는 자발운동저하, 쇠약 및 피모거침이 관찰되었다.

체중측정 결과, 수컷 T3(0.70 mg/L)에서 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 유의한($p < 0.01$) 체중감소가 관찰되었다.

사료 섭취량 측정 결과, 암컷에서 일시적인 감소가 관찰되었으나 그 외 시험군에서 유의한 변화는 확인되지 않았다.

수컷 T3(0.7 mg/L) 사망개체 부검 육안소견 관찰된 직장의 손실, 피부의 열상은 동종 포식(Cannibalism) 등에 의한 것으로 추정되며, 암컷 T3(0.70 mg/L) 사망개체 부검 육안소견에서 관찰된 부신의 크기 증가 및 흉선의 크기감소는 조직병리학적 검사에서 각각 부신의 피질 비대 및 흉선의 위축으로 확인되었다. 사망개체의 조직병리학적 검사결과 관찰된 암수 T2(0.25 mg/L) 또는 T3(0.70 mg/L) 후두의 상피 궤양 및 미란, 상피 편평상피 화생, 고유판의 결정을 동반한 육아종성 염증 및 염증, 심근의 만성 염증, 간의 국소성 만성 염증, 폐의 폐포 내강 헤모글로빈 결정, 신장의 피질과 수질의 세뇨관 확장, 비강의 호흡상피 위축 및 변성, 점액세포의 비대 및 과다형성은 시험물질에 의한 영향으로 판단되며, 사망 및 빈사 원인과 연관이 있을 것으로 판단되었다. 또한, 수컷 T2(0.25 mg/L) 또는 T3(0.70 mg/L) 및 암컷 T3(0.70 mg/L)에서 관찰된 부신 피질의 비대, 흉선의 위

축, 간의 위축, 비장의 위축, 이하선 선방세포의 위축 및 괴사, 악하선 선방세포의 위축 및 과립관의 분비 결핍, 설하선의 위축과 전립선의 위축, 응고선 및 정낭의 위축, 부고환 내강의 세포 부스러기 및 정자 감소, 난소 및 자궁의 위축, 질 상피의 점액화는 스트레스 및 그로 인한 체중 감소로 인한 영향으로 판단되었다. 혈액학적 검사 결과, 수컷 T3(0.70 mg/L)에서 단핵구비율(MON%)의 유의한 증가 및 단핵구수(MOA)의 증가 경향은 조직 병리학적 검사에서 후두와 심장의 육아 종성 및 만성 염증 소견과 관련 있을 것으로 판단되었다. 또한, 수컷 T3(0.70 mg/L)부분활성트롬보플라스틴시간(APTT)의 유의한 증가와 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.70 mg/L) 프로트롬빈 시간(PT)의 유의한 증가는 그 정도가 경미하고 다른 혈액학적 검사 결과 및 조직병리학적 검사 결과와 연관성이 없어 독성학적 의미가 없다고 판단되었다.

혈액생화학적 검사 결과, 수컷 T3(0.70 mg/L)에서 무기인(IP)의 유의한 증가와 암컷 T2(0.25 mg/L)에서 크레아티닌(CREA)의 유의한 감소는 용량의존성이 없거나 그 정도가 경미하여 독성학적의미가 없다고 판단되었다.

장기중량 측정 결과 관찰된 유의한 변화와 계획 부검 육안소견에서 관찰된 소견은 스트레스 및 그로 인한 체중 감소로 인한 영향으로 판단되었다.

생존개체의 계획부검을 통해 실시한 조직병리학적 검사에서 관찰된 암수 T1(0.08 mg/L), T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L) 후두 상피의 궤양 및 미란, 고유판의 결정을 동반한 육아종성 염증, 상피의 편평상피 화생, 수컷 T3(0.7 mg/L) 심근의 만성 염증, 간의 중심 소엽성 괴사, 신장 피질의 세뇨관 호염기화, 신장 피질과 수질의 세뇨관 확장, 신장 역행성 신증, 폐의 폐포 내강의 헤모글로빈 결정, 수컷 T3(0.7 mg/L) 비강 호흡상피의 위축 및 변성, 수컷 T3(0.7 mg/L), 암컷 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L) 점액세포의 비대 및 과다형성은 시험물질에 의한 영향으로 판단되었다.

한편, 암수 T3(0.7 mg/L) 부신 피질의 비대, 흉선의 위축, 비장의 위축, 수컷 T3(0.7 mg/L) 이하선의 선방세포의 위축, 악하선의 선방세포의 위축 및 과립관의 분비결핍, 수컷 T2(0.25 mg/L) 및 T3(0.7 mg/L) 전립선의 위축, 응고선 및 정낭의 위축, 수컷 T3(0.7 mg/L) 부고환 내강의 세포 부스러기 및 정자 감소 소견은 스트레스 및 그로 인한 체중 감소 영향으로 판단되었다.

그 외에 관찰된 다른 소견은 자연발생성 또는 우발적 소견으로 독성학적 의미는 없다고 판단되었다.

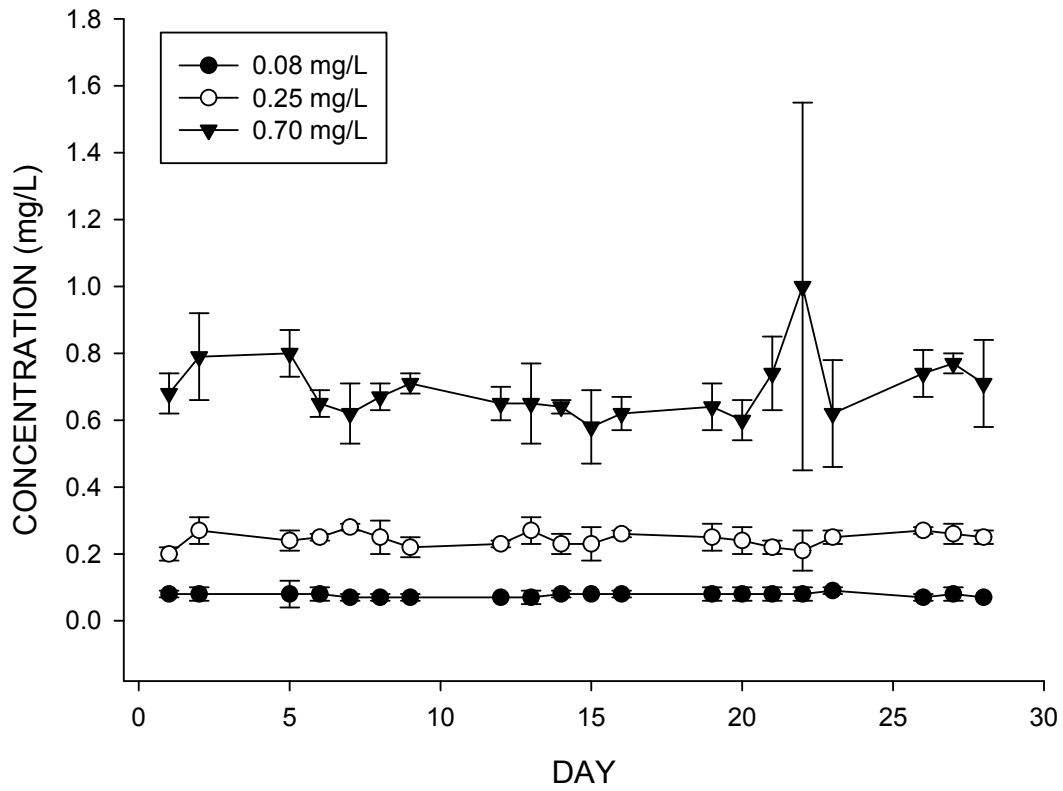
이상의 결과로, Barium nitrate의 NOAEC(No Observed Adverse Effect Concentration)은 0.08 mg/L 미만으로 제안될 수 있다.

참고문헌

- 1) EPA (2006) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS): Toxicological review of dichlorobenzenes
- 2) OECD (2017) OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development

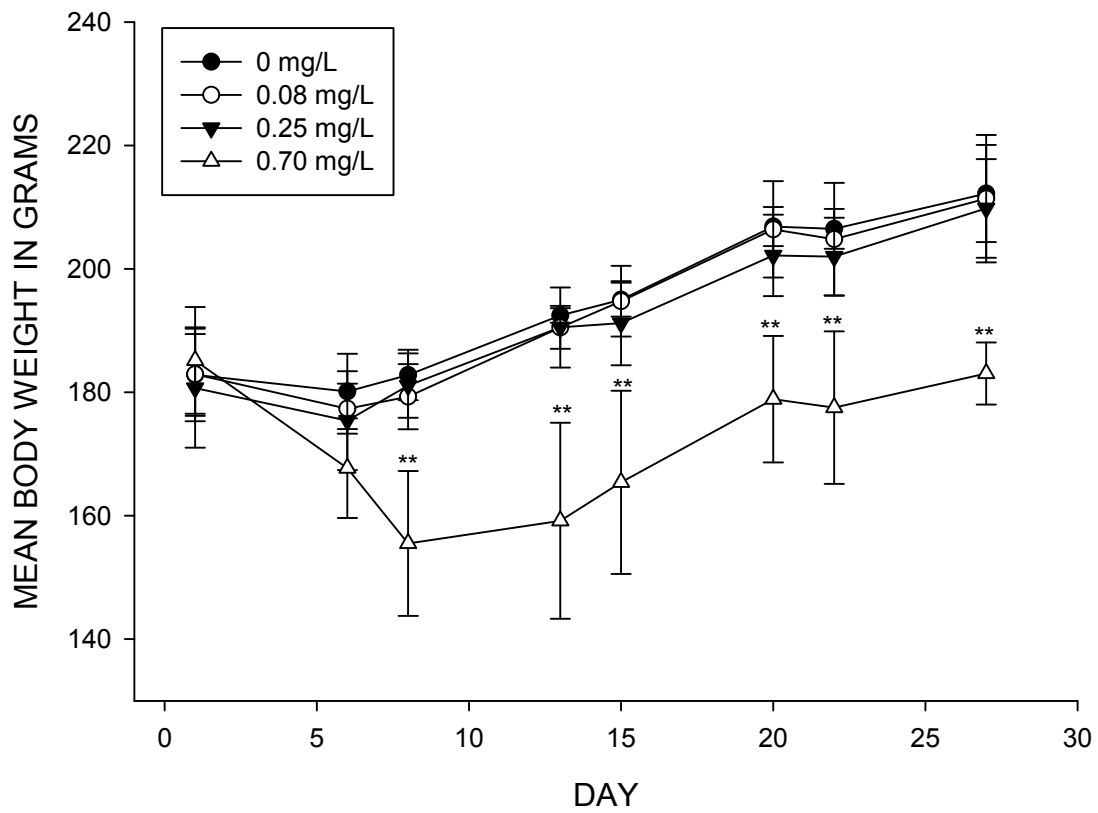
그림

[그림 1] 노출기간 중 1,2-Dichlorobenzene의 농도



Error bars indicate standard deviation.

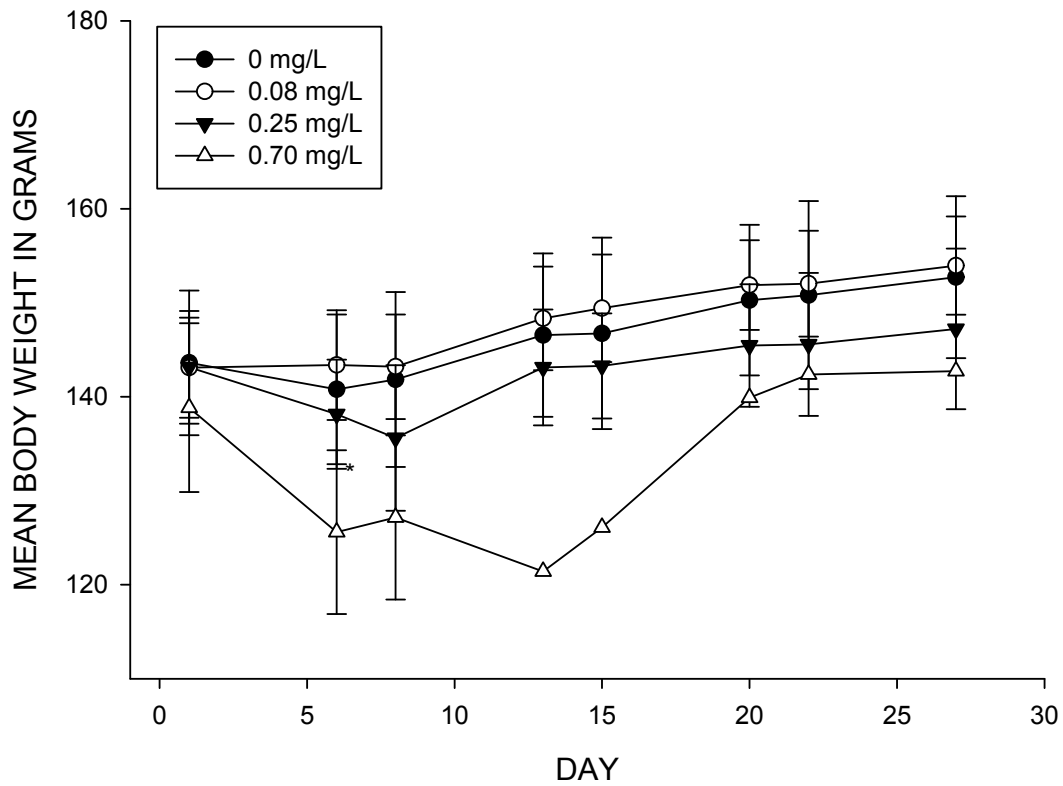
[그림 2] 수컷 평균체중 변화



Error bars indicate standard deviation.

**Significant at the 0.01 level

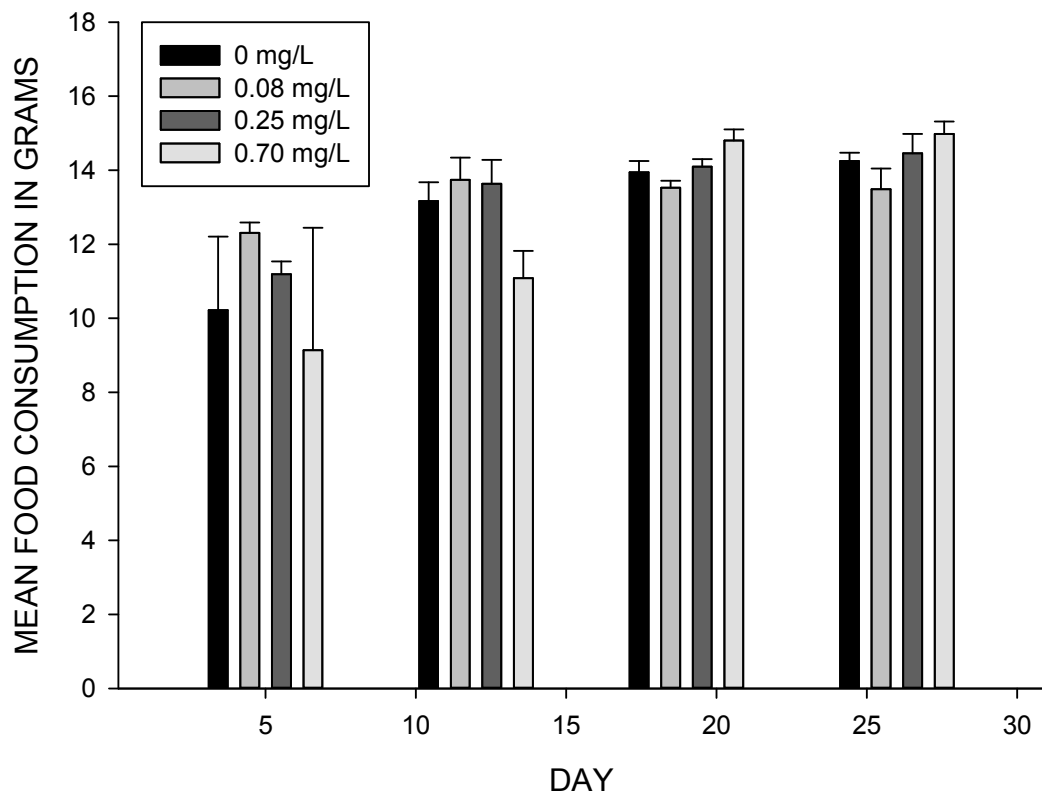
[그림 3] 암컷 평균체중 변화



Error bars indicate standard deviation.

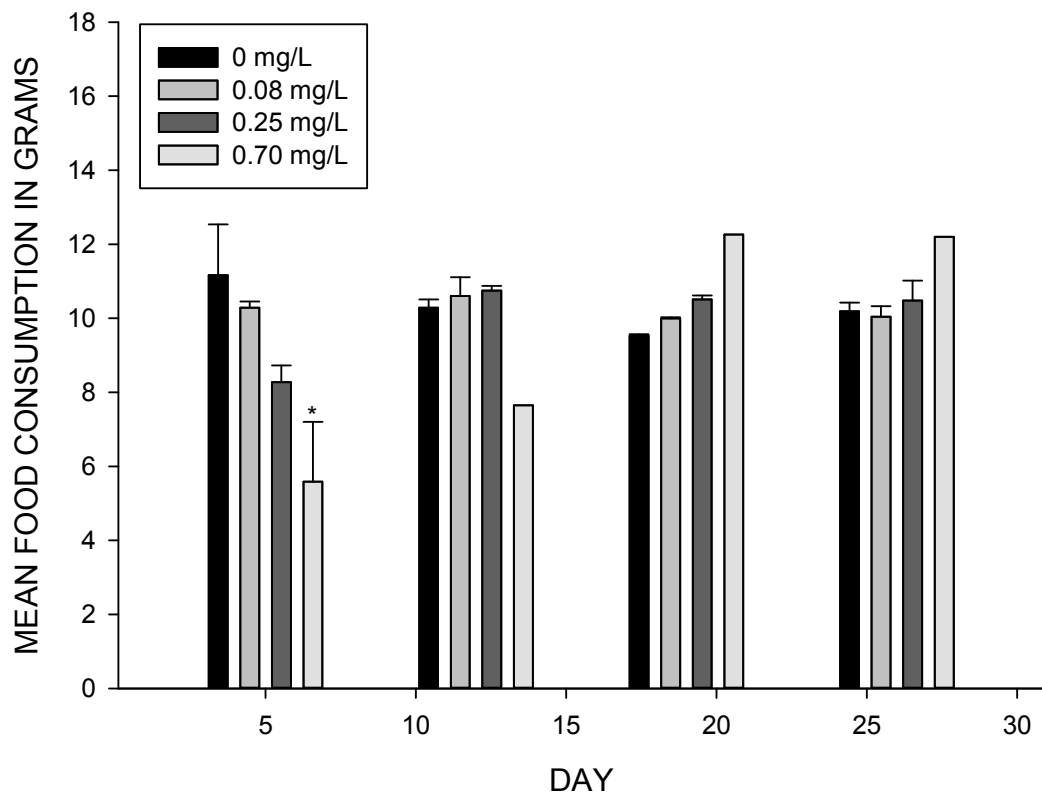
*Significant at the 0.05 level

[그림 4] 수컷 평균 사료섭취량 변화



Error bars indicate standard deviation.

[그림 5] 암컷 평균 사료섭취량 변화



Error bars indicate standard deviation.

부 록

부록 1. Environmental Conditions in the Inhalation Chambers	T-2
부록 2. Concentrations of Material in the Inhalation Chambers	T-3
부록 3. Summary of Clinical Signs	T-4
부록 4. Group Summary of Body Weight Changes	T-6
부록 5. Group Summary of Food Consumptions	T-8
부록 6. Group Summary of Gross Findings	T-10
부록 7. Group Summary of Organ Weights	T-34
부록 8. Group Summary of Hematology Data	T-40
부록 9. Group Summary of Coagulation Data	T-46
부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data	T-48
부록 11. Group Summary of Histopathological Findings	T-52

부록 1. Environmental Conditions in the Inhalation Chambers

Parameter	Control			T1			T2			T3		
Temperature (°C)	24.98	±	0.28	25.11	±	0.35	25.95	±	0.28	24.56	±	0.37
Oxygen Concentration (%)	21.98	±	0.16	20.71	±	0.18	20.84	±	0.26	21.16	±	0.12
Pressure of the chamber (Pa)	-77.56	±	5.18	-89.34	±	30.87	-85.80	±	16.92	-99.59	±	2.18

All values are expressed as mean ± SD.

부록 2. Concentrations of Test Material in the Inhalation Chambers

	T1			T2			T3		
Concentration (mg/L)	0.08	±	0.01	0.24	±	0.02	0.69	±	0.10

All values are expressed as mean ± SD.

부록 3. Summary of Clinical Signs

Males									
		Dosage Group:		Control		T1		T2	
		Number of animals:		5		5		5	
		Number Examined:		5		5		5	
Category	Observation	a	b	a	b	a	b	a	b
No abnormalities detected	No abnormalities detected	5	29.00	5	29.00	5	24.60	5	23.40
Fur, Hair, Coat	Abnormal fur Rough fur	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.00
Posture, Body position	Lying on side, moderate	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	2.50

Note: a = Number of animals affected

b = Mean number of animal days with clinical sign

부록 3. Summary of Clinical Signs (Continued)

Females											
		Dosage Group:		Control		T1		T2		T3	
		Number of animals:		5		5		5		5	
		Number Examined:		5		5		5		5	
Category	Observation	a	b	a	b	a	b	a	b		
No abnormalities detected	No abnormalities detected	5	29.00	5	29.00	5	24.20	5	10.60		
Behavior	Decrease in locomotor activity	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	1.00		
	Decrease in locomotor activity, mild	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.00		
	Decrease in locomotor activity, moderate	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	1.00		
Fur, Hair, Coat	Abnormal fur Rough fur	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	3.00		
General appearance	Weakening	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	1.00		

Note: a = Number of animals affected

b = Mean number of animal days with clinical sign

부록 4. Group Summary of Body Weight Changes

Unit : g

Males									
Group		Dosing Day: 1	Day: 6	Day: 8	Day: 13	Day: 15	Day: 20	Day: 22	Day: 27
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	182.818	180.140	182.810	192.446	195.010	206.864	206.490	212.210
	Sdevs	6.6319	6.0991	4.0916	1.1892	2.7363	3.1692	3.2331	7.8642
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	182.922	177.346	179.286	190.500	194.764	206.398	204.822	211.382
	Sdevs	7.6107	4.0538	5.2684	6.4900	5.7153	7.8029	9.1051	10.3284
T2	(n)	5	5	4	4	4	4	4	4
	Means	180.676	175.404	181.090	190.533	191.203	202.180	201.978	209.793
	Sdevs	9.6378	8.0029	5.2124	3.4856	6.8103	6.6073	6.3212	8.0010
T3	(n)	5	5	4	4	4	4	4	4
	Means	185.160	167.712	155.510+D	159.180+D	165.408+D	178.885+D	177.520+D	183.043+D
	Sdevs	8.6456	8.0629	11.7450	15.8843	14.8497	10.2439	12.3582	5.0300

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

부록 4. Group Summary of Body Weight Changes (Continued)

Unit : g

Females									
Group		Dosing Day: 1	Day: 6	Day: 8	Day: 13	Day: 15	Day: 20	Day: 22	Day: 27
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	143.608	140.786	141.840	146.554	146.744	150.280	150.818	152.724
	Sdevs	7.6945	7.9662	9.3132	8.6941	10.1874	8.0140	10.0109	8.6220
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	143.094	143.372	143.194	148.338	149.420	151.880	152.034	153.958
	Sdevs	5.3245	5.8359	5.5573	5.5119	5.7197	4.7745	5.6348	5.2270
T2	(n)	5	4	4	4	4	4	4	4
	Means	143.138	138.140	135.615	143.123	143.273	145.458	145.573	147.220
	Sdevs	5.9923	5.8064	7.7498	6.1607	5.5918	6.5170	7.6051	8.5469
T3	(n)	5	4	2	1	1	1	1	1
	Means	138.844	125.600*D	127.160	121.410	126.090	139.910	142.370	142.730
	Sdevs	8.9824	8.7061	8.7398	-	-	-	-	-

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 5. Group Summary of Food Consumptions

Unit : g

Males					
Group #		Dosing Day: 5	Day: 12	Day: 19	Day: 26
Control	Cages (N)	2	2	2	2
	Means	10.217	13.165	13.943	14.247
	Sdevs	1.9912	0.5082	0.3071	0.2248
T1	Cages (N)	2	2	2	2
	Means	12.308	13.742	13.526	13.487
	Sdevs	0.2792	0.5998	0.1865	0.5586
T2	Cages (N)	2	2	2	2
	Means	11.192	13.634	14.098	14.458
	Sdevs	0.3448	0.6450	0.2019	0.5205
T3	Cages (N)	2	2	2	2
	Means	9.135	11.084	14.802	14.981
	Sdevs	3.3105	0.7355	0.2977	0.3351

부록 5. Group Summary of Food Consumptions (Continued)

Unit : g

Females					
Group #		Dosing Day: 5	Day: 12	Day: 19	Day: 26
Control	Cages (N)	2	2	2	2
	Means	11.163	10.285	9.528	10.188
	Sdevs	1.3742	0.2257	0.0406	0.2327
T1	Cages (N)	2	2	2	2
	Means	10.287	10.602	9.997	10.044
	Sdevs	0.1654	0.5082	0.0276	0.2823
T2	Cages (N)	2	2	2	2
	Means	8.271	10.746	10.507	10.478
	Sdevs	0.4524	0.1262	0.1097	0.5370
T3	Cages (N)	2	1	1	1
	Means	5.584*D	7.650	12.263	12.200
	Sdevs	1.6176	-	-	-

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 6. Group Summary of Gross Findings

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Adrenals	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	2
Increased size		0	0	0	3
Aorta	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Bone marrow	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Brain	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Epididymides	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Esophagus	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Heart	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Kidneys	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Larynx	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Liver	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Lung	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	3
Focus, black		0	0	0	2

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Lymph node, mesenteric	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Lymph node, tracheobronchial	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Mammary gland	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Nasal cavity	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Pancreas	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Parathyroids	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Pituitary	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Prostate	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	2
Decreased size		0	0	0	3

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Rectum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	4
Loss		0	0	0	1
Salivary gland, parotid	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Salivary gland, sublingual	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Salivary glands, submandibular	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Sciatic nerve	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Seminal vesicles	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	2
Decreased size		0	0	0	3
Skeletal muscle	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Skin	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	4
Laceration		0	0	0	1

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Spinal cords					
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Cecum					
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Spleen					
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	3
Decreased size		0	0	0	2
Coagulating gland(s)					
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	2
Decreased size		0	0	0	3

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Sternum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Colon	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Stifle joint	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Duodenum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Stomach	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Femur	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Teeth	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Ileum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Testes	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	4
Decreased size		0	0	0	1
Jejunum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Thymus	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Decreased size		0	0	0	4
Thyroids	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	0
Trachea	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Urinary bladder	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Abnormal lesion	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Olfactory bulb	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Adrenals	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Increased size		0	0	0	4
Aorta	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Bone marrow	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Brain	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Esophagus	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Heart	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Kidneys	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Larynx	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Liver	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Lung	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Lymph node, mesenteric	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Lymph node, tracheobronchial	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Mammary gland	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Nasal cavity	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Ovaries	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Pancreas	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Parathyroids	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Pituitary	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Rectum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Salivary gland, parotid	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Salivary gland, sublingual	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Salivary glands, submandibular	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Sciatic nerve	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Skeletal muscle	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Skin	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Spinal cords	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Cecum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Spleen	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Sternum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Colon	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Stifle joint	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Duodenum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Stomach	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Femur	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Teeth	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Ileum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Jejunum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Thymus	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	3
Decreased size		0	0	0	2
Thyroids	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Trachea	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Urinary bladder	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Uterus	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Vagina	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	1
Abnormal lesion	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Olfactory bulb	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 7. Group Summary of Organ Weights

Males									
Group #		Adrenals (g) Absolute	Adrenals % TBW	Brain (g) Absolute	Brain % TBW	Epididymides (g) Absolute	Epididymides % TBW	Heart (g) Absolute	Heart % TBW
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0494	0.0242	1.7628	0.8638	0.5318	0.2608	0.6010	0.2942
	SDevs	0.00230	0.00123	0.02722	0.02957	0.01878	0.01606	0.02797	0.00571
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0526	0.0262	1.8198*D	0.9075	0.5474	0.2732	0.6018	0.2998
	SDevs	0.00288	0.00189	0.02716	0.03113	0.05857	0.03258	0.03472	0.01348
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	0.0558	0.0282	1.8228*D	0.9226*D	0.5790	0.2933	0.6135	0.3103
	SDevs	0.00359	0.00163	0.02744	0.02455	0.03253	0.02309	0.02369	0.00379
T3	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	0.0688+R	0.0406+R	1.7910	1.0507+D	0.4783	0.2798	0.6313	0.3713+R
	SDevs	0.01021	0.00786	0.04714	0.04265	0.05859	0.02537	0.06860	0.05216

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

+R = Dunn Rank Sum Test Significant at the 0.01 level

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

Males									
Group #		Kidneys (g) Absolute	Kidneys % TBW	Liver (g) Absolute	Liver % TBW	Lung (g) Absolute	Lung % TBW	Spleen (g) Absolute	Spleen % TBW
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	1.3914	0.6814	5.6168	2.7496	0.3434	0.1681	0.4162	0.2038
	SDevs	0.05294	0.02120	0.22887	0.03810	0.04248	0.01963	0.02274	0.00939
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	1.4148	0.7049	5.5740	2.7762	0.3492	0.1736	0.4200	0.2093
	SDevs	0.05322	0.01258	0.30229	0.08498	0.03964	0.01296	0.01614	0.00524
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	1.4775	0.7472+D	5.5323	2.7954	0.3735	0.1892	0.4113	0.2078
	SDevs	0.06525	0.01039	0.41281	0.10535	0.03992	0.02180	0.03005	0.00772
T3	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	1.3253	0.7772+D	5.4438	3.1942*R	0.4030	0.2361*R	0.2795*R	0.1629
	SDevs	0.05588	0.03328	0.18470	0.16138	0.11565	0.06585	0.07389	0.03808

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

*R = Dunn Rank Sum Test Significant at the 0.05 level

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

Males					
Group #		Testes (g) Absolute	Testes % TBW	Thymus (g) Absolute	Thymus % TBW
Control	(n)	5	5	5	5
	Means	2.3444	1.1492	0.1674	0.0821
	SDevs	0.08553	0.06459	0.02779	0.01460
T1	(n)	5	5	5	5
	Means	2.3488	1.1703	0.1510	0.0751
	SDevs	0.18073	0.08056	0.03383	0.01579
T2	(n)	4	4	4	4
	Means	2.4508	1.2425	0.1473	0.0748
	SDevs	0.16592	0.11848	0.01742	0.01127
T3	(n)	4	4	4	4
	Means	2.0005*D	1.1713	0.0760+D	0.0442+D
	SDevs	0.17881	0.06723	0.03566	0.01944

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

Females									
Group #		Adrenals (g) Absolute	Adrenals % TBW	Brain (g) Absolute	Brain % TBW	Heart (g) Absolute	Heart % TBW	Kidneys (g) Absolute	Kidneys % TBW
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0584	0.0408	1.7312	1.2058	0.4712	0.3283	1.0614	0.7394
	SDevs	0.00439	0.00448	0.04286	0.04348	0.02756	0.02350	0.05177	0.04471
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0580	0.0396	1.7422	1.1929	0.4760	0.3258	1.0608	0.7260
	SDevs	0.00787	0.00447	0.05846	0.03541	0.01969	0.00907	0.05189	0.02098
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	0.0623	0.0449	1.7025	1.2279	0.4730	0.3403	1.0785	0.7771
	SDevs	0.00350	0.00330	0.03061	0.06045	0.03377	0.00673	0.03722	0.02109
T3	(n)	1	1	1	1	1	1	1	1
	Means	0.0830	0.0623	1.6980	1.2739	0.5360	0.4021	1.1350	0.8515
	SDevs	-	-	-	-	-	-	-	-

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

Females									
Group #		Liver (g) Absolute	Liver % TBW	Lung (g) Absolute	Lung % TBW	Ovaries (g) Absolute	Ovaries % TBW	Spleen (g) Absolute	Spleen % TBW
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.6764	2.5612	0.3164	0.2202	0.0634	0.0441	0.3842	0.2681
	SDevs	0.32080	0.24695	0.01524	0.00911	0.00550	0.00240	0.07157	0.05437
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.7008	2.5343	0.3102	0.2121	0.0648	0.0443	0.3596	0.2462
	SDevs	0.12585	0.08994	0.03962	0.02339	0.00915	0.00531	0.02177	0.01300
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	3.5298	2.5403	0.2945	0.2132	0.0610	0.0439	0.3350	0.2417
	SDevs	0.22570	0.04874	0.03482	0.03448	0.00606	0.00311	0.00589	0.01382
T3	(n)	1	1	1	1	1	1	1	1
	Means	3.7760	2.8329	0.2680	0.2011	0.0650	0.0488	0.2870	0.2153
	SDevs	-	-	-	-	-	-	-	-

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

Females					
Group #		Thymus (g) Absolute	Thymus % TBW	Uterus (g) Absolute	Uterus % TBW
Control	(n)	5	5	5	5
	Means	0.1720	0.1195	0.2806	0.1949
	SDevs	0.02393	0.01468	0.05559	0.03459
T1	(n)	5	5	5	5
	Means	0.1728	0.1184	0.2712	0.1853
	SDevs	0.01230	0.00954	0.04359	0.02554
T2	(n)	4	4	4	4
	Means	0.1420	0.1022	0.2793	0.2006
	SDevs	0.02192	0.01492	0.03236	0.01429
T3	(n)	1	1	1	1
	Means	0.1060	0.0795	0.2270	0.1703
	SDevs	-	-	-	-

부록 8. Group Summary of Hematology Data

Dosing Phase Day 29										
Males										
Group #		WBC (x10 ³ /μL)	RBC (x10 ⁶ /μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT (x10 ³ /μL)	NEU% (%)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.246	9.000	15.14	44.52	49.46	16.82	34.02	716.0	28.44
	Sdevs	0.9077	0.1628	0.219	0.554	0.541	0.179	0.130	24.20	8.490
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.208	9.064	15.18	44.72	49.34	16.78	33.96	686.8	30.30
	Sdevs	0.5983	0.1067	0.110	0.597	0.241	0.130	0.378	32.78	8.741
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	2.895	9.095	15.10	44.78	49.25	16.63	33.75	650.8	25.38
	Sdevs	0.5357	0.2477	0.082	0.780	0.569	0.359	0.451	36.78	5.778
T3	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	2.648	8.878	14.95	44.23	49.85	16.85	33.83	641.8	44.80
	Sdevs	0.2597	0.3899	0.705	1.218	0.827	0.173	0.727	97.26	18.485

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29										
Males										
Group #		LYM% (%)	MON% (%)	EOS% (%)	BAS% (%)	NEUA (x10 ³ μL)	LYMA (x10 ³ μL)	MONA (x10 ³ μL)	EOSA (x10 ³ μL)	BASA (x10 ³ μL)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	67.78	1.32	1.88	0.18	0.882	2.246	0.042	0.056	0.006
	Sdevs	8.542	0.342	1.363	0.084	0.1843	0.8536	0.0130	0.0313	0.0055
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	66.26	1.46	1.34	0.22	1.006	2.090	0.048	0.042	0.006
	Sdevs	9.121	0.378	0.541	0.130	0.4975	0.2411	0.0192	0.0110	0.0055
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	71.30	1.30	1.55	0.25	0.715	2.083	0.038	0.043	0.008
	Sdevs	6.321	0.294	0.574	0.058	0.0881	0.5487	0.0150	0.0096	0.0050
T3	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	50.35	2.53*R	1.38	0.08	1.215	1.305	0.068	0.038	0.000
	Sdevs	17.889	1.059	0.685	0.096	0.5841	0.3785	0.0350	0.0189	0.0000

*R = Dunn Rank Sum Test Significant at the 0.05 level

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29			
Males			
Group		RET%	RETA
#		(%)	(x10 ³ /μL)
Control	(n)	5	5
	Means	1.992	179.10
	Sdevs	0.1699	15.842
T1	(n)	5	5
	Means	1.894	171.88
	Sdevs	0.3085	29.521
T2	(n)	4	4
	Means	1.978	180.30
	Sdevs	0.2748	30.208
T3	(n)	4	4
	Means	2.115	187.15
	Sdevs	0.5567	47.227

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29										
Females										
Group #		WBC (x10 ³ /μL)	RBC (x10 ⁶ /μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT (x10 ³ /μL)	NEU% (%)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	2.448	8.620	14.94	43.60	50.58	17.32	34.26	760.0	19.44
	Sdevs	0.2645	0.2478	0.182	1.125	0.396	0.383	0.733	55.85	0.716
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	2.368	8.602	14.92	43.26	50.30	17.34	34.48	664.0	19.56
	Sdevs	0.3995	0.0826	0.164	0.666	0.367	0.089	0.249	161.70	1.983
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	2.450	8.628	14.88	43.25	50.15	17.23	34.35	739.8	20.70
	Sdevs	0.2422	0.1526	0.250	0.723	0.191	0.171	0.342	15.73	2.694
T3	(n)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Means	1.860	8.210	14.10	41.70	50.80	17.20	33.80	781.0	30.50
	Sdevs	-	-	-	-	-	-	-	-	-

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29										
Females										
Group #		LYM% (%)	MON% (%)	EOS% (%)	BAS% (%)	NEUA (x10 ³ µL)	LYMA (x10 ³ µL)	MONA (x10 ³ µL)	EOSA (x10 ³ µL)	BASA (x10 ³ µL)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	76.46	1.62	1.62	0.30	0.474	1.872	0.040	0.038	0.006
	Sdevs	0.915	0.286	0.179	0.100	0.0673	0.1863	0.0100	0.0045	0.0055
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	75.76	1.68	2.20	0.30	0.468	1.790	0.038	0.050	0.008
	Sdevs	1.534	0.311	1.022	0.141	0.1268	0.2732	0.0045	0.0235	0.0045
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	74.90	2.13	1.53	0.28	0.505	1.840	0.050	0.035	0.005
	Sdevs	2.483	0.714	0.287	0.096	0.0723	0.2241	0.0141	0.0058	0.0058
T3	(n)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Means	64.10	2.40	2.10	0.40	0.570	1.190	0.040	0.040	0.010
	Sdevs	-	-	-	-	-	-	-	-	-

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29			
Females			
Group #		RET% (%)	RETA ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
Control	(n)	5	5
	Means	2.728	234.90
	Sdevs	0.2875	19.471
T1	(n)	5	5
	Means	2.732	235.14
	Sdevs	0.2367	21.545
T2	(n)	4	4
	Means	2.598	223.88
	Sdevs	0.2109	17.345
T3	(n)	1	1
	Means	3.120	256.30

부록 9. Group Summary of Coagulation Data

Dosing Phase Day 29			
Males			
Group #		APTT (sec)	PT (sec)
Control	(n)	5	5
	Means	20.64	10.64
	Sdevs	0.594	0.288
T1	(n)	5	5
	Means	20.72	10.78
	Sdevs	0.606	0.259
T2	(n)	4	4
	Means	21.28	11.30*D
	Sdevs	0.222	0.294
T3	(n)	4	4
	Means	23.30*R	12.03+D
	Sdevs	2.443	0.591

*R = Dunn Rank Sum Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 9. Group Summary of Coagulation Data (Continued)

Dosing Phase Day 29			
Females			
Group #		APTT (sec)	PT (sec)
Control	(n)	5	5
	Means	20.86	10.60
	Sdevs	0.456	0.700
T1	(n)	5	5
	Means	20.72	10.70
	Sdevs	0.736	0.367
T2	(n)	4	4
	Means	21.78	11.18
	Sdevs	0.492	0.340
T3	(n)	1	1
	Means	20.90	12.00
	Sdevs	-	-

부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data

Dosing Phase Day 29										
Males										
Group #		Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)	TP (g/dL)	ALB (g/dL)	CREA (mg/dl)	BUN (mg/dl)	GLU (mg/dL)	Ca (mg/dl)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	119.20	3.68	84.36	5.06	3.52	0.394	17.14	149.52	8.36
	Sdevs	0.442	0.179	0.760	0.089	0.084	0.0152	1.286	12.396	0.182
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	119.30	3.50	85.02	5.14	3.60	0.390	15.18	139.66	8.44
	Sdevs	0.381	0.141	0.638	0.089	0.000	0.0141	0.277	10.644	0.055
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	119.13	3.40	85.93	5.15	3.55	0.368	14.30	135.85	8.45
	Sdevs	0.299	0.141	0.171	0.100	0.100	0.0222	1.334	10.979	0.129
T3	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	117.65	3.58	84.95	4.98	3.50	0.403	17.18	134.75	8.58
	Sdevs	0.957	0.359	1.593	0.171	0.082	0.0395	3.780	25.978	0.310

부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data (Continued)

Dosing Phase Day 29									
Males									
Group #		IP (mg/dl)	TBIL (mg/dl)	TCHO (mg/dl)	TG (mg/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	A/G_ratio
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	5.34	0.180	57.28	46.36	74.56	68.16	710.94	2.28
	Sdevs	0.522	0.0292	4.680	11.048	8.088	6.784	26.970	0.110
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	5.42	0.166	54.56	54.20	76.72	74.98	693.00	2.38
	Sdevs	0.531	0.0297	4.105	14.327	3.798	12.145	26.033	0.130
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	5.95	0.185	53.65	34.93	82.40	67.45	710.38	2.23
	Sdevs	0.465	0.0238	3.706	5.507	4.556	4.864	29.851	0.050
T3	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	6.48*D	0.143	52.15	36.18	446.70	379.88	698.78	2.40
	Sdevs	0.634	0.0287	12.350	13.565	748.734	639.155	16.382	0.200

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data (Continued)

Dosing Phase Day 29										
Females										
Group #		Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)	TP (g/dL)	ALB (g/dL)	CREA (mg/dl)	BUN (mg/dl)	GLU (mg/dL)	Ca (mg/dl)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	119.96	3.62	85.56	5.14	3.58	0.394	16.76	130.22	8.44
	Sdevs	0.619	0.084	1.053	0.230	0.084	0.0089	1.710	15.873	0.230
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	119.36	3.46	85.94	5.00	3.52	0.392	15.10	128.08	8.42
	Sdevs	0.910	0.195	0.434	0.100	0.084	0.0130	1.432	18.965	0.084
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	119.68	3.60	86.10	4.93	3.48	0.365*R	14.90	124.90	8.35
	Sdevs	0.665	0.183	0.529	0.050	0.050	0.0058	2.299	6.050	0.173
T3	(n)	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Means	119.80	3.50	87.30	4.80	3.40	0.350	15.00	100.10	8.20
	Sdevs	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*R = Dunn Rank Sum Test Significant at the 0.05 level

부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data (Continued)

Dosing Phase Day 29									
Females									
Group #		IP (mg/dl)	TBIL (mg/dl)	TCHO (mg/dl)	TG (mg/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	A/G_ratio
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	4.98	0.152	79.08	58.36	74.82	57.88	521.88	2.32
	Sdevs	0.259	0.0110	7.603	20.535	6.108	14.092	45.671	0.148
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	4.90	0.160	74.02	43.46	78.00	68.92	520.78	2.38
	Sdevs	0.387	0.0122	6.212	17.815	8.583	10.411	22.347	0.084
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	5.68	0.148	70.93	30.88	76.93	66.50	527.23	2.40
	Sdevs	0.359	0.0050	4.100	8.247	4.071	8.341	20.743	0.115
T3	(n)	1	1	1	1	1	1	1	1
	Means	6.80	0.150	51.80	11.40	85.30	66.00	731.30	2.40
	Sdevs	-	-	-	-	-	-	-	-

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Adrenals	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	4	0
Hypertrophy, cortical	1>	0	0	0	1
	2>	0	0	0	2
	3>	0	0	1	1
	4>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	1	5
Aorta	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Bone marrow	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Brain	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Cecum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Coagulating gland(s)	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	3	0
Atrophy	1>	0	0	1	1
	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	1	1
	4>	0	0	0	2
	Total Finding Incidence	0	0	2	5
Colon	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Duodenum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Epididymides	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	1	1	1	0
Cell debris, luminal	1>	1	0	0	0
	2>	1	2	2	2
	3>	1	1	0	0
	4>	1	1	2	3
	Total Finding Incidence	4	4	4	5
Inflammation	4>	0	1	0	0
	Total Finding Incidence	0	1	0	0
Reduced sperms, luminal	1>	2	1	1	1
	2>	0	0	2	1
	3>	1	2	1	0
	4>	1	1	0	3
	Total Finding Incidence	4	4	4	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Esophagus	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Femur	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Heart	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	2
Chronic inflammation, myocardium	3>	0	0	0	2
	4>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	3

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Ileum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Jejunum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Kidneys	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	4	4	5	2
Dilation, tubular, cortical and medullary	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	2
Nephropathy, retrograde	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Tubular basophilia, cortical	1>	1	1	0	0
	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	1	1	0	2

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Larynx	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	0	0	0
Erosion/ulceration, epithelium	1>	0	1	1	0
	2>	0	3	0	2
	3>	0	0	2	1
	4>	0	0	2	2
	Total Finding Incidence	0	4	5	5
Granulomatous inflammation with crystals, lamina propria	1>	0	4	0	0
	2>	0	0	2	1
	3>	0	0	1	0
	4>	0	0	2	4
	Total Finding Incidence	0	4	5	5
Squamous metaplasia, epithelium	1>	0	5	1	0
	2>	0	0	1	1
	3>	0	0	3	2
	4>	0	0	0	2
	Total Finding Incidence	0	5	5	5
Liver	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	3
Chronic inflammation, focal	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Necrosis, centrilobular	4>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Lung	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	2
Hemoglobin crystal, alveolar lumen	2>	0	0	0	3
	Total Finding Incidence	0	0	0	3
Lymph node, mesenteric	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Lymph node, tracheobronchial	Number examined:	5	0	4	5
	Number unremarkable:	5	0	4	5
Mammary gland	Number examined:	5	0	5	4
	Number unremarkable:	5	0	5	4

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Nasal cavity	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	3
Atrophy/degeneration, respiratory epithelium	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Hypertrophy/hyperplasia, mucous cells, respiratory epithelium	1>	0	0	0	1
	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	2
Olfactory bulb	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Pancreas	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Parathyroids	Number examined:	5	0	4	4
	Number unremarkable:	5	0	4	4

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Pituitary	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Prostate	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	2	0
Atrophy	1>	0	0	2	1
	2>	0	0	1	3
	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	3	5
Rectum	Number examined:	5	0	5	4
	Number unremarkable:	5	0	5	4

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Salivary gland, parotid	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	3	2	4	1
Atrophy, acinar cells	1>	0	0	0	1
	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	3
Focus, hypertrophic, basophilic	1>	0	2	0	0
	2>	1	1	1	1
	3>	1	0	0	0
	Total Finding Incidence	2	3	1	1
Necrosis, acinar cells	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Salivary gland, sublingual	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	4
Atrophy, acinar cells	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Salivary glands, submandibular	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	4	2
Atrophy, acinar cells	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	2

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Salivary glands, submandibular	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	4	2
Secretory depletion, granular duct	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	0	1
	4>	0	0	1	1
	Total Finding Incidence	0	0	1	3
Sciatic nerve	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Seminal vesicles	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	3	0
Atrophy	1>	0	0	1	0
	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	1	1
	4>	0	0	0	3
	Total Finding Incidence	0	0	2	5
Skeletal muscle	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Skin	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Spinal cords	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Spleen	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	0
Atrophy	1>	0	0	0	2
	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	0	1
	4>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Sternum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Stifle joint	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Stomach	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	1	0	0	0
Trachea	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Urinary bladder	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Adrenals	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	0
Hypertrophy, cortical	1>	0	0	0	1
	2>	0	0	0	2
	3>	0	0	0	2
	Total Finding Incidence	0	0	0	5
Aorta	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Bone marrow	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Brain	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Cecum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Colon	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Duodenum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Esophagus	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Femur	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Heart	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	3
Chronic inflammation, myocardium	2>	0	0	0	2
	Total Finding Incidence	0	0	0	2
Ileum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Jejunum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Kidneys	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	4	4
Dilation, tubular, cortical and medullary	1>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Mineralization, corticomedullary junction	1>	0	0	1	0
	Total Finding Incidence	0	0	1	0
Larynx	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	0	0	0
Erosion/ulceration, epithelium	1>	0	2	1	2
	2>	0	3	2	1
	3>	0	0	1	0
	4>	0	0	1	2
	Total Finding Incidence	0	5	5	5
Granulomatous inflammation with crystals, lamina propria	1>	0	3	0	0
	2>	0	0	2	1
	3>	0	1	2	0
	4>	0	0	1	0
	Total Finding Incidence	0	4	5	1
Inflammation, lamina propria	1>	0	0	0	1
	2>	0	0	0	2
	4>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	4

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Larynx	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	0	0	0
Squamous metaplasia, epithelium	1>	0	4	1	0
	2>	0	1	2	1
	3>	0	0	2	1
	4>	0	0	0	3
	Total Finding Incidence	0	5	5	5
Liver	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	3
Atrophy	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Infiltration, mononuclear cell	1>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Lung	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	4
Hemoglobin crystal, alveolar lumen	1>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Lymph node, mesenteric	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Lymph node, tracheobronchial	Number examined:	5	0	4	5
	Number unremarkable:	5	0	4	4
Erythrocytosis, sinus	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Mammary gland	Number examined:	5	0	4	5
	Number unremarkable:	5	0	4	5
Nasal cavity	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	1	3
Atrophy/degeneration, respiratory epithelium	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Hypertrophy/hyperplasia, mucous cells, respiratory epithelium	1>	0	0	4	1
	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	4	2
Olfactory bulb	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Ovaries	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	4
Atrophy	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Pancreas	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Parathyroids	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Pituitary	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Rectum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Salivary gland, parotid	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	4	5	5	3
Atrophy, acinar cells	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	2
Focus, hypertrophic, basophilic	1>	1	0	0	0
	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	1	0	0	1
Necrosis, acinar cells	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Salivary gland, sublingual	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Salivary glands, submandibular	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	2
Secretory depletion, granular duct	4>	0	0	0	3
	Total Finding Incidence	0	0	0	3
Sciatic nerve	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Skeletal muscle	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Skin	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Spinal cords	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Spleen	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	0
Atrophy	1>	0	0	0	1
	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	0	1
	4>	0	0	0	2
	Total Finding Incidence	0	0	0	5
Sternum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Sternum	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Stifle joint	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Stomach	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Teeth	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Thymus	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	1
Atrophy	2>	0	0	0	1
	3>	0	0	0	1
	4>	0	0	0	2
	Total Finding Incidence	0	0	0	4
Thyroids	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	4	0	4	5
Trachea	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5
Urinary bladder	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	3	0	0	0
Uterus	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	3
Atrophy	1>	0	0	0	1
	3>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	2
Vagina	Number examined:	5	0	5	5
	Number unremarkable:	5	0	5	3
Mucification, epithelium	2>	0	0	0	1
	4>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	2

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

참 여 진

시 험 기 관 : 산업안전보건연구원 산업화학연구실

시험책임자 : 김 용 순 (연구위원, 흡입독성연구센터)

시 험 물 질 : 이 도 연 (연구원, 흡입독성연구센터)

동 물 관 리 : 서 동 석 (연구위원, 흡입독성연구센터)

흡 입 노 출 : 조 지 민 (연구원, 흡입독성연구센터)

병리책임자 : 이 용 훈 (연구위원, 흡입독성연구센터)

자 료 보 관 : 이 권 섭 (연구위원, 흡입독성연구센터)

시 험 기 간

2018. 10. 01. ~ 2019. 06. 24.

본 시험보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며, 우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

산업안전보건연구원장

**F344 랫드를 이용한 Barium nitrate의
28일(아급성) 반복흡입독성시험**

2019-연구원-593

발 행 일 : 2019년 09월 27일

발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 고재철

시험책임자 : 김용순

발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주 소 : (34122)대전광역시 유성구 엑스포로339번길 30

전 화 : (042)869-8524

F A X : (042)869-8691

Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>
