



2019년  
시험보고서

# B6C3F1 마우스를 이용한 1,2-Dichlorobenzene의 90일(아만성) 반복흡입독성시험

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



## 요 약 문

본 시험은 암수 마우스를 이용하여 1,2-Dichlorobenzene의 90일 반복흡입 노출 시 나타나는 독성을 확인하여 유해성·위험성 평가 자료로 활용하고, 발암성 시험의 용량설정을 위한 기초자료 확보를 위하여 수행하였다.

시험은 대조군, T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)로 구성하였으며, 군당 암·수 각 10마리씩 총 80마리를 사용하였다. 시험물질 노출은 1일 6시간, 주 5일, 13주간 실시하였으며, 노출 기간 중 실험동물은 전신노출형 흡입챔버에서 노출 및 일반사육을 실시하였으며, 가이드라인에서 제시하는 사육환경 조건의 범위를 유지하였다.

시험물질 발생 개시 후 T1(30 ppm), T2(60 ppm), T3(120 ppm) 각각 28.5분, 30.3분 및 30.9분 후 흡입챔버 내에서 목표농도의 95%에 도달하였다. 시험물질의 노출 농도는 시험기간 중 챔버 내 T1(30 ppm), T2(60 ppm), T3(120 ppm) 각각  $30.04 \pm 1.06$  ppm,  $59.88 \pm 1.92$  ppm,  $122.79 \pm 13.68$  ppm으로 확인되었다.

시험기간 동안 사망동물 및 시험물질의 영향으로 판단되는 일반증상은 관찰되지 않았다. 암수 시험물질 노출군에서 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 유의한 체중감소 및 감소 경향이 관찰되었고, 사료섭취량 변화는 시험물질과 직접적인 변화로 판단되지 않았다.

장기중량 변화, 혈액 및 혈액생화학적 검사 결과, 시험물질에 의한 독성 영향으로 판단되는 결과는 확인되지 않았다.

조직병리학적 검사 결과, 수컷 T3(120 ppm)의 간에서 관찰된 이영양성 무기질침착은 시험물질의 영향으로 판단되며, 수컷 T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)의 비강에서 관찰된 호산성 소구, 기저세포 증생 및 호흡상피 화생과 암컷 T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 관찰된 위축, 분비샘 확장, 호산성 소구, 기저세포 증생 및 호흡상피 화생(T3 제외)은 시험물질에 의한 지속적인 자극에 따른 진행성 병변으로 판단되었다.

이상의 결과 1,2-Dichlorobenzene의 NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)은 30 ppm 미만으로 제안될 수 있다.

**중심단어 : 1,2-Dichlorobenzene, 흡입독성, NOAEL**

## 차 례

|                    |           |
|--------------------|-----------|
| <b>요약문</b>         | <b>2</b>  |
| <b>I. 서론</b>       | <b>7</b>  |
| 1. 시험배경            | 7         |
| 2. 시험목적            | 7         |
| <b>II. 시험방법</b>    | <b>8</b>  |
| 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 | 12        |
| 12. 자료 분석          | 14        |
| <b>III. 시험결과</b>   | <b>15</b> |
| 1. 흡입챔버 내 환경       | 15        |
| 2. 시험물질 농도         | 15        |
| 3. 일반증상 관찰         | 15        |
| 4. 체중 측정           | 15        |
| 5. 사료섭취량 측정        | 16        |

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| 6. 부검 및 육안적 관찰 .....         | 16         |
| 7. 장기중량 .....                | 16         |
| 8. 혈액학적 검사 .....             | 17         |
| 9. 혈액생화학적 검사 .....           | 17         |
| 10. 조직병리학적 검사 .....          | 18         |
| <br><b>IV. 고찰 및 결론 .....</b> | <b>20</b>  |
| <br><b>참고문헌 .....</b>        | <b>22</b>  |
| <br><b>부록 .....</b>          | <b>T-1</b> |

## 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-10 |
| 부록 6. Group Summary of Gross Findings .....                       | T-12 |
| 부록 7. Group Summary of Organ Weights .....                        | T-36 |
| 부록 8. Group Summary of Hematology Data .....                      | T-42 |
| 부록 9. Group Summary of Coagulation Data .....                     | T-48 |
| 부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data .....             | T-50 |
| 부록 11. Group Summary of Histopathological Findings .....          | T-54 |

## I. 서론

### 1. 시험배경

1,2-Dichlorobenzene(CAS No. 95-50-1)은 o-Dichlorobenzene (ortho-Dichlorobenzene), o-Chlorophenyl chloride, o-Dichlorobenzol 으로도 불리는 유기 화합물로 물에는 잘 녹지 않지만 대부분의 유기 용매와는 잘 섞일 수 있다. 무색 액체로 끓는 점 180 °C, 녹는 점은 -16.7 °C 이며 기분 좋은 방향성 냄새가 있는 것으로 알려져 있다. 3,4-디클로로 아닐린 제초제 전구체로 많이 사용되며 왁스, 수지, 타르, 고무, 오일 및 아스팔트 용제에도 널리 사용되는 산업화학물질이다. 작업장 허용노출기준으로 고용노동부에서는 시간가중평균(Time-Weighted Average, TWA)을 25 ppm 으로 규정하고 있고, 미국 산업안전보건연구소(NIOSH, The National Institute for Occupational Safety and Health)에서는 권장 노출 한도(Recommended exposure limit, REL)를 50 ppm 으로 규정하고 있다. 하지만, 노동자 건강보호를 위한 유해성·위험성 평가 흡입독성 자료, 특히 저농도 장기간 흡입 노출에 의한 발암성 연구결과는 없기 때문에 이에 대한 연구결과가 필요하다.

### 2. 시험목적

암수 마우스(B6C3F1)를 이용하여 1,2-Dichlorobenzene을 90일 반복흡입 노출 시 나타나는 독성을 확인하고 발암성시험의 노출 농도를 설정하기 위한 기초자료를 확보하기 위하여 실시하였다.

## II. 시험방법

### 1. 시험물질 및 대조물질

본 시험에 사용된 시험물질인 1,2-Dichlorobenzene은 무색투명 액체로 99.85% 또는 100% 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 가스발생기(Liquid vapor generator, LVG-04-A, HCT Co., Korea)의 시료용기에 넣고 청정공기를 주입하여 증기를 발생시켰다. 발생한 시험물질 증기는 흡입챔버 입구에서 청정공기와 혼합하여 최종적으로 실험동물에 노출시켰다.

#### 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

챔버 내 시험물질의 농도는 호흡기 근처까지 연결된 샘플링장치를 통하여 가스크로마토그래피(Gas chromatography, TRACE1310, Thermo Scientific, USA)로 분석하였다. 분석은 노출기간 중 최소 3회 이상 측정하였다.

### 3. 챔버 및 챔버 내 환경

시험에 사용한 흡입챔버는 전신노출흡입챔버(0.6m<sup>3</sup>)로 챔버 내 환경조건은 온도 22±3℃, 상대습도 50±20 %, 차압 -40 pascal 이하, 환기회수 10~15회/시간, 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        | 마우스(특정병원체부재 (SPF; Specific Pathogen Free))                                                                                        |
| 계통/아계통   | B6C3F1/Slc                                                                                                                        |
| 입수동물수    | 88리(수컷 44마리, 암컷 44마리)                                                                                                             |
| 투여동물수    | 80마리(수컷 40마리, 암컷 40마리)                                                                                                            |
| 입수시 주령   | 약 6주령                                                                                                                             |
| 투여개시시 주령 | 약 7주령                                                                                                                             |
| 체중범위     | 첫 노출 시 동물의 체중 범위:<br>- 수컷 : 22.80 g ~ 27.47 g<br>- 암컷 : 17.27 g ~ 21.61 g                                                         |
| 공급원      | 중앙실험동물<br>06762 서울특별시 서초구 바우뒤편로7길 7 건빌딩 5층<br>생산원 : SLC, Japan (3371-8 Kotoh-cho, Hamamatsu, Shizuoka Prefecture 431-1103, Japan) |
| 개체식별     | Color marking, Tail tattoo, Cage card                                                                                             |
| 순화기간     | 9일                                                                                                                                |

#### 6. 동물실 및 사육관리

검역 및 순화기간 동안에는 3마리 이하로 폴리선폰케이지(W200 x L260 x H150 mm)에서 사육하고 노출기간에는 1마리씩 2열 12연식 철망케이지(W220 x L600 x H150 mm)에 수용하여 사육하였다. 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 (ppm) | No. of Animals | Animal ID |         |
|---------|------------|----------------|-----------|---------|
|         |            |                | Male      | Female  |
| Control | 0          | 20             | 001~010   | 041~050 |
| T1      | 30         | 20             | 011~020   | 051~060 |
| T2      | 60         | 20             | 021~030   | 061~070 |
| T3      | 120        | 20             | 031~040   | 071~080 |

## 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 실시하였다. 시험물질 노출기간 중에는 주 2회 측정하였으나, 첫 4주 동안 유의한 체중변화가 확인되지 않아 7주차부터 주 1회 실시하였다.

## 9.3. 사료섭취량 측정

측정일에 동물별로 정량을 칭량하여, 개체당 일일 평균 섭취량(g/animal/day)으로 산출하였다. 사료섭취량은 노출기간 중 주 1회 실시하였다.

## 10. 임상병리

### 10.1. 검체 채취

계획 도살되는 모든 동물을 대상으로 부검 전 약 3시간 절식(음수는 자유급수)을 실시한 후 부검 시 isoflurane으로 마취하고 복대동맥에서 혈액을 채취하였다.

### 10.2. 혈액학적 검사

계획 도살되는 모든 동물에 대하여 후대정맥에서 약 0.5~1 mL의 혈액을 채혈하였다. 채혈한 혈액 중 약 0.2~0.5 mL을 항응고제(EDTA-2K)가 함유된 튜브에 넣은 후 혈구분석기(ADVIA 2120i, SIEMENS, Germany)로 분석하였다.

| Hematology Parameters                                                      |                                               |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 백혈구 (Leucocyte, WBC) <sup>a</sup>                                          | 혈소판수(Platelet count, PLT) <sup>a</sup>        |
| 적혈구수(Erythrocyte count, RBC) <sup>a</sup>                                  | 망상적혈구(Reticulocyte count, RET) <sup>a,c</sup> |
| 혈색소량(Hemoglobin, HGB) <sup>a</sup>                                         | WBC differential count <sup>a,d</sup>         |
| 헤마토크리트치(Hematocrit, HCT) <sup>a</sup>                                      |                                               |
| 평균적혈구용적(Mean corpuscular volume, MCV) <sup>a</sup>                         |                                               |
| 평균적혈구헤모글로빈량(Mean corpuscular hemoglobin, MCH) <sup>a</sup>                 |                                               |
| 평균적혈구헤모글로빈농도(Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) <sup>a</sup> |                                               |

<sup>a</sup> Measured by using an ADVIA2120i hematology analyzer (Siemens, Germany).

<sup>b</sup> Measured by using an ELITE coagulation analyzer (Instrumentation Laboratory, USA).

<sup>c</sup> Absolute (RETA) and relative (RET%) counts.

<sup>d</sup> 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.

### 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. 양측성 장기는 함께 측정하였다.

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

<sup>a</sup> Male only.

<sup>b</sup> Female only.

#### 11.4. 조직고정

각각의 동물에 대하여 아래의 조직을 적출하여 10% 중성완충포르말린액에 고정하였다. 단, 안구(시신경 포함) 및 고환은 Davidson's 액에 약 24~48시간 고정 후 수세하여 10% 중성완충포르말린액으로 교환하였다. 폐, 위장관 및 방광은 포르말린을 주입하여 고정하였다.

| Tissue Preserved               |                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| Abnormal lesions(육안적 병변)       | Parathyroids(부갑상선) <sup>d</sup>     |
| Adrenals (부신)                  | Pituitary(뇌하수체)                     |
| Animal ID(개체번호) <sup>c</sup>   | Prostate(전립선) <sup>a</sup>          |
| Aorta(대동맥)                     | Rectum(직장)                          |
| Bone marrow(골수)                | Salivary glands, submandibular(악하선) |
| Brain(뇌)                       | Olfactory bulb (후각망울)               |
| Cecum(맹장)                      | Salivary glands, sublingual(설하선)    |
| Colon(결장)                      | Salivary glands, parotid(이하선)       |
| Duodenum(십이지장)                 | Sciatic nerve(좌골신경)                 |
| Epididymides(부고환) <sup>a</sup> | Seminal vesicles(정낭) <sup>a</sup>   |
| Esophagus(식도)                  | Skeletal muscle(골격근)                |
| Eyes(안구)                       | Skin(피부)                            |
| Femur(대퇴골)                     | Spinal cords(척수)                    |
| Harderian glands(하더선)          | Spleen(비장)                          |
| Heart(심장)                      | Sternum(흉골)                         |

|                                            |                                      |
|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| Ileum(회장)                                  | Stifle joint(슬관절)                    |
| Jejunum(공장)                                | Stomach(위)                           |
| Kidneys(신장)                                | Teeth(치아)                            |
| Larynx(후두)                                 | Testes(고환) <sup>a</sup>              |
| Liver(간)                                   | Thymus(흉선)                           |
| Lung(폐)                                    | Thyroids(갑상선)                        |
| Lymph node, tracheobronchial<br>(기관기관지림프절) | Trachea(기관)                          |
| Lymph node, mesenteric(장간막림프절)             | Urinary bladder(방광)                  |
| Mammary gland(유선)                          | Uterus(자궁) <sup>b</sup>              |
| Nasal cavity(비강)                           | Vagina(질) <sup>b</sup>               |
| Ovaries(난소) <sup>b</sup>                   | Gall bladder(담낭)                     |
| Pancreas(췌장)                               | Coagulating glands(응고선) <sup>a</sup> |

<sup>a</sup> Male only.

<sup>b</sup> Female only.

<sup>c</sup> Collected but not prepared for histopathology.

<sup>d</sup> Examined only if present in the routine section.

## 11.5. 조직병리학적 검사

대조군과 T3(120 ppm) 의 모든 동물 및 육안적 병변에 대하여 조직표본을 만들고 hematoxylin & eosin 염색 후 조직병리학적 검사를 실시하였다. 또한 시험 물질에 의한 병변으로 의심되어, 추가적으로 암수 T1(30 ppm) 및 T2(60 ppm)의 간과 비강에 대해서 조직표본을 제작한 후 조직병리학적 검사를 실시하였다.

## 12. 자료 분석

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

### Ⅲ. 시험결과

#### 1. 흡입챔버 내 환경

시험기간 중 흡입챔버 내 사육환경은 대조군, T1(30 ppm), T2(60 ppm), T3(120 ppm) 각각 온도  $22.34 \pm 0.16^{\circ}\text{C}$ ,  $22.45 \pm 0.18^{\circ}\text{C}$ ,  $22.77 \pm 0.16^{\circ}\text{C}$ ,  $22.45 \pm 0.19^{\circ}\text{C}$ , 상대습도  $52.78 \pm 3.36\%$ ,  $51.98 \pm 2.93\%$ ,  $53.51 \pm 3.84\%$ ,  $52.35 \pm 3.00\%$ , 환기회수  $14.96 \pm 0.05$ 회,  $14.99 \pm 0.07$ 회,  $14.95 \pm 0.05$ 회,  $14.92 \pm 0.24$ 회, 산소농도  $20.98 \pm 0.10\%$ ,  $21.01 \pm 0.11\%$ ,  $21.89 \pm 0.52\%$ ,  $21.12 \pm 0.12\%$  이었다. 또한, 시험물질의 누출로 인한 작업자의 건강을 보호하기 위하여 흡입챔버 내 환경은 -40파스칼 이하 수준으로 관리하였다.

#### 2. 시험물질 농도

대조군, T1(30 ppm), T2(60 ppm), T3(120 ppm) 시험군의 실제농도는 각각  $0.38 \pm 0.04$  ppm,  $30.24 \pm 1.09$  ppm,  $60.17 \pm 1.89$  ppm,  $122.98 \pm 13.66$  ppm으로 유지되었다.

#### 3. 일반증상 관찰

시험기간 중 사망동물은 관찰되지 않았다. 암수 모든 시험군에서 노출 53일부터 노출종료 시 까지 탈모(loss of fur)가 각각 1~3례 관찰되었다. 그 외 특이한 일반증상은 관찰되지 않았다.

#### 4. 체중 측정

수컷 T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 노출 4일에 유의한( $p < 0.05$  또는  $p < 0.01$ ) 체중감소가 관찰되었다. 수컷 T1(30 ppm) 및 T2(60 ppm)에서 노출 18일, 25일, 32일부터 90일까지 유의한( $p < 0.05$  또는  $p < 0.01$ ) 체중감소가 관찰되었으며, T2(60 ppm)에서 노출 29일에 유의한( $p < 0.01$ ) 체중감소가 관찰되었다. 또한, 수컷 T3(120 ppm)에서 노출 64일, 78일부터 90일까지 유의한( $p < 0.05$  또는  $p < 0.01$ ) 체중감소가 관찰되었다. 암컷에서는 T1(30 ppm) 및 T2(60 ppm)에서 노출 50일, 64일, 78일부터 90일까지 유의한( $p < 0.05$  또는  $p < 0.01$ ) 체중감소가 관찰

되었고, T3(120 ppm)에서는 노출 85일에 유의한( $p<0.01$ ) 체중감소가 관찰되었다.

## 5. 사료섭취량 측정

수컷 T1(30 ppm)에서 노출 14일에 유의한( $p<0.01$ ) 감소가 관찰되었고, 수컷 T2(60 ppm)에서 노출 56일에 유의한( $p<0.01$ ) 감소가 관찰되었다. 암컷에서는 T1(30 ppm)에서 노출 49일, 56일, 70일 및 84일에 유의한( $p<0.05$  또는  $p<0.01$  또는  $p<0.001$ ) 감소가 관찰되었고, 암컷 T2(60 ppm)에서 노출 35일, 42일, 49일, 56일 및 84일에 유의한( $p<0.05$  또는  $p<0.01$  또는  $p<0.001$ ) 감소가 관찰되었다.

## 6. 부검 및 육안적 관찰

수컷 T3(120 ppm)의 간에서 반점(spot)이 4례(개체번호 036, 037, 038, 040)가 관찰되었다. 대조군의 정낭에서 낭(cyst)이 1례(개체번호 010) 관찰되었으며, 대조군, T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)의 피부에서 탈모(Hair loss)가 각 4례(개체번호 002, 004, 006, 007), 3례(개체번호 013, 014, 017), 4례(개체번호 021, 022, 023, 030) 및 1례(개체번호 032) 관찰되었다.

암컷 T1(30 ppm)의 간에서 크기증가(Increased size)가 1례(개체번호 052) 관찰되었고, T2(60 ppm)의 난소에서 변색(Discoloration)이 1례(개체번호 063) 관찰되었으며, 대조군, T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)의 피부에서 탈모가 각 4례(개체번호 043, 044, 047, 048), 1례(개체번호 052), 1례(개체번호 070), 5례(개체번호 072, 073, 076, 078, 080) 관찰되었고, T1(30 ppm)의 흉선에서 크기감소(Decreased size)가 1례(개체번호 052) 관찰되었다.

## 7. 장기중량

절대장기중량 측정 결과, 수컷 대조군에 비해 수컷의 T1(30 ppm), T3(120 ppm)에서 심장 무게가 유의적으로 감소하였고( $P<0.05$ ), T1(30 ppm), T2(60 ppm)에서 간 무게가 유의적으로 감소하였으며( $P<0.05$ ), T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 비장 무게가 유의적으로 감소하였다( $P<0.01$ ). 암컷 대조군에 비해 암컷의 T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 뇌 무게가 유의적으로 감소하였고( $P<0.01$ ), T1(30 ppm) 및 T2(60 ppm)에서 심장 무게가 유의적으로 감소하였으며( $P<0.05$ ), T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 비장 무게가 유의하게 감소하였다( $P<0.01$ ).

상대장기중량 측정 결과, 수컷 대조군에 비해 수컷의 T1(30 ppm) 및 T2(60 ppm)에서 뇌 무게가 유의적으로 증가하였고(T1 :  $P<0.01$ , T2 :  $P<0.05$ ), T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 부고환 무게가 유의적으로 증가하였으며(T1 :  $P<0.01$ ; T2, T3 :  $P<0.05$ ), T1(30 ppm)에서 폐 무게가 유의적으로 증가하였고( $P<0.05$ ), T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 비장 무게가 유의적으로 감소하였으며(T1, T2 :  $P<0.01$ ; T3 :  $P<0.05$ ), T1(30 ppm) 및 T2(60 ppm)에서 고환 무게가 유의적으로 증가하였다(T1 :  $P<0.01$ ; T2 :  $P<0.05$ ). 암컷 대조군에 비해 암컷의 T3(120 ppm)에서 뇌 무게가 유의적으로 감소하였고( $P<0.05$ ), T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 비장 무게가 유의적으로 감소하였다( $P<0.01$ ). 다른 항목에 대해 대조군과 시험물질 노출군간 유의적인 변화는 관찰되지 않았다.

## 8. 혈액학적 검사

수컷 대조군에 비해 수컷의 T1(30 ppm)에서 상대호중구(NEU%)와 상대호산구(EOS%) 수치가 유의적으로 증가하였고( $P<0.05$ ), 상대림프구(LYM%) 수치가 유의적으로 감소하였다( $P<0.01$ ). T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 상대망상적혈구(RET%) 및 절대망상적혈구(RETa) 수치가 유의적으로 감소하였다( $P<0.01$ ).

암컷 대조군에 비해 암컷의 T3(120 ppm)에서 혈소판(PLT) 수치가 유의적으로 증가하였고( $P<0.05$ ), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 상대호중구(NEU%) 수치가 유의적으로 증가하였다( $P<0.05$ ). T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 상대림프구 수치가 유의적으로 감소하였다(T1, T3 :  $P<0.05$ ; T2 :  $P<0.01$ ). T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 상대망상적혈구 및 절대망상적혈구 수치가 유의적으로 감소하였다(T1, T3 :  $P<0.01$ ; T2 :  $P<0.05$ ). 다른 항목에 대해 대조군과 시험물질 노출군간 유의적인 변화는 관찰되지 않았다.

## 9. 혈액생화학적 검사

수컷 대조군에 비해 수컷의 T3(120 ppm)에서 트리글리세라이드(TG) 수치가 유의적으로 증가하였고( $P<0.05$ ), T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 알칼라인 포스파타제(ALP)가 유의적으로 증가하였다( $P<0.01$ ). 암컷 대조군에 비해 암컷 T3(120 ppm)에서 나트륨(Na) 수치가 유의하게 증가하였다( $P<0.05$ ). 다른 항목에 대해 대조군과 시험물질 노출군간 유의적인 변화는 관찰되지 않았다.

## 10. 조직병리학적 검사

수컷 대조군의 부신에서 매우 약한(Minimal) 정도의 피막하세포증생(Hyperplasia, subcapsular cell)이 2레 관찰되었고, 담낭에서 약한(Mild) 정도의 부종(Edema)이 1레 관찰되었다. 간, 폐, 이하선 및 악하선에서 매우 약한 정도의 단핵구 침윤(Infiltration, mononuclear cell)이 각 1레, 2레, 1레 및 3레 관찰되었고, 정낭에서 중간(Moderate) 정도의 염증(Inflammation, mixed)이 1레 관찰되었다. 피부에서 매우 심한(Severe) 정도의 탈모(Alopecia)가 4레 관찰되었다. T1(30 ppm)의 비강에서 매우 약한 및 약한 정도의 호산성 소구(Eosinophilic globules)가 각 7레 및 3레 관찰되었고 매우 약한, 약한, 중간 및 심한(Marked) 정도의 기저세포 증생(Hyperplasia, basal cell)이 각 1레, 2레, 4레 및 3레 관찰되었으며, 약한, 중간 및 심한 정도의 호흡상피 화생(Respiratory metaplasia)이 각 3레, 5레 및 2레 관찰되었다. 피부에서 매우 심한 정도의 탈모가 3레 관찰되었다. T2(60 ppm)의 간에서 매우 약한 정도의 단핵구 침윤이 1레 관찰되었고, 비강에서 매우 약한, 약한, 중간 및 심한 정도의 호산성 소구가 각 2레, 3레, 3레 및 2레 관찰되었으며, 매우 약한, 약한 및 중간 정도의 기저세포 증생이 각 3레, 2레 및 5레 관찰되었고, 매우 약한, 약한 및 중간 정도의 호흡상피 화생이 각 6레, 2레 및 2레 관찰되었다. 피부에서 매우 심한 정도의 탈모가 4레 관찰되었다. T3(120 ppm)의 부신에서 매우 약한 및 약한 정도의 피막하세포 증생이 각 2레 및 1레 관찰되었고, 담낭에서 매우 약한 정도의 부종이 1레 관찰되었다. 간에서 매우 약한, 약한 및 중간 정도의 이영양성 무기질침착(Mineralization, dystrophic)이 각 3레, 3레 및 3레 관찰되었고, 매우 약한 정도의 괴사(Necrosis)가 1레 관찰되었으며, 매우 약한 및 약한 정도의 색소침착(Pigmentation)이 각 8레 및 1레 관찰되었다. 폐 및 악하선에서 매우 약한 정도의 단핵구 침윤이 각 2레 및 1레 관찰되었고, 비강에서 약한 및 심한 정도의 위축(Atrophy)이 각 1레 관찰되었으며, 매우 약한, 약한, 중간 및 심한 정도의 호산성 소구가 각 2레, 5레, 1레 및 2레 관찰되었고, 매우 약한, 약한, 중간 및 심한 정도의 기저세포 증생이 각 3레, 3레, 3레 및 1레 관찰되었으며, 약한 정도의 호흡상피 화생이 1레 관찰되었다. 피부에서 매우 심한 정도의 탈모가 1레 관찰되었다.

암컷 대조군의 부신에서 매우 약한 및 약한 정도의 피막하세포 증생이 각 2레 및 7레 관찰되었고, 간에서 매우 약한 정도의 단핵구 침윤이 4레 관찰되었다. 폐에서 매우 약한 및 약한 정도의 단핵구 침윤이 각 3레 관찰되었고, 췌장 및 악하선에서 매우 약한 정도의 단핵구 침윤이 각 2레 관찰되었다. 피부에서 매우 심한 정도의 탈모가 4레 관찰되었다. T1(30 ppm)의 간에서 매우 약한 정도의 단

핵구 침윤이 1레 관찰되었고, 비강에서 매우 약한, 약한 및 중간 정도의 위축 (Atrophy) 각 2레, 2레 및 1레 관찰되었으며, 약한 및 중간 정도의 분비샘 확장 (Dilatation, glands)이 각 1레 및 4레 관찰되었고, 약한, 중간 및 심한 정도의 호산성 소구가 각 4레, 5레 및 1레 관찰되었으며, 매우약한, 약한, 중간 및 심한 정도의 기저세포 증생이 각 3레, 4레, 2레 및 1레 관찰되었고, 매우 약한, 약한, 중간 및 심한 정도의 호흡상피 화생이 각 1레, 3레, 4레 및 2레 관찰되었다. 피부에서 매우 심한 정도의 탈모가 1레 관찰되었고, 흉선에서 심한 정도의 위축이 1레 관찰되었다. T2(60 ppm)의 비강에서 매우 약한 및 약한 정도의 위축이 각 1레 및 3레 관찰되었고, 약한 및 중간 정도의 분비샘 확장이 각 4레 및 6레 관찰되었으며, 약한, 중간 및 심한 정도의 호산성 소구가 각 1레, 4레 및 5레 관찰되었고, 매우 약한, 약한 및 중간 정도의 기저세포 증생이 각 3레, 3레 및 2레 관찰되었으며 약한, 중간 및 심한 정도의 호흡상피 화생이 각 5레, 4레 및 1레 관찰되었다. 난소에서 중간 정도의 염증이 1레 관찰되었고, 피부에서 매우 심한 정도의 탈모가 1레 관찰되었다. T3(120 ppm)의 부신에서 매우 약한 및 약한 정도의 피막하세포 증생이 각 2레 및 8레 관찰되었고, 담낭에서 약한 정도의 부종이 1레, 매우 약한 정도의 호중구 침윤(Infiltration, neutrophil)이 1레 관찰되었다. 간에서 매우 약한 정도의 단핵구 침윤이 1레 관찰되었고, 폐에서 매우 약한 및 약한 정도의 단핵구 침윤이 각 1레 및 2레 관찰되었다. 비강에서 매우 약한, 약한 및 중간 정도의 위축이 각 2레, 1레 및 2레 관찰되었고, 약한 정도의 분비샘 확장이 6레 관찰되었으며, 중간 및 심한 정도의 호산성 소구가 각 8레 및 1레 관찰되었고, 매우 약한 및 약한 정도의 기저세포 증생이 각 6레 및 3레 관찰되었다. 악하선에서 약한 정도의 단핵구 침윤이 1레 관찰되었고, 피부에서 매우 심한 정도의 탈모가 5레 관찰되었다.

## IV. 고찰 및 결론

본 시험은 암수 B6C3F1 마우스를 이용하여 1,2-Dichlorobenzene을 90일 반복 흡입 노출 시 나타나는 독성을 확인하여 발암성시험의 노출 농도 설정을 위한 기초 자료로 활용하기 위하여 수행하였다.

노출 기간 중 전신노출 흡입챔버에서 시험동물의 노출 및 사육관리를 실시하였으며, 사육환경은 가이드라인에서 제시하는 기준을 유지하였다.

시험물질의 노출 농도는 시험기간 중 챔버 내 T1(30 ppm), T2(60 ppm), T3(120 ppm) 각각  $30.04 \pm 1.06$  ppm,  $59.95 \pm 1.97$  ppm,  $122.83 \pm 13.67$  ppm으로 목표농도에 도달하여 유지된 것을 확인 하였다.

노출 기간 동안 사망동물은 관찰되지 않았으며, 임상증상 및 부검 육안소견에서 관찰된 탈모는 마우스에서 연령 증가에 따라 빈발하는 소견으로 시험물질과 연관된 변화는 아닌 것으로 판단하였다. 체중측정 결과 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 통계적으로 유의한 감소 및 감소 경향이 관찰되었다. 사료섭취량 측정결과 시험물질에 의한 직접적인 영향으로 판단되는 변화는 확인되지 않았다. 생존 개체의 혈액학적 검사 결과, 수컷 T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)와 암컷 T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 상대망상적혈구 및 절대망상적혈구 수치가 유의적으로 감소하였으나 관련 혈액학적 파라미터 변화 및 장기의 조직병리학적 소견 관찰되지 않아 시험물질에 의한 독성 변화로 판단되지 않았다. 그 외 다른 변화는 관련 파라미터의 변화가 없는 단일 파라미터 또는 단일군의 변화로, 산발적 변화로 여겨진다. 혈액생화학적 검사 결과 트리글리세라이드 및 알칼라인 포스파타제 수치 증가는 관련 파라미터 및 관련 장기의 유의미한 변화가 동반되지 않았기에 시험물질에 의한 독성 변화로 판단되지 않았다. 장기중량 측정 결과 암수 T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 관찰된 비장의 절대 및 상대 장기중량 감소에 대해 조직병리학적 소견은 관찰되지 않았으며, 그 외의 수치 변화는 시험물질 노출과 관련 없는 우발적 또는 산발적 변화로 판단되었다. 부검 육안 소견에서 관찰된 수컷 T3(120 ppm) 간의 반점은 이영양성 무기질 침착과 연관된 것으로 판단되며, 대조군에서 관찰된 정낭의 낭은 염증으로 확인 되었다. 암컷 T1(30 ppm)에서 관찰된 간에서의 크기증가는 연관된 조직병리학적 소견이 관찰되지 않았고, 흉선의 크기감소는 위축으로 판단되었다. 조직병리학적 검사 결과, 수컷 T3(120 ppm)의 간에서 관찰된 이영양성 무기질침착은 괴사 등과 동반되어 나타날 수 있는 변화로 색소 침착 및 괴사 병변과 함께 시

시험물질에 의한 손상과 연관된 것으로 판단되며, 수컷 T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)의 비강에서 관찰된 호산성 소구, 기저세포 증생 및 호흡상피 화생과 암컷 T1(30 ppm), T2(60 ppm) 및 T3(120 ppm)에서 관찰된 위축, 분비샘 확장, 호산성 소구, 기저세포 증생 및 호흡상피 화생(T3 제외)은 시험물질에 의한 지속적인 자극에 따른 진행성 병변으로 판단된다. 이외의 대조군 또는 시험물질 노출군에서 관찰된 소견은 자연발생적 또는 우발적 소견으로 시험물질과 관련이 없는 것으로 판단하였다.

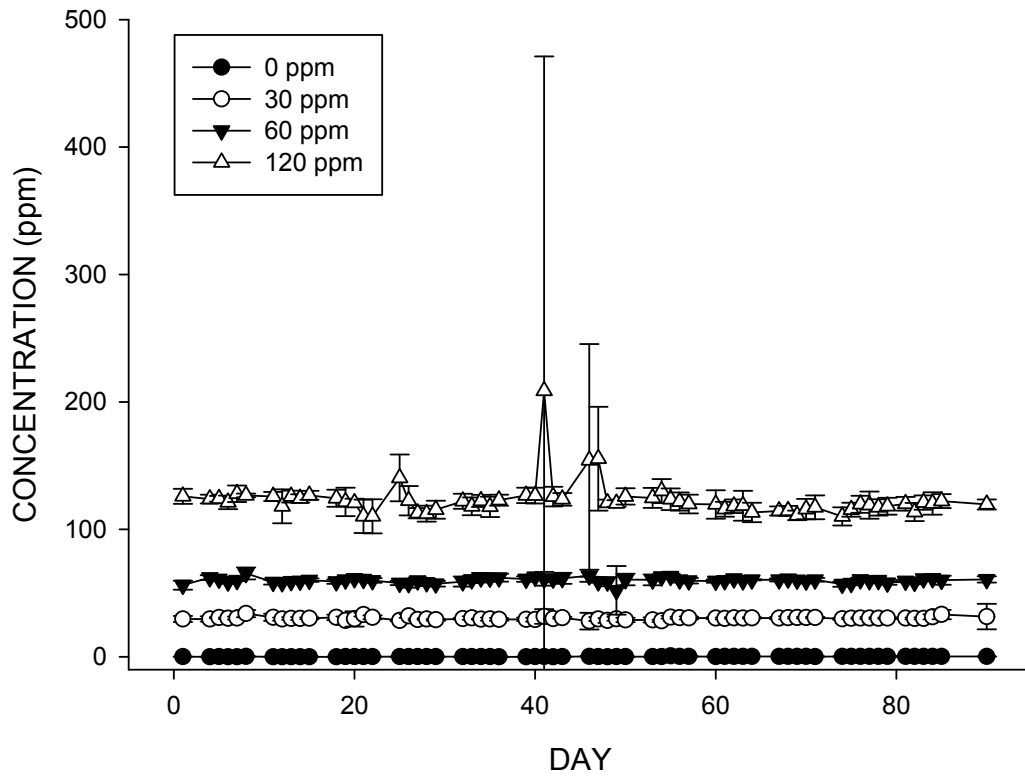
이상의 결과로, 1,2-Dichlorobenzene의 NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)은 30 ppm 미만으로 제안된다.

## 참고문헌

- 1) EPA (2006) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS): Toxicological review of dichlorobenzene
- 2) OECD (2017) OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 413: 90-Day (Subchronic) Inhalation Toxicity Study. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development

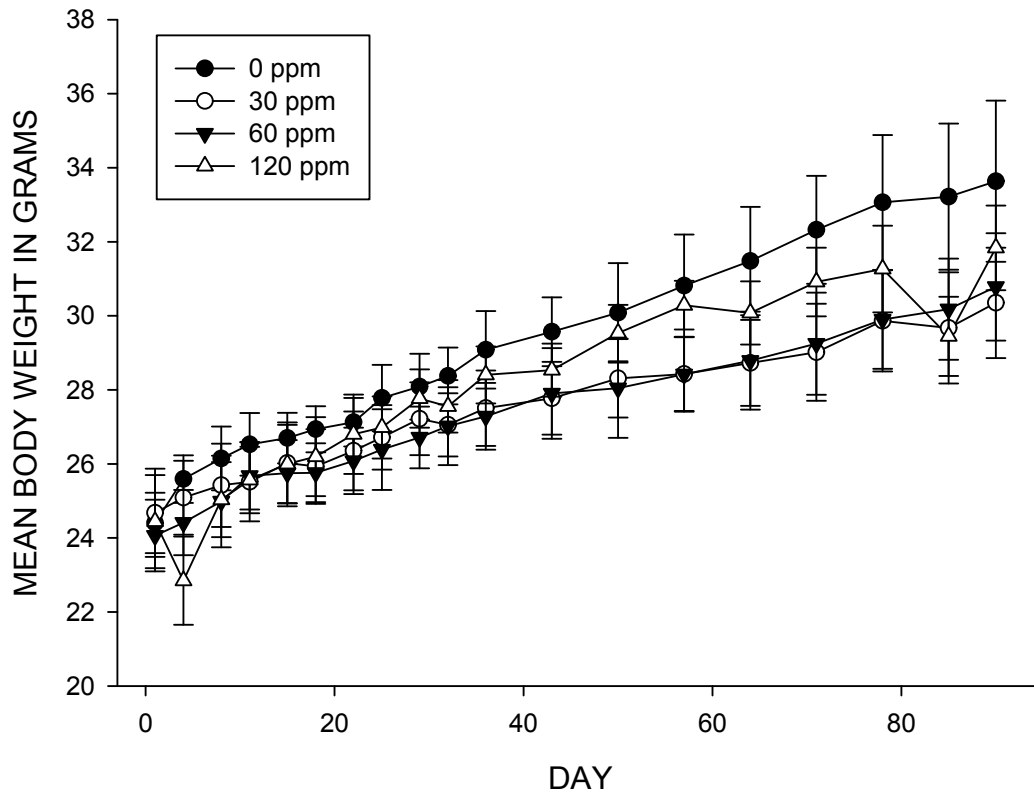
## 그림

[그림 1] 노출기간 중 1,2-Dichlorobenzene의 농도



Error bars indicate standard deviation.

[그림 2] 수컷 평균체중 변화

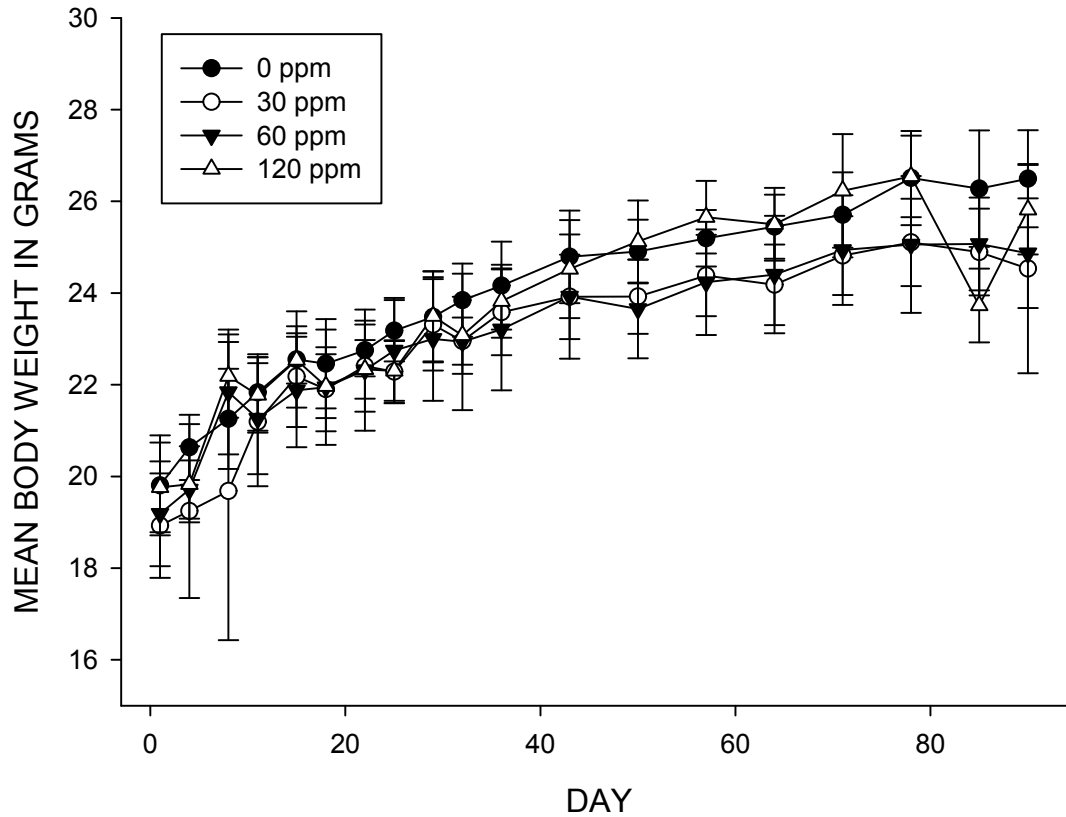


Error bars indicate standard deviation.

Significant at the 0.05 level (18, 25 day in T1(30 ppm); 4, 18 day in T2(60 ppm); 64, 78, 90 day in T3(120 ppm))

Significant at the 0.01 level (32~90 day in T1(30 ppm); 25~90 day in T2(60 ppm); 4, 85 day in T3(120 ppm))

[그림 3] 암컷 평균체중 변화

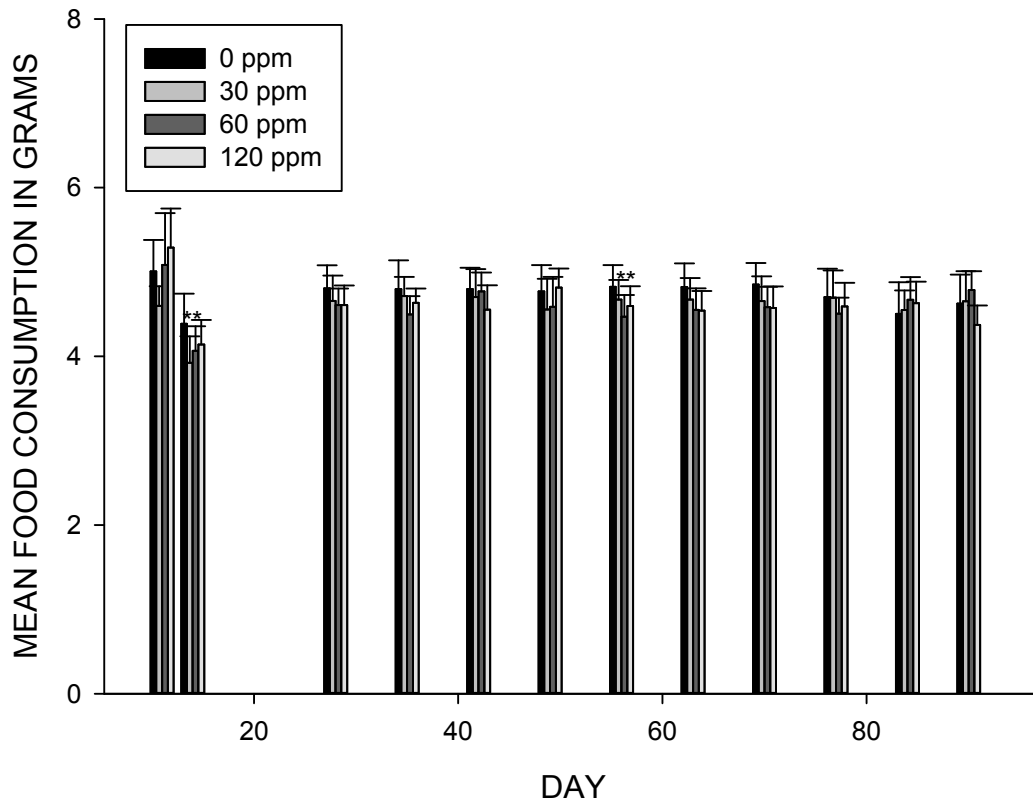


Error bars indicate standard deviation.

Significant at the 0.05 level (50, 64, 78, 85, 90 day in T1(30 ppm); 64, 78, 85, 90 day in T2(60 ppm))

Significant at the 0.01 level (50 day in T2(60 ppm); 85 day in T3(120 ppm))

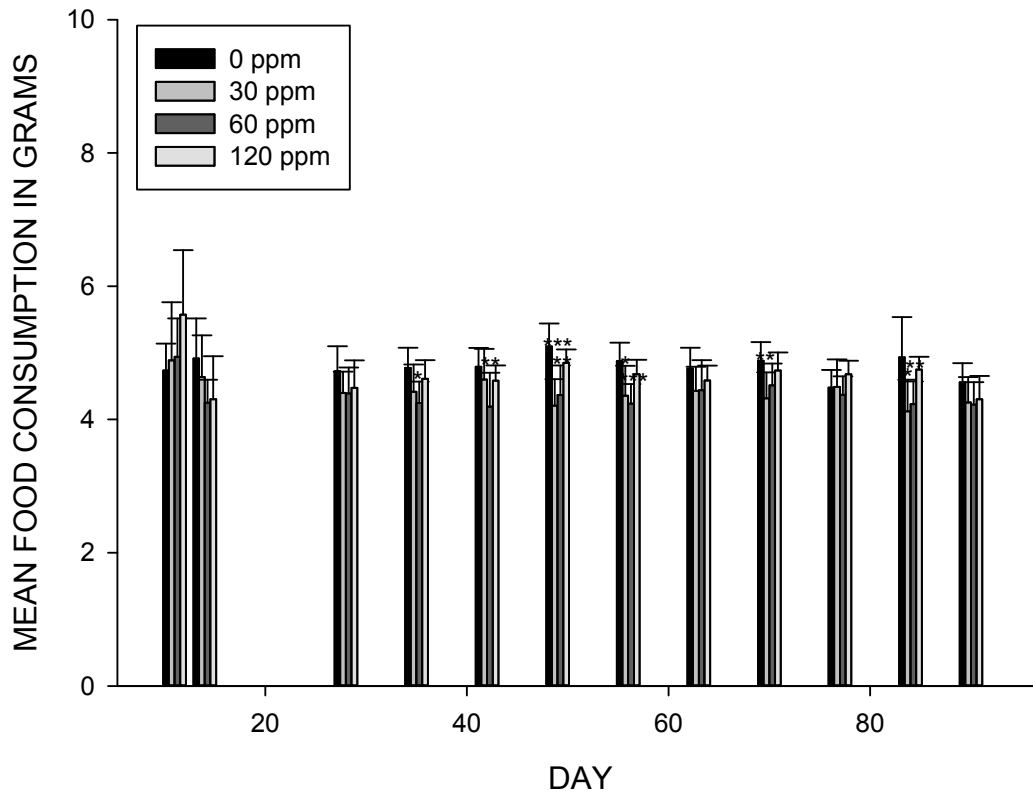
[그림 4] 수컷 평균 사료섭취량 변화



Error bars indicate standard deviation.

\*\* Significant at the 0.01 level (14 day in T1(30 ppm); 56 day in T2(60 ppm))

[그림 5] 암컷 평균 사료섭취량 변화



Error bars indicate standard deviation.

\* Significant at the 0.05 level (56, 84 day in T1(30 ppm); 35 day in T2(60 ppm))

\*\* Significant at the 0.01 level (70 day in T1(30 ppm); 42, 49, 84 day in T2(60 ppm))

\*\*\* Significant at the 0.001 level (49 day in T1(30 ppm); 56 day in T2(60 ppm))

## 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-10 |
| 부록 6. Group Summary of Gross Findings .....                       | T-12 |
| 부록 7. Group Summary of Organ Weights .....                        | T-36 |
| 부록 8. Group Summary of Hematology Data .....                      | T-42 |
| 부록 9. Group Summary of Coagulation Data .....                     | T-48 |
| 부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data .....             | T-50 |
| 부록 11. Group Summary of Histopathological Findings .....          | T-54 |

**부록 1. Environmental Conditions in the Inhalation Chambers**

| Parameter                     | Control       | T1            | T2            | T3            |
|-------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Temperature (°C)              | 22.34 ± 0.16  | 22.45 ± 0.18  | 22.77 ± 0.16  | 22.45 ± 0.19  |
| Relative Humidity (%)         | 52.78 ± 3.36  | 51.98 ± 2.93  | 53.51 ± 3.84  | 52.35 ± 3.00  |
| Oxygen Concentration (%)      | 20.98 ± 0.10  | 21.01 ± 0.11  | 21.89 ± 0.52  | 21.12 ± 0.12  |
| Pressure of the chamber (Pa)  | -59.56 ± 2.30 | -58.83 ± 3.51 | -59.72 ± 2.34 | -58.92 ± 9.42 |
| Number of air change (#/hour) | 14.96 ± 0.05  | 14.99 ± 0.07  | 14.95 ± 0.05  | 14.92 ± 0.24  |

All values are expressed as mean ± SD.

**부록 2. Concentration of Test Material in the Inhalation Chambers**

|                     | Control     | T1           | T2           | T3             |
|---------------------|-------------|--------------|--------------|----------------|
| Concentration (ppm) | 0.38 ± 0.04 | 30.24 ± 1.09 | 60.17 ± 1.89 | 122.98 ± 13.66 |

**부록 3. Summary of Clinical Signs**

| <b>Males</b>              |                           |                    |          |          |          |          |          |          |          |
|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                           |                           | Dosage Group:      |          | Control  |          | T1       |          | T2       |          |
|                           |                           | Number of animals: |          | 10       |          | 10       |          | 10       |          |
|                           |                           | Number Examined:   |          | 10       |          | 10       |          | 10       |          |
| <b>Category</b>           | <b>Observation</b>        | <b>a</b>           | <b>b</b> | <b>a</b> | <b>b</b> | <b>a</b> | <b>b</b> | <b>a</b> | <b>b</b> |
| No abnormalities detected | No abnormalities detected | 10                 | 83.20    | 10       | 83.20    | 10       | 79.30    | 10       | 87.10    |
| Fur, Hair, Coat           | Loss of fur               | 2                  | 39.00    | 2        | 39.00    | 3        | 39.00    | 1        | 39.00    |

Note: a = Number of animals affected

b = Mean number of animal days with clinical sign

**부록 3. Summary of Clinical Signs (Continued)**

| <b>Females</b>            |                           |                    |          |          |          |          |          |          |          |
|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                           |                           | Dosage Group:      |          | Control  |          | T1       |          | T2       |          |
|                           |                           | Number of animals: |          | 10       |          | 10       |          | 10       |          |
|                           |                           | Number Examined:   |          | 10       |          | 10       |          | 10       |          |
| <b>Category</b>           | <b>Observation</b>        | <b>a</b>           | <b>b</b> | <b>a</b> | <b>b</b> | <b>a</b> | <b>b</b> | <b>a</b> | <b>b</b> |
| No abnormalities detected | No abnormalities detected | 10                 | 80.00    | 10       | 88.00    | 10       | 88.00    | 10       | 80.00    |
| Fur, Hair, Coat           | Loss of fur               | 3                  | 40.00    | 1        | 40.00    | 1        | 40.00    | 3        | 40.00    |

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<br>Day: 1 | Day: 4   | Day: 8 | Day: 11 | Day: 15 | Day: 18  | Day: 22 | Day: 25  |
| #<br>Control | (n)   | 10               | 10       | 10     | 10      | 10      | 10       | 10      | 10       |
|              | Means | 24.404           | 25.589   | 26.147 | 26.527  | 26.697  | 26.935   | 27.125  | 27.779   |
|              | Sdevs | 0.8162           | 0.6414   | 0.8604 | 0.8458  | 0.6824  | 0.6246   | 0.6559  | 0.8951   |
| T1           | (n)   | 10               | 10       | 10     | 10      | 10      | 10       | 10      | 10       |
|              | Means | 24.678           | 25.086   | 25.421 | 25.515  | 26.025  | 25.930*D | 26.351  | 26.716*D |
|              | Sdevs | 1.1926           | 0.9991   | 1.1275 | 1.0688  | 1.0929  | 1.0085   | 1.0629  | 0.8724   |
| T2           | (n)   | 10               | 10       | 10     | 10      | 10      | 10       | 10      | 10       |
|              | Means | 24.064           | 24.414*D | 24.985 | 25.679  | 25.747  | 25.760*D | 26.081  | 26.387+D |
|              | Sdevs | 0.9673           | 0.8825   | 1.2381 | 0.9126  | 0.8943  | 0.7962   | 0.8956  | 1.0882   |
| T3           | (n)   | 10               | 10       | 10     | 10      | 10      | 10       | 10      | 10       |
|              | Means | 24.441           | 22.844+D | 25.033 | 25.564  | 25.998  | 26.195   | 26.798  | 26.982   |
|              | Sdevs | 1.2578           | 1.1902   | 1.0137 | 0.8971  | 1.0556  | 1.0680   | 1.0722  | 0.8378   |

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

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

Unit : g

| Males   |       |                   |          |          |          |          |          |          |          |
|---------|-------|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Group   |       | Dosing<br>Day: 29 | Day: 32  | Day: 36  | Day: 43  | Day: 50  | Day: 57  | Day: 64  | Day: 71  |
| #       |       |                   |          |          |          |          |          |          |          |
| Control | (n)   | 10                | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       |
|         | Means | 28.087            | 28.374   | 29.080   | 29.569   | 30.081   | 30.813   | 31.478   | 32.322   |
|         | Sdevs | 0.8884            | 0.7685   | 1.0476   | 0.9273   | 1.3437   | 1.3833   | 1.4641   | 1.4588   |
| T1      | (n)   | 10                | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       |
|         | Means | 27.218            | 27.054+D | 27.504+D | 27.773+D | 28.310+D | 28.425+D | 28.727+D | 29.015+D |
|         | Sdevs | 0.9840            | 0.8521   | 1.0186   | 0.9850   | 1.0595   | 0.9961   | 1.1606   | 1.3112   |
| T2      | (n)   | 10                | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       |
|         | Means | 26.713+D          | 27.019+D | 27.285+D | 27.904+D | 28.045+D | 28.420+D | 28.789+D | 29.247+D |
|         | Sdevs | 0.8349            | 1.0537   | 0.9019   | 1.2242   | 1.3390   | 1.0114   | 1.3238   | 1.3774   |
| T3      | (n)   | 10                | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       | 10       |
|         | Means | 27.766            | 27.554   | 28.404   | 28.532   | 29.533   | 30.287   | 30.078*D | 30.913   |
|         | Sdevs | 0.7872            | 0.7091   | 0.7686   | 0.7163   | 0.7620   | 0.6592   | 0.8530   | 0.9276   |

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

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

Unit : g

| Males        |       |                   |          |          |
|--------------|-------|-------------------|----------|----------|
| Group        |       | Dosing<br>Day: 78 | Day: 85  | Day: 90  |
| #<br>Control | (n)   | 10                | 10       | 10       |
|              | Means | 33.062            | 33.218   | 33.635   |
|              | Sdevs | 1.8222            | 1.9746   | 2.1759   |
|              |       |                   |          |          |
| T1           | (n)   | 10                | 10       | 10       |
|              | Means | 29.864+D          | 29.672+D | 30.349+D |
|              | Sdevs | 1.3647            | 1.5020   | 1.4930   |
|              |       |                   |          |          |
| T2           | (n)   | 10                | 10       | 10       |
|              | Means | 29.901+D          | 30.180+D | 30.781+D |
|              | Sdevs | 1.3345            | 1.3655   | 1.4484   |
|              |       |                   |          |          |
| T3           | (n)   | 10                | 10       | 10       |
|              | Means | 31.264*D          | 29.445+D | 31.835*D |
|              | Sdevs | 1.1692            | 1.0685   | 1.1452   |
|              |       |                   |          |          |

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

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

Unit : g

| Females |       |                  |        |        |         |         |         |         |         |
|---------|-------|------------------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Group   |       | Dosing<br>Day: 1 | Day: 4 | Day: 8 | Day: 11 | Day: 15 | Day: 18 | Day: 22 | Day: 25 |
| #       |       |                  |        |        |         |         |         |         |         |
| Control | (n)   | 10               | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 19.804           | 20.632 | 21.255 | 21.831  | 22.552  | 22.458  | 22.748  | 23.177  |
|         | Sdevs | 1.0902           | 0.7102 | 1.0930 | 0.8347  | 1.0504  | 0.9748  | 0.5652  | 0.6676  |
| T1      | (n)   | 10               | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 18.927           | 19.244 | 19.680 | 21.191  | 22.177  | 21.901  | 22.405  | 22.284  |
|         | Sdevs | 1.1406           | 1.8974 | 3.2529 | 1.4043  | 1.0982  | 0.9173  | 0.9933  | 0.6857  |
| T2      | (n)   | 10               | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 19.185           | 19.714 | 21.841 | 21.260  | 21.879  | 21.946  | 22.317  | 22.746  |
|         | Sdevs | 1.1412           | 0.6338 | 1.3615 | 1.2100  | 1.2438  | 1.2579  | 1.3204  | 1.1481  |
| T3      | (n)   | 10               | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 19.761           | 19.829 | 22.188 | 21.777  | 22.536  | 21.968  | 22.334  | 22.300  |
|         | Sdevs | 0.9796           | 0.8290 | 0.9074 | 0.8237  | 0.5095  | 0.6965  | 0.6396  | 0.6521  |

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

Unit : g

| Females |       |                   |         |         |         |          |         |          |         |
|---------|-------|-------------------|---------|---------|---------|----------|---------|----------|---------|
| Group   |       | Dosing<br>Day: 29 | Day: 32 | Day: 36 | Day: 43 | Day: 50  | Day: 57 | Day: 64  | Day: 71 |
| #       |       |                   |         |         |         |          |         |          |         |
| Control | (n)   | 10                | 10      | 10      | 10      | 10       | 10      | 10       | 10      |
|         | Means | 23.478            | 23.843  | 24.161  | 24.790  | 24.903   | 25.194  | 25.445   | 25.704  |
|         | Sdevs | 0.9890            | 0.7975  | 0.9589  | 1.0095  | 0.6941   | 0.6157  | 0.6985   | 0.9275  |
| T1      | (n)   | 10                | 10      | 10      | 10      | 10       | 10      | 10       | 10      |
|         | Means | 23.308            | 22.951  | 23.579  | 23.918  | 23.921*D | 24.381  | 24.180*D | 24.815  |
|         | Sdevs | 0.9974            | 0.5157  | 0.9348  | 0.9210  | 0.8112   | 0.8868  | 0.8784   | 0.8586  |
| T2      | (n)   | 10                | 10      | 10      | 10      | 10       | 10      | 10       | 10      |
|         | Means | 22.998            | 22.934  | 23.207  | 23.922  | 23.650+D | 24.236  | 24.403*D | 24.937  |
|         | Sdevs | 1.3497            | 1.4878  | 1.3291  | 1.3555  | 1.0749   | 1.1514  | 1.2823   | 1.1968  |
| T3      | (n)   | 10                | 10      | 10      | 10      | 10       | 10      | 10       | 10      |
|         | Means | 23.493            | 23.077  | 23.820  | 24.523  | 25.123   | 25.654  | 25.498   | 26.228  |
|         | Sdevs | 0.9852            | 0.8399  | 0.7964  | 1.0697  | 0.8944   | 0.7898  | 0.7933   | 1.2365  |

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

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

Unit : g

| Females      |       |                   |          |          |
|--------------|-------|-------------------|----------|----------|
| Group        |       | Dosing<br>Day: 78 | Day: 85  | Day: 90  |
| #<br>Control | (n)   | 10                | 10       | 10       |
|              | Means | 26.508            | 26.276   | 26.492   |
|              | Sdevs | 1.0276            | 1.2691   | 1.0597   |
| T1           | (n)   | 10                | 10       | 10       |
|              | Means | 25.105*D          | 24.893*D | 24.533*D |
|              | Sdevs | 0.9528            | 0.9453   | 2.2826   |
| T2           | (n)   | 10                | 10       | 10       |
|              | Means | 25.058*D          | 25.069*D | 24.868*D |
|              | Sdevs | 1.4931            | 1.0129   | 1.1955   |
| T3           | (n)   | 10                | 10       | 10       |
|              | Means | 26.543            | 23.729+D | 25.817   |
|              | Sdevs | 0.8898            | 0.8042   | 0.9752   |

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

## 부록 5. Group Summary of Food Consumptions

Unit : g

| Males   |       |                |         |         |         |         |         |         |         |
|---------|-------|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Group # |       | Dosing Day: 11 | Day: 14 | Day: 28 | Day: 35 | Day: 42 | Day: 49 | Day: 56 | Day: 63 |
| Control | (n)   | 8@             | 9@      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 5.008          | 4.387   | 4.807   | 4.797   | 4.796   | 4.770   | 4.824   | 4.821   |
|         | Sdevs | 0.3078         | 0.3557  | 0.2732  | 0.3399  | 0.2545  | 0.3113  | 0.2570  | 0.2813  |
| T1      | (n)   | 10             | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.599          | 3.923+D | 4.658   | 4.716   | 4.703   | 4.555   | 4.673   | 4.673   |
|         | Sdevs | 0.2313         | 0.3138  | 0.3002  | 0.2263  | 0.3301  | 0.3637  | 0.2317  | 0.2550  |
| T2      | (n)   | 10             | 7@      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 5.084          | 4.065   | 4.607   | 4.497   | 4.771   | 4.587   | 4.469+D | 4.551   |
|         | Sdevs | 0.6149         | 0.2920  | 0.1972  | 0.2172  | 0.2222  | 0.3550  | 0.2584  | 0.2560  |
| T3      | (n)   | 10             | 10      | 9@      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 5.289          | 4.140   | 4.608   | 4.634   | 4.553   | 4.816   | 4.597   | 4.543   |
|         | Sdevs | 0.4640         | 0.2909  | 0.2321  | 0.1689  | 0.2886  | 0.2249  | 0.2333  | 0.2314  |

@= Number examined reduced due to excluded data

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

## 부록 5. Group Summary of Food Consumptions (Continued)

Unit : g

|         |       | Males          |         |         |         |
|---------|-------|----------------|---------|---------|---------|
| Group # |       | Dosing Day: 70 | Day: 77 | Day: 84 | Day: 90 |
| Control | (n)   | 10             | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.852          | 4.702   | 4.504   | 4.626   |
|         | Sdevs | 0.2541         | 0.3362  | 0.3743  | 0.3419  |
| T1      | (n)   | 10             | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.655          | 4.696   | 4.548   | 4.652   |
|         | Sdevs | 0.2942         | 0.3215  | 0.2338  | 0.3582  |
| T2      | (n)   | 10             | 8@      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.583          | 4.506   | 4.670   | 4.786   |
|         | Sdevs | 0.2404         | 0.1892  | 0.2698  | 0.2226  |
| T3      | (n)   | 10             | 9@      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.573          | 4.591   | 4.631   | 4.373   |
|         | Sdevs | 0.2547         | 0.2805  | 0.2531  | 0.2297  |

@= Number examined reduced due to excluded data

## 부록 5. Group Summary of Food Consumptions (Continued)

Unit : g

|         |       | Females        |         |         |         |         |         |         |         |
|---------|-------|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Group # |       | Dosing Day: 11 | Day: 14 | Day: 28 | Day: 35 | Day: 42 | Day: 49 | Day: 56 | Day: 63 |
| Control | (n)   | 10             | 9@      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.736          | 4.914   | 4.724   | 4.773   | 4.790   | 5.097   | 4.876   | 4.763   |
|         | Sdevs | 0.4012         | 0.6019  | 0.3735  | 0.3040  | 0.2821  | 0.3445  | 0.2770  | 0.3122  |
| T1      | (n)   | 10             | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.887          | 4.636   | 4.398   | 4.417   | 4.599   | 4.206#R | 4.356*R | 4.430   |
|         | Sdevs | 0.8723         | 0.6265  | 0.3207  | 0.4067  | 0.4615  | 0.3987  | 0.4505  | 0.3600  |
| T2      | (n)   | 10             | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.940          | 4.252   | 4.389   | 4.247*R | 4.192+R | 4.368+R | 4.238#R | 4.437   |
|         | Sdevs | 0.5773         | 0.3437  | 0.3919  | 0.3224  | 0.5078  | 0.4436  | 0.2926  | 0.4536  |
| T3      | (n)   | 10             | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 5.574          | 4.304   | 4.474   | 4.610   | 4.583   | 4.851   | 4.678   | 4.584   |
|         | Sdevs | 0.9673         | 0.6466  | 0.4125  | 0.2812  | 0.2268  | 0.1991  | 0.2168  | 0.2240  |

@ Number examined reduced due to excluded data

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

#R = Dunn Rank Sum Test Significant at the 0.001 level

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

## 부록 5. Group Summary of Food Consumptions (Continued)

Unit : g

|         |       | Females        |         |         |         |
|---------|-------|----------------|---------|---------|---------|
| Group # |       | Dosing Day: 70 | Day: 77 | Day: 84 | Day: 90 |
| Control | (n)   | 10             | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.881          | 4.477   | 4.932   | 4.558   |
|         | Sdevs | 0.2807         | 0.2664  | 0.6033  | 0.2868  |
| T1      | (n)   | 10             | 9@      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.317+R        | 4.489   | 4.122*R | 4.254   |
|         | Sdevs | 0.3897         | 0.4134  | 0.4751  | 0.3818  |
| T2      | (n)   | 10             | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.511          | 4.372   | 4.229+R | 4.224   |
|         | Sdevs | 0.3275         | 0.2750  | 0.3414  | 0.3344  |
| T3      | (n)   | 10             | 10      | 10      | 10      |
|         | Means | 4.735          | 4.677   | 4.750   | 4.302   |
|         | Sdevs | 0.2719         | 0.2051  | 0.1913  | 0.3513  |

@= Number examined reduced due to excluded data

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

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

**부록 6. Group Summary of Ophthalmic Examination (Acclimation)**

| <b>Males</b>              |                           |                    |          |          |          |          |          |          |          |
|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|                           |                           | Dosage Group:      |          | Control  |          | T1       |          | T2       |          |
|                           |                           | Number of animals: |          | 10       |          | 10       |          | 10       |          |
|                           |                           | Number Examined:   |          | 10       |          | 10       |          | 10       |          |
| <b>Category</b>           | <b>Observation</b>        | <b>a</b>           | <b>b</b> | <b>a</b> | <b>b</b> | <b>a</b> | <b>b</b> | <b>a</b> | <b>b</b> |
| No abnormalities detected | No abnormalities detected | 10                 | 1.40     | 10       | 1.20     | 10       | 1.30     | 10       | 1.20     |

Note: a = Number of animals affected

b = Mean number of animal days with clinical sign

**부록 6. Group Summary of Ophthalmic Examination (Acclimation) (Continued)**

| Females                   |                           |                    |      |         |      |    |      |    |      |
|---------------------------|---------------------------|--------------------|------|---------|------|----|------|----|------|
|                           |                           | Dosage Group:      |      | Control |      | T1 |      | T2 |      |
|                           |                           | Number of animals: |      | 10      |      | 10 |      | 10 |      |
|                           |                           | Number Examined:   |      | 10      |      | 10 |      | 10 |      |
| Category                  | Observation               | a                  | b    | a       | b    | a  | b    | a  | b    |
| No abnormalities detected | No abnormalities detected | 10                 | 1.00 | 10      | 1.00 | 10 | 1.00 | 10 | 1.00 |

Note: a = Number of animals affected

b = Mean number of animal days with clinical sign

**부록 6. Group Summary of Ophthalmic Examination (Dosing) (Continued)**

| <b>Males</b>              |                           |                    |          |          |          |
|---------------------------|---------------------------|--------------------|----------|----------|----------|
|                           |                           | Dosage Group:      | Control  | T3       |          |
|                           |                           | Number of animals: | 10       | 10       |          |
|                           |                           | Number Examined:   | 10       | 10       |          |
| <b>Category</b>           | <b>Observation</b>        | <b>a</b>           | <b>b</b> | <b>a</b> | <b>b</b> |
| No abnormalities detected | No abnormalities detected | 10                 | 1.00     | 10       | 1.00     |

Note: a = Number of animals affected

b = Mean number of animal days with clinical sign

**부록 6. Group Summary of Ophthalmic Examination (Dosing) (Continued)**

| Females                   |                           |                    |         |    |      |
|---------------------------|---------------------------|--------------------|---------|----|------|
|                           |                           | Dosage Group:      | Control | T3 |      |
|                           |                           | Number of animals: | 10      | 10 |      |
|                           |                           | Number Examined:   | 10      | 10 |      |
| Category                  | Observation               | a                  | b       | a  | b    |
| No abnormalities detected | No abnormalities detected | 10                 | 1.00    | 10 | 1.00 |

Note: a = Number of animals affected

b = Mean number of animal days with clinical sign

**부록 7. Group Summary of Gross Findings**

| <b>Males</b>    |                      |         |    |    |    |
|-----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                 | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                 | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Abnormal lesion | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Adrenals        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Animal ID       | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Aorta           | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Males</b>         |                      |         |    |    |    |
|----------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                      | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                      | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Bone marrow          | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Brain                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Cecum                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Coagulating gland(s) | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Males</b> |                      |         |    |    |    |
|--------------|----------------------|---------|----|----|----|
|              | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|              | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
|              |                      |         |    |    |    |
| Colon        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Duodenum     | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Epididymides | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Esophagus    | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Males</b>     |                      |         |    |    |    |
|------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                  | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                  | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Eyes             | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Femur            | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Gall bladder     | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Harderian glands | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Males</b> |                      |         |    |    |    |
|--------------|----------------------|---------|----|----|----|
|              | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|              | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
|              |                      |         |    |    |    |
| Heart        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Ileum        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Jejunum      | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Kidneys      | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

## 부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)

| Males                  |                      |         |    |    |    |
|------------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                        | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                        | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                        | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
| Larynx                 | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                        | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Liver                  | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                        | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 6  |
| Focus                  |                      | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Increased size         |                      | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Spot                   |                      | 0       | 0  | 0  | 4  |
| Lung                   | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                        | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Lymph node, mesenteric | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                        | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Males</b>                 |                      |         |    |    |    |
|------------------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                              | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                              | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
|                              |                      |         |    |    |    |
| Lymph node, tracheobronchial | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              |                      |         |    |    |    |
| Mammary gland                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              |                      |         |    |    |    |
| Nasal cavity                 | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              |                      |         |    |    |    |
| Olfactory bulb               | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Males</b> |                      |         |    |    |    |
|--------------|----------------------|---------|----|----|----|
|              | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|              | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
|              |                      |         |    |    |    |
| Optic nerves | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Pancreas     | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Parathyroids | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Pituitary    | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

## 부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)

| Males                      |                      |         |    |    |    |
|----------------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                            | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                            | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                            | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                            | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
| Prostate                   | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                            | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Rectum                     | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                            | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Salivary gland, parotid    | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                            | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Salivary gland, sublingual | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                            | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

## 부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)

| Males                          |                      |         |    |    |    |
|--------------------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                                | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                                | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
|                                |                      |         |    |    |    |
| Salivary glands, submandibular | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                |                      |         |    |    |    |
| Sciatic nerve                  | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                |                      |         |    |    |    |
| Seminal vesicles               | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable: | 9       | 10 | 10 | 10 |
| Cyst(s)                        |                      | 1       | 0  | 0  | 0  |
|                                |                      |         |    |    |    |
| Skeletal muscle                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

## 부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)

| Males        |                      |         |    |    |    |
|--------------|----------------------|---------|----|----|----|
|              | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|              | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
| Skin         | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 6       | 7  | 6  | 9  |
| Hair loss    |                      | 4       | 3  | 4  | 1  |
| Spinal cords | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Spleen       | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Sternum      | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

## 부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)

| Males        |                      |         |    |    |    |
|--------------|----------------------|---------|----|----|----|
|              | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|              | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
|              |                      |         |    |    |    |
| Stifle joint | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Stomach      | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Teeth        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              |                      |         |    |    |    |
| Testes       | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

## 부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)

| Males           |                      |         |    |    |    |
|-----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                 | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                 | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 5       | 7  | 6  | 5  |
| Thymus          | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Decreased size  |                      | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Thyroids        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Trachea         | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Urinary bladder | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Cyst(s)         |                      | 0       | 0  | 0  | 0  |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Females</b>  |                      |         |    |    |    |
|-----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                 | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                 | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
| Abnormal lesion | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Adrenals        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Animal ID       | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Aorta           | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Females</b> |                      |         |    |    |    |
|----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
|                |                      |         |    |    |    |
| Bone marrow    | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Brain          | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Cecum          | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Colon          | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Females</b> |                      |         |    |    |    |
|----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
| Duodenum       | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Esophagus      | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Eyes           | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Femur          | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Females</b>   |                      |         |    |    |    |
|------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                  | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                  | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Gall bladder     | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Harderian glands | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Heart            | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Ileum            | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

## 부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)

| Females |                      |         |    |    |    |
|---------|----------------------|---------|----|----|----|
|         | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|         | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|         | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|         | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
|         |                      |         |    |    |    |
| Jejunum | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|         | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|         |                      |         |    |    |    |
| Kidneys | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|         | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|         |                      |         |    |    |    |
| Larynx  | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|         | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|         |                      |         |    |    |    |
| Liver   | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|         | Number Unremarkable: | 10      | 9  | 10 | 10 |
| Focus   |                      | 0       | 0  | 0  | 0  |

## 부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)

| Females                      |                      |         |    |    |    |
|------------------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                              | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                              | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
| Liver                        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Unremarkable: | 10      | 9  | 10 | 10 |
| Increased size               |                      | 0       | 1  | 0  | 0  |
| Spot                         |                      | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Lung                         | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Lymph node, mesenteric       | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Lymph node, tracheobronchial | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                              | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Females</b> |                      |         |    |    |    |
|----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
|                |                      |         |    |    |    |
| Mammary gland  | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Nasal cavity   | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Olfactory bulb | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Optic nerves   | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Females</b> |                      |         |    |    |    |
|----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
| Ovaries        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 9  | 10 |
| Discoloration  |                      | 0       | 0  | 1  | 0  |
| Pancreas       | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Parathyroids   | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Pituitary      | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Females</b>                 |                      |         |    |    |    |
|--------------------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                                | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                                | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
|                                |                      |         |    |    |    |
| Rectum                         | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                |                      |         |    |    |    |
| Salivary gland, parotid        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                |                      |         |    |    |    |
| Salivary gland, sublingual     | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                |                      |         |    |    |    |
| Salivary glands, submandibular | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Females</b>  |                      |         |    |    |    |
|-----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                 | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                 | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Sciatic nerve   | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Skeletal muscle | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Skin            | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 9  | 5  |
| Hair loss       |                      | 4       | 1  | 1  | 5  |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Spinal cords    | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Females</b> |                      |         |    |    |    |
|----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
| Spleen         | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Sternum        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Stifle joint   | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Stomach        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

## 부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)

| Females        |                      |         |    |    |    |
|----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
|                |                      |         |    |    |    |
| Teeth          | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Thymus         | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 9  | 10 | 10 |
| Decreased size |                      | 0       | 1  | 0  | 0  |
|                |                      |         |    |    |    |
| Thyroids       | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Trachea        | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

**부록 7. Group Summary of Gross Findings (Continued)**

| <b>Females</b>  |                      |         |    |    |    |
|-----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                 | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                 | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 6       | 9  | 8  | 5  |
| Urinary bladder | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Uterus          | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Vagina          | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 10 | 10 | 10 |

## 부록 8. Group Summary of Organ Weights

|         |       | Males                         |                   |                            |                |                                   |                       |                            |                |
|---------|-------|-------------------------------|-------------------|----------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------|
| Group # |       | Adrenals<br>( g )<br>Absolute | Adrenals<br>% TBW | Brain<br>( g )<br>Absolute | Brain<br>% TBW | Epididymides<br>( g )<br>Absolute | Epididymides<br>% TBW | Heart<br>( g )<br>Absolute | Heart<br>% TBW |
|         |       |                               |                   |                            |                |                                   |                       |                            |                |
| Control | (n)   | 10                            | 10                | 10                         | 10             | 10                                | 10                    | 10                         | 10             |
|         | Means | 0.0050                        | 0.0154            | 0.4518                     | 1.3817         | 0.0905                            | 0.2767                | 0.1294                     | 0.3954         |
|         | SDevs | 0.00105                       | 0.00352           | 0.01729                    | 0.08392        | 0.00930                           | 0.03049               | 0.00786                    | 0.02492        |
| T1      | (n)   | 10                            | 10                | 10                         | 10             | 10                                | 10                    | 10                         | 10             |
|         | Means | 0.0061                        | 0.0206            | 0.4544                     | 1.5508 +D      | 0.0937                            | 0.3190+D              | 0.1196*R                   | 0.4073         |
|         | SDevs | 0.00251                       | 0.00844           | 0.01381                    | 0.10332        | 0.00808                           | 0.02259               | 0.00928                    | 0.02729        |
| T2      | (n)   | 10                            | 10                | 10                         | 10             | 10                                | 10                    | 10                         | 10             |
|         | Means | 0.0048                        | 0.0159            | 0.4475                     | 1.4932*D       | 0.0926                            | 0.3085*D              | 0.1232                     | 0.4114         |
|         | SDevs | 0.00220                       | 0.00715           | 0.01627                    | 0.07216        | 0.00788                           | 0.02236               | 0.00629                    | 0.02993        |
| T3      | (n)   | 10                            | 10                | 10                         | 10             | 10                                | 10                    | 10                         | 10             |
|         | Means | 0.0047                        | 0.0151            | 0.4505                     | 1.4471         | 0.0959                            | 0.3082*D              | 0.1192*R                   | 0.3829         |
|         | SDevs | 0.00177                       | 0.00576           | 0.01417                    | 0.07831        | 0.00865                           | 0.03361               | 0.00365                    | 0.02065        |

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

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

## 부록 8. Group Summary of Organ Weights (Continued)

|         |       | Males                        |                  |                            |                |                           |               |                             |                 |
|---------|-------|------------------------------|------------------|----------------------------|----------------|---------------------------|---------------|-----------------------------|-----------------|
| Group # |       | Kidneys<br>( g )<br>Absolute | Kidneys<br>% TBW | Liver<br>( g )<br>Absolute | Liver<br>% TBW | Lung<br>( g )<br>Absolute | Lung<br>% TBW | Spleen<br>( g )<br>Absolute | Spleen<br>% TBW |
|         |       |                              |                  |                            |                |                           |               |                             |                 |
| Control | (n)   | 10                           | 10               | 10                         | 10             | 10                        | 10            | 10                          | 10              |
|         | Means | 0.4504                       | 1.3764           | 1.3084                     | 3.9860         | 0.0579                    | 0.1770        | 0.0708                      | 0.2164          |
|         | SDevs | 0.02906                      | 0.09646          | 0.17467                    | 0.43985        | 0.00812                   | 0.02601       | 0.00678                     | 0.02127         |
| T1      | (n)   | 10                           | 10               | 10                         | 10             | 10                        | 10            | 10                          | 10              |
|         | Means | 0.4219                       | 1.4373           | 1.1258*D                   | 3.8307         | 0.0600                    | 0.2043*D      | 0.0549+D                    | 0.1869+D        |
|         | SDevs | 0.02758                      | 0.08849          | 0.13487                    | 0.39814        | 0.00657                   | 0.02037       | 0.00513                     | 0.01562         |
| T2      | (n)   | 10                           | 10               | 10                         | 10             | 10                        | 10            | 10                          | 10              |
|         | Means | 0.4326                       | 1.4433           | 1.1532*D                   | 3.8511         | 0.0558                    | 0.1860        | 0.0533+D                    | 0.1778+D        |
|         | SDevs | 0.01724                      | 0.06828          | 0.07995                    | 0.33944        | 0.00394                   | 0.01117       | 0.00495                     | 0.01622         |
| T3      | (n)   | 10                           | 10               | 10                         | 10             | 10                        | 10            | 10                          | 10              |
|         | Means | 0.4368                       | 1.4020           | 1.3326                     | 4.2722         | 0.0570                    | 0.1828        | 0.0600+D                    | 0.1926*D        |
|         | SDevs | 0.01692                      | 0.05840          | 0.13144                    | 0.37117        | 0.00645                   | 0.02012       | 0.00514                     | 0.01693         |

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

## 부록 8. Group Summary of Organ Weights (Continued)

|         |       | Males                       |                 |                             |                 |
|---------|-------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| Group # |       | Testes<br>( g )<br>Absolute | Testes<br>% TBW | Thymus<br>( g )<br>Absolute | Thymus<br>% TBW |
|         |       |                             |                 |                             |                 |
| Control | (n)   | 10                          | 10              | 10                          | 10              |
|         | Means | 0.2158                      | 0.6607          | 0.0297                      | 0.0908          |
|         | SDevs | 0.01219                     | 0.05937         | 0.00263                     | 0.00883         |
| T1      | (n)   | 10                          | 10              | 10                          | 10              |
|         | Means | 0.2205                      | 0.7518+D        | 0.0287                      | 0.0977          |
|         | SDevs | 0.00870                     | 0.04072         | 0.00568                     | 0.01869         |
| T2      | (n)   | 10                          | 10              | 10                          | 10              |
|         | Means | 0.2150                      | 0.7170*D        | 0.0284                      | 0.0947          |
|         | SDevs | 0.01504                     | 0.04892         | 0.00227                     | 0.00732         |
| T3      | (n)   | 10                          | 10              | 10                          | 10              |
|         | Means | 0.2179                      | 0.6998          | 0.0315                      | 0.1009          |
|         | SDevs | 0.00894                     | 0.03970         | 0.00587                     | 0.01809         |

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

## 부록 8. Group Summary of Organ Weights (Continued)

|         |       | Females           |                   |                |                |                |                |                  |                  |
|---------|-------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|------------------|
| Group # |       | Adrenals<br>( g ) | Adrenals<br>% TBW | Brain<br>( g ) | Brain<br>% TBW | Heart<br>( g ) | Heart<br>% TBW | Kidneys<br>( g ) | Kidneys<br>% TBW |
|         |       | Absolute          |                   | Absolute       |                | Absolute       |                | Absolute         |                  |
| Control | (n)   | 10                | 10                | 10             | 10             | 10             | 10             | 10               | 10               |
|         | Means | 0.0108            | 0.0429            | 0.4860         | 1.9318         | 0.1106         | 0.4397         | 0.3021           | 1.2002           |
|         | SDevs | 0.00169           | 0.00644           | 0.00909        | 0.06903        | 0.00546        | 0.02632        | 0.01301          | 0.04937          |
| T1      | (n)   | 10                | 10                | 10             | 10             | 10             | 10             | 10               | 10               |
|         | Means | 0.0107            | 0.0430            | 0.4690+D       | 1.8881         | 0.1032*D       | 0.4150         | 0.2944           | 1.1843           |
|         | SDevs | 0.00200           | 0.00756           | 0.00808        | 0.06855        | 0.00773        | 0.02610        | 0.01700          | 0.06135          |
| T2      | (n)   | 10                | 10                | 10             | 10             | 10             | 10             | 10               | 10               |
|         | Means | 0.0097            | 0.0397            | 0.4597+D       | 1.8806         | 0.1022*D       | 0.4182         | 0.2975           | 1.2138           |
|         | SDevs | 0.00134           | 0.00577           | 0.00913        | 0.08964        | 0.00498        | 0.02896        | 0.02314          | 0.05535          |
| T3      | (n)   | 10                | 10                | 10             | 10             | 10             | 10             | 10               | 10               |
|         | Means | 0.0096            | 0.0376            | 0.4681+D       | 1.8327*D       | 0.1064         | 0.4163         | 0.3063           | 1.1980           |
|         | SDevs | 0.00217           | 0.00870           | 0.01169        | 0.05827        | 0.00580        | 0.01732        | 0.01994          | 0.05764          |

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

## 부록 8. Group Summary of Organ Weights (Continued)

|         |       | Females                    |                |                           |               |                              |                  |                             |                 |
|---------|-------|----------------------------|----------------|---------------------------|---------------|------------------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|
| Group # |       | Liver<br>( g )<br>Absolute | Liver<br>% TBW | Lung<br>( g )<br>Absolute | Lung<br>% TBW | Ovaries<br>( g )<br>Absolute | Ovaries<br>% TBW | Spleen<br>( g )<br>Absolute | Spleen<br>% TBW |
|         |       |                            |                |                           |               |                              |                  |                             |                 |
| Control | (n)   | 10                         | 10             | 10                        | 10            | 10                           | 10               | 10                          | 10              |
|         | Means | 1.0430                     | 4.1389         | 0.0620                    | 0.2467        | 0.0144                       | 0.0572           | 0.0910                      | 0.3611          |
|         | SDevs | 0.10080                    | 0.33508        | 0.01175                   | 0.04883       | 0.00196                      | 0.00735          | 0.00819                     | 0.02628         |
| T1      | (n)   | 10                         | 10             | 10                        | 10            | 10                           | 10               | 10                          | 10              |
|         | Means | 1.0265                     | 4.1313         | 0.0594                    | 0.2391        | 0.0119                       | 0.0479           | 0.0661+D                    | 0.2654+D        |
|         | SDevs | 0.12723                    | 0.52865        | 0.00386                   | 0.01623       | 0.00197                      | 0.00782          | 0.00930                     | 0.03248         |
| T2      | (n)   | 10                         | 10             | 10                        | 10            | 10                           | 10               | 10                          | 10              |
|         | Means | 1.0183                     | 4.1577         | 0.0561                    | 0.2298        | 0.0166                       | 0.0681           | 0.0697+D                    | 0.2852+D        |
|         | SDevs | 0.12106                    | 0.44517        | 0.00681                   | 0.03116       | 0.01124                      | 0.04969          | 0.00683                     | 0.03233         |
| T3      | (n)   | 10                         | 10             | 10                        | 10            | 10                           | 10               | 10                          | 10              |
|         | Means | 1.1194                     | 4.3813         | 0.0563                    | 0.2203        | 0.0125                       | 0.0488           | 0.0766+D                    | 0.2994+D        |
|         | SDevs | 0.07258                    | 0.27266        | 0.00422                   | 0.01530       | 0.00207                      | 0.00744          | 0.00881                     | 0.02909         |

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

**부록 8. Group Summary of Organ Weights (Continued)**

|            |       | <b>Females</b>              |                 |                             |                 |
|------------|-------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| Group<br># |       | Thymus<br>( g )<br>Absolute | Thymus<br>% TBW | Uterus<br>( g )<br>Absolute | Uterus<br>% TBW |
|            |       |                             |                 |                             |                 |
| Control    | (n)   | 10                          | 10              | 10                          | 10              |
|            | Means | 0.0359                      | 0.1423          | 0.1561                      | 0.6210          |
|            | SDevs | 0.00695                     | 0.02518         | 0.03960                     | 0.16142         |
| T1         | (n)   | 10                          | 10              | 10                          | 10              |
|            | Means | 0.0329                      | 0.1325          | 0.1511                      | 0.6055          |
|            | SDevs | 0.00765                     | 0.03218         | 0.004185                    | 0.16109         |
| T2         | (n)   | 10                          | 10              | 10                          | 10              |
|            | Means | 0.0317                      | 0.1293          | 0.1401                      | 0.5712          |
|            | SDevs | 0.00347                     | 0.01131         | 0.04118                     | 0.15539         |
| T3         | (n)   | 10                          | 10              | 10                          | 10              |
|            | Means | 0.0350                      | 0.1368          | 0.1499                      | 0.5870          |
|            | SDevs | 0.00514                     | 0.01881         | 0.04428                     | 0.17213         |

## 부록 9. Group Summary of Hematology Data

| Dosing Phase Day 91 |       |                               |                               |               |            |             |             |                |                               |             |
|---------------------|-------|-------------------------------|-------------------------------|---------------|------------|-------------|-------------|----------------|-------------------------------|-------------|
| Males               |       |                               |                               |               |            |             |             |                |                               |             |
| Group #             |       | WBC<br>(x10 <sup>3</sup> /μL) | RBC<br>(x10 <sup>6</sup> /μL) | HGB<br>(g/dL) | HCT<br>(%) | MCV<br>(fL) | MCH<br>(pg) | MCHC<br>(g/dL) | PLT<br>(x10 <sup>3</sup> /μL) | NEU%<br>(%) |
| Control             | (n)   | 10                            | 10                            | 10            | 10         | 10          | 10          | 10             | 10                            | 10          |
|                     | Means | 3.122                         | 9.560                         | 13.93         | 45.61      | 47.72       | 14.55       | 30.55          | 1131.1                        | 15.65       |
|                     | Sdevs | 1.5171                        | 0.3722                        | 0.455         | 1.609      | 0.590       | 0.212       | 0.242          | 39.66                         | 3.379       |
| T1                  | (n)   | 10                            | 10                            | 10            | 10         | 10          | 10          | 10             | 10                            | 10          |
|                     | Means | 2.643                         | 9.518                         | 14.00         | 45.91      | 48.26       | 14.71       | 30.49          | 1113.3                        | 21.41*D     |
|                     | Sdevs | 0.9141                        | 0.3725                        | 0.419         | 1.725      | 0.519       | 0.251       | 0.348          | 52.67                         | 2.569       |
| T2                  | (n)   | 10                            | 10                            | 10            | 10         | 10          | 10          | 10             | 10                            | 10          |
|                     | Means | 2.957                         | 9.642                         | 14.16         | 46.30      | 48.01       | 14.71       | 30.62          | 1134.4                        | 18.95       |
|                     | Sdevs | 0.9259                        | 0.3463                        | 0.341         | 1.656      | 0.407       | 0.256       | 0.551          | 47.63                         | 5.077       |
| T3                  | (n)   | 10                            | 10                            | 10            | 10         | 10          | 10          | 10             | 10                            | 10          |
|                     | Means | 3.599                         | 9.478                         | 13.84         | 45.11      | 47.62       | 14.60       | 30.67          | 1100.1                        | 16.62       |
|                     | Sdevs | 1.3634                        | 0.4123                        | 0.386         | 1.591      | 0.808       | 0.267       | 0.356          | 77.51                         | 5.870       |

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

## 부록 9. Group Summary of Hematology Data (Continued)

| Dosing Phase Day 91 |       |             |             |             |             |                               |                               |                               |                               |                               |
|---------------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Males               |       |             |             |             |             |                               |                               |                               |                               |                               |
| Group #             |       | LYM%<br>(%) | MON%<br>(%) | EOS%<br>(%) | BAS%<br>(%) | NEUA<br>(x10 <sup>3</sup> μL) | LYMA<br>(x10 <sup>3</sup> μL) | MONA<br>(x10 <sup>3</sup> μL) | EOSA<br>(x10 <sup>3</sup> μL) | BASA<br>(x10 <sup>3</sup> μL) |
| Control             | (n)   | 10          | 10          | 10          | 10          | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            |
|                     | Means | 79.06       | 2.12        | 2.58        | 0.15        | 0.462                         | 2.493                         | 0.063                         | 0.083                         | 0.005                         |
|                     | Sdevs | 3.005       | 0.777       | 0.689       | 0.097       | 0.1536                        | 1.3017                        | 0.0250                        | 0.0485                        | 0.0071                        |
| T1                  | (n)   | 10          | 10          | 10          | 10          | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            |
|                     | Means | 72.49+D     | 1.66        | 3.91*D      | 0.17        | 0.576                         | 1.907                         | 0.044                         | 0.101                         | 0.003                         |
|                     | Sdevs | 2.731       | 0.548       | 1.021       | 0.116       | 0.2305                        | 0.6429                        | 0.0284                        | 0.0360                        | 0.0048                        |
| T2                  | (n)   | 10          | 10          | 10          | 10          | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            |
|                     | Means | 75.46       | 1.44        | 3.60        | 0.15        | 0.554                         | 2.239                         | 0.044                         | 0.102                         | 0.004                         |
|                     | Sdevs | 5.418       | 0.440       | 1.146       | 0.118       | 0.1977                        | 0.7400                        | 0.0232                        | 0.0397                        | 0.0052                        |
| T3                  | (n)   | 10          | 10          | 10          | 10          | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            |
|                     | Means | 77.10       | 3.10        | 2.29        | 0.18        | 0.611                         | 2.787                         | 0.095                         | 0.077                         | 0.005                         |
|                     | Sdevs | 3.628       | 5.627       | 1.010       | 0.092       | 0.3060                        | 1.0984                        | 0.1507                        | 0.0333                        | 0.0053                        |

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

## 부록 9. Group Summary of Hematology Data (Continued)

| Dosing Phase Day 91 |       |             |                                       |
|---------------------|-------|-------------|---------------------------------------|
| Males               |       |             |                                       |
| Group #             |       | RET%<br>(%) | RETA<br>( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) |
| Control             | (n)   | 10          | 10                                    |
|                     | Means | 2.558       | 244.44                                |
|                     | Sdevs | 0.0832      | 9.848                                 |
| T1                  | (n)   | 10          | 10                                    |
|                     | Means | 2.395       | 228.17                                |
|                     | Sdevs | 0.1602      | 19.467                                |
| T2                  | (n)   | 10          | 10                                    |
|                     | Means | 2.282+D     | 220.20+D                              |
|                     | Sdevs | 0.1528      | 18.955                                |
| T3                  | (n)   | 10          | 10                                    |
|                     | Means | 2.151+D     | 203.55+D                              |
|                     | Sdevs | 0.1819      | 15.800                                |

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

## 부록 9. Group Summary of Hematology Data (Continued)

| Dosing Phase Day 91 |       |                   |                   |               |            |             |             |                |                   |             |
|---------------------|-------|-------------------|-------------------|---------------|------------|-------------|-------------|----------------|-------------------|-------------|
| Females             |       |                   |                   |               |            |             |             |                |                   |             |
| Group #             |       | WBC<br>(x10^3/μL) | RBC<br>(x10^6/μL) | HGB<br>(g/dL) | HCT<br>(%) | MCV<br>(fL) | MCH<br>(pg) | MCHC<br>(g/dL) | PLT<br>(x10^3/μL) | NEU%<br>(%) |
| Control             | (n)   | 10                | 10                | 10            | 10         | 10          | 10          | 10             | 10                | 10          |
|                     | Means | 2.837             | 9.517             | 14.08         | 46.10      | 48.45       | 14.81       | 30.56          | 997.0             | 19.50       |
|                     | Sdevs | 1.3475            | 0.3773            | 0.573         | 1.672      | 0.698       | 0.238       | 0.363          | 100.82            | 3.292       |
| T1                  | (n)   | 10                | 10                | 10            | 10         | 10          | 10          | 10             | 10                | 10          |
|                     | Means | 2.105             | 9.390             | 13.81         | 45.70      | 48.68       | 14.73       | 30.24          | 1015.8            | 25.52       |
|                     | Sdevs | 0.3558            | 0.2698            | 0.335         | 1.205      | 0.609       | 0.195       | 0.386          | 62.54             | 5.433       |
| T2                  | (n)   | 10                | 10                | 10            | 10         | 10          | 10          | 10             | 10                | 10          |
|                     | Means | 2.177             | 9.382             | 13.71         | 45.25      | 48.27       | 14.62       | 30.34          | 1034.6            | 26.26*D     |
|                     | Sdevs | 1.0874            | 0.4270            | 0.570         | 1.909      | 0.540       | 0.249       | 0.440          | 70.34             | 5.617       |
| T3                  | (n)   | 9                 | 9                 | 9             | 9          | 9           | 9           | 9              | 9                 | 9           |
|                     | Means | 2.140             | 9.287             | 13.81         | 45.49      | 48.98       | 14.86       | 30.37          | 1093.4*D          | 26.48*D     |
|                     | Sdevs | 0.8163            | 0.1579            | 0.183         | 1.080      | 0.833       | 0.113       | 0.433          | 39.21             | 7.171       |

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

## 부록 9. Group Summary of Hematology Data (Continued)

| Dosing Phase Day 91 |       |             |             |             |             |                               |                               |                               |                               |                               |
|---------------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Females             |       |             |             |             |             |                               |                               |                               |                               |                               |
| Group #             |       | LYM%<br>(%) | MON%<br>(%) | EOS%<br>(%) | BAS%<br>(%) | NEUA<br>(x10 <sup>3</sup> μL) | LYMA<br>(x10 <sup>3</sup> μL) | MONA<br>(x10 <sup>3</sup> μL) | EOSA<br>(x10 <sup>3</sup> μL) | BASA<br>(x10 <sup>3</sup> μL) |
| Control             | (n)   | 10          | 10          | 10          | 10          | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            |
|                     | Means | 74.69       | 1.53        | 3.54        | 0.19        | 0.546                         | 2.141                         | 0.044                         | 0.089                         | 0.005                         |
|                     | Sdevs | 3.265       | 0.611       | 2.049       | 0.120       | 0.2581                        | 1.0728                        | 0.0255                        | 0.0526                        | 0.0053                        |
| T1                  | (n)   | 10          | 10          | 10          | 10          | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            |
|                     | Means | 68.71*D     | 1.87        | 3.20        | 0.18        | 0.523                         | 1.460                         | 0.039                         | 0.066                         | 0.003                         |
|                     | Sdevs | 5.733       | 0.796       | 1.665       | 0.092       | 0.0519                        | 0.3464                        | 0.0129                        | 0.0317                        | 0.0048                        |
| T2                  | (n)   | 10          | 10          | 10          | 10          | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            | 10                            |
|                     | Means | 67.22+D     | 1.86        | 3.98        | 0.20        | 0.578                         | 1.463                         | 0.043                         | 0.079                         | 0.002                         |
|                     | Sdevs | 4.699       | 0.568       | 1.767       | 0.194       | 0.3265                        | 0.7226                        | 0.0320                        | 0.0331                        | 0.0042                        |
| T3                  | (n)   | 9           | 9           | 9           | 9           | 9                             | 9                             | 9                             | 9                             | 9                             |
|                     | Means | 67.57*D     | 1.47        | 3.88        | 0.22        | 0.554                         | 1.454                         | 0.032                         | 0.081                         | 0.003                         |
|                     | Sdevs | 6.497       | 0.474       | 1.648       | 0.109       | 0.2187                        | 0.6142                        | 0.0211                        | 0.0437                        | 0.0050                        |

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

## 부록 9. Group Summary of Hematology Data (Continued)

| Dosing Phase Day 91 |       |             |                                       |
|---------------------|-------|-------------|---------------------------------------|
| Females             |       |             |                                       |
| Group #             |       | RET%<br>(%) | RETA<br>( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) |
| Control             | (n)   | 10          | 10                                    |
|                     | Means | 2.719       | 258.49                                |
|                     | Sdevs | 0.4397      | 41.231                                |
| T1                  | (n)   | 10          | 10                                    |
|                     | Means | 2.112+D     | 198.94+D                              |
|                     | Sdevs | 0.4531      | 44.295                                |
| T2                  | (n)   | 10          | 10                                    |
|                     | Means | 2.245*D     | 211.02*D                              |
|                     | Sdevs | 0.3738      | 38.954                                |
| T3                  | (n)   | 9           | 9                                     |
|                     | Means | 1.961+D     | 182.30+D                              |
|                     | Sdevs | 0.3264      | 31.022                                |

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

## 부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data

| Dosing Phase Day 91 |       |          |          |          |        |        |         |         |         |         |
|---------------------|-------|----------|----------|----------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Males               |       |          |          |          |        |        |         |         |         |         |
| Group               |       | Na       | K        | Cl       | TP     | ALB    | CREA    | BUN     | GLU     | Ca      |
| #                   |       | (mmol/L) | (mmol/L) | (mmol/L) | (g/dL) | (g/dL) | (mg/dl) | (mg/dl) | (mg/dL) | (mg/dl) |
| Control             | (n)   | 8        | 8        | 8        | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      |
|                     | Means | 147.30   | 5.000    | 113.01   | 3.61   | 2.97   | 0.298   | 31.40   | 248.57  | 8.32    |
|                     | Sdevs | 0.941    | 0.1927   | 2.213    | 0.120  | 0.082  | 0.0336  | 7.358   | 21.505  | 0.162   |
| T1                  | (n)   | 9        | 9        | 9        | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      |
|                     | Means | 148.99   | 5.478    | 115.44   | 3.65   | 3.00   | 0.283   | 24.86   | 231.95  | 8.38    |
|                     | Sdevs | 1.098    | 0.3193   | 1.806    | 0.135  | 0.082  | 0.0316  | 8.383   | 23.266  | 0.193   |
| T2                  | (n)   | 10       | 10       | 10       | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      |
|                     | Means | 148.46   | 5.450    | 114.75   | 3.61   | 2.98   | 0.282   | 30.48   | 236.96  | 8.35    |
|                     | Sdevs | 2.134    | 0.5836   | 2.158    | 0.137  | 0.114  | 0.0249  | 10.482  | 21.199  | 0.227   |
| T3                  | (n)   | 10       | 10       | 10       | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      |
|                     | Means | 147.75   | 5.430    | 114.88   | 3.57   | 2.93   | 0.283   | 35.80   | 218.16  | 8.33    |
|                     | Sdevs | 2.249    | 0.4165   | 1.635    | 0.116  | 0.082  | 0.0356  | 10.832  | 28.281  | 0.231   |

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

| Dosing Phase Day 91 |       |            |              |              |            |            |            |            |           |
|---------------------|-------|------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| 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)   | 10         | 10           | 10           | 10         | 10         | 10         | 10         | 10        |
|                     | Means | 7.49       | 0.171        | 149.17       | 60.66      | 44.03      | 27.11      | 166.51     | 4.66      |
|                     | Sdevs | 1.074      | 0.0360       | 11.516       | 17.763     | 6.319      | 5.184      | 12.384     | 0.306     |
| T1                  | (n)   | 10         | 10           | 10           | 10         | 10         | 10         | 10         | 10        |
|                     | Means | 7.71       | 0.192        | 142.49       | 57.06      | 45.91      | 29.28      | 192.05+D   | 4.68      |
|                     | Sdevs | 1.411      | 0.0343       | 13.219       | 18.624     | 9.374      | 8.397      | 10.168     | 0.620     |
| T2                  | (n)   | 10         | 10           | 10           | 10         | 10         | 10         | 10         | 10        |
|                     | Means | 7.60       | 0.191        | 147.82       | 65.21      | 46.06      | 29.55      | 192.89+D   | 4.77      |
|                     | Sdevs | 1.190      | 0.0341       | 10.776       | 13.763     | 6.730      | 5.921      | 11.440     | 0.538     |
| T3                  | (n)   | 9          | 9            | 9            | 9          | 9          | 9          | 9          | 9         |
|                     | Means | 7.29       | 0.165        | 149.98       | 78.57*D    | 48.30      | 33.18      | 205.40+D   | 4.60      |
|                     | Sdevs | 1.311      | 0.0314       | 7.924        | 12.725     | 5.456      | 5.319      | 18.207     | 0.323     |

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

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

| Dosing Phase Day 91 |       |          |          |          |        |        |         |         |         |         |
|---------------------|-------|----------|----------|----------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Females             |       |          |          |          |        |        |         |         |         |         |
| Group               |       | Na       | K        | Cl       | TP     | ALB    | CREA    | BUN     | GLU     | Ca      |
| #                   |       | (mmol/L) | (mmol/L) | (mmol/L) | (g/dL) | (g/dL) | (mg/dl) | (mg/dl) | (mg/dL) | (mg/dl) |
| Control             | (n)   | 10       | 10       | 10       | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      |
|                     | Means | 136.47   | 4.070    | 105.46   | 3.48   | 3.10   | 0.279   | 23.44   | 230.85  | 8.20    |
|                     | Sdevs | 1.125    | 0.1947   | 0.757    | 0.114  | 0.115  | 0.0292  | 4.944   | 39.892  | 0.183   |
| T1                  | (n)   | 10       | 10       | 10       | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      |
|                     | Means | 137.08   | 4.230    | 104.46   | 3.42   | 3.11   | 0.299   | 28.26   | 240.55  | 8.40    |
|                     | Sdevs | 0.809    | 0.4498   | 1.410    | 0.092  | 0.099  | 0.0321  | 8.279   | 16.181  | 0.189   |
| T2                  | (n)   | 10       | 10       | 10       | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      |
|                     | Means | 137.38   | 4.210    | 104.74   | 3.39   | 3.07   | 0.291   | 26.96   | 226.35  | 8.37    |
|                     | Sdevs | 1.023    | 0.2807   | 0.797    | 0.099  | 0.082  | 0.0233  | 13.219  | 38.649  | 0.134   |
| T3                  | (n)   | 10       | 10       | 10       | 10     | 10     | 10      | 10      | 10      | 10      |
|                     | Means | 137.67*D | 4.230    | 105.80   | 3.46   | 3.15   | 0.291   | 21.39   | 251.25  | 8.36    |
|                     | Sdevs | 0.686    | 0.2263   | 0.871    | 0.126  | 0.108  | 0.0242  | 3.911   | 19.196  | 0.171   |

\*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

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

| Dosing Phase Day 91 |       |            |              |              |            |            |            |            |           |
|---------------------|-------|------------|--------------|--------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
| 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)   | 10         | 10           | 10           | 10         | 10         | 10         | 10         | 10        |
|                     | Means | 8.55       | 0.148        | 112.13       | 42.56      | 53.19      | 26.54      | 265.82     | 8.51      |
|                     | Sdevs | 1.782      | 0.0290       | 5.175        | 20.670     | 17.043     | 10.621     | 23.915     | 1.839     |
| T1                  | (n)   | 10         | 10           | 10           | 10         | 10         | 10         | 10         | 10        |
|                     | Means | 7.68       | 0.176        | 119.06       | 42.34      | 50.08      | 26.29      | 290.98     | 10.38     |
|                     | Sdevs | 1.782      | 0.0280       | 12.402       | 11.628     | 15.005     | 5.926      | 27.062     | 2.200     |
| T2                  | (n)   | 10         | 10           | 10           | 10         | 10         | 10         | 10         | 10        |
|                     | Means | 7.70       | 0.150        | 114.82       | 33.33      | 47.50      | 26.48      | 284.87     | 9.98      |
|                     | Sdevs | 1.547      | 0.0163       | 5.910        | 9.648      | 11.557     | 9.776      | 33.157     | 2.198     |
| T3                  | (n)   | 10         | 10           | 10           | 10         | 10         | 10         | 10         | 10        |
|                     | Means | 7.33       | 0.157        | 114.57       | 41.22      | 49.24      | 30.65      | 275.20     | 10.50     |
|                     | Sdevs | 1.067      | 0.0241       | 8.379        | 8.273      | 11.098     | 9.706      | 16.195     | 2.315     |

## 부록 11. Group Summary of Histopathological Findings

| Males                         |                         |         |    |    |    |
|-------------------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
|                               | Dosage Group:           | Control | T1 | T2 | T3 |
|                               | Number of Animals:      | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                               | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Adrenals                      | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 8       | 0  | 0  | 7  |
| Hyperplasia, subcapsular cell | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                               | 2>                      | 0       | 0  | 0  | 1  |
|                               | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 3  |
| Animal ID                     | Number Examined:        | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                               | Number Unremarkable:    | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Aorta                         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Bone marrow                   | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Brain                         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Cecum                         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |

1 = Minimal, 2 = Mild

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| <b>Males</b>         |                      |         |    |    |    |
|----------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                      | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                      | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Coagulating gland(s) | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Colon                | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Duodenum             | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Epididymides         | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Esophagus            | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Eyes                 | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                      |         |    |    |    |
| Femur                | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| <b>Males</b>     |                         |         |    |    |    |
|------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
|                  | Dosage Group:           | Control | T1 | T2 | T3 |
|                  | Number of Animals:      | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable:    | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Gall bladder     | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable:    | 9       | 0  | 0  | 9  |
| Edema            | 1>                      | 0       | 0  | 0  | 1  |
|                  | 2>                      | 1       | 0  | 0  | 0  |
|                  | Total Finding Incidence | 1       | 0  | 0  | 1  |
| Harderian glands | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Heart            | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Ileum            | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Jejunum          | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Kidneys          | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Larynx           | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 0  |

1 = Minimal, 2 = Mild

## 부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

| Males                          |                         |         |    |    |    |
|--------------------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
| Dosage Group:                  |                         | Control | T1 | T2 | T3 |
| Number of Animals:             |                         | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Number Examined:               |                         | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Number Unremarkable:           |                         | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                                |                         |         |    |    |    |
| Liver                          | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 9       | 10 | 9  | 0  |
|                                | Total Finding Incidence | 1       | 0  | 1  | 0  |
|                                | 1>                      | 0       | 0  | 0  | 3  |
|                                | 2>                      | 0       | 0  | 0  | 3  |
| Mineralization, dystrophic     | 3>                      | 0       | 0  | 0  | 3  |
|                                | Total Finding Incidence | 0       | 0  | 0  | 9  |
|                                | 1>                      | 0       | 0  | 0  | 1  |
|                                | Total Finding Incidence | 0       | 0  | 0  | 1  |
|                                | 1>                      | 0       | 0  | 0  | 8  |
| Necrosis                       | 2>                      | 0       | 0  | 0  | 1  |
|                                | Total Finding Incidence | 0       | 0  | 0  | 9  |
|                                | 1>                      | 0       | 0  | 0  | 8  |
|                                | 2>                      | 0       | 0  | 0  | 1  |
|                                | Total Finding Incidence | 0       | 0  | 0  | 9  |
| Pigmentation                   | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
| Infiltration, mononuclear cell | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                |                         |         |    |    |    |
| Lung                           | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 8       | 0  | 0  | 8  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
| Infiltration, mononuclear cell | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                |                         |         |    |    |    |
| Lymph node, mesenteric         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
| Infiltration, mononuclear cell | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                |                         |         |    |    |    |
| Lymph node, tracheobronchial   | Number Examined:        | 7       | 0  | 0  | 8  |
|                                | Number Unremarkable:    | 7       | 0  | 0  | 8  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
| Infiltration, mononuclear cell | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 2  |

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate

## 부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

| Males                   |                         |         |    |    |    |
|-------------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
| Dosage Group:           |                         | Control | T1 | T2 | T3 |
| Number of Animals:      |                         | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Number Examined:        |                         | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Number Unremarkable:    |                         | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Mammary gland           |                         |         |    |    |    |
| Number Examined:        |                         | 2       | 0  | 0  | 3  |
| Number Unremarkable:    |                         | 2       | 0  | 0  | 3  |
| Nasal cavity            |                         |         |    |    |    |
| Number Examined:        |                         | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Number Unremarkable:    |                         | 10      | 0  | 0  | 0  |
| Atrophy                 | 2>                      | 0       | 0  | 0  | 1  |
|                         | 4>                      | 0       | 0  | 0  | 1  |
|                         | Total Finding Incidence | 0       | 0  | 0  | 2  |
|                         |                         |         |    |    |    |
| Eosinophilic globules   | 1>                      | 0       | 7  | 2  | 2  |
|                         | 2>                      | 0       | 3  | 3  | 5  |
|                         | 3>                      | 0       | 0  | 3  | 1  |
|                         | 4>                      | 0       | 0  | 2  | 2  |
|                         | Total Finding Incidence | 0       | 10 | 10 | 10 |
| Hyperplasia, basal cell | 1>                      | 0       | 1  | 3  | 3  |
|                         | 2>                      | 0       | 2  | 2  | 3  |
|                         | 3>                      | 0       | 4  | 5  | 3  |
|                         | 4>                      | 0       | 3  | 0  | 1  |
|                         | Total Finding Incidence | 0       | 10 | 10 | 10 |
| Respiratory metaplasia  | 1>                      | 0       | 0  | 6  | 0  |
|                         | 2>                      | 0       | 3  | 2  | 1  |
|                         | 3>                      | 0       | 5  | 2  | 0  |
|                         | 4>                      | 0       | 2  | 0  | 0  |
|                         | Total Finding Incidence | 0       | 10 | 10 | 1  |

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

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| <b>Males</b>   |                      |         |    |    |    |
|----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                |                      |         |    |    |    |
| Olfactory bulb | Number Examined:     | 9       | 0  | 0  | 9  |
|                | Number Unremarkable: | 9       | 0  | 0  | 9  |
|                |                      |         |    |    |    |
| Optic nerves   | Number Examined:     | 9       | 0  | 0  | 9  |
|                | Number Unremarkable: | 9       | 0  | 0  | 9  |
|                |                      |         |    |    |    |
| Pancreas       | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Parathyroids   | Number Examined:     | 6       | 0  | 0  | 1  |
|                | Number Unremarkable: | 6       | 0  | 0  | 1  |
|                |                      |         |    |    |    |
| Pituitary      | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Prostate       | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 9  |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 9  |
|                |                      |         |    |    |    |
| Rectum         | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| Males                          |                         |         |    |    |    |
|--------------------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
|                                | Dosage Group:           | Control | T1 | T2 | T3 |
|                                | Number of Animals:      | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Salivary gland parotid         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 9       | 0  | 0  | 10 |
| Infiltration, mononuclear cell | 1>                      | 1       | 0  | 0  | 0  |
|                                | Total Finding Incidence | 1       | 0  | 0  | 0  |
| Salivary gland, sublingual     | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Salivary glands submandibular  | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 7       | 0  | 0  | 9  |
| Infiltration, mononuclear cell | 1>                      | 3       | 0  | 0  | 1  |
|                                | Total Finding Incidence | 3       | 0  | 0  | 1  |
| Sciatic nerve                  | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Seminal vesicles               | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 9       | 0  | 0  | 10 |
| Inflammation, mixed            | 3>                      | 1       | 0  | 0  | 0  |
|                                | Total Finding Incidence | 1       | 0  | 0  | 0  |
| Skeletal muscle                | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |

1 = Minimal, 3 = Moderate

## 부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

| Males                |                         |         |    |    |    |
|----------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
| Dosage Group:        |                         | Control | T1 | T2 | T3 |
| Number of Animals:   |                         | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Number Examined:     |                         | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Number Unremarkable: |                         | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Skin                 | Number Examined:        | 10      | 3  | 4  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 6       | 0  | 0  | 9  |
|                      | 5>                      | 4       | 3  | 4  | 1  |
|                      | Total Finding Incidence | 4       | 3  | 4  | 1  |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Spinal cords         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Spleen               | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Sternum              | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Stifle joint         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Stomach              | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |

5 = Severe

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| <b>Males</b>    |                      |         |    |    |    |
|-----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                 | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                 | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Teeth           | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Testes          | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Thymus          | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Thyroids        | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Trachea         | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 9  |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 9  |
|                 |                      |         |    |    |    |
| Urinary bladder | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                 | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| Females                       |                         |         |    |    |    |
|-------------------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
|                               | Dosage Group:           | Control | T1 | T2 | T3 |
|                               | Number of Animals:      | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                               | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Adrenals                      | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 1       | 0  | 0  | 0  |
| Hyperplasia, subcapsular cell | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 2  |
|                               | 2>                      | 7       | 0  | 0  | 8  |
|                               | Total Finding Incidence | 9       | 0  | 0  | 10 |
| Animal ID                     | Number Examined:        | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                               | Number Unremarkable:    | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Aorta                         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Bone marrow                   | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Brain                         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Cecum                         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                               | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |

1 = Minimal, 2 = Mild

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| <b>Females</b>           |                         |         |    |    |    |
|--------------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
|                          | Dosage Group:           | Control | T1 | T2 | T3 |
|                          | Number of Animals:      | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                          | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                          | Number Unremarkable:    | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                          |                         |         |    |    |    |
| Colon                    | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          |                         |         |    |    |    |
| Duodenum                 | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          |                         |         |    |    |    |
| Esophagus                | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          |                         |         |    |    |    |
| Eyes                     | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          |                         |         |    |    |    |
| Femur                    | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          |                         |         |    |    |    |
| Gall bladder             | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                          | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 9  |
| Edema                    | 2>                      | 0       | 0  | 0  | 1  |
|                          | Total Finding Incidence | 0       | 0  | 0  | 1  |
| Infiltration, neutrophil | 1>                      | 0       | 0  | 0  | 1  |
|                          | Total Finding Incidence | 0       | 0  | 0  | 1  |

1 = Minimal, 2 = Mild

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| <b>Females</b>   |                      |         |    |    |    |
|------------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                  | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                  | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Harderian glands | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Heart            | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Ileum            | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Jejunum          | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Kidneys          | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  |                      |         |    |    |    |
| Larynx           | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                  | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| <b>Females</b>                 |                         |         |    |    |    |
|--------------------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
|                                | Dosage Group:           | Control | T1 | T2 | T3 |
|                                | Number of Animals:      | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                                |                         |         |    |    |    |
| Liver                          | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 6       | 9  | 10 | 9  |
| Infiltration, mononuclear cell | 1>                      | 4       | 1  | 0  | 1  |
|                                | Total Finding Incidence | 4       | 1  | 0  | 1  |
|                                |                         |         |    |    |    |
| Lung                           | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 4       | 0  | 0  | 7  |
| Infiltration, mononuclear cell | 1>                      | 3       | 0  | 0  | 1  |
|                                | 2>                      | 3       | 0  | 0  | 2  |
|                                | Total Finding Incidence | 6       | 0  | 0  | 3  |
|                                |                         |         |    |    |    |
| Lymph node, mesenteric         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                |                         |         |    |    |    |
| Lymph node, tracheobronchial   | Number Examined:        | 9       | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 9       | 0  | 0  | 10 |
|                                |                         |         |    |    |    |
| Mammary gland                  | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |

1 = Minimal, 2 = Mild

## 부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

| Females                 |                         |         |    |    |    |
|-------------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
|                         | Dosage Group:           | Control | T1 | T2 | T3 |
|                         | Number of Animals:      | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                         | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                         | Number Unremarkable:    | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Nasal cavity            | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                         | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 1  |
| Atrophy                 | 1>                      | 0       | 2  | 1  | 2  |
|                         | 2>                      | 0       | 2  | 3  | 1  |
|                         | 3>                      | 0       | 1  | 0  | 2  |
|                         | Total Finding Incidence | 0       | 5  | 4  | 5  |
| Dilatation,glands       | 2>                      | 0       | 1  | 4  | 6  |
|                         | 3>                      | 0       | 4  | 6  | 0  |
|                         | Total Finding Incidence | 0       | 5  | 10 | 6  |
| Eosinophilic globules   | 2>                      | 0       | 4  | 1  | 0  |
|                         | 3>                      | 0       | 5  | 4  | 8  |
|                         | 4>                      | 0       | 1  | 5  | 1  |
|                         | Total Finding Incidence | 0       | 10 | 10 | 9  |
| Hyperplasia, basal cell | 1>                      | 0       | 3  | 3  | 6  |
|                         | 2>                      | 0       | 4  | 3  | 3  |
|                         | 3>                      | 0       | 2  | 2  | 0  |
|                         | 4>                      | 0       | 1  | 0  | 0  |
|                         | Total Finding Incidence | 0       | 10 | 8  | 9  |
| Respiratory metaplasia  | 1>                      | 0       | 1  | 0  | 0  |
|                         | 2>                      | 0       | 3  | 5  | 0  |
|                         | 3>                      | 0       | 4  | 4  | 0  |
|                         | 4>                      | 0       | 2  | 1  | 0  |
|                         | Total Finding Incidence | 0       | 10 | 10 | 0  |
| Olfactory bulb          | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 9  |
|                         | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 9  |

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

## 부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

| Females                        |                         |         |    |    |    |
|--------------------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
|                                | Dosage Group:           | Control | T1 | T2 | T3 |
|                                | Number of Animals:      | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Examined:        | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 0       | 0  | 0  | 0  |
| Optic nerves                   | Number Examined:        | 9       | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 9       | 0  | 0  | 10 |
| Ovaries                        | Number Examined:        | 10      | 0  | 1  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Inflammation, mixed            | 3>                      | 0       | 0  | 1  | 0  |
|                                | Total Finding Incidence | 0       | 0  | 1  | 0  |
| Pancreas                       | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 8       | 0  | 0  | 10 |
| Infiltration, mononuclear cell | 1>                      | 2       | 0  | 0  | 0  |
|                                | Total Finding Incidence | 2       | 0  | 0  | 0  |
| Parathyroids                   | Number Examined:        | 7       | 0  | 0  | 5  |
|                                | Number Unremarkable:    | 7       | 0  | 0  | 5  |
| Pituitary                      | Number Examined:        | 9       | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 9       | 0  | 0  | 10 |
| Rectum                         | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                                | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |

1 = Minimal, 3 = Moderate

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| <b>Females</b>                 |         |    |    |    |  |
|--------------------------------|---------|----|----|----|--|
| Dosage Group:                  | Control | T1 | T2 | T3 |  |
| Number of Animals:             | 10      | 10 | 10 | 10 |  |
| Number Examined:               | 10      | 10 | 10 | 10 |  |
| Number Unremarkable:           | 0       | 0  | 0  | 0  |  |
| Salivary gland, parotid        |         |    |    |    |  |
| Number Examined:               | 10      | 0  | 0  | 10 |  |
| Number Unremarkable:           | 10      | 0  | 0  | 10 |  |
| Salivary gland, sublingual     |         |    |    |    |  |
| Number Examined:               | 10      | 0  | 0  | 10 |  |
| Number Unremarkable:           | 10      | 0  | 0  | 10 |  |
| Salivary glands, submandibular |         |    |    |    |  |
| Number Examined:               | 10      | 0  | 0  | 10 |  |
| Number Unremarkable:           | 8       | 0  | 0  | 9  |  |
| Infiltration, mononuclear cell |         |    |    |    |  |
| 1>                             | 2       | 0  | 0  | 0  |  |
| 2>                             | 0       | 0  | 0  | 1  |  |
| Total Finding Incidence        | 2       | 0  | 0  | 1  |  |
| Sciatic nerve                  |         |    |    |    |  |
| Number Examined:               | 10      | 0  | 0  | 10 |  |
| Number Unremarkable:           | 10      | 0  | 0  | 10 |  |
| Skeletal muscle                |         |    |    |    |  |
| Number Examined:               | 10      | 0  | 0  | 10 |  |
| Number Unremarkable:           | 10      | 0  | 0  | 10 |  |
| Skin                           |         |    |    |    |  |
| Number Examined:               | 10      | 1  | 1  | 10 |  |
| Number Unremarkable:           | 6       | 0  | 0  | 5  |  |
| Alopecia                       |         |    |    |    |  |
| 5>                             | 4       | 1  | 1  | 5  |  |
| Total Finding Incidence        | 4       | 1  | 1  | 5  |  |

1 = Minimal, 2 = Mild

**부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)**

| <b>Females</b> |                      |         |    |    |    |
|----------------|----------------------|---------|----|----|----|
|                | Dosage Group:        | Control | T1 | T2 | T3 |
|                | Number of Animals:   | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Examined:     | 10      | 10 | 10 | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                |                      |         |    |    |    |
| Spinal cords   | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Spleen         | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Sternum        | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Stifle joint   | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Stomach        | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                |                      |         |    |    |    |
| Teeth          | Number Examined:     | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                | Number Unremarkable: | 10      | 0  | 0  | 10 |

## 부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

| Females              |                         |         |    |    |    |
|----------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
| Dosage Group:        |                         | Control | T1 | T2 | T3 |
| Number of Animals:   |                         | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Number Examined:     |                         | 10      | 10 | 10 | 10 |
| Number Unremarkable: |                         | 0       | 0  | 0  | 0  |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Thymus               | Number Examined:        | 10      | 1  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
| Atrophy              | 4>                      | 0       | 1  | 0  | 0  |
|                      | Total Finding Incidence | 0       | 1  | 0  | 0  |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Thyroids             | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Trachea              | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Urinary bladder      | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Uterus               | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      |                         |         |    |    |    |
| Vagina               | Number Examined:        | 10      | 0  | 0  | 10 |
|                      | Number Unremarkable:    | 10      | 0  | 0  | 10 |

4 = Marked

## 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 : 심 태 연 (연구원, 흡입독성연구센터)

병리책임자 : 조 은 상 (연구위원, 흡입독성연구센터)

자 료 보 관 : 이 권 섭 (연구위원, 흡입독성연구센터)

## 시 험 기 간

2018. 03. 07. ~ 2018. 10. 22.

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

산업안전보건연구원장

## B6C3F1 마우스를 이용한 1,2-Dichlorobenzene의 90일(아만성) 반복흡입독성시험

2019-연구원-594

---

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>

---