

厚生省生活衛生局 殿

試験報告書

(2-エチルヘキシル)ジフェニルfosfateの
ラットを用いた経口投与による
28日間の反復投与毒性試験

(試験番号: 5L555)

株式会社三菱化学安全科学研究所

目次

要約	9
緒言	11
材料および方法	12
1. 被験物質	12
2. 試験動物	12
3. 動物飼育	13
4. 投与	13
5. 群構成	14
6. 観察・測定項目	14
6.1 一般状態	15
6.2 体重	15
6.3 摂餌量	15
6.4 血液学検査	15
6.5 血液生化学検査	15
6.6 コリンエステラーゼ活性測定	16
6.7 尿検査	16
6.8 病理学的検査	17
7. 統計学的解析	18
結果	19
1. 一般状態	19
2. 体重	19
3. 摂餌量	19
4. 血液学検査	19
5. 血液生化学検査〔コリンエステラーゼ活性含む〕	19
6. 尿検査	20
7. 器官重量	20
8. 剖検所見	20
9. 病理組織所見	21

(試験番号：5L555)

考察および結論	23
参考文献	26
添付資料	27

図および群別表

要 約

(2-エチルヘキシル)ジフェニルfosfateを0, 4, 20, 100および500mg/kgの用量で雌雄のSD系ラットに28日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

一般症状の変化として、投与後の流涎が100および500mg/kg群の雌雄、投与前の流涎が100mg/kg群の雌と500mg/kg群の雌雄で発現した。しかし、投与後の流涎は投与直後に発現する一過性の変化であり、投与前の流涎は動物の体に触れることによって発現する条件反射的な変化であることや、これらの変化は投与を中止することにより速やかに消失することから、被験物質の味等に起因した変化であり毒性学的意義ないと判断した。従って、投与前後の流涎は無影響量の評価の対象からは除外した。

体重は、いずれの投与群も対照群と同様の推移を示した。

摂餌量の低値が500mg/kg群の雌で認められた。本変化は、回復期間中には認められなかった。

血液学検査で、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が500mg/kg群の雌で認められた。本変化は、回復期間終了時には認められなかった。

血液生化学検査で、血漿コリンエステラーゼの低値が500mg/kg群の雌雄、血球コリンエステラーゼの低値が100mg/kg群の雌と500mg/kg群の雌雄で認められた。総コレステロールの高値が500mg/kg群の雌、総タンパクの高値が100mg/kg群の雄と500mg/kg群の雌雄、アルブミンの高値が100および500mg/kg群の雄で認められた。また、GOTの低値が500mg/kg群の雌、アルカリ fosfataーゼの低値が100および500mg/kg群の雌で認められた。回復期間終了時には、血漿コリンエステラーゼの低値が100および500mg/kg群の雌、血球コリンエステラーゼの低値が500mg/kg群の雌雄で継続して認められたが、その程度は軽減していた。

尿検査では、異常は認められなかった。

病理学的検査では、肝臓、腎臓、甲状腺および副腎に変化が認められた。

肝臓では、相対重量の高値が100mg/kg群の雄、絶対重量および相対重量の高値が500mg/kg群の雌雄、褐色化が100および500mg/kg群の雌雄、腫大が500mg/kg群の雌雄、小葉中心性の肝細胞肥大が100および500mg/kg群の雌雄で認められた。回復期間終了時解剖動物では、肝臓の相対重量の高値が500mg/kg群の雌、小葉中心性の肝細胞

の肥大が 100 および 500 mg/kg 群の雌で継続して認められたが、その程度あるいは発現頻度は軽減していた。

腎臓では、近位尿細管上皮内の硝子滴発現の程度の増強が 500 mg/kg 群の雄で認められた。硝子滴の増加がみられる一部の動物では、近位尿細管上皮内の好酸性小体の発現も伴われていた。回復期間終了時解剖動物では、近位尿細管上皮内の硝子滴発現の程度の増強が 500 mg/kg 群の雄で継続して認められたが、その発現頻度は軽減していた。また、近位尿細管上皮内の好酸性小体が 100 および 500 mg/kg 群の雄、尿細管上皮の好塩基性化の程度の増強が 500 mg/kg 群の雄で認められた。

甲状腺では、両側性の腫大が 100 mg/kg 群の雄と 500 mg/kg 群の雌雄、ろ胞上皮細胞の肥大が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間終了時解剖動物では、絶対重量および相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雄、腫大が 500 mg/kg 群の雌、ろ胞上皮細胞の肥大が 100 mg/kg 群の雄と 500 mg/kg 群の雌雄で継続して認められたが、その発現頻度は軽減していた。

副腎では、絶対重量および相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌と 500 mg/kg 群の雌雄、両側性の腫大が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄、束状帯の脂肪滴の増加が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間終了時解剖動物では、これらの変化は認められなかった。

以上、血球コリンエステラーゼおよびアルカリファスファターゼの低値が 100 mg/kg 群の雌で、総タンパクおよびアルブミンの高値が 100 mg/kg 群の雄で認められ、肝臓の褐色化および小葉中心性の肝細胞の肥大が 100 mg/kg 群の雌雄で、肝臓の相対重量の高値および甲状腺の腫大が 100 mg/kg 群の雄で、甲状腺のろ胞上皮細胞の肥大および副腎の腫大が 100 mg/kg 群の雌雄で、副腎の絶対および相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌で認められたことから、(2-エチルヘキシル)ジフェニルfosfate の無影響量 (NOEL) は、雌雄いずれも 20 mg/kg と結論した。

(試験番号 : 5L555)

緒 言

(2-エチルヘキシル) ジフェニルfosfate [リン酸 (2-エチルヘキシル) ジフェニルエステル] はリン酸エステル系の可塑剤である^①.

今回、既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いて (2-エチルヘキシル) ジフェニルfosfateの経口投与による 28 日間反復投与毒性試験を実施し、生体への毒性学的影響について検討したので報告する.

材料および方法

(試験番号: 5L555)

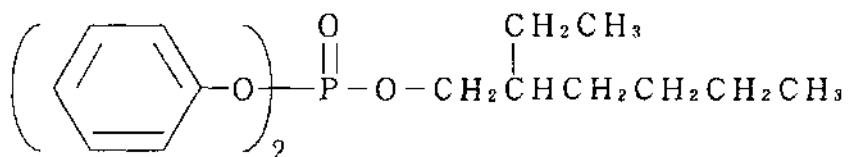
1. 被験物質

から提供された (2-エチルヘキシル) ジフェニルfosfate
(略称: #41, CAS No. 1241-94-7, ロット番号: 純度91.4%) を室温, 暗所, 密封条件で保管し, 使用した。被験物質は下記の化学名, 構造式, 分子量および不純物を有する水に不溶の無色透明液体である。

試験に使用したロットの安定性は, 被験物質供給者が投与開始前および投与終了後に分析し, 確認した。

化学名: (2-エチルヘキシル) ジフェニルfosfate [別名: リン酸 (2-エチルヘキシル) ジフェニルエステル]

構造式:



分子量: 362.39

不純物: ジ (2-エチルヘキシル) フェニルfosfate	7.0%
トリフェニルfosfate	1.3%
トリス- 2-エチルヘキシルfosfate	0.2%
不明成分	0.1%

2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)から 1995 年 10 月 25 日に入手した SD 系 (Crj:CD, SPF) ラット雌雄各 48 匹を使用した。

動物入荷後, 雄は 7 日間, 雌は 8 日間検疫・馴化し, 健康状態が良好なことを確認した後, 投与開始前日に体重別層化無作為抽出法によって各群の体重がほぼ均一となるように群分けした。投与開始時の週齢は 5 週齢, 体重範囲は雄が 156~177 g, 雌が 137~158 g であった。

動物はイヤーパンチ法によって個体識別した。ケージには試験番号, 被験物質名,

動物番号、ケージ番号、投与量、投与期間、動物種、性別を記載したラベルを付けた。

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全試験期間を通じて、温度 20~25°C、相対湿度 40~70%、換気約 12 回／時（オールフレッシュエアー供給）、照明時間 12 時間／日（7:00~19:00）に自動調節した飼育室を使用した。

群分け後、動物は滅菌済の実験動物用床敷（ベータチップ、日本チャールス・リバー(株)）を敷いたポリカーボネート製ケージ（265W×426D×200H mm、トキワ科学器械(株)）にケージあたり 2 匹（同性）ずつ収容し、スチール製架台（トキワ科学器械(株)）上に配置して飼育した。ケージの配置場所は週 1 回ローテーションした。給餌には滅菌済ステンレス製固型飼料用給餌器（トキワ科学器械(株)）を、給水には滅菌済ポリカーボネート製給水瓶（700 mL、トキワ科学器械(株)）を使用した。ケージ（含床敷）、給餌器および給水瓶は週 1 回の頻度で交換した。

動物には、実験動物用固型飼料（MF、オリエンタル酵母工業(株)）と、 $5 \mu\text{m}$ のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由に摂取させ、週 1 回の頻度で交換した。

床敷と飼料中の残留農薬等の汚染物質濃度が、当研究所で定めた基準に適合していることを確認した。また、飲水は水道法に準拠した水質検査を定期的に実施し、分析値が基準範囲内にあることを確認した。

4. 投与

投与経路は化審法ガイドラインに準じて経口投与とした。投与期間は 28 日間とし、注射筒を装着した胃ゾンデを用いて 1 日 1 回、午前中に強制経口投与した。

本試験の投与量設定のために実施した 2 週間反復投与予備試験（用量：0, 100, 500, 1000 mg/kg、動物数：各群雌雄 3 匹）の結果、全投与群で流涎が発現し、体重増加抑制とヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低値が 1000 mg/kg 群の雄で認められた。また、肝臓の絶対重量および相対重量（対体重比）の増加あるいは増加傾向が全投与群の雌雄で認められ、特に 1000 mg/kg 群の肝臓の平均絶対重量は対照群に比べ雄で約 1.4 倍、雌で約 1.7 倍であり、肝肥大が極めて顕著であった。その他、副腎の絶対重量および相対重量の増加が 500 mg/kg 以上の投与群の雌、副腎の相対重

(試験番号 : 5L555)

量の増加が 1000 mg/kg 群の雄で、腎臓の相対重量の増加が 1000 mg/kg 群の雌雄で認められた。これらの結果から、本試験の高用量は明らかな被験物質の影響が認められた 500 mg/kg とし、以下公比 5 で 100, 20, 4 mg/kg の計 4 用量群を設定した。また、溶媒 (0.1% Tween 80 水溶液) のみを投与する対照群を設けた。投与液量は 10 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

被験物質を 0.1% Tween 80 水溶液 (東京化成工業株、ロット番号 : AU02) に乳化して投与液を作製した。投与液の調製は純度換算をし、週 1 回おこない、供試するまで冷蔵・暗所で保存した。投与液中の被験物質の均一性と冷蔵保存条件下での 8 日間の安定性は、投与開始前に 0.4 mg/mL から 50 mg/mL の範囲内で確認した。また、第 2 回調製時に各用量群の投与液を分析し、被験物質の濃度が設定通りであることを確認した (添付資料)。

対照群、100 および 500 mg/kg 群の一部の動物に、投与期間終了後 14 日間の回復期間を設けた。

5. 群構成

群名	28日後解剖*		回復後解剖**	
	動物数(匹)	動物番号	動物数(匹)	動物番号
対照群	雌雄各 6 匹	MA001～006 FA001～006	雌雄各 6 匹	MA007～012 FA007～012
4 mg/kg 群	雌雄各 6 匹	MB001～006 FB001～006	—	—
20 mg/kg 群	雌雄各 6 匹	MC001～006 FC001～006	—	—
100 mg/kg 群	雌雄各 6 匹	MD001～006 FD001～006	雌雄各 6 匹	MD007～012 FD007～012
500 mg/kg 群	雌雄各 6 匹	ME001～006 FE001～006	雌雄各 6 匹	MB007～012 FE007～012
計	雌雄各 30 匹		雌雄各 18 匹	

*最終投与日の翌日に解剖した。 **回復期間終了日の翌日に解剖した。

6. 観察・測定項目

次に示す項目を検査した。なお、日および週の表記は投与開始日を投与開始後 0 日、投与開始後 0 ~ 6 日を投与開始後 0 週とした。

6.1 一般状態

投与期間は1日2回(投与前・後), その他の期間は1日1回午前中に観察した.

6.2 体重

全例の体重を電子上皿天秤(EB-5000, (株)島津製作所)を用いて週1回測定した.

6.3 摂食量

各ケージごとに風袋込み重量を電子上皿天秤(EB-5000, (株)島津製作所)を用いて週1回測定し, 1匹あたりの1日平均摂取量を算出した.

6.4 血液学検査

計画解剖時の全対象動物を非絶食条件下で, チオペンタールナトリウム(ラボナル: 田辺製薬(株))の腹腔内投与により麻酔し, 後大静脈より採血した. 採取した血液の一部を用いて下記の項目を測定した. プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の測定には, 凝固阻止剤として3.13%クエン酸ナトリウム水溶液を使用し, 遠心分離して得られた血漿を用いた. その他の項目の測定には, 凝固阻止剤EDTA-2Kで処理した血液を用いた.

項目	測定／算出法
(1) 赤血球数	シースフロー DC インピーダンス検出法
(2) 白血球数	RF/DC インピーダンス検出法
(3) 血小板数	シースフロー DC インピーダンス検出法
(4) ヘモグロビン濃度	SLS ヘモグロビン法
(5) ヘマトクリット値	赤血球パルス波高値検出法
(6) 白血球百分率	Wright 染色塗抹標本について測定
(7) 網状赤血球数	アルゴリザ-用いたフローサイトメトリー法
(8) プロトロンビン時間	Quick 一段法
(9) 活性化部分トロンボプラスチン時間	活性化セファロプラスチン法
(10) 平均赤血球容積	(1), (5)より算出
(11) 平均赤血球血色素量	(1), (4)より算出
(12) 平均赤血球血色素濃度	(4), (5)より算出

測定機器

- (1)～(5): 多項目自動血球分析装置(NE-4500, 東亞医用電子(株))
- (6): 血液細胞自動分析装置(MICROX HEG-70A, 立石電機(株))
- (7): 自動網赤血球測定装置(R-2000, 東亞医用電子(株))
- (8), (9): 血液凝固自動測定装置(KC10A, アメリング社)

6.5 血液生化学検査

血液学検査用と同時に採取した血液をヘパリン(リチウム塩)処理後, 3000 rpm(最大遠心加速度2050 G)10分間遠心分離し, 得られた血漿を用いて次に示す項目を測定した.

項目	測定 / 算出法
(1) GOT(ASAT)	UV-Rate 法(SSCC 改良法)
(2) GPT(ALAT)	UV-Rate 法(SSCC 改良法)
(3) ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法(GSCC 改良法)
(4) γ -GTP	γ -グルタミル-p-ニトロアノリド基質法(SSCC 改良法)
(5) 尿素窒素	酵素-UV 法(Urease-GLDH 法)
(6) グルコース	酵素-UV 法(GK-G6PDH 法)
(7) 総コレステロール	酵素法(CES-CO-POD 法)
(8) トリグリセライド	酵素法(LPL-GK-G3PO-POD 法)
(9) クレアチニン	Jaffé 法
(10) 総蛋白	Biuret 法
(11) アルブミン	BCG 法
(12) A/G 比	(10)および(11)より算出
(13) カルシウム	O-CPC法
(14) 無機リン	UV 法
(15) ナトリウム	イオン選択電極法
(16) カリウム	イオン選択電極法
(17) クロール	イオン選択電極法

測定機器 (1)～(7)：自動分析装置（日立736-10形、(株)日立製作所）

6.6 コリンエステラーゼ活性測定

全例の血漿、血球および脳のコリンエステラーゼ活性を測定した。

- (1) 血 漿： 血液生化学検査用として得られた血漿の一部を検体とした。
- (2) 血 球： (1)で遠心分離した残りの血球部分を更に生理食塩水で洗浄し、上清を除去した残りの血球部分を検体とした。
- (3) 脳 : 剥検および各器官重量の測定終了後に、脳の一部の重量を測定し、一定の 0.1% トライトン X に加え、超高速ホモジナイザー（ポリトロン、KINEMATICA社）にて均質化し、遠心分離 (2000 rpm, 10 分) 後、上清部分を検体とした。

項目	測定法
(1) 血漿コリンエステラーゼ	アセチルコリン-DTNB 法
(2) 血球コリンエステラーゼ	アセチルコリン-DTNB 法
(3) 脳コリンエステラーゼ	アセチルコリン-DTNB 法

測定機器 (1)：自動分析装置（日立736-10形、(株)日立製作所）

(2)：自記分光光度計（日立U-3200形、(株)日立製作所）

(3)：自動分析装置(COBAS FARA II, F. Hoffmann La Roche & Co.)

6.7 尿検査

雄は投与開始後 26 日、雌は投与開始後 25 日に各群雌雄 6 匹の新鮮尿を採取して、次に示す (1)～(7) の項目を測定した。検査の結果、いずれの投与群にも異常が認められなかったため、尿量の測定、沈渣の顕微鏡的検査あるいは生化学的手法による検

査および回復期間の尿検査は実施しなかった。

項目	測定／算出法
(1) pH	試験紙法 (マルティスティックス, マイルス・三共(株))
(2) 潜血	試験紙法 (マルティスティックス, マイルス・三共(株))
(3) 蛋白	試験紙法 (マルティスティックス, マイルス・三共(株))
(4) 糖	試験紙法 (マルティスティックス, マイルス・三共(株))
(5) ケトン体	試験紙法 (マルティスティックス, マイルス・三共(株))
(6) ビリルビン	試験紙法 (マルティスティックス, マイルス・三共(株))
(7) ウロビリノーゲン	試験紙法 (マルティスティックス, マイルス・三共(株))

測定機器 (1)~(7) : 尿分析器 (クリニテック100, マイルス・三共(株))

6.8 病理学的検査

1) 器官重量

全例の下記の器官重量を電子上皿天秤 (ED-H60, (株)島津製作所) を用いて測定した。また、解剖日の体重に基づいて相対重量 (対体重比) を算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、甲状腺 (上皮小体を含む)、精巣または卵巣

2) 病理解剖検査

全例を採血後、腹大動脈を切断・放血し、安樂死させた後剖検した。

3) 病理組織学的検査

全例の下記の器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定、保存した。ただし、眼球およびハーダー腺は Davidson 固定液で固定した。

脳、下垂体、眼球およびハーダー腺、胸腺、肺、胃、甲状腺および上皮小体、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣または卵巣、骨髄 (大腿骨)、坐骨神経、脊髄

投与期間終了時に採取した対照群と 500 mg/kg 群の雌雄全例の下記の器官と、全群の動物の肉眼的異常部位は常法に従ってヘマトキシリソ・エオジン (H.E.) 染色標本を作製し、鏡検した。甲状腺は剖検で腫大がみられたため、また下垂体は甲状腺に変化がみられたため検査した。

心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、脳、坐骨神経、脊髄、甲状腺、下垂体
検査の結果、500 mg/kg 群の雌雄の肝臓、副腎および甲状腺と雄の腎臓に変化がみられたため、4, 20 および 100 mg/kg 群と回復試験動物の全群の当該器官 (腎臓は

雄のみ)を検査した。また、代表例の特殊染色として肝臓および副腎のオイルレッドO染色、甲状腺の渡辺鍍銀染色をおこなった。

7. 統計学的解析

計量データは、多重比較検定法により統計的有意性を検査した。すなわち Bartlett 法による等分散の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析を行い、群間に有意な差が認められた場合に Dunnett 法（各群の例数が等しい場合）または Scheffé 法（各群の例数に差がある場合）により平均値の比較を行った。分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行い、群間に有意な差が認められた場合に Dunnett 型（各群の例数が等しい場合）または Scheffé 型（各群の例数に差がある場合）の順位和検定を行った。計数データの検定は、Armitage の χ^2 検定で行った。検定方法と検定項目は下記のとおりである。

- (1) 多重比較検定： 体重、摂餌量、血液学検査、血液生化学検査、器官重量
- (2) Armitage の χ^2 検定 : 尿検査 (pH, 潜血, 蛋白, グルコース, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン), 病理組織所見

結果

1. 一般状態 (Table 1)

投与期間中、投与後の流涎が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。投与後の流涎は、100 mg/kg 群の雄で投与開始後 6 日以降、雌で投与開始後 5 日以降、500 mg/kg 群の雄で投与開始後 1 日以降、雌で投与開始後 4 日以降に発現した。また、投与前の流涎が 100 mg/kg 群の雌で投与開始後 8 日に、500 mg/kg 群の雄で投与開始後 7 日以降、雌で投与開始後 13 日以降に発現した。投与後の流涎は、投与直後に発現する一過性の変化であり、投与前の流涎は動物の体に触れることにより発現した。回復期間にはこれらの症状は認められなかった。

2. 体重 (Figure 1, Table 2)

全試験期間を通じて、いずれの投与群も対照群と同様の体重推移を示した。

3. 摂餌量 (Table 3)

投与開始後 3 週に摂餌量の低値が 500 mg/kg 群の雌で認められた。回復期間には本変化は認められなかった。

4. 血液学検査 (Table 4, 5)

投与期間終了時の検査で、活性化部分トロンボプラスチン (APTT) 時間の延長が 500 mg/kg 群の雄で認められた。回復期間終了時の検査では、本変化は認められなかった。

回復期間終了時の検査で、網状赤血球数の低値が 100 mg/kg 群の雄で認められたが、軽微な変動であることや 500 mg/kg 群ではみられない変化であることから、被験物質に起因した変化ではないと判断した。

5. 血液生化学検査 [コリンエステラーゼ活性含む] (Table 6)

投与期間終了時の検査で、血漿コリンエステラーゼの低値が 500 mg/kg 群の雌雄、血球コリンエステラーゼの低値が 100 mg/kg 群の雌と 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、総コレステロールの高値が 500 mg/kg 群の雌、総タンパクの高値が 100

mg/kg 群の雄と 500 mg/kg 群の雌雄、アルブミンの高値が 100 および 500 mg/kg 群の雄で認められた。さらに GOT の低値が 500 mg/kg 群の雌、アルカリリフォスファターゼの低値が 100 および 500 mg/kg 群の雌で認められた。回復期間終了時の検査では、これらの変化のうち血漿コリンエステラーゼの低値が 100 および 500 mg/kg 群の雌、血球コリンエステラーゼの低値が 500 mg/kg 群の雌雄で継続して認められたが、いずれも投与期間終了時に比べその程度は軽減していた。

回復期間終了時の検査で、A/G 比と無機リンの高値が 500 mg/kg 群の雄で認められたが、いずれも軽度な変化であることや投与期間終了時にはみられない変化であることから、被験物質に起因した変化ではないと判断した。

6. 尿検査 (Table 7)

投与期間中の検査において、いずれの投与群にも異常は認められなかった。

7. 器官重量 (Table 8, 9)

投与期間終了時の検査において、肝臓の相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雄、絶対重量および相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、副腎の絶対重量および相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌と 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間終了時の検査では、これらの変化のうち肝臓の相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌で継続して認められたが、その程度は軽減していた。また、甲状腺の絶対重量および相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雄で認められた。

8. 剖検所見 (Table 10)

投与期間終了時の剖検で、被験物質に起因すると思われる変化が肝臓、甲状腺および副腎に認められた。

肝臓では、褐色化が 100 mg/kg 群の雄 4 例、雌 6 例と 500 mg/kg 群の雄 5 例、雌 6 例に、腫大が 500 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。回復期間終了時の検査では、上記変化のうち肝臓の腫大が 500 mg/kg 群の雌 2 例に認められた。なお、肝臓の腫大は 100 mg/kg 群の雄 1 例と 4 mg/kg 群の雌 1 例にも認められたが、いずれも遺伝性疾患である ‘Polycystic disease’ に伴う変化であり、被験物質に起因した変化では

ないと判断した。

甲状腺では、両側性の腫大が 100 mg/kg 群の雄 1 例と 500 mg/kg 群の雄 3 例、雌 2 例に認められた。回復期間終了時の検査では、本変化が 500 mg/kg 群の雌 2 例に認められた。

副腎では、両側性の腫大が 100 mg/kg 群の雄 2 例、雌 1 例と 500 mg/kg 群の雄 5 例、雌 6 例に認められた。腫大した副腎は全体に白色調を呈していた。回復期間終了時の検査では、本変化は認められなかった。

その他、投与期間および回復期間終了時の検査で、被験物質投与群に種々の変化が認められたが、その発現状況からいずれも被験物質に起因した変化ではないと判断した。

9. 病理組織所見 (Table 11)

投与期間終了時解剖動物の検査で、被験物質に起因すると思われる変化が肝臓、腎臓、甲状腺および副腎に認められた。

肝臓では、小葉中心性の肝細胞肥大が 100 mg/kg 群の雄 2 例、雌 4 例と 500 mg/kg 群の雄雄全例に認められ、その程度は 500 mg/kg 群で強かった。肥大した肝細胞は好酸性を増し、くもり硝子様変化を呈した。また、肝細胞の肥大に伴い類洞は不明瞭になっていた。雄では肥大した肝細胞内にオイルレッドO染色陰性の空胞が増加する例もみられた。これらの所見は回復期間終了時解剖動物の検査でも 100 mg/kg 群の雌 1 例と 500 mg/kg 群の雌 2 例に認められたが、その程度は軽減していた。

腎臓では、近位尿細管上皮内の硝子滴が対照群を含む全群の雄全例に認められたが、500 mg/kg 群の雄 4 例でその程度が増強していた。そして、この 4 例のうち 1 例では近位尿細管上皮内の好酸性小体の出現が伴われていた。回復期間終了時解剖動物の検査でも、近位尿細管上皮内の硝子滴の程度の増強が 500 mg/kg 群の雄 2 例、近位尿細管上皮内の好酸性小体が 500 mg/kg 群の雄 4 例に認められ発現頻度が高かった。

また、好塩基性尿細管上皮が対照群を含む全群で高頻度に認められたが、500 mg/kg 群の回復群の雄 1 例でその程度が増していた。

甲状腺では、両側性のろ胞上皮細胞の肥大が 100 mg/kg 群の雌雄各 2 例と 500 mg/kg の雄 6 例、雌 5 例に認められた。肥大したろ胞上皮細胞は円柱状を呈し、上縁

(試験番号 : 5L555)

部には空胞がしばしば認められた。また、コロイド腔は狭小化し、小型ろ胞が増数していた。回復期間終了時解剖動物の検査でも、ろ胞上皮細胞の肥大が 100 mg/kg 群の雄 2 例と 500 mg/kg 群の雄 3 例、雌 1 例に認められた。

副腎では、両側性の束状帯の脂肪滴の増加が 500 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。雄では大小様々な脂肪滴、雌では小型で均一な脂肪滴の出現を特徴としていた。そして、脂肪滴の増加に伴い束状帯細胞は肥大し、束状帯は幅を増していた。回復期間終了時解剖動物の検査では、本変化は認められなかった。

その他、被験物質投与群で種々の変化が認められたが、その発現状況からいずれも被験物質に起因した変化ではないと判断した。

考察および結論

(2-エチルヘキシル)ジフェニルfosfateを0, 4, 20, 100, 500 mg/kgの用量で雌雄のSD系ラットに28日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

一般症状として、投与後の流涎が100および500 mg/kg群の雌雄で認められた。投与後の流涎は投与直後に一過性に発現し、投与を中止することにより速やかに消失した。また、投与前の流涎が両群で散見されたが、本変化は動物の体に触れることにより発現した。本剤は有機リン系物質であり、神経系への影響に伴う流涎である可能性も疑われたが、その発現状況および神経症状が全く認められなかつたことから、上記の流涎は被験物質の味等に起因した変化あるいは条件反射的な変化であり、毒性学的意義はないと判断した。従って、投与前後の流涎は無影響量(NOEL)の評価の対象からは除外した。

摂餌量の低値が500 mg/kg群の雌で認められた。本変化は投与を中止することにより回復した。

血液学検査で、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が500 mg/kg群の雄で認められた。しかし、軽微な変化であることやプロトロンビン時間に異常がないこと、また肝傷害性の変化がないことなどから本変化の毒性学的意義は低いと思われる。本変化は投与を中止することにより回復した。

血液生化学検査で、血漿あるいは血球コリンエステラーゼの低値が100 mg/kg群の雌と500 mg/kg群の雌雄で認められた。被験物質はコリンエステラーゼ活性の阻害作用を有する有機リン化合物であることから、同様のコリンエステラーゼ活性の阻害が惹起されたものと思われる。また、総コレステロール、総蛋白あるいはアルブミンの高値が100 mg/kg群の雄と500 mg/kg群の雌雄で認められたが、これらの変化はコリンエステラーゼ活性阻害に伴い代償性に肝臓でのタンパク質や脂質の合成が亢進した結果生じたものと思われる。上記変化のうち血漿あるいは血球コリンエステラーゼの低値は、回復期間終了時にも100および500 mg/kg群で継続して認められたが、その程度は明らかに軽減していた。なお、投与期間終了時にGOTの低値が500 mg/kg群の雌、アルカリfosfaffターゼの低値が100および500 mg/kg群の雌で認められたが、その原因は不明であった。しかし、一般的に問題となる値の上昇ではなく、減少であることから毒性学的意義に乏しい変化と思われる。

病理検査では、肝臓、腎臓、甲状腺および副腎に被験物質に起因した変化が認められた。

肝臓の絶対重量あるいは相対重量の増加が 100 mg/kg 群の雄と 500 mg/kg 群の雌雄、褐色化が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄、腫大および小葉中心性の肝細胞肥大が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。小葉中心性の肝細胞肥大はくもり硝子様変化を特徴としており、これらの肝肥大性の変化は薬物代謝酵素誘導によるものと思われる。そして、これらの変化は投与を中止することにより回復あるいは軽減した。

腎臓では、近位尿細管上皮の硝子滴発現の程度の増強が 500 mg/kg 群の雄で認められた。近位尿細管上皮の硝子滴は α_2 -グロブリンを含む蛋白の再吸収像であり、正常な成熟ラットでしばしばみられる変化である。そして、種々の化学物質投与により硝子滴の増数を特徴とした α_2 -グロブリン腎症が雄ラットに特異的に発現することが知られており^{1, 3)}、被験物質投与により同様の α_2 -グロブリン腎症が惹起されたものと思われる。しかし、回復期間終了時解剖動物では硝子滴発現の程度の増強は軽減しており、回復傾向がみられた。なお、投与期間終了時あるいは回復期間終了時に近位尿細管上皮の好酸性小体あるいは好塩基性尿細管の出現が投与群で認められたが、これらの変化は硝子滴の過剰な蓄積に伴う変化と思われる。

甲状腺では、両側性の腫大が 100 mg/kg 群の雄と 500 mg/kg 群の雌雄、ろ胞上皮細胞の肥大が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。薬物代謝酵素誘導を起こす化学物質は、肝臓での甲状腺ホルモンの代謝を促進し、二次的に視床下部一下垂体系を介して甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大を惹起することが知られている^{2, 4)}。前述のように本試験でも薬物代謝酵素誘導の発現を示唆する肝肥大が認められることから、同様の機序でろ胞上皮細胞の肥大が生じた可能性が考えられる。一方、本被験物質の甲状腺への直接作用の可能性も考えられるが、本試験の結果のみからでは明らかにできなかった。回復期間終了時解剖動物では、これらの変化の発現頻度は減少しており、回復傾向がみられた。

副腎では、絶対重量および相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌と 500 mg/kg 群の雌雄、両側性の腫大が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄、束状帯の脂肪滴の増加が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。束状帯の脂肪滴の増加は、ステロイド合成阻害によって発現する脂質増生 (lipid hyperplasia) の組織像と類似していた⁵⁾。これらの変化は投与を中止することにより回復した。

被験物質には、ネコおよびサルに運動神経麻痺と脊髄の脱髓を起こすことが知られて

(試験番号 : 5L555)

るトリフェニルfosfateが不純物として含まれている^{5, 6)}。しかし、本試験では神経症状の発現はみられず、病理組織学的検査でも中枢神経系に異常は認められなかった。

以上、血球コリンエステラーゼおよびアルカリfosfataseの低値が 100 mg/kg 群の雌で、総タンパクおよびアルブミンの高値が 100 mg/kg 群の雄で認められ、肝臓の褐色化および小葉中心性の肝細胞の肥大が 100 mg/kg 群の雌雄で、肝臓の相対重量の高値および甲状腺の腫大が 100 mg/kg 群の雄で、甲状腺の嚢胞上皮細胞の肥大および副腎の腫大が 100 mg/kg の雌雄で、副腎の絶対および相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌で認められたことから、(2-エチルヘキシル)ジフェニルfosfateの無影響量(NOEL)は、雌雄とも 20 mg/kg と結論した。

参考文献

- 1) Alden, C. L. and Frith, C. H. (1991): 15. Urinary system. III. Mechanisms of toxicity. C. Proximal tubular injury. 3. Xenobiotics perturbing endogenous or nutritive substrate. f. Inducible alpha_{2u} globulin nephropathy syndrome. In: Haschek, W. M. and Rousseaux, C. G. eds., Handbook of Toxicologic Pathology, San Diego: Academic Press, 340-342.
- 2) Capen, C. C., DeLellis, R. A. and Yarrington, J. T. (1991): 21. Endocrine system. VI. Thyroid follicular cells. B. Mechanisms of toxicity. 2. Effect on peripheral metabolism of thyroid hormones. b. Inducers of hepatic microsomal enzymes. In: Haschek, W. M. and Rousseaux, C. G. eds., Handbook of Toxicologic Pathology, San Diego: Academic Press, 723-725.
- 3) Greaves, P. (1990): IX. Urinary tract. Kidney. Hyaline droplets. In: Greaves, P. ed., Histopathology of Preclinical Toxicity Studies: Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, Amsterdam: Elsevier, 532-538.
- 4) Lumb, G. D. and Rust, J. H. (1985): The pathologic response of the liver and thyroid of the rat to potassium prorenoate (SC-23992). Toxicol. Pathol., 13, 315-324.
- 5) Sutton, W. L., Terhaar, C. J., Miller, F. A., Scherberger, R. F., Riley, E. C., Roudabush, R. L. and Fassett, D. W. (1960): Studies on the Industrial Hygiene and Toxicology of Triphenyl Phosphate. Arch. Environmental Health, 1, 33-46.
- 6) Tanaka D, Bursian S. J., Lehning E. J., and Aulerich R. J. (1990): Exposure to triphenyl phosphite results in widespread degeneration in the mammalian central nervous system. Brain Research, 531, 294-298.
- 7) Zak, F. (1983): Lipid hyperplasia, adrenal cortex, rat. In: Jones, T. C., Mohr, U. and Hunt, R. D. eds., Endocrine System. Monographs on Pathology of Laboratory Animals, Berlin: Springer-Verlag, 80-84.
- 8) 12093の化学商品 (化学工業日報社, 1993)

図および群別表

Figure 1	体重	1
Table 1	一般状態	3
Table 2	体重	7
Table 3	摂餌量	9
Table 4	血液学検査	11
Table 5	血液学検査(続)	15
Table 6	血液生化学検査(コリンエステラーゼ活性値含む)	19
Table 7	尿検査	27
Table 8	器官重量(絶対重量)	29
Table 9	器官重量(相対重量)	33
Table 10	剖検所見	37
Table 11	病理組織所見	38

BODY WEIGHT (G)

STUDY NO. 5L555CEO

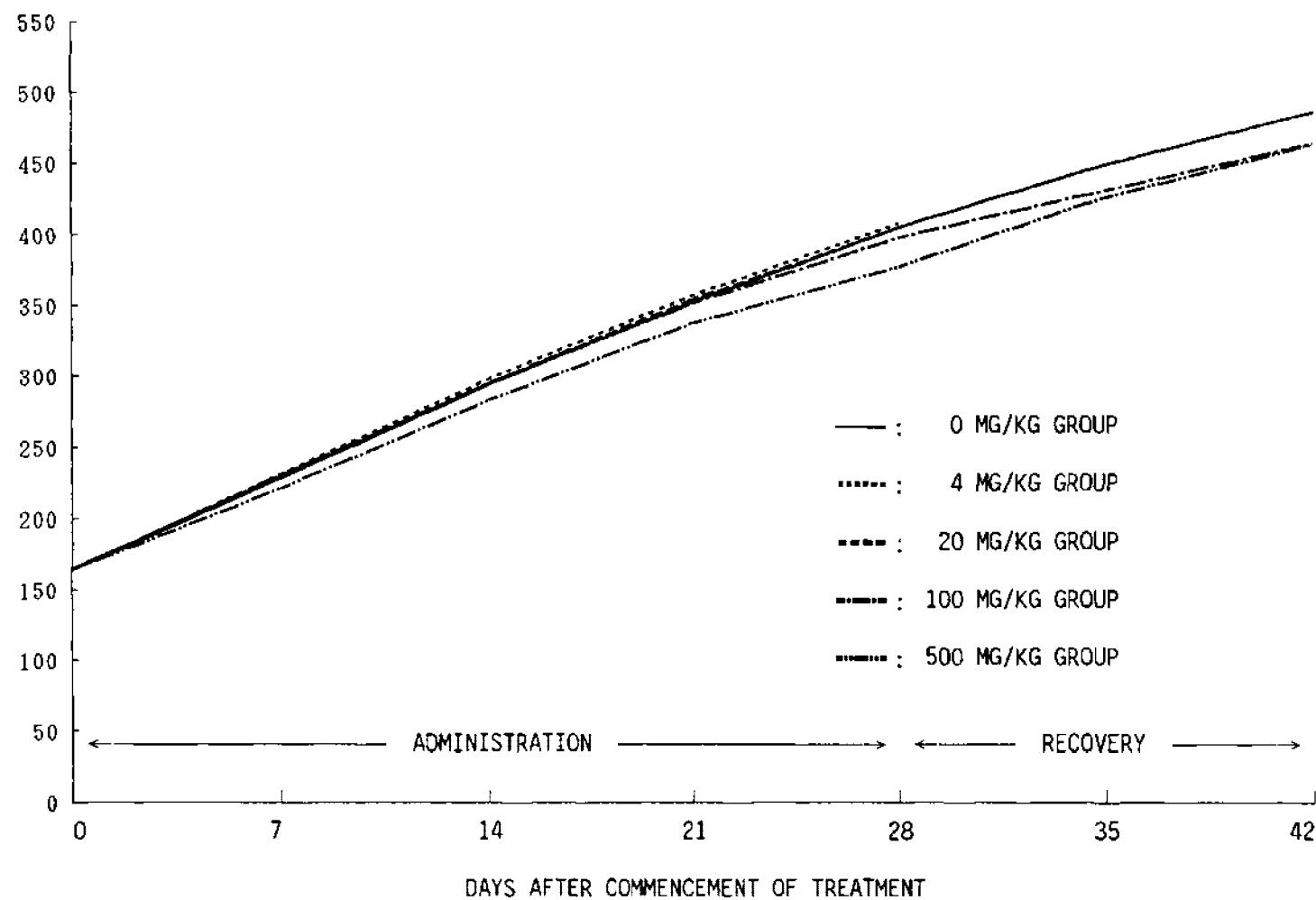


FIGURE 1 - M BODY WEIGHT [MALE]

BODY WEIGHT (G)

STUDY NO. 5L555CEO

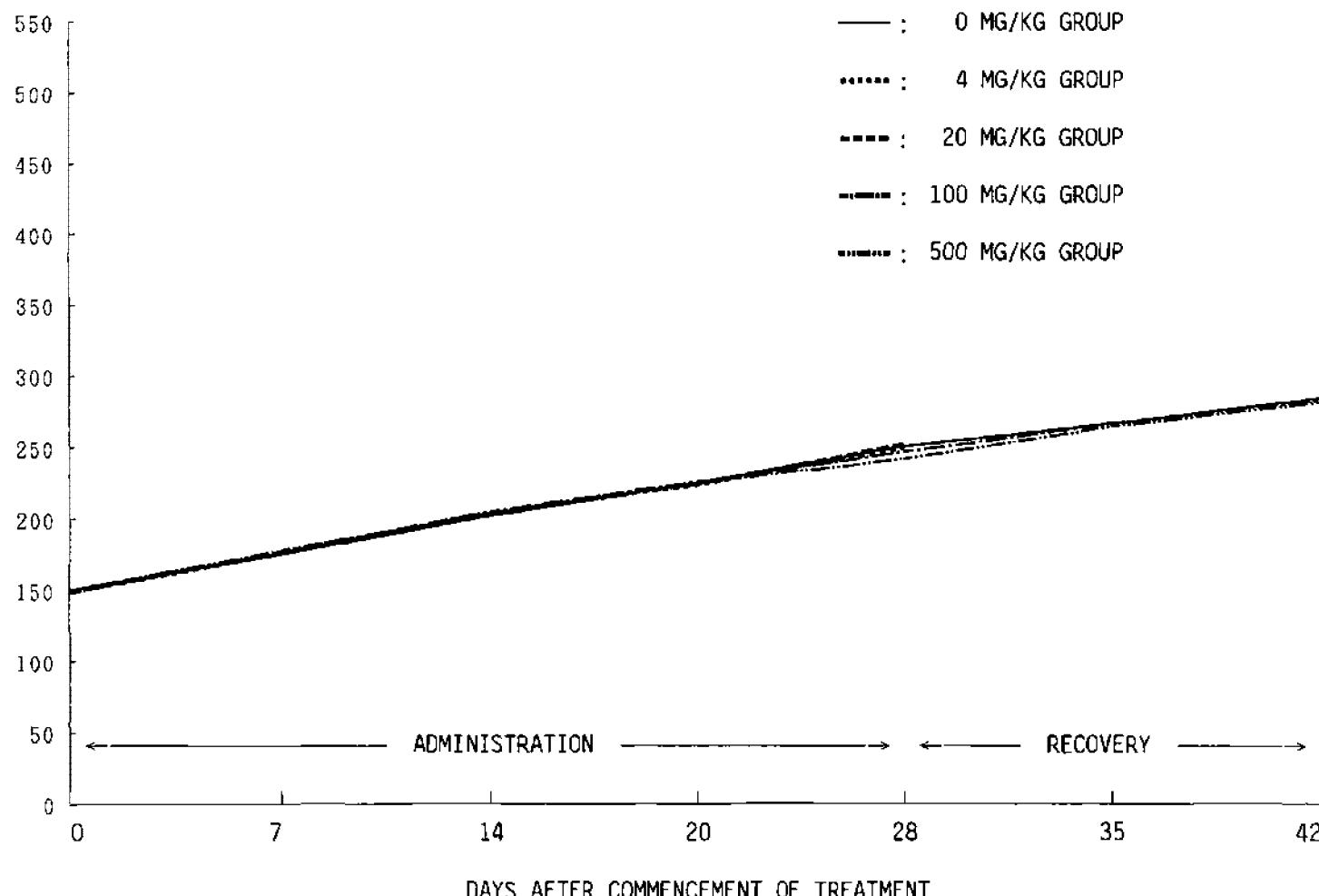


FIGURE 1 - F BODY WEIGHT [FEMALE]

TABLE 1 - M - 1
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE

STUDY NO. SL555CEO

DOSE LEVEL (MG/KG)	CLINICAL SIGNS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																					
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
0	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
4	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	12	12	12	10	8	8	7	8	8	8	9	6	5	10	8	8	9	7
	SALIVATION (A) 1+	0	0	0	0	0	0	2	4	4	5	4	4	4	3	6	7	2	4	4	3	5	5
500	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	NO ABNORMALITY	12	8	7	8	10	8	5	3	2	2	7	2	4	4	0	5	3	6	4	4	4	4
	SALIVATION (A) 1+	0	4	5	4	2	4	7	9	8	9	4	10	8	8	10	7	9	6	8	7	8	8
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
	SALIVATION (B) 1+	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	0	3	1	0	2	0	0	0	2	0	0
	2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

A , AFTER ADMINISTRATION ; B , BEFORE ADMINISTRATION.

1+ , SLIGHT ; 2+ : MODERATE.

TABLE 1 - M - 2
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L555CEO

DOSE LEVEL (MG/KG)	CLINICAL SIGNS	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT																			
		22	23	24	25	26	27	28/0	29/1	30/2	31/3	32/4	33/5	34/6	35/7	36/8	37/9	38/10	39/11	40/12	41/13
0	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6	6												
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6	6												
20	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6	6												
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6	6												
100	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	9	9	9	8	10	9	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	SALIVATION (A) 1+	3	3	3	4	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	1	2	7	4	6	4	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	SALIVATION (A) 1+	4	5	5	6	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	7	5	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SALIVATION (B) 1+	2	1	0	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

A , AFTER ADMINISTRATION ; B , BEFORE ADMINISTRATION.

1+ , SLIGHT ; 2+ : MODERATE.

TABLE 1 - F - 1
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L555CEO

DOSE LEVEL (MG/KG)	CLINICAL SIGNS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																					
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
0	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
4	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	12	11	11	10	9	11	11	9	8	10	10	10	12	12	10	10	11	11
	SALIVATION (A) 1+	0	0	0	0	0	1	1	2	3	1	1	3	4	2	2	2	0	0	2	2	1	1
	(B) 1+	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	10	11	10	1	3	6	4	6	5	3	6	8	4	3	5	4	5	6
	SALIVATION (A) 1+	0	0	0	0	2	1	2	10	8	5	7	6	6	8	6	4	6	8	6	7	6	6
	2+	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0
	SALIVATION (B) 1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1

A , AFTER ADMINISTRATION ; B , BEFORE ADMINISTRATION.

1+ , SLIGHT ; 2+ : MODERATE.

TABLE 1 - F - 2
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L555CEO

DOSE LEVEL (MG/KG)	CLINICAL SIGNS	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT																					
		22	23	24	25	26	27	28/0	29/1	30/2	31/3	32/4	33/5	34/6	35/7	36/8	37/9	38/10	39/11	40/12	41/13	42/14	
0	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
4	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6	6														
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6	6														
20	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6	6														
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6	6														
100	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	NO ABNORMALITY	10	8	10	11	8	9	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	SALIVATION (A) 1+	2	4	2	1	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(B) 1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	NO ABNORMALITY	2	5	6	6	5	5	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	SALIVATION (A) 1+	8	6	6	6	6	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2+	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SALIVATION (B) 1+	3	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

A , AFTER ADMINISTRATION ; B , BEFORE ADMINISTRATION.

1+ , SLIGHT ; 2+ : MODERATE.

TABLE 2 - M - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L555CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	14	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN S.D. N	164. 5.6 12	228. 11.9 12	294. 16.4 12	352. 19.5 12	405. 22.1 12	449. 33.5 6	486. 35.7 6
4	MEAN S.D. N	164. 7.3 6	231. 15.9 6	298. 21.3 6	357. 25.2 6	408. 29.4 6		
20	MEAN S.D. N	165. 7.3 6	229. 10.9 6	295. 15.3 6	354. 20.8 6	405. 23.7 6		
100	MEAN S.D. N	165. 6.2 12	230. 12.1 12	295. 17.7 12	351. 25.9 12	398. 31.9 12	431. 16.7 6	464. 20.8 6
500	MEAN S.D. N	164. 6.3 12	221. 15.2 12	283. 19.0 12	337. 23.1 12	377. 26.1 12	426. 16.4 6	463. 17.7 6

TABLE 2 - F - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE

STUDY NO. SL555CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	14	20	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN S.D. N	150. 4.6 12	175. 7.9 12	202. 10.9 12	225. 12.5 12	251. 16.1 12	267. 12.7 6	285. 16.4 6
4	MEAN S.D. N	148. 4.5 6	175. 4.9 6	203. 8.5 6	223. 13.3 6	249. 12.6 6		
20	MEAN S.D. N	150. 6.6 6	176. 11.8 6	204. 12.9 6	224. 15.1 6	253. 23.0 6		
100	MEAN S.D. N	148. 6.7 12	177. 9.9 12	205. 13.4 12	226. 17.6 12	247. 22.1 12	267. 26.3 6	284. 27.7 6
500	MEAN S.D. N	150. 4.6 12	178. 7.2 12	204. 9.4 12	225. 10.4 12	242. 12.5 12	265. 18.4 6	282. 22.3 6

TABLE 3 - M - 1
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L555CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
	7	14	21	26	35/ 7	42/14
0 MEAN	21.6	26.2	28.1	29.0	29.4	29.8
S.D.	1.24	1.39	1.46	1.66	1.14	0.52
N	6	6	6	6	3	3
4 MEAN	21.9	26.2	28.6	29.0		
S.D.	1.05	1.50	1.87	2.34		
N	3	3	3	3		
20 MEAN	21.9	25.9	27.6	28.2		
S.D.	0.61	0.57	0.36	1.07		
N	3	3	3	3		
100 MEAN	21.6	25.7	27.6	27.7	29.0	28.8
S.D.	0.62	0.94	0.87	1.40	1.23	1.42
N	6	6	6	6	3	3
500 MEAN	19.5	23.9	26.8	26.0	29.5	29.8
S.D.	1.64	1.18	1.91	1.61	0.81	0.84
N	6	6	6	6	3	3

TABLE 3 - F - 1
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L555CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
		7	14	20	25	35/ 7	42/14
0	MEAN	16.7	18.2	19.4	20.2	20.3	20.7
	S.D.	0.38	1.00	0.75	1.16	0.87	0.45
	N	6	6	6	6	3	3
4	MEAN	16.4	18.1	19.2	19.6		
	S.D.	0.17	0.15	0.53	1.22		
	N	3	3	3	3		
20	MEAN	16.5	18.2	18.8	19.2		
	S.D.	0.21	0.12	0.00	0.80		
	N	3	3	3	3		
100	MEAN	16.9	18.2	18.8	19.0	20.3	20.2
	S.D.	0.68	1.10	1.28	1.16	0.97	0.30
	N	6	6	6	6	3	3
500	MEAN	15.7	17.1	18.9	16.8	22.2	22.1
	S.D.	0.54	0.99	0.61	1.12	1.05	1.00
	N	6	6	6	6	3	3

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01 ; \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 4 - FS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	RBC COUNT	HT	HB CONC.	RETICULO- CYTE COUNT	MCV	MCH	MCHC	PLATELET COUNT	PT	APTT
	($\times 10^{12}/\text{L}$)	(%)	(g/dL)	(%)	(μl)	(pg)	(%)	($\times 10^3/\text{L}$)	(sec)	(sec)
0 MEAN	697.	42.3	14.6	34.	60.6	20.9	34.5	100.8	13.1	16.5
S.D.	18.1	1.16	0.39	1.9	1.77	0.57	0.13	9.32	0.28	1.34
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4 MEAN	691.	41.9	14.3	36.	60.6	20.7	34.2	104.8	13.5	16.1
S.D.	15.7	0.76	0.40	3.9	0.92	0.38	0.51	16.55	0.50	1.72
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20 MEAN	711.	42.6	14.8	34.	59.9	20.8	34.6	105.2	13.3	14.9
S.D.	36.0	1.67	0.31	3.9	1.46	0.90	1.07	4.48	0.44	2.42
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100 MEAN	706.	42.3	14.6	35.	59.9	20.6	34.4	103.1	12.8	16.7
S.D.	19.9	0.99	0.33	4.0	0.79	0.28	0.42	9.80	0.45	0.88
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500 MEAN	698.	42.4	14.6	34.	60.7	20.9	34.4	115.3	13.9	20.8
S.D.	23.7	1.42	0.46	4.9	0.85	0.32	0.30	17.63	0.87	2.18
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE ** P<0.01.

TABLE 4 - FS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	RBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)		HT (%)	HG CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μm^3)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		PT (SEC)	APTT (SEC)
	MEAN	S.D.							MEAN	S.D.		
0	MEAN N	691. 6	41.2 0.95	14.3 0.34	30. 5.5	59.6 1.78	20.7 0.58	34.7 0.34	91.8 11.07	14.1 0.39	16.6 1.34	6
4	MEAN N	700. 6	40.7 2.18	14.3 0.89	23. 3.0	58.1 2.36	20.3 1.00	35.0 0.62	85.6 9.78	15.0 0.85	17.7 2.38	6
20	MEAN N	685. 27.9	40.6 1.50	14.2 0.44	26. 3.1	59.3 1.84	20.8 0.52	35.1 0.54	82.6 3.45	14.2 0.46	15.9 1.32	6
100	MEAN N	709. 11.1	41.9 0.86	14.7 0.44	24. 5.2	59.0 0.87	20.8 0.39	35.2 0.59	90.1 6.08	13.3 0.60	15.7 1.96	6
500	MEAN N	696. 35.8	41.0 1.73	14.2 0.50	27. 6.1	58.9 0.80	20.4 0.49	34.7 0.61	95.9 17.13	13.1 1.25	17.5 2.54	6

TABLE 4 - RS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	RBC COUNT	HT	HB CONC.	RETICULO- CYTE COUNT	MCV	MCH	MCHC	PLATELET COUNT	PT	APTT
	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	(%)	(g/dL)	(%)	(μl)	(pg)	(%)	($\times 10^3/\mu\text{L}$)	(sec)	(sec)
0	MEAN S.D. N	786. 30.3 6	43.2 1.28 6	15.1 0.38 6	29. 1.8 6	55.1 1.50 6	19.2 0.59 6	34.9 0.33 6	103.1 13.98 6	14.1 0.65 6
100	MEAN S.D. N	781. 26.8 6	43.5 1.04 6	15.1 0.28 6	25. 2.4 6	55.7 1.12 6	19.3 0.42 6	34.7 0.35 6	99.2 5.92 6	14.0 0.39 6
500	MEAN S.D. N	783. 32.2 6	43.9 1.22 6	15.1 0.42 6	31. 2.4 6	56.1 1.45 6	19.3 0.46 6	34.4 0.40 6	97.4 10.34 6	13.5 0.46 6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE ** P<0.01.

TABLE 4 - RS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HT (%)	HB CONC. (g/dL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μl)	MCH (pg)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	PT (sec)	APTT (sec)
0	MEAN S.D. N	721. 41.5 6	41.8 1.72 6	14.6 0.60 6	29. 4.2 6	58.0 2.02 6	20.3 0.77 6	35.0 0.38 6	89.4 7.95 6	13.7 0.23 6	16.5 1.31 6
100	MEAN S.D. N	739. 27.8 6	41.4 1.32 6	14.5 0.55 6	26. 3.8 6	56.0 1.63 6	19.6 0.77 6	34.9 0.43 6	94.8 6.88 6	13.6 0.51 6	16.3 1.86 6
500	MEAN S.D. N	741. 20.5 6	42.2 1.03 6	14.7 0.14 6	29. 4.0 6	56.9 0.90 6	19.9 0.49 6	34.9 0.72 6	92.1 3.02 6	13.5 0.22 6	16.8 1.31 6

TABLE S - FS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
		LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN S.D. N	98. 31.9 6	89. 2.5 6	8. 1.9 6	0. 0.8 6	1. 0.8 6	\$ 0. 6
4	MEAN S.D. N	119. 23.2 6	92. 5.3 6	4. 2.3 6	0. 0.0 6	1. 1.1 6	0. 0.0 6
20	MEAN S.D. N	122. 30.4 6	91. 2.1 6	4. 1.1 6	0. 0.4 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6
100	MEAN S.D. N	118. 23.3 6	88. 4.6 6	8. 3.9 6	0. 0.4 6	1. 1.5 6	0. 0.0 6
500	MEAN S.D. N	106. 15.8 6	89. 3.6 6	8. 3.3 6	0. 0.4 6	0. 0.5 6	3. 1.6 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 5 - FS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES					(% OF TOTAL COUNTED CELLS)	
		LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES	
0	MEAN S.D. N	77. 17.3 6	90. 2.7 6	7. 2.1 6	0. 0.0 6	1. 0.4 6	0. 0.0 6	2. 1.2 6
4	MEAN S.D. N	80. 33.8 6	80. 18.4 6	13. 14.5 6	0. 0.5 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6	6. 8.6 6
20	MEAN S.D. N	68. 23.5 6	89. 4.2 6	7. 3.9 6	0. 0.0 6	1. 0.5 6	0. 0.0 6	3. 0.8 6
100	MEAN S.D. N	83. 37.6 6	90. 4.8 6	8. 3.7 6	0. 0.5 6	0. 0.4 6	0. 0.0 6	2. 1.9 6
500	MEAN S.D. N	100. 22.3 6	94. 2.5 6	5. 1.8 6	0. 0.0 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6	2. 1.4 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 5 - RS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES				% OF TOTAL COUNTED CELLS)		
		LYMPHO- CYTES	SEGMENTED NEUTROPHILS	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES	
0	MEAN S.D. N	109. 22.9 6	86. 3.6 6	10. 3.5 6	0. 0.5 6	1. 0.5 6	0. 0.0 6	4. 1.4 6
100	MEAN S.D. N	109. 32.3 6	83. 4.5 6	13. 4.1 6	0. 0.0 6	1. 0.5 6	0. 0.0 6	4. 1.4 6
500	MEAN S.D. N	131. 36.3 6	87. 4.4 6	10. 3.3 6	0. 0.4 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6	2. 1.9 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 5 - RS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
		LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN S.D. N	61. 24.2 6	84. 5.5 6	12. 5.0 6	1. 0.5 6	1. 1.0 6	0. 0.0 6
100	MEAN S.D. N	66. 12.3 6	87. 4.5 6	10. 3.0 6	0. 0.4 6	1. 0.9 6	0. 0.0 6
500	MEAN S.D. N	76. 26.7 6	84. 5.2 6	12. 6.0 6	0. 0.8 6	1. 1.0 6	0. 0.0 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - FS - M - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 5L555CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CHOLINE ESTERASE BRAIN 1)	CHOLINE ESTERASE PLASMA (IU/ML)	CHOLINE ESTERASE RBC (IU/ML)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)
0	MEAN S.D. N	6.2 1.54 6	0.40 0.092 6	1.62 0.114 6	55. 4.9 6	32. 3.1 6	0. 0.0 6	631. 192.5 6	19.2 2.41 6	0.5 0.05 6	165. 5.6 6	69. 4.8 6	113. 32.7 6
4	MEAN S.D. N	7.2 1.80 6	0.35 0.037 6	1.47 0.096 6	55. 5.5 6	33. 4.8 6	1. 0.5 6	634. 166.4 6	18.8 1.46 6	0.5 0.05 6	166. 11.7 6	78. 14.8 6	157. 53.2 6
20	MEAN S.D. N	7.4 1.41 6	0.40 0.081 6	1.53 0.148 6	50. 5.0 6	32. 5.2 6	0. 0.8 6	507. 73.6 6	18.7 1.76 6	0.5 0.04 6	166. 13.1 6	75. 12.7 6	127. 46.0 6
100	MEAN S.D. N	7.2 0.82 6	0.33 0.056 6	1.56 0.128 6	50. 8.4 6	32. 3.3 6	1. 1.2 6	514. 52.0 6	17.9 2.65 6	0.5 0.05 6	161. 13.7 6	83. 7.4 6	147. 67.6 6
500	MEAN S.D. N	6.8 0.51 6	0.24 0.030 6	** 1.05 6	50. 5.3 6	40. 9.1 6	4. 1.5 6	501. 66.4 6	20.7 4.13 6	0.5 0.04 6	154. 8.7 6	80. 10.8 6	76. 23.2 6

1) , IU/G WET TISSUE.

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01 ; \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - FS - M - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO	CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS.		NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
					(MG/DL)	(MEQ/L)			
0	MEAN S.D. N	6.60 0.259 6	3.53 0.106 6	1.15 0.036 6	10.1 0.22 6	8.3 0.39 6	142. 1.3 6	3.8 0.15 6	101. 1.1 6
4	MEAN S.D. N	6.75 0.244 6	3.58 0.092 6	1.13 0.047 6	10.1 0.23 6	8.3 0.39 6	141. 1.3 6	3.8 0.29 6	99. 0.8 6
20	MEAN S.D. N	6.76 0.294 6	3.57 0.130 6	1.12 0.053 6	10.3 0.29 6	8.7 0.46 6	142. 1.0 6	4.0 0.12 6	100. 0.8 6
100	MEAN S.D. N	7.03 0.091 6	3.69 0.048 6	1.11 0.048 6	10.2 0.31 6	8.2 0.46 6	142. 0.5 6	4.0 0.14 6	100. 0.8 6
500	MEAN S.D. N	7.19 0.197 6	3.79 0.104 6	1.12 0.034 6	10.3 0.29 6	8.2 0.38 6	142. 0.5 6	3.8 0.11 6	100. 1.2 6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01.

TABLE 6 - FS - F - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 5L555CEO

DOSE LEVEL MG/KG	CHOLINE ESTERASE BRAIN 1)	CHOLINE ESTERASE PLASMA (IU/ML)	CHOLINE ESTERASE RBC (IU/ML)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	r-GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN CREATININ			GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)
								(MG/DL)	(MG/DL)	(MG/DL)			
0	MEAN S.D. N	7.9 0.82 6	1.02 0.211 6	1.44 0.168 6	51. 3.1 6	28. 8.7 6	0. 0.4 6	480. 121.7 6	24.3 5.00 6	0.5 0.04 6	176. 24.6 6	80. 14.4 6	74. 70.2 6
4	MEAN S.D. N	7.6 0.76 6	1.29 0.519 6	1.41 0.093 6	55. 14.0 6	30. 8.2 6	0. 0.4 6	390. 77.3 6	20.4 2.76 6	0.5 0.05 6	163. 10.4 6	76. 21.4 6	50. 19.7 6
20	MEAN S.D. N	7.3 1.18 6	1.06 0.397 6	1.39 0.106 6	50. 4.8 6	31. 7.0 6	0. 0.0 6	385. 44.4 6	20.1 2.77 6	0.5 0.05 6	175. 20.5 6	76. 11.6 6	68. 41.3 6
100	MEAN S.D. N	7.3 0.95 6	0.77 0.210 6	1.26 0.084 6	45. 4.4 6	24. 4.9 6	1. 0.5 6	339. 59.2 6	20.2 3.06 6	0.5 0.05 6	169. 17.6 6	96. 17.6 6	52. 33.1 6
500	MEAN S.D. N	7.0 0.61 6	0.39 0.095 6	0.90 0.115 6	40. 3.9 6	25. 3.7 6	3. 1.0 6	286. 51.8 6	27.9 8.32 6	0.6 0.05 6	154. 6.6 6	105. 17.5 6	50. 38.9 6

1) , IU/G WET TISSUE.

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01 ; \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - FS - F - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO	CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS.		NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
					(MG/DL)	(MEQ/L)			
0	MEAN N	6.83 0.204 6	3.71 0.129 6	1.20 0.044 6	9.8 0.24 6	7.8 0.59 6	142. 0.8 6	4.0 0.55 6	101. 0.8 6
4	MEAN N	6.96 0.449 6	3.65 0.183 6	1.13 0.163 6	9.9 0.46 6	7.2 0.71 6	142. 0.5 6	3.8 0.61 6	102. 1.0 6
20	MEAN N	6.78 0.300 6	3.71 0.098 6	1.21 0.088 6	9.8 0.19 6	7.7 0.81 6	141. 1.0 6	3.8 0.29 6	102. 1.2 6
100	MEAN N	7.17 0.275 6	3.90 0.147 6	1.20 0.030 6	9.9 0.41 6	7.3 1.10 6	142. 2.0 6	4.2 1.20 6	101. 1.7 6
500	MEAN N	7.48 0.436 6	3.89 0.156 6	1.09 0.071 6	10.2 0.37 6	7.0 0.39 6	141. 0.8 6	4.0 0.42 6	101. 1.2 6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05.

TABLE 6 - RS - M - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 5L555CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CHOLINE ESTERASE BRAIN 1)	CHOLINE ESTERASE PLASMA (IU/ML)	CHOLINE ESTERASE RBC (IU/ML)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	r-GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)
0		MEAN S.D. N	7.3 1.08 6	0.30 0.026 6	1.56 0.105 6	60. 9.2 6	35. 4.9 6	0. 0.4 6	516. 162.4 6	19.2 4.02 6	0.4 0.05 6	166. 6.2 6	82. 15.2 6
100		MEAN S.D. N	7.5 0.67 6	0.39 0.081 6	1.51 0.132 6	57. 4.5 6	31. 3.9 6	0. 0.0 6	432. 118.5 6	18.8 0.96 6	0.4 0.05 6	162. 4.8 6	69. 9.6 6
500		MEAN S.D. N	7.2 0.64 6	0.32 0.075 6	1.36 0.098 6	59. 7.6 6	37. 6.8 6	0. 0.4 6	445. 53.9 6	20.3 2.83 6	0.4 0.04 6	164. 4.5 6	72. 19.9 6

1) , IU/G WET TISSUE.

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - RS - M - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	TOTAL PROTEIN		ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO	CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS.		NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
	(G/DL)	(G/DL)				(MG/DL)	(MG/DL)			
0	MEAN	6.96	3.70	1.13	10.1	7.9	142.	3.7	100.	
	S.D.	0.201	0.119	0.031	0.21	0.29	1.0	0.12	1.4	
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	
100	MEAN	6.96	3.65	1.10	10.1	8.1	142.	3.6	100.	
	S.D.	0.367	0.133	0.045	0.19	0.26	0.5	0.17	1.6	
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	
500	MEAN	7.05	3.85	* 1.21	10.3	8.5	142.	3.8	99.	
	S.D.	0.495	0.209	0.059	0.41	0.34	1.0	0.15	3.0	
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE ; * ; P<0.05 ; ** ; P<0.01.

TABLE 6 - RS - F - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. SL555CEO

DOSE LEVEL MG/KG	CHOLINE ESTERASE BRAIN 1)	CHOLINE ESTERASE PLASMA (IU/ML)	CHOLINE ESTERASE RBC (IU/ML)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	r-GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN CREATININ			GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)
								(MG/DL)	(MG/DL)	(MG/DL)			
0	MEAN S.D. N	7.5 0.68 6	1.25 0.220 6	1.26 0.118 6	55. 11.3 6	35. 7.7 6	1. 0.8 6	373. 127.9 6	20.8 3.90 6	0.5 0.05 6	167. 10.1 6	77. 13.7 6	79. 24.0 6
100	MEAN S.D. N	8.0 0.76 6	1.02 0.149 6	1.31 0.083 6	49. 4.1 6	33. 8.4 6	1. 0.8 6	385. 108.3 6	20.3 2.30 6	0.5 0.06 6	162. 8.5 6	78. 10.1 6	99. 22.4 6
500	MEAN S.D. N	7.5 0.35 6	0.84 0.074 6	1.08 0.089 6	46. 3.7 6	33. 6.2 6	1. 1.2 6	356. 116.1 6	24.8 4.01 6	0.5 0.04 6	167. 10.3 6	84. 7.0 6	97. 37.0 6

1) = IU/G WET TISSUE.

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01.

TABLE 6 - RS - F - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO	CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS.		NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
					(MG/DL)	(MEQ/L)			
0 MEAN	6.91	3.87	1.28	9.5	4.4	141.	3.4	103.	\$
S.D.	0.200	0.055	0.071	0.32	0.88	0.0	0.18	1.0	
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100 MEAN	7.02	3.93	1.28	9.5	5.2	141.	3.3	102.	
S.D.	0.245	0.064	0.094	0.20	0.70	0.8	0.22	1.2	
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500 MEAN	7.14	3.96	1.24	9.5	5.1	140.	3.5	102.	
S.D.	0.330	0.184	0.037	0.21	0.55	0.8	0.14	1.2	
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 7 - C1 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. SL555CEO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH			PROTEIN (MG/DL)				GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)				BILIRUBIN				OCCULT BLOOD				UROBILINOGEN (EU/DL)										
		7.5	8	8.5	-	TR	30	100	≥ 300	-	0.1	0.25	0.5	≥ 1	-	5	15	40	≥ 80	-	1+	2+	3+	-	TR	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8		
0	6	1	4	1	0	0	2	4	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0	
4	6	1	3	2	0	0	2	4	0	6	0	0	0	0	\$	0	4	2	0	0	6	0	0	0	\$	5	0	1	0	0	2	4	0	0	0
20	6	0	3	3	0	2	1	3	0	6	0	0	0	0	\$	1	5	0	0	0	6	0	0	0	\$	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0
100	6	0	3	3	0	0	3	3	0	6	0	0	0	0	\$	0	3	3	0	0	6	0	0	0	\$	5	0	1	0	0	5	1	0	0	0
500	6	0	2	4	0	0	2	4	0	6	0	0	0	0	\$	0	5	1	0	0	6	0	0	0	\$	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0

- , NEGATIVE ; TR , TRACE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
 \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 7 - C1 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. SL555CEO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH						PROTEIN (MG/DL)			GLUCOSE (G/DL)			KETONES (MG/DL)			BILIRUBIN			OCCULT BLOOD			UROBILINOGEN (EU/DL)													
		6.5	7	7.5	8	8.5	-	TR	30	100	≥ 300	-	0.1	0.25	0.5	≥ 1	-	5	15	40	≥ 80	-	1+	2+	3+	-	TR	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8	
0	6	0	0	1	2	3	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	0	5	1	0	0	0	
4	6	1	1	0	2	2	2	1	3	0	0	6	0	0	0	0	\$	2	4	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	2	4	0	0	0	
20	6	1	0	1	2	2	3	2	0	1	0	6	0	0	0	0	\$	4	1	1	0	0	6	0	0	0	5	0	1	0	0	3	3	0	0	0
100	6	0	0	0	2	4	3	0	3	0	0	6	0	0	0	0	\$	3	3	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	3	3	0	0	0	
500	6	0	0	0	3	3	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0	\$	4	2	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	4	2	0	0	0	

- , NEGATIVE ; TR , TRACE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
 \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 8 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYROIDS (MG)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	TESTES (G)	
0		MEAN S.D. N	407. 10.6 6	2.05 0.031 6	26.0 4.10 6	732. 42.4 6	16.29 1.104 6	2.79 0.294 6	53.9 5.03 6	0.76 0.042 6	3.04 0.166 6
4		MEAN S.D. N	408. 29.8 6	1.99 0.042 6	26.0 2.53 6	671. 47.9 6	16.61 0.707 6	2.79 0.141 6	56.1 9.71 6	0.88 0.103 6	2.97 0.187 6
20		MEAN S.D. N	406. 24.0 6	2.02 0.047 6	22.7 3.08 6	696. 89.7 6	16.52 0.832 6	2.72 0.187 6	59.7 2.98 6	0.78 0.085 6	3.12 0.232 6
100		MEAN S.D. N	405. 43.7 6	2.06 0.073 6	25.8 4.79 6	658. 110.9 6	18.94 2.014 6	3.37 0.922 6	56.4 5.84 6	0.90 0.153 6	3.08 0.202 6
500		MEAN S.D. N	372. 32.7 6	2.00 0.037 6	28.2 5.04 6	681. 139.8 6	20.80 2.809 6	2.78 0.164 6	71.4 12.93 6	0.74 0.070 6	3.02 0.202 6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01.

TABLE 8 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYROIDS (MG)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	OVARIES (MG)
0	MEAN S.D. N	254. 19.3 6	1.88 0.063 6	22.2 0.75 6	492. 83.6 6	10.09 0.962 6	1.87 0.147 6	65.7 10.72 6	0.58 0.096 6	101.0 21.93 6
4	MEAN S.D. N	249. 13.1 6	1.88 0.040 6	19.5 2.55 6	516. 83.4 6	10.32 2.573 6	2.20 0.872 6	72.9 4.46 6	0.64 0.173 6	101.8 15.43 6
20	MEAN S.D. N	252. 23.0 6	1.94 0.059 6	20.8 1.17 6	543. 82.5 6	9.77 1.397 6	1.87 0.131 6	69.7 10.14 6	0.55 0.077 6	95.6 14.11 6
100	MEAN S.D. N	242. 22.4 6	1.88 0.087 6	21.5 1.52 6	558. 177.5 6	10.54 1.593 6	1.84 0.159 6	80.7 11.43 6	0.52 0.106 6	94.5 15.27 6
500	MEAN S.D. N	242. 6.1 6	1.87 0.055 6	24.7 3.14 6	548. 38.2 6	13.94 0.725 6	1.96 0.179 6	95.3 7.11 6	0.52 0.068 6	115.9 15.91 6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE * , P<0.05 ; ** , P<0.01.

TABLE 8 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYROIDS (MG)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	TESTES (G)	
0		MEAN S.D. N	485. 35.1 6	2.08 0.093 6	24.0 1.67 6	643. 83.8 6	18.89 2.317 6	3.20 0.326 6	59.5 4.58 6	0.81 0.196 6	3.25 0.196 6
100		MEAN S.D. N	464. 20.7 6	2.06 0.079 6	26.3 4.23 6	571. 64.7 6	17.25 1.870 6	3.09 0.360 6	58.0 7.04 6	0.79 0.094 6	3.21 0.136 6
500		MEAN S.D. N	463. 17.7 6	2.03 0.068 6	30.3 2.16 6	552. 52.0 6	18.81 1.796 6	3.31 0.337 6	57.8 7.37 6	0.89 0.107 6	3.35 0.290 6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01.

STUDY NO. 5L555CEO

TABLE 8 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYROIDS (MG)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	OVARIES (MG)	
0		MEAN S.D. N	284. 16.8 6	1.96 0.080 6	18.5 2.43 6	507. 95.2 6	10.40 0.885 6	1.86 0.163 6	73.4 10.94 6	0.58 0.102 6	108.2 9.30 6
100		MEAN S.D. N	284. 28.3 6	1.87 0.055 6	20.3 2.66 6	430. 91.8 6	10.82 1.003 6	1.86 0.202 6	66.5 8.21 6	0.61 0.098 6	102.0 13.88 6
500		MEAN S.D. N	282. 22.3 6	1.91 0.043 6	21.7 3.44 6	540. 93.9 6	11.75 1.170 6	1.90 0.194 6	68.2 11.04 6	0.62 0.065 6	104.2 12.53 6

TABLE 9 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN ($\times 10^{-3}$)	THYROIDS ($\times 10^{-3}$)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER ($\times 10^{-3}$)	KIDNEYS ($\times 10^{-3}$)	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN	TESTES
0	MEAN	407.	0.50	6.4	180.	4.00	0.69	13.2	0.19	0.75
	S.D.	10.6	0.014	1.08	11.5	0.216	0.073	1.21	0.014	0.051
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	MEAN	408.	0.49	6.4	165.	4.09	0.69	13.7	0.22	0.73
	S.D.	29.3	0.032	0.88	17.3	0.291	0.035	1.77	0.020	0.028
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	406.	0.50	5.6	172.	4.08	0.67	14.7	0.19	0.77
	S.D.	24.0	0.033	0.79	26.5	0.277	0.038	0.99	0.017	0.067
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	405.	0.51	6.4	163.	4.68	0.84	14.0	0.22	0.77
	S.D.	43.7	0.049	1.17	20.0	0.315	0.248	1.25	0.044	0.086
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	372.	0.54	7.7	184.	5.58	0.75	19.3	0.20	0.82
	S.D.	32.7	0.044	1.49	40.4	0.300	0.068	3.84	0.024	0.058
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE ** P<0.01.

TABLE 9 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYROIDS ($\times 10^{-3}$)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS ($\times 10^{-3}$)	ADRENALS	SPLEEN ($\times 10^{-3}$)	OVARIES
0	MEAN	254. 19.3	0.74 0.052	8.8 0.88	193. 20.7	3.97 0.228	0.74 0.104	26.2 5.79	0.23 0.022	40.5 11.50
	S.D.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
N										
4	MEAN	249. 13.1	0.75 0.031	7.8 1.02	206. 25.5	4.13 0.989	0.88 0.335	29.3 2.23	0.26 0.069	40.7 4.88
	S.D.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
N										
20	MEAN	252. 23.0	0.78 0.062	8.3 0.95	215. 18.0	3.87 0.314	0.75 0.062	28.0 5.57	0.22 0.025	37.9 3.53
	S.D.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
N										
100	MEAN	242. 22.4	0.78 0.061	9.0 1.10	227. 55.8	4.33 0.285	0.77 0.069	33.5 5.35	0.22 0.029	39.3 7.05
	S.D.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
N										
500	MEAN	242. 6.1	0.77 0.017	10.2 1.36	226. 15.2	5.76 0.288	0.81 0.088	39.3 2.17	0.22 0.028	47.8 6.29
	S.D.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
N										

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE * * , P<0.05 ; ** , P<0.01.

TABLE 9 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN ($\times 10^{-3}$)	THYROIDS ($\times 10^{-3}$)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER ($\times 10^{-3}$)	KIDNEYS ($\times 10^{-3}$)	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN ($\times 10^{-3}$)	TESTES
0	MEAN S.D. N	485. 35.1 6	0.43 0.023 6	4.9 0.48 6	133. 16.2 6	3.88 0.250 6	0.66 0.055 6	12.3 1.00 6	0.16 0.032 6	0.67 0.026 6
100	MEAN S.D. N	464. 20.7 6	0.44 0.031 6	5.7 0.72 6	123. 13.0 6	3.71 0.266 6	0.67 0.050 6	12.5 1.25 6	0.17 0.015 6	0.69 0.045 6
500	MEAN S.D. N	453. 17.7 6	0.44 0.010 6	6.6 0.45 6	120. 13.8 6	4.06 0.320 6	0.71 0.055 6	12.5 1.45 6	0.19 0.025 6	0.73 0.063 6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01.

TABLE 9 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : #41
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN ($\times 10^{-3}$)	THYROIDS ($\times 10^{-3}$)	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER ($\times 10^{-3}$)	KIDNEYS ($\times 10^{-3}$)	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN ($\times 10^{-3}$)	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	284.	0.69	6.5	179.	3.65	0.65	25.8	0.20	38.0
	S.D.	16.8	0.048	0.80	34.9	0.142	0.040	3.65	0.032	2.30
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	284.	0.66	7.2	152.	3.82	0.66	23.5	0.22	36.0
	S.D.	28.3	0.074	0.61	27.4	0.220	0.045	1.93	0.025	3.49
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	282.	0.68	7.7	191.	4.16	0.68	24.4	0.22	37.2
	S.D.	22.3	0.057	1.33	28.0	0.121	0.083	4.90	0.019	5.83
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01.

TABLE 10
INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : #41

STUDY NO. 5L555CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 week										Recovery					
				Male					Female					Male			Female		
				0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500
Spleen Nodule				6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Liver Brownish Enlargement				0	0	0	4	5	0	0	0	6	6	0	0	0	0	0	
Granular, surface Hepatodiaphragmatic nodule				0	0	0	1	6	0	1	0	0	6	0	0	0	0	2	
Kidney Cyst, multiple Dilatation, pelvis				0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Testis Small				0	0	0	1	0						0	0	0			
Ovary Cystic dilatation, bursa									0	0	0	0	0			1	0	0	
Uterus Cyst									0	0	0	0	1			0	0	0	
Thyroid Enlargement				0	0	0	1	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	
Adrenal Enlargement				0	0	0	2	5	0	0	0	1	6	0	0	0	0	0	

TABLE 11 - 1
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : #41

STUDY NO. 5L555CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 week												Recovery					
				Male					Female					Male			Female				
				0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500		
Heart			(Grade)	ND	#	#	#	ND	ND	#	#	#	ND	#	#	#	#	#	#		
Spleen				total	0	#	#	#	0	0	#	#	#	0	#	#	1/1\$	#	#	#	
Hyperplasia, lymph follicle, focal				+	0	#	#	#	0	0	#	#	#	0	#	#	1/1	#	#	#	
Liver				total	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Fibrosis, focal				+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular				total	0	0	0	2	6 **	0	0	0	4 *	6 **	0	0	0	0	1	2	
				+	0	0	0	2	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	1	2	
				++	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal				total	1	0	1	1	1	0	0	0	2	1	1	0	1	1	1	0	
				+	1	0	1	1	1	0	0	0	2	1	1	0	1	1	1	0	
Microgranuloma				total	4	4	4	2	3	5	2	4	4	4	5	4	4	2	4	6 *	
				+	4	4	4	2	3	5	2	4	4	4	5	4	4	2	4	6	
Necrosis, focal				total	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
				+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

+ , Slight ; ++ , Moderate ; +++ , Severe.

ND , No abnormalities were detected ; # , Not examined.

\$. Number of animals showing the finding / Number of animals examined.

* . Significantly different from control value. *, P<0.05; **, P<0.01

TABLE 11 - 2
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : #41

STUDY NO. 5L555CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 week										Recovery					
				Male					Female					Male			Female		
				0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500
(Grade)																			
Liver																			
Polycystic disease				total	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
				+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				++	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney																			
Basophilic tubule				total	4	4	4	2	4	1	0/1*	#	0/1	1	5	6	4	#	#
				+	4	4	4	2	4	1	0/1	#	0/1	1	5	6	3	#	#
				++	0	0	0	0	0	0	0/1	#	0/1	0	0	0	1	#	#
Cast, hyaline				total	2	0	0	0	0	0	0/1	#	0/1	0	0	0	0	#	#
				+	2	0	0	0	0	0	0/1	#	0/1	0	0	0	0	#	#
Cyst				total	0	0	0	0	0	0	0/1	#	0/1	0	0	1	0	#	#
				+	0	0	0	0	0	0	0/1	#	0/1	0	0	1	0	#	#
Dilatation, pelvis				total	0	0	0	0	0	0	0/1	#	1/1	0	0	0	0	#	#
				+	0	0	0	0	0	0	0/1	#	1/1	0	0	0	0	#	#
Eosinophilic body, tubular epithelium, proximal				total	0	0	0	0	1	0	0/1	#	0/1	0	0	1	4 *	#	#
				+	0	0	0	0	1	0	0/1	#	0/1	0	0	1	3	#	#
				++	0	0	0	0	0	0	0/1	#	0/1	0	0	0	1	#	#

+ , Slight ; ++ , Moderate ; +++, Severe.

ND , No abnormalities were detected ; # , Not examined.

* , Number of animals showing the finding / Number of animals examined.

* , Significantly different from control value. *, P<0.05; **, P<0.01

TABLE 11 - 3
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : #41

STUDY NO. 5L555CBO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 week												Recovery										
				Male						Female						Male			Female							
				0	4	20	100	500		0	4	20	100	500		0	100	500		0	100	500				
(Grade)																										
Kidney																										
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal				total	6	6	6	6	6 *	0	0/1*	#	0/1	0	6	6	6	6	#	#	#					
				+	6	6	6	6	2	0	0/1	#	0/1	0	6	6	4		#	#	#					
				++	0	0	0	0	4	0	0/1	#	0/1	0	0	0	2		#	#	#					
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal				total	0	2	0	1	0	0	0/1	#	0/1	0	2	1	0		#	#	#					
				+	0	2	0	1	0	0	0/1	#	0/1	0	2	1	0		#	#	#					
Mineralization, papilla				total	0	0	0	0	0	1	0/1	#	0/1	1	0	0	0		#	#	#					
				+	0	0	0	0	0	1	0/1	#	0/1	1	0	0	0		#	#	#					
Polycystic disease				total	0	0	0	1	0	0	1/1	#	0/1	0	0	0	0		#	#	#					
				+	0	0	0	0	0	0	0/1	#	0/1	0	0	0	0		#	#	#					
				++	0	0	0	1	0	0	1/1	#	0/1	0	0	0	0		#	#	#					
Testis				total	#	#	#	1/1	#									#	#	#						
Edema				+	#	#	#	1/1	#									#	#	#						
Ovary				total						#	#	#	#	#				0/1	#	#						
				+						#	#	#	#	#				0/1	#	#						

+, Slight ; ++, Moderate ; +++, Severe ; #, Not examined.

* , Number of animals showing the finding / Number of animals examined.

*, Significantly different from control value. *, P<0.05 ; **, P<0.01

TABLE 11 - 4
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : #41

STUDY NO. 5L555CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 week												Recovery							
				Male						Female						Male			Female				
				0	4	20	100	500		0	4	20	100	500		0	100	500		0	100	500	
(Grade)																							
Uterus										#	#	#	#	1/1\$					#	#	#		
Hyperplasia, endometrium				total						#	#	#	#	1/1					#	#	#		
			+							#	#	#	#						#	#	#		
Pituitary				total	2	#	#	#	1	1	#	#	#	1	#	#	#	#	#	#	#	#	
Cystic dilatation, Rathke's pouch			+	2	#	#	#	#	1	1	#	#	#	1	#	#	#	#	#	#	#	#	
Thyroid				total	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	2	
Ectopic thymic tissue			+	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	2	
Hypertrophy, follicular cell			total	0	0	0	2	6 **	0	0	0	2	5 **	0	2	3 *	0	0	0	1			
			+	0	0	0	2	6	0	0	0	2	5	0	2	3	0	0	0	0	1		
Adrenal				total	0	0	0	0	6 **	0	0	0	0	6 **	0	0	0	0	0	0	0	0	
Increase in lipid droplet, fascicular zone			+	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0		

+ , Slight ; ++ , Moderate ; +++, Severe.

ND , No abnormalities were detected ; # , Not examined.

* , Significantly different from control value, * , P<0.05; **, P<0.01

TABLE 11 - 5
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : #41

STUDY NO. 5L555CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period	Sex	4 week										Recovery					
					Male					Female					Male			Female		
					0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500
Brain					6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Spinal cord					ND	#	#	#	ND	ND	#	#	#	ND	#	#	#	#	#	
Sciatic nerve					ND	#	#	#	ND	ND	#	#	#	ND	#	#	#	#	#	

+, Slight ; ++, Moderate ; +++, Severe.

ND, No abnormalities were detected ; #, Not examined.

*, Significantly different from control value, *, P<0.05; **, P<0.01