試 験 報 告 書

ジブチルアジピン酸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：３Ｌ３２２）

株式会社三菱化成安全科学研究所

目 次

頁

1 要約 …… 1

2 材料と方法

2.1 被験物質 …… 2

2.2 試験動物 …… 2

2.3 動物飼育 …… 2

2.4 投与 …… 3

2.5 投与液の調製 …… 4

2.6 回復期間 …… 4

2.7 群構成 …… 4

2.8 一般状態観察 …… 4

2.9 体重 …… 4

2.10 摂餌量 …… 5

2.11 血液学的検査 …… 5

2.12 血液生化学的検査 …… 6

2.13 尿検査 …… 6

2.14 病理学的検査 …… 6

2.15 統計学的解析 …… 7

3 結果

3.1 死亡動物 …… 8

3.2 一般状態 …… 8

3.3 体重 …… 8

3.4 摂餌量 …… 8

3.5 血液学的検査 …… 8

3.6 血液生化学的検査 …… 8

3.7 尿検査 …… 8

頁

3.8 器官重量 …… 9

3.9 病理解剖学的検査 …… 9

3.10 病理組織学的検査 …… 9

4 考察および結論 …… 10

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, 5 血液学的検査 …… 11

TABLE 6 血液生化学的検査 …… 19

TABLE 7 尿検査 …… 27

TABLE 8 器官重量 …… 29

TABLE 9 器官重量対体重比 …… 33

TABLE 10 病理解剖所見総発現頻度 …… 37

TABLE 11 病理組織所見総発現頻度 …… 38

1　要　約

(1)　ジブチルアジピン酸を雌雄のSD系ラットに28日間反復投与した。対照群および高用量群については14日間の回復期間を設けた。

(2)　被験物質をオリーブ油に溶解し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与用量を 20、140および 1000mg/kgの３用量とし、対照群にはオリーブ油のみを投与した。投与液量は各群とも体重 100gあたり 0.5mℓとした。

(3)　全観察期間を通して死亡例は認められなかった。

(4)　一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および病理学的検査において、被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

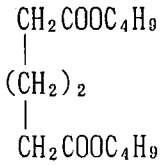
(5)　以上の結果より、本試験条件下におけるジブチルアジピン酸の無影響量は雌雄ともに 1000mg/kgと考えられる。

2　材料と方法

2.1　被験物質

より提供されたジブチルアジピン酸（略称：ＤＢＡ、ロット番号：　　純度：99.8％）を使用した。ジブチルアジピン酸は下記の構造を有する無色、透明の液体である。本ロットについて投与開始前および投与終了後、試験委託者にて分析し、安定であることを確認した。

構造式：



分子量：258.40

2.2　試験動物

日本チャールス・リバー株式会社より1993年９月22日に入手したＳＤ系（Crj:CD）ラット(SPF) 雌雄各36匹を使用した。

動物入荷後５日間馴化し、健康状態が良好なことを確認した後、５週齢で投与を開始した。投与開始前日に動物を体重別層化無作為抽出法により各群の体重がほぼ均一となるように群分けした後、イヤーパンチを用いて群および個体を識別した。

投与開始時の体重範囲は、雄が131～155g、雌が121～134gであった。なお、個々の体重が各群雌雄の平均体重±20％の範囲内にあることを確認した。

2.3　動物飼育

2.3.1　飼育管理

馴化・検疫期間を含めた全飼育期間中、温度20～25℃、湿度40～70％R.H.、換気約12回／時（フレッシュエアー供給）、照明12時間／日（７時点灯、19時消灯）に自動調節された飼育室を使用した。動物は、実験動物用床敷（ベータチップ：日本チャールス・リバー株式会社）を敷いたポリカーボネート製ケージ（265W×426D×200Hmm：トキワ科学器械株式会社）に１ケージ当り２匹（同性）ずつ収容した。給餌および給水にはステンレス製の固型飼料用給餌器（トキワ科学器械株式会社）お

よびポリカーボネート製の給水瓶（700㎖:トキワ科学器械株式会社）を用いた。

ケージ（含床敷）、給餌器および給水瓶は、週１回の頻度でオートクレーブ滅菌したものと交換した。

2.3.2　飼料

残留農薬等の汚染物質が当社のSOPで定めた濃度以下である実験動物用固型飼料（ＭＦ：オリエンタル酵母工業株式会社）を自由に摂取させた。飼料は週１回の頻度で交換した。

2.3.3　飲水

５μｍ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た。飲水は週１回の頻度で交換した。なお、水質については水道法に準拠した水質検査を定期的に行い、厚生省令56の別表に定める基準範囲内であることを確認している。

2.4　投与

2.4.1　投与用量および設定理由

８日間反復投与予備試験を 0、100、300、および 1000mg/kgの用量で雌雄各３匹を用いて行った結果、死亡は認められず、また一般状態、体重および剖検でも被験物質に起因した変化は認められなかったので、本試験の最高用量をガイドラインの上限である 1000mg/kgとし、中および低用量をそれぞれ 140および 20mg/kgと設定した。また、溶媒のみを投与する対照群を設けた。

2.4.2　投与期間

28日間、毎日１回、午前中に投与した。なお、本報告書では投与開始日を投与開始後０日とした。

2.4.3　投与方法

胃ゾンデを装着した注射筒を用いて強制経口投与した。

2.4.4　投与液量

体重 100gあたり 0.5㎖とし、至近測定日の体重をもとに算出した。

2.5　投与液の調製

被験物質をオリーブ油（丸石製薬株式会社、ロット番号：3525）に溶解し、所定の濃度の投与液とした。また、調製は週に1度実施し、投与直前まで冷蔵保存した。なお、被験物質の提供先である大八化学工業株式会社で投与液の安定性試験を実施し、冷暗所下で調製後10日間安定であることが確認されている。（添付資料参照）

2.6　回復期間

投与終了後、対照群および高用量群に14日間の回復期間を設けた。

2.7　群構成

試験における群構成を以下に示す。

群　名	用　量 (mg/kg)	動物数（匹）			
		28日後解剖[1]		回復後解剖[2]	
		雄	雌	雄	雌
対　照　群	0	6	6	6	6
20mg/kg群	20	6	6		
140mg/kg群	140	6	6		
1000mg/kg群	1000	6	6	6	6
計		24	24	12	12

1）最終投与日の翌日に解剖　　2）14日間の回復期間終了後に解剖

2.8　一般状態観察

全例について死亡の有無および外観・行動等を毎日観察した。更に、毎週1回、触診を含む詳しい観察を行った。

2.9　体重

全例について投与開始日およびその後、毎週1回測定した。測定には電子上皿天秤（EB-5000:株式会社島津製作所）を使用した。

2.10 摂餌量

全ケージについて投与開始日およびその後、毎週1回、給餌器を含む飼料重量を測定し、各期間毎の摂取量から1匹あたりの1日の平均摂餌量を算出した。測定には電子上皿天秤（EB-5000:株式会社島津製作所）を使用した。

2.11 血液学的検査

各計画解剖時に解剖した全動物について、絶食をせずにチオペンタールナトリウム（ラボナール：田辺製薬株式会社）の腹腔内投与による麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。なお、凝固阻止剤として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測定用には3.13%クエン酸ナトリウム水溶液を、それ以外の項目の測定にはEDTA-2Kを用いた。

項　　目	測　定　／　算　出　法
(1) 赤血球数(RBC)	ｼｰｽﾌﾛｰ DC ｲﾝﾋﾟｰﾀﾞﾝｽ 検出法
(2) 白血球数(WBC)	RF/DC ｲﾝﾋﾟｰﾀﾞﾝｽ 検出法
(3) 血小板数	ｼｰｽﾌﾛｰ DC ｲﾝﾋﾟｰﾀﾞﾝｽ 検出法
(4) ヘモグロビン濃度(HB CONC.)	SLS ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ 法
(5) ヘマトクリット値(HT)	赤血球 ﾊﾟﾙｽ 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	ｱﾙｺﾞﾝﾚｰｻﾞｰを用いたﾌﾛｰｻｲﾄﾒﾄﾘｰ法
(8) プロトロンビン時間(PT)	Quick 一段法
(9) 活性化部分ﾄﾛﾝﾎﾞﾌﾟﾗｽﾁﾝ 時間(APTT)	活性化 ｾﾌｧﾛﾌﾟﾗｽﾁﾝ 法
(10) 平均赤血球容積(MCV)	(1)、(5)より算出
(11) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1)、(4)より算出
(12) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(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:東亜医用電子株式会社）
(6)：血液細胞自動分析装置（MICROX HEG-70A：株式会社立石電機）
(7)：自動網赤血球測定装置（R-2000：東亜医用電子株式会社）
(8)、(9)：血液凝固自動測定装置（KC-10A：アメルング社）

2.12 血液生化学的検査

血液学的検査に用いた残りの血液を室温で約30分間放置した後、3,000rpm、10分間遠心分離し、得られた非絶食下の血清を用いて以下の項目について測定した。

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

測定機器：自動分析装置（日立 736-10形：株式会社日立製作所）

2.13 尿検査

投与終了時の解剖の4日前に全動物の新鮮尿を採取し、以下の項目について検査した。検査の結果、被験物質に起因した毒性変化が認められなかったので、回復動物については検査しなかった。

項　　目	測定法
(1) pH (2) 潜血 (3) 蛋白 (4) 糖 (5) ケトン体 (6) ビリルビン (7) ウロビリノーゲン	試験紙法 （N-ﾏﾙﾁｽﾃｨｯｸｽ SG： ﾏｲﾙｽ・三共株式会社）

測定機器：尿分析器（クリニテック10：ﾏｲﾙｽ・三共株式会社）

2.14 病理学的検査

2.14.1 病理解剖学的検査

各計画解剖時に解剖した全動物について、採血後に腹大動脈を切断して放血し、致死させた後、肉眼的に異常の有無を観察した。

2.14.2　器官重量

各計画解剖時に解剖した全動物について、以下の器官の重量を測定した。測定には電子上皿天秤（ED-H60：株式会社島津製作所）を用いた。また、解剖時の体重をもとに対体重比についても算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣

2.14.3　病理組織学的検査

全動物について以下の器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液（眼球およびハーダー腺は Davidson液）にて固定後、保存した。

脳、下垂体、眼球（ハーダー腺を含む）、肺、胃、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣または卵巣、骨髄（大腿骨）

投与終了時解剖動物の対照群および 1000mg/kg群の雌雄の心臓、肝臓、腎臓、副腎および脾臓を常法に従いパラフィン包埋、薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製、光学顕微鏡下で組織学的に異常の有無を観察した。

検査の結果、1000mg/kg群において被験物質投与に起因した変化が認められなかったため、140および 20mg/kg群ならびに回復動物については検査しなかった。

2.15　統計学的解析

計量的データについては、対照群と被験物質投与群間で、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法による等分散の分析を行って、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で各群の例数が等しい時はDunnett法、例数の異なる時にはScheffe法により平均値の比較を行った。Bartlett法による分析で分散が等しくない場合は Kruskal- WallisのH検定を行い、群間に有意な差が認められた場合で各群の例数が等しい時はDunnett型、例数の異なる時にはScheffe型の順位和検定を用いた。

尿の定性検査で得られたデータについては、Armitageの χ^2 検定を用いた。

3　結果

3.1　死亡動物

全試験期間を通して、死亡は認められなかった。

3.2　一般状態（表１）

投与期間中、1000mg/kg群の雌雄に流涎が認められたが、投与休止によりこの症状は消失した。この変化は、投与後一過性に認められ、また投与前にも認められた。

3.3　体重（図１、表２）

雌雄ともに、各被験物質投与群とも対照群と同様に推移した。

3.4　摂餌量（表３）

雌雄ともに、各被験物質投与群とも対照群と同様な値を示した。

3.5　血液学的検査（表４、５）

投与終了時の検査において、20mg/kg群の雄にAPTTの短縮がみられ、また回復終了時の検査では 1000mg/kg群の雄にMCHCの低下、白血球数の増加が認められた。これらはいずれも用量依存性のない変化か、あるいは軽微な変化であり、生理的変動範囲内の偶発的変化と判断した。

3.6　血液生化学的検査（表６）

いずれの群においても、変化は認められなかった。

3.7　尿検査（表７）

投与終了前の検査において、20mg/kg群の雌にpHの酸性側への変動が認められたが、用量依存性のない変化であり、また軽微な変化であることから偶発的変化と判断した。

3.8　器官重量（表８、９）

投与終了時の検査において、140mg/kg群の雄に腎臓の湿重量の減少がみられたが、用量依存性のない軽微な変化であり、生理的変動範囲内の偶発的変化と判断した。

3.9　病理解剖学的検査（表10）

いずれの投与群においても被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

偶発的変化として、脾臓の直径１cm大の白色結節形成、肺の出血斑がそれぞれ１例に認められた。

3.10　病理組織学的検査（表11）

いずれの群においても被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

対照群あるいは 1000mg/kg群において肝臓のび漫性脂肪化および微小肉芽種、腎臓の尿細管上皮の好塩基性変化、硝子円柱および尿細管上皮の硝子滴の出現が散見された。これらはいずれも自然発生性変化としてしばしば発現する変化であり、発現頻度に用量相関性はみられなかった。

4　考察および結論

ジブチルアジピン酸を雌雄のSD系ラットに28日間反復経口投与し、現れる生体の機能および形態の変化を観察した。また、14日間の回復期間を設け、現れた変化の回復性を検討した。投与期間中、1000mg/kg群の雌雄に認められた流涎は、投与後一過性に認められたこと、投与前にも認められたことから、投与液の味に対し条件反射的に誘発されたものと考えられ、毒性学的意義はないと判断した。その他には、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および病理学的検査において、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

従って、本試験条件下におけるジブチルアジピン酸の無影響量は雌雄とも 1000mg/kgと考えられる。

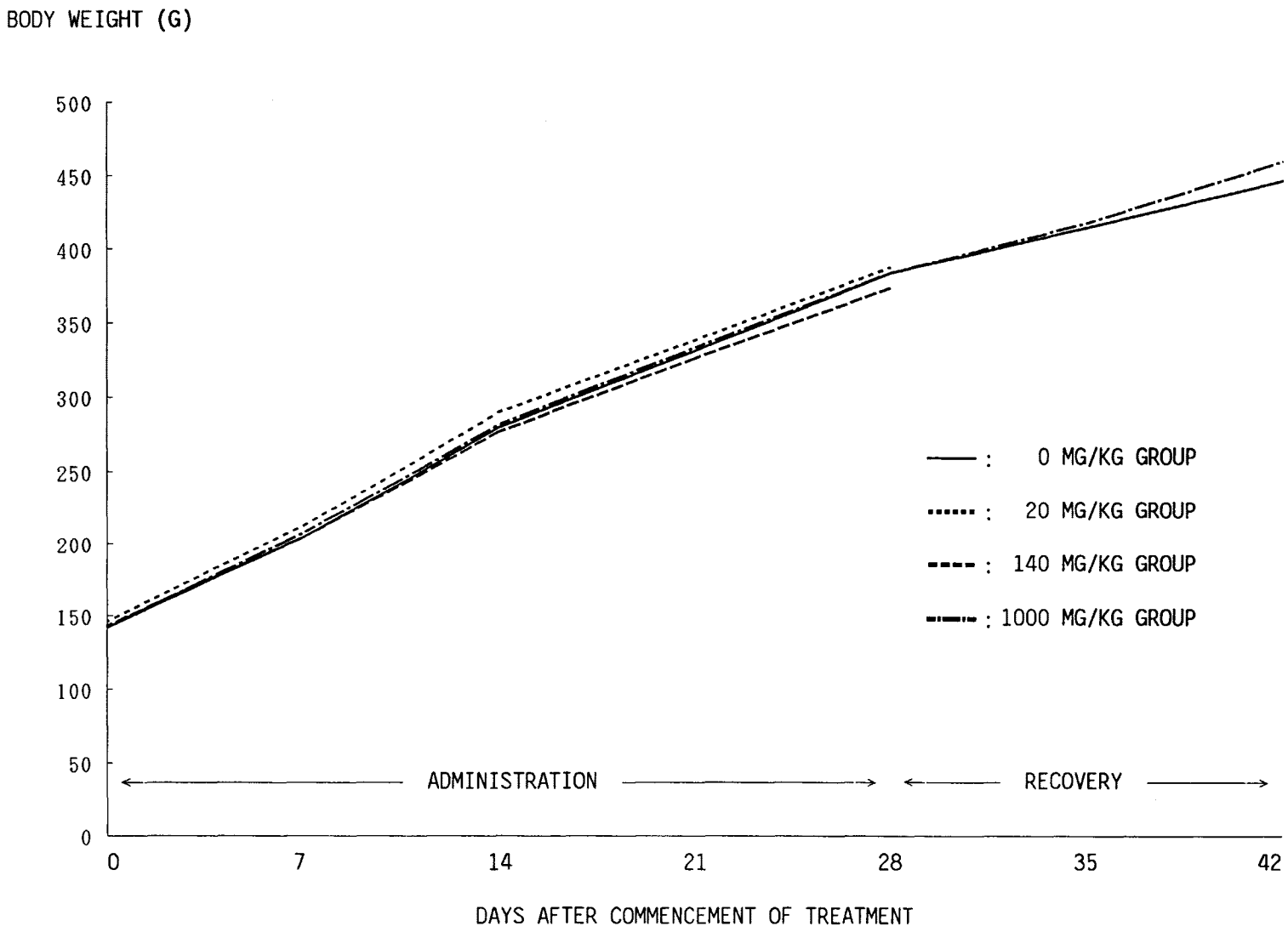


FIG. 1 - M BODY WEIGHT CHANGES IN RATS TREATED ORALLY WITH DBA FOR 28 DAYS. [MALE]

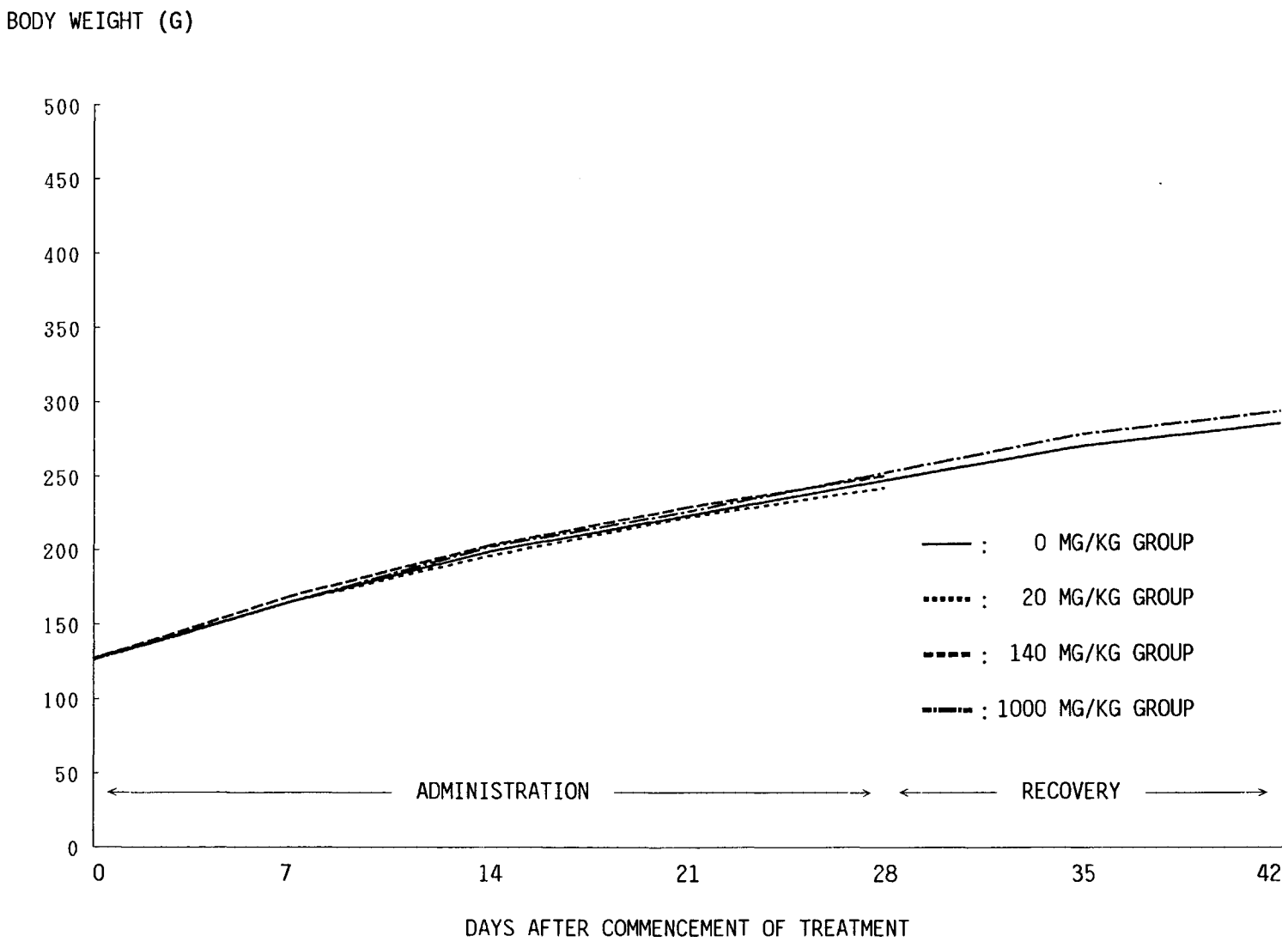


FIG. 1 - F BODY WEIGHT CHANGES IN RATS TREATED ORALLY WITH DBA FOR 28 DAYS. [FEMALE]

TABLE 1 - M - 1
TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
SEX : MALE
TEST ARTICLES : DBA

DOSE LEVEL (MG/KG)	N	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	12	NORMAL	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12
20	6	NORMAL	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
140	6	NORMAL	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
1000	12	SAL(A) +	—	—	—	5/12	1/12	—	1/12	5/12	2/12	6/12	2/12	8/12	6/12	6/12	7/12	9/12	5/12	5/12	8/12	6/12	6/12	9/12
		SAL(A) ++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		NORMAL	12/12	12/12	12/12	7/12	11/12	12/12	11/12	7/12	10/12	6/12	10/12	4/12	6/12	6/12	5/12	3/12	7/12	7/12	4/12	6/12	6/12	3/12

— : NO SIGNS WERE OBSERVED. N : NUMBER OF ANIMALS.
SAL(A) : SALIVATION AFTER ADMINISTRATION. + : SLIGHT. ++ : MODERATE.

TABLE 1 - M - 2
TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
SEX : MALE
TEST ARTICLES : DBA

DOSE LEVEL (MG/KG)	N	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	12	NORMAL	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
20	6	NORMAL	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6														
140	6	NORMAL	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6														
1000	12	SAL(A) +	8/12	10/12	12/12	10/12	10/12	11/12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		SAL(A) ++	—	—	—	2/12	1/12	1/12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		NORMAL	4/12	2/12	—	—	1/12	—	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12

— : NO SIGNS WERE OBSERVED. N : NUMBER OF ANIMALS.
SAL(A) : SALIVATION AFTER ADMINISTRATION. + : SLIGHT. ++ : MODERATE.

TABLE 1 - F - 1
TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
SEX : FEMALE
TEST ARTICLES : DBA

DOSE LEVEL (MG/KG)	N	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	12	NORMAL	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12
20	6	NORMAL	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
140	6	NORMAL	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
1000	12	SAL(B) +	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		SAL(A) +	—	—	—	2/12	6/12	—	2/12	5/12	3/12	5/12	4/12	7/12	6/12	6/12	7/12	10/12	7/12	7/12	5/12	7/12	4/12	4/12
		SAL(A) ++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		NORMAL	12/12	12/12	12/12	10/12	6/12	12/12	10/12	7/12	9/12	7/12	8/12	5/12	6/12	6/12	5/12	2/12	5/12	5/12	7/12	5/12	8/12	8/12

— : NO SIGNS WERE OBSERVED. N : NUMBER OF ANIMALS.
SAL(B) : SALIVATION BEFORE ADMINISTRATION.
SAL(A) : SALIVATION AFTER ADMINISTRATION. + : SLIGHT. ++ : MODERATE.

TABLE 1 - F - 2
TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
SEX : FEMALE
TEST ARTICLES : DBA

DOSE LEVEL (MG/KG)	N	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	12	NORMAL	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
20	6	NORMAL	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6														
140	6	NORMAL	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6														
1000	12	SAL(B) +	—	—	—	3/12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		SAL(A) +	8/12	6/12	10/12	7/12	7/12	6/12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		SAL(A) ++	—	—	—	2/12	2/12	3/12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		NORMAL	4/12	6/12	2/12	3/12	3/12	3/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12	12/12

— : NO SIGNS WERE OBSERVED. N : NUMBER OF ANIMALS.
SAL(B) : SALIVATION BEFORE ADMINISTRATION.
SAL(A) : SALIVATION AFTER ADMINISTRATION. + : SLIGHT. ++ : MODERATE.

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

STUDY NO. 3L322CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT 0	7	15	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	142.	205.	280.	331.	383.	414.	446.
	S.D.	6.9	11.4	17.6	22.0	26.5	25.9	27.1
	N	12	12	12	12	12	6	6
20	MEAN	146.	213.	290.	338.	387.		
	S.D.	6.1	10.6	15.0	16.6	20.1		
	N	6	6	6	6	6		
140	MEAN	143.	205.	277.	326.	373.		
	S.D.	4.4	9.9	14.2	19.3	22.1		
	N	6	6	6	6	6		
1000	MEAN	142.	208.	282.	333.	383.	417.	459.
	S.D.	5.4	8.1	14.4	17.8	22.7	22.3	22.6
	N	12	12	12	12	12	6	6

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

STUDY NO. 3L322CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT 0	7	15	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	127.	165.	199.	223.	247.	270.	285.
	S.D.	3.5	10.1	14.1	19.0	22.4	26.9	34.9
	N	12	12	12	12	12	6	6
20	MEAN	126.	165.	196.	222.	242.		
	S.D.	5.1	7.4	13.0	20.0	27.3		
	N	6	6	6	6	6		
140	MEAN	127.	169.	203.	229.	250.		
	S.D.	5.0	7.1	14.9	18.4	20.7		
	N	6	6	6	6	6		
1000	MEAN	126.	165.	202.	226.	252.	278.	293.
	S.D.	4.3	7.6	13.3	16.5	22.2	15.2	17.4
	N	12	12	12	12	12	6	6

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

STUDY NO. 3L322CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT 7	15	21	24	35/ 7	38/10
0	MEAN	19.1	22.1	24.1	25.2	26.7	28.5
	S.D.	0.94	1.41	1.74	1.95	1.61	0.89
	N	6	6	6	6	3	3
20	MEAN	19.9	23.1	23.8	24.1		
	S.D.	0.40	1.37	1.37	2.16		
	N	3	3	3	3		
140	MEAN	19.1	22.9	23.7	24.0		
	S.D.	0.67	0.87	1.67	1.61		
	N	3	3	3	3		
1000	MEAN	19.4	22.4	23.7	24.4	26.9	27.3
	S.D.	0.63	1.30	1.51	1.33	2.19	1.85
	N	6	6	6	6	3	3

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

STUDY NO. 3L322CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT 7	15	21	24	35/ 7	38/10
0	MEAN	15.3	15.7	16.8	16.8	19.8	18.4
	S.D.	0.50	0.76	1.37	1.39	2.93	2.02
	N	6	6	6	6	3	3
20	MEAN	15.3	15.4	17.5	17.6		
	S.D.	0.90	1.10	0.87	1.72		
	N	3	3	3	3		
140	MEAN	15.7	16.5	17.3	16.2		
	S.D.	0.64	0.65	0.92	0.85		
	N	3	3	3	3		
1000	MEAN	15.4	16.3	17.2	17.3	20.5	21.1
	S.D.	0.66	0.93	1.00	0.97	0.15	1.72
	N	6	6	6	6	3	3

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

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT (×10⁴/μL)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO-CYTE COUNT (‰)	MCV (μm³)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT (×10⁴/μL)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	667.	41.7	14.2	41.	62.5	21.3	34.0	99.9	13.3	17.1
	S.D.	25.7	1.72	0.56	4.3	1.64	0.43	0.21	10.43	0.61	1.32
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	678.	42.4	14.4	38.	62.5	21.2	33.9	99.5	13.0	13.9*
	S.D.	13.9	1.22	0.44	2.4	1.04	0.50	0.40	18.41	0.40	3.02
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	665.	41.8	14.2	38.	63.0	21.3	33.9	103.4	13.2	14.3
	S.D.	16.4	1.12	0.42	1.9	1.78	0.58	0.21	15.99	0.17	1.52
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	694.	42.7	14.5	39.	61.6	20.9	34.0	104.5	13.3	15.6
	S.D.	43.0	1.68	0.74	3.4	2.20	0.73	0.59	7.55	0.38	1.56
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT (×10⁴/μL)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO-CYTE COUNT (‰)	MCV (μm³)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT (×10⁴/μL)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	700.	42.3	14.4	27.	60.5	20.5	33.9	106.3	13.7	15.2
	S.D.	31.8	1.99	0.75	3.6	2.02	0.49	0.51	11.14	0.51	2.37
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	673.	41.2	14.1	28.	61.2	20.9	34.2	97.0	13.8	13.6
	S.D.	23.1	1.49	0.45	5.4	1.46	0.48	0.33	19.05	0.34	1.08
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	683.	42.0	14.4	31.	61.5	21.1	34.4	97.1	13.5	14.0
	S.D.	15.0	1.87	0.48	4.2	1.76	0.34	0.45	6.49	0.54	1.66
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	705.	42.3	14.6	24.	60.0	20.7	34.4	97.5	13.8	14.1
	S.D.	29.4	1.47	0.44	3.4	1.92	0.69	0.32	7.92	0.36	1.43
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT (×10⁶/μL)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO-CYTE COUNT (‰)	MCV (μm³)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT (×10⁶/μL)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	734.	43.1	14.8	29.	58.7	20.2	34.3	101.3	14.3	17.6
	S.D.	20.6	0.84	0.37	1.7	1.57	0.56	0.27	13.78	0.27	0.95
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	751.	43.7	14.8	30.	58.2	19.6	33.8 **	96.2	14.5	18.4
	S.D.	12.4	1.03	0.38	4.3	1.27	0.46	0.26	9.92	0.27	1.02
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT (×10⁴/μL)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO-CYTE COUNT (‰)	MCV (μm³)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT (×10⁴/μL)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	723.	41.4	14.3	25.	57.3	19.8	34.6	89.1	15.3	17.0
	S.D.	26.0	0.31	0.25	3.1	1.80	0.67	0.54	14.63	0.58	1.38
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	737.	42.7	14.8	25.	58.0	20.0	34.5	87.0	15.3	16.2
	S.D.	18.2	1.24	0.40	4.4	0.96	0.33	0.60	9.89	0.17	0.99
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 5 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DBA
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT (×10 ³/μL)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS) LYMPHO-CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO-PHILS	BASO-PHILS	MONO-CYTES
0	MEAN	98.	87.	7.	0.	$ 0.	$ 0.	6.
	S.D.	17.7	5.2	4.0	0.4	0.0	0.0	2.7
	N	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	105.	87.	7.	0.	1.	0.	5.
	S.D.	16.8	3.4	2.2	0.5	0.5	0.0	2.4
	N	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	104.	90.	4.	0.	0.	0.	5.
	S.D.	16.0	1.9	0.5	0.4	0.8	0.0	2.3
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	111.	88.	6.	0.	1.	0.	5.
	S.D.	60.4	4.9	2.0	0.5	0.5	0.0	5.4
	N	6	6	6	6	6	6	6

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT (×10 ⁄μL)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS) LYMPHO-CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO-PHILS	BASO-PHILS	MONO-CYTES
0	MEAN	94.	91.	4.	$ 0.	1.	$ 0.	3.
	S.D.	19.9	5.0	2.8	0.5	1.2	0.0	3.4
	N	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	74.	91.	5.	0.	1.	0.	4.
	S.D.	18.7	3.6	1.2	0.4	0.5	0.4	2.4
	N	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	99.	90.	3.	0.	2.	0.	6.
	S.D.	35.5	1.5	2.1	0.0	1.2	0.0	2.3
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	92.	92.	4.	0.	0.	0.	4.
	S.D.	15.2	2.7	1.0	0.0	0.5	0.0	2.5
	N	6	6	6	6	6	6	6

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT (×10³/μL)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS) LYMPHO-CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO-PHILS	BASO-PHILS	MONO-CYTES
0	MEAN	107.	86.	7.	1.	1.	0. $	6.
	S.D.	24.1	6.0	4.8	0.8	0.8	0.0	1.6
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	135. *	84.	10.	0.	1.	0.	5.
	S.D.	19.6	6.9	4.3	0.5	1.5	0.0	3.2
	N	6	6	6	6	6	6	6

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

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

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT (×10 ³/μL)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS) LYMPHO-CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO-PHILS	BASO-PHILS	MONO-CYTES
0	MEAN	98.	87.	4.	$ 0.	1.	$ 0.	9.
	S.D.	12.0	6.7	2.7	0.0	1.1	0.0	4.8
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	101.	87.	4.	0.	1.	0.	8.
	S.D.	16.5	3.7	1.8	0.4	0.9	0.0	5.0
	N	6	6	6	6	6	6	6

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

DOSE LEVEL MG/KG		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)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	86.	32.	$ 0.	656.	15.5	0.4	157.	67.	107.	6.16	3.72	1.52
	S.D.	12.5	5.8	0.0	110.2	0.79	0.04	8.9	5.9	35.8	0.217	0.096	0.069
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	80.	34.	0.	638.	16.2	0.5	167.	58.	78.	6.09	3.71	1.56
	S.D.	4.0	5.7	0.4	188.5	2.29	0.08	21.5	6.3	27.8	0.244	0.103	0.113
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	92.	39.	0.	640.	16.7	0.4	167.	62.	113.	6.11	3.73	1.57
	S.D.	14.8	14.5	0.0	159.3	2.19	0.04	13.4	5.0	67.6	0.168	0.103	0.067
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	91.	29.	0.	553.	14.7	0.4	153.	60.	128.	6.06	3.66	1.53
	S.D.	16.0	4.2	0.0	105.4	1.20	0.00	10.5	6.2	52.5	0.355	0.162	0.080
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.8	9.6	143.	4.4	102.
	S.D.	0.18	0.34	0.8	0.27	1.2
	N	6	6	6	6	6
20	MEAN	9.5	9.5	143.	4.3	103.
	S.D.	0.23	0.66	1.2	0.34	1.0
	N	6	6	6	6	6
140	MEAN	9.8	9.5	143.	4.3	103.
	S.D.	0.16	0.40	1.3	0.35	1.8
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.7	9.7	143.	4.4	102.
	S.D.	0.30	0.77	0.5	0.21	1.7
	N	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		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)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	87.	30.	$ 0.	409.	15.3	0.4	154.	64.	29.	5.97	3.72	1.66
	S.D.	9.4	5.8	0.0	114.5	2.77	0.05	11.0	7.9	8.9	0.346	0.191	0.091
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	83.	26.	1.	349.	17.2	0.4	155.	59.	32.	6.02	3.73	1.64
	S.D.	14.6	2.3	0.5	70.4	2.18	0.08	16.1	7.9	16.9	0.423	0.174	0.126
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	79.	24.	0.	331.	17.1	0.4	163.	66.	26.	6.01	3.74	1.65
	S.D.	9.9	3.7	0.5	86.8	1.54	0.05	12.3	4.8	7.0	0.170	0.070	0.095
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	80.	25.	0.	398.	17.2	0.4	164.	61.	38.	6.09	3.77	1.63
	S.D.	9.8	4.2	0.4	124.1	3.70	0.05	21.9	6.8	15.0	0.183	0.077	0.051
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.5	8.9	143.	4.1	104.
	S.D.	0.25	0.57	1.2	0.27	1.2
	N	6	6	6	6	6
20	MEAN	9.2	8.4	144.	4.0	106.
	S.D.	0.31	0.35	1.1	0.15	2.5
	N	6	6	6	6	6
140	MEAN	9.3	8.4	143.	4.0	104.
	S.D.	0.20	0.55	1.0	0.20	1.5
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.5	8.9	143.	4.3	103.
	S.D.	0.41	0.87	1.2	0.75	0.8
	N	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		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)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	91.	32.	$ 0.	450.	19.6	0.5	152.	65.	125.	6.48	3.88	1.50
	S.D.	11.7	5.6	0.0	40.8	2.34	0.05	14.6	9.6	58.1	0.241	0.119	0.063
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	85.	30.	0.	569.	17.9	0.5	150.	67.	137.	6.55	3.95	1.52
	S.D.	14.0	2.2	0.0	174.1	1.17	0.05	14.3	8.6	38.5	0.285	0.095	0.079
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.7	8.7	144.	4.6	102.
	S.D.	0.29	0.44	1.0	0.26	1.7
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.8	8.9	143.	4.7	101.
	S.D.	0.26	0.26	0.5	0.26	0.8
	N	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		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)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	80.	26.	$ 0.	357.	19.2	0.5	164.	67.	59.	6.55	4.02	1.60
	S.D.	9.0	2.4	0.0	80.4	2.48	0.04	10.9	10.1	34.5	0.214	0.060	0.141
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	85.	29.	0.	390.	20.2	0.5	161.	76.	55.	6.58	4.00	1.56
	S.D.	14.2	4.3	0.0	88.1	4.46	0.04	20.1	16.1	28.0	0.200	0.073	0.067
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.4	8.0	142.	4.2	102.
	S.D.	0.25	0.55	0.8	0.20	1.0
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.6	7.9	143.	4.3	103.
	S.D.	0.26	0.77	0.8	0.38	1.6
	N	6	6	6	6	6

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

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	12	0	0	1	3	8	0	2	7	3	0	12	0	0	0	0	2	7	3	0	0	12	0	0	0	11	1	0	0	0	5	7	0	0	0
20	6	0	0	0	4	2	0	0	2	4	0	6	0	0	0	$ 0	0	5	1	0	0	6	0	0	$ 0	6	0	0	0	0	1	5	0	0	0
140	6	1	0	0	3	2	0	2	4	0	0	6	0	0	0	$ 0	1	4	1	0	0	6	0	0	$ 0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0
1000	12	0	0	1	2	9	0	3	7	2	0	12	0	0	0	$ 0	0	8	4	0	0	12	0	0	$ 0	11	0	1	0	0	5	7	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 : DBA
SEX : FEMALE
3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH					PROTEIN (MG/DL)					GLUCOSE (G/DL)					KETONES (MG/DL)					BILIRUBIN				OCCULT BLOOD					UROBILINOGEN (EU/DL)				
		7	7.5	8	8.5	9	-	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	12	0	1	3	7	1	5	5	2	0	0	11	1	0	0	0	9	3	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	7	5	0	0	0
20	6	2	1	1	2	* 0	1	3	1	1	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0	6	0	0	$ 0	6	0	0	0	$ 0	1	5	0	0	0
140	6	0	1	4	1	0	1	4	1	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	$ 0	6	0	0	0	$ 0	4	2	0	0	0
1000	12	1	1	6	4	0	7	3	1	1	0	12	0	0	0	0	8	4	0	0	0	12	0	0	$ 0	12	0	0	0	$ 0	6	6	0	0	0

- , NEGATIVE ; TR , TRACE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.
* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05

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

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	TESTES (G)
0	MEAN	394.	2.06	16.27	2.80	53.7	2.94
	S.D.	24.4	0.094	0.994	0.101	5.39	0.094
	N	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	386.	2.06	15.31	2.78	53.6	3.23
	S.D.	20.6	0.070	1.245	0.220	8.11	0.324
	N	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	373.	2.05	15.17	2.53*	53.4	2.99
	S.D.	22.3	0.065	1.671	0.118	6.44	0.294
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	390.	2.04	16.27	2.75	57.1	3.05
	S.D.	23.3	0.130	1.474	0.175	5.03	0.196
	N	6	6	6	6	6	6

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

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

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	OVARIES (MG)
0	MEAN	236.	1.88	9.26	1.72	64.5	100.0
	S.D.	14.4	0.050	0.862	0.127	3.35	21.64
	N	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	242.	1.89	9.48	1.73	67.7	105.2
	S.D.	27.3	0.075	1.452	0.211	10.06	12.02
	N	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	250.	1.91	9.83	1.85	71.6	101.1
	S.D.	20.7	0.043	0.876	0.104	7.60	8.57
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	244.	1.87	9.24	1.76	63.1	82.3
	S.D.	28.2	0.041	1.320	0.078	7.38	11.28
	N	6	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	TESTES (G)
0	MEAN	446.	2.07	16.79	3.08	59.6	3.29
	S.D.	26.4	0.140	1.291	0.266	8.85	0.205
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	458.	2.09	18.29	3.24	59.8	3.13
	S.D.	22.7	0.061	1.442	0.263	6.40	0.285
	N	6	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	OVARIES (MG)
0	MEAN	284.	1.95	10.34	2.02	73.6	98.5
	S.D.	34.7	0.055	1.215	0.211	7.37	8.54
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	292.	1.97	10.37	1.97	73.7	105.0
	S.D.	17.5	0.054	0.663	0.136	10.22	12.11
	N	6	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	TESTES
0	MEAN	394.	0.52	4.13	0.71	13.6	0.75
	S.D.	24.4	0.027	0.097	0.029	0.79	0.046
	N	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	386.	0.54	3.96	0.72	13.9	0.84
	S.D.	20.6	0.042	0.148	0.067	2.06	0.120
	N	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	373.	0.55	4.06	0.68	14.3	0.80
	S.D.	22.3	0.043	0.224	0.046	1.60	0.068
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	390.	0.52	4.17	0.71	14.7	0.79
	S.D.	23.3	0.044	0.162	0.030	1.25	0.061
	N	6	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	236.	0.80	3.92	0.73	27.4	42.1
	S.D.	14.4	0.061	0.251	0.044	2.24	7.56
	N	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	242.	0.79	3.91	0.72	28.2	44.0
	S.D.	27.3	0.081	0.191	0.049	4.42	6.74
	N	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	250.	0.77	3.94	0.75	28.7	40.8
	S.D.	20.7	0.060	0.088	0.075	0.93	5.32
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	244.	0.77	3.77	0.73	26.0	33.9
	S.D.	28.2	0.079	0.137	0.067	3.28	5.31
	N	6	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS	TESTES
						($\times 10^{-3}$)	
0	MEAN	446.	0.47	3.76	0.69	13.4	0.74
	S.D.	26.4	0.050	0.132	0.049	1.51	0.060
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	458.	0.46	3.99	0.71	13.1	0.69
	S.D.	22.7	0.021	0.261	0.027	1.32	0.067
	N	6	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	284.	0.69	3.65	0.71	26.2	35.1
	S.D.	34.7	0.071	0.128	0.026	3.91	5.19
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	292.	0.68	3.55	0.68	25.4	36.0
	S.D.	17.5	0.043	0.123	0.034	4.49	4.02
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 10 - 1
TOTAL INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : DBA

Organ	Period :	28 days								Recovery			
	Sex :	Male				Female				Male		Female	
	Dose level(mg/kg) :	0	20	140	1000	0	20	140	1000	0	1000	0	1000
Findings	Number of animals :	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Spleen													
White nodule		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Lungs													
Focal hemorrhage		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

TABLE 11 - 1
TOTAL INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : DBA

Organ	Period :	28 days								Recovery			
	Sex :	Male				Female				Male		Female	
	Dose level(mg/kg) :	0	20	140	1000	0	20	140	1000	0	1000	0	1000
Findings	Number of animals :	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Liver													
Diffuse fatty change		1	*	*	0	0	*	*	1	*	*	*	*
Microgranuloma		0	*	*	0	0	*	*	1	*	*	*	*
Kidneys													
Basophilic change of the tubular epithelium		1	*	*	1	0	*	*	0	*	*	*	*
Hyaline cast		1	*	*	0	0	*	*	0	*	*	*	*
Hyaline droplets in the tubular epithelium		4	*	*	4	0	*	*	0	*	*	*	*
Heart		ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*
Spleen		ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*
Adrenals		ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*

ND : No abnormalities were detected, * : Not examined.