

厚生省生活衛生局 殿

試験報告書

4-アミノフェノール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: 5L547)

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	12
4. 投与	13
5. 群構成	14
6. 観察・測定項目	14
6.1 一般状態	14
6.2 体重	14
6.3 摂餌量	15
6.4 摂水量	15
6.5 血液学検査	15
6.6 血液生化学検査	15
6.7 尿検査	16
6.8 病理学的検査	17
7. 統計学的解析	17
結果	19
1. 死亡動物	19
2. 一般状態	19
3. 体重	19
4. 摂餌量	19
5. 摂水量	19
6. 血液学検査	20
7. 血液生化学検査	20
8. 尿検査	20

(試験番号 : 5L547)

9. 器官重量	-----	21
10. 剖検所見	-----	21
11. 病理組織所見	-----	22
考察および結論	-----	23
参考文献	-----	25
添付資料	-----	26

図および群別表

要 約

4-アミノフェノールを 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。

投与開始後 4 日に 500 mg/kg 群の雄 1 例が死亡した。病理組織学的検査の結果、腎臓に広範な近位尿細管上皮の凝固壊死と好塩基性尿細管が観察され、これらの変化が死因と思われた。また、被験物質に起因すると思われる変化として前胃のびらんが認められた。

一般状態の変化として、投与後の流涎が 500 mg/kg 群の雌雄、投与前の流涎が 500 mg/kg 群の雌で発現した。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はないと判断した。従って、無影響量の評価の対象からは除外した。

体重の低値が 500 mg/kg 群の雄で認められた。本変化は、回復期間中には認められなかった。

摂餌量の低値が 500 mg/kg 群の雄、摂水量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。摂餌量の低値は回復期間中には認められなかつたが、摂水量の高値あるいは高値傾向は 500 mg/kg 群の雌雄で継続して認められた。

血液学検査で、赤血球数の低値が 500 mg/kg 群の雌雄、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度および網状赤血球数の高値が 500 mg/kg 群の雌、平均赤血球血色素量の高値が 500 mg/kg 群の雄で認められた。回復期間終了時の検査では、赤血球数の低値が 500 mg/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。また、平均赤血球血色素量と平均赤血球容積の高値が 500 mg/kg 群の雌で認められた。

血液生化学検査で、アルブミンの高値が 500 mg/kg 群の雄で認められた。本変化は、回復期間終了時の検査では認められなかつた。

尿検査で、褐色尿が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄、比重の高値が 500 mg/kg 群の雌、沈渣の上皮細胞の発現頻度あるいは程度の増強が 100 mg/kg 群の雌と 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間中の検査では、これらの変化は認められなかつた。

病理学的検査では、被験物質に起因すると思われる変化が肝臓、脾臓および腎臓に認め

られた。

肝臓では、組織変化を伴わない絶対重量あるいは相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間終了時には、相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で継続してみられたが、その程度は軽減していた。

脾臓では、相対重量の高値と暗赤色化が 500 mg/kg 群の雌、髓外造血の亢進が 500 mg/kg 群の雌雄、ヘモジデリン色素の増加が 500 mg/kg 群の雌で認められた。回復期間終了時には、髓外造血の亢進とヘモジデリン色素の増加が 500 mg/kg 群の雌で継続して認められた。

腎臓では、絶対重量あるいは相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌と 500 mg/kg 群の雌雄、皮髓境界部の白色線条が 500 mg/kg 群の雌雄、好塩基性尿細管が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間終了時には、相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌、好塩基性尿細管が 500 mg/kg 群の雄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。

以上、褐色尿が 100 mg/kg 群の雌雄で、尿沈渣の上皮細胞の発現頻度の増強が 100 mg/kg 群の雌で、腎臓の絶対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌で、病理組織学的検査で腎臓の好塩基性尿細管が 100 mg/kg 群の雌雄で認められたことから、4-アミノフェノールの無影響量 (NOEL) は、雌雄とも 20 mg/kg と結論した。

緒言

4-アミノフェノール (*p*-アミノフェノール) は、芳香族系有機薬品で医薬中間体（アセトアミノフェン・解熱鎮痛剤），硫化染料の中間体，ゴム用老化防止剤，毛皮用酸化染料や写真現像薬として用いられている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4-アミノフェノールの経口投与による28日間反復投与毒性試験を実施し、生体への毒性的影響について検討したので報告する。

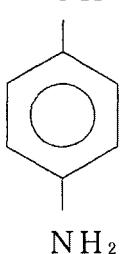
材料および方法

1. 被験物質

から提供された 4-アミノフェノール (CAS No. 123-30-8, ロット番号 : 純度 99.0%) を室温, 暗所条件で保管し, 使用した。被験物質は下記の化学名, 構造式, 分子量を有する水に難溶の無色ないし淡紫色結晶である。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： 4-アミノフェノール

構造式：



分子量： 109.13

不純物： 水分 0.16%

ジアミノジフェニルエーテル 9 ppm

2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)から 1995 年 12 月 27 日に入手した SD 系(Crj:CD, SPF) のラット雌雄各 48 匹を使用した。

動物入荷後, 9 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 177~206 g, 雌が 139~170 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 μ 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， 投与開始後 2 日に 1000 mg/kg 群の雌 1 例， 投与開始後 6 日に 1000 mg/kg 群の雄 2 例が死亡した。そのため 1000 mg/kg 群の残り全例は投与開始後 7 日に屠殺， 剖検した。これらの動物の剖検結果， 前胃粘膜のびらん／潰瘍巣が認められた。投与開始後 14 日に剖検した 500 mg/kg 群の雌雄では， 腎臓の皮髓境界部の褪色が認められた。一般状態の変化として， 1000 mg/kg 群の雌雄で投与後の流涎が観察された。500 および 1000 mg/kg 群の雌雄で体重増加抑制が認められた。器官重量では， 500 mg/kg 群の雄で肝臓の絶対重量の低値， 500 mg/kg 群の雌で肝臓の絶対重量の高値， 500 mg/kg 群の雌雄で肝臓と腎臓の相対重量（対体重比）の高値が認められた。さらに 500 mg/kg 群の雌雄で摂水量の高値が認められた。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

(試験番号 : 5L547)

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 (0.5% CMC-Na 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。

被験物質はメノウ乳鉢で粉碎後、0.5% CMC-Na 水溶液（岩井化学薬品株、ロット番号 : 300507）に懸濁して投与液を作製した。投与液は用時調製した。投与液中の被験物質の均一性と 1 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、初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	ME007～012 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-3200S, (株)島津製作所) を用いて週 1 回測定した。

6.3 摂餌量

各ケージごとに風袋込み重量を電子上皿天秤 (EB-3200S, (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 摂水量

各ケージごとに風袋込み重量を電子上皿天秤 (EB-3200S, (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。

6.5 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	アルゴンレーザーを用いたフローサイトメトリ-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)

6.6 血液生化学検査

血液学検査用と同時に採取した血液を室温に約 30 分間放置した後、3000 rpm (最大遠心加速度 2050 G) 10 分間遠心分離し、得られた血清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-ニトロフェニルレジン酸基質法(GSCC 改良法)
(4) γ -GTP	γ -グルタミル-p-ニトロアノイド基質法(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)～(17) : 自動分析装置 (日立736-10形, (株)日立製作所)

6.7 尿検査

投与開始後 26 日に各群雌雄 6 匹の新鮮尿を採取して、下記の (1)～(7) の項目を測定した。検査の結果、500 mg/kg 群で異常が認められたため (8)～(13) の項目を測定した。さらに、回復試験の全例について回復開始後 12 日に同様の検査を実施した。

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))
(8) 尿沈渣	鏡検法 (Sternheimer-Malbin 法)
(9) 尿量	メスシリンドーで測定
(10) 比重	屈折法
(11) ナトリウム (Na)	炎光光度法
(12) カリウム (K)	炎光光度法
(13) クロール (Cl)	電量滴定法

測定機器 (1)～(7) : 尿分析器 (クリニテック100, マイルス・三共(株))
 (10) : 尿比重計 (ユリコン-S, アタゴ社)
 (11), (12) : 全自動炎光光度計 (FLAME-30C/AD-3, (株)日本分光メディカル)
 (13) : クロライドメーター (Model 925, コーニングメディカル(株))

6.8 病理学的検査

1) 器官重量

死亡動物を除く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、精巣または卵巣

2) 病理解剖検査

死亡動物を除く全例を採血後、腹大動脈を切断・放血し、安樂死させた後剖検した。
死亡動物は発見後速やかに剖検した。

3) 病理組織学的検査

死亡動物を含む全例の下記の器官・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、死亡動物以外の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、骨髓（大腿骨）

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ン・エオジン (H.E.) 染色標本を作製し、鏡検した。また、一部の動物の脾臓については、ベルリンブルー染色標本を作製し、鏡検した。なお、骨髓（大腿骨）は血液学検査で赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン濃度の低値が認められたため、胃は死亡動物でびらんが認められたため検査した。また、死亡動物については下記器官に加え剖検で変化がみられた肺と胸腺も検査した。

心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、骨髓（大腿骨）

検査の結果、被験物質に起因すると思われる変化が脾臓、腎臓および胃に認められたため、4, 20 および 100 mg/kg 群と回復試験動物の全群の当該器官を検査した。
また、器官重量で変化がみられた肝臓についても全例を検査した。

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 Dunnert 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次のとおりである。

- (1) 多重比較検定： 体重、摂餌量、摂水量、血液学検査、血液生化学検査、尿検査（尿量、比重、ナトリウム、カリウム、クロール）、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、尿沈渣）、病理組織所見

結果

1. 死亡動物

投与開始後 4 日に 500 mg/kg 群の雄 1 例 (ME001) が死亡した。病理学的検査の結果、腎臓に皮髓境界部の白色線条、広範囲にわたる近位尿細管上皮の凝固壊死と好塩基性尿細管、前胃の限局性のびらんないし潰瘍、炎症性細胞浸潤が認められた。その他、心臓の心房の拡張と心筋変性小巣、胸腺の白濁、び漫性出血および退縮、脾臓の褪色およびリンパ嚢の萎縮、肺のび漫性出血、うっ血、水腫および軽度な肺胞上皮の巣状壊死が認められた。

2. 一般状態 (Table 1)

投与後の流涎が 500 mg/kg 群の雄で投与開始後 20 日以降、雌で投与開始後 11 日以降に発現した。また、投与前の流涎が 500 mg/kg 群の雌で投与開始後 18 日以降に認められた。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。また、自発運動量の低下が 500 mg/kg 群の雄 1 例で投与開始後 4, 5, 6 日に一過性に認められた。回復期間中にはこれらの変化は認められなかった。

3. 体重 (Figure 1, Table 2)

体重の低値が投与開始後 7 日に 500 mg/kg 群の雄で認められ、それ以降の投与期間中も有意ではないが低値傾向が継続してみられた。回復期間中には、本変化は認められなかった。

4. 摂餌量 (Table 3)

摂餌量の低値が投与開始後 0 週に 500 mg/kg 群の雄で認められた。回復期間中には、本変化は認められなかった。

5. 摂水量 (Table 4)

摂水量の高値が 500 mg/kg 群の雄で全投与期間中、雌で投与開始後 3 週に認めら

れた。回復期間中にも 500 mg/kg 群の雌雄で高値あるいは高値傾向が継続して認められた。

6. 血液学検査 (Table 5, 6)

投与期間終了時の検査で、赤血球数の低値が 500 mg/kg 群の雌雄、ヘマトクリット値とヘモグロビン濃度の低値および網状赤血球数の高値が 500 mg/kg 群の雌、平均赤血球血色素量の高値が 500 mg/kg 群の雄で認められた。回復期間終了時の検査では、赤血球数の低値が 500 mg/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。また、平均赤血球血色素量および平均赤血球容積の高値が 500 mg/kg 群の雌で認められた。

回復期間終了時の検査で、赤血球数の高値と平均赤血球血色素量および平均赤血球容積の低値が 100 mg/kg 群の雄で認められたが、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。また、白血球百分率のリンパ球比の高値が 500 mg/kg 群の雌、好酸球比の高値が 100 mg/kg 群の雌で認められたが、いずれも軽微な変動であることや、白血球数に異常がないことから、被験物質に起因した変化ではないと判断した。

7. 血液生化学検査 (Table 7)

投与期間終了時の検査で、アルブミンの高値が 500 mg/kg 群の雄で認められた。回復期終了時の検査では、本変化は認められなかった。

回復期間終了時の検査で、アルカリリフォスファターゼの高値が 500 mg/kg 群の雄、カルシウムの高値が 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。

8. 尿検査 (Table 8, 9, 10)

投与期間中の検査で、褐色尿が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄、比重の高値が 500 mg/kg 群の雌で認められた。また、沈渣の上皮細胞の発現頻度あるいは程度の増強が 100 mg/kg 群の雌と 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間中の検査では

これらの変化は認められなかった。

投与期間中の検査で、蛋白の低値が 20 および 500 mg/kg 群の雄で認められたが、両群で尿量が若干増量しており、それに伴う変化であり、毒性学的意義のない変化と判断した。また、投与期間中および回復期間中の検査でケトン体の低値が 500 mg/kg 群の雄で認められたが、毒性として問題となる方向への変化ではないことから、毒性学的に意義のない変化と判断した。さらに、投与期間中の検査でケトン体の高値が 4 mg/kg 群の雄、沈渣の精子の増数が 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 群では認め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。

9. 器官重量 (Table 11, 12)

投与期間終了時の検査で、肝臓の絶対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌、肝臓の相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄、腎臓の絶対重量の高値が 100 および 500 mg/kg 群の雌、腎臓の相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、脾臓の相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌で認められた。回復期間終了時の検査では、肝臓の相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄、腎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。

回復期間終了時の検査で、胸腺の絶対重量の高値が 500 mg/kg 群の雄、胸腺の相対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌と 500 mg/kg 群の雄、脳の絶対重量の低値が 100 および 500 mg/kg 群の雌で認められたが、投与期間終了時にはみられないことから被験物質に起因した変化ではないと判断した。

10. 剖検所見 (Table 13)

投与期間終了時の検査で、被験物質に起因すると思われる変化が脾臓および腎臓に認められた。

脾臓では、暗赤色化が 500 mg/kg 群の雌全例に認められた。本変化は回復期間終了時の検査においても、500 mg/kg 群の雌全例に認められた。

腎臓では、両側性の皮髓境界部の白色線条が 500 mg/kg 群の雄 3 例と雌全例に認められた。本変化は、回復期間終了時の検査では認められなかった。

その他、投与期間終了時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みられたが、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。

11. 病理組織所見 (Table 14)

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脾臓および腎臓に認められた。

脾臓では、赤脾髄における赤芽球系造血細胞の増生からなる髄外造血の亢進が 500 mg/kg 群の雄 1 例、雌 5 例に認められた。また、赤脾髄のヘモジデリン色素の増加が 500 mg/kg 群の雌 5 例に認められた。回復期間終了時解剖動物の検査では、髄外造血の亢進が 500 mg/kg 群の雌 2 例、ヘモジデリン色素の増加が同群の雌全例に認められた。

腎臓では、好塩基性尿細管が 100 mg/kg 群の雄 1 例、雌 4 例、500 mg/kg 群の雄 4 例、雌全例に認められた。本変化は主に皮髓境界部に発現し、広範囲にわたり認められた。好塩基性化した尿細管上皮細胞は腫大し、有糸分裂像もしばしば認められた。また、一部の尿細管は拡張し、腔内には変性・脱落した上皮細胞が認められた。さらに 1 ~ 2 例では間質における炎症性細胞浸潤と鉛質沈着が伴わっていた。回復期間終了時解剖動物の検査では、好塩基性尿細管が 500 mg/kg 群の雄 3 例に認められたが、雌では認められなかった。

なお、肝臓には重量増加に関連する変化は認められなかった。また、骨髄には血液学検査でみられた赤血球系の変化に関連する異常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、いずれもラットではしばしば認められる自然発生性の変化であることや、その発現状況から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

4-アミノフェノールを 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。

投与開始 4 日に 500 mg/kg 群の雄 1 例が死亡した。病理学的検査の結果、腎臓の皮髓境界部に広範な近位尿細管上皮の凝固壊死が認められた。本変化は化学物質による中毒や虚血性の循環障害などによって発現し、高度な場合急性腎不全の症状を呈し死に至るとされている²⁾。従って、本例は被験物質の尿細管上皮に対する影響が強く現れた結果、急性死したものと思われる。また、本例では被験物質に起因すると思われる前胃の限局性のびらんないし潰瘍が認められた。その他、死亡動物で非特異的に発現する変化が種々の臓器に認められた。

投与期間終了時解剖動物では、被験物質に起因すると思われる下記の変化が認められた。

一般症状として、自発運動量の減少が 500 mg/kg 群の雄で認められた。しかし、本変化は投与初期にのみ一過性に発現する変化であることや、1 匹のみでの発現であることから、その毒性学的意義は乏しいと考えられる。その他、投与後の流涎が 500 mg/kg 群の雌雄、投与前の流涎が 500 mg/kg 群の雌で発現した。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。

体重および摂餌量の低値あるいは低値傾向が 500 mg/kg 群の雄で認められた。本変化は、投与を中止することにより回復した。

摂水量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、尿検査で褐色尿が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄、沈渣の上皮細胞の発現頻度あるいは程度の増強が 100 mg/kg 群の雌と 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。これらは後述する腎臓の変化に関連した変化と思われる。なお、摂水量の高値あるいは高値傾向は回復期間中も 500 mg/kg 群の雌雄で継続して認められたが、褐色尿と沈渣の上皮細胞の増加は投与を中止することにより回復した。

血液学検査で赤血球数の低値が 500 mg/kg 群の雌雄、ヘマトクリット値とヘモグロビ

ン濃度の低値および網状赤血球数の高値が 500 mg/kg 群の雌、平均赤血球血色素量の高値が 500 mg/kg 群の雄で認められた。病理組織学的検査の結果、脾臓の赤芽球系造血細胞の増数を特徴とした髓外造血の亢進が 500 mg/kg 群の雌雄、ヘモジデリン色素の増加が 500 mg/kg 群の雌で認められており、被験物質投与による溶血の可能性が示唆された。回復期間終了時解剖動物においては、上記変化のうち赤血球数の低値、脾臓のヘモジデリン沈着および髓外造血亢進が継続して認められたが、ヘモジデリン沈着以外の変化は軽減しており回復傾向がみられた。

血液生化学検査では、アルブミンの高値が 500 mg/kg 群の雄で認められた。同群では肝臓の重量増加がみられることから、肝臓での蛋白合成亢進に伴う変化と思われる。本変化は投与を中止することにより回復した。

病理学的検査では、上記の脾臓の変化の他に肝臓と腎臓で被験物質に起因すると思われる変化が認められた。

肝臓では、絶対重量あるいは相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。しかし、病理組織学的検査では異常は認められなかった。回復期間終了時にも肝臓の相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められたが、その程度は軽減しており回復傾向がみられた。

腎臓では、絶対重量あるいは相対重量の高値と皮髓境界部の白色線条が 500 mg/kg 群の雌雄、有糸分裂を伴う好塩基性尿細管が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。前述のように死亡した 500 mg/kg 群の雄で皮髓境界部の尿細管上皮の壊死が認められていることや、好塩基性尿細管は再生像であることから、投与初期に近位尿細管上皮の傷害性変化が起こり、引き続き再生性変化が進行したものと思われる。回復期間終了時解剖動物では、好塩基性尿細管が 500 mg/kg 群の雄で認められたが、その発現頻度は減少しており徐々に回復していくものと思われる。

以上、褐色尿が 100 mg/kg 群の雌雄で、尿沈渣の上皮細胞の発現頻度の増強が 100 mg/kg 群の雌で、腎臓の絶対重量の高値が 100 mg/kg 群の雌で、病理組織学的検査で腎臓の好塩基性尿細管が 100 mg/kg 群の雌雄で認められることから、4-アミノフェノールの無影響量 (NOEL) は、雌雄とともに 20 mg/kg と結論した。

参考文献

- 1) 12093 の化学商品 (1993), 化学工業日報社.
- 2) 榎本眞, 赤崎兼義 (1987): 泌尿器系病変, “毒性病理学” 榎本眞, 赤崎兼義 (編集), p. 171-187, ソフトサイエンス社, 東京.

(試験番号 : 5L547)

添付資料

1. 投与液の安定性および均一性

0.4 および 50 mg/mL の投与液を用いて、1日間の安定を確認した。その結果を下表に示す。

単位 : mg/mL

設定濃度	投与液調製日	調製後 1 日
0.4	0.400	0.397
	0.397	0.389
	0.400	
	Mean \pm S. D.	0.399 \pm 0.0017
50	C. V. 値	0.43%
	49.5	49.7
	51.0	49.3
	50.3	
Mean \pm S. D.	50.3 \pm 0.75	49.5
	C. V. 値	1.5%

2. 投与液の濃度確認

初回投与に用いた各用量群の投与液を用いて被験物質濃度を測定した。その結果を下表に示す。

[初回投与時]	単位 : mg/mL			
設定濃度	0.4	2	10	50
分析結果	0.411	1.99	10.2	49.8
	0.414	2.00	10.3	50.0
Mean	0.413(103)	2.00(100)	10.3(103)	49.9 (100)

()内の数値は設定濃度に対する割合 (%) を示す。

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	摂水量	11
Table 5	血液学検査	13
Table 6	血液学検査(続)	17
Table 7	血液生化学検査	21
Table 8	尿検査	29
Table 9	尿検査(続)	33
Table 10	尿検査(続)	37
Table 11	器官重量(絶対重量)	41
Table 12	器官重量(相対重量)	45
Table 13	剖検所見	49
Table 14	病理組織所見	50

BODY WEIGHT (G)

5L547CEO

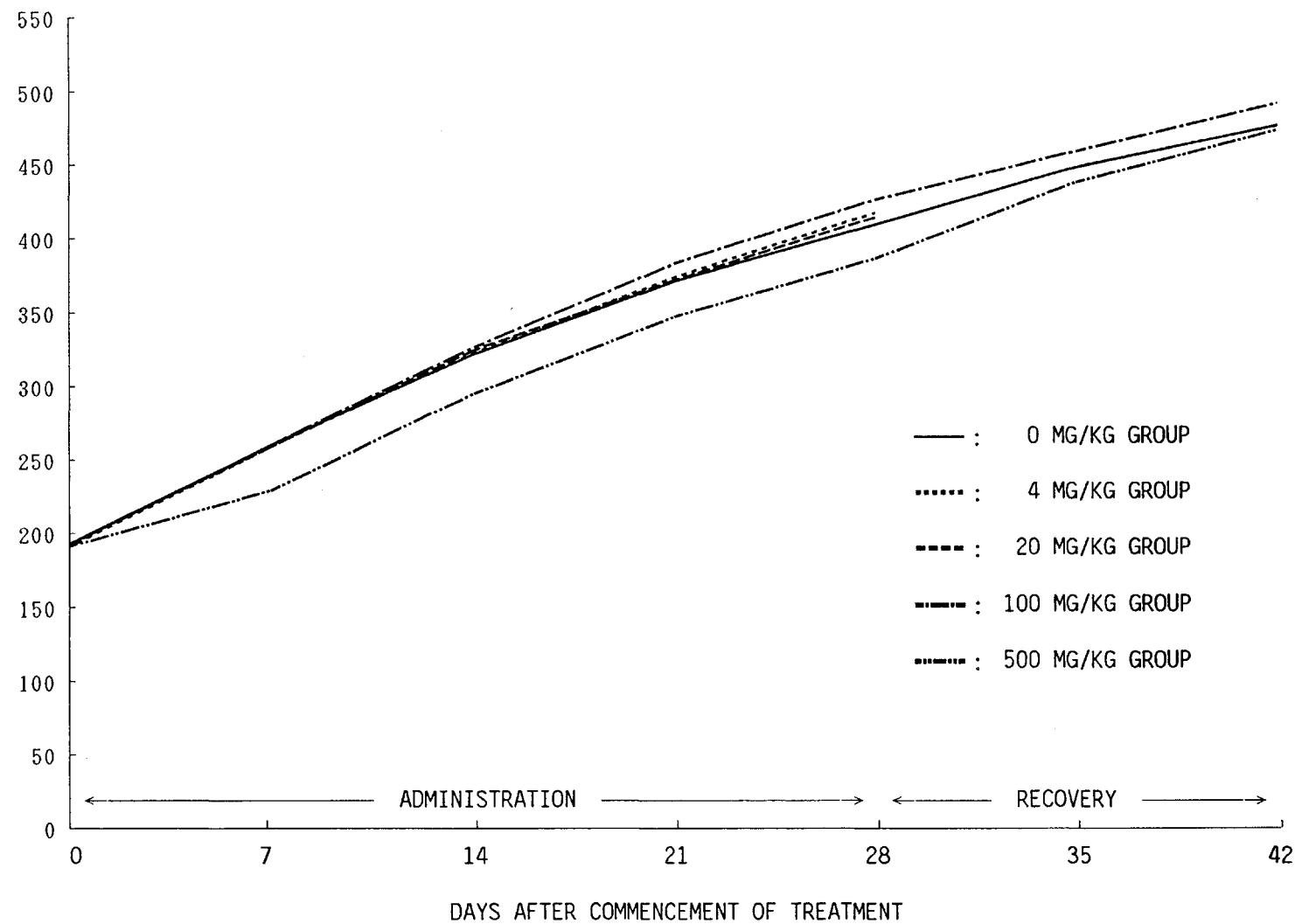


Figure 1 - M BODY WEIGHT [MALE]

BODY WEIGHT (G)

5L547CEO

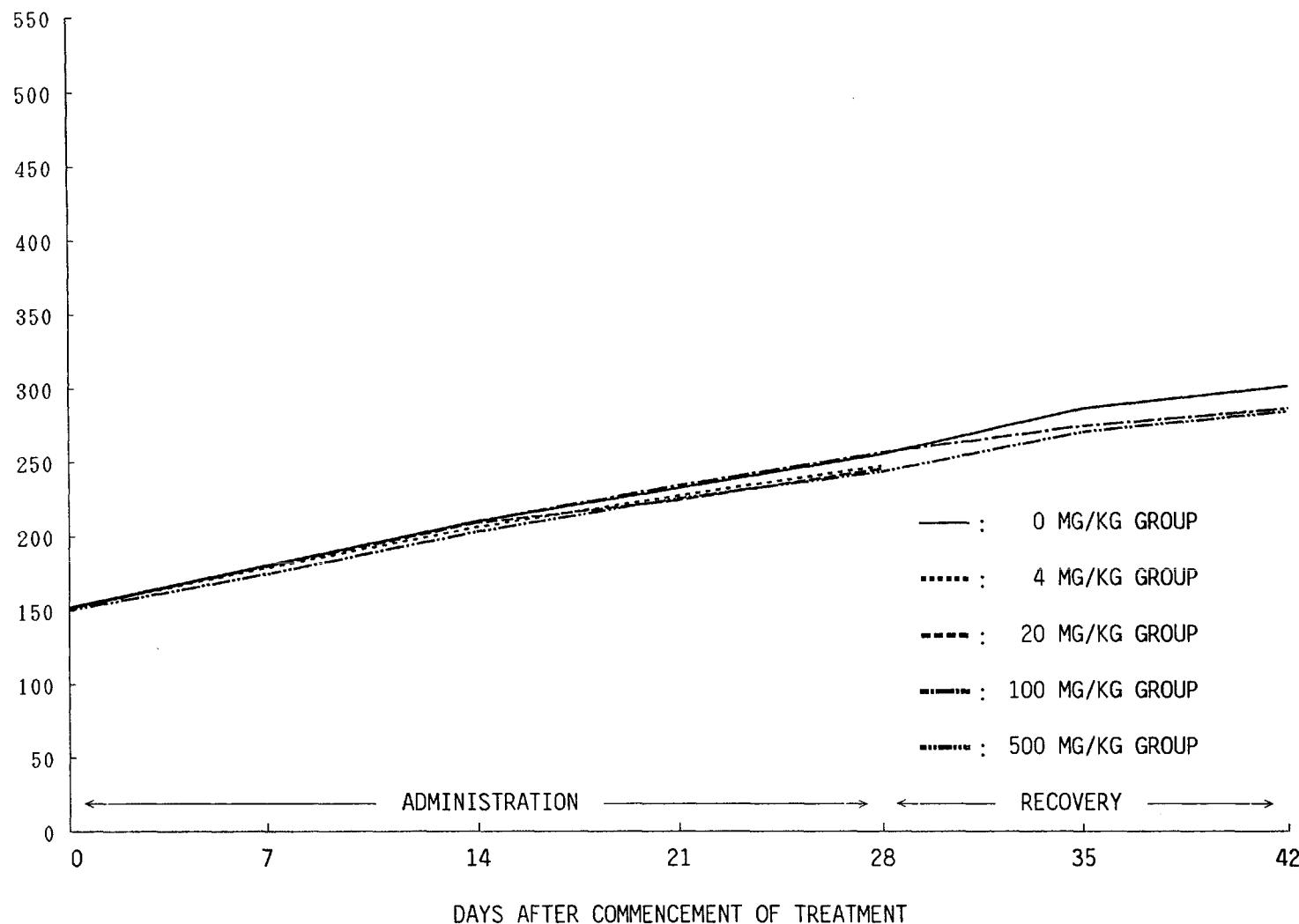


Figure 1 - F BODY WEIGHT [FEMALE]

TABLE 1 - M - 1
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : 4-AMINOPHENOL
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L547CEO

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	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
500	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	10	10	10	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10
	SALIVATION (A) 1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	DECREASE IN LOCOMOTOR ACTIVITY	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEATH ¹⁾	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

A , AFTER ADMINISTRATION.

1+ , SLIGHT.

1) : ABRUPT DEATH.

TABLE 1 - M - 2
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : 4-AMINOPHENOL
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L547CEO

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	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	NUMBER OF ANIMALS	11	11	11	11	11	11	11	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	11	11	11	10	10	9	11	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	SALIVATION (A) 1+	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DECREASE IN LOCOMOTOR ACTIVITY	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	DEATH ¹⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

A , AFTER ADMINISTRATION.

1+ , SLIGHT.

1) : ABRUPT DEATH.

TABLE 1 - F - 1
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : 4-AMINOPHENOL
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L547CEO

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	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
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	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	10	11	10	11	11
	SALIVATION (A) 1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	0	0	0	0	4
	(A) 2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
	SALIVATION (B) 1+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1

A , AFTER ADMINISTRATION ; B , BEFORE ADMINISTRATION.
 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE.

TABLE 1 - F - 2
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : 4-AMINOPHENOL
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L547CEO

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	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
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	10	9	9	8	10	10	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	SALIVATION (A) 1+	2	3	3	4	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(A) 2+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	SALIVATION (B) 1+	0	0	0	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 : 4-AP
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L547CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	14	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	193.	260.	322.	371.	409.	448.	476.
	S.D.	7.3	11.8	16.7	22.1	27.5	42.7	48.4
	N	12	12	12	12	12	6	6
4	MEAN	191.	259.	323.	374.	417.		
	S.D.	5.8	13.5	18.2	22.9	26.3		
	N	6	6	6	6	6		
20	MEAN	193.	259.	325.	372.	414.		
	S.D.	6.5	12.7	21.6	28.3	34.2		
	N	6	6	6	6	6		
100	MEAN	192.	260.	327.	383.	426.	459.	491.
	S.D.	7.9	13.1	21.6	30.3	37.6	29.7	34.8
	N	12	12	12	12	12	6	6
500	MEAN	191.	229.	295.	347.	386.	438.	473.
	S.D.	8.1	23.0	24.9	23.5	24.0	34.5	37.5
	N	12	11	11	11	11	6	6

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

TABLE 2 - F - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L547CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	14	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	152.	181.	210.	232.	255.	286.	301.
	S.D.	8.4	11.9	16.8	20.9	20.7	25.4	29.1
	N	12	12	12	12	12	6	6
4	MEAN	152.	179.	206.	227.	247.		
	S.D.	8.1	10.4	13.7	17.5	20.2		
	N	6	6	6	6	6		
20	MEAN	152.	180.	209.	224.	245.		
	S.D.	6.0	12.5	14.2	18.1	19.1		
	N	6	6	6	6	6		
100	MEAN	151.	181.	210.	234.	256.	274.	286.
	S.D.	4.8	8.8	13.7	18.4	20.5	23.1	23.7
	N	12	12	12	12	12	6	6
500	MEAN	150.	175.	203.	225.	243.	270.	284.
	S.D.	6.8	5.8	10.3	12.2	15.3	22.0	23.3
	N	12	12	12	12	12	6	6

TABLE 3 - M - 1
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L547CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
	7	14	21	26	35/ 7	40/12
0	MEAN S.D. N	23.3 1.13 6	25.6 1.57 6	26.9 1.90 6	27.6 1.55 6	28.0 2.69 3
4	MEAN S.D. N	23.0 1.66 3	25.9 1.56 3	27.6 2.29 3	28.7 1.78 3	
20	MEAN S.D. N	23.6 1.51 3	26.4 1.86 3	26.9 1.75 3	27.9 2.10 3	
100	MEAN S.D. N	23.7 0.98 6	26.7 0.94 6	28.6 0.61 6	29.3 1.29 6	31.5 2.59 3
500	MEAN S.D. N	18.7 1.72 5	24.0 2.38 6	27.4 0.84 6	28.7 1.70 6	32.9 2.80 3
		**				33.9 2.63 3

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

TABLE 3 - F - 1
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L547CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
	7	14	21	26	35/ 7	40/12	
0 MEAN 16.3	16.3	17.4	18.5	19.8	22.1	21.5	
S.D. 0.80	0.80	1.08	1.46	1.73	1.67	2.35	
N 6	6	6	6	6	3	3	
4 MEAN 15.9	15.9	17.3	18.3	20.5			
S.D. 0.89	0.89	1.06	0.90	2.27			
N 3	3	3	3	3			
20 MEAN 16.3	16.3	17.4	17.6	18.8			
S.D. 1.04	1.04	0.75	1.00	1.47			
N 3	3	3	3	3			
100 MEAN 16.6	16.6	17.6	19.3	20.2	22.6	22.0	
S.D. 0.76	0.76	1.09	1.42	1.43	1.69	1.40	
N 6	6	6	6	6	3	3	
500 MEAN 15.0	15.0	17.2	18.4	19.2	23.2	22.8	
S.D. 0.39	0.39	0.56	0.85	1.05	1.61	1.97	
N 6	6	6	6	6	3	3	

TABLE 4 - M - 1
 WATER CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L547CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
		7	14	21	26	35/ 7	40/12
0	MEAN S.D. N	31.2 3.99 6	34.0 4.38 6	34.7 4.59 6	35.1 5.19 6	37.8 3.61 3	38.1 3.01 3
4	MEAN S.D. N	31.6 1.72 3	35.1 2.70 3	36.1 3.11 3	37.4 2.86 3		
20	MEAN S.D. N	33.5 3.78 3	37.5 4.31 3	38.5 4.63 3	37.4 4.12 3		
100	MEAN S.D. N	31.8 2.33 6	35.0 1.73 6	37.3 2.29 6	37.8 3.46 6	41.3 4.22 3	39.9 3.51 3
500	MEAN S.D. N	41.2 4.36 5	** 43.1 4.36 6	** 46.8 5.78 6	** 50.1 7.80 6	*	52.3 10.70 3

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

TABLE 4 - F - 1
 WATER CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L547CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
		7	14	21	26	35/ 7	40/12
0	MEAN S.D. N	24.8 2.46 6	26.6 2.93 6	27.1 3.47 6	27.3 2.96 6	29.1 3.74 3	31.1 4.82 3
4	MEAN S.D. N	26.4 4.31 3	27.7 2.30 3	29.5 2.02 3	30.7 1.80 3		
20	MEAN S.D. N	24.6 3.25 3	24.9 2.43 3	26.0 4.84 3	25.7 4.61 3		
100	MEAN S.D. N	23.7 2.95 6	24.6 3.05 6	25.8 3.62 6	26.7 2.85 6	30.6 4.32 3	31.3 5.01 3
500	MEAN S.D. N	28.8 1.91 6	28.3 1.83 6	30.4 4.18 6	34.0 2.54 6	36.3 5.50 3	38.2 8.05 3

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

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

DOSE LEVEL MG/KG	RBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)		HT (%)	HB 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.							PT	APTT		
0	MEAN N	720. 6	43.5 1.16	14.7 0.15	31. 2.5	60.4 0.67	20.4 0.55	33.8 0.77	105.4 6.03	12.8 0.50	16.9 0.47	6
4	MEAN N	729. 6	44.2 0.78	15.0 0.20	33. 3.1	60.7 1.93	20.5 0.60	33.9 0.40	109.8 9.58	12.8 0.44	16.8 1.15	6
20	MEAN N	752. 6	45.1 0.57	15.2 0.25	31. 4.0	60.1 0.89	20.2 0.29	33.7 0.37	108.2 5.96	13.0 0.29	17.1 0.60	6
100	MEAN N	730. 6	43.6 1.85	14.8 0.74	34. 5.9	59.8 0.78	20.3 0.46	34.0 0.50	106.7 11.76	12.5 0.29	16.6 0.80	6
500	MEAN N	644. 5	41.1 1.58	14.0 0.48	33. 16.1	64.0 3.19	21.8 0.96	34.0 0.38	108.0 11.92	12.9 0.30	16.0 1.30	5

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

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

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	715.	42.4	14.6	24.	59.3	20.4	34.4	99.9	13.1	15.7
S.D.	25.6	1.10	0.19	3.0	0.82	0.52	0.50	6.81	0.09	0.89
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4 MEAN	741.	43.6	14.8	26.	58.8	20.0	34.1	102.0	13.1	15.7
S.D.	30.9	1.68	0.57	5.4	1.19	0.19	0.69	8.44	0.65	0.92
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20 MEAN	722.	42.1	14.5	25.	58.3	20.1	34.5	100.8	13.4	15.1
S.D.	16.7	1.23	0.43	4.0	0.99	0.43	0.36	9.03	0.48	1.64
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100 MEAN	712.	41.9	14.6	23.	58.9	20.6	35.0	98.5	13.2	16.5
S.D.	28.2	0.98	0.41	3.7	3.21	1.22	0.60	10.25	0.34	1.70
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500 MEAN	549.	*	36.4	*	12.3	**	66.9	22.7	33.9	13.2
S.D.	83.2		3.29		1.25		5.13	1.51	0.96	0.57
N	6		6		6		6	6	6	6

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

TABLE 5 - RS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 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	757. 14.6 6	44.0 0.73 6	15.2 0.32 6	31. 4.5 6	58.2 1.22 6	20.0 0.48 6	34.4 0.22 6	102.9 12.39 6	13.2 0.25 6
100	MEAN S.D. N	801. 25.7 6	44.7 0.58 6	15.4 0.24 6	30. 4.9 6	55.8 1.58 6	19.2 0.47 6	34.4 0.27 6	101.5 9.26 6	12.7 0.40 6
500	MEAN S.D. N	715. 30.0 6	43.0 1.69 6	14.6 0.61 6	37. 4.5 6	60.1 1.08 6	20.5 0.52 6	34.1 0.50 6	106.4 8.21 6	13.2 0.37 6

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

TABLE 5 - RS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 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 (μm^3)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN S.D. N	751. 25.3 6	42.4 0.66 6	14.6 0.21 6	27. 3.9 6	56.5 1.70 6	19.5 0.54 6	34.5 0.23 6	98.8 4.59 6	13.3 0.30 6	17.3 1.92 6
100	MEAN S.D. N	734. 30.0 6	43.1 1.57 6	14.9 0.48 6	27. 3.2 6	58.7 1.75 6	20.3 0.65 6	34.6 0.54 6	89.7 7.82 6	13.2 0.44 6	16.5 1.13 6
500	MEAN S.D. N	677. 62.1 6	43.7 1.37 6	14.8 0.52 6	35. 10.5 6	64.9 4.87 6	22.0 1.52 6	34.0 0.73 6	96.4 13.53 6	13.3 0.45 6	17.2 1.59 6

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

TABLE 6 - FS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 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	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN S.D. N	139. 30.5 6	86. 9.1 6	10. 7.4 6	\$ 0. 0.0 6	1. 0.9 6	\$ 0. 0.0 6
4	MEAN S.D. N	136. 33.6 6	87. 5.0 6	7. 3.5 6	0. 0.4 6	1. 0.5 6	0. 0.0 6
20	MEAN S.D. N	135. 32.0 6	90. 7.1 6	4. 2.4 6	1. 0.8 6	0. 0.4 6	5. 4.2 6
100	MEAN S.D. N	141. 29.8 6	90. 3.6 6	7. 1.2 6	0. 0.0 6	1. 1.2 6	3. 1.8 6
500	MEAN S.D. N	140. 46.3 5	87. 5.6 5	8. 4.9 5	0. 0.9 5	0. 0.5 5	3. 1.7 5

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - FS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 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	NEUTROPHILS BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN S.D. N	96. 31.6 6	88. 5.1 6	7. 3.8 6	0. 0.0 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6
4	MEAN S.D. N	92. 29.5 6	84. 4.7 6	9. 3.7 6	0. 0.4 6	1. 1.5 6	0. 0.0 6
20	MEAN S.D. N	78. 25.3 6	87. 5.0 6	6. 4.4 6	0. 0.5 6	1. 1.0 6	0. 0.0 6
100	MEAN S.D. N	85. 33.3 6	87. 7.6 6	8. 6.9 6	0. 0.0 6	1. 0.9 6	0. 0.0 6
500	MEAN S.D. N	88. 13.8 6	91. 2.3 6	5. 1.8 6	0. 0.5 6	0. 0.0 6	3. 2.0 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - RS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 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	NEUTROPHILS SEGMENTED	NEUTROPHILS BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES	
0	MEAN S.D. N	143. 35.9 6	84. 4.9 6	9. 5.1 6	0. 0.5 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6	5. 1.5 6
100	MEAN S.D. N	112. 32.6 6	89. 4.6 6	7. 2.5 6	0. 0.5 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6	4. 2.7 6
500	MEAN S.D. N	135. 33.9 6	87. 3.8 6	8. 3.8 6	0. 0.5 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6	5. 1.0 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - RS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 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	SEGMENTED NEUTROPHILS	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN S.D. N	88. 30.8 6	85. 5.1 6	9. 3.3 6	0. 0.5 6	1. 0.4 6	0. 0.0 6
100	MEAN S.D. N	96. 23.0 6	85. 4.1 6	8. 3.4 6	0. 0.4 6	3. 1.9 6	0. 0.0 6
500	MEAN S.D. N	82. 22.8 6	91. 3.3 6	6. 3.2 6	0. 0.4 6	1. 0.5 6	0. 0.0 6

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

TABLE 7 - FS - M - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 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 CREATININ			TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN S.D. N	89. 19.5 6	32. 5.4 6	0. 0.0 6	562. 75.8 6	17.3 2.07 6	0.4 0.05 6	160. 4.7 6	60. 7.9 6	202. 119.1 6	6.63 0.113 6	3.50 0.039 6	1.12 0.031 6
4	MEAN S.D. N	85. 8.2 6	30. 2.6 6	0. 0.0 6	544. 64.3 6	16.8 2.14 6	0.4 0.04 6	156. 7.6 6	62. 10.7 6	127. 26.7 6	6.80 0.195 6	3.59 0.068 6	1.12 0.035 6
20	MEAN S.D. N	84. 11.1 6	31. 5.1 6	0. 0.4 6	481. 53.5 6	17.5 2.02 6	0.4 0.04 6	158. 7.1 6	60. 5.6 6	182. 44.5 6	6.75 0.184 6	3.54 0.064 6	1.10 0.041 6
100	MEAN S.D. N	100. 26.8 6	31. 5.3 6	0. 0.0 6	533. 82.9 6	17.8 2.02 6	0.5 0.05 6	167. 12.4 6	73. 8.2 6	187. 89.6 6	6.79 0.303 6	3.63 0.113 6	1.15 0.056 6
500	MEAN S.D. N	89. 12.7 5	40. 5.6 5	0. 0.0 5	543. 75.3 5	16.7 1.22 5	0.4 0.00 5	163. 4.5 5	62. 5.2 5	161. 14.5 5	6.86 0.218 5	3.68 0.095 5	* 1.16 0.058 5

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

TABLE 7 - FS - M - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS.		NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
		(MG/DL)	(MEQ/L)			
0	MEAN S.D. N	9.6 0.27 6	9.2 0.17 6	144. 1.0 6	4.4 0.19 6	100. 1.0 6
4	MEAN S.D. N	9.8 0.24 6	9.5 0.45 6	144. 0.6 6	4.4 0.24 6	100. 1.5 6
20	MEAN S.D. N	9.7 0.18 6	8.9 0.39 6	144. 0.8 6	4.6 0.12 6	101. 0.8 6
100	MEAN S.D. N	9.7 0.28 6	9.5 0.31 6	144. 0.8 6	4.4 0.09 6	100. 1.0 6
500	MEAN S.D. N	9.6 0.10 5	9.1 0.40 5	144. 0.9 5	4.3 0.15 5	100. 1.2 5

TABLE 7 - FS - F - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 5L547CEO

DOSE LEVEL MG/KG	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN CREATININ			TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
					(MG/DL)	(MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)					
0 MEAN S.D. N	79. 15.4 6	29. 3.7 6	0. 0.0 6	\$ 322. 79.8 6	17.0 2.34 6	0.5 0.04 6	152. 7.8 6	72. 7.8 6	38. 4.1 6	6.89 0.180 6	3.77 0.083 6	1.21 0.042 6
4 MEAN S.D. N	99. 31.7 6	30. 2.9 6	0. 0.4 6	294. 32.7 6	15.0 2.15 6	0.5 0.00 6	147. 6.6 6	72. 15.4 6	56. 29.5 6	7.01 0.350 6	3.82 0.162 6	1.20 0.049 6
20 MEAN S.D. N	83. 8.5 6	24. 4.7 6	0. 0.0 6	277. 59.1 6	14.8 1.78 6	0.5 0.04 6	157. 7.8 6	73. 7.7 6	52. 25.4 6	6.93 0.262 6	3.79 0.120 6	1.21 0.055 6
100 MEAN S.D. N	81. 20.9 6	29. 4.8 6	0. 0.0 6	354. 83.0 6	16.1 3.30 6	0.5 0.05 6	159. 5.0 6	68. 13.0 6	75. 58.3 6	7.00 0.153 6	3.81 0.084 6	1.20 0.048 6
500 MEAN S.D. N	91. 10.5 6	34. 9.1 6	0. 0.0 6	298. 90.3 6	17.6 3.78 6	0.5 0.05 6	155. 6.5 6	73. 12.5 6	83. 58.4 6	7.02 0.380 6	3.84 0.147 6	1.21 0.065 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 7 - FS - F - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS.		NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
		(MG/DL)	(MEQ/L)			
0	MEAN S.D. N	9.4 0.23 6	8.1 0.72 6	143. 0.9 6	4.0 0.15 6	102. 1.5 6
4	MEAN S.D. N	9.6 0.22 6	8.1 0.70 6	143. 0.6 6	4.2 0.26 6	101. 2.0 6
20	MEAN S.D. N	9.5 0.15 6	8.2 0.39 6	143. 1.1 6	4.2 0.17 6	101. 0.6 6
100	MEAN S.D. N	9.5 0.30 6	8.6 0.41 6	142. 1.3 6	4.2 0.31 6	100. 1.2 6
500	MEAN S.D. N	9.6 0.18 6	8.7 0.56 6	143. 0.5 6	4.0 0.19 6	100. 1.7 6

TABLE 7 - RS - M - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 5L547CEO

DOSE LEVEL MG/KG	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA			TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO	
					NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)						
0	MEAN S.D. N	101. 21.0 6	33. 3.3 6	0. 0.0 6	420. 64.9 6	19.1 3.15 6	0.5 0.05 6	154. 10.0 6	59. 7.3 6	150. 92.4 6	6.78 0.376 6	3.67 0.111 6	1.18 0.068 6
100	MEAN S.D. N	86. 14.7 6	34. 10.8 6	0. 0.0 6	454. 67.6 6	18.7 2.81 6	0.5 0.05 6	163. 4.5 6	65. 9.0 6	215. 81.2 6	7.11 0.389 6	3.77 0.092 6	1.14 0.092 6
500	MEAN S.D. N	91. 14.4 6	36. 7.5 6	0. 0.0 6	583. 106.9 6	21.4 5.06 6	0.4 0.05 6	161. 14.9 6	72. 14.0 6	213. 104.4 6	7.06 0.266 6	3.74 0.081 6	1.13 0.089 6

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

STUDY NO. 5L547CEO

TABLE 7 - RS - M - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	INORGANIC				
	CALCIUM (MG/DL)	PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN 0.29	9.6 0.47	8.4 1.2	143. 1.2	4.2 0.09
	S.D. N	6	6	6	99. 2.1
100	MEAN 0.23	9.9 0.44	8.4 1.0	143. 1.0	4.4 0.08
	S.D. N	6	6	6	98. 1.6
500	MEAN 0.15	9.8 0.49	8.9 0.8	143. 0.8	4.2 0.20
	S.D. N	6	6	6	98. 1.2

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

STUDY NO. 5L547CEO

TABLE 7 - RS - F - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 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			TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
					CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)					
0	MEAN 85.	29.	0.	323.	17.9	0.5	153.	70.	73.	7.12	3.96	1.26
	S.D. 8.0	1.0	0.0	96.4	3.00	0.00	11.3	6.8	36.4	0.474	0.213	0.065
	N 6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN 92.	32.	0.	278.	17.8	0.5	152.	70.	148.	7.20	4.02	1.27
	S.D. 15.3	4.2	0.0	59.9	4.28	0.06	7.3	10.3	128.8	0.294	0.141	0.067
	N 6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN 87.	26.	0.	261.	17.1	0.5	152.	70.	85.	7.19	3.91	1.20
	S.D. 18.3	4.1	0.0	95.9	2.14	0.04	4.8	7.2	30.1	0.290	0.141	0.050
	N 6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

STUDY NO. 5L547CEO

TABLE 7 - RS - F - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	INORGANIC				
	CALCIUM (MG/DL)	PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN S.D. N	9.7 0.22 6	7.6 0.84 6	142. 0.8 6	4.0 0.24 6
100	MEAN S.D. N	9.8 0.27 6	7.5 0.33 6	142. 0.5 6	4.0 0.36 6
500	MEAN S.D. N	9.7 0.24 6	8.0 0.24 6	142. 0.8 6	4.0 0.17 6
					99. 0.8 6

TABLE 8 - C1 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. 5L547CEO

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	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	6	0	3	2	1	0	0	2	4	0	6	0	0	0	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	2	4	0	0	0	
4	6	0	1	5	0	0	1	3	2	0	6	0	0	0	0	\$	0	0	5	1	*	6	0	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0
20	6	0	4	2	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	\$	0	4	2	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0
100	6	1	4	1	0	1	0	1	4	0	6	0	0	0	0	\$	1	1	4	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0
500	6	0	6	0	0	1	3	2	0	0	**	6	0	0	0	\$	3	3	0	0	0	6	0	0	0	4	1	1	0	0	5	1	0	0	0

- , NEGATIVE ; TR , TRACE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.

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

TABLE 8 - C1 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. 5L547CEO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH 6.5 7 7.5 8 8.5	PROTEIN (MG/DL)				GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)				BILIRUBIN				OCCULT BLOOD				UROBILINOGEN (EU/DL)										
			-	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 0 0 4 1	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	
4	6	0 0 0 1 5	5	0	0	1	0	6	0	0	0	0	\$	5	1	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0
20	6	0 0 0 2 4	3	1	2	0	0	6	0	0	0	0	\$	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0
100	6	0 0 0 4 2	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	\$	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
500	6	0 0 0 3 3	5	0	0	1	0	6	0	0	0	0	\$	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0

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

TABLE 8 - C2 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 1 WEEKS AFTER CESSION OF TREATMENT

STUDY NO. 5L547CEO

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	-	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	0	2	3	0	1	2	3	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	5	0	1	0	0	2	4	0	0	0
100	6	0	4	2	0	0	0	1	5	0	6	0	0	0	0	0	1	5	0	0	5	1	0	0	5	0	0	1	0	3	3	0	0	0	
500	6	0	1	4	1	0	0	3	3	0	6	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0	6	0	0	0	5	0	1	0	0	5	1	0	0	0

- , NEGATIVE ; TR , TRACE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.

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

TABLE 8 - C2 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 1 WEEKS AFTER CESSATION 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	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	1	0	1	0	2	2	2	1	3	0	0	6	0	0	0	0	2	3	1	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	4	2	0	0	0	
100	6	0	0	1	0	2	3	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0	\$	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0
500	6	0	0	0	0	2	4	1	2	1	1	1	6	0	0	0	0	\$	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0	5	0	0	1	0	5	1	0	0	0

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

TABLE 9 - C1 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. 5L547CEO

DOSE LEVEL MG/KG		COLOR				SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
		N	C	H	O					
0	MEAN					1.057	15.1	1.58	4.21	2.05
	S.D.					0.0095	5.34	0.398	0.608	0.365
	N	6	0	0	0	6	6	6	6	6
4	MEAN					1.060	15.3	1.63	4.70	2.24
	S.D.					0.0083	4.59	0.315	0.522	0.409
	N	6	0	0	0	6	6	6	6	6
20	MEAN					1.050	18.9	1.60	4.52	2.20
	S.D.					0.0085	5.95	0.533	0.747	0.435
	N	6	0	0	0	6	6	6	6	6
100	MEAN					1.059	15.9	1.42	4.03	1.84
	S.D.					0.0198	4.65	0.530	1.144	0.517
	N	4	0	0	2	6	6	6	6	6
500	MEAN					1.059	21.1	1.93	4.34	2.13
	S.D.					0.0155	8.82	0.310	0.503	0.233
	N	1	0	0	5	6	6	6	6	6

N , NORMAL ; C , COLORLESS ; H , HEMATURIA ; O , OTHERS(BROWN).

TABLE 9 - C1 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG	COLOR N C H O	SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA	K	CL
				(MEQ)	(MEQ)	(MEQ)
0 MEAN		1.061	11.4	0.96	2.90	1.31
S.D.		0.0199	4.93	0.231	0.312	0.181
N	6 0 0 0	6	6	6	6	6
4 MEAN		1.052	15.4	1.24	3.39	1.93
S.D.		0.0159	7.37	0.310	0.720	0.941
N	6 0 0 0	6	6	6	6	6
20 MEAN		1.061	11.2	0.96	2.94	1.39
S.D.		0.0169	3.94	0.061	0.350	0.197
N	6 0 0 0	6	6	6	6	6
100 MEAN		1.057	12.9	0.90	3.23	1.31
S.D.		0.0118	3.08	0.296	0.474	0.223
N	0 0 0 6	6	6	6	6	6
500 MEAN		1.092	10.5	1.00	2.75	1.15
S.D.		0.0249	4.23	0.344	0.727	0.240
N	0 0 0 6	6	5	6	6	6

N , NORMAL ; C , COLORLESS ; H , HEMATURIA ; O , OTHERS(BROWN).

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

TABLE 9 - C2 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 1 WEEKS AFTER CESSION OF TREATMENT

STUDY NO. 5L547CEO

DOSE LEVEL MG/KG	COLOR N C H O	SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA	K	CL
				(MEQ)	(MEQ)	(MEQ)
0 MEAN		1.068	17.5	1.75	4.61	2.38
S.D.		0.0235	6.88	0.471	0.877	0.439
N	6 0 0 0	6	6	6	6	6
100 MEAN		1.066	16.1	1.68	4.76	2.25
S.D.		0.0133	4.41	0.259	0.613	0.246
N	6 0 0 0	6	6	6	6	6
500 MEAN		1.059	19.5	1.70	4.79	2.36
S.D.		0.0153	6.45	0.390	0.939	0.406
N	6 0 0 0	6	6	6	6	6

N , NORMAL ; C , COLORLESS ; H , HEMATURIA ; O , OTHERS(BROWN).

TABLE 9 - C2 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 1 WEEKS AFTER CESSION OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG		COLOR		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
		N	C					
0	MEAN			1.053	14.7	1.20	3.33	1.56
	S.D.			0.0155	6.03	0.286	0.737	0.378
	N	6	0	0	6	6	6	6
100	MEAN			1.063	12.0	1.25	3.37	1.63
	S.D.			0.0134	4.73	0.229	0.856	0.434
	N	6	0	0	6	6	6	6
500	MEAN			1.059	17.2	1.69	3.96	2.01
	S.D.			0.0192	11.66	0.539	0.871	0.549
	N	6	0	0	6	6	6	6

N , NORMAL ; C , COLORLESS ; H , HEMATURIA ; O , OTHERS(BROWN).

TABLE 10 - C1 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	CALCIUM PHOSPHATE CRYSTALS			AMP CRYSTALS			WHITE BLOOD CELLS			EPITHELIAL CELLS			HYALINE CAST			SPERM				
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
0	6	6	0	0	0	0	1	2	3	5	1	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0
4	6	6	0	0	0	0	0	5	1	6	0	0	0	1	5	0	0	4	2	0	0
20	6	6	0	0	0	0	0	4	2	5	1	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0
100	6	6	0	0	0	0	1	3	2	6	0	0	0	1	3	1	1	5	1	0	0
500	6	6	0	0	0	0	0	5	1	4	2	0	0	0	0	2	4	6	0	0	0

- , NEGATIVE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.

AMP , AMMONIUM MAGNESIUM PHOSPHATE.

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

TABLE 10 - C1 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. 5L547CEO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	AMP CRYSTALS - 1+ 2+ 3+	WHITE BLOOD CELLS - 1+ 2+ 3+			EPITHELIAL CELLS - 1+ 2+ 3+			HYALINE CAST - 1+ 2+ 3+								
			6	1	1	3	6	0	0	0	3	3	0	0	6	0	0
0	6	- 1+ 2+ 3+	6	0	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	6	0	0
4	6	- 1+ 2+ 3+	5	1	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	\$		
20	6	- 1+ 2+ 3+	6	0	0	0	2	4	0	0	5	1	0	0	\$		
100	6	- 1+ 2+ 3+	5	1	0	0	0	0	2	4	6	0	0	0	\$		
500	6	- 1+ 2+ 3+	6	0	4	1	1	6	0	0	0	0	2	4	6	0	0

- , NEGATIVE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.

AMP , AMMONIUM MAGNESIUM PHOSPHATE.

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

STUDY NO. 5L547CEO

TABLE 10 - C2 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 1 WEEKS AFTER CESSION OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	AMP CRYSTALS			EPITHELIAL CELLS			SPERM					
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
0	6	0	1	0	5	3	3	0	0	0	1	3	2
100	6	0	1	0	5	4	1	0	1	0	1	4	1
500	6	0	1	2	3	3	3	0	0	1	2	3	0

- , NEGATIVE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
 AMP , AMMONIUM MAGNESIUM PHOSPHATE.

STUDY NO. 5L547CEO

TABLE 10 - C2 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 1 WEEKS AFTER CESSION OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	AMP CRYSTALS - 1+ 2+ 3+	EPITHELIAL CELLS - 1+ 2+ 3+		
			0	4	2
0	6	2 2 2 0	4	2	0 0
100	6	1 2 2 1	3	3	0 0
500	6	0 3 2 1	2	3	1 0

- , NEGATIVE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
 AMP , AMMONIUM MAGNESIUM PHOSPHATE.

TABLE 11 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	TESTES (G)
0	MEAN S.D. N	409. 20.1 6	2.02 0.060 6	617. 117.1 6	16.22 1.105 6	2.87 0.262 6	53.0 4.48 6	0.84 0.113 6	3.09 0.264 6
4	MEAN S.D. N	417. 26.8 6	2.07 0.076 6	599. 44.3 6	15.75 1.067 6	3.12 0.351 6	61.8 5.68 6	0.82 0.059 6	3.20 0.226 6
20	MEAN S.D. N	414. 33.4 6	2.06 0.051 6	617. 92.7 6	16.54 2.307 6	3.03 0.331 6	59.8 9.11 6	0.90 0.060 6	3.12 0.196 6
100	MEAN S.D. N	436. 45.8 6	2.08 0.023 6	666. 152.5 6	16.99 2.097 6	3.02 0.260 6	60.5 5.50 6	0.85 0.155 6	3.23 0.262 6
500	MEAN S.D. N	374. 14.4 5	2.05 0.048 5	547. 58.6 5	17.40 0.806 5	3.21 0.273 5	61.0 9.46 5	0.82 0.090 5	3.03 0.269 5

TABLE 11 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	OVARIES (MG)
0	MEAN S.D. N	246. 13.7 6	1.86 0.050 6	495. 46.7 6	8.87 0.572 6	1.79 0.054 6	66.5 8.52 6	0.58 0.066 6	101.9 9.32 6
4	MEAN S.D. N	247. 20.5 6	1.86 0.055 6	491. 91.4 6	9.18 0.857 6	1.79 0.114 6	75.5 9.69 6	0.58 0.103 6	98.0 18.18 6
20	MEAN S.D. N	244. 18.8 6	1.92 0.067 6	454. 117.8 6	9.24 0.668 6	1.86 0.177 6	70.5 7.68 6	0.50 0.083 6	99.8 8.36 6
100	MEAN S.D. N	265. 14.2 6	1.92 0.017 6	475. 58.9 6	10.22 1.037 6	2.03 0.158 6	71.5 8.92 6	0.55 0.069 6	107.0 15.48 6
500	MEAN S.D. N	240. 14.9 6	1.87 0.050 6	414. 121.4 6	11.26 1.284 6	2.00 0.108 6	60.8 4.78 6	0.68 0.080 6	89.1 7.15 6

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

TABLE 11 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS	SPLEEN	TESTES
		(G)	(MG)	(G)	(G)	(MG)	(G)	(G)
0	MEAN S.D. N	476. 48.2 6	2.07 0.138 6	472. 57.9 6	16.84 3.008 6	3.25 0.465 6	60.7 8.40 6	0.89 0.154 6
100	MEAN S.D. N	490. 34.5 6	2.11 0.042 6	439. 18.9 6	18.89 2.392 6	3.54 0.327 6	62.2 9.10 6	0.87 0.088 6
500	MEAN S.D. N	473. 37.3 6	2.12 0.069 6	562. 56.7 6	19.49 1.442 6	3.66 0.445 6	62.2 6.74 6	0.94 0.119 6

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

TABLE 11 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	OVARIES (MG)
0	MEAN	301. 28.2 6	1.98 0.036 6	404. 72.0 6	10.67 1.450 6	1.96 0.134 6	75.8 9.76 6	0.62 0.099 6	104.7 9.42 6
100	MEAN	286. 23.7 6	1.89 0.066 6	483. 84.6 6	10.53 1.356 6	1.98 0.142 6	69.5 10.95 6	0.59 0.087 6	105.2 14.05 6
500	MEAN	284. 23.2 6	1.90 0.027 6	463. 99.9 6	11.57 1.413 6	2.11 0.226 6	78.1 10.80 6	0.65 0.107 6	111.0 18.85 6

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

TABLE 12 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS	SPLEEN	TESTES
		($\times 10^{-3}$)			($\times 10^{-3}$)			
0	MEAN S.D. N	409. 20.1 6	0.50 0.019 6	150. 26.0 6	3.96 0.141 6	0.70 0.046 6	13.0 1.44 6	0.21 0.022 6
4	MEAN S.D. N	417. 26.8 6	0.50 0.033 6	144. 7.0 6	3.78 0.105 6	0.75 0.045 6	14.9 1.65 6	0.20 0.014 6
20	MEAN S.D. N	414. 33.4 6	0.50 0.037 6	150. 26.4 6	3.99 0.316 6	0.73 0.049 6	14.5 1.71 6	0.22 0.010 6
100	MEAN S.D. N	436. 45.8 6	0.48 0.056 6	152. 24.4 6	3.90 0.224 6	0.70 0.051 6	14.0 1.78 6	0.20 0.023 6
500	MEAN S.D. N	374. 14.4 5	0.55 0.019 5	146. 14.1 5	4.66 0.298 5	0.86 0.060 5	16.3 2.04 5	0.22 0.023 5

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

TABLE 12 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS ($\times 10^{-3}$)	ADRENALS	SPLEEN ($\times 10^{-3}$)	OVARIES
0	MEAN	246. 13.7	0.76 0.045	202. 26.2	3.61 0.117	0.73 0.041	27.0 2.53	0.24 0.016	41.6 4.46
4	MEAN	247. 20.5	0.76 0.046	198. 22.5	3.72 0.237	0.73 0.036	30.5 2.48	0.23 0.031	39.4 4.27
20	MEAN	244. 18.8	0.79 0.076	184. 37.1	3.79 0.170	0.76 0.031	28.9 2.18	0.21 0.023	40.9 2.39
100	MEAN	265. 14.2	0.73 0.037	179. 23.0	3.85 0.203	0.77 0.037	27.0 2.94	0.21 0.024	40.2 4.29
500	MEAN	240. 14.9	0.78 0.058	173. 53.0	4.69 0.374	0.83 0.050	25.4 2.96	0.28 0.034	37.2 3.44

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

TABLE 12 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS	SPLEEN	TESTES
		($\times 10^{-3}$)			($\times 10^{-3}$)			
0	MEAN S.D. N	476. 48.2 6	0.44 0.044 6	100. 18.0 6	3.53 0.388 6	0.68 0.056 6	12.7 0.92 6	0.19 0.034 6
100	MEAN S.D. N	490. 34.5 6	0.43 0.025 6	90. 6.7 6	3.85 0.323 6	0.73 0.089 6	12.8 2.05 6	0.18 0.019 6
500	MEAN S.D. N	473. 37.3 6	0.45 0.024 6	* 119. 12.8 6	* 4.13 0.249 6	0.78 0.089 6	13.1 0.91 6	0.20 0.028 6

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

TABLE 12 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 4-AP
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN ($\times 10^{-3}$)	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	301.	0.66	134.	3.53	0.65	25.3	0.21	35.0
	S.D.	28.2	0.068	14.8	0.182	0.041	3.40	0.038	3.60
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	286.	0.66	169.*	3.68	0.70	24.3	0.21	37.0
	S.D.	23.7	0.047	19.9	0.254	0.064	3.34	0.025	6.13
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	284.	0.67	162.**	4.07*	0.74	27.5	0.23	39.1
	S.D.	23.2	0.061	25.7	0.219	0.064	3.19	0.026	5.62
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 13
INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : 4-AP

STUDY NO. 5L547CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period	Sex	4 WEEK										Recovery						Dead Male	
					Male					Female					Male			Female				
					0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500		
Heart					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Dilatation, atrium					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Thymus					0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
Hemorrhage, focal					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Opacity					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Spleen					0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	
Dark reddish					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Discoloration					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Lung					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Hemorrhage, diffuse					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Congestion					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Edema					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Stomach					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
Erosion/ulcer, forestomach					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Kidney					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
Dilatation, pelvis					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
White streak, corticomedullary junction					0	0	0	0	3	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	1	

TABLE 14 - 1
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : 4-AP

STUDY NO. 5L547CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 WEEK												Recovery						Dead Male
				Male						Female						Male			Female			
				0	4	20	100	500		0	4	20	100	500		0	100	500		0	100	500
(Grade)																						
Heart																						
Degeneration, myocardium, focal			total	0	#	#	#	#	0	0	#	#	#	#	0	#	#	#	#	#	#	1
			+	0	#	#	#	#	0	0	#	#	#	#	0	#	#	#	#	#	#	1
Thymus			total	#	#	#	#	#	#	#	1/1 ^s	#	#	#	#	#	#	#	1/1	#		0
Hemorrhage, focal			+	#	#	#	#	#	#	#	1/1	#	#	#	#	#	#	#	1/1	#		0
Hemorrhage, diffuse			total	#	#	#	#	#	#	#	0/1	#	#	#	#	#	#	#	0/1	#		1
			++	#	#	#	#	#	#	#	0/1	#	#	#	#	#	#	#	0/1	#		1
Involution			total	#	#	#	#	#	#	#	0/1	#	#	#	#	#	#	#	0/1	#		1
			+	#	#	#	#	#	#	#	0/1	#	#	#	#	#	#	#	0/1	#		1
Spleen			total	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Atrophy, lymph follicle			+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Fibrosis, capsule			total	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			+	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

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

^s , Number of animals showing the finding / Number of animals examined.

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

TABLE 14 - 2
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : 4-AP

STUDY NO. 5L547CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period :	4 WEEK										Recovery						Dead Male	
				Male					Female					Male			Female				
				0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500		
(Grade)																					
Spleen																					
Increase in extramedullary hematopoiesis			total	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5 **	0	0	0	0	0	2	0	
			+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	2	0	
Increase in hemosiderin pigment			total	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 **	0	0	0	0	0	6 **	0	
			+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	6	0	
Bone marrow(femur)			ND	#	#	#	ND	ND	#	#	#	ND	#	#	#	#	#	#	ND		
Lung																					
Congestion			total	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	1		
			+++	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	1		
Edema			total	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	1		
			++	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	1		
Hemorrhage, diffuse			total	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	1		
			++	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	1		
Necrosis, alveolar epithelium			total	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	1		
			+	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	#	1		

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

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

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

TABLE 14 - 3
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : 4-AP

STUDY NO. 5L547CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 WEEK												Recovery						Dead Male
				Male					Female					Male			Female					
				0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500	0		
(Grade)																						
Stomach	Erosion, forestomach		total	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	1	
Liver	Inflammatory cell infiltration		total	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	1	
Kidney	Necrosis, focal		total	0	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	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	Vacuolation, hepatocyte		total	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	
			+	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	
Kidney	Basophilic tubule, proximal		total	0	0	0	1	4 *	0	0	0	4 *	6 **	0	0	3 *	0	0	0	0	1	
			+	0	0	0	1	2	0	0	0	4	6	0	0	3	0	0	0	0	1	
			++	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Cast, hyaline		total	1	0	0	0	0	0	0	0	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	0	0	

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

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

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

TABLE 14 - 4
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : 4-AP

STUDY NO. 5L547CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 WEEK										Recovery						Dead
				Male					Female					Male			Female			Male
				0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500	500
(Grade)																				
Kidney																				
Cyst				total	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
				+	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
Dilatation, pelvis				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	1	0	0	0	0	
Eosinophilic body, tubular epithelium,				total	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	
proximal				+	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	
Hyaline droplet, tubular epithelium,				total	5	4	3	4	2	0	0	0	0	4	5	3	0	0	0	
proximal				+	5	4	3	4	2	0	0	0	0	4	5	3	0	0	0	
Inflammatory cell infiltration,				total	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
interstitium				+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
				++	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Mineralization, corticomedullary				total	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
junction				++	0	0	0	0	1	0	0	0	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 14 - 5
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : 4-AP

STUDY NO. 5L547CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period :	4 WEEK										Recovery						Dead			
				Male					Female					Male			Female			Male			
				0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500	500			
(Grade)																							
Kidney				Necrosis, tubular epithelium, proximal total	0	0	0	0	0	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			
Adrenal				ND	#	#	#	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