厚生省生活衛生局　殿

試　験　報　告　書

p-tert-Octylphenol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：１Ｌ４０５）

1992年７月28日

株式会社三菱化成安全科学研究所

表　　題　　：p-tert-Octylphenol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：１Ｌ４０５）

試験目的　　：p-tert-Octylphenolをラットに28日間毎日反復投与し、現れる生体の機能および形態の変化を観察し、その毒性を明らかにする。

目 次

頁

1 要約 …… 1

2 材料と方法

2.1 被験物質 …… 3

2.2 試験動物 …… 3

2.3 動物飼育 …… 3

2.4 投与 …… 4

2.5 投与液の調製 …… 5

2.6 回復期間 …… 5

2.7 群構成 …… 5

2.8 一般状態観察 …… 5

2.9 体重 …… 6

2.10 摂餌量 …… 6

2.11 飲水量 …… 6

2.12 血液学的検査 …… 6

2.13 血液生化学的検査 …… 7

2.14 尿検査 …… 7

2.15 病理学的検査 …… 8

2.16 統計学的解析 …… 9

3 結果

3.1 死亡動物 …… 10

3.2 一般状態 …… 10

3.3 体重 …… 10

3.4 摂餌量 …… 10

3.5 飲水量 …… 10

3.6 血液学的検査 …… 10

頁

3.7 血液生化学的検査 …… 11
3.8 尿検査 …… 11
3.9 器官重量 …… 11
3.10 病理解剖学的検査 …… 12
3.11 病理組織学的検査 …… 12

4 考察および結論 …… 13

5 補足資料 …… 15

図および平均値表

FIGURE 1 体重 …… 1
TABLE 1 一般状態 …… 3
TABLE 2 体重 …… 5
TABLE 3 摂餌量 …… 7
TABLE 4 飲水量 …… 9
TABLE 5, 6 血液学的検査 …… 11
TABLE 7 血液生化学的検査 …… 19
TABLE 8, 9, 10 尿検査 …… 27
TABLE 11 器官重量 …… 37
TABLE 12 器官重量対体重比 …… 41
TABLE 13 病理解剖所見総発現頻度 …… 45
TABLE 14 病理組織所見総発現頻度 …… 46

1　要　約

(1)　p-tert-Octylphenol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。投与用量は15、70および300mg/kg の３用量とし、対照群には溶媒のみを投与した。

(3)　一般状態観察において、中および高用量群で雌雄ともに流涎が認められた。

(4)　高用量群の雄で体重増加抑制が認められた。

(5)　摂餌量は雌雄とも対照群とほぼ同等の推移を示した。

(6)　高用量群で雌雄とも飲水量の増加が認められた。

(7)　血液学的検査において、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。

(8)　血液生化学的検査において高用量群の雌雄で血中ナトリウムの増加、雌で血中総コレステロールの減少、尿素窒素およびトリグリセライドの増加、雄でアルブミンの減少、また中、高用量群の雌でＡ／Ｇ比の低下が認められた。

(9)　尿検査において高用量群の雌雄で尿量の増加、尿比重の低下および尿中電解質の変化が認められた。

(10)　器官重量において高用量群の雌雄の腎臓および雌の肝臓に軽度の増加が認められた。

(11)　病理解剖学的検査において、高用量群で雌雄とも腎臓に灰白色斑が認められた。

(12)　病理組織学的検査において、高用量群の雌雄で腎臓の尿細管上皮に再生性変化が認められた。

(13)　被験物質投与に起因する変化は投与中止により消失あるいは回復傾向を示した。

(14)　以上の結果より、本試験条件下におけるp-tert-Octylphenolの無影響量は、雌雄とも15mg/kgと考えられる。

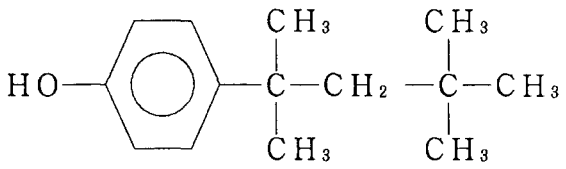
2　材料と方法

2.1　被験物質

より提供されたp-tert-Octylphenol(大日本インキ化学工業株式会社，ﾛｯﾄ番号：　　純度:98.24%，略称:DIC-POP)を使用した。被験物質は下記の構造を有する白色の固体である。なお、本ロットについては投与開始前および投与終了後に分析し、安定であることが確認された。

化学名：p-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol

構造式：



分子量：206.4

2.2　試験動物

日本チャールス・リバー株式会社より 1991 年10月16日に入手したＳＤ系（Crj:CD）ラット(SPF）の雌雄各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。投与開始前に動物を体重別層化無作為抽出法により群分けした後、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128～148g、雌が118～146gであった。

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、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。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）で収容し、スチール製架台（４段）上で飼育した。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

実験動物用固型飼料（ＭＦ：オリエンタル酵母工業株式会社）を自由摂取させた。飼料は週１回の頻度で交換した。なお、飼料は残留農薬等汚染物質の分析値が当社のSOPで定めた濃度以下であることが保証されたものを使用した。

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摂取させた。飲水は週１回の頻度で交換した。なお、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の範囲内であることを確認した。

2.4　投与

2.4.1　投与用量および設定理由

被験物質を 100、 300、 500および 1000mg/kgの各用量でSD系ラットに７日間反復経口投与した結果、500mg/kg以上で体重増加抑制および死亡が認められた。また、300mg/kgでは流涎が認められた。この結果を基に高用量は300mg/kgを設定し、以下中用量を70mg/kg 、低用量を15mg/kg と設定した。この他に溶媒（オリーブ油）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。なお投与後の日数については、投与開始日を投与後０日およびその週を投与後０週と起算した。

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基に算出した。

2.5　投与液の調製

乳鉢を用いて被験物質とオリーブ油（日本薬局方）を混和し40℃以下で湯せんしながら超音波洗浄器にて溶解し、所定の濃度に調製した。投与液の調製は10日以内に１度実施し、投与直前まで冷暗所で保存した。なお、投与液については本研究所において分析し、冷暗所保存下で調製後14日間安定であることを確認した。分析結果を以下に示す。

安定性分析結果

調製濃度 (mg/ml)	経過日数（日）		
	0	7	14
3.00	3.08	3.13	3.14
60.0	57.1	55.7	55.8

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
低用量群	１５	6	6		
中用量群	７０	6	6		
高用量群	３００	6	6	6	6
計		24	24	12	12

1)最終投与日の翌日に解剖した。2) 14日間の回復期間終了後に解剖した。

2.8　一般状態観察

全例について生死および外観・行動等について毎日観察を行った。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回風袋込み重量を測定し、各期間毎の１匹あたりの１日の平均摂餌量を算出した。測定には前記天秤を使用した。

2.11　飲水量

全ケージについて投与開始後１週以降、毎週１回風袋込み重量を測定し、各期間毎の１匹あたりの１日の平均飲水量を算出した。測定には前記天秤を使用した。

2.12　血液学的検査

各計画殺時の全生存動物について、ペントバルビタールナトリウム（ネンブタール注射液：ダイナボット株式会社）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。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	レーザー光散乱法
(2) 白血球数	同　上
(3) 血小板数	同　上
(4) ヘモグロビン濃度	シアンメトヘモグロビン法
(5) ヘマトクリット値	ミクロヘマトクリット法
(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	New methylene blue染色後Wright染色した塗抹標本について測定
(8) プロトロンビン時間(PT)	Quick 一段法
(9) 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	活性化セファロプラスチン法
(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)～(4)：自動血液分析装置(ELT-8/ds:オルソインスツルメンツ社)
(5)：ヘマトクリット用遠心機（MC-201：株式会社日立製作所）
(6)、(7)：血液細胞自動分析装置（MICROX HEG-70A：株式会社立石電機）
(8)、(9)：血液凝固計（KC-10 ：アメルング社）

2.13 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	イオン選択電極法
(16) カリウム	イオン選択電極法
(17) クロライド	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）

2.14 尿検査

投与終了時解剖の4日前に全生存動物の新鮮尿を採取し、以下の(1)～(7)の項目について検査した。投与期間中、高用量群の雌雄とも飲水量の増加がみられ、尿量の増加が推察されたため(8)および16時間尿を採取し(9)～(13)についても検査を行った。ただし尿沈渣については雄は各群6匹ずつ、雌は対照群と高用量群6匹ずつ検査した。また、回復期間終了前には投与期間終了前の検査で異常が見られなかった尿沈渣検査を除き同様の検査を実施した。

項　　目	測定法
(1) pH	試験紙法（N-マルチスティックスSG ㈱マイルス・三共）
(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	
(8) 尿沈渣	鏡検法(Sternheimer-Malbin染色)

項　　目	測　定　法
(9) 尿量	メスシリンダーにて測定
(10) ﾅﾄﾘｳﾑ	炎光光度法
(11) ｶﾘｳﾑ	炎光光度法
(12) ｸﾛﾗｲﾄﾞ	電量滴定法
(13) 比重	屈折法

測定機器
(1)～(7)：尿分析器（クリニテック10：株式会社マイルス・三共）
(10)、(11)：全自動炎光光度計（FLAME30-C/AD-3型：日本分光メディカル）
(12)：クロライドメーター（Model 925：コーニングメディカル株式会社）
(13)：尿比重計（ユリコン－S：株式会社アタゴ）

2.15 病理学的検査

2.15.1 病理解剖学的検査

各計画殺時の全生存動物について採血後に腹大動脈を切断して放血し、致死させ剖検を行った。

2.15.2 器官重量

各計画殺時の全生存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。更に、解剖日の体重を基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

2.15.3 病理組織学的検査

各計画殺時の全生存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にて固定後保存した。ただし、眼球およびハーダー腺は Davidson の溶液にて固定した。

脳、下垂体、眼球（付属腺を含む）、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）

採取した器官のうち、投与終了時解剖動物の雌雄の対照および高用量群の心臓、肝臓、腎臓、副腎および脾臓を対象に、常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した。この結果、腎臓で被験物質の影響が認められたため、低、中用量群および回復期間終了時解剖動物についても検査した。また剖検時に肉眼的変化の認められた器官についても同様に処理して鏡検した。

2.16 統計学的解析

定量的データについては、Bartlett法による等分散の検定を行った。この結果分散が等しい場合は一元配置分析を行い、群間に有意な差が認められた場合はDunnett法（各群の例数が等しい場合）またはScheffe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。また、分散が等しくない場合にはKruskal-WallisのH検定を行い、群間に有意な差が認められた場合はDunnett型(各群の例数が等しい場合)あるいはScheffe型（各群の例数に差がある場合）の順位和検定を行った。
また、尿の定性検査および尿沈渣のような計数的データについては、Armitageのχ^2検定を用いた。

3　結果

3.1　死亡動物

雌雄とも死亡は認められなかった。

3.2　一般状態

雌雄とも、流涎が中用量群の少数例、高用量群の全例に認められた。一部には投与前から流涎するものもあり、高用量群の雄2例には回復期間でも観察された。また、投与後1週に高用量群の雄1例に自発運動量の減少がみられた。

3.3　体重

高用量群の雄で体重増加抑制が認められた。回復期間では回復傾向がみられた。

3.4　摂餌量

高用量群の雄で回復後1週に高値がみられたが、その他は各被験物質投与群とも対照群と同様な推移を示した。

3.5　飲水量

高用量群の雌雄とも増加が認められた。しかし回復期間には回復する傾向を示した。

3.6　血液学的検査

投与終了時の検査では、平均赤血球容積の減少が中および高用量群の雄に、平均赤血球血色素濃度の増加が低および高用量群の雄に、平均赤血球血色素量の増加が低用量群の雌に、ヘマトクリット値の減少が高用量群の雌に、また白血球百分比における単球の減少が低用量群の雄にみられた。

回復期間終了時の検査では、ヘマトクリット値および白血球百分比における好酸球の減少が高用量群の雄にみられた。

これらはいずれも用量依存性がないか、あるいは生理的変動範囲内の軽微な変化であるため、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

3.7　血液生化学的検査

投与終了時の検査では、高用量群において血中ナトリウムの増加が雌雄に、総コレステロールの減少、トリグリセライドおよび尿素窒素の増加が雌に、アルブミンの減少が雄に認められた。またA/G比の低下が中および高用量群の雌に認められた。

その他、総蛋白およびアルブミンの増加が低用量群の雌に、GPTの低下が中用量群の雌にみられたが、これらはいずれも用量依存性のない変化であるため、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

回復期間終了時の検査では、高用量群の雄に血中カリウムの減少が見られたが、生理的変動範囲内の軽微な変化であるため被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

3.8　尿検査

投与終了前の検査では、高用量群において尿量の増加および尿比重の低下が雌雄ともに認められた。また、尿中ナトリウムおよびクロライドの減少が雌雄で、カリウムの減少が雄で認められた。

ケトン体の減少が高用量群の雌雄に、尿蛋白の減少が雌に、また沈渣でのリン酸アンモニウムマグネシウムの減少が低および高用量群の雄に、赤血球数の減少が高用量群の雄でみられたが、これらは尿量増加により希釈されたために得られた二次的変化と考えられる。その他、カリウムおよびクロライドの減少が低用量群の雄に、またpHの減少が中用量群の雌にみられたが、用量依存性がなく偶発的なものと考えられる。

回復期間終了前での検査では異常は認められなかった。

3.9　器官重量

投与終了時の検査では、高用量群の雌雄の腎臓および雌の肝臓重量に増加の傾向がみられ、対体重比では有意差が認められた。

その他、高用量群の雄で脳および精巣の対体重比に増加がみられたが、実重量ではほとんど差がないことから、体重差が反映した見掛け上の変化と考えられる。

回復期間終了時の検査では、高用量群の雌に腎臓および副腎の対体重比で増加が認められたが、実重量では差がなかった。

3.10　病理解剖学的検査

投与終了時解剖動物では両側腎臓の表面、割面における灰白色斑が高用量群の雄の1例および雌の2例に認められた。回復期間終了時解剖動物でも高用量群の雄の1例に同様な変化が認められた。

その他、片側腎臓の腎盂腔の拡張が投与終了時解剖動物の高用量群の雌に1例、脾臓のろ胞の集合による直径5㎜大の結節形成が回復期間終了時解剖動物の対照群の雄に1例認められたが、その発現状況から偶発病変と判断した。

3.11　病理組織学的検査

腎臓において被験物質投与に起因する変化が高用量群で認められた。即ち、尿細管の再生像が投与終了時解剖動物の雄の全例および雌の5例で認められた。病変は皮質に限局し、腫大および好塩基性変化した再生上皮より成る近位尿細管が散在性に認められた。再生尿細管には有糸分裂像も散見された。このうちの雌の1例では病変は皮質から髄質に向かって帯状に拡がり、尿細管の拡張、その腔内への上皮の脱落と好中球の浸潤、間質における組織球、リンパ球および好中球などの浸潤を伴っていた。回復期間終了時解剖動物では間質の軽度の線維化を伴う散在性の軽度の再生性変化が雌雄の各1例に認められた。

その他、腎臓の尿細管上皮内の硝子滴の出現が投与終了時および回復期間終了時解剖動物の雄の各群で高頻度に認められたが、群間で程度の差はなかった。各群の少数例に肝臓の微小肉芽腫、腎臓の皮髄境界部間質における石灰沈着、限局性炎症性変化、硝子円柱およびのう胞が散見された。また肉眼所見に対応する変化として脾臓のリンパ球の結節性過形成および片側性の腎盂腔の拡張が認められた。これらは用量相関性を欠く変化であり、ラットを用いた毒性試験ではしばしば自然発生病変として認められることから、被験物質投与とは無関係と考えられる。

4　考察および結論

p-tert-Octylphenolを15、70および300mg/kgの用量で雌雄の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。

高用量群において流涎、飲水量の増加、体重増加抑制が認められた。また、血液生化学的検査、尿検査および器官重量においても被験物質投与に起因すると考えられる変化が認められた。さらに病理学的検査においては腎臓に尿細管上皮の障害が認められた。中用量群においても流涎など毒性徴候が観察された。

腎臓の尿細管でみられた形態変化は変性や脱落に対する再生性増殖を示唆する上皮の腫大や好塩基性変化であり、被験物質は尿細管上皮に対して障害性を有するものと考えられる。雌の１例に見られた間質の炎症性細胞浸潤は尿細管に対する障害性がより強く、基底膜を越えて間質にまで波及したことを表している。また、回復期間終了後の２例にみられた尿細管周囲の線維化も同様に障害が間質に及んだことを意味するが、一定の炎症性過程を経た修復の像と理解される。しかしながら回復期間終了後の多くの例ではこのような所見は観察されなかったことから、被験物質の影響が尿細管上皮だけにとどまった場合には２週間の回復期間を設けることによって完全に回復することが示された。

高用量群の雌雄で尿量の増加とともに尿中電解質の減少が認められた。通常、尿量の増加に伴い尿中電解質は増加あるいは変化しないことが多いため、変化が著しかった雌ラットを用いて被験物質による尿中成分への影響について検討試験を行った。その結果、被験物質投与後６時間までに多量の電解質が排泄されていることが判明し、被験物質は利尿作用を有することが示唆された（補足資料参照）。本試験で得られた尿は投与後７時間以降のものであったことから、投与後の電解質排泄に対して代償的に再吸収が亢進し、その結果尿中電解質が減少したと考えられる。

一方、腎臓の近位尿細管で障害が認められたため、検討試験では尿中酵素(N-acetyl-β-D-glucosaminidase）を測定したが、300mg/kgを28日間投与し明らかな尿量増加を認めたにもかかわらず、尿中酵素の変化は明確でなかった（補足資料参照）。このことから、尿量の増加は尿細管障害に直接起因するものではなく、被験物質の利尿作用によるものである可能性が示唆される。

高用量群の雌で肝臓重量に軽度の増加がみられたが、病理組織学的変化はなかった。雌で認められた血中総コレステロールおよびトリグリセライド等の脂質の変化は本所見と関連したものである可能性が考えられる。しかしながら、いずれもわずかな変化であり、毒性学的重要性は少ないものと考えられる。

被験物質に起因する変化は、回復期間終了後には消失あるいは回復傾向がみられることから、投与中止により回復性を示す変化と考えられる。

以上の結果から、本試験条件下におけるp-tert-Octylphenolの無影響量は雌雄とも15mg/kgと考えられる。

５　補足資料

ＤＩＣ－ＰＯＰ投与による尿中成分への影響検討試験結果

＜目的＞

ＤＩＣ－ＰＯＰ投与により高用量群で近位尿細管に障害が認められ尿量の増加がみられたが、尿中NaおよびClは対照群に比し有意に低く、Ｋは若干低いかあるいは同じであった。通常、尿量の増加にともない尿中のNaは増加あるいは変化しないことが多く今回の結果はあまりみられないものである。可能性として、被験物質投与直後に多量のNaおよびClが排泄され、尿採取を行った投与後９時間以降にはNa、Cl濃度の低い尿が排泄されたことが考えられる。そこで本実験では被験物質投与直後からの尿に対する影響と前実験結果の再確認をするために、ＤＩＣ－ＰＯＰ投与による尿量と尿中電解質の経時的変化を観察した。

＜方法＞

１）動物　　SD系ラット　雌　各群５匹（６週齢）

２）用量　　０および300mg/kg

３）投与期間　28日間

４）採尿　　週１回、１日４回（投与後 0-3,3-6,6-9および9-24時間）

５）測定項目　尿量，尿中電解質(Na,K,Cl)

尿中酵素（NAG:N-acetyl-β-D-glucosaminidase）

＜結果＞

１．尿量

被験物質投与後７日目から300mg/kg群に尿量の増加が認められ、14日、21日と投与期間を経るとさらに増加した。また１日内での尿量の変化をみると、投与期間に関わらず、投与後６時間までの尿量増加が最も著しかった（図１）。

2．尿中電解質

①Ｎａ

投与後７日および28日のいずれも、300mg/kg群で投与後３時間にNaは増加し始め、６時間で最も多く認められた。またこの増加は、28日目でより顕著であった。投与後９時間以降は対照群と同程度、あるいはそれ以下に減少した（図２，表１）。

②K

投与後７日および28日のいずれも、300mg/kg群で投与後３時間にＫの増加が認められたが、次第に減少し投与後９時間までに対照群と同程度となった。９時間以降は対照群と同様な推移を示した（図３，表１）。

③Ｃｌ

Naと同様、投与後７日および28日のいずれも300mg/kg群で投与後６時間までにClの増加が認められた。またこの増加は、28日目でより顕著であった。投与後９時間以降は対照群と同程度、あるいはそれ以下に減少した（図４，表１）。

④Na/K比

投与後７日および28日のいずれも300mg/kg群で投与後６時間に対照群より高い値を示した。その他の時間帯ではいずれも対照群とほぼ同程度であった(図５,表１)。

⑤１日の総電解質排泄量

１日の総電解質排泄量は、投与後７日および28日ともにNa、K 、Clのいずれも300 mg/kg 群で対照群よりやや多かった（図６，表１）。

3．尿中酵素（NAG）

投与後７日および28日のいずれも300mg/kg群で対照群よりやや高い傾向がみられたが、差は明らかでなかった（表１）。

＜考察＞

本試験で認められた尿中電解質の減少について、結果の再確認を含め検討試験として経時的な尿量および尿中電解質の変化を調べた。

検討試験の結果、投与後数時間の間に多量のNa、Clの排泄が認められ、投与後９時間以降は対照群と同程度あるいはそれ以下の排泄量となった。またこれは７日目よりも28日目でより顕著であり、本試験を再現する結果となった。

投与後７時間以降に尿中NaおよびClの減少が認められるのは、投与後６時間までに多量に排泄された電解質を代償的に体内に吸収しているためと考えられる。本試験では投与後７時間以降に採尿を行っており、従って認められた尿中電解質の減少は上記の代償作用によるものであった。

また、本試験の組織学的検査で腎尿細管に軽度の障害が認められたため、尿中酵素（NAG）の測定を行った。しかし、NAG は300mg/kg群でやや高い値を示している程度で尿量に直接影響する障害ではないと考えられる。

検討試験で得られた結果から尿中Na/K比を求めてみると、投与後７日および28日のいずれも300mg/kg群で投与後６時間に対照群より高い値を示した。また、被験物質投与後数時間に多量の電解質が排泄されていることから、尿量の増加は尿細管障害によるものではなく、被験物質に電解質の変動を伴う浸透圧利尿、特に投与後数時間ではNaによる利尿作用があることが考えられる。またこの利尿作用は投与継続により増強すると言える。

以上より、被験物質は投与直後に多量の電解質排泄を起し、それによる浸透圧利尿を起こすことが示唆される。

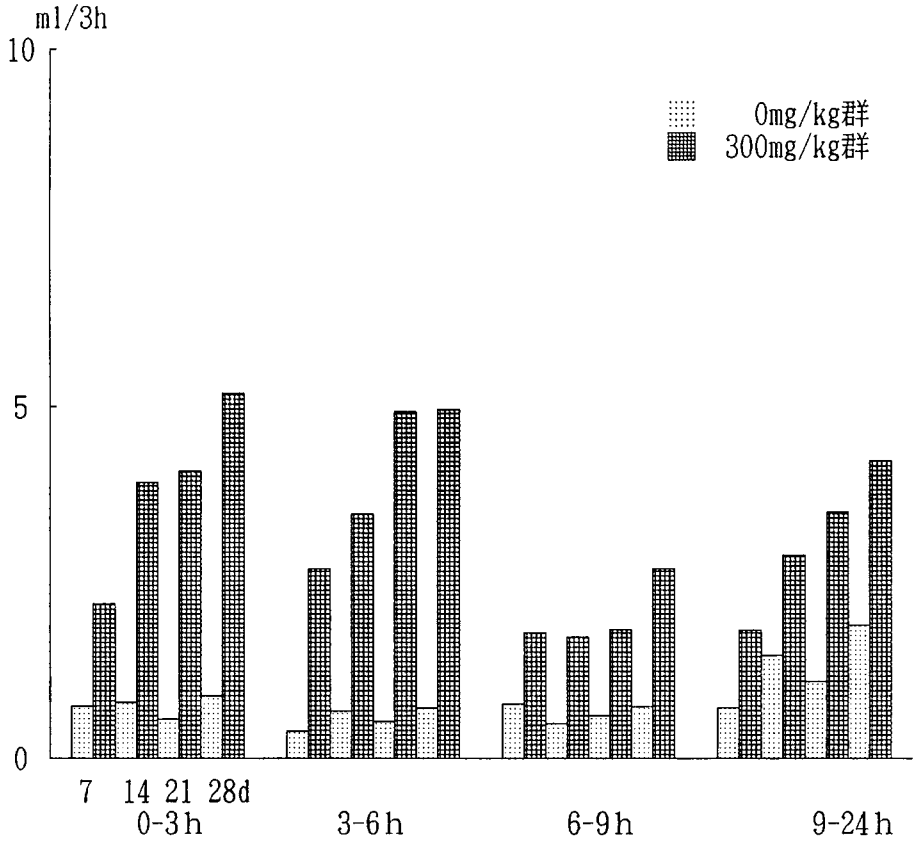


図1　DIC-POP を投与した時の尿量の経時的変化

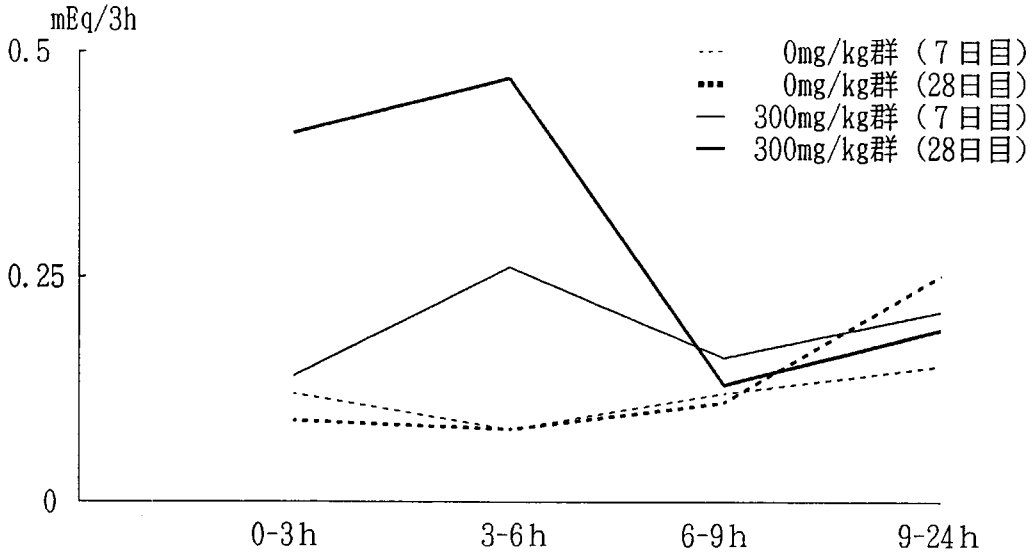


図2　DIC-POP を投与した時の尿中Naの経時的変化

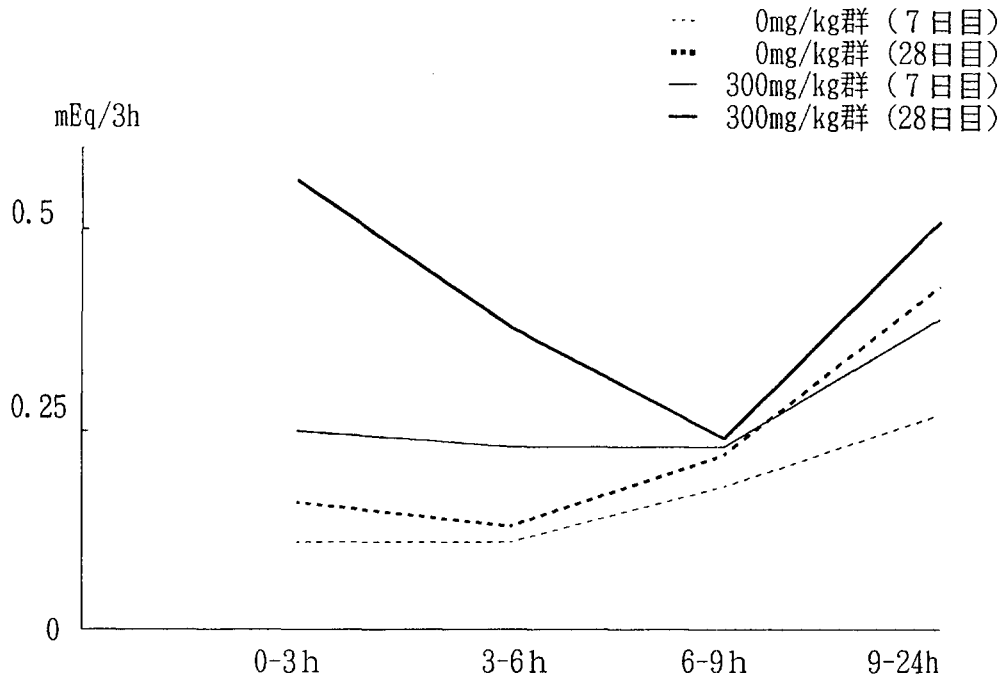


図3　DIC-POP を投与した時の尿中Kの経時的変化

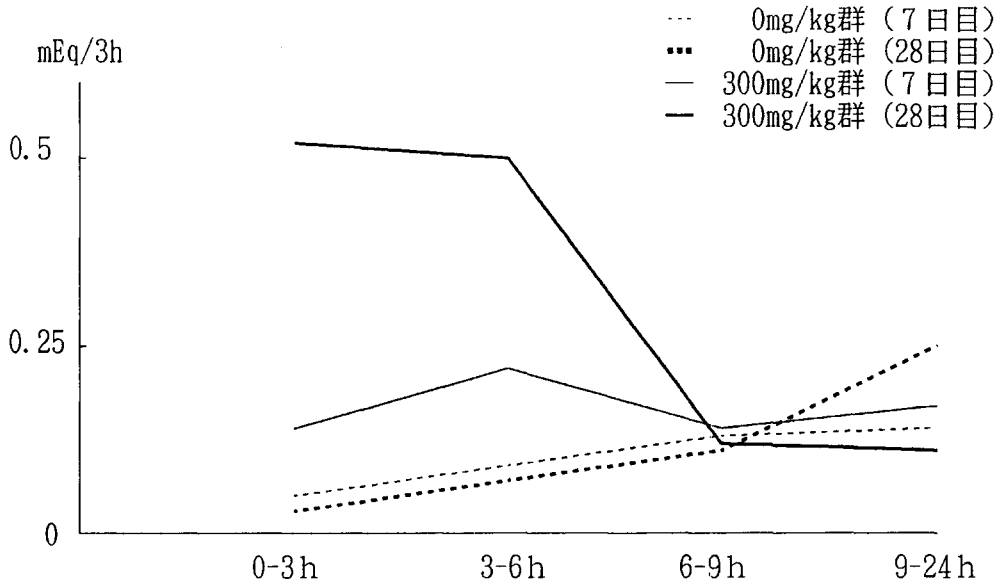


図4　DIC-POP を投与した時の尿中Clの経時的変化

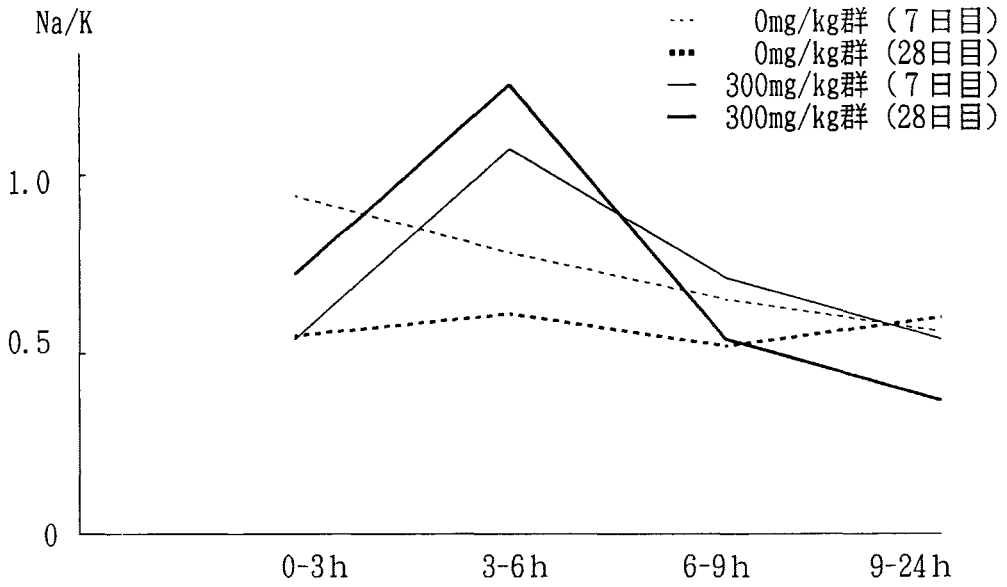


図5　DIC-POP を投与した時の尿中Na/K比の経時的変化

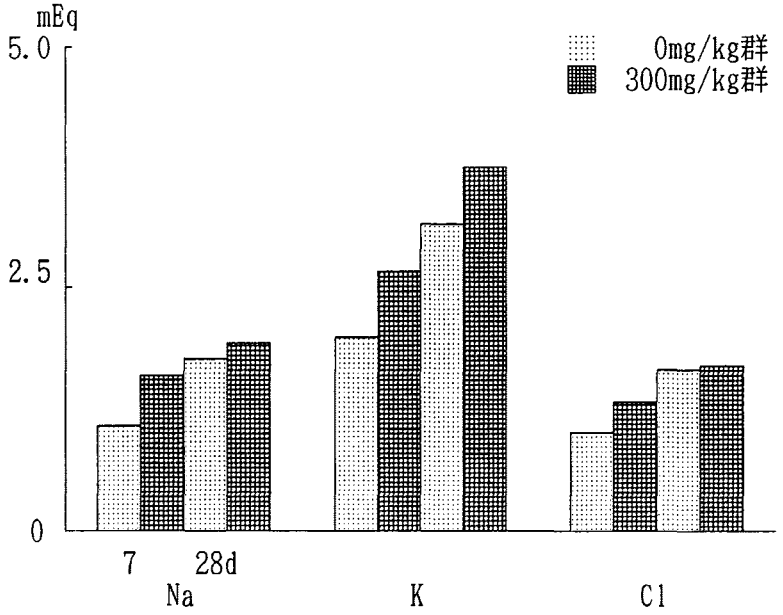


図6 DIC-POPを投与した時の1日の総電解質排泄量

表 1　DIC-POPを投与した時の投与後７および28日における尿検査結果

用量 (mg/kg)	採尿時間	投与後７日 尿量 (ml)	Na (mEq)	K (mEq)	Cl (mEq)	Na/K	NAG (mU)	投与後28日 尿量 (ml)	Na (mEq)	K (mEq)	Cl (mEq)	Na/K	NAG (mU)
0	0 - 3 h	0.7	0.119	0.111	0.049	0.94	13.9	0.9	0.094	0.160	0.026	0.55	18.3
	3 - 6	0.4	0.084	0.109	0.090	0.78	16.6	0.7	0.075	0.129	0.065	0.61	24.1
	6 - 9	0.8	0.116	0.180	0.130	0.65	23.8	0.7	0.112	0.218	0.113	0.52	25.6
	9 - 24	3.5	0.752	1.368	0.714	0.56	132.2	9.4	1.240	2.125	1.231	0.60	186.3
	0 - 24	5.8	1.081	1.991	1.023	0.55	269.3	15.4	1.766	3.152	1.662	0.56	292.7
300	0 - 3 h	2.2	0.140	0.249	0.140	0.54	20.7	5.2	0.407	0.561	0.519	0.72	40.0
	3 - 6	2.7	0.258	0.228	0.221	1.07	19.8	5.0	0.470	0.378	0.502	1.25	35.1
	6 - 9	1.8	0.164	0.234	0.140	0.71	27.2	2.7	0.126	0.243	0.116	0.54	35.2
	9 - 24	9.0	1.044	1.944	0.830	0.54	134.6	21.0	0.930	2.569	0.566	0.37	199.7
	0 - 24	15.6	1.606	2.656	1.331	0.60	202.2	33.8	1.933	3.751	1.704	0.52	310.1

＊時間帯によりサンプルを採取できなかった個体については平均値より除去した。また、１日の総排泄量(0-24h) は試験中全時間サンプルを得られた個体から算出した。

図および平均値表

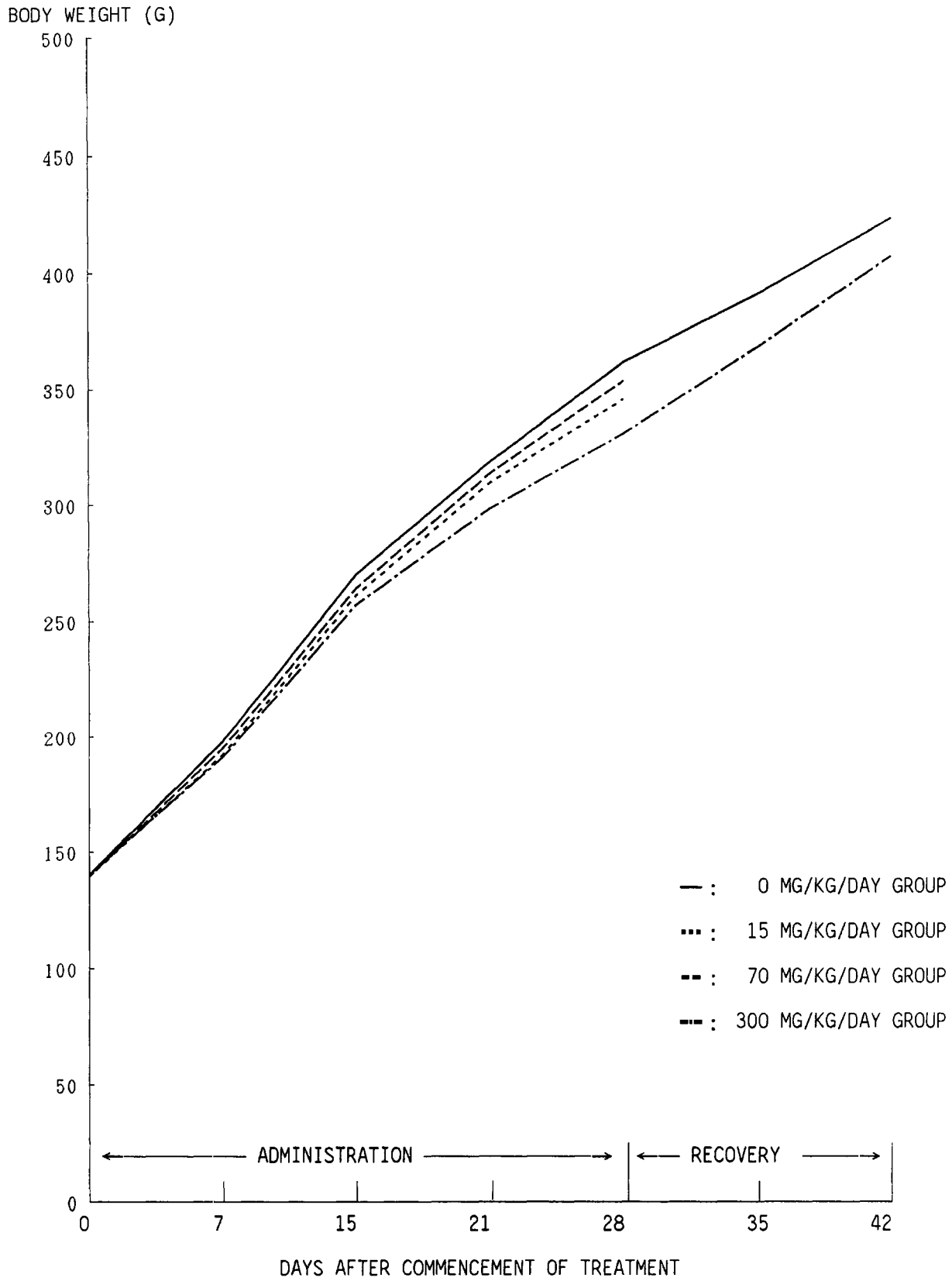


FIG. 1 - M BODY WEIGHT CHANGES IN RATS TREATED ORALLY WITH DIC-POP FOR 28 DAYS. (MALE)

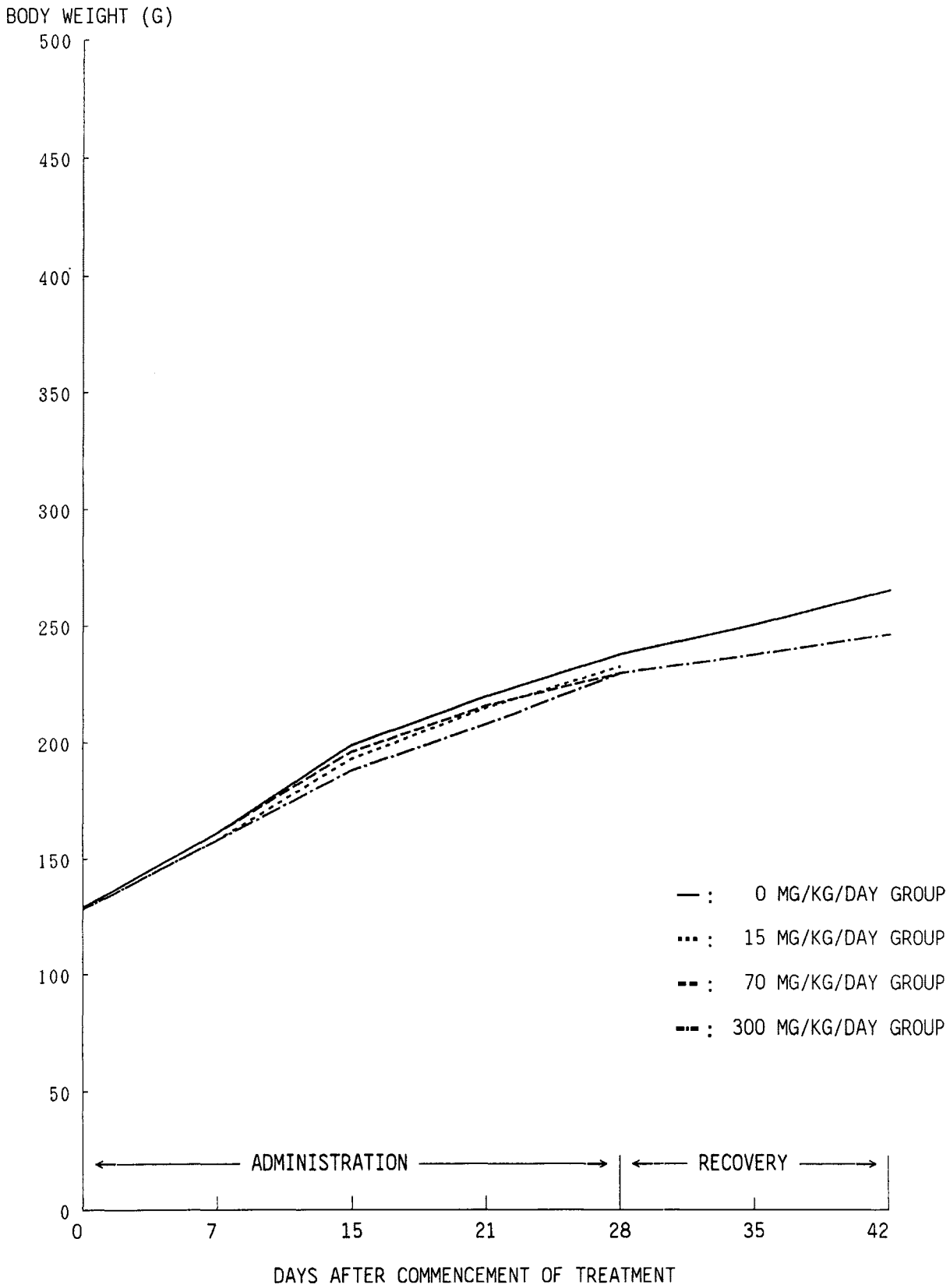


FIG. 1 - F BODY WEIGHT CHANGES IN RATS TREATED ORALLY WITH DIC-POP FOR 28 DAYS. (FEMALE)

TABLE 1 −M −1

TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : MALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																					
				0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42
0	12	RSM (+)		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		SALIVATION	(+)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
			(#)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		DEAD		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
15	6	RSM (+)		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−							
		SALIVATION	(+)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−							
			(#)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−							
		DEAD		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−							
70	6	RSM (+)		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−							
		SALIVATION	(+)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	−	1	−	1	−	1	1	1	1	1	−	
			(#)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1	−	−	−	−	−	−	−	
		DEAD		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−							
300	12	RSM (+)		−	−	−	−	−	1	1	1	1	−	1	−	1	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		SALIVATION	(+)	−	−	−	1	4	4	3	9	2	5	8	6	8	10	10	10	8	7	8	8	10	9
			(#)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	1	1	−	2	−	1	1	4	1	1	2
		DEAD		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

DOSE LEVEL (mg/kg)	FINDINGS		8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
0	RSM (+)		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	SALIVATION	(+)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		(#)	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	DEAD		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
15	RSM (+)																																				
	SALIVATION	(+)																																			
		(#)																																			
	DEAD																																				
70	RSM (+)																																				
	SALIVATION	(+)																																			
		(#)																																			
	DEAD																																				
300	RSM (+)		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	SALIVATION	(+)	8	7	8	9	10	−	−	−	1	1	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
		(#)	1	1	2	1	2	1	1	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
	DEAD		−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

RSM : DECREASE OF LOCOMOTOR ACTIVITY, −: NO SIGNS WERE OBSERVED., + : SLIGHT, # : MODERATE.

TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS		DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42
0	12	SALIVATION	(+)	---
			(++)	---
		DEAD		---
15	6	SALIVATION	(+)	-----------------------------
			(++)	-----------------------------
		DEAD		-----------------------------
70	6	SALIVATION	(+)	--------------- 1- 2-- 2 1- 2-----
			(++)	--------------------- 1-------
		DEAD		-----------------------------
300	12	SALIVATION	(+)	---- 4- 2 2 2 5 5 4 4 8 4 5 3 710 910 7 8 9 6 9 7 4---------------
			(++)	--------------- 1----- 1 1--- 2 2---------------
		DEAD		---

− : NO SIGNS WERE OBSERVED., + : SLIGHT, ++ : MODERATE.

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

STUDY NO. 1L405CEZ

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT 0	7	15	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	140.	198.	270.	318.	361.	390.	422.
	S.D.	5.8	9.8	12.5	14.8	20.4	22.0	26.9
	N	12	12	12	12	12	6	6
15	MEAN	139.	192.	261.	309.	345.		
	S.D.	5.4	6.7	6.8	3.8	8.2		
	N	6	6	6	6	6		
70	MEAN	139.	195.	264.	313.	353.		
	S.D.	3.8	10.7	15.4	22.1	26.1		
	N	6	6	6	6	6		
300	MEAN	140.	191.	257.	298. *	330. **	367.	406.
	S.D.	5.8	10.4	13.6	17.5	20.3	29.0	36.6
	N	12	12	12	12	12	6	6

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

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

STUDY NO. 1L405CEZ

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT 0	7	15	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	129.	161.	199.	220.	238.	251.	266.
	S.D.	7.3	9.5	15.4	18.2	17.8	16.4	24.3
	N	12	12	12	12	12	6	6
15	MEAN	128.	158.	193.	215.	233.		
	S.D.	5.8	7.9	11.9	15.7	15.4		
	N	6	6	6	6	6		
70	MEAN	129.	161.	196.	216.	230.		
	S.D.	3.8	4.9	6.3	9.0	15.7		
	N	6	6	6	6	6		
300	MEAN	128.	158.	188.	208.	230.	238.	247.
	S.D.	7.5	11.4	14.9	17.3	20.6	28.9	29.9
	N	12	12	12	12	12	6	6

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

STUDY NO. 1L405CEZ

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT 7	15	21	24	35/ 7	38/10
0	MEAN	18.9	21.6	23.3	22.0	24.8	25.7
	S.D.	1.00	1.40	1.62	1.99	0.21	0.96
	N	6	6	6	6	3	3
15	MEAN	17.9	20.7	22.2	20.4		
	S.D.	0.90	0.36	0.72	0.55		
	N	3	3	3	3		
70	MEAN	18.7	21.6	23.5	22.1		
	S.D.	1.70	1.08	0.75	1.21		
	N	3	3	3	3		
300	MEAN	17.6	21.4	22.4	20.7	26.8 **	27.5
	S.D.	0.97	1.24	1.17	1.35	0.99	1.86
	N	6	6	6	6	3	3

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

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

STUDY NO. 1L405CEZ

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT 7	15	21	24	35/ 7	38/10
0	MEAN	15.0	16.0	16.6	16.0	19.4	19.1
	S.D.	0.79	1.03	1.13	1.03	2.33	3.09
	N	6	6	6	6	3	3
15	MEAN	14.2	15.5	15.9	15.6		
	S.D.	0.72	0.70	1.27	0.40		
	N	3	3	3	3		
70	MEAN	14.9	15.9	15.9	15.2		
	S.D.	0.61	0.51	0.78	1.62		
	N	3	3	3	3		
300	MEAN	13.8	15.2	15.1	13.9	19.8	19.3
	S.D.	0.86	1.02	1.01	2.91	2.52	2.74
	N	6	6	6	6	3	3

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

STUDY NO. 1L405CEZ

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT 15	21	24	35/ 7	38/10
0	MEAN	30.9	32.0	32.4	34.3 $	37.4
	S.D.	2.53	2.77	3.11	1.26	2.00
	N	6	6	6	3	3
15	MEAN	28.3	29.4	28.6		
	S.D.	1.95	2.00	0.81		
	N	3	3	3		
70	MEAN	29.0	30.7	32.2		
	S.D.	1.16	1.78	1.82		
	N	3	3	3		
300	MEAN	41.5 **	47.8 **	50.0 **	46.8	38.2
	S.D.	3.63	2.70	2.86		1.31
	N	6	6	6	2	3

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

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

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT 15	21	24	35/ 7	38/10
0	MEAN	23.4	24.0	24.1	24.8	25.4
	S.D.	1.79	1.91	1.93	0.65	3.14
	N	6	6	6	3	3
15	MEAN	22.7	23.8	23.8		
	S.D.	2.75	2.37	2.57		
	N	3	3	3		
70	MEAN	25.7	26.8	26.9		
	S.D.	0.75	0.96	2.42		
	N	3	3	3		
300	MEAN	37.9 **	41.5 **	42.4 *	38.2 **	33.9
	S.D.	2.25	5.56	7.51	2.80	3.46
	N	6	6	6	3	3

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

TABLE 5 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	781.	42.2	14.3	36.	54.1	18.4	34.0	118.0	13.1	17.3
	S.D.	47.5	0.93	0.82	11.2	3.13	0.95	1.56	17.78	0.55	1.25
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	806.	41.5	14.8	35.	51.5	18.4	35.6*	129.6	13.1	17.1
	S.D.	31.7	1.14	0.62	9.8	1.16	0.41	0.63	17.11	0.62	1.09
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
70	MEAN	830.	41.7	14.8	39.	50.2*	17.9	35.5	126.3	13.2	16.3
	S.D.	19.2	0.82	0.13	10.1	1.85	0.46	0.74	19.06	0.52	0.70
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	829.	41.3	14.9	33.	49.8**	18.0	36.1**	129.1	12.7	17.1
	S.D.	41.8	1.78	0.83	11.1	2.18	0.72	1.29	13.04	0.77	0.75
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 5 - FS - F - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	844.	42.1	15.1	31.	49.9	17.9	35.8	114.7	14.3	16.1
	S.D.	27.9	1.36	0.43	5.7	1.99	0.48	1.86	15.10	0.12	1.21
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	835.	42.1	15.5	30.	50.4	18.6*	36.8	121.6	14.3	15.9
	S.D.	21.8	0.58	0.47	5.6	0.95	0.53	0.84	9.72	0.24	0.74
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
70	MEAN	842.	42.8	15.2	31.	50.9	18.1	35.6	125.0	14.1	15.8
	S.D.	13.0	1.25	0.51	3.6	0.92	0.50	1.18	7.08	0.38	1.15
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	810.	40.4*	14.4	24.	50.0	17.8	35.7	117.8	14.6	14.6
	S.D.	51.9	1.07	0.79	4.7	1.86	0.27	1.04	14.50	0.36	0.97
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 5 - RS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : MALE
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	880.	44.1	15.6	29.	50.2	17.7	35.3	133.5	13.7	17.7
	S.D.	38.7	0.38	0.51	5.8	2.23	0.50	1.20	9.71	0.17	1.39
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	867.	42.8*	15.5	39.	49.3	17.9	36.3	132.1	13.5	16.6
	S.D.	39.8	1.13	0.59	11.9	1.34	0.53	0.52	8.50	0.42	0.86
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 5 - RS - F - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	836.	42.2	15.3	31.	50.4	18.2	36.2	120.9	13.4	15.7
	S.D.	10.5	1.13	0.41	5.0	1.19	0.45	0.77	10.30	0.67	1.58
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	823.	40.8	14.6	31.	49.5	17.8	35.8	133.2	13.3	16.3
	S.D.	51.5	1.60	0.72	8.3	1.40	0.44	0.49	8.84	0.86	1.17
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 6 - FS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

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	112.	93.	3.	$ 0.	0.	$ 0.	4.
	S.D.	27.4	3.4	1.0	0.4	0.4	0.0	2.0
	N	6	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	133.	96.	2.	0.	0.	0.	* 2.
	S.D.	27.6	1.9	1.8	0.0	0.5	0.0	1.2
	N	6	6	6	6	6	6	6
70	MEAN	108.	94.	4.	0.	0.	0.	3.
	S.D.	12.6	3.4	3.0	0.0	0.5	0.0	1.0
	N	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	103.	90.	5.	0.	1.	0.	4.
	S.D.	4.1	3.1	2.4	0.4	0.8	0.0	1.2
	N	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 6 - FS - F - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

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	87.	95.	3.	0.	0.	0.	3.
	S.D.	25.5	1.9	1.9	0.0	0.0	0.0	1.8
	N	6	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	96.	95.	3.	0.	0.	0.	3.
	S.D.	29.5	3.4	2.9	0.0	0.5	0.0	1.2
	N	6	6	6	6	6	6	6
70	MEAN	105.	97.	2.	0.	0.	0.	1.
	S.D.	25.9	1.2	0.4	0.0	0.4	0.0	1.2
	N	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	91.	93.	4.	0.	1.	0.	3.
	S.D.	28.1	6.8	4.9	0.4	0.8	0.0	2.4
	N	6	6	6	6	6	6	6

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - RS - M - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	102.	90.	5.	$ 0.	1.	$ 0.	4.
	S.D.	14.2	4.5	1.5	0.4	1.4	0.0	2.5
	N	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	95.	92.	6.	0.	* 0.	0.	2.
	S.D.	30.9	3.4	3.8	0.0	0.4	0.0	1.5
	N	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 6 - RS - F - 1
HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : FEMALE
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	83.	94.	4.	0.	1.	0.	2.
	S.D.	23.3	3.3	3.2	0.0	0.5	0.0	1.5
	N	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	69.	96.	2.	0.	1.	0.	2.
	S.D.	11.8	2.2	1.6	0.4	1.2	0.0	0.8
	N	6	6	6	6	6	6	6

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 7 - FS - M - 1
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		ALBUMIN (G/DL)	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)	A/G RATIO
0	MEAN	3.76	93.	32.	$ 0.	532.	16.8	$ 0.5	186.	66.	102.	5.93	1.75
	S.D.	0.107	15.4	3.5	0.0	144.1	1.31	0.06	12.5	10.8	71.1	0.336	0.169
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	3.77	107.	32.	0.	567.	16.2	0.5	176.	58.	72.	5.87	1.80
	S.D.	0.126	13.5	3.9	0.0	162.3	1.60	0.04	8.2	3.3	47.2	0.217	0.109
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
70	MEAN	3.76	88.	33.	0.	553.	16.2	0.5	178.	70.	110.	6.05	1.65
	S.D.	0.059	4.0	3.4	0.0	109.4	2.22	0.00	16.1	9.5	97.7	0.200	0.135
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	* 3.58	104.	38.	0.	476.	16.0	0.5	174.	63.	44.	5.74	1.66
	S.D.	0.120	19.1	5.9	0.0	88.7	2.51	0.04	9.7	8.7	10.2	0.246	0.100
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 7 - FS - M - 2
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	9.7	9.2	142.	4.3	102.
	S.D.	0.21	0.38	0.5	0.12	1.2
	N	6	6	6	6	6
15	MEAN	9.8	9.3	143.	4.4	102.
	S.D.	0.25	0.51	0.8	0.25	0.6
	N	6	6	6	6	6
70	MEAN	9.7	9.3	143.	4.4	103.
	S.D.	0.18	0.41	0.5	0.23	1.2
	N	6	6	6	6	6
300	MEAN	9.6	9.3	144.*	4.4	102.
	S.D.	0.26	0.51	1.0	0.21	0.4
	N	6	6	6	6	6

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

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

DOSE LEVEL MG/KG		ALBUMIN (G/DL)	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)	A/G RATIO
0	MEAN	3.86	83.	29.	$ 0.	362.	14.0	0.5	181.	59.	26.	5.89	1.90
	S.D.	0.139	7.3	4.0	0.0	119.0	1.21	0.05	20.7	5.7	3.7	0.155	0.087
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	* 4.14	90.	24.	0.	311.	13.9	0.5	170.	57.	28.	** 6.43	1.83
	S.D.	0.197	10.4	4.3	0.0	67.8	1.26	0.05	20.4	8.9	7.5	0.283	0.165
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
70	MEAN	3.91	79.	* 22.	0.	260.	12.9	0.5	175.	59.	31.	6.17	* 1.73
	S.D.	0.090	13.4	1.2	0.0	41.0	1.91	0.05	5.5	9.1	6.6	0.162	0.074
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	3.66	89.	29.	0.	455.	* 21.3	0.6	163.	* 45.	** 67.	5.96	** 1.58
	S.D.	0.243	18.0	5.5	0.0	90.8	3.81	0.08	5.8	8.4	31.8	0.353	0.051
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 7 - FS - F - 2
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	9.3	8.3	141.	4.3	104.
	S.D.	0.26	0.46	1.0	0.36	0.9
	N	6	6	6	6	6
15	MEAN	9.6	8.2	142.	4.3	103.
	S.D.	0.11	0.46	0.5	0.24	1.5
	N	6	6	6	6	6
70	MEAN	9.4	7.7	141.	4.3	103.
	S.D.	0.29	0.60	1.0	0.21	1.6
	N	6	6	6	6	6
300	MEAN	9.6	8.7	144.**	4.2	105.
	S.D.	0.34	0.62	1.4	0.21	1.9
	N	6	6	6	6	6

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

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

DOSE LEVEL MG/KG		ALBUMIN (G/DL)	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)	A/G RATIO
0	MEAN	3.82	92.	31.	0.	521.	17.5	0.5	171.	60.	128.	6.43	1.47
	S.D.	0.077	12.6	2.9	0.4	39.5	2.34	0.08	13.1	7.1	73.1	0.287	0.100
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	3.83	91.	29.	1.	440.	19.0	0.5	169.	64.	127.	6.33	1.54
	S.D.	0.116	26.2	4.6	0.5	92.8	1.61	0.05	5.3	10.7	30.5	0.189	0.069
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 7 - RS - M - 2
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	9.9	8.7	143.	4.7	103.
	S.D.	0.15	0.30	0.6	0.13	1.9
	N	6	6	6	6	6
300	MEAN	9.8	8.9	144.	4.5 *	103.
	S.D.	0.31	0.43	0.8	0.09	0.5
	N	6	6	6	6	6

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

TABLE 7 - RS - F - 1
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		ALBUMIN (G/DL)	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)	A/G RATIO
0	MEAN	4.12	91.	38.	$ 0.	251.	20.3	0.5	185.	65.	60.	6.79	1.55
	S.D.	0.239	6.4	6.0	0.5	78.5	4.22	0.08	34.9	12.1	41.8	0.422	0.093
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	4.08	83.	30.	0.	299.	20.7	0.5	179.	70.	39.	6.71	1.56
	S.D.	0.149	10.2	8.1	0.0	83.0	2.56	0.05	19.9	13.8	14.8	0.302	0.098
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 7 - RS - F - 2
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	9.9	8.5	142.	4.8	103.
	S.D.	0.21	0.58	0.8	0.50	1.0
	N	6	6	6	6	6
300	MEAN	10.0	8.4	142.	4.9	104.
	S.D.	0.29	0.98	1.5	0.60	0.8
	N	6	6	6	6	6

TABLE 8 - C1 - M - 1
URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	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	2	5	3	1	1	3	5	3	0	11	1	0	0	0	1	5	6	0	0	8	4	0	0	10	2	0	0	0	1	11	0	0	0
15	6	0	1	0	3	1	1	1	0	3	2	0	5	1	0	0	0	1	2	3	0	0	5	1	0	0	3	3	0	0	0	0	6	0	0	0
70	6	1	2	0	2	1	0	1	0	2	3	0	5	0	1	0	0	1	2	3	0	0	4	2	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0
300	12	0	0	1	4	7	0	2	4	6	0	0	12	0	0	0	0	8	3	1	0	0**	11	1	0	0	8	4	0	0	0	3	9	0	0	0

- , NEGATIVE ; TR , TRACE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01 ;

TABLE 8 - C1 - F - 1
URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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)				
		6	6.5	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	0	1	3	2	6	0	2	1	8	1	0	11	1	0	0	0	3	9	0	0	0	7	5	0	0	12	0	0	0	0	1	11	0	0	0
15	6	1	0	0	0	2	3	0	0	2	4	0	0	6	0	0	0	0	1	5	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	$ 0	0	6	0	0	0
70	6	1	4	0	0	1	0	** 0	0	2	1	3	0	5	1	0	0	0	1	4	1	0	0	4	2	0	0	6	0	0	0	$ 0	0	6	0	0	0
300	12	0	2	0	2	3	4	1	6	6	0	0	** 0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	*** 0	11	1	0	0	11	1	0	0	0	2	10	0	0	0

- , NEGATIVE ; TR , TRACE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01 ; *** , P<0.001 ; $, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 8 - RS - M - 1
URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

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	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	0	1	5	0	0	0	0	4	2	0	6	0	0	0	0	0	3	2	1	0	5	1	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	0
300	6	1	0	1	2	2	0	0	3	2	1	0	5	1	0	0	0	1	3	2	0	0	4	2	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	$ 0

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

TABLE 8 - RS - F - 1
URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

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	0	1	1	3	1	1	1	3	0	6	0	0	0	0	3	1	1	1	0	2	4	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0
300	6	0	0	1	2	1	2	2	3	1	0	0	6	0	0	0	$ 0	3	3	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	0	6	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 : DIC-POP
SEX : MALE
3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.064	9.8	1.43	2.83	1.37
	S.D.	0.0230	4.01	0.223	0.425	0.219
	N	12	12	12	12	12
15	MEAN	1.070	6.5	1.08	2.25 *	1.05 *
	S.D.	0.0064	1.08	0.226	0.275	0.204
	N	5	5	5	5	5
70	MEAN	1.081	7.4	1.38	2.83	1.47
	S.D.	0.0127	1.42	0.174	0.243	0.130
	N	6	6	6	6	6
300	MEAN	1.029 **	19.5 *	0.61 **	2.10 **	0.51 **
	S.D.	0.0115	8.70	0.228	0.334	0.138
	N	12	12	12	12	11

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

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

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.072	5.7	0.81	1.77	0.75
	S.D.	0.0155	2.07	0.329	0.517	0.239
	N	12	12	12	12	12
15	MEAN	1.070	5.9	0.75	1.76	0.78
	S.D.	0.0177	2.47	0.163	0.275	0.078
	N	6	6	6	6	6
70	MEAN	1.069	5.4	0.83	1.51	0.73
	S.D.	0.0216	3.08	0.362	0.649	0.260
	N	6	6	6	6	6
300	MEAN	1.022 **	20.5 **	0.27 **	1.18	0.30 **
	S.D.	0.0111	15.05	0.113	0.521	0.173
	N	12	12	12	12	7

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

TABLE 9 - RS - M - 1
URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : MALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.055	12.9	1.41	3.50	1.33
	S.D.	0.0112	3.22	0.239	0.542	0.193
	N	6	6	6	6	6
300	MEAN	1.060	13.2	1.40	3.76	1.47
	S.D.	0.0177	4.39	0.360	0.430	0.146
	N	6	6	6	6	6

TABLE 9 - RS - F - 1
URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.054	10.9	1.13	2.62	1.03
	S.D.	0.0127	3.47	0.200	0.496	0.184
	N	6	6	6	6	6
300	MEAN	1.052	13.0	1.14	2.50	1.06
	S.D.	0.0280	8.39	0.201	0.361	0.171
	N	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	AMP CRYSTALS -	AMP CRYSTALS 1+	AMP CRYSTALS 2+	AMP CRYSTALS 3+	RED BLOOD CELLS -	RED BLOOD CELLS 1+	RED BLOOD CELLS 2+	RED BLOOD CELLS 3+	WHITE BLOOD CELLS -	WHITE BLOOD CELLS 1+	WHITE BLOOD CELLS 2+	WHITE BLOOD CELLS 3+	EPITHELIAL CELLS -	EPITHELIAL CELLS 1+	EPITHELIAL CELLS 2+	EPITHELIAL CELLS 3+	SPERM -	SPERM 1+	SPERM 2+	SPERM 3+
0	6	0	2	4	0	2	4	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	4	2	0
15	6	2	4	0	* 0	2	3	1	0	5	0	1	0	0	5	1	0	0	4	2	0
70	6	1	3	2	0	3	3	0	0	6	0	0	$ 0	1	5	0	0	0	4	2	0
300	6	4	2	0	** 0	6	0	0	* 0	6	0	0	$ 0	0	5	1	0	1	4	1	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 : DIC-POP
SEX : FEMALE
3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	AMP CRYSTALS				RED BLOOD CELLS				WHITE BLOOD CELLS				EPITHELIAL CELLS			
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
0	6	3	2	1	0	5	1	0	0	6	0	0	0	1	5	0	0
300	6	3	3	0	0	3	3	0	0	5	1	0	0	0	5	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 : DIC-POP
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	363.	1.98	14.89	2.67	51.5	2.97
	S.D.	24.3	0.041	1.940	0.138	2.44	0.251
	N	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	345.	1.97	13.70	2.55	51.5	2.89
	S.D.	7.8	0.080	0.799	0.209	5.12	0.087
	N	6	6	6	6	6	6
70	MEAN	354.	2.01	15.31	2.71	45.2	2.91
	S.D.	25.8	0.074	2.204	0.148	3.86	0.162
	N	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	325. **	2.01	14.52	2.78	48.7	3.02
	S.D.	13.1	0.124	1.354	0.276	6.10	0.172
	N	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 11 - FS - F - 1
ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	239.	1.89	8.57	1.87	65.0	88.0
	S.D.	23.3	0.105	1.023	0.260	7.74	9.07
	N	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	234.	1.93	8.35	1.73	64.7	86.7
	S.D.	15.6	0.056	0.600	0.056	6.56	8.94
	N	6	6	6	6	6	6
70	MEAN	230.	1.92	8.52	1.73	64.7	92.4
	S.D.	15.2	0.031	0.730	0.124	12.30	13.27
	N	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	231.	1.89	9.44	2.08	56.5	90.7
	S.D.	21.5	0.106	0.822	0.164	3.33	13.64
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 11 - RS - M - 1
ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	422.	2.06	16.34	3.03	56.1	3.25
	S.D.	26.9	0.048	2.407	0.266	6.63	0.291
	N	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	405.	2.05	15.56	2.99	60.5	3.23
	S.D.	36.3	0.073	2.093	0.406	9.83	0.157
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 11 - RS - F - 1
ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	266.	1.92	9.20	1.81	66.3	98.1
	S.D.	24.3	0.063	0.747	0.050	3.10	13.01
	N	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	246.	1.91	8.90	1.85	69.2	94.3
	S.D.	30.3	0.062	1.609	0.218	6.12	11.97
	N	6	6	6	6	6	6

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

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS	TESTES
						($\times 10^{-3}$)	
0	MEAN	363.	0.55	4.10	0.73	14.2	0.82
	S.D.	24.3	0.027	0.306	0.023	0.87	0.033
	N	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	345.	0.57	3.97	0.74	15.0	0.84
	S.D.	7.8	0.017	0.263	0.059	1.70	0.029
	N	6	6	6	6	6	6
70	MEAN	354.	0.57	4.31	0.77	12.9	0.83
	S.D.	25.8	0.029	0.362	0.039	1.18	0.100
	N	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	325. **	0.62 **	4.46	0.86 **	15.0	0.93 **
	S.D.	13.1	0.026	0.273	0.076	1.94	0.060
	N	6	6	6	6	6	6

* 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 : DIC-POP
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	239.	0.79	3.59	0.78	27.3	37.0
	S.D.	23.3	0.041	0.181	0.051	1.52	3.68
	N	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	234.	0.83	3.58	0.74	27.6	37.1
	S.D.	15.6	0.059	0.139	0.032	1.44	3.02
	N	6	6	6	6	6	6
70	MEAN	230.	0.84	3.70	0.75	28.5	40.6
	S.D.	15.2	0.068	0.147	0.049	7.12	8.59
	N	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	231.	0.82	4.10 **	0.90 **	24.6	39.3
	S.D.	21.5	0.055	0.268	0.045	1.59	3.25
	N	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 12 - RS - M - 1
ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	422.	0.49	3.86	0.72	13.3	0.77
	S.D.	26.9	0.030	0.348	0.035	0.94	0.071
	N	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	405.	0.51	3.83	0.74	15.0	0.80
	S.D.	36.3	0.035	0.238	0.065	2.06	0.069
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 12 - RS - F - 1
ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : DIC-POP
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	266.	0.73	3.47	0.69	25.1	37.1
	S.D.	24.3	0.066	0.131	0.048	2.04	5.05
	N	6	6	6	6	6	6
300	MEAN	246.	0.78	3.59	0.76 *	28.3 *	38.4
	S.D.	30.3	0.102	0.287	0.029	2.42	2.73
	N	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 13
TOTAL INCIDENCE OF MACROSCOPIC FINDINGS
TEST ARTICLES : DIC-POP

ORGAN	FATE :	28DAYS								RECOVERY			
	SEX :	MALE				FEMALE				MALE		FEMALE	
	DOSE LEVEL(MG/KG) :	0	15	70	300	0	15	70	300	0	300	0	300
FINDINGS	NO. ANIMALS :	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
KIDNEYS													
GRAYISH PATCH		0	0	0	1	0	0	0	2	0	1	0	0
PYELECTASIS		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
SPLEEN													
NODULE COMPOSED OF LYMPH FOLLICLES		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

NO ABNORMALITIES WERE OBSERVED IN THE OTHER ORGANS.

TABLE 14
TOTAL INCIDENCE OF MICROSCOPIC FINDINGS
TEST ARTICLES : DIC-POP

ORGAN	FATE :	28DAYS								RECOVERY			
	SEX :	MALE				FEMALE				MALE		FEMALE	
	DOSE LEVEL(MG/KG) :	0	15	70	300	0	15	70	300	0	300	0	300
FINDINGS	NO. ANIMALS :	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
KIDNEYS													
REGENERATION OF THE RENAL TUBULE	+	0	0	0	6	0	0	0	4	0	1	0	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
CALCIFICATION		0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
CYST		1	0	0	0	1	1	2	0	1	1	0	1
FOCAL INFLAMMATORY CHANGE		0	1	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0
HYALINE CAST		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HYALINE DROPLETS IN THE TUBULAR EPITHELIUM		6	6	6	5	0	0	0	0	5	4	0	0
PYELECTASIS		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
SPLEEN													
NODULAR LYMPHOID HYPERPLASIA		0	*	*	0	0	*	*	0	*	*	1/1[1]	*
LIVER													
MICROGRANULOMA		3	*	*	0	0	*	*	1	*	*	*	*
HEART		ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*
ADRENALS		ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*

+ ; SLIGHT, ++ ; MODERATE, * ; NOT EXAMINED.
1) ; NUMBER OF ANIMALS WITH LESION / NUMBER OF ANIMALS EXAMINED.
ND ; NO ABNORMALITIES WERE OBSERVED.