

試験報告書

2-ヒドロキシ-4-(オクチルチン)ベンゾエノン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：4L427)

株式会社三菱化学安全科学研究所

目次

	頁
要約	9
緒言	10
方法	
1. 被験物質	11
2. 試験動物および飼育条件	11
3. 投与量および投与方法	12
4. 群構成	12
5. 観察・検査項目	13
1) 一般状態観察	13
2) 体重	13
3) 摂餌量	13
4) 血液学的検査	13
5) 血液生化学的検査	14
6) 尿検査	14
7) 病理学的検査	15
6. 統計学的解析	15
結果	
1. 死亡動物	17
2. 一般状態	17
3. 体重	17
4. 摂餌量	17
5. 血液学的検査	17
6. 血液生化学的検査	17
7. 尿検査	18
8. 器官重量	18
9. 剖検所見	18
10. 組織所見	18

			頁
考察および結論		20
参考文献		21
補足資料 1		22
補足資料 2		23

図および群別表			頁
FIG.	1	体重	1
TABLE	1	一般状態	3
TABLE	2	体重	7
TABLE	3	摂餌量	9
TABLE	4, 5	血液学的検査	11
TABLE	6	血液生化学的検査	19
TABLE	7, 8	尿検査	27
TABLE	9	器官重量	32
TABLE	10	器官重量 (相対重量 : 対体重比)	36
TABLE	11	病理解剖所見発現頻度	40
TABLE	12	病理組織所見発現頻度	41

要 約

2-ヒドロキシ-4-(オクチルオキシ)ベンゾフェノンの20, 140 および 1000mg/kgをSD系ラット (Crj:CD) の雌雄に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、その毒性を検討した。1群の動物数は雌雄各6匹とし、対照群には溶媒 (0.1% Tween80添加 0.5% CMC-Na水溶液) のみを投与した。対照および 1000mg/kg群については、雌雄各6匹の回復群を設け、投与期間終了後14日間の回復期間を設定した。

全試験期間を通して死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量に変化はなく、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および病理学的検査結果に、被験物質投与に起因した毒性変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下における2-ヒドロキシ-4-(オクチルオキシ)ベンゾフェノンの無影響量は雌雄ともに 1000mg/kg以上と推定した。

緒 言

2-ヒドロキシ-4-(オクチルオキシ)ベンゾフェノン¹⁾は、プラスチックや合成繊維の耐候性改良、食品や医療品などの容器・包装材に使用して内容物の紫外線からの保護、日焼け防止、シャンプーの分離防止、UVカットフィルムに用いる紫外線吸収材の目的で利用されているベンゾフェノン系紫外線吸収材である。毒性情報として、経口投与のLD₅₀値はマウスで 10985mg/kg 以上と報告されている¹⁾。

今回、ラットを用いて2-ヒドロキシ-4-(オクチルオキシ)ベンゾフェノンの経口投与による28日間反復投与毒性試験を実施し、生体への毒性学的影響について検討したので報告する。

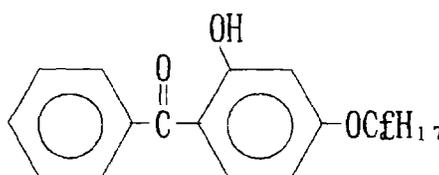
方 法

1. 被験物質

より提供された 2-ヒドロキシ-4-(オクチルオキシ)ベンゾフェノン (

Lot No. 純度99%以上, 略称: HOB) を使用した. 被験物質は, 融点45~50°C, 水, 熱, 光等に安定, n-ヘキサンおよびベンゼンに可溶で, 水には不溶の淡黄 (白) 色粉末である. なお, 本ロットについては投与期間中安定であることが製造者によって確認された.

化学名 : 2-ヒドロキシ-4-(オクチルオキシ)ベンゾフェノン
化学式 : $C_{21}H_{26}O_3$
構造式 :



分子量 : 326.44
CAS No. : 1843-05-6

2. 試験動物および飼育条件

SD系ラット(Crj:CD, SPF) の雌雄を日本チャールス・リバー株式会社より1994年10月12日に入手し, 8日間の検疫・馴化後, 健康状態が良好なものを試験に供した. 投与開始前日に動物を体重別層化無作為抽出法により, 各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けした. 1群の動物数は雌雄各6匹とし, イヤーパンチにより群および個体を識別した. 投与開始時の週齢は雌雄とも5週齢, 体重範囲は, 雄が165~190g, 雌が129~153gであった.

検疫・馴化期間を含めた全飼育期間中, 温度20~25°C, 湿度40~70%R.H., 換気約12回/時, 照明12時間(7:00~19:00)に自動調節された飼育室を使用した.

動物は実験動物用床敷(ベータチップ:日本チャールス・リバー)を敷いたポリカーボネート製ケージ(265W×426D×200Hmm)に, 1ケージ当たり2匹(同性)で収容し, スチール製架台上で飼育した. 飼育器材は週1回の頻度でオートクレーブ滅菌したものと交換した.

動物には, 飼料として実験動物用固型飼料(MF:オリエンタル酵母工業)を, また飲水として5μmのフィルター濾過後, 紫外線照射した水道水をそれぞれ自由摂取

させた。なお、飼料は残留農薬等の汚染物質の分析値が当社の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。また、飲水については水道法に準拠した水質検査を定期的に行い、その検査値が基準の範囲内であることを確認した。

3. 投与量および投与方法

各群雌雄3匹のSD系ラット(Crj:CD, SPF)を用いて7日間の投与量設定試験(用量: 0, 500, 1000 mg/kg)を行った結果、1000 mg/kg群でも毒性変化は認められなかった。従って、本試験の高用量にはガイドラインの上限である1000 mg/kgを設定し、以下公比約7で中用量を140mg/kg, 低用量を20 mg/kgとした。さらに溶媒(0.1% Tween80添加 0.5% CMC-Na水溶液)のみを投与する対照群を設けた。

投与期間は28日間とし、胃ゾンデを用いて毎日1回、午前中に強制経口投与した。投与液量は10ml/kgとし、至近測定日の体重を基に算出した。対照および1000 mg/kg群については投与期間終了後14日間の回復期間を設けた。

投与液については、各用量毎に被験物質を0.1% Tween80 添加 0.5% CMC-Na水溶液(Tween 80: DIFCO LABORATORIES, Lot No. 725799; CMC-Na: 岩井化学薬品, Lot No. 281005)に懸濁させ、所定の濃度に調製した。調製頻度は週1回とし、投与液は投与に供するまで冷蔵保存した。なお、投与開始前に1mg/mlおよび100mg/mlの懸濁液を調製し、被験物質が均一に分散していること、および冷蔵保存条件下において9日間安定であることをHPLC法によって確認した。また、第1回および最終投与に用いた各投与液の濃度は設定濃度に対して98.0~103%であった(補足資料1参照)。

4. 群構成

群名	動物数(匹)			
	投与後解剖 ¹⁾		回復後解剖 ²⁾	
	雄	雌	雄	雌
対照群	6	6	6	6
20mg/kg群	6	6	—	—
140mg/kg群	6	6	—	—
1000mg/kg群	6	6	6	6

¹⁾ 投与開始日を0日とし、投与開始後28日に解剖。

²⁾ 14日間の回復期間終了後に解剖。

5. 観察・検査項目

1) 一般状態観察

全例について生死および外観・行動等を投与前および投与後に毎日観察した。さらに、毎週1回触診を含む詳細な観察を行った。

2) 体重

全例について投与開始日（投与開始後0日とする）およびその後毎週1回、電子上皿天秤（EB-5000：島津製作所）を用いて測定した。

3) 摂餌量

全ケージについて投与開始日およびその後は毎週1回、前記天秤を用いて風袋込み重量を測定し、各期間毎の摂餌量から1匹当たりの1日の平均摂餌量を算出した。

4) 血液学的検査

各計画解剖時に、非絶食状態の全対象動物について、チオペンタールナトリウム（ラボナール：田辺製薬）の腹腔内投与による麻酔下で後大静脈より採血し、下記の項目を検査した。h)およびi)の測定には、3.13%クエン酸ナトリウム水溶液を用いて凝固阻止後、遠心分離して得られた血漿を用い、その他の項目の測定には、EDTA-2Kにより凝固阻止した血液を用いた。

項目	測定/算出法
a) 赤血球数	シースフローDCインピーダンス検出法
b) 白血球数	RF/DC インピーダンス検出法
c) 血小板数	シースフローDCインピーダンス検出法
d) ヘモグロビン濃度 (HB CONC.)	SLS ヘモグロビン法
e) ヘマトクリット値 (HT)	赤血球パルス波高値検出法
f) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
g) 網状赤血球数	アルゴルザーを用いたフローサイトメトリ法
h) プロトロンビン時間 (PT)	Quick 一段法
i) 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
j) 平均赤血球容積 (MCV)	a), e)より算出
k) 平均赤血球血色素量 (MCH)	a), d)より算出
l) 平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	d), e)より算出

a)～e)は多項目自動血球分析装置（NE-4500：東亜医用電子）、f)は血液細胞自動分析装置（MICROX HEG-70A：立石電機）、g)は自動網赤血球測定装置（R-2000：東亜医用電子）、h)およびi)は血液凝固自動測定装置（KC10A：アメルング社）により測定した。

5) 血液生化学的検査

血液学的検査と同時に採取した血液を室温で約30分間放置した後、3000r.p.m.（最大遠心加速度：2050 g）で10分間遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を自動分析装置（日立736-10形：日立製作所）により測定した。

項 目	測 定/算 出 法
a) 総蛋白	Biuret法
b) アルブミン	BCG 法
c) A/G比	a), b)より算出
d) グルコース	酵素-UV法 (GK-G6PDH法)
e) トリグリセライド	酵素法 (LPL-GK-G3PO-POD法)
f) 総コレステロール (TOTAL CHOL.)	酵素法 (CES-CO-POD法)
g) 尿素窒素	酵素-UV法 (Urease-GLDH法)
h) クレアチニン (CREATININ)	Jaffé法
i) カルシウム	O-CPC法
j) 無機リン (INORGANIC PHOS.)	UV法
k) GOT	UV-Rate法 (SSCC改良法)
l) GPT	UV-Rate法 (SSCC改良法)
m) γ -GTP	γ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (SSCC改良法)
n) ALP	p-ニトロフェニル酸基質法 (GSCC改良法)
o) ナトリウム (NA)	イオン選択電極法
p) カリウム (K)	イオン選択電極法
q) クロール (CL)	イオン選択電極法

6) 尿検査

投与開始後26日に全動物の新鮮尿を採取し、下記のa)～g)の項目を検査した。その結果、1000 mg/kg群の雌で変化がみられたので、試験計画書に従い、雌のみ更に21時間蓄積尿を採取し、下記のh)～l)の項目を検査した。

投与期間に変化のみられた雌について、回復開始後12日に投与期間と同様に下記のa)～l)の項目を検査した。

項 目	測 定/算 出 法
a) pH	
b) 潜血	
c) 蛋白	a)～g)：試験紙法
d) 糖	(マルティスティックス、
e) ケトン体	マイルス・三共)
f) ビリルビン	
g) ウロビリノーゲン	
h) 尿量	メスシリンダーで測定
i) 比重	屈折法
j) ナトリウム (NA)	炎光光度法
k) カリウム (K)	炎光光度法
l) クロール (CL)	電量滴定法

a)～g)は尿分析器（クリニテック100：マイルス・三共），i)は尿比重計（ユリコ

ン- S : アタゴ) , j) および k) は全自動炎光光度計 (FLAME-30C/AD-3 : 日本分光メディカル) , l) はクロライドメーター (Model 925 : コーニングメディカル) により測定した。

7) 病理学的検査

(1) 病理解剖検査

投与および回復期間終了時の全動物について、採血後に腹大動脈切断により放血致死させ、剖検した。

(2) 器官重量

投与および回復期間終了時の全動物について、脳、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巣または卵巣の重量を電子上皿天秤 (ED-H60 : 島津製作所) を用いて測定した。さらに、解剖日の体重を基に相対重量 (対体重比) を算出した。

(3) 病理組織学的検査

投与および回復期間終了時の全動物について、脳、下垂体、眼球 (ハーダー腺を含む) , 肺、胃、甲状腺 (上皮小体を含む) , 心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、膀胱、精巣または卵巣、骨髄 (大腿骨) を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液 (眼球およびハーダー腺はDavidsonの溶液) で固定後、保存した。

雌雄とも投与期間終了時の対照および1000 mg/kg群の心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎について、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。また、肉眼的に変化のみられた投与期間終了時の20mg/kg 群の雄1例および140mg/kg群の雄2例の腎臓、1000mg/kg 群の雄1例の精巣と回復期間終了時の対照群の雄1例の肺、1000mg/kg 群の雄1例の胸腺についても同様に検査した。

その結果、1000mg/kg 群において被験物質投与に起因すると考えられる変化が認められなかったため、20および140mg/kg群と回復群の動物については検査を実施しなかった。

6. 統計学的解析

計量データはBartlett法による等分散の検定を行い、分散が一樣の場合は一元配置分散分析を、一樣でない場合はKruskal-WallisのH検定を行った。群間に有意な差が認められた場合で各群の例数が一定ならば Dunnettの方法、不定ならば Schefféの方法により平均値または順位多重比較検定を行った。計数データはArmitageの χ^2 検

定により検定した。有意水準は5%以下とした。以下に検定の対象となる項目を示す。

(1)多重比較検定

体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿定量検査 (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

尿定性検査 (pH, 潜血, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, ウロビリノーゲン)

結 果

1. 死亡動物

全試験期間を通して、死亡は認められなかった。

2. 一般状態 (TABLE 1)

全試験期間を通して、異常は認められなかった。

3. 体重 (FIG. 1, TABLE 2)

全ての被験物質投与群で対照群と同様な推移を示した。

4. 摂餌量 (TABLE 3)

全ての被験物質投与群で対照群と同様な推移を示した。

5. 血液学的検査 (TABLE 4, 5)

投与期間終了時の検査において、20mg/kg 群の雄で平均赤血球血色素濃度の低値がみられたが、140 および 1000mg/kg群では認められないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

回復期間終了時の検査において、1000mg/kg 群の雌で単球比の高値がみられたが、投与期間終了時にはみられなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

6. 血液生化学的検査 (TABLE 6)

投与期間終了時の検査において、変化の認められた項目はなかった。

回復期間終了時の検査において、1000mg/kg 群の雌で尿素窒素の低値がみられたが、投与期間終了時にはみられなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

7. 尿検査 (TABLE 7, 8)

投与期間の検査において、1000mg/kg 群の雌でpHのアルカリ側への変動がみられた。なお、20mg/kg 群の雄でビリルビンの上昇がみられたが、140 および 1000mg/kg 群では認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

雌のみについて実施した回復期間の検査においては、pHの変化は認められなかった。なお、1000mg/kg 群でカリウムの低値が認められたが、投与期間にはみられなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

8. 器官重量 (TABLE 9, 10)

投与期間終了時の検査において、140mg/kg群の雌で副腎の相対重量の低値がみられたが、1000mg/kg 群では認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

回復期間終了時の検査において、1000mg/kg 群の雌で卵巣の相対重量の低値がみられたが、投与期間終了時にはみられなかったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

9. 剖検所見 (TABLE 11)

投与期間終了時に、対照群の雄2例、20 mg/kg群の雄1例、140mg/kg群の雄2例、1000mg/kg 群の雄3例で腎臓の軽度の褪色が、1000mg/kg 群の雄1例で腎臓のう胞が、対照群の雄1例で副腎の腫大が認められた。これらの変化は、その発現状況から被験物質投与とは関連のない偶発病変と判断した。また、1000mg/kg 群の雄1例で精巣の小型化が認められたが、器官重量においても同群の他の個体には小型化の傾向がみられないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

回復期間終了時に、対照群の雄1例で腎臓の軽度の褪色が、同群の雄1例で肺の出血斑が、1000mg/kg 群の雄1例で胸腺の出血が認められた。これらの変化は、その発現状況から被験物質投与とは関連のない偶発病変と判断した。

10. 組織所見 (TABLE 12)

投与期間終了時に、肝臓の微小肉芽腫が対照群の雌雄3例、1000mg/kg 群の雄2例、雌4例で、腎臓の尿細管上皮の好塩基性変化が対照群の雄2例、雌1例、20mg/kg 群

の雄1例、140mg/kg群の雄1例、1000mg/kg群の雌雄2例で、腎臓の尿細管ののう胞状拡張が対照群の雄1例、雌2例、140mg/kg群の雄1例、1000mg/kg群の雌雄2例で、腎臓の単核細胞浸潤が対照群の雄1例、140mg/kg群の雄2例で認められた。これらの発現頻度には対照群と1000mg/kg群との間で差はなかったことから、いずれも被験物質投与とは関連のない偶発病変と判断した。また、剖検でみられた肉眼所見に対応する組織学的変化として、投与期間終了時の1000mg/kg群の雄1例で精細管の低形成が、回復期間終了時の対照群の雄1例で肺の出血が、同じく1000mg/kg群の雄1例で胸腺の出血がみられた。なお、腎臓の褪色および副腎の腫大に対応する組織学的変化は認められなかった。

考察および結論

2-ヒドロキシ-4-(オチルオキシ)ベンゾフェノンを雌雄のSD系ラットに28日間反復投与し、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。

その結果、ガイドラインの上限である1000mg/kg を投与した群でも、死亡は認められず、一般状態、体重および摂餌量に変化はなく、血液学的検査、血液生化学的検査および病理学的検査においても被験物質投与に起因した毒性変化は認められなかった。

尿検査において、投与期間中に1000mg/kg 群の雌でpHのアルカリ側への変動がみられた。アルカリ尿は一般的には代謝性および呼吸性アルカローシス、腎不全や腎盂腎炎による腎臓のH⁺ 排泄障害でみられることが知られている²⁾。しかし、今回の変動は、当研究所の背景データの範囲内（補足資料2）にあり、かつ、腎障害を示唆する病理変化は認められていないことから、偶発的な偏りによるものと判断した。

以上のように、本試験ではすべての検査項目において、被験物質投与に起因する毒性変化は認められなかった。従って、2-ヒドロキシ-4-(オチルオキシ)ベンゾフェノンの無影響量は雌雄ともに1000mg/kg 以上と推定した。

参考文献

- 1) 化学工業日報社, “12093 の化学商品”, 化学工業日報社, 東京, 1993, pp. 938-941.
- 2) 谷本 義文, “実験動物の血液・尿生化学, 動物尿の性状とその検査意義”, ソフトサイエンス社, 東京, 1988, pp. 119-134.

図および群別表

BODY WEIGHT (G)

STUDY NO.: 4L427CEO

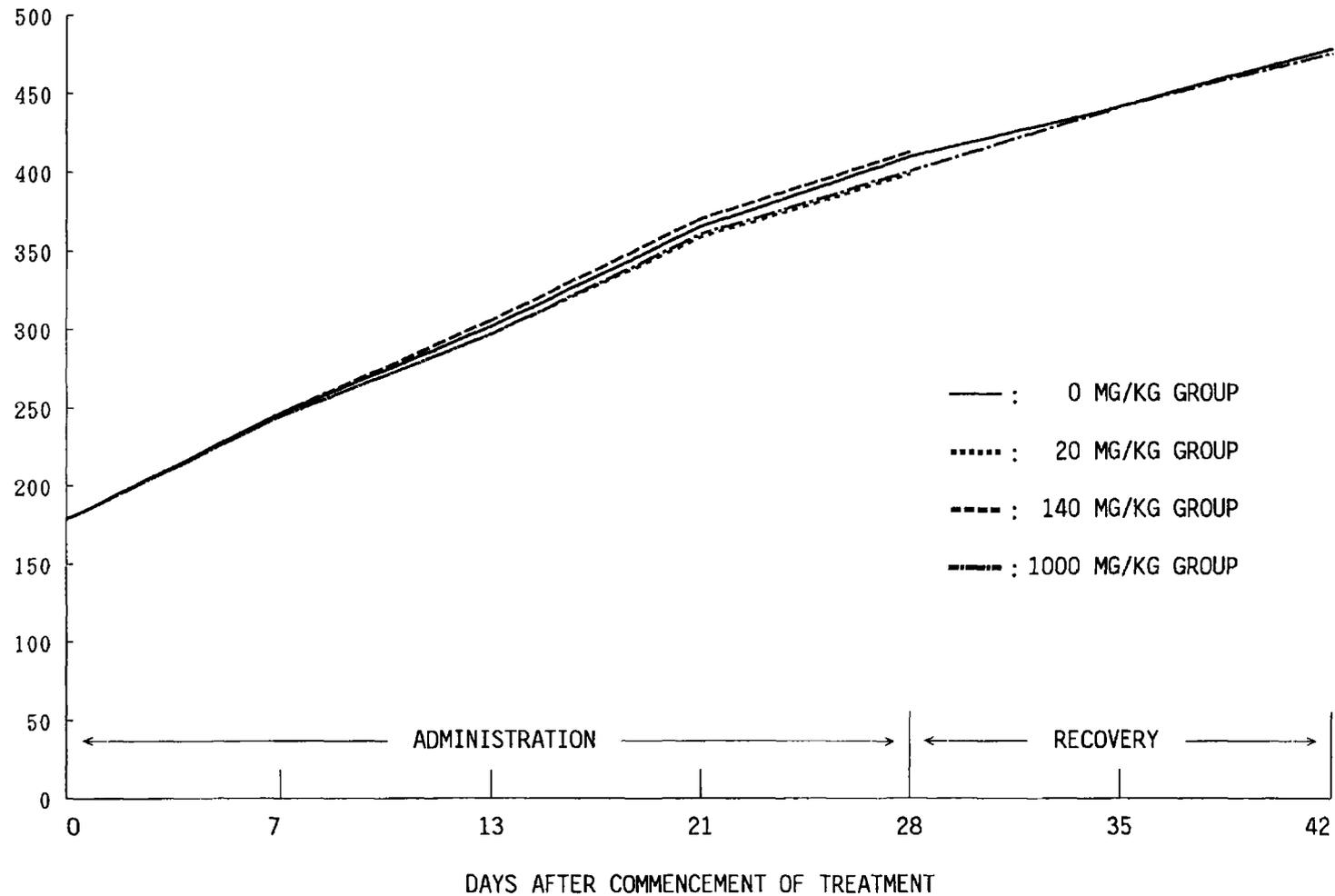


FIG. 1 - M BODY WEIGHT CHANGES IN RATS TREATED ORALLY WITH HOB FOR 28 DAYS. [MALE]

BODY WEIGHT (G)

STUDY NO.:4L427CE0

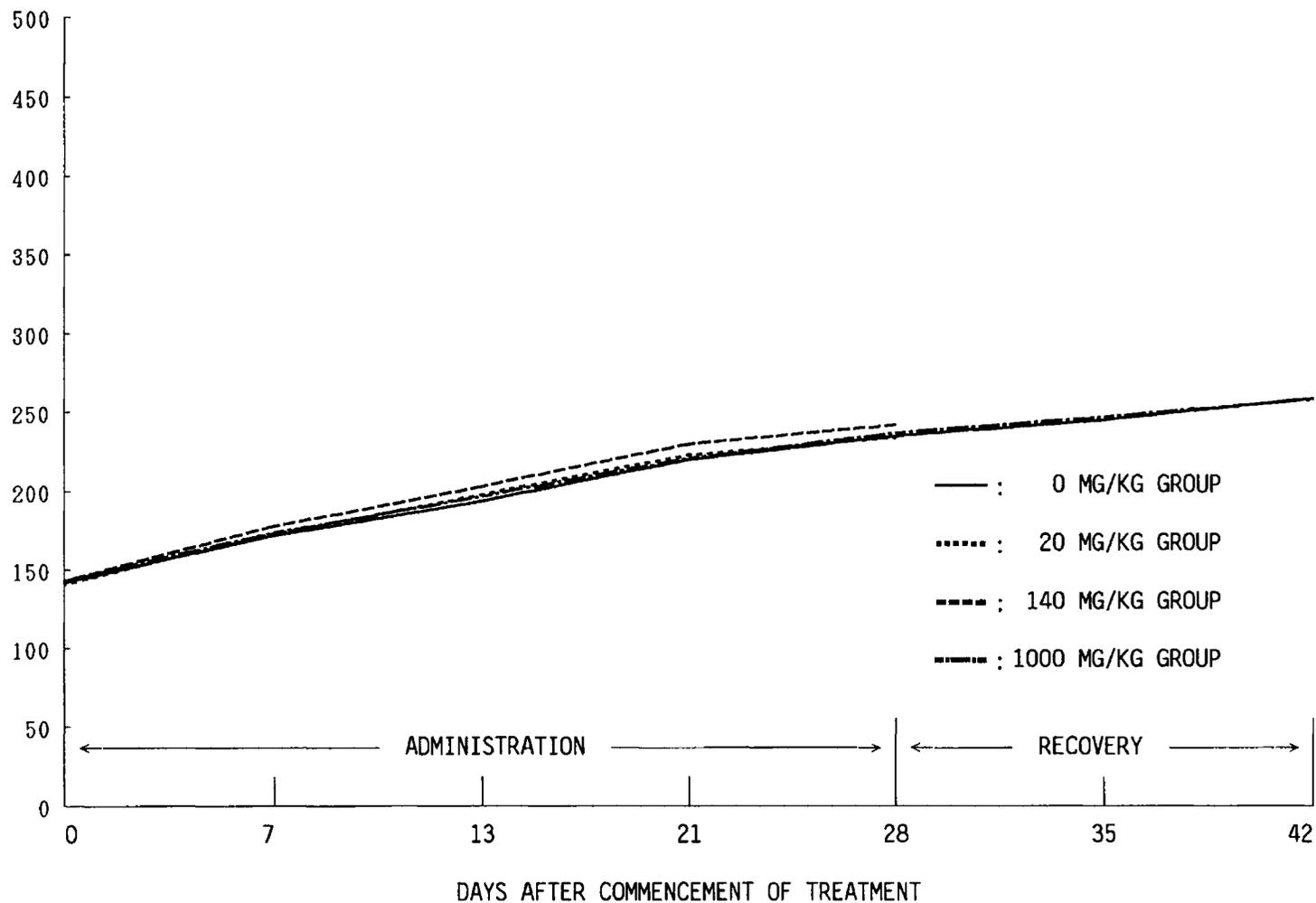


FIG. 1 - F BODY WEIGHT CHANGES IN RATS TREATED ORALLY WITH HOB FOR 28 DAYS. [FEMALE]

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

STUDY NO. 4L427CEO

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	12
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	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	6
140	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	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	6
1000	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	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	12

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

STUDY NO. 4L427CEO

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
20	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6														
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6														
140	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6														
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6														
1000	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

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

STUDY NO. 4L427CEO

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	12
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	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	6
140	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	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	6
1000	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	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	12

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

STUDY NO. 4L427CEO

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
20	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6														
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6														
140	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6														
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6														
1000	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

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

STUDY NO. 4L427CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT							
	0	7	13	21	28/ 0	35/ 7	42/14	
0	MEAN	179.	247.	302.	366.	410.	442.	479.
	S.D.	7.9	13.7	19.2	27.4	34.0	20.0	21.1
	N	12	12	12	12	12	6	6
20	MEAN	179.	245.	297.	359.	399.		
	S.D.	5.9	9.0	11.5	17.8	21.9		
	N	6	6	6	6	6		
140	MEAN	179.	247.	306.	371.	413.		
	S.D.	6.5	10.0	16.6	24.6	34.2		
	N	6	6	6	6	6		
1000	MEAN	179.	245.	297.	361.	401.	442.	476.
	S.D.	7.4	8.6	10.4	15.8	19.1	19.8	24.3
	N	12	12	12	12	12	6	6

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

STUDY NO. 4L427CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT							
	0	7	13	21	28/ 0	35/ 7	42/14	
0	MEAN	142.	172.	194.	220.	235.	245.	259.
	S.D.	7.8	6.7	13.0	14.3	14.8	15.0	10.6
	N	12	12	12	12	12	6	6
20	MEAN	141.	173.	198.	223.	234.		
	S.D.	7.5	8.3	9.4	9.6	14.3		
	N	6	6	6	6	6		
140	MEAN	143.	178.	203.	230.	242.		
	S.D.	6.1	7.6	8.2	9.8	10.8		
	N	6	6	6	6	6		
1000	MEAN	143.	174.	197.	221.	237.	247.	258.
	S.D.	6.0	8.1	11.7	15.3	18.7	18.6	14.7
	N	12	12	12	12	12	6	6

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

STUDY NO. 4L427CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
	7	13	21	26	35/ 7	40/12	
0	MEAN	23.3	26.3	28.6	28.9	28.7	29.1
	S.D.	1.61	2.36	2.59	2.67	1.49	0.82
	N	6	6	6	6	3	3
20	MEAN	23.0	25.3	27.7	27.2		
	S.D.	0.79	1.00	1.28	1.66		
	N	3	3	3	3		
140	MEAN	23.8	26.7	28.2	28.3		
	S.D.	1.12	1.64	2.01	2.22		
	N	3	3	3	3		
1000	MEAN	23.4	25.5	27.4	27.3	27.5	27.8
	S.D.	0.64	0.88	1.01	0.88	1.16	1.68
	N	6	6	6	6	3	3

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

STUDY NO. 4L427CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
	7	13	21	26	35/ 7	40/12	
0	MEAN	16.7	17.2	18.5	19.2	18.8	19.7
	S.D.	1.69	1.11	0.91	1.48	1.39	0.67
	N	6	6	6	6	3	3
20	MEAN	16.4	17.9	18.9	19.2		
	S.D.	0.85	1.97	1.59	1.74		
	N	3	3	3	3		
140	MEAN	16.6	17.7	18.2	18.7		
	S.D.	0.44	1.23	1.01	1.00		
	N	3	3	3	3		
1000	MEAN	16.6	17.4	18.4	18.8	18.8	18.6
	S.D.	0.79	1.56	1.38	1.69	1.26	1.03
	N	6	6	6	6	3	3

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

STUDY NO. 4L427CEO

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 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	743.	43.6	15.0	36.	58.8	20.2	34.3	114.2	13.6	17.7
	S.D.	21.9	0.64	0.21	3.6	1.61	0.51	0.18	13.61	0.21	1.14
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	720.	43.1	14.6	33.	60.0	20.3	33.9*	106.9	13.5	17.4
	S.D.	40.9	1.74	0.57	3.2	1.87	0.67	0.14	8.42	0.37	0.95
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	753.	44.6	15.2	31.	59.2	20.2	34.1	103.8	13.5	16.6
	S.D.	19.0	0.83	0.25	2.3	1.08	0.34	0.29	6.81	0.36	1.30
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	739.	44.3	15.1	32.	60.0	20.5	34.2	117.6	13.5	18.2
	S.D.	23.2	1.67	0.50	2.9	2.09	0.73	0.27	15.41	0.35	0.75
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 4L427CEO

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 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	703.	41.7	14.5	27.	59.3	20.6	34.7	99.8	13.8	14.6
	S.D.	26.1	1.20	0.45	4.1	1.10	0.32	0.18	9.57	0.45	1.20
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	727.	42.1	14.5	28.	57.9	20.0	34.5	92.1	13.6	15.3
	S.D.	29.2	1.05	0.32	1.5	1.41	0.54	0.28	10.67	0.51	0.74
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	727.	43.0	14.8	22.	59.2	20.4	34.4	99.5	13.4	15.2
	S.D.	29.3	1.45	0.34	3.9	1.35	0.48	0.58	9.38	0.78	1.36
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	737.	42.5	14.7	23.	57.7	20.0	34.6	102.0	14.1	15.5
	S.D.	24.6	0.92	0.24	4.0	1.87	0.55	0.27	6.27	0.45	1.70
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 4L427CEO

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 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	779.	43.4	14.9	29.	55.7	19.1	34.3	103.9	13.2	18.3
	S.D.	23.1	1.33	0.41	2.9	2.22	0.73	0.14	14.43	0.28	1.16
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	770.	43.9	15.1	29.	57.1	19.7	34.5	108.2	13.2	17.0
	S.D.	41.1	1.25	0.60	1.6	2.22	0.81	0.50	13.03	0.27	1.54
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 4L427CE0

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 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	724.	40.8	14.1	26.	56.4	19.5	34.6	95.1	14.1	15.2
	S.D.	34.3	1.19	0.55	5.2	1.81	0.68	0.34	8.26	0.70	0.98
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	740.	41.1	14.2	25.	55.5	19.1	34.5	101.1	14.0	14.5
	S.D.	9.1	1.08	0.31	4.7	1.28	0.29	0.42	8.16	0.71	0.68
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 4L427CE0

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^6/L$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN	121.	88.	8.	1.	1.	0. ^{\$}	4.
	S.D.	24.4	5.7	3.4	0.5	0.5	0.0	2.7
	N	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	120.	84.	11.	1.	1.	0.	5.
	S.D.	33.0	3.0	3.5	0.5	0.5	0.0	3.7
	N	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	140.	91.	5.	0.	0.	0.	4.
	S.D.	26.9	6.2	4.0	0.8	0.8	0.0	2.6
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	143.	88.	7.	0.	1.	0.	5.
	S.D.	35.9	4.9	4.0	0.4	0.8	0.0	1.0
	N	6	6	6	6	6	6	6

^{\$} / STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^6/L$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN	102.	90.	6.	0.	1.	0.	4.
	S.D.	24.0	4.1	2.3	0.5	0.8	0.0	2.4
	N	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	89.	88.	6.	0.	2.	0.	4.
	S.D.	36.1	3.9	2.4	0.5	1.5	0.0	2.6
	N	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	99.	90.	6.	1.	1.	0.	3.
	S.D.	19.2	3.8	4.1	0.5	1.0	0.0	1.9
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	97.	89.	6.	0.	0.	0.	5.
	S.D.	22.9	3.9	2.5	0.4	0.5	0.0	2.5
	N	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG	WBC COUNT ($\times 10^6/L$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)						
		LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES	
0	MEAN	102.	86.	9.	0.	1.	0.	4.
	S.D.	23.6	4.9	3.7	0.5	0.8	0.0	1.4
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	105.	85.	8.	0.	1.	0.	6.
	S.D.	14.9	4.1	2.2	0.5	0.5	0.0	3.5
	N	6	6	6	6	6	6	6

\$ / STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG	WBC COUNT ($\times 10^3/L$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)						
		LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES	
0	MEAN	72.	85.	12.	1.	1.	0.	2.
	S.D.	23.3	5.6	5.2	0.5	0.8	0.0	1.0
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	80.	84.	9.	0.	1.	0.	6.*
	S.D.	23.1	5.2	3.2	0.4	1.1	0.0	6.2
	N	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	87.	27.	0.	566.	15.2	0.5	147.	69.	210.	6.83	3.75	1.23
	S.D.	17.3	4.2	0.0	189.7	3.33	0.05	9.4	8.5	55.0	0.360	0.072	0.099
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	85.	31.	0.	577.	16.5	0.5	149.	68.	172.	6.59	3.65	1.25
	S.D.	14.6	5.7	0.0	90.0	1.49	0.04	12.9	9.3	64.0	0.231	0.063	0.083
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	95.	28.	0.	642.	16.4	0.5	151.	64.	187.	6.70	3.80	1.31
	S.D.	26.4	4.2	0.0	97.8	2.16	0.05	4.6	5.6	72.6	0.150	0.037	0.055
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	82.	29.	0.	533.	16.8	0.5	143.	74.	173.	6.78	3.78	1.27
	S.D.	14.6	4.8	0.0	97.8	2.16	0.00	9.5	9.6	45.0	0.271	0.091	0.076
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$ / STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.7	9.5	142.	4.9	98.
	S.D.	0.26	0.28	0.8	0.18	1.4
	N	6	6	6	6	6
20	MEAN	9.6	9.9	143.	4.7	99.
	S.D.	0.16	0.15	0.9	0.13	2.1
	N	6	6	6	6	6
140	MEAN	9.8	9.3	143.	4.7	99.
	S.D.	0.12	0.55	1.5	0.20	1.2
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.8	9.4	143.	4.6	99.
	S.D.	0.23	0.54	1.5	0.18	1.0
	N	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	78.	24.	0.	322.	15.2	0.5	144.	69.	69.	6.77	3.96	1.41
	S.D.	7.1	2.3	0.0	65.3	3.29	0.05	7.0	5.0	30.9	0.250	0.113	0.066
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	90.	24.	0.	296.	14.1	0.6	146.	77.	61.	6.80	3.94	1.38
	S.D.	21.6	3.6	0.4	41.2	1.96	0.05	5.3	13.7	14.6	0.333	0.186	0.055
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	82.	20.	0.	280.	14.1	0.6	143.	78.	60.	6.75	3.95	1.42
	S.D.	16.7	1.2	0.0	71.9	1.85	0.05	7.6	8.2	15.3	0.221	0.081	0.109
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	83.	27.	0.	399.	16.8	0.6	139.	70.	87.	6.84	3.99	1.41
	S.D.	9.9	8.0	0.0	88.9	2.51	0.08	11.1	10.7	61.6	0.354	0.142	0.065
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.4	8.6	143.	4.2	101.
	S.D.	0.17	0.37	1.0	0.19	1.4
	N	6	6	6	6	6
20	MEAN	9.2	7.9	143.	4.2	102.
	S.D.	0.20	0.39	0.5	0.08	1.0
	N	6	6	6	6	6
140	MEAN	9.4	8.5	142.	4.4	101.
	S.D.	0.15	0.48	0.8	0.18	1.4
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.5	8.7	143.	4.2	101.
	S.D.	0.20	0.73	0.4	0.12	1.2
	N	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	95.	25.	0.	556.	20.8	0.5	160.	67.	195.	6.79	3.63	1.15
	S.D.	17.3	4.2	0.0	94.8	2.82	0.04	10.0	12.5	54.2	0.258	0.118	0.046
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	89.	23.	0.	520.	20.2	0.5	153.	73.	181.	6.81	3.63	1.15
	S.D.	22.3	3.4	0.0	71.7	1.46	0.05	7.5	7.4	71.1	0.364	0.093	0.077
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$ / STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.4	7.4	143.	4.4	100.
	S.D.	0.13	0.38	0.9	0.15	1.2
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.4	7.3	143.	4.6	101.
	S.D.	0.23	0.59	1.2	0.10	1.4
	N	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	89.	26.	0. ^{\$}	362.	21.2	0.6	161.	71.	77.	6.89	3.86	1.28
	S.D.	9.3	5.2	0.0	68.6	2.38	0.04	15.8	10.3	34.1	0.181	0.056	0.086
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	86.	23.	0.	296.	15.8 ^{**}	0.6	158.	76.	75.	7.11	3.85	1.19
	S.D.	15.8	3.1	0.0	58.4	1.54	0.00	7.3	15.4	10.5	0.262	0.142	0.112
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.1	6.3	142.	3.9	102.
	S.D.	0.20	0.98	0.8	0.28	1.8
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.2	6.6	142.	3.9	102.
	S.D.	0.20	0.58	0.9	0.12	0.9
	N	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH				PROTEIN (MG/DL)				GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)				BILIRUBIN			OCCULT BLOOD				UROBILINOGEN (EU/DL)									
		7.5	8.0	8.5	9.0	-	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	6	4	2	0	0	3	9	0	12	0	0	0	0	0	6	5	1	0	12	0	0	0	10	0	1	1	0	9	3	0	0	0
20	6	0	2	2	2	0	0	1	2	3	6	0	0	0	\$	0	1	5	0	0	4	2	0	0	5	1	0	0	0	4	2	0	0	0
140	6	1	1	4	0	0	0	1	5	0	6	0	0	0	\$	0	1	5	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0
1000	12	0	3	9	0	0	0	2	6	4	12	0	0	0	\$	0	4	8	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	8	4	0	0	0

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

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH						PROTEIN (MG/DL)				GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)				BILIRUBIN			OCCULT BLOOD			UROBILINOGEN (EU/DL)										
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	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	2	1	0	3	6	0	0	4	4	3	1	10	2	0	0	0	4	8	0	0	0	11	1	0	0	12	0	0	0	0	7	5	0	0	0
20	6	0	0	1	0	4	1	1	1	2	1	1	6	0	0	0	0	1	5	0	0	0	6	0	0	0	5	0	1	0	0	3	3	0	0	0
140	6	1	0	1	0	3	1	3	0	2	0	1	6	0	0	0	0	2	3	1	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0
1000	12	0	0	0	4	5	3*	2	2	4	4	0	11	1	0	0	0	7	5	0	0	0	12	0	0	0	10	0	2	0	0	7	5	0	0	0

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

TABLE 7 - C2 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : HOB
 SEX : FEMALE
 1 WEEKS AFTER CESSATION OF TREATMENT

STUDY NO. 4L427CE0

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH				PROTEIN (MG/DL)				GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)				BILIRUBIN			OCCULT BLOOD			UROBILINOGEN (EU/DL)										
		7.0	7.5	8.0	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	2	1	2	0	0	5	1	0	6	0	0	0	0	1	5	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	1	5	0	0	0
1000	6	0	2	3	1	1	1	2	2	0	6	0	0	0	\$	2	4	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	\$	2	4	0	0	0

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

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

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.055	11.9	1.21	3.05	1.48
	S.D.	0.0106	3.05	0.232	0.446	0.188
	N	12	12	12	12	12
20	MEAN	1.052	15.3	1.41	3.14	1.61
	S.D.	0.0203	9.33	0.350	0.586	0.349
	N	6	6	6	6	6
140	MEAN	1.047	13.4	0.84	2.24	1.00
	S.D.	0.0268	5.56	0.441	0.925	0.510
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	1.045	14.9	1.06	2.63	1.35
	S.D.	0.0186	8.26	0.310	0.728	0.421
	N	12	12	12	12	12

TABLE 8 - C2 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : HOB
 SEX : FEMALE
 1 WEEKS AFTER CESSATION OF TREATMENT

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.067	10.8	1.00	3.01	1.30
	S.D.	0.0156	3.85	0.265	0.294	0.234
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	1.059	10.7	0.90	2.54*	1.16
	S.D.	0.0262	4.14	0.145	0.406	0.185
	N	6	6	6	6	6

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

TABLE 9 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : HOB
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	TESTES (G)
0	MEAN	418.	2.08	712.	16.71	2.84	62.1	0.87	3.18
	S.D.	44.1	0.072	108.0	2.869	0.267	14.38	0.079	0.185
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	398.	2.09	618.	15.10	2.71	55.8	0.80	3.02
	S.D.	21.4	0.056	91.4	1.309	0.185	12.32	0.086	0.229
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	412.	2.09	691.	16.15	2.94	54.4	0.82	3.19
	S.D.	33.5	0.096	73.4	1.756	0.196	4.52	0.086	0.357
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	398.	2.01	698.	15.92	2.81	53.0	0.80	2.73
	S.D.	20.8	0.059	99.9	1.752	0.150	7.27	0.138	0.911
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 9 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : HOB
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L427CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	OVARIES (MG)
0	MEAN	241.	1.89	494.	8.70	1.62	76.3	0.56	97.9
	S.D.	14.8	0.049	97.5	0.626	0.063	2.58	0.070	14.11
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	234.	1.92	546.	8.39	1.65	72.5	0.57	102.9
	S.D.	13.9	0.050	147.1	0.720	0.137	14.17	0.099	11.55
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	243.	1.91	557.	8.34	1.61	63.3	0.53	100.2
	S.D.	10.5	0.086	91.6	0.353	0.149	5.59	0.071	19.82
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	246.	1.84	589.	8.59	1.70	71.6	0.52	90.6
	S.D.	18.8	0.087	131.9	0.787	0.088	9.33	0.048	11.17
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 9 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : HOB
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	TESTES (G)
0	MEAN	479.	2.13	577.	19.33	3.09	56.7	0.91	3.32
	S.D.	21.3	0.123	152.6	0.823	0.243	5.82	0.122	0.336
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	475.	2.17	642.	18.03	3.05	57.7	0.90	3.26
	S.D.	25.0	0.031	125.3	2.196	0.315	6.70	0.039	0.224
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 9 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : HOB
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	OVARIES (MG)
0	MEAN	258.	1.95	488.	9.07	1.68	64.4	0.54	100.9
	S.D.	10.6	0.045	89.8	0.620	0.089	2.59	0.034	10.08
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	258.	1.94	437.	9.12	1.62	62.4	0.59	91.9
	S.D.	14.6	0.043	94.9	0.560	0.111	5.18	0.090	6.06
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 10 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : HOB
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN	TESTES
0	MEAN	418.	0.50	171.	3.98	0.68	14.8	0.21	0.77
	S.D.	44.1	0.049	27.5	0.279	0.011	2.47	0.019	0.076
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	398.	0.53	155.	3.80	0.68	14.0	0.20	0.76
	S.D.	21.4	0.037	17.9	0.231	0.037	2.78	0.016	0.072
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	412.	0.51	169.	3.92	0.72	13.2	0.20	0.78
	S.D.	33.5	0.046	25.0	0.266	0.024	1.23	0.032	0.121
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	398.	0.51	176.	3.99	0.71	13.4	0.20	0.69
	S.D.	20.8	0.024	24.2	0.260	0.056	2.33	0.033	0.233
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 10 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : HOB
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	241.	0.79	205.	3.61	0.67	31.8	0.23	40.6
	S.D.	14.8	0.059	42.2	0.125	0.036	1.40	0.025	5.05
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	234.	0.82	232.	3.58	0.71	30.9	0.24	43.9
	S.D.	13.9	0.042	53.7	0.128	0.030	4.75	0.036	3.17
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	243.	0.79	231.	3.44	0.67	26.2*	0.22	41.6
	S.D.	10.5	0.035	43.5	0.086	0.085	2.99	0.028	9.71
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	246.	0.75	240.	3.48	0.69	29.0	0.21	37.0
	S.D.	18.8	0.042	52.9	0.151	0.030	2.43	0.019	6.03
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 10 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : HOB
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN	TESTES
0	MEAN	479.	0.45	120.	4.04	0.65	11.9	0.19	0.69
	S.D.	21.3	0.024	26.4	0.128	0.039	1.30	0.021	0.066
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	475.	0.46	136.	3.78	0.64	12.2	0.19	0.69
	S.D.	25.0	0.026	28.5	0.276	0.033	1.45	0.013	0.066
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 10 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : HOB
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L427CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	258.	0.76	189.	3.52	0.65	25.0	0.21	39.1
	S.D.	10.6	0.046	29.5	0.193	0.048	1.37	0.008	3.21
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	258.	0.76	170.	3.54	0.63	24.4	0.23	35.7*
	S.D.	14.6	0.039	34.9	0.065	0.023	3.14	0.041	1.85
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 11
INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : HOB

STUDY NO. 4L427CEO

Period :		4 Week								Recovery			
Sex :		Male				Female				Male		Female	
Organ	Dose level(mg/kg) :	0	20	140	1000	0	20	140	1000	0	1000	0	1000
Findings	Number of animals :	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Kidney													
	Discoloration	2	1	2	3	0	0	0	0	1	0	0	0
	Cyst	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Adrenal													
	Enlargement	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Testis													
	Small	0	0	0	1					0	0		
Lung													
	Hemorrhagic dot	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Thymus													
	Hemorrhage	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

TABLE 12
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : HOB

STUDY NO. 4L427CEO

Period :		4 Week								Recovery			
Sex :		Male				Female				Male		Female	
Organ Findings	Dose level(mg/kg) :	0	20	140	1000	0	20	140	1000	0	1000	0	1000
	Number of animals :	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Liver													
Microgranuloma	(+)	3	*	*	2	3	*	*	4	*	*	*	*
Kidney													
Basophilic change of the tubular epithelium	(+)	2	1/1#	1/2#	2	1	*	*	2	0/1#	*	*	*
Cystic dilatation of the renal tubule	(+)	1	0/1#	1/2#	2	2	*	*	2	0/1#	*	*	*
Infiltration of mononuclear cell	(+)	1	0/1#	2/2#	0	0	*	*	0	0/1#	*	*	*
Heart	ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*	
Spleen	ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*	
Adrenal	ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*	
Testis													
Hypoplasia	(+)	*	*	*	1/1#					*	*		
Lung													
Hemorrhage	(+)	*	*	*	*	*	*	*	*	1/1#	*	*	*
Thymus													
Hemorrhage	(++)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1/1#	*	*

ND , No abnormalities were detected; * , Not examined; # , Number of animals with lesion / number of animals examined.
+ , Slight; ++ , Moderate.