

厚生省生活衛生局 殿

試験報告書

3-フェノキシトルエ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 : 5L552)

株式会社三菱化学安全科学研究所

目次

要約	9
緒言	10
材料および方法	11
1. 被験物質	11
2. 試験動物	11
3. 動物飼育	11
4. 投与	12
5. 群構成	13
6. 観察・測定項目	13
6.1 一般状態	13
6.2 体重	13
6.3 摂餌量	13
6.4 摂水量	14
6.5 血液学検査	14
6.6 血液生化学検査	14
6.7 尿検査	15
6.8 病理学的検査	16
7. 統計学的解析	16
結果	18
1. 一般状態	18
2. 体重	18
3. 摂餌量	18
4. 摂水量	18
5. 血液学検査	18
6. 血液生化学検査	19
7. 尿検査	19
8. 器官重量	20

(試験番号 : 5L552)

9. 剖検所見	20
10. 病理組織所見	20
考察および結論	21
参考文献	23
添付資料	24

図および群別表

要 約

3-フェノキシトルエンを 0, 4, 20, 100 および 500 mg/kg の用量で雌雄の SD 系ラットに 28 日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

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

体重は、いずれの投与群も対照群と同様の推移を示した。

摂餌量の低値が 500 mg/kg の雌、摂水量の高値が 500 mg/kg の雌雄で認められた。これらの変化は、回復期間中には認められなかった。

血液学検査で、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が 500 mg/kg 群の雄、血小板数の低値が 100 および 500 mg/kg 群の雌で認められた。これらの変化は、回復期間中には認められなかった。

血液生化学検査で、アルブミンおよび A/G 比の高値が 500 mg/kg 群の雌雄、総コレステロール、トリグリセライド、無機リンの低値が 500 mg/kg 群の雄、アルカリリフォスファターゼおよび尿素窒素の高値、グルコースの低値が 500 mg/kg 群の雌で認められた。これらの変化は、回復期間中には認められなかった。

尿検査で、統計学的に有意ではないが明らかな尿量の増加が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間中も 500 mg/kg 群の雌で尿量の増加が継続して認められたが、その程度は軽減した。

病理学的検査で、肝臓の絶対重量および相対重量の増加と小葉中心性の肝細胞の肥大が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間終了時には、肝臓の相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌で継続してみられたが、その程度は軽減していた。

以上、摂水量の高値、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮、総コレステロールとトリグリセライドの低値、アルブミンと A/G 比の高値、無機リンの低値、肝臓の重量の高値、腫大、小葉中心性の肝細胞肥大と、統計学的には有意ではないが尿量の増加傾向が

(試験番号 : 5L552)

500 mg/kg 群の雄で、血小板数の低値が 100 mg/kg 群の雌で認められたことから、3-フェノキシトルエンの無影響量 (NOEL) は、雄が 100 mg/kg、雌が 20 mg/kg と結論した。

(試験番号 : 5L552)

緒 言

3-フェノキシトルエンは、農薬の原料や感圧複写紙用溶剤として用いられている²⁾。

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3-フェノキシトルエ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。

材料および方法

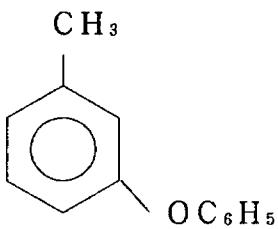
1. 被験物質

から購入した 3-フェノキシトルエン（略称：3-PT, CAS No. 3586-14-9, ロット番号： 純度 99.0%）を冷蔵、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、分子量および不純物を有する水に不溶の無色透明液体である。

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

化学名： 3-フェノキシトルエン [別名：フェニル *m*-トリルエーテル]

構造式：



分子量： 184.24

不純物： 水分 0.02%

2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)から 1995 年 11 月 22 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、8 日間検疫・馴化し、健康状態が良好なことを確認した後、投与開始前日に体重別層化無作為抽出法によって各群の体重がほぼ均一となるように群分けした。投与開始時の週齢は 5 週齢、体重範囲は雄が 167~198 g、雌が 132~163 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、性別、用量、投与期間、系統および動物種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 μm 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 3 日に 1000 mg/kg 群の雌雄各 1 例が死亡し， 剖検で胃に出血が認められた。500 および 1000 mg/kg 群の雌雄では投与後に流涎が， 1000 mg/kg 群の雌雄で自発運動量の減少が認められた。また， 500 mg/kg 群の雌と 1000 mg/kg 群の雌雄で体重増加抑制が， 500 および 1000 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対重量および相対重量の増加あるいは増加傾向が認められた。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た 500 mg/kg とし， 以下公比 5 で 100, 20, 4 mg/kg の計 4 用量群を設定した。また， 溶媒（0.1% Tween 80 水溶液）のみを投与する対照群を設けた。投与液量は 10 mL/kg とし， 至近日に測定した体重に基づいて算出した。

被験物質を 0.1% Tween 80 水溶液（東京化成工業(株)， ロット番号：AU02）に乳化

して投与液を作製した。投与液の調製は週1回おこない、供試するまで冷蔵・暗所で保存した。投与液中の被験物質の均一性と冷蔵保存条件下での8日間の安定性は、投与開始前に0.4 mg/mLから50 mg/mLの範囲内で確認した。また、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-ニトロフェニル酸基質法(GSCC 改良法)
(4) γ-GTP	γ-グルタル・p-ニトロニトリド基質法(SSCC 改良法)
(5) 尿素窒素	酵素-UV法(Urease-GLDH 法)
(6) グルコース	酵素-UV法(GK-G6PDH 法)
(7) 総コレステロール	酵素法(CES-CO-POD 法)
(8) トリグリセライド	酵素法(LPL-GK-G3PO-POD 法)
(9) クレアチニン	Jaffé 法
(10) 総蛋白	Biuret 法
(11) アルブミン	BCG 法
(12) A/G 比	(10)および(11)より算出
(13) カルシウム	O-CPC 法
(14) 無機リン	UV 法
(15) ナトリウム	イオン選択電極法
(16) カリウム	イオン選択電極法
(17) クロール	イオン選択電極法

測定機器 (1)～(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。また、摂水量の増加が 500 mg/kg 群の雌雄で認められたため (8)～(12) 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) 尿量	メスシリンダーで測定
(9) 比重	屈折法
(10) ナトリウム (Na)	炎光光度法
(11) カリウム (K)	炎光光度法
(12) 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))
 (9) : 尿比重計 (ユリコン-S、アタゴ社)
 (10), (11) : 全自動炎光光度計 (FLAME-30C/AD-3、(株)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))

6.8 病理学的検査

1) 器官重量

全例の下記の器官重量を電子上皿天秤 (ED-H60, (株)島津製作所) を用いて測定した。

また、解剖日の体重に基づいて相対重量（対体重比）を算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巣または卵巣

2) 病理解剖検査

全例を採血後、腹大動脈を切断・放血し、安樂死させた後剖検した。

3) 病理組織学的検査

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

脳、下垂体、眼球およびハーダー腺、胸腺、肺、胃、甲状腺および上皮小体、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣または卵巣、骨髓（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ソ・エオジン (H.E.) 染色標本を作製し、鏡検した。さらに、500 mg/kg 群の雌で血小板数の減少が認められたため、対照群と 500 mg/kg 群の雌全例の骨髓（大腿骨）を検査した。

心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎

検査の結果、500 mg/kg 群の雌雄の肝臓に変化がみられたため、4, 20 および 100 mg/kg 群と回復試験動物の全群の肝臓を検査した。

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 Dunnett 型（各群の例数が等しい場合）または Scheffé 型（各群の例数に差がある場合）の順位和検定を行った。計数データの検定は、Armitage の χ^2 検定で行った。検定方法と検定項目は次のとおりである。

(試験番号：5L552)

- (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），病理組織所見

結果

1. 一般状態 (Table 1)

投与期間中、投与後の流涎が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。投与後の流涎は、100 mg/kg 群の雄で投与開始後 8 日以降、雌で投与開始後 12 日以降、500 mg/kg 群の雄で投与開始後 5 日以降、雌で投与開始後 1 日以降に発現した。また、投与前の流涎が 500 mg/kg 群の雌 2 例で投与開始後 25 日に認められた。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。回復期間中には、これらの症状は認められなかった。

2. 体重 (Figure 1, Table 2)

全試験期間を通じて、いずれの投与群も対照群と同様の体重の推移を示した。

3. 摂餌量 (Table 3)

摂餌量の低値が投与開始後 0 週および 3 週に 500 mg/kg 群の雌で認められた。回復期間中には、本変化は認められなかった。

4. 摂水量 (Table 4)

摂水量の高値が 500 mg/kg 群の雄で投与開始後 3 週、雌で投与開始後 1 ~ 3 週に認められた。回復期間中には、本変化は認められなかった。

5. 血液学検査 (Table 5, 6)

投与期間終了時の検査で、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の短縮が 500 mg/kg 群の雄、血小板数の低値が 100 および 500 mg/kg 群の雌で認められた。回復期間終了時の検査では、これらの変化は認められなかった。

投与期間終了時の検査で、血小板数の低値が 20 mg/kg 群の雄、プロトロンビン時間 (PT) の延長が 100 mg/kg 群の雌で認められたが、いずれも 500 mg/kg 群で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。また、回復期間終了時の検査で、網状赤血球数の高値が 500 mg/kg 群の雌で認められたが、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。

6. 血液生化学検査 (Table 7)

投与期間終了時の検査で、アルブミンおよび A/G 比の高値が 500 mg/kg 群の雌雄、総コレステロール、トリグリセライドおよび無機リンの低値が 500 mg/kg 群の雄、アルカリフォスファターゼと尿素窒素の高値とグルコースの低値が 500 mg/kg 群の雌で認められた。回復期終了時の検査では、これらの変化は認められなかった。

投与期間終了時の検査で、クレアチニンの高値とカルシウムの低値が 500 mg/kg 群の雄で認められたが、極めて軽微な生理的変動内の変化であり、被験物質とは関連のない偶発的変化と判断した。また、総コレステロールの低値が 20 mg/kg 群の雄で認められたが、軽微な変化であることや 100 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。GOT の高値が 4 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。回復期間終了時の検査で無機リンの高値が 500 mg/kg 群の雌で認められたが、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。

7. 尿検査 (Table 8, 9)

投与期間中の検査で、統計学的には有意でないが明らかな尿量の増加が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間中の検査では、500 mg/kg 群の雌で尿量の増加傾向が継続してみられたが、その程度は軽減していた。

投与期間中の検査で、ケトン体の低値が 500 mg/kg 群の雄で認められたが、軽微な生理的変動内の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、蛋白の高値が 4 mg/kg 群の雄、ケトン体の高値が 4 および 20 mg/kg 群の雌で認められたが、いずれも 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。

8. 器官重量 (Table 10, 11)

投与期間終了時の検査で、肝臓の絶対重量および相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。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、胸腺の相対重量の低値が 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. 剖検所見 (Table 12)

投与期間終了時の検査で、肝臓の腫大が 500 mg/kg 群の雌雄各 5 例に認められた。回復期間終了時の検査では、本変化は認められなかった。

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ざれも被験物質に起因した変化ではないと判断した。

10. 病理組織所見 (Table 13)

投与期間終了時解剖動物の検査で、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大が 500 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。回復期間終了時解剖動物の検査では、本変化は認められなかった。なお、血小板の低値がみられたため検査した 500 mg/kg 群の雌の骨髄に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、その発現状況からいざれも被験物質に起因した変化ではないと判断した。

考察および結論

3-フェノキシトルエンを 0, 4, 20, 100, 500 mg/kg の用量で雌雄の SD 系ラットに 28 日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

一般症状として、投与後の流涎が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄、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、毒性学的意義がないと判断した。従って、投与前後の流涎は無影響量 (NOEL) の評価の対象からは除外した。

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

摂水量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、同群では統計学的には有意ではないが、明らかな尿量の増加が認められた。しかし、腎臓には器質傷害性の変化がみられないことから、被験物質の利尿作用が示唆された。これらの変化は、投与を中止することにより回復あるいは軽減した。

血液学検査で、血小板数の低値が 100 および 500 mg/kg 群の雌で認められたが、骨髓や脾臓に血小板の産生低下や破壊亢進を示唆する変化はみられず、その原因は不明であった。また、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が 500 mg/kg 群の雄で認められた。これらの変化は投与を中止することにより回復した。

血液生化学検査では、アルブミンおよび A/G 比の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。同群では肝肥大が伴われていることから、肝臓での蛋白合成が亢進したことによるものと思われる。総コレステロールおよびトリグリセライドの低値が 500 mg/kg 群の雄で認められ、被験物質の脂質代謝への影響が示唆された。また、500 mg/kg 群の雄で尿量の増加に伴うと思われる無機リンの低値が認められた。500 mg/kg 群の雌ではアルカリファスファターゼと尿素窒素の高値が認められたが、これらの変化に関連すると思われる肝臓あるいは腎臓の器質傷害性変化はみられなかった。さらに、500 mg/kg 群の雌では摂餌量の低下に伴うと思われるグルコースの低値が認められた。これらの変化はいずれも投与を中止することにより回復した。

(試験番号 : 5L552)

病理検査では、肝臓の重量増加、腫大および小葉中心性の肝細胞肥大が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。小葉中心性の肝細胞肥大は、薬物代謝酵素誘導に伴って発現することが良く知られており、生体の適応現象と考えられている¹¹。これらの変化は投与を中止することにより回復した。

以上、摂水量の高値、活性化部分トロンボプラスチン時間の単色、総コレステロールとトリグリセライドの低値、アルブミンと A/G 比の高値、無機リンの低値、肝臓の重量の高値、腫大、小葉中心性の肝細胞肥大と、統計学的には有意ではないが尿量の増加傾向が 500 mg/kg 群の雄で、血小板数の低値が 100 mg/kg 群の雌で認められたことから、3-フェノキシトルエンの無影響量(NOEL)は、雄が 100 mg/kg、雌が 20 mg/kg と結論した。

参考文献

- 1) Gopinath, C., Prentis, D. E. and Lewis, D. J. (1987): The liver. In: Gopinath, C., Prentis, D. E. and Lewis, D. J. eds., Atlas of Experimental Toxicological Pathology, Lancaster: MTP Press, 43-60.
- 2) 新化学インデックス (1994): 化学工業日報社

添付資料

1. 投与液の安定性および均一性の確認

0.4 および 50.0 mg/mL の投与液を用いて 8 日間の安定性を確認した。その結果を下表に示す。なお、調製日の分析では均一性も確認した。

設定濃度	分析日		単位 : mg/mL
	0 日 (調製日)	8 日	
0.4	0.392	0.385	
	0.379	0.380	
	0.395		
	MEAN	0.389	0.383 (98.5)
	S. D.	0.0085	
	C. V.	2.2%	
	49.3	50.1	
50.0	48.8	49.4	
	50.7		
	MEAN	49.6	49.8 (100.4)
	S. D.	0.98	
	C. V.	2.0%	

() 内は 0 日の値に対する %

2. 投与液の濃度確認

投与開始時に調製した投与液の濃度を確認した。その結果を下表に示す。

設定濃度	単位 : mg/mL			
	0.4	2.0	10.0	50.0
分析結果	0.384	1.99	10.0	50.5
	0.386	1.97	10.0	51.1
MEAN	0.385 (96.3)	1.98 (99.0)	10.0 (100)	50.8 (101.6)

() 内は設定値に対する %

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	器官重量(絶対重量)	37
Table 11	器官重量(相対重量)	41
Table 12	剖検所見	45
Table 13	病理組織所見	46

BODY WEIGHT (G)

5L552CEO

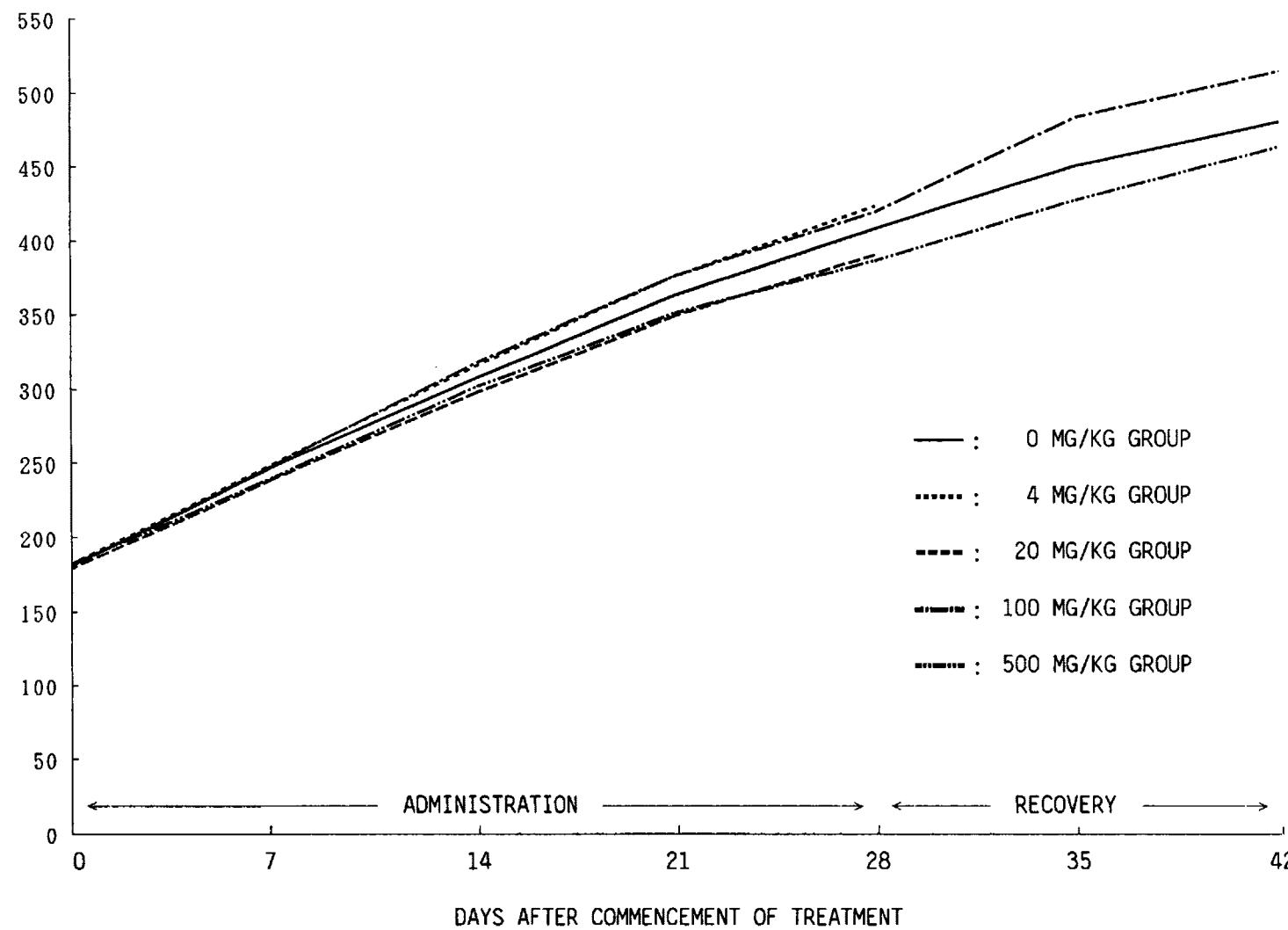


Figure 1 - M BODY WEIGHT [MALE]

BODY WEIGHT (G)

5L552CEO

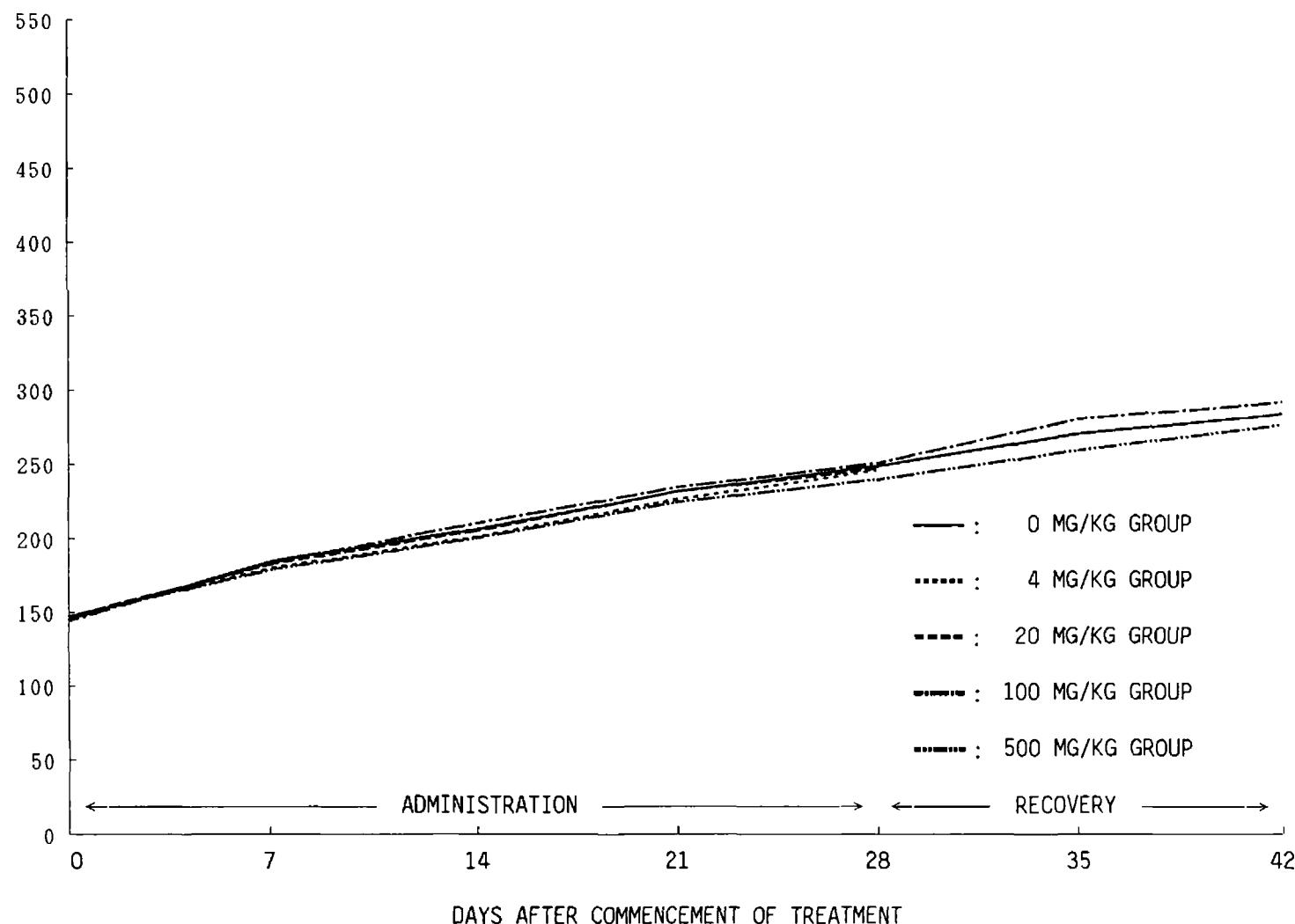


Figure 1 - F BODY WEIGHT [FEMALE]

TABLE 1 - M - 1
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L552CEO

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	11	11	12	11	10	12	10	11	12	12	9	9	10	11
	SALIVATION 1+ (A)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	2	0	2	1	0	0	3	3	2	1	
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	9	8	9	6	6	4	4	4	5	5	4	5	3	5	3	7	6
	SALIVATION 1+ (A)	0	0	0	0	0	3	4	3	6	6	8	8	8	7	7	8	7	9	7	9	5	6

(A) , AFTER ADMINISTRATION

1+ , SLIGHT; 2+ , MODERATE; 3+ , SEVERE

TABLE 1 - M - 2
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L552CEO

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	11	11	11	9	11	8	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	SALIVATION 1+ (A)	1	1	1	3	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	5	7	6	3	6	2	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	SALIVATION 1+ (A)	7	5	6	9	6	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

(A) , AFTER ADMINISTRATION

1+ , SLIGHT; 2+ , MODERATE; 3+ , SEVERE

TABLE 1 - F - 1
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L552CEO

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	10	9	9	9	11	
	SALIVATION 1+ (A)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	2	3	3	3	1
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	9	12	10	11	11	10	7	7	8	9	5	4	3	7	3	3	2	2	1	1	4	
	SALIVATION 1+ (A)	0	3	0	2	1	1	2	5	5	4	3	7	8	9	5	9	9	10	10	11	11	8	
	(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

(A) , AFTER ADMINISTRATION; (B) , BEFORE ADMINISTRATION
 1+ , SLIGHT; 2+ , MODERATE; 3+ , SEVERE

TABLE 1 - F - 2
 INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L552CEO

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	10	11	8	10	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	SALIVATION 1+ (A)	0	0	2	1	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	5	5	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	5	3	5	0	3	3	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	SALIVATION 1+ (A)	7	9	7	12	9	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(B)	0	0	0	2	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; 3+ , SEVERE

TABLE 2 - M - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L552CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	14	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	181.	248.	308.	363.	408.	450.	480.
	S.D.	7.3	10.6	14.4	23.2	31.1	40.8	49.4
	N	12	12	12	12	12	6	6
4	MEAN	182.	250.	316.	376.	423.		
	S.D.	9.1	16.7	26.1	36.2	44.7		
	N	6	6	6	6	6		
20	MEAN	179.	240.	298.	349.	390.		
	S.D.	6.9	13.9	23.5	28.1	33.2		
	N	6	6	6	6	6		
100	MEAN	181.	249.	318.	376.	419.	483.	514.
	S.D.	6.4	10.4	13.7	20.2	26.5	22.7	28.4
	N	12	12	12	12	12	6	6
500	MEAN	182.	241.	302.	351.	386.	427.	463.
	S.D.	8.4	17.2	26.1	34.8	43.9	62.0	71.6
	N	12	12	12	12	12	6	6

TABLE 2 - F - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L552CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSION OF TREATMENT						
		0	7	14	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	145.	185.	206.	231.	248.	270.	283.
	S.D.	8.5	11.4	14.8	19.3	22.2	21.4	18.9
	N	12	12	12	12	12	6	6
4	MEAN	147.	180.	201.	226.	245.		
	S.D.	7.3	13.4	14.7	19.8	21.0		
	N	6	6	6	6	6		
20	MEAN	147.	183.	205.	231.	246.		
	S.D.	7.8	12.4	10.5	14.0	13.4		
	N	6	6	6	6	6		
100	MEAN	144.	184.	210.	234.	250.	280.	291.
	S.D.	4.5	9.7	12.2	16.1	19.1	19.8	19.5
	N	12	12	12	12	12	6	6
500	MEAN	147.	179.	200.	224.	239.	259.	276.
	S.D.	5.9	9.4	10.3	14.8	11.6	11.5	12.2
	N	12	12	12	12	12	6	6

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

STUDY NO. 5L552CEO

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	22.2 0.93 6	25.4 1.22 6	26.7 2.15 6	28.0 2.26 6	28.8 2.33 3	29.7 2.90 3
4	MEAN S.D. N	22.2 1.68 3	26.0 1.95 3	27.6 2.36 3	29.2 2.01 3		
20	MEAN S.D. N	21.1 0.66 3	24.5 1.44 3	24.7 0.46 3	26.1 0.38 3		
100	MEAN S.D. N	22.4 1.44 6	26.7 1.65 6	28.2 2.31 6	28.8 2.83 6	30.8 2.89 3	31.9 3.37 3
500	MEAN S.D. N	20.4 1.64 6	24.7 2.06 6	26.1 2.15 6	26.3 2.46 6	28.3 2.25 3	29.2 3.70 3

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

STUDY NO. 5L552CEO

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	17.0 0.80 6	17.0 1.05 6	18.2 0.90 6	18.9 0.74 6	20.4 0.98 3
4	MEAN S.D. N	16.7 0.72 3	16.5 1.12 3	17.8 0.61 3	18.2 0.72 3	
20	MEAN S.D. N	17.2 0.20 3	17.8 0.38 3	18.7 0.55 3	18.4 0.70 3	
100	MEAN S.D. N	16.8 0.58 6	17.2 0.60 6	18.0 0.90 6	17.6 1.09 6	19.8 0.74 3
500	MEAN S.D. N	15.0 1.26 6	15.7 0.59 6	17.0 1.73 6	16.9 1.15 6	21.6 1.57 3
					*	20.1 1.04 3

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

TABLE 4 - M - 1
 WATER CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE

STUDY NO. 5L552CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT				
		14	21	26	35/ 7	40/12
0	MEAN	36.1	38.7	39.9	42.8	44.8
	S.D.	1.65	2.66	3.67	3.45	3.10
	N	6	6	6	3	3
4	MEAN	36.4	39.1	38.7		
	S.D.	4.09	6.34	4.00		
	N	3	3	3		
20	MEAN	35.1	37.3	39.8		
	S.D.	4.94	5.78	5.51		
	N	3	3	3		
100	MEAN	38.0	41.3	42.0	46.0	45.6
	S.D.	3.59	4.97	4.58	3.86	2.42
	N	6	6	6	3	3
500	MEAN	40.6	46.7	49.3*	40.3	39.5
	S.D.	4.23	4.59	3.65	6.58	8.13
	N	6	6	6	3	3

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

TABLE 4 - F - 1
 WATER CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 5L552CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT				
		14	21	26	35/ 7	40/12
0	MEAN	24.7	25.8	26.4	31.0	30.2
	S.D.	1.29	1.00	1.27	2.32	3.07
	N	6	6	6	3	3
4	MEAN	22.3	23.5	25.0		
	S.D.	3.32	2.50	2.76		
	N	3	3	3		
20	MEAN	26.7	29.9	30.4		
	S.D.	0.95	0.91	1.86		
	N	3	3	3		
100	MEAN	28.5	29.7	29.5	33.4	33.1
	S.D.	2.06	2.17	4.47	5.73	4.77
	N	6	6	6	3	3
500	MEAN	34.2	41.0	44.3	39.5	33.6
	S.D.	3.05	6.21	6.89	7.39	4.37
	N	6	6	6	3	3

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

TABLE 5 - FS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	RBC COUNT	HT	HB CONC.	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV	MCH	MCHC	PLATELET COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	PT	APTT
	($\times 10^3/\mu\text{L}$)	(%)	(g/dL)	(%)	(μl)	(pg)	(%)	($\times 10^3/\mu\text{L}$)	(sec)	(sec)
0 MEAN S.D. N	718. 44.1 6	43.2 1.00 6	14.8 0.34 6	34. 4.7 6	60.3 2.48 6	20.7 1.05 6	34.3 0.63 6	113.5 8.40 6	13.7 0.23 6	19.0 0.48 6
4 MEAN S.D. N	720. 22.4 6	43.3 1.04 6	14.7 0.39 6	34. 3.4 6	60.3 0.56 6	20.5 0.58 6	34.0 0.89 6	110.8 5.05 6	13.9 0.51 6	18.1 0.27 6
20 MEAN S.D. N	732. 16.2 6	44.0 1.45 6	15.0 0.42 6	33. 3.2 6	60.2 1.55 6	20.5 0.49 6	34.1 0.33 6	99.4 7.05 6	14.1 0.54 6	18.0 0.71 6
100 MEAN S.D. N	741. 32.9 6	43.5 1.85 6	15.0 0.51 6	30. 3.7 6	58.7 2.31 6	20.3 1.24 6	34.6 1.17 6	108.5 8.09 6	13.5 0.30 6	19.0 1.71 6
500 MEAN S.D. N	707. 33.6 6	42.5 1.63 6	14.8 0.54 6	34. 2.8 6	60.1 1.24 6	21.0 0.39 6	34.9 0.46 6	103.0 9.36 6	13.9 0.34 6	17.3 1.33 6

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

TABLE 5 - FS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE
 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 (μl)	MCH (pg)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	PT (sec)	APTT (sec)
0		MEAN 28.9	41.0 0.81	14.1 0.37	26. 3.3	58.7 2.04	20.3 0.83	34.5 0.51	101.4 8.99	14.6 0.35	17.6 1.30
N 6					6	6	6	6	6	6	6
4		MEAN 10.2	40.5 1.14	14.1 0.47	26. 2.1	58.9 1.79	20.5 0.77	34.8 0.36	91.4 5.92	14.8 0.57	17.0 1.00
N 6					6	6	6	6	6	6	6
20		MEAN 12.3	41.6 0.59	14.5 0.21	22. 3.5	59.2 0.69	20.6 0.20	34.8 0.55	93.5 8.89	14.9 0.33	17.6 1.14
N 6					6	6	6	6	6	6	6
100		MEAN 28.3	41.1 1.38	14.6 0.45	25. 3.9	59.4 1.82	21.0 0.50	35.4 0.54	89.1 8.91	15.5 0.71	16.4 1.33
N 6					6	6	6	6	6	6	6
500		MEAN 17.8	40.7 1.08	14.3 0.36	22. 4.2	59.3 1.57	20.8 0.69	35.0 0.65	82.0 5.47	15.0 0.31	15.7 1.93
N 6					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 : 3-PT
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	RBC COUNT ($\times 10^{12}/\mu\text{L}$)		HT (%)	HB CONC. (g/dL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^{12}/\mu\text{L}$)		PT (sec)	APTT (sec)
	MEAN	S.D.							PT	APTT		
0	MEAN	772.	44.6	15.4	29.	57.8	20.0	34.6	108.3	12.8	18.7	
	S.D.	55.9	2.37	0.74	1.4	1.26	0.51	0.31	11.40	0.48	1.12	
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
100	MEAN	772.	44.3	15.3	26.	57.4	19.9	34.6	103.1	13.0	18.6	
	S.D.	34.5	0.89	0.38	3.2	1.70	0.55	0.36	7.10	0.37	1.23	
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
500	MEAN	753.	43.9	15.1	29.	58.4	20.0	34.3	106.4	12.7	18.5	
	S.D.	32.6	1.40	0.46	3.4	2.88	0.99	0.28	6.98	0.33	0.72	
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

TABLE 5 - RS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μl)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	737.	41.9	14.6	22.	56.9	19.8	34.9	85.2	13.6	17.5
	S.D.	27.0	0.75	0.25	2.6	1.77	0.65	0.23	11.73	0.26	1.78
N		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	752.	42.8	14.9	26.	56.9	19.8	34.8	88.6	13.7	16.6
	S.D.	19.7	0.96	0.27	3.7	1.04	0.48	0.40	5.38	0.46	1.89
N		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	721.	41.3	14.4	*	57.3	20.0	34.9	93.0	13.5	16.5
	S.D.	39.2	1.74	0.53	2.9	1.54	0.55	0.26	10.79	0.33	2.23
N		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 6 - FS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 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	124. 15.7 6	88. 3.1 6	6. 2.9 6	0. 0.4 6	0. 0.4 6	\$ 0. 0.0 6
4	MEAN S.D. N	146. 36.7 6	89. 3.7 6	6. 4.0 6	0. 0.0 6	1. 1.0 6	0. 0.0 6
20	MEAN S.D. N	120. 35.1 6	90. 4.6 6	6. 3.5 6	0. 0.0 6	0. 0.4 6	4. 3.2 6
100	MEAN S.D. N	152. 33.4 6	90. 4.3 6	4. 2.2 6	0. 0.0 6	0. 0.5 6	6. 4.7 6
500	MEAN S.D. N	149. 48.8 6	84. 9.7 6	11. 10.8 6	0. 0.4 6	1. 0.8 6	4. 2.5 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - FS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG	WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
		LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BAZO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN S.D. N	98. 27.9 6	85. 6.0 6	10. 5.1 6	0. 0.0 6	1. 0.5 6	0. 0.0 6
4	MEAN S.D. N	97. 17.2 6	90. 5.4 6	4. 2.7 6	0. 0.5 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6
20	MEAN S.D. N	89. 26.2 6	87. 6.7 6	9. 5.5 6	0. 0.0 6	1. 2.0 6	0. 0.0 6
100	MEAN S.D. N	100. 31.2 6	86. 5.5 6	8. 5.2 6	0. 0.4 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6
500	MEAN S.D. N	121. 37.9 6	92. 2.9 6	4. 2.8 6	0. 0.5 6	1. 0.5 6	0. 0.0 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - RS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 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	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN S.D. N	134. 35.8 6	85. 4.0 6	7. 5.9 6	0. 0.4 6	1. 0.5 6	\$ 0. 0.0 6
100	MEAN S.D. N	127. 24.8 6	89. 5.2 6	5. 2.4 6	0. 0.4 6	1. 0.8 6	6. 0. 4.8 6
500	MEAN S.D. N	126. 6.7 6	89. 4.1 6	8. 2.9 6	0. 0.0 6	1. 1.6 6	2. 0. 1.0 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - RS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

DOSE LEVEL MG/KG	WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
		LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN S.D. N	89. 31.7 6	86. 4.6 6	8. 3.4 6	0. 0.4 6	1. 1.2 6	0. 0.0 6
100	MEAN S.D. N	83. 24.1 6	87. 6.7 6	7. 3.4 6	0. 0.5 6	1. 0.5 6	0. 0.0 6
500	MEAN S.D. N	95. 15.9 6	89. 3.1 6	5. 3.7 6	0. 0.0 6	1. 0.8 6	0. 0.0 6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 7 - FS - M - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 5L552CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	r-GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN S.D. N	84. 13.5 6	27. 4.0 6	0. 0.0 6	582. 65.0 6	17.1 1.06 6	0.4 0.04 6	155. 16.3 6	70. 10.8 6	159. 69.4 6	6.55 0.165 6	3.67 0.046 6	1.28 0.064 6
4	MEAN S.D. N	111. 18.9 6	31. 6.3 6	0. 0.0 6	597. 159.9 6	17.9 1.58 6	0.5 0.05 6	152. 11.3 6	60. 12.9 6	149. 65.8 6	6.61 0.157 6	3.68 0.047 6	1.26 0.047 6
20	MEAN S.D. N	86. 15.3 6	29. 4.9 6	0. 0.0 6	491. 143.5 6	15.7 1.34 6	0.4 0.04 6	148. 10.9 6	55. 4.4 6	150. 35.3 6	6.43 0.188 6	3.64 0.126 6	1.31 0.023 6
100	MEAN S.D. N	88. 7.1 6	30. 3.7 6	0. 0.0 6	589. 107.2 6	16.2 1.26 6	0.4 0.04 6	152. 10.7 6	66. 10.8 6	143. 61.4 6	6.70 0.243 6	3.80 0.093 6	1.32 0.054 6
500	MEAN S.D. N	102. 13.9 6	36. 6.1 6	0. 0.0 6	678. 150.0 6	18.5 2.10 6	0.5 0.04 6	143. 17.7 6	48. 6.4 6	70. 16.0 6	6.70 0.175 6	3.99 0.106 6	1.48 0.079 6

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

TABLE 7 - FS - M - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEKS)

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	9.7 0.23 6	9.6 0.46 6	143. 0.8 6	4.5 0.09 6	98. 1.2 6
4	MEAN S.D. N	9.6 0.29 6	9.5 0.31 6	143. 0.5 6	4.6 0.14 6	99. 1.8 6
20	MEAN S.D. N	9.5 0.21 6	8.9 0.62 6	143. 1.2 6	4.5 0.21 6	100. 1.4 6
100	MEAN S.D. N	9.7 0.18 6	8.9 0.21 6	143. 0.9 6	4.5 0.27 6	99. 1.2 6
500	MEAN S.D. N	9.5 0.05 6	8.6 0.50 6	144. 0.8 6	4.4 0.19 6	100. 0.8 6

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

TABLE 7 - FS ~ F - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 5L552CEO

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	80. 11.3 6	23. 3.1 6	0. 0.4 6	390. 77.8 6	16.9 2.90 6	0.5 0.04 6	158. 6.0 6	65. 9.1 6	42. 13.6 6	6.61 0.137 6	3.87 0.063 6	1.42 0.034 6
4	MEAN S.D. N	100. 17.8 6	23. 3.9 6	0. 0.0 6	371. 48.3 6	16.1 2.83 6	0.5 0.04 6	159. 12.4 6	67. 5.9 6	45. 22.7 6	6.58 0.087 6	3.78 0.098 6	1.35 0.083 6
20	MEAN S.D. N	94. 13.4 6	24. 3.8 6	0. 0.5 6	330. 160.8 6	16.3 1.52 6	0.5 0.00 6	156. 7.6 6	67. 10.7 6	55. 21.5 6	6.78 0.174 6	3.92 0.141 6	1.37 0.054 6
100	MEAN S.D. N	87. 21.3 6	25. 6.3 6	0. 0.4 6	375. 124.1 6	15.3 3.64 6	0.5 0.04 6	147. 9.8 6	61. 5.4 6	44. 14.3 6	6.68 0.134 6	3.97 0.115 6	1.47 0.075 6
500	MEAN S.D. N	90. 16.8 6	29. 5.5 6	1. 0.8 6	553. 64.4 6	22.3 4.37 6	0.5 0.06 6	128. 5.1 6	58. 7.7 6	37. 3.3 6	6.68 0.217 6	4.08 0.092 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 : 3-PT
 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 0.57 6	142. 0.4 6	4.0 0.24 6	101. 0.5 6
4	MEAN S.D. N	9.4 0.20 6	8.3 0.43 6	143. 1.0 6	4.1 0.21 6	101. 1.0 6
20	MEAN S.D. N	9.4 0.31 6	8.3 0.65 6	143. 0.6 6	4.2 0.28 6	101. 1.5 6
100	MEAN S.D. N	9.4 0.24 6	8.3 0.51 6	143. 1.1 6	4.2 0.28 6	101. 1.9 6
500	MEAN S.D. N	9.4 0.28 6	8.0 0.63 6	144. 1.2 6	4.1 0.23 6	102. 0.5 6

TABLE 7 - RS - M - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 5L552CEO

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	CREATININ	GLUCOSE (MG/DL)					
0 MEAN	105.	31.	\$	468.	16.8	0.4	164.	61.	173.	6.83	3.66	1.16
S.D.	22.8	5.3	0.0	117.8	3.08	0.05	13.8	6.5	106.4	0.289	0.123	0.053
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100 MEAN	91.	27.	0.	426.	16.3	0.5	158.	69.	217.	7.03	3.72	1.13
S.D.	21.0	1.3	0.0	45.2	1.83	0.05	9.3	10.0	59.6	0.310	0.139	0.051
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500 MEAN	94.	30.	0.	562.	18.2	0.4	160.	57.	143.	6.89	3.76	1.20
S.D.	22.3	3.1	0.0	209.6	2.06	0.05	10.4	5.3	42.2	0.255	0.133	0.044
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$ = STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 7 - RS - M - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 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 S.D. N	9.6 0.17 6	8.6 0.48 6	143. 1.0 6	4.3 0.25 6	99. 0.8 6
100	MEAN S.D. N	9.8 0.23 6	8.9 0.49 6	143. 0.8 6	4.6 0.32 6	99. 1.2 6
500	MEAN S.D. N	9.7 0.21 6	8.6 0.28 6	144. 0.8 6	4.5 0.09 6	99. 1.4 6

TABLE 7 - RS - F - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. SL552CEO

DOSE LEVEL MG/KG	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	r-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	89.	26.	0.	279.	18.5	0.5	152.	61.	70.	7.20	4.05	1.28
S.D.	11.4	4.5	0.0	62.4	1.29	0.05	7.8	24.3	20.5	0.181	0.174	0.067
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100 MEAN	80.	25.	0.	300.	17.0	0.5	156.	72.	55.	7.00	3.90	1.26
S.D.	16.1	3.5	0.0	75.3	3.50	0.04	6.9	8.2	14.9	0.444	0.218	0.050
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500 MEAN	84.	26.	0.	359.	17.0	0.5	159.	73.	56.	7.14	3.95	1.24
S.D.	16.9	3.3	0.0	159.5	2.07	0.04	12.2	9.2	25.2	0.359	0.151	0.060
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 : S-PT
 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	9.5 0.20 6	7.6 0.44 6	142. 0.9 6	3.9 0.08 6	100. 1.3 6
100	MEAN S.D. N	9.4 0.32 6	7.5 0.57 6	141. 1.0 6	4.1 0.29 6	100. 1.0 6
500	MEAN S.D. N	9.8 0.27 6	8.5 0.74 6	143. 1.2 6	4.1 0.16 6	101. 1.2 6

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

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

STUDY NO. 5L552CEO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH 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	3 3	0	1	3	2	0	6	0	0	0	0	0	4	2	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0		
4	6	3 3	0	0	0	6	0	*	6	0	0	0	0	\$	0	1	5	0	0	5	1	0	0	0	5	0	1	0	0	1	5	0	0	0
20	6	2 4	0	2	1	3	0	6	0	0	0	0	0	\$	1	3	2	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0
100	6	3 3	0	0	3	3	0	6	0	0	0	0	0	\$	0	3	3	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	4	2	0	0	0
500	6	5 1	0	3	2	1	0	6	0	0	0	0	0	\$	2	4	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	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 - C1 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. 5L552CEO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH		PROTEIN (MG/DL)				GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)				BILIRUBIN				OCCULT BLOOD				UROBILINOGEN (EU/DL)										
		7.5	8.5	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	1	5	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	5	0	1	0	0	6	0	0	0		
4	6	1	2	3	0	4	2	0	0	6	0	0	0	0	\$	3	3	0	0	*	6	0	0	0	6	0	0	0	4	2	0	0		
20	6	2	2	1	1	4	2	0	0	6	0	0	0	0	\$	2	4	0	0	*	6	0	0	0	6	0	0	0	4	2	0	0		
100	6	1	2	3	0	4	0	1	1	0	6	0	0	0	0	\$	4	2	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	4	2	0	0	
500	6	1	1	4	0	6	0	0	0	\$	6	0	0	0	0	\$	6	0	0	0	\$	6	0	0	0	4	0	1	0	1	6	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 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE
 1 WEEKS AFTER CESSATION OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH 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 4 1	0	0	3	3	0	6	0	0	0	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	0	3	3	0	0	0	
100	6	1 4 1	0	0	2	4	0	6	0	0	0	0	\$	0	1	5	0	0	6	0	0	0	4	1	1	0	0	4	2	0	0	0
500	6	0 2 4	0	0	4	2	0	6	0	0	0	0	\$	0	3	3	0	0	6	0	0	0	4	1	1	0	0	4	2	0	0	0

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

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 8 - C2 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE
 1 WEEKS AFTER CESSATION OF TREATMENT

STUDY NO. 5L552CEO

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	2	1	1	2	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0	
100	6	1	1	2	2	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0	\$	4	2	0	0	0	6	0	0	0	5	0	1	0	0	4	2	0	0	0
500	6	1	0	1	4	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0	\$	5	1	0	0	0	6	0	0	0	6	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 : 3-PT
 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	1.040	18.7	1.55	4.16	2.16
	S.D.	0.0087	3.62	0.327	0.510	0.309
	N	6	6	6	6	6
4	MEAN	1.040	21.7	1.73	4.81	2.49
	S.D.	0.0033	6.20	0.619	1.066	0.732
	N	6	6	6	6	6
20	MEAN	1.040	18.3	1.55	4.05	2.08
	S.D.	0.0046	3.54	0.209	0.521	0.210
	N	6	6	6	6	6
100	MEAN	1.043	20.9	1.99	4.77	2.51
	S.D.	0.0024	2.48	0.334	0.708	0.347
	N	6	6	6	6	6
500	MEAN	1.034	31.7	1.45	4.06	2.22
	S.D.	0.0108	17.22	0.597	1.014	0.484
	N	6	6	6	6	6

TABLE 9 - C1 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 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 S.D. N	1.035 0.0047 6	15.7 4.05 6	1.09 0.249 6	2.98 0.527 6
4	MEAN S.D. N	1.049 0.0111 6	9.5 2.92 6	0.99 0.259 6	2.42 0.405 6
20	MEAN S.D. N	1.039 0.0101 6	13.4 4.36 6	1.02 0.262 6	2.59 0.429 6
100	MEAN S.D. N	1.041 0.0155 6	15.1 5.67 6	1.23 0.335 6	2.98 0.506 6
500	MEAN S.D. N	1.020 0.0094 6	42.0 21.48 6	1.07 0.400 6	2.66 0.660 6
					1.50 0.325 6

TABLE 9 - C2 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE
 1 WEEKS AFTER CESSION OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.052	21.7	1.88	4.85	2.62
	S.D.	0.0119	4.87	0.414	0.733	0.399
	N	6	6	6	6	6
100	MEAN	1.054	22.4	2.00	5.10	2.75
	S.D.	0.0130	4.02	0.318	0.711	0.381
	N	6	6	6	6	6
500	MEAN	1.053	21.7	1.38	4.40	2.21
	S.D.	0.0178	13.82	0.501	0.834	0.499
	N	6	6	6	6	6

TABLE 9 - C2 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE
 1 WEEKS AFTER CESSION OF TREATMENT

DOSE LEVEL MG/KG	SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN S.D. N	1.049 0.0079 6	15.2 3.33 6	1.40 0.187 6	3.18 0.390 6
100	MEAN S.D. N	1.045 0.0078 6	16.8 2.72 6	1.49 0.277 6	3.45 0.558 6
500	MEAN S.D. N	1.036 0.0168 6	26.3 19.93 6	1.18 0.327 6	3.12 0.422 6

TABLE 10 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 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	411. 30.1 6	2.03 0.064 6	647. 94.8 6	17.54 2.095 6	3.02 0.134 6	53.6 5.38 6	0.90 0.084 6	3.07 0.132 6
4	MEAN S.D. N	422. 45.0 6	2.06 0.069 6	820. 147.4 6	16.63 2.827 6	2.91 0.224 6	56.9 8.40 6	0.87 0.111 6	3.06 0.121 6
20	MEAN S.D. N	389. 33.7 6	1.99 0.049 6	593. 180.3 6	15.10 2.096 6	2.83 0.294 6	57.0 7.69 6	0.77 0.082 6	3.11 0.115 6
100	MEAN S.D. N	404. 24.0 6	1.97 0.084 6	674. 71.0 6	17.04 2.344 6	2.93 0.283 6	53.7 8.01 6	0.87 0.141 6	3.15 0.207 6
500	MEAN S.D. N	385. 25.0 6	2.04 0.081 6	576. 71.7 6	22.43 2.256 6	2.98 0.375 6	51.7 4.52 6	0.81 0.111 6	3.15 0.200 6

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

TABLE 10 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 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	252.	1.89	522.	9.46	1.91	77.8	0.57	106.2
	S.D.	26.8	0.048	67.8	1.236	0.260	9.59	0.047	18.75
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
4	MEAN	245.	1.90	487.	9.33	1.89	70.9	0.63	104.3
	S.D.	21.0	0.074	93.2	0.976	0.218	9.33	0.099	23.79
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	245.	1.92	462.	9.43	1.89	71.9	0.61	103.9
	S.D.	13.6	0.044	33.2	0.872	0.170	5.11	0.078	18.37
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	246.	1.87	487.	10.04	1.86	73.4	0.57	95.9
	S.D.	18.0	0.020	87.0	1.246	0.058	5.28	0.118	4.32
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	243.	1.90	489.	14.17	1.92	64.2	0.60	83.5
	S.D.	10.6	0.062	96.8	1.100	0.125	10.53	0.096	11.40
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 10 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE
 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)	TESTES (G)
0	MEAN	479.	2.13	654.	18.78	3.28	64.7	0.96	3.26
	S.D.	50.1	0.111	158.4	3.458	0.203	5.07	0.113	0.157
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	513.	2.15	577.	21.38	3.65	61.6	1.00	3.19
	S.D.	28.2	0.045	44.5	2.121	0.363	6.36	0.132	0.362
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	462.	2.11	666.	18.70	3.27	58.0	0.88	3.33
	S.D.	70.8	0.065	123.0	4.872	0.540	5.87	0.138	0.375
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 10 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 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	283.	1.97	456.	9.72	1.98	77.4	0.61	99.6
	S.D.	18.9	0.051	108.1	0.857	0.128	7.91	0.127	18.72
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	290.	1.95	418.	10.30	1.94	73.7	0.61	100.5
	S.D.	19.3	0.103	72.2	0.652	0.162	11.16	0.093	11.60
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	276.	1.99	500.	10.74	1.90	74.7	0.63	94.0
	S.D.	12.3	0.063	51.7	0.473	0.021	9.28	0.076	11.76
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 11 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN	TESTES
0	MEAN S.D. N	411. 30.1 6	0.50 0.032 6	158. 19.3 6	4.26 0.226 6	0.74 0.056 6	13.1 1.91 6	0.22 0.012 6	0.75 0.083 6
4	MEAN S.D. N	422. 45.0 6	0.49 0.047 6	197. 40.5 6	3.92 0.269 6	0.69 0.056 6	13.5 1.21 6	0.21 0.015 6	0.73 0.071 6
20	MEAN S.D. N	389. 33.7 6	0.52 0.045 6	153. 49.8 6	3.87 0.220 6	0.73 0.050 6	14.7 1.62 6	0.20 0.020 6	0.80 0.080 6
100	MEAN S.D. N	404. 24.0 6	0.49 0.035 6	167. 14.2 6	4.21 0.351 6	0.73 0.047 6	13.4 2.40 6	0.21 0.030 6	0.79 0.077 6
500	MEAN S.D. N	385. 25.0 6	0.53 0.018 6	150. 22.5 6	5.82 0.265 6	0.77 0.082 6	13.4 0.67 6	0.21 0.026 6	0.82 0.074 6

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

TABLE 11 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

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	252. 26.8	0.75 0.069	210. 43.9	3.75 0.106	0.76 0.045	30.9 2.40	0.23 0.024	42.1 5.76
	S.D.	6	6	6	6	6	6	6	6
N									
4	MEAN	245. 21.0	0.78 0.097	199. 35.8	3.80 0.165	0.77 0.057	29.0 3.39	0.26 0.023	42.4 7.77
	S.D.	6	6	6	6	6	6	6	6
N									
20	MEAN	245. 13.6	0.79 0.042	189. 13.5	3.84 0.211	0.77 0.053	29.3 1.94	0.25 0.033	42.2 6.11
	S.D.	6	6	6	6	6	6	6	6
N									
100	MEAN	246. 18.0	0.77 0.061	199. 33.9	4.07 0.262	0.76 0.047	30.0 3.01	0.23 0.040	39.3 4.71
	S.D.	6	6	6	6	6	6	6	6
N									
500	MEAN	243. 10.6	0.78 0.029	201. 36.3	5.83 0.303	0.79 0.067	26.3 3.26	0.25 0.038	34.4 4.59
	S.D.	6	6	6	6	6	6	6	6
N									

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

TABLE 11 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 3-PT
 SEX : MALE
 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	TESTES
0	MEAN	479.	0.45	136.	3.90	0.69	13.7	0.20	0.69
	S.D.	50.1	0.031	22.1	0.371	0.050	1.75	0.018	0.063
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	513.	0.42	113. [*]	4.16	0.71	12.1	0.20	0.62
	S.D.	28.2	0.029	6.4	0.256	0.066	1.81	0.029	0.078
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	462.	0.46	144.	4.00	0.71	12.8	0.19	0.73
	S.D.	70.8	0.056	15.7	0.418	0.021	2.27	0.023	0.101
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 11 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : 5-PT
 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 S.D. N	283. 18.9 6	0.70 0.063 6	161. 38.1 6	3.43 0.170 6	0.70 0.024 6	27.5 4.02 6	0.22 0.042 6	35.1 5.62 6
100	MEAN S.D. N	290. 19.3 6	0.68 0.015 6	144. 18.0 6	3.56 0.185 6	0.67 0.039 6	25.4 3.28 6	0.21 0.023 6	34.7 3.07 6
500	MEAN S.D. N	276. 12.3 6	0.72 0.034 6	181. 15.1 6	3.89 0.083 6	0.69 0.026 6	27.1 3.30 6	0.23 0.023 6	34.2 4.72 6

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

TABLE 12
INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : 3-PT

STUDY NO. 5L552CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 week										Recovery					
				Male					Female					Male			Female		
				0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500
Thymus				6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
Thymic remnant in neck				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
Spleen				0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enlargement, lymph follicle				0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lung				1	1	2	0	2	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
Brown patch				0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Liver				0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enlargement				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatodiaphragmatic nodule				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Kidney				0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0
Dilatation, pelvis				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ovary										0	1	0	0	1			0	0	0
Cyst																	0	0	0
Uterus										0	0	1	0	0			0	0	0
Distention																	0	0	0

TABLE 13 - 1
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : 3-PT

STUDY NO. 5L552CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 week										Recovery					
				Male					Female					Male			Female		
				0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500
(Grade)																			
Heart																			
Inflammatory cell infiltration, focal			total	1	#	#	#	0	0	#	#	#	1	#	#	#	#	#	
			+	1	#	#	#	0	0	#	#	#	1	#	#	#	#	#	
Spleen			total	0	#	#	#	1	0	#	#	#	0	#	#	#	#	#	
Hyperplasia, nodular lymphoid			+	0	#	#	#	1	0	#	#	#	0	#	#	#	#	#	
Bone marrow (femur)				#	#	#	#	#	ND	#	#	#	ND	#	#	#	#	#	
Lung																			
Infiltration, pigmentophage			total	1/1\$	1/1	2/2	#	2/2	#	#	2/2	1/1	#	#	#	#	#	#	
			+	1/1	1/1	2/2	#	2/2	#	#	2/2	1/1	#	#	#	#	#	#	
Liver																			
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular			total	0	0	0	0	6 **	0	0	0	0	6 **	0	0	0	0	0	
			+	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	
Inflammatory cell infiltration, focal			total	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	0	0	0	0	

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

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

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

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

TABLE 13 - 2
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : 3-PT

STUDY NO. 5L552CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 week												Recovery						
				Male						Female						Male			Female			
				0	4	20	100	500		0	4	20	100	500		0	100	500		0	100	500
(Grade)																						
Liver	Microgranuloma			total	2	0	3	2	3	2	2	2	1	2	2	1	1	1	3	3	3	
				+	2	0	3	2	3	2	2	2	1	2	2	1	1	3	3	3	3	
Kidney	Necrosis, focal			total	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
				+	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney	Basophilic tubule			total	1	#	#	#	2	2	#	0/1 ^s	#	1	#	#	1/2	#	#	#	#	#
				+	1	#	#	#	2	2	#	0/1	#	1	#	#	1/2	#	#	#	#	#
Kidney	Dilatation, pelvis			total	0	#	#	#	0	0	#	1/1	#	0	#	#	2/2	#	#	#	#	#
				+	0	#	#	#	0	0	#	1/1	#	0	#	#	2/2	#	#	#	#	#
Kidney	Eosinophilic body, tubular epithelium, proximal			total	0	#	#	#	1	0	#	0/1	#	0	#	#	0/2	#	#	#	#	#
				+	0	#	#	#	1	0	#	0/1	#	0	#	#	0/2	#	#	#	#	#
Kidney	Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal			total	6	#	#	#	6	0	#	0/1	#	0	#	#	2/2	#	#	#	#	#
				+	6	#	#	#	6	0	#	0/1	#	0	#	#	2/2	#	#	#	#	#

+ , 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 13 - 3
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : 3-PT

STUDY NO. 5L552CEO

Organ Findings	Dose level (mg/kg)	Number of animals	Period : Sex	4 week										Recovery							
				Male					Female					Male			Female				
				0	4	20	100	500	0	4	20	100	500	0	100	500	0	100	500		
(Grade)																					
Kidney				Inflammatory cell infiltration, interstitium, focal	total	0	#	#	#	0	1	#	0/1 ^s	#	0	#	#	0/2	#	#	#
					+	0	#	#	#	0	1	#	0/1	#	0	#	#	0/2	#	#	#
Mineralization, corticomedullary junction					total	0	#	#	#	0	1	#	0/1	#	0	#	#	0/2	#	#	#
					+	0	#	#	#	0	1	#	0/1	#	0	#	#	0/2	#	#	#
Ovary				Cyst, follicle	total					#	1/1	#	#	1/1				#	#	#	#
					+					#	1/1	#	#	1/1				#	#	#	#
Uterus				Dilatation, lumen	total					#	#	1/1	#	#				#	#	#	#
					+					#	#	1/1	#	#				#	#	#	#
Adrenal					ND	#	#	#	ND	ND	#	#	#	ND	#	#	#	#	#	#	

+ , 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