

最終報告書

2,4-ジニトロフェノールのラット新生児における
哺育期投与試験

(試験番号：98-093)

陳 述 書

試験の表題

2,4-ジニトロフェノールのラット新生児における哺育期投与試験

(試験番号：98-093)

本試験は、化審法のG L P「新規化学物質に係る試験および指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について」（昭和59年3月31日付環保業第39号環境庁企画調整局長，薬発第229号厚生省薬務局長，59基局第85号通商産業省基礎産業局長，通達）に定める基準に準拠して実施した。

試験責任者

財団法人 畜産生物科学安全研究所

安全性研究部 部長



印

平成12年3月6日

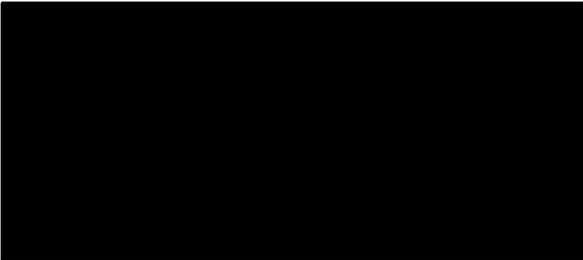
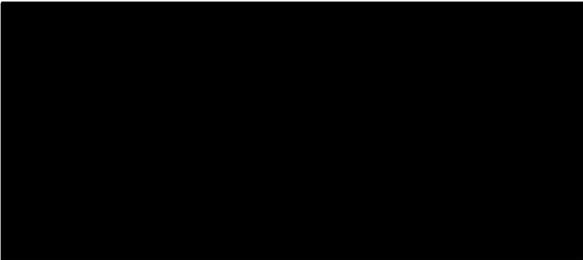
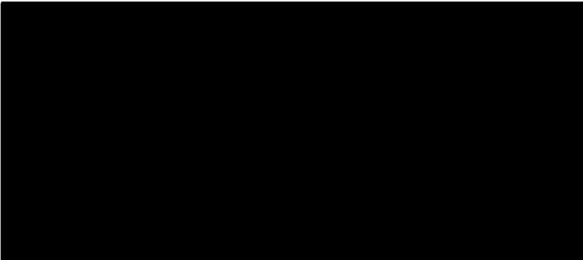
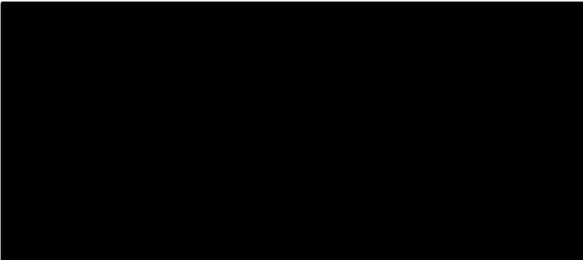
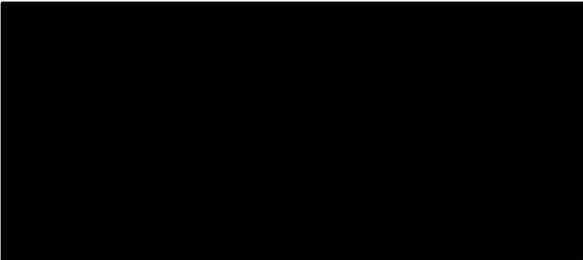
試験の表題

2,4-ジニトロフェノールのラット新生児における哺育期投与試験（試験番号：98-093）

試験委託者

名 称 厚生省生活衛生局
所在地 東京都千代田区霞が関一丁目2番2号
委託責任者 局 長 

試験実施施設

名 称 財団法人 畜産生物科学安全研究所
所在地 神奈川県相模原市橋本台三丁目7番11号
運営管理者 専務理事 
専務理事 
試験責任者 安全性研究部長 
信頼性保証 試験研究管理室 
責任者 主任研究員 

試験日程

試験開始 平成11年5月17日
母動物搬入 平成11年5月27日
分娩 平成11年6月3日
群分け 平成11年6月6日
投与開始 平成11年6月7日
投与終了・離乳 平成11年6月24日
投与終了時解剖 平成11年6月25日
観察終了 平成11年8月26日
観察終了時解剖 平成11年8月27日
試験終了 平成12年3月6日

試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる要因

本試験に関し、試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる要因はなかった。

試資料の保管

次に示す本試験に関する一連の関係試資料は、試験終了後10年間、財団法人 畜産生物科学安全研究所において保管する。その後の処置については、試験委託者と協議して決定する。

- 1) 試験計画書
- 2) 被験物質に関する記録およびそのサンプル
- 3) 供試動物に関する記録
- 4) 試験結果に関する記録（一般状態、体重、摂餌量、感覚・反射機能検査、外形分化状態、尿検査、血液学検査、血液生化学検査、剖検、器官重量、病理組織学検査等に関する生データ）
- 5) 血液塗抹標本および病理標本（固定器官、包埋ブロック、組織標本）
- 6) 信頼性保証に関する記録
- 7) 最終報告書

試験責任者の署名および試験担当者の業務分担

試験責任者

財団法人 畜産生物科学安全研究所
安全性研究部 部長

氏名



平成12年3月6日

試験担当者およびその業務分担

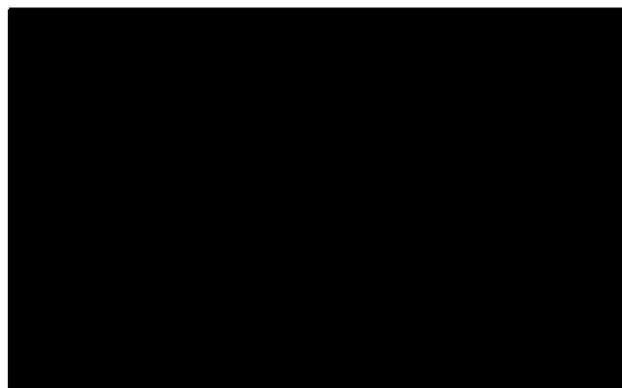
投与液の調製

投与液の分析

動物飼育・投与・臨床観察

臨床検査

病理検査



信頼性保証証明書

試験表題 : 2, 4-ジニトロフェノールのラット新生児における哺育期投与試験

試験番号 : 98-093

<u>審査・査察実施日</u>	<u>試験責任者への報告日</u>	<u>運営管理者への報告日</u>
1. 試験計画書記載事項変更審査		
(変-1) 平成11年07月01日	平成11年07月01日	平成11年07月01日
2. 試験実施状況査察		
動物導入 平成11年05月27日	平成11年05月27日	平成11年05月27日
検疫 平成11年06月01日	平成11年06月01日	平成11年06月01日
分娩の確認 平成11年06月03日	平成11年06月03日	平成11年06月03日
哺育状態の観察・被験物質調製 平成11年06月04日	平成11年06月04日	平成11年06月04日
群分け・個体識別 平成11年06月06日	平成11年06月06日	平成11年06月06日
体重測定・投与・症状観察 平成11年06月07日	平成11年06月07日	平成11年06月07日
餌測定(給餌量) 平成11年06月09日	平成11年06月09日	平成11年06月09日
餌測定(残餌量)・症状観察 平成11年06月10日	平成11年06月10日	平成11年06月10日
被験物質調製 平成11年06月18日	平成11年06月18日	平成11年06月18日
投与・感覚, 反射機能検査 平成11年06月23日	平成11年06月23日	平成11年06月23日
解剖・病理組織標本作製(臓器・組織の固定)・血液検査 平成11年06月25日	平成11年06月25日	平成11年06月25日
病理組織標本作製の外部委託(病理検体の引き渡し) 平成11年06月30日	平成11年06月30日	平成11年06月30日

<u>審査・査察実施日</u>	<u>試験責任者への報告日</u>	<u>運営管理者への報告日</u>
病理組織標本作製の外部委託（病理組織標本の受け取り） 平成11年07月21日	平成11年07月21日	平成11年07月21日
体重測定・餌測定(残餌量) 平成11年07月22日	平成11年07月22日	平成11年07月22日
投与液の濃度確認（標準原液の調製） 平成11年07月26日	平成11年07月26日	平成11年07月26日
投与液の濃度確認（標準溶液の調製，分析試料の調製，測定） 平成11年07月27日	平成11年07月27日	平成11年07月27日
尿検査 平成11年08月20日	平成11年08月20日	平成11年08月20日
解剖 平成11年08月27日	平成11年08月27日	平成11年08月27日
血液学的検査 平成11年09月07日	平成11年09月07日	平成11年09月07日
3. 生データ査察 平成12年01月11日 ～ 同年01月12日	平成12年01月12日	平成12年01月12日
4. 報告書（草案）審査 平成12年01月12日 ～ 同年01月13日	平成12年01月13日	平成12年01月13日
5. 報告書審査 平成12年03月06日	平成12年03月06日	平成12年03月06日

上記の審査・査察により、本試験が「化審法GLP」に従って実施され、本報告書には、当該試験で使用した方法・手順が忠実に記載され、試験成績には、当該試験の実施過程において得られた生データが正確に反映されていることを確認した。

平成 12 年 3 月 6 日
財団法人 畜産生物科学安全研究所

信頼性保証責任者

目 次

	(頁)
要約	1
緒言	2
試験目的	2
試験材料および方法	
1. 被験物質	2
2. 供試動物および飼育条件	3
3. 投与量の設定, 試験群の構成および投与方法	3
4. 観察および検査	
1) 親動物	
(1) 一般状態観察	4
(2) 体重	4
(3) 摂餌量	4
2) 児動物	
(1) 一般状態観察	4
(2) 感覚・反射機能検査	4
(3) 外形分化状態観察	5
(4) 体重	5
(5) 摂餌量	5
(6) 尿検査	5
(7) 血液学検査	5
(8) 血液生化学検査	6
(9) 剖検	6
(10) 器官重量	6
(11) 病理組織学検査	6
3) 統計解析	7
試験結果	
1. 児動物	
1) 一般状態および死亡	8
2) 感覚・反射機能	8
3) 外形分化状態	8
4) 体重	8
5) 摂餌量	8
6) 尿検査	8
7) 血液学検査	8
8) 血液生化学検査	9
9) 剖検	9
10) 器官重量	9
11) 病理組織学検査	9
2. 親動物の健康状態	10
考察	11
参考文献	13

添付資料A 図・群別平均値表			
Figures	1, 2	体重	1
Tables	1, 2	一般状態および死亡	5
Table	3	感覚・反射機能	7
Table	4	外形分化状態	8
Tables	5, 6	体重	9
Tables	7, 8	摂餌量	13
Tables	9, 10	尿検査	15
Tables	11-14	血液学検査	19
Tables	15-18	血液生化学検査	23
Tables	19-20	剖検	27
Tables	21-24	器官重量	29
Tables	25-28	病理組織学検査	33

添付資料B 個体別表等

Appendix	1	被験物質の特性	1
Appendix	2	被験物質の投与形態での安定性・均一性試験	4
Appendix	3	被験物質投与液の濃度分析	19
Appendix	4	里親動物および里親動物に哺育される児動物の個体 識別番号	20
Appendix	5	動物室の温度・湿度測定結果	21
Appendix	6	飼料中の汚染物質の分析結果	24
Appendix	7	飲料水中の汚染物質の分析結果	33
Appendix	8	床敷中の汚染物質の分析結果	35
Appendices	9, 10	一般状態および死亡	36
Appendices	11, 12	感覚・反射機能	40
Appendices	13, 14	外形分化状態	44
Appendices	15, 16	体重	48
Appendices	17, 18	摂餌量	52
Appendices	19, 20	尿検査	54
Appendices	21-24	血液学検査	62
Appendices	25-28	血液生化学検査	70
Appendices	29-32	剖検・病理組織学検査	78
Appendices	33-40	器官重量	98
Appendices	41, 42	里親動物の体重および摂餌量	106
Appendices	43, 44	[Crj:CD(SD)IGS] ラットの血液学・血液生化学検査 値背景データ	108

要約

2,4-ジニトロフェノールのラット新生児哺育期投与による反復投与毒性並びにその後の成長、機能及び形態に及ぼす影響について検討するため、SD系 [Crj:CD(SD)IGS] ラットの新生児を1群雌雄各12匹とし、本物質を0, 3, 10及び20mg/kg/dayで、4日齢から21日齢までの18日間反復経口投与し、22日齢で各群の半数を解剖した。残りの半数は21日齢で離乳させ、84日齢まで観察し、85日齢で解剖した。

投与期間中及び投与終了時の観察及び検査において、20mg/kg群で雌雄に体重増加の有意な抑制が認められた。血液学検査では、20mg/kg群で雌に赤血球数の有意な増加が認められた。器官重量では、20mg/kg群で雌に胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少並びに腎臓及び心臓の相対重量の有意な増加が認められた。一般状態、感覚反射機能、血液学検査、血液生化学検査、剖検及び病理組織学検査では、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

一方、投与期間終了後の観察及び観察期間終了時の検査においては、一般状態、外形分化状態、摂餌量、尿検査、血液学検査、血液生化学検査、剖検及び病理組織学検査で、被験物質の投与に起因する変化は認められず、体重も回復した。

以上の結果から、2,4-ジニトロフェノールのラット新生児に対する主な反復投与毒性は体重に対する影響で、血液、腎臓、心臓及び胸腺に対する軽度な影響も認められた。哺育期の投与により発現した毒性変化は可逆的で、また哺育期の投与によるその後のラットの成長、機能及び形態に対する影響は認められなかった。無影響量は、雌雄とも、10mg/kg/dayと推定された。

緒言

2,4-ジニトロフェノールは、2,4-ジニトロクロルベンゼンのケン化により合成され、黒色硫化染料中間体、防腐剤、pH試示薬、試薬等に用いられている化学物質である。2,4-ジニトロフェノールの毒性について、ラットにおける急性経口LD₅₀値は71mg/kgで、最高0.05%濃度で30日間ラットに混餌投与し、一般状態、体重及び摂餌量に変化は認められなかったとの報告¹⁾があるが、臨床検査や病理検査はなされていない。生殖発生毒性に関しては、マウスを用いた経口及び腹腔内投与による催奇形性試験で、胎児に形態的变化は認められていない²⁾。

一方、医薬品等のヒトに対する感受性は、新生児、小児、成人等で異なる場合のあることが知られており、一般化学物質に対する感受性も、異なる可能性が考えられる。しかしながら、化学物質の毒性学的影響は、離乳後の動物を用いて試験されており、新生児に投与した場合の影響については、ほとんど知られていない。

試験目的

2,4-ジニトロフェノールをラットの新生児に哺育期間中反復経口投与し、新生児に対する反復投与毒性並びにその後のラットの成長、機能及び形態に及ぼす影響を検討する。

試験材料及び方法

1. 被験物質

2,4-ジニトロフェノール(CAS No. 51-28-5)は、分子量184.11、融点112℃、水に不溶、アルコール、エーテルに可溶な黄色の結晶性物質で、試験には三井化学株式会社（東京都千代田区霞が関三丁目2番5号）から提供されたロット番号 8835703、純度85.2%（水13.9%ほか不純物として2,6-ジニトロフェノール 0.6%、不明物 0.3%を含む。水を除いた純度は99.0%）のものを冷暗所（4℃）で密栓して保管し、使用した。被験物質の詳細は、Appendix1 に示した。用いた被験物質を三井化学株式会社に委託して試験終了後に分析し、試験期間中安定であったことを確認した（Appendix 1）。被験物質投与液について、2,4-ジニトロフェノールは油溶性で水には溶けにくいから、水の非存在下では自己反応を起こす性質を有することから、1w/v%メチルセルローズ水溶液（メチルセルローズ 100cP：和光純薬工業株式会社、ロット番号 ACL4654、局方精製水：共栄製薬株式会社、ロット番号 181178）を媒体とし、純度換算して所定の投与用量になるような濃度の懸濁液に調製した。投与液は少なくとも7日間は安定であることが確認された（Appendix 3）ので週1回調製し、1日の使用量ごとに小分けし、使用時まで冷所（4℃）・遮光下で密栓して保管し、調製後7日以内に使用した。また、初回に調製した投

与液について分析し、所定の濃度で調製されていることを確認した (Appendix 3)。

2. 供試動物及び飼育条件

動物はSD系 [Crj:CD(SD)IGS]SPFラットの妊娠雌(妊娠15日)を、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター(神奈川県厚木市下古沢795番地)から20匹搬入し、分娩後新生児が3日齢に達するまでの10日間検疫・馴化飼育し、その間に体重測定及び臨床観察を行い、健康状態、分娩状態、哺育状態等を確認した。試験に用いる母動物は、妊娠21日の午後5時以降に分娩を開始し、妊娠22日の午前中に分娩を終了して正常な哺育状態を示す母動物の内、新生児数が中央値に近い個体から順に12匹を選別した。新生児の群分けは3日齢(出産日を0日齢とする)時に行い、選択した母動物の新生児を親から離して雌雄別にプールした後体重を測定し、体重の中央値に近い個体から順に雌雄各48匹の新生児を選別し、1群雌雄各12匹として体重に基づく層化無作為抽出法により4群に振り分けた。振り分けた各群の新生児の雌雄各1匹を、無作為抽出法により12匹の母動物(里親)に振り分け、母動物当たり群の異なる雌雄各1匹の計8匹が割り当てられるようにした(Appendix 4)。新生児の群分日平均体重(体重範囲)は、雄10.8(9.7-12.2)g、雌10.2(9.7-11.1)g、その翌日の投与開始日平均体重(体重範囲)は、雄12.5(10.9-14.0)g、雌11.8(10.6-13.2)gであった。各個体は、ラックおよびケージへの標識並びに親動物及び離乳後の児動物は耳パンチ法、離乳前の新生児は雌雄別に左右前後肢の足掌に入れ墨することにより識別した。ラットは、温度21-24℃、湿度54-64%、換気回数10回以上/時(オールフレッシュエア方式、温度・湿度の測定結果: Appendix 5)、照明時間12時間/日(午前6時点灯、午後6時消灯)に制御されたバリアーシステム動物室(第5室)で、親動物及び離乳後(生後21日に離乳)の児動物は個体別に、離乳前は親動物と児動物と同居させて飼育した。飼育ケージは、導入時から分娩を経て離乳まではポリカーボネート製ケージ[265W×426D×200H(mm)、床敷としてホワイトフレック(日本チャールス・リバー株式会社)]、離乳後はステンレス製ケージ[260w×380D×180H(mm)]を用い、これをステンレス製5段のラックに配置した。飼料(固型飼料ラボMRストック、日本農産工業株式会社、ロット番号99.03.73、99.06.53、99.07.55)と飲料水(1µmのカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水)は自由に摂取させた。飼料、床敷及び飲料水中の汚染物質についての分析の結果(Appendices 6-8)、いずれも許容濃度の範囲内で、動物室の温度・湿度の測定結果からも、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化はなかったものと判断された。なお、児動物の離乳後は親動物を試験から除外した。

3. 投与量の設定, 試験群の構成及び投与方法

投与量は, 本試験に先立ち実施した投与量設定試験の結果に基づいて設定した. すなわち, 1群雌雄各5匹のラットに2,4-ジニトロフェノールを0, 3, 10及び30mg/kg/dayで生後4日から21日までの18日間経口投与した. 30mg/kg群で雌雄に浅速呼吸, 親から離れた状態下における自発運動低下等の症状, 体重増加抑制, 赤血球数, 血色素量及びヘマトクリット値の増加, プロトロンビン時間の短縮が認められ, 雄の4匹および雌の1匹は死亡した. 10mg/kg群では, 雄にプロトロンビン時間の短縮および血清GOTの増加が認められた.

以上の結果から, 本試験における投与量は, 毒性影響は発現するが死亡は発現しないと予測される20mg/kg/dayを高用量, 毒性影響が発現しないと予測される3mg/kg/dayを低用量とし, これらの用量の間に10mg/kg/dayの計3用量を設定した. 試験群の構成は, (1) 媒体投与群 (以下, 対照群), (2) 被験物質の3mg/kg/day投与群 (3mg/kg群), (3) 同10mg/kg/day投与群 (10mg/kg群), (4) 同20mg/kg/day投与群 (20mg/kg群) の4群とし, 各群雌雄各12匹のうち, 雌雄各6匹は投与終了の翌日 (22日齢) に解剖に供する投与終了時解剖動物, 残りの雌雄は観察終了翌日 (85日齢) に解剖に供する観察終了時解剖動物とした.

投与方法は, 投与液量を体重1kg当たり3mLとし, 外径0.96mmのポリエチレン製チューブあるいはテフロン製マウス用経口ゾンデを装着した注射筒を用いて, 生後4日から21日 (離乳) までの18日間, 毎日1回 (午前中), 胃内に投与した. 各個体の投与液量は, 至近日の測定体重をもとに算出した. 対照群には, 被験物質を投与液に調製するために用いた媒体を同様に投与した.

4. 観察及び検査

観察期間を, 投与開始から親動物は児動物の離乳まで, 児動物は生後84日までとし, 児動物については生後22日に投与終了時の解剖, 85日に観察終了時の解剖を行った. その間に, 次の観察及び検査を実施した.

1) 親動物

(1) 一般状態観察

観察期間中毎日, 哺育行動を含む一般状態について観察した.

(2) 体重

哺育4 (分娩終了の確認日を哺育0日とする), 10, 16及び21日に測定した.

(3) 摂餌量

哺育6~7, 12~13及び18~19日の間の24時間飼料消費量を, 児動物を含めた母動

物単位で測定した。

2) 児動物

(1) 一般状態観察

毎日、少なくとも1回は動物の一般状態について観察した。投与期間中、毎日2回は動物の死亡や瀕死動物の有無を確認した。離乳前の観察では、親動物から離れた状態での観察も行った。

(2) 感覚・反射機能検査

雄は生後20日、雌は21日にスコアリングシステムにより歩行状態（1：不動，2：正常，3：よろめく，4：後肢伸展／引きずり，5：肢が外側を向く，6：前肢の引きずり／体重が支えきれない，7：つま先立で歩行，8：体を引きずる／平伏），瞳孔反射（1：直ちに反応，2：反応なし），耳介反射（Preyer反射）および角膜反射（1：正常，2：やや反応遅い，3：反応遅い，4：反応なし），視覚性踏み直り反射（1：直ちにつかむ，2：つかもうと繰り返した後つかむ，3：つかもうとするが方向を間違える，4：つかもうとしない），面上正向反射（1：素早く復帰／正常，2：やや遅い／1秒以上，3：遅い／2秒以上，4：仰向けのまま），空中正向反射（1：正常に着地，2：側位，3：背位）並びに同側屈筋反射（1：直ちに同側に反応，2：反対側に反応，3：反応なし）について検査した。

(3) 外形分化状態観察

全例について、投与終了日を限度として生後7日から毛生，9日から切歯萌出，11日から眼瞼開裂の状態を陽性になるまで、また観察期間終了時屠殺動物についてのみ、雄は生後17日から精巣下降，雌は29日から膈開口の状態を陽性になるまで毎日観察した。

(4) 体重

生後4，7，10，13，16，19，21日，その後は7日間隔で測定し，投与期間中及びその後の観察期間中の体重増加量を算出した。また屠殺日にも測定した。

(5) 摂餌量

離乳後，体重の測定日に合わせて，前日からの24時間飼料消費量を測定した。

(6) 尿検査

生後78～82日の間に検査を行った。すなわち，新鮮尿を採取し，試験紙法（マルチスティックス，バイエル・三共株式会社）による潜血，pH，タンパク，糖，ケトン体，ビリルビン，ウロビリノーゲンの定性的検査，またラットを代謝ケージに短時間（約3時間）収容して得た蓄尿について，色調の観察，比重の測定（屈折計，エルマ

光学株式会社)及び沈渣の検査 (URI-CELL液, ケンブリッジケミカルプロダクト社, で染色して鏡検)を行った。さらに, 18時間の尿量を測定した。

(7) 血液学検査

採血は, 投与期間終了翌日及び観察期間終了翌日に, エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より行った。動物は前日の午後5時より除餌し, 水のみを与えた。採取した血液は3分割し, その一部は EDTA-2K で凝固防止処理し, 多項目自動血球計数装置

(E-4000, 東亜医用電子株式会社)により, 赤血球数(電気抵抗検出方式), 血色素量(ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法), ヘマトクリット値(パルス検出方式), 平均赤血球容積, 平均赤血球血色素量, 平均赤血球血色素濃度(以上, 計算値)白血球数及び血小板数(以上, 電気抵抗検出方式)を, また塗抹標本を作製して網状赤血球数(Brilliant cresyl blue染色標本の鏡検)及び白血球百分率(May-Giemsa染色標本の鏡検)を測定した。さらに, 一部は3.8%クエン酸ナトリウム液で処理後血漿を分離し, 血液凝固自動測定装置(KC-10A, 米国アメルング社)によりプロトロンビン時間(Quick 一段法)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(エラジン酸活性化法)を測定した。

(8) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し, 生化学自動分析装置(JCA-BM8型クリナライザー, 日本電子株式会社)により総タンパク(ビュレット法), アルブミン(BCG法), A/G比(計算値), 血糖(Glck¹⁾-G-6-PHD²⁾法), 総コレステロール(酵素法, CES³⁾-CO⁴⁾-POD⁵⁾系), トリグリセライド(酵素法, LPL⁶⁾-GK⁷⁾-GPO⁸⁾-POD⁵⁾系), リン脂質(PLD⁹⁾-COD¹⁰⁾-POD⁵⁾系), 総ビリルビン(ジアゾ法), 尿素窒素(ウレアーゼ・UV法), クレアチニン(Jaffe法), GOT, GPT, ALP, γ -GTP(以上, JSCC¹¹⁾法), LDH(SFBC¹²⁾法), コリンエステラーゼ(BTC¹³⁾-DTNB¹⁴⁾法), カルシウム(OCPC法)及び無機リン(酵素法, PNP¹⁵⁾-XOD¹⁶⁾-POD⁵⁾系)を, また電解質自動分析装置(NAKL-132, 東亜電波工業株式会社)によりナトリウム, カリウム及び塩素(以上, イオン電極法)を測定した。

¹⁾ : グルコキナーゼ, ²⁾ : グルコース-6-リン酸脱水素酵素,

³⁾ : コレステロールエステラーゼ, ⁴⁾ : コレステロールオキシダーゼ, ⁵⁾ : ペルオキシダーゼ, ⁶⁾ : リポプロテインリパーゼ,

⁷⁾ : グリセロールキナーゼ, ⁸⁾ : L- α -グリセロリン酸オキシダーゼ, ⁹⁾ : ホスホリパーゼ, ¹⁰⁾ : コリンオキシダーゼ,

¹¹⁾ : 日本臨床化学会, ¹²⁾ : フランス臨床生物学会,

¹³⁾ : ブチリルチオコリン, ¹⁴⁾ : 5,5-ジチオビス-2-ニトロ

安息香酸, ¹⁵⁾ : プリンヌクレオシドホスホリラーゼ,

¹⁶⁾ : キサンチンオキシダーゼ

(9) 剖検

最終投与日の翌日あるいは観察終了日の翌日の採血に続いて放血屠殺し, 体表, 開口部粘膜及び内部諸器官を肉眼的に観察した.

(10) 器官重量

脳, 下垂体, 胸腺, 甲状腺, 心臓, 肺 (気管を含めて秤量), 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 雄ではさらに精巣, 精巣上部, 前立腺, 精嚢 (投与終了時解剖動物では前立腺を含めて秤量), 雌では卵巣, 子宮を秤量 (絶対重量) し, 解剖日の体重に基づいて対体重比 (相対重量) を算出した. なお, 対器官は左右を一括して, 下垂体, 甲状腺は固定後に秤量した.

(11) 病理組織学検査

下記器官を採取し, 10%中性リン酸緩衝ホルマリン液 (精巣, 精巣上部はブアン液で前固定) で固定して保存した.

脳, 下垂体, 眼球, 胸腺, 甲状腺 (上皮小体を含む), 肺 (気管支を含む), 気管, 心臓, 舌, 食道, 胃, 腸 (十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸), 肝臓, 脾臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, リンパ節 (頸部リンパ節, 腸間膜リンパ節), 膀胱, 脊髄の頸, 胸, 腰部), 骨髄 (大腿骨, 胸骨), 坐骨神経, 大動脈, 下腿三頭筋, その他肉眼的異常部位, さらに雄では精巣, 精巣上部, 前立腺, 精嚢, 雌では卵巣, 子宮

病理組織学検査は, 対照群と20mg/kg群の全動物の脳, 下垂体, 胸腺, 甲状腺, 肺, 気管, 心臓, 胃, 腸, 肝臓, 脾臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, リンパ節, 膀胱, 脊髄, 骨髄, 坐骨神経, 精巣, 精巣上部, 前立腺, 精嚢, 卵巣及び子宮について実施した. 3および10mg/kg群については, 20mg/kg群の検査の結果, 被験物質の投与による影響が認められなかったので, 肉眼的異常の認められた器官についてのみ実施した. 検査は, 常法に従ってパラフィン切片を作製し, H-E染色を施して鏡検した. 組織標本は, 株式会社組織科学研究所 (東京都青梅市黒沢二丁目984-1番) に委託して作製した.

5. 統計解析

得られた平均値あるいは頻度について, 対照群との有意差 (危険率5%以下) を次の方法で検定した. すなわち, パラメトリックデータ (体重・体重増加量・摂餌量・

外形分化状態観察データ・尿量及び尿比重・血液学検査データ・血液生化学検査データ・器官重量)はBartlettの分散検定を行った。分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行い、その結果有意差が認められた場合、Dunnett法あるいはScheffe法(群間で標本数が異なる場合)により被験物質投与各群と対照群との比較検定を行った。分散が一様でない場合及びノンパラメトリックデータ(白血球百分率・尿検査における定性的データ)はKruskal-Wallisの順位検定を行い、その結果有意差が認められた場合、Dunnett型あるいはScheffe型(群間で標本数が異なる場合)の検定により、被験物質投与各群と対照群を比較した。カテゴリカルデータ(一般状態の観察・感覚反射機能検査・剖検・病理組織学検査の各データ)には、Fisherの直接確率法を用いた。

試験結果

1. 兎動物

1) 一般状態及び死亡 (Tables 1, 2, Appendices 9, 10)

投与期間中及びその後の観察期間中の観察において、一般状態の変化及び死亡は、認められなかった。

2) 感覚・反射機能 (Table 3, Appendices 11, 12)

投与期間中の検査において、歩行状態並びに面上正向反射，空中正向反射，視覚性踏み直り反射，角膜反射，同側屈筋反射，耳介反射及び瞳孔反射の各機能については、検査した全ての例で正常であった。

3) 外形分化状態 (Table 4, Appendix 13, 14)

腹部毛生，切歯萌出，眼瞼開裂，精巣下降及び膻開口の時期において、有意な変化は認められなかった。

4) 体重 (Figures 1, 2, Tables 5, 6, Appendices 15, 16)

投与期間中において、20mg/kg群で雄は投与7日（10日齢）以降，雌は投与10日（13日齢）以降，雌雄とも投与期間終了（21日齢）まで有意な体重増加の抑制が認められ，雌雄の投与期間中における体重増加量も有意に減少した。

投与終了後の観察期間においては，20mg/kg群で雄は42日齢まで有意差が残るもののその後は回復し，雌は観察期間を通じて有意差は認められなかった。また，各群の観察期間中の体重増加量にも，有意な変化は認められなかった。

5) 摂餌量 (Tables 7, 8, Appendices 17, 18)

投与終了後の観察期間において，各群の摂餌量に有意な変化は認められなかった。

6) 尿検査 (Tables 9, 10, Appendices 19, 20)

観察期間中の検査において，各検査項目に有意な変化は認められなかった。

7) 血液学検査 (Tables 11-14, Appendices 21-24, 背景データ : Appendices 43, 44)

投与期間終了時の検査において，20mg/kg群で雌に赤血球数の有意な増加が認められた。なお，白血球百分率において，10mg/kg群の雌の好中球分節核の比率が対照群に比

べて有意な高値，リンパ球比は有意な低値を示したが，変化に用量相関性が認められず，また実数では有意な変化でなかった。

観察期間終了時の検査においては，20mg/kg群で雌にプロトロンビン時間の有意な短縮が認められた。なお，10mg/kg群で雄にヘマトクリット値およびプロトロンビン時間の有意な低値，雌に平均赤血球容積の有意な高値が認められたが，10mg/kg群の変化には用量相関性が認められなかった。

8) 血液生化学検査 (Tables 15-18, Appendices 25-28, 背景データ: Appendices 43, 44)

投与期間終了時の検査において，10および20mg/kg群で雄にGOT，雌に総ビリルビンの有意な増加が認められた。ただし，GOTの変化については，被験物質投与各群の値が対照群に比べて全般的に高く，明確な用量相関性は認められず，またその平均値は背景データにおける正常範囲内の値であった。

観察期間終了時の検査においては，被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。対照群に比べて，3 mg/kg群の雌のカリウムは有意な低値，10mg/kg群のナトリウムは有意な高値を示したが，用量相関性の認められない変化であった。

9) 剖検 (Tables 19-20, Appendices 29-32)

投与期間終了時及び観察期間終了時の解剖動物において，被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

なお，被験物質の投与とは無関係と思われる変化として，投与期間終了時解剖動物で10mg/kg群の雄の1匹に腎臓に水腎症，20mg/kg群で雄の1匹に胸腺の赤色斑，雌の1匹に盲腸の赤色点，観察期間終了時解剖動物で対照群の雄の1匹に精囊の小型化，別の1匹に腎臓の灰白色部，3及び10mg/kg群の雄の各1匹及び20mg/kg群の雌の1匹に水腎症が認められた。

10) 器官重量 (Tables 21-24, Appendices 33-40)

投与期間終了時の解剖において，20mg/kg群で雌雄に最終体重の有意な減少が認められ，脳を除く他の器官の絶対重量は対照群に比べて全般的に低値を示し，雌雄の胸腺及び副腎，雄の下垂体及び精巣，雌の脾臓には有意差が認められた。精巣の絶対重量の低値は10mg/kg群の雄においても認められた。しかしながら，絶対及び相対重量に共通して有意な低値を示したのは20mg/kg群の雌の胸腺のみであった。一方，20mg/kg群で雌の脳，腎臓及び心臓の相対重量は有意な高値を示した。

観察期間終了時の解剖においては、各器官の絶対及び相対重量に有意な変化は認められなかった。

11) 病理組織学検査 (Tables 25-28, Appendices 29-32)

投与期間及び観察期間終了時の解剖動物において、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

投与とは無関係に認められた腎臓の灰白色部には炎症巣、水腎症には腎盂拡張、胸腺の赤色斑及び盲腸の赤色点には出血、小型の精嚢には萎縮が認められた。

以上の変化以外にも、20mg/kg群の投与期間及び観察期間終了時の解剖動物の各器官に変化が認められたが、対照群における発現率あるいは変化の程度と有意な差は認められなかった。

2. 親動物の健康状態 (Appendices 41, 42)

一般状態、児動物の哺育状態、体重及び摂餌量に異常は認められなかった。

考察

2,4-ジニトロフェノールをラットの新生児に哺育期間中経口投与し、新生児に対する反復投与毒性並びにその後のラットの成長、機能及び形態に及ぼす影響について検討した。

新生児に対する反復投与毒性について、20mg/kg群で雌雄に体重増加の有意な抑制、雌に赤血球数、腎臓及び心臓の相対重量のいずれも有意な増加並びに胸腺の絶対及び相対重量の有意な減少が認められた。また、10及び20mg/kg群で雌に血清総ビリルビンの有意な増加が認められた。動物の一般状態、感覚・反射機能、剖検及び病理組織学所見においては、変化は認められなかった。

ジニトロフェノールは酸化的リン酸化の脱共役作用を有し、酸化代謝機構が刺激されるため、生体内組織における酸素消費量が増加することが知られている³⁾。

赤血球数の増加について、2,4-ジニトロフェノールのラットを用いた28日間反復投与毒性試験においても多血症が認められており⁴⁾、ジニトロフェノール類の酸素消費量増加作用と関連した変化と考えられる。しかしながら、認められたのは赤血球数のみの増加で、骨髄の造血細胞や脾臓等における髄外造血巣に多血症に対する反応と考えられる変化も認められなかったことから、血液に対する影響としては軽度なもの判断される。

腎臓の重量変化と関連して、上述の28日間反復投与毒性試験では、腎臓の相対重量増加、腎臓の鉍質沈着増加、尿比重の低下、血清塩素の減少等の変化が認められており、2,4-ジニトロフェノールは腎臓に対する毒性影響を有するものと考えられる。本試験では、病理組織学検査を含むその他の検査で腎臓の重量変化と関連する変化は認められていないが、腎臓に対するごく軽度な影響が発現している可能性が考えられる。

心臓重量の変化についても、2,4-ジニトロフェノールのイヌへの投与において心拍数の増加を認めた報告¹⁾があり、心臓に対する影響を示唆する変化と考えられる。

また、胸腺重量の変化も、他に関連する変化が認められなかったものの絶対及び相対重量に共通した減少であり、被験物質の投与に起因する変化と判断される。

なお、これらの器官以外にも重量変化の認められた器官があったが、いずれも体重増加の抑制に伴う二次的な変化であると考えられた。

血清総ビリルビンの増加について、溶血性変化や胆汁のうっ滞等、これと関連する変化は認められなかった。2,4-ジニトロフェノールの代謝物として2-アミノ-4-ニトロフェノールが知られている⁵⁾。ビリルビンはジアゾ化法で測定しており、アミノ基を有する物質が存在すると試薬（スルファニル酸、亜硝酸ナトリウム）と反応してジアゾ化し、本来のビリルビンに加算されて測定されることがある。したがって、本試験で認められた総ビリルビンの増加は、測定時に代謝物が影響したことによる可能性が高く、毒性と

は無関係な変化と判断された。

一方、投与後のラットの成長、機能及び形態に及ぼす影響について、投与期間終了後の観察期間中及び観察期間終了時の観察・検査において、一般状態、摂餌量、外形分化状態、尿検査、血液学、血液生化学、剖検及び病理組織学所見に、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

なお、20mg/kg群で雌にプロトロンビン時間の有意な短縮が認められたが、同群の雄にはプロトロンビン時間の変化は認められず、他に関連する変化も認められなかったことから、被験物質の投与による遅発的な毒性影響を示唆するものではなく、偶発的な変化と判断された。

以上の結果から、2,4-ジニトロフェノールのラット新生児に対する主な反復投与毒性は体重に対する影響で、血液、心臓、腎臓及び胸腺に対する軽度な影響も認められた。哺育期の投与により発現した毒性影響は可逆的で、哺育期の投与によるその後のラットの成長、機能及び形態に対する影響は認められなかった。無影響量は、雌雄とも10mg/kg/dayと推定された。

参考文献

- 1) : J. A. Kaiser, *Toxicol. Apl. Pharmacol.*, 6, 232, 1964.
- 2) : J. E. Gibson, *Food Cosmet. Toxicol.*, 11, 31, 1973.
- 3) : R. R. Beard, J. T. Noe, "Patty's Industrial Hygiene and Toxicology", 3rd
revised by G. D. Clayton and F. E. Clayton, New York, Vol.2A, p.2426, 1981.
- 4) : ██████████ 「2,4-ジニトロフェノールのラットを用いる28日間反復投与毒性試験」,
(財)畜産生物科学安全研究所, 所内資料, 1999.
- 5) : M. L. Richardson, S. G. Gangolli, "The Dictionary of Substances and
their Effects ", Vol. 4, ed. by the Royal Society of Chemistry,
Cambridge, p.29, 1994.

最終報告書

3-メチルフェノールのラット新生児における
哺育期投与試験

(試験番号：98-096)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

要約

3-メチルフェノールのラット新生児哺育期投与による反復投与毒性並びにその後の成長、機能及び形態に及ぼす影響について検討するため、SD系「Crj:CD(SD)IGS」ラットの新生児を1群雌雄各12匹とし、本物質を0、30、100及び300mg/kg/dayで、4日齢から21日齢までの18日間反復経口投与し、22日齢で各群の半数を解剖した。残りの半数は21日齢で離乳させ、84日齢まで観察し、85日齢で解剖した。

投与期間中及び投与終了時の観察・検査において、300mg/kg群で雌雄に過敏、活動性亢進、振戦、深大呼吸等の神経症状及び体重増加の抑制が認められた。また、100mg/kg群においても、過敏及び振戦が雄に認められた。血液学及び血液生化学検査では、300mg/kg群で雄に血小板数、 γ -GTP、総ビリルビン及び尿素窒素の有意な増加、ナトリウムの有意な減少、雌に血色素量及び平均赤血球血色素濃度の有意な増加が認められた。100mg/kg群では、雄にナトリウムの有意な減少が認められた。器官重量では、300mg/kg群で雌雄に脳の絶対重量の有意な減少及び肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。病理組織学検査では、300mg/kg群で雄に腎臓の好塩基性尿細管の増加傾向が認められた。感覚反射機能及び剖検では、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

一方、投与後の観察及び観察期間終了時の検査では、300mg/kg群で雄に脳の絶対重量の有意な減少が認められた。一般状態、外形分化状態、体重、摂餌量、尿検査、血液学検査、血液生化学検査、剖検及び病理組織学検査で、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、3-メチルフェノールのラット新生児に対する反復投与毒性は、中枢神経機能、脳重量、体重、肝臓、腎臓及び血液に対する影響であった。哺育期の投与により発現した脳重量の変化は観察期間終了時においても回復傾向が認められず、その他の変化は回復した。また、哺育期の投与による遅発的な毒性影響は認められなかった。無影響量は、雄で30mg/kg/day、雌で100mg/kg/dayと推定された。

緒言

3-メチルフェノールは合成樹脂、消毒剤、医薬品に用いられているほか、2-及び4-メチルフェノールとの混合物として、消毒剤、合成樹脂、ワニス、TCP（可塑剤）、選鉱剤、ホルマール電線溶剤等に広く用いられている化学物質である。3-メチルフェノールの毒性について、ラットにおける急性経口LD₅₀値は2.02g/kg¹⁾で、強い局所刺激性を有する²⁾ことが知られている。ラットを用いた反復投与毒性試験では、認められた主な毒性は体重増加抑制及び中枢神経症状であったと報告されている³⁾。生殖発生毒性については、ウサギを用いた催奇形性試験で胎児に形態的異常は認められず⁴⁾、また3-及び4-メチルフェノールの混合物のマウスを用いた3世代の繁殖試験で、生殖能に対する選択的な毒性は認められていない⁵⁾。

一方、医薬品等のヒトに対する感受性は、新生児、小児、成人等で異なる場合のあることが知られており、一般化学物質に対する感受性も、異なる可能性が考えられる。しかしながら、化学物質の毒性学的影響は、離乳後の動物を用いて試験されており、新生児に投与した場合の影響については、ほとんど知られていない。

試験目的

3-メチルフェノールをラットの新生児に哺育期間中反復経口投与し、新生児に対する反復投与毒性並びにその後のラットの成長、機能及び形態に及ぼす影響を検討する。

試験材料及び方法

1. 被験物質

3-メチルフェノール(CAS No. 108-39-4)は、分子量108.14、融点11.5℃、沸点202.7℃、水に難溶、アセトン、アルコール、植物油に易溶な無色の液体で、試験には本州化学工業株式会社和歌山工場（和歌山県和歌山市小雑賀二丁目5番115号）から提供されたロット番号981006、純度99.13%（不純物として4-メチルフェノール0.59%を含む）のものを窒素シールして冷暗所（4℃）で保管し、使用した。被験物質の詳細は、Appendix 1 に示した。用いた被験物質を本州化学工業株式会社和歌山工場に委託して試験終了後に分析し、試験期間中安定であったことを確認した（Appendix 2）。被験物質投与液について、3-メチルフェノールは油溶性であるので、局方オリブ油（宮澤薬品株式会社、ロット番号F107）を溶媒とし、所定の投与用量になるような濃度の溶液に調製した。投与液は少なくとも8日間は安定であることが確認されている⁷⁾ので週1回調製し、1日の使用量ごとに小分けし、使用時まで冷所（4℃）・遮光下で密栓して保管し、調製後7日以内に使用した。また、初回に調製した投与液について分析し、所定の

濃度で調製されていることを確認した (Appendix 3)。

2. 供試動物及び飼育条件

動物はSD系 [Crj:CD(SD)IGS]SPFラットの妊娠雌 (妊娠15日) を, 日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター (神奈川県厚木市下古沢795番地) から21匹搬入し, 分娩後新生児が3日齢に達するまでの10日間検疫・馴化飼育し, その間に体重測定及び臨床観察を行い, 健康状態, 分娩状態, 哺育状態等を確認した。試験に用いる母動物は, 妊娠21日の午後5時以降に分娩を開始し, 妊娠22日の午前中に分娩を終了して正常な哺育状態を示す母動物の内, 新生児数が中央値に近い個体から順に12匹を選別した。新生児の群分けは3日齢 (出産日を0日齢とする) 時に行い, 選択した母動物の新生児を親から離して雌雄別にプールした後体重を測定し, 体重の中央値に近い個体から順に雌雄各48匹の新生児を選別し, 1群雌雄各12匹として体重に基づく層化無作為抽出法により4群に振り分けた。振り分けた各群の新生児の雌雄各1匹を, 無作為抽出法により12匹の母動物 (里親) に振り分け, 母動物当たり群の異なる雌雄各1匹の計8匹が割り当てられるようにした (Appendix 4)。新生児の群分日平均体重 (体重範囲) は, 雄10.0 (8.9-11.0)g, 雌9.7 (8.9-10.4)g, その翌日の投与開始日平均体重 (体重範囲) は, 雄11.7 (9.9-13.2)g, 雌12.0 (10.0-12.6)gであった。各個体は, ラック及びケージへの標識並びに親動物及び離乳後の児動物は耳パンチ法, 離乳前の新生児は雌雄別に左右前後肢の足掌に入れ墨することにより識別した。ラットは, 温度21-24°C, 湿度52-62%, 換気回数10回以上/時 (オールフレッシュエア方式, 温度・湿度の測定結果: Appendix 5), 照明時間12時間/日 (午前6時点灯, 午後6時消灯) に制御されたバリアーシステム動物室 (第2室) で, 親動物及び離乳後 (生後21日に離乳) の児動物は個体別に, 離乳前は親動物と児動物と同居させて飼育した。飼育ケージは, 導入時から分娩を経て離乳まではポリカーボネート製ケージ [265W×426D×200H(mm), 床敷としてホワイトフレック (日本チャールス・リバー株式会社)], 離乳後はステンレス製ケージ [260w×380D×180H(mm)] を用い, これをステンレス製5段のラックに配置した。飼料 (固型飼料ラボMRストック, 日本農産工業株式会社, ロット番号 99.02.76, 99.03.73, 99.06.53, 99.07.55) と飲料水 (1 µmのカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水) は自由に摂取させた。飼料, 床敷及び飲料水中の汚染物質についての分析の結果 (Appendices 6-8), いずれも許容濃度の範囲内で, 動物室の温度・湿度の測定結果からも, 試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化はなかったものと判断された。なお, 児動物の離乳後は親動物を試験から除外した。

3. 投与量の設定, 試験群の構成及び投与方法

投与量は, 本試験に先立ち実施した投与量設定試験の結果に基づいて設定した。すなわち, 1群雌雄各5匹の新生児ラットに3-メチルフェノールを0, 100, 300及び1000mg/kg/dayで生後4日から21日までの18日間経口投与した。1000mg/kg群では, 雌雄の全例が投与2日までに死亡した。300mg/kg群では, 雌雄に深大呼吸及び接触刺激による振戦, 雌に体重増加の抑制が認められた。血液学及び血液生化学検査では, 100及び300mg/kg群で雄にプロトロンビン時間の短縮傾向, 300mg/kg群で雌雄に総ビリルビンの増加, 雄に活性化部分トロンボプラスチン時間の延長傾向及びクレアチニンの減少が認められた。器官重量では, 100mg/kg群の雄及び300mg/kg群の雌雄に肝臓相対重量の増加が認められた。

以上の結果から, 本試験における投与量は, 確実に毒性影響が発現すると予測される300mg/kg/dayを高用量, 毒性影響が発現しないと予測される30mg/kg/dayを低用量とし, これらの用量の間に100mg/kg/dayの計3用量を設定した。試験群の構成は, (1) 溶媒投与群 (以下, 対照群), (2) 被験物質の30mg/kg/day投与群 (30mg/kg群), (3) 同100mg/kg/day投与群 (100mg/kg群), (4) 同300mg/kg/day投与群 (300mg/kg群) の4群とし, 各群雌雄各12匹のうち, 雌雄各6匹は投与終了の翌日 (22日齢) に解剖に供する投与終了時解剖動物, 残りの雌雄は観察終了翌日 (85日齢) に解剖に供する観察終了時解剖動物とした。

投与方法は, 投与液量を体重1kg当たり3mLとし, 外径0.96mmのポリエチレン製チューブあるいはテフロン製マウス用経口ゾンデを装着した注射筒を用いて, 生後4日から21日 (離乳) までの18日間, 毎日1回 (午前中), 胃内に投与した。各個体の投与液量は, 至近日の測定体重をもとに算出した。対照群には, 被験物質を投与液に調製するために用いた溶媒を同様に投与した。

4. 観察及び検査

観察期間を, 投与開始から親動物は児動物の離乳まで, 児動物は生後84日までとし, 児動物については生後22日に投与終了時の解剖, 85日に観察終了時の解剖を行った。その間に, 次の観察及び検査を実施した。

1) 親動物

(1) 一般状態観察

観察期間中毎日, 哺育行動を含む一般状態について観察した。

(2) 体重

哺育4 (分娩終了の確認日を哺育0日とする), 10, 16及び21日に測定した。

(3) 摂餌量

哺育6～7, 12～13及び18～19日の間の24時間飼料消費量を, 児動物を含めた母動物単位で測定した.

2) 児動物

(1) 一般状態観察

毎日, 少なくとも1回は動物の一般状態について観察した. 投与期間中, 毎日2回は動物の死亡や瀕死動物の有無を確認した. 離乳前の観察では, 親動物から離れた状態での観察も行った.

(2) 感覚・反射機能検査

雄は生後20日, 雌は21日にスコアリングシステムにより歩行状態(1:不動, 2:正常, 3:よろめく, 4:後肢伸展/引きずり, 5:肢が外側を向く, 6:前肢の引きずり/体重が支えきれない, 7:つま先立で歩行, 8:体を引きずる/平伏), 瞳孔反射(1:直ちに反応, 2:反応なし), 耳介反射(Preyer反射)及び角膜反射(1:正常, 2:やや反応遅い, 3:反応遅い, 4:反応なし), 視覚性踏み直り反射(1:直ちにつかむ, 2:つかもうと繰り返した後つかむ, 3:つかもうとするが方向を間違える, 4:つかもうとしない), 面上正向反射(1:素早く復帰/正常, 2:やや遅い/1秒以上, 3:遅い/2秒以上, 4:仰向けのまま), 空中正向反射(1:正常に着地, 2:側位, 3:背位)並びに同側屈筋反射(1:直ちに同側に反応, 2:反対側に反応, 3:反応なし)について検査した.

(3) 外形分化状態観察

全例について, 投与終了日を限度として生後7日から毛生, 9日から切歯萌出, 11日から眼瞼開裂の状態を陽性になるまで, また観察期間終了時屠殺動物についてのみ, 雄は生後17日から精巣下降, 雌は29日から膈開口の状態を陽性になるまで毎日観察した.

(4) 体重

生後4, 7, 10, 13, 16, 19, 21日, その後は7日間隔で測定し, 投与期間中及びその後の観察期間中の体重増加量を算出した. また屠殺日にも測定した.

(5) 摂餌量

離乳後, 体重の測定日に合わせて前日からの24時間飼料消費量を測定した.

(6) 尿検査

生後78～82日の間に検査を行った. すなわち, 新鮮尿を採取し試験紙法(マルティスティックス, バイエル・三共株式会社)による潜血, pH, タンパク, 糖, ケトン体,

ビリルビン，ウロビリノーゲンの定性的検査，またラットを代謝ケージに短時間（約3時間）収容して得た蓄尿について，色調の観察，比重の測定（屈折計，エルマ光学株式会社）及び沈渣の検査（URI-CELL液，ケンブリッジケミカルプロダクト社，で染色して鏡検）を行った．さらに，18時間の尿量を測定した．

(7) 血液学検査

採血は，投与期間終了翌日及び観察期間終了翌日にエーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より行った．動物は前日の午後5時より除餌し，水のみを与えた．採取した血液は3分割し，その一部はEDTA-2Kで凝固防止処理し，多項目自動血球計数装置

（E-4000，東亜医用電子株式会社）により，赤血球数（電気抵抗検出方式），血色素量（ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法），ヘマトクリット値（パルス検出方式），平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度（以上，計算値）白血球数及び血小板数（以上，電気抵抗検出方式）を，また塗抹標本を作製して網状赤血球数（Brilliant cresyl blue染色標本の鏡検）及び白血球百分率（May-Giemsa染色標本の鏡検）を測定した．さらに，一部は3.8%クエン酸ナトリウム液で処理後血漿を分離し，血液凝固自動測定装置（KC-10A，米国アメルング社）によりプロトロンビン時間（Quick 一段法）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（エラジン酸活性化法）を測定した．

(8) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し，生化学自動分析装置（JCA-BM 8型クリナライザー，日本電子株式会社）により総タンパク（ビューレット法），アルブミン（BCG法），A/G比（計算値），血糖（GlcK¹⁾-G-6-PHD²⁾法），総コレステロール（酵素法，CES³⁾-CO⁴⁾-POD⁵⁾系），トリグリセライド（酵素法，LPL⁶⁾-GK⁷⁾-GPO⁸⁾-POD⁵⁾系），リン脂質（PLD⁹⁾-COD¹⁰⁾-POD⁵⁾系），総ビリルビン（ジアゾ法），尿素窒素（ウレアーゼ・UV法），クレアチニン（Jaffe法），GOT，GPT，ALP， γ -GTP（以上，JSCC¹¹⁾法），LDH（SFBC¹²⁾法），コリンエステラーゼ（BTC¹³⁾-DTNB¹⁴⁾法），カルシウム（OCPC法）及び無機リン（酵素法，PNP¹⁵⁾-XOD¹⁶⁾-POD⁵⁾系）を，また電解質自動分析装置（NAKL-132，東亜電波工業株式会社）によりナトリウム，カリウム及び塩素（以上，イオン電極法）を測定した．

¹⁾：グルコキナーゼ，²⁾：グルコース-6-リン酸脱水素酵素，

³⁾：コレステロールエステラーゼ，⁴⁾：コレステロールオキシダーゼ，⁵⁾：ペルオキシダーゼ，⁶⁾：リポプロテインリパーゼ，

⁷⁾：グリセロールキナーゼ，⁸⁾：L- α -グリセロリン酸オキシダーゼ，⁹⁾：ホスフォリパーゼ，¹⁰⁾：コリンオキシダーゼ，

¹¹⁾ : 日本臨床化学会, ¹²⁾ : フランス臨床生物学会,
¹³⁾ : ブチリルチオコリン, ¹⁴⁾ : 5,5-ジチオビス-2-ニトロ
安息香酸, ¹⁵⁾ : プリンヌクレオシドホスホリラーゼ,
¹⁶⁾ : キサンチンオキシダーゼ

(9) 剖検

最終投与日の翌日あるいは観察終了日の翌日の採血に続いて放血屠殺し、体表、開口部粘膜及び内部諸器官を肉眼的に観察した。

(10) 器官重量

脳、下垂体、胸腺、甲状腺、心臓、肺（気管を含めて秤量）、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、雄ではさらに精巣、精巣上体、前立腺、精嚢（投与終了時解剖動物では前立腺を含めて秤量）、雌では卵巣、子宮を秤量（絶対重量）し、解剖日の体重に基づいて対体重比（相対重量）を算出した。なお、対器官は左右を一括して、下垂体、甲状腺は固定後に秤量した。

(11) 病理組織学検査

下記器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液（精巣、精巣上体はブアン液で前固定）で固定して保存した。

脳、下垂体、眼球、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、肺（気管支を含む）、気管、心臓、舌、食道、胃、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、リンパ節（頸部リンパ節、腸間膜リンパ節）、膀胱、脊髄の頸、胸、腰部）、骨髄（大腿骨、胸骨）、坐骨神経、大動脈、下腿三頭筋、その他肉眼的異常部位、さらに雄では精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、雌では卵巣、子宮

病理組織学検査は、対照群と300mg/kg群の全動物の脳、下垂体、胸腺、甲状腺、肺、気管、心臓、胃、腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、リンパ節、膀胱、脊髄、骨髄、坐骨神経、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣及び子宮について実施した。30及び100mg/kg群については、300mg/kg群の検査の結果、投与期間終了時解剖動物で雄に腎臓の変化が認められたので、投与期間終了時解剖動物の雄の腎臓及び肉眼的に異常の認められた器官について実施した。検査は、常法に従ってパラフィン切片を作製し、H-E染色を施して鏡検した。組織標本は、株式会社組織科学研究所（東京都青梅市黒沢二丁目984-1番）に委託して作製した。

5. 統計解析

得られた平均値あるいは頻度について、対照群との有意差（危険率5%以下）を次の方法で検定した。すなわち、パラメトリックデータ（体重・体重増加量・摂餌量・外形分化状態観察データ・尿量及び尿比重・血液学検査データ・血液生化学検査データ・器官重量）は、Bartlettの分散検定を行った。分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行い、その結果有意差が認められた場合、Dunnett法あるいはScheffe法（群間で標本数が異なる場合）により被験物質投与各群と対照群との比較検定を行った。分散が一様でない場合及びノンパラメトリックデータ（白血球百分率・尿検査における定性的データ）は、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、その結果有意差が認められた場合、Dunnett型あるいはScheffe型（群間で標本数が異なる場合）の検定により、被験物質投与各群と対照群を比較した。カテゴリカルデータ（一般状態の観察・感覚反射機能検査・剖検・病理組織学検査の各データ）には、Fisherの直接確率法を用いた。

試験結果

1. 児動物

1) 一般状態及び死亡 (Tables 1, 2, Appendices 9, 10)

投与期間中の観察において、300mg/kg群で、雌雄各12匹中、親から隔離時の活動性亢進及び接触刺激による振戦が雌雄の全例、ハンドリング時の過敏が雄の7匹、雌の10匹、深大呼吸が雄の5匹、雌の3匹に認められた。100mg/kg群では、雄の12匹中接触刺激による振戦が3匹、ハンドリング時の過敏が1匹に認められた。

なお、300mg/kg群の雄で、親から隔離時の自発運動低下及び腹伏姿勢を示す例が認められたが、それぞれ1匹のみで、しかも一過性の変化であった。

投与終了後の観察期間中の観察において、一般状態の変化は認められなかった。

死亡は、投与及びその後の観察期間を通じて認められなかった。

2) 感覚・反射機能 (Table 3, Appendices 11, 12)

投与期間中の検査において、歩行状態並びに面上正向反射、視覚性踏み直り反射、角膜反射、同側屈筋反射、耳介反射及び瞳孔反射の各機能については、検査した全ての例で正常であった。空中正向反射については、300mg/kg群の雄の1匹に側位着地が認められたが、発現率に統計学的有意差は認められなかった。

3) 外形分化状態 (Table 4, Appendices 13, 14)

腹部毛生、切歯萌出、眼瞼開裂、精巣下降及び陰開口の時期において、有意な変化は認められなかった。

4) 体重 (Figures 1, 2, Tables 5, 6, Appendices 15, 16)

投与期間中において、300mg/kg群で雄は投与4日（7日齢）から投与期間を通じて、雌は投与10日（13日齢）及び13日（16日齢）の体重は対照群を有意に下回り、雄では投与期間中の体重増加量も有意に減少した。

投与終了後の観察期間においては、体重に有意な変化は認められなかった。

5) 摂餌量 (Tables 7, 8, Appendices 17, 18)

投与終了後の観察期間において、各群の摂餌量に有意な変化は認められなかった。

6) 尿検査 (Tables 9, 10, Appendices 19, 20)

観察期間中の検査において、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

7) 血液学検査 (Tables 11-14, Appendices 21-24, 背景データ : Appendices 43, 44)

投与期間終了時の検査において、300mg/kg群で雄に血小板数、雌に血色素量及び平均赤血球血色素濃度の有意な増加が認められた。

観察期間終了時の検査においては、300mg/kg群で雌にプロトロンビン時間の有意な短縮が認められた。なお、白血球百分率において、30mg/kg群で雌に好中球分節核の比率の有意な減少及びリンパ球の比率の有意な増加、100mg/kg群で雌に好中球分節核の比率の有意な減少が認められたが、変化に用量相関性が認められなかった。

8) 血液生化学検査 (Tables 15-18, Appendices 25-28, 背景データ : Appendices 43, 44)

投与期間終了時の検査において、300mg/kg群で雄に γ -GTP、総ビリルビン及び尿素窒素の有意な増加並びに100及び300mg/kgで雄にナトリウムの有意な減少が認められた。

観察期間終了時の検査においては、300mg/kgで雄にカリウムの有意な減少が認められた。

9) 剖検 (Tables 19-20, Appendices 29-32)

投与期間終了時及び観察期間終了時の解剖動物において、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

なお、被験物質の投与とは無関係と思われる変化として、投与期間終了時解剖動物で対照群の雌の1匹に大型の脾臓、100mg/kg群の雌の1匹に肝臓の横隔膜結節、300mg/kg群の雌の1匹に胸腺の赤色域、観察期間終了時解剖動物で100mg/kg群の雄の1匹に小型の精嚢、300mg/kg群の雄の1匹に副腎の白色点散在が認められた。

10) 器官重量 (Tables 21-24, Appendices 33-40)

投与期間終了時の解剖において、300mg/kg群で雄に最終体重の有意な減少、雌にも減少傾向が認められ、絶対重量において雌雄の脳、雄の心臓及び下垂体、雌の肺に有意な減少が認められた。相対重量においては、300mg/kg群で雌雄に肝臓、雄に肺、雌に心臓の有意な増加が認められた。

観察期間終了時の解剖においては、300mg/kg群で雄に最終体重の減少傾向及び脳の絶対重量の有意な減少が認められた。

11) 病理組織学検査 (Tables 25- 28, Appendices 29-32)

投与期間終了時の解剖動物において、300mg/kg群で雄の腎臓に好塩基性尿細管の増加傾向が認められた。すなわち、好塩基性尿細管は対照群においても認められたが、300mg/kg群の雄ではその数が増加している例が6匹中3匹認められた。

観察期間終了時の解剖動物においては、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

なお、剖検で投与とは無関係に認められた胸腺の赤色域には出血、副腎の白色点散在部には皮質網状帯細胞の空胞変性が認められた。大型の脾臓、肝臓の横隔膜結節および小型の精嚢には変化は認められなかった。また、以上の変化以外にも、300mg/kg群の投与期間及び観察期間終了時解剖動物の各器官に変化が認められたが、散発的な、あるいは対照群における発現率や変化の程度と差の認められない変化であった。

2. 親動物の健康状態 (Appendices 41, 42)

一般状態、児動物の哺育状態、体重および摂餌量に異常は認められなかった。

考察

3-メチルフェノールをラットの新生児に哺育期間中経口投与し、新生児に対する反復投与毒性並びにその後のラットの成長、機能及び形態に及ぼす影響について検討した。

新生児に対する反復投与毒性について、300mg/kg群で雌雄に中枢神経症状、体重増加の有意な抑制、脳の絶対重量の有意な減少、肝臓の相対重量の有意な増加、雄に血小板数、血清 γ -GTP、総ビリルビン及び尿素窒素の有意な増加、ナトリウムの有意な減少、病理組織学的に腎臓の好塩基性尿細管の増加傾向、雌に血色素量及び平均赤血球血色素濃度の有意な増加が認められた。100mg/kg群では、雄に中枢神経症状及びナトリウムの有意な減少が認められた。

メチルフェノールの3種類の異性体(2-, 3-及び4-)の毒性は類似し、ヒトにおける中毒症状として過敏、抑鬱、意識混濁、呼吸困難等の神経症状の発現することが知られている⁶⁾。

離乳後の幼若ラットを用いた3-メチルフェノールの13週間反復経口投与毒性試験では中枢神経症状として嗜眠及び振戦が認められており⁵⁾、4-メチルフェノールの13週間反復経口投与毒性試験においても嗜眠、昏睡、振戦が認められている⁸⁾。

ラットの哺育期に3-メチルフェノールを反復経口投与した今回の試験では、過敏、振戦、活動性亢進、深大呼吸等の症状が認められた。これらの神経症状は投与終了後は認められず、また神経系に病理組織学的変化は認められなかったことから、神経機能に対する毒性によるものと考えられる。なお、動物の感覚・反射機能には有意な変化は認められなかった。

脳の絶対重量の減少について、脳は栄養状態の影響を受けにくい器官で、毒性試験に一般的に用いられている5週齢以降のラットでは、経験上、成長抑制に伴う脳重量への影響は殆ど認められない。しかしながら、哺育期のラットの脳は、機能、形態とも著しい成長過程にあり、脳重量の減少は体重増加の抑制が認められた用量での変化であることから、主に成長抑制に伴い、脳重量にも影響を受けたものと推察される。また、脳に病理組織学的変化が認められなかったことから、上述の神経症状の発現とは関連性はないものと考えられる。

フェノールやフェノール誘導体の主な毒性として、中枢神経機能に対する影響のほか、肝臓や腎臓に対する影響も知られている⁹⁾。

腎臓については、雄に障害後の再生像と考えられる好塩基性尿細管の増加傾向及び血清尿素窒素の増加が認められた。また、血清ナトリウムの減少も腎機能に対する影響示唆する変化と判断される。

肝臓については、病理組織学的変化は認められなかったものの、肝臓の相対重量の増

加や肝機能と関連すると考えられる血清 γ -GTP及び総ビリルビンの増加が認められた。

したがって、3-メチルフェノールは、肝臓及び腎臓に対して毒性影響を有するものと考えられる。

血小板数、血色素量および平均赤血球血色素濃度の増加について、これと関連する変化が骨髄や脾臓の造血細胞に認められず、また血小板数および血色素量の変化は背景データ（Appendices 43, 44参照）における正常範囲内、平均赤血球血色素濃度の変化についても概ね正常範囲内の軽度な変化であった。したがって、3-メチルフェノールの血液に対する影響は軽度なものと考えられる。

なお、器官重量において、脳および肝臓以外にも変化が認められたが、他に関連する変化が認められず、体重増加の抑制に伴う二次的な変化と判断された。

一方、投与終了後の観察期間中及び観察期間終了時の観察・検査において、300mg/kg群で雄に脳の絶対重量の有意な減少が認められ、同群の雌においても雄と同様の減少傾向が認められた。すなわち、投与期間終了時解剖から65日後においても、脳重量の減少は完全に回復せず、哺育期に受けた脳の成長に対する影響は、ラットの成長後も残存するものと考えられた。しかしながら、動物の一般状態に変化は認められず、また外形分化状態、体重、摂餌量、並びに尿、血液学、血液生化学、剖検及び病理組織学の各検査所見に、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

なお、300mg/kg群で雄に血清カリウムの減少、雌にプロトロンビン時間の短縮が認められたが、背景データにおける正常範囲内の変動で、ほかに関連する変化が認められないことから、被験物質の投与とは無関係な偶発的な変化と判断された。

以上の結果から、3-メチルフェノールのラット新生児に対する反復投与毒性は、中枢神経機能、脳重量、体重、肝臓、腎臓及び血液に対する影響であった。哺育期の投与により発現した脳重量の変化は観察期間終了後においても残存し、その他の変化は回復した。哺育期の投与による、遅発的な毒性影響は認められなかった。無影響量は、雄で30 mg/kg/day、雌で100mg/kg/dayと推定された。

参考文献

- 1) : WM. B. Deichmann, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 80, 233, 1944.
- 2) : K. Kuroki, et. al., *Kyushu Shika Gakkai Zasshi*, 42, 1037, 1988.
- 3) : L. T. Mulligan, Microbiological Associates Inc., Study No.5221.07, 1985.
- 4) : ██████████ 応用薬理, 16(6), 1191, 1978.
- 5) : M. K. Izard, et al., *Environ. Health Perspect.*, 105(Supplement 1), 295, 1977.
- 6) : 株式会社 化合物安全性研究所 所内資料.
- 7) : R. A. Lewis, "Lewis' dictionary of toxicology", CRC Press LLC, Florida, p.318, 1998.
- 8) : D. Dietz, et al., *Gov. Rep. Announce. Index US* 1988, 88(14), Abstr. No.836, 770, EPA/530/SW/025, PB88-195292.
- 9) : B. J. Dean, *Mutation Res.*, 47, 75, 1978.

2,4-ジニトロフェノールのラット新生児における哺育期投与試験

(試験番号：98-093)

報告書 添付資料A

(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

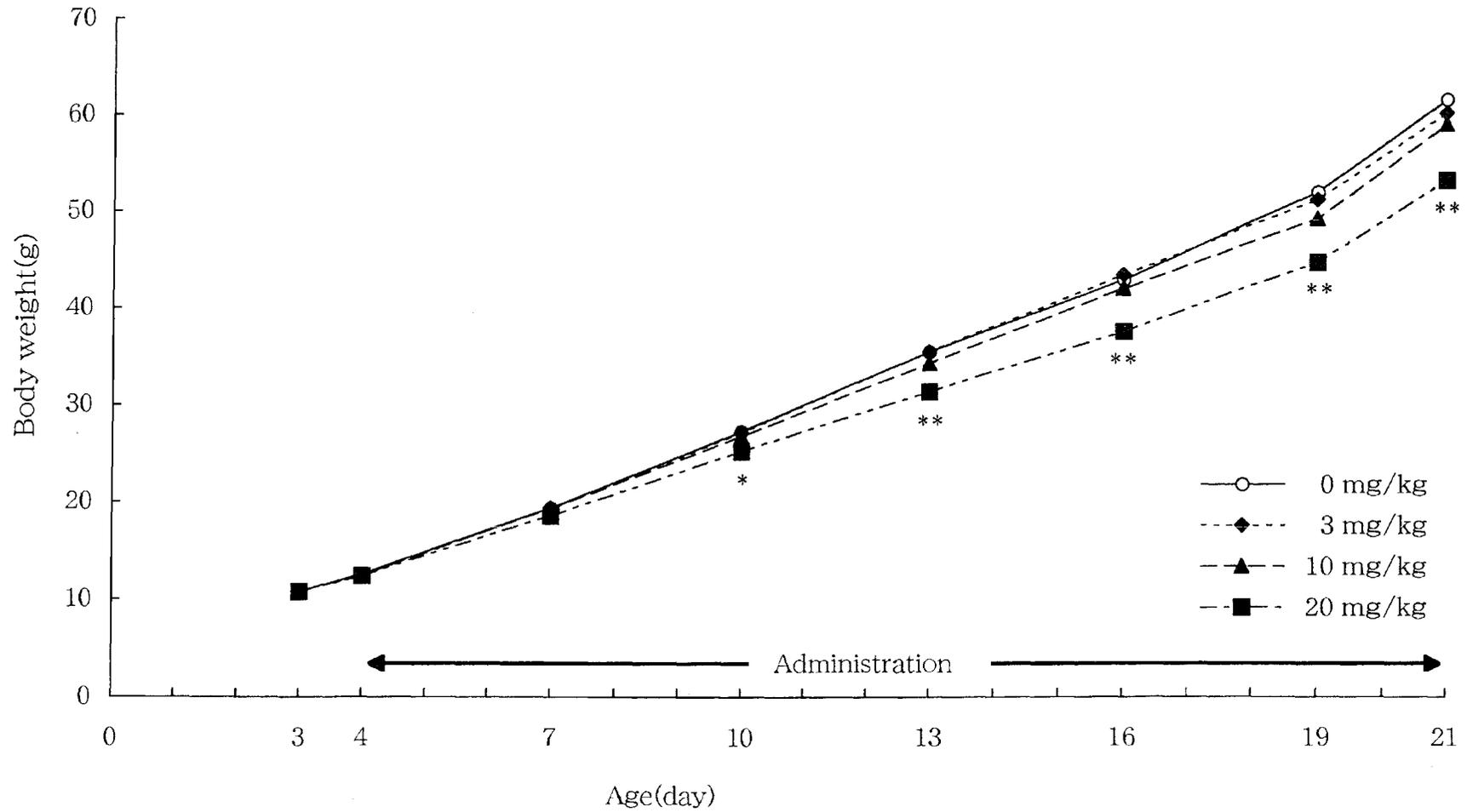


Fig.1-1 Body weight changes of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
Significantly different from control (* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$)

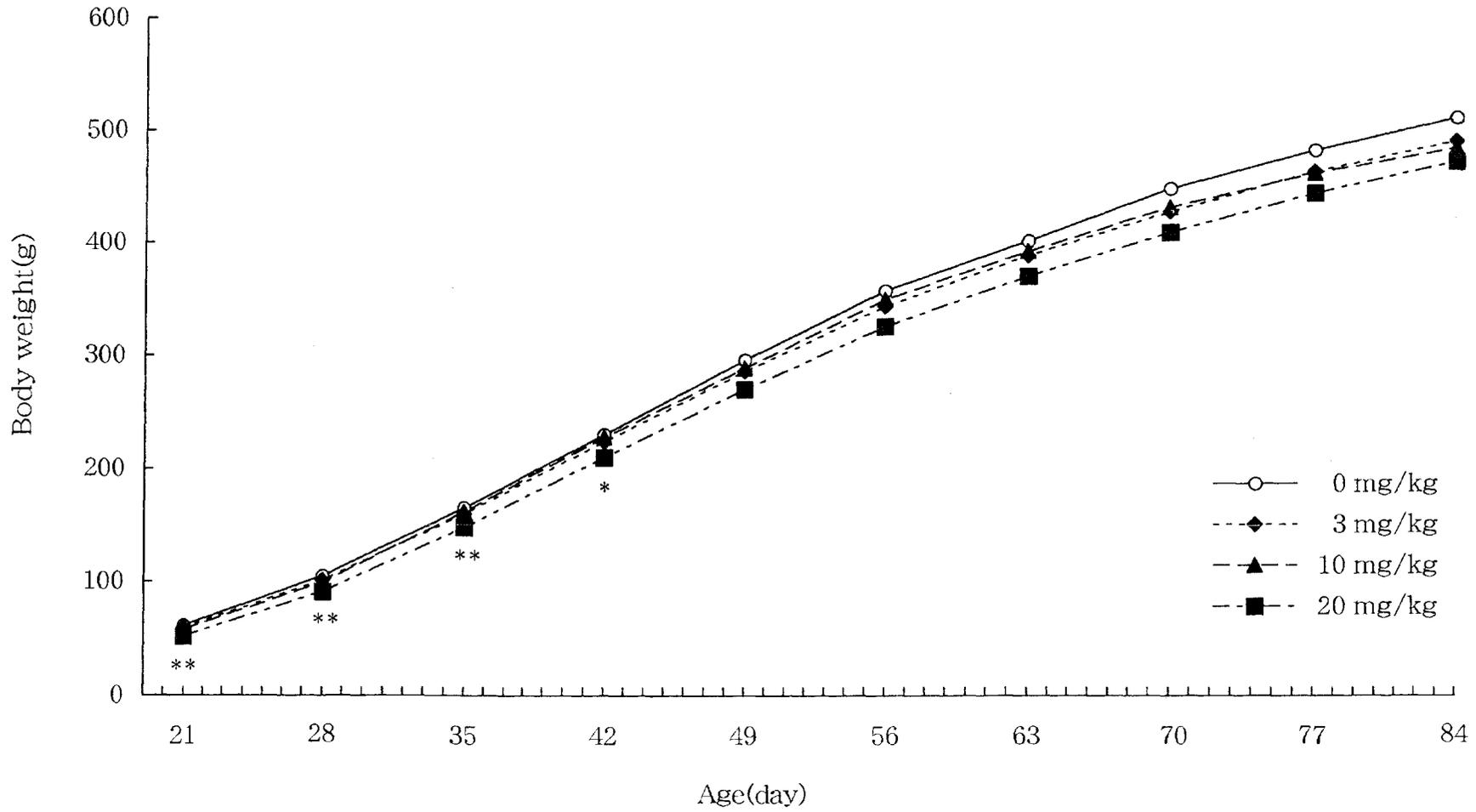


Fig.1-2 Body weight changes of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
Significantly different from control (* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$)

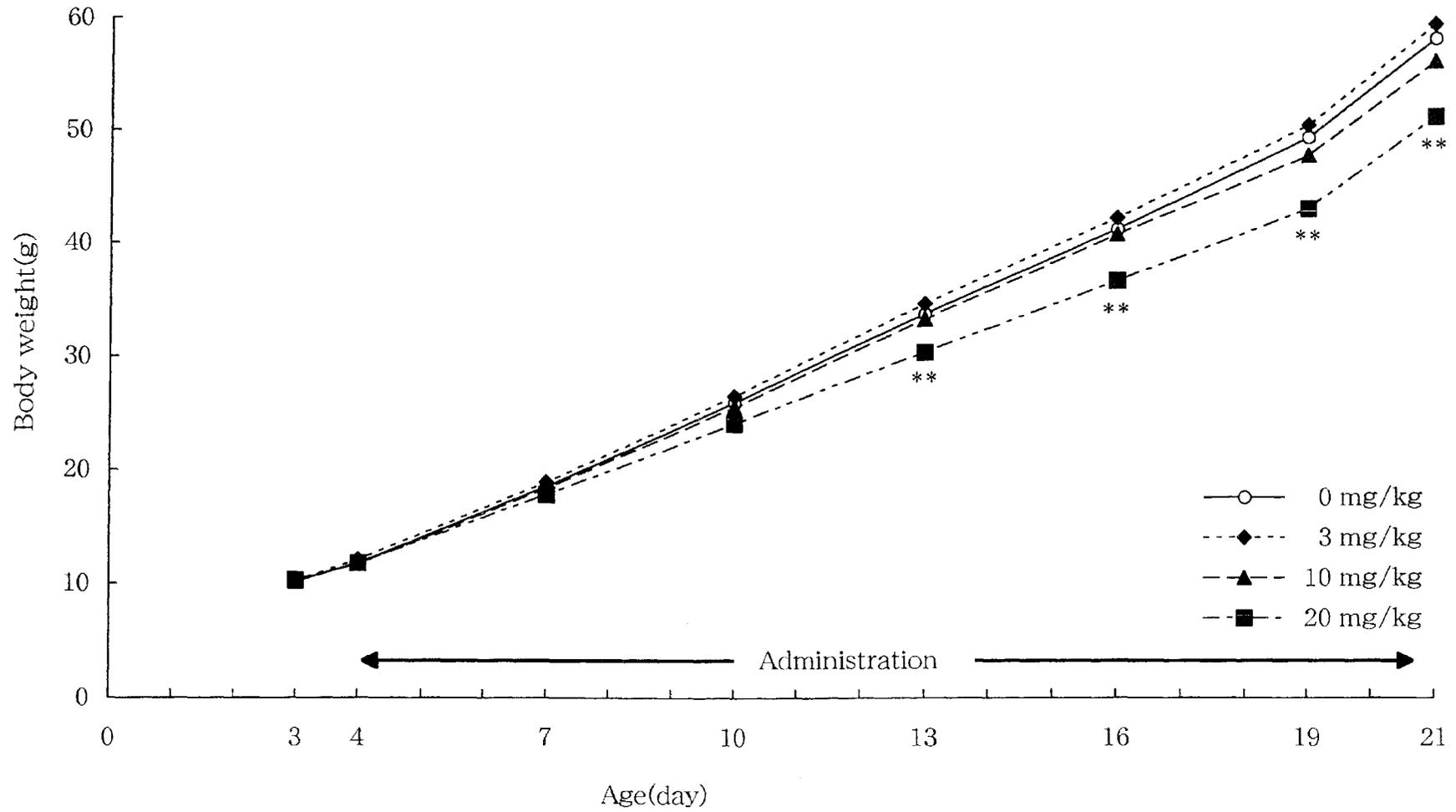


Fig.2-1 Body weight changes of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Significantly different from control (** : p < 0.01)

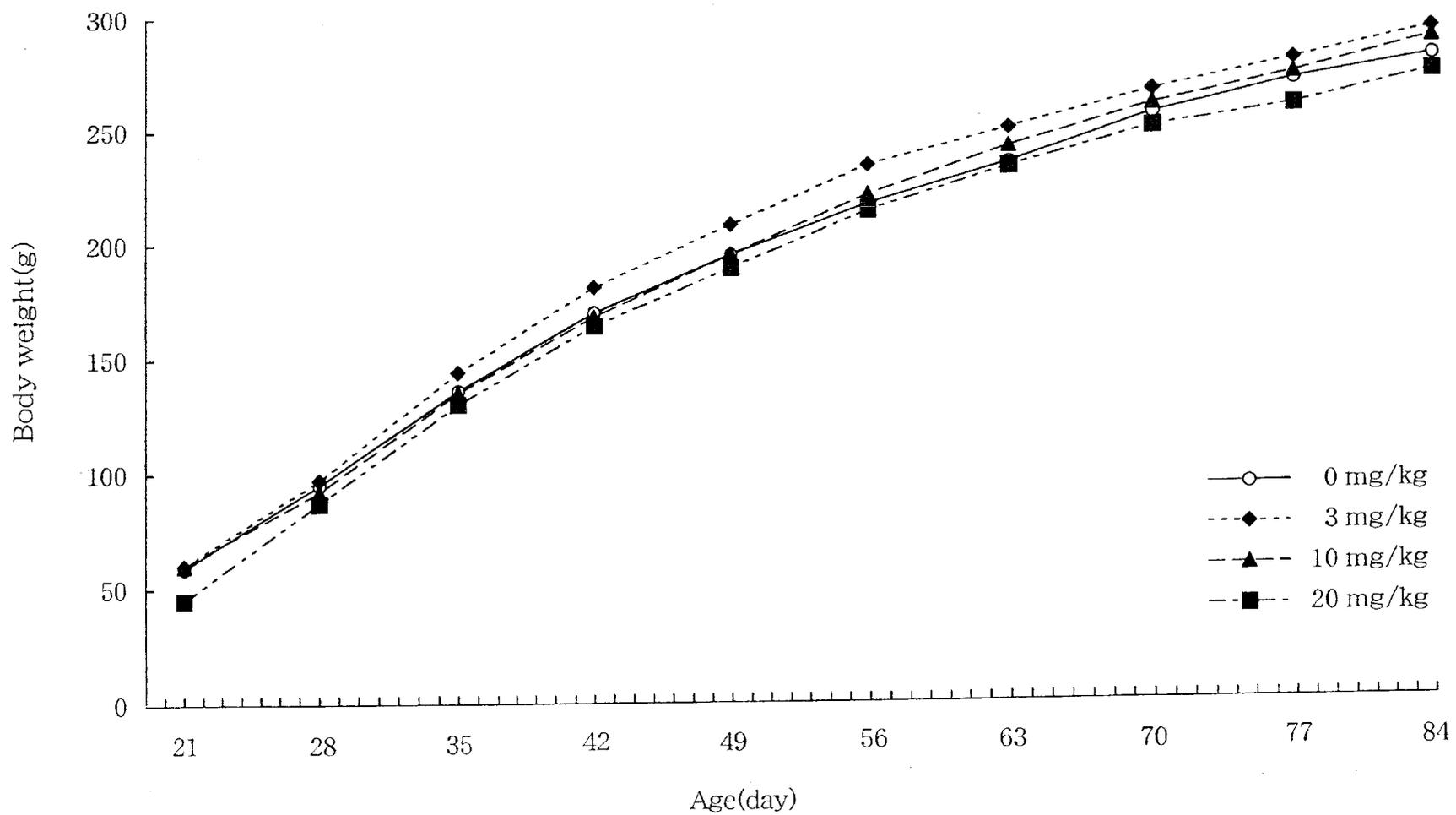


Fig.2-2 Body weight changes of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Table 1 Mortality rate and incidence of clinical signs of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Administration period				Post-administration period			
	0	3	10	20	0	3	10	20
Fate	TK	TK	TK	TK	TK	TK	TK	TK
No. of animals examined	12	12	12	12	6	6	6	6
Mortality (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical signs								
No abnormalities detected	12	12	12	12	6	6	6	6

TK : Terminal kill

Table 2 Mortality rate and incidence of clinical signs of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Administration period				Post-administration period			
	0	3	10	20	0	3	10	20
Fate	TK	TK	TK	TK	TK	TK	TK	TK
No. of animals examined	12	12	12	12	6	6	6	6
Mortality (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Clinical signs								
No abnormalities detected	12	12	12	12	6	6	6	6

TK : Terminal kill

Table 3

Sensory functions of rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Sex	Contents	Dose(mg/kg)	0	3	10	20
		No. of animals examined	12	12	12	12
Male	State of gait	Normal	12	12	12	12
	Pupil reflex	Normal	12	12	12	12
	Pinna reflex	Normal	12	12	12	12
	Corneal reflex	Normal	12	12	12	12
	Visual stepping reflex	Normal	12	12	12	12
	Righting reflex	Normal	12	12	12	12
	Air righting reflex	Normal	12	12	12	12
	Ispilateral flexor reflex	Normal	12	12	12	12
Female	State of gait	Normal	12	12	12	12
	Pupil reflex	Normal	12	12	12	12
	Pinna reflex	Normal	12	12	12	12
	Corneal reflex	Normal	12	12	12	12
	Visual stepping reflex	Normal	12	12	12	12
	Righting reflex	Normal	12	12	12	12
	Air righting reflex	Normal	12	12	12	12
	Ispilateral flexor reflex	Normal	12	12	12	12

Table 4 External differentiation and estrous cycle of rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	0	3	10	20
Male				
Appearance of hair (days of age)	7.0 ± 0.0 (12)	7.0 ± 0.0 (12)	7.0 ± 0.0 (12)	7.0 ± 0.0 (12)
Eruption of lower incisor (days of age)	9.4 ± 0.5 (12)	10.0 ± 1.0 (12)	9.7 ± 0.9 (12)	9.0 ± 0.0 (12)
Separation of eyelids (days of age)	13.9 ± 0.3 (12)	14.0 ± 0.4 (12)	13.7 ± 0.5 (12)	13.8 ± 0.5 (12)
Descent of testes (days of age)	18.0 ± 0.0 (6)	18.0 ± 0.0 (6)	18.0 ± 0.0 (6)	18.0 ± 0.0 (6)
Female				
Appearance of hair (days of age)	7.0 ± 0.0 (12)	7.0 ± 0.0 (12)	7.0 ± 0.0 (12)	7.0 ± 0.0 (12)
Eruption of lower incisor (days of age)	9.7 ± 1.0 (12)	9.4 ± 0.5 (12)	9.4 ± 0.8 (12)	9.4 ± 0.8 (12)
Separation of eyelids (days of age)	13.8 ± 0.7 (12)	13.8 ± 0.5 (12)	13.7 ± 0.5 (12)	13.9 ± 0.5 (12)
Opening of vagina (days of age)	31.3 ± 1.0 (6)	31.8 ± 1.2 (6)	32.2 ± 1.0 (6)	32.8 ± 1.5 (6)

Each value is expressed mean ± S.D. (No. of rats observed)

Table 5-1 Body weights of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
< Administration period >

Dose (mg/kg/day)	Days of age								(g)
	3	4	7	10	13	16	19	21	Gain 4-21
0	10.8	12.6	19.4	27.3	35.5	42.9	52.1	61.7	49.1
	± 0.5	± 0.5	± 0.9	± 1.8	± 1.8	± 2.3	± 2.8	± 3.3	± 3.2
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
3	10.8	12.5	19.4	27.2	35.5	43.4	51.3	60.3	47.8
	± 0.6	± 0.8	± 1.2	± 2.1	± 2.5	± 2.9	± 3.1	± 3.8	± 3.3
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
10	10.8	12.5	19.3	26.8	34.3	42.0	49.3	59.1	46.7
	± 0.7	± 0.9	± 1.4	± 2.1	± 2.7	± 3.3	± 4.0	± 4.8	± 4.3
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
20	10.8	12.4	18.6	25.3 *	31.4 **	37.6 **	44.8 **	53.3 **	40.9 **
	± 0.6	± 0.8	± 1.1	± 1.7	± 2.5	± 3.0	± 4.2	± 4.7	± 4.5
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)

Each value is mean and SD. (n): Number of animals weighed.

Significantly different from control (* : p < 0.05; ** : p < 0.01)

Table 5-2 Body weights of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
< Post-administration period >

Dose (mg/kg/day)	Days of age											(g)
	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	Gain 21-84	
0	61 ± 2 (6)	105 ± 3 (6)	165 ± 4 (6)	230 ± 7 (6)	296 ± 10 (6)	358 ± 14 (6)	402 ± 14 (6)	449 ± 14 (6)	483 ± 14 (6)	512 ± 17 (6)	452 ± 17 (6)	
3	59 ± 5 (6)	101 ± 6 (6)	160 ± 11 (6)	224 ± 17 (6)	286 ± 25 (6)	344 ± 32 (6)	389 ± 36 (6)	428 ± 37 (6)	464 ± 36 (6)	491 ± 38 (6)	432 ± 35 (6)	
10	58 ± 6 (6)	99 ± 7 (6)	162 ± 10 (6)	228 ± 12 (6)	289 ± 15 (6)	350 ± 19 (6)	393 ± 19 (6)	432 ± 21 (6)	463 ± 22 (6)	485 ± 25 (6)	426 ± 24 (6)	
20	52 ** ± 3 (6)	91 ** ± 6 (6)	148 ** ± 6 (6)	210 * ± 10 (6)	270 ± 13 (6)	326 ± 12 (6)	371 ± 17 (6)	410 ± 21 (6)	445 ± 26 (6)	473 ± 29 (6)	421 ± 29 (6)	

Each value is mean and SD. (n): Number of animals weighed.

Significantly different from control (* : p < 0.05; ** : p < 0.01)

Table 6-1 Body weights of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
< Administration period >

Dose (mg/kg/day)	Days of age								(g)
	3	4	7	10	13	16	19	21	Gain 4-21
0	10.2	11.8	18.5	25.9	33.8	41.3	49.4	58.2	46.5
	± 0.4	± 0.7	± 1.5	± 2.5	± 2.8	± 3.2	± 3.2	± 3.6	± 3.1
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
3	10.2	12.1	18.9	26.5	34.7	42.3	50.5	59.5	47.5
	± 0.4	± 0.7	± 1.3	± 2.1	± 2.6	± 3.3	± 3.3	± 3.8	± 3.2
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
10	10.2	11.7	18.4	25.5	33.3	40.8	47.8	56.2	44.4
	± 0.4	± 0.5	± 0.9	± 1.7	± 2.6	± 2.8	± 4.1	± 4.8	± 4.6
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
20	10.3	11.8	17.8	24.1	30.4 **	36.7 **	43.1 **	51.3 **	39.5 **
	± 0.4	± 0.6	± 1.1	± 2.2	± 2.6	± 3.6	± 3.5	± 4.1	± 3.9
	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)

Each value is mean and SD. (n): Number of animals weighed.

Significantly different from control (** : p < 0.01)

Table 6-2 Body weights of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
< Post-administration period >

Dose (mg/kg/day)	Days of age										(g)
	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	Gain 21-84
0	56	95	136	170	195	217	235	256	270	280	224
	± 4 (6)	± 6 (6)	± 13 (6)	± 16 (6)	± 19 (6)	± 20 (6)	± 21 (6)	± 23 (6)	± 24 (6)	± 24 (6)	± 21 (6)
3	59	97	144	181	208	234	250	266	279	292	233
	± 4 (6)	± 4 (6)	± 8 (6)	± 11 (6)	± 15 (6)	± 15 (6)	± 18 (6)	± 19 (6)	± 23 (6)	± 23 (6)	± 22 (6)
10	56	92	135	168	195	221	242	260	273	288	232
	± 5 (6)	± 8 (6)	± 15 (6)	± 18 (6)	± 21 (6)	± 26 (6)	± 29 (6)	± 34 (6)	± 35 (6)	± 36 (6)	± 32 (6)
20	50	87	130	164	189	214	233	250	259	273	223
	± 5 (6)	± 9 (6)	± 17 (6)	± 22 (6)	± 27 (6)	± 30 (6)	± 39 (6)	± 43 (6)	± 45 (6)	± 49 (6)	± 45 (6)

Each value is mean and SD. (n): Number of animals weighed.

Table 7 Food consumption of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
< Post-administration period >

Dose (mg/kg/day)	Days of age								
	28	35	42	49	56	63	70	77	84
0	19	26	32	37	38	36	40	38	39
	± 2	± 3	± 2	± 3	± 2	± 3	± 2	± 2	± 3
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
3	18	25	30	34	35	37	37	37	36
	± 1	± 2	± 2	± 3	± 4	± 5	± 3	± 3	± 2
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
10	18	26	32	36	38	39	39	35	36
	± 1	± 2	± 2	± 2	± 2	± 2	± 3	± 3	± 3
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
20	17	24	30	34	36	35	38	37	37
	± 2	± 2	± 2	± 4	± 3	± 5	± 5	± 4	± 3
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)

Each value is mean and SD. (n): Number of animals weighed.

Table 8 Food consumption of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
< Post-administration period >

Dose (mg/kg/day)	Days of age									
	28	35	42	49	56	63	70	77	84	
0	18	22	24	25	24	24	28	26	26	
	± 2	± 2	± 3	± 3	± 4	± 3	± 5	± 3	± 4	
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	
3	18	23	25	26	27	26	26	24	27	
	± 1	± 2	± 2	± 3	± 2	± 4	± 2	± 4	± 4	
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	
10	17	21	23	25	25	27	27	26	26	
	± 1	± 2	± 2	± 3	± 1	± 3	± 3	± 2	± 3	
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	
20	18	22	24	24	24	27	28	23	27	
	± 2	± 4	± 3	± 5	± 4	± 5	± 7	± 5	± 7	
	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	

Each value is mean and SD. (n): Number of animals weighed.

Table 9 - 1 Urinary findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color			Cloudy		Volume (mL/18hrs)	Specific gravity	pH						Protein					
		PY	Y	PB	-	+			5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++
0	6	5	1		2	4	13.8 ± 2.0	1.047 ± 0.013							2	4		1	2	3
3	6	4		2	4	2	13.4 ± 1.9	1.042 ± 0.012							4	2		2	3	1
10	6	4	2		3	3	13.0 ± 3.5	1.049 ± 0.017					1	2	3				3	3
20	6	4		2	4	2	14.0 ± 3.6	1.046 ± 0.012							4	2			4	2

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++
0	6	6					6					6					6				6			
3	6	6					6					6					6				6			
10	6	6					6					6					6				6			
20	6	6					6					6					6				6			

Color : PY(pale yellow), Y(yellow), PB(pale brown)
 Cloudy : -(negligible), +(cloudy)
 Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), +(30mg/dL), ++(100mg/dL), +++(300mg/dL)
 Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dL), +(0.25g/dL), ++(0.5g/dL), +++(1g/dL)
 Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dL), +(15mg/dL), ++(40mg/dL), +++(80mg/dL)
 Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate), +++(marked)
 Urobilinogen : Ehrlich unit/dL
 Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Table 9 - 2 Urinary findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals											
										Mg				Ca				Ams			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	6	6				6					3	3			6						6
3	6	6				6					3	3			6						6
10	6	6				6				2	1	2	1		6						6
20	6	6				6				5	1				6						6

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells								Casts						Fat globules						
		Sq				R				S				G		H		W				
		-	+	++	+++	-	+	++		-	+	++		-	+	-	+	-	+	-	+	++
0	6					6								6		6		6				6
3	6					6								6		6		6				6
10	6	1	5			6								6		6		6				6
20	6					6								6		6		6				6

- : Not observed; + : A few in some fields; ++ : A few in all fields; +++ : Many in all fields

Crystals	Epithelial cells	Casts
Mg(ammonium magnesium phosphate)	Sq(squamous)	G(granule)
Ca(calcium phosphate)	R(round)	H(hyaline)
Ams(amorphous)	S(spindle)	W(waxy)

Table 10 - 1 Urinary findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color			Cloudy		Volume (mL/18hrs)	Specific gravity	pH						Protein							
		PY	Y	PB	-	+			5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++		
0	6	3	2	1	3	3	10.8 ± 2.2	1.060 ± 0.011				1		1	1	3		1	5			
3	6	5	1		3	3	11.5 ± 8.1	1.053 ± 0.011						1	2	3		2	4			
10	6	2	3	1	6		10.0 ± 2.5	1.051 ± 0.013						1	2	3		3	3			
20	6	4	1	1	5	1	10.0 ± 4.2	1.054 ± 0.022						1	2	3		1	2	3		

Dose (mg/kg)	No. of animals	Glucose					Ketone body					Occult blood					Urobilinogen				Bilirubin				
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	-	+	++	+++	
0	6	6					6					6					6					6			
3	6	6					6					6					6					6			
10	6	6					6					6					6					6			
20	6	6					6					6					6					6			

Color : PY(pale yellow), Y(yellow), PB(pale brown)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), +(30mg/dL), ++(100mg/dL), +++(300mg/dL)

Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dL), +(0.25g/dL), ++(0.5g/dL), +++(1g/dL)

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dL), +(15mg/dL), ++(40mg/dL), +++(80mg/dL)

Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate), +++(marked)

Table 10 - 2 Urinary findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals												
										Mg				Ca				Ams				
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	
0	6	6				6				3	2	1		6					6			
3	6	6				6				1	4	1		6					6			
10	6	6				6				2	2	2		6					6			
20	6	6				6				3	1	2		6					6			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells									Casts						Fat globules				
		Sq				R			S		G		H		W						
		-	+	++	+++	-	+	++	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	++		
0	6	1	5			6			6			6		6		6			6		
3	6		6			6			6			6		6		6			6		
10	6	1	5			6			6			6		6		6			6		
20	6	1	5			6			6			6		6		6			6		

- : Not observed; + : A few in some fields; ++ : A few in all fields; +++ : Many in all fields

Crystals	Epithelial cells	Casts
Mg(ammonium magnesium phosphate)	Sq(squamous)	G(granule)
Ca(calcium phosphate)	R(round)	H(hyaline)
Ams(amorphous)	S(spindle)	W(waxy)

Table 11

Hematological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	496 ± 12	9.7 ± 0.2	31.0 ± 0.8	63 ± 2	19.6 ± 0.7	31.4 ± 0.5	227 ± 25	13.9 ± 0.5	15.4 ± 0.5
3	6	530 ± 38	9.8 ± 0.6	32.0 ± 1.8	61 ± 4	18.6 ± 1.3	30.7 ± 0.3	237 ± 22	13.8 ± 0.4	15.0 ± 0.9
10	6	534 ± 30	9.7 ± 0.9	31.7 ± 2.5	59 ± 3	18.2 ± 1.2	30.5 ± 0.6	231 ± 19	13.5 ± 1.7	14.8 ± 0.4
20	6	546 ± 32	10.2 ± 0.5	33.2 ± 1.9	61 ± 2	18.8 ± 0.7	30.8 ± 0.7	214 ± 28	14.2 ± 0.4	15.2 ± 0.4

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab	Seg.				
0	6	18 ± 3	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	11 ± 4	87 ± 4	2 ± 1	0 ± 0	148 ± 16
3	6	19 ± 6	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	16 ± 5	83 ± 5	1 ± 1	0 ± 0	160 ± 14
10	6	17 ± 6	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	13 ± 8	86 ± 8	1 ± 1	0 ± 0	133 ± 9
20	6	15 ± 5	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	20 ± 8	78 ± 7	2 ± 1	0 ± 0	132 ± 19

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 12

Hematological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	518 ± 22	9.9 ± 0.5	31.8 ± 1.4	61 ± 3	19.1 ± 0.9	31.1 ± 0.4	232 ± 39	13.7 ± 0.5	14.2 ± 0.7
3	6	509 ± 18	9.7 ± 0.2	31.4 ± 1.0	62 ± 2	19.2 ± 0.6	31.0 ± 0.5	201 ± 30	13.8 ± 0.2	14.4 ± 0.5
10	6	543 ± 41	10.2 ± 0.4	32.9 ± 1.5	61 ± 3	18.8 ± 1.3	30.9 ± 0.5	204 ± 50	14.1 ± 0.6	13.8 ± 0.8
20	6	577 ** ± 23	10.6 ± 0.8	33.7 ± 2.6	58 ± 3	18.3 ± 0.8	31.3 ± 0.3	195 ± 20	14.0 ± 0.4	14.0 ± 0.6

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)								Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other		
					Stab	Seg.					
0	6	21 ± 6	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	8 ± 3	91 ± 4	1 ± 2	0 ± 0	154 ± 19	
3	6	23 ± 11	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	12 ± 4	87 ± 4	2 ± 1	0 ± 0	138 ± 13	
10	6	15 ± 5	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	19 ** ± 7	80 ** ± 7	1 ± 1	0 ± 0	155 ± 23	
20	6	24 ± 7	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	11 ± 4	87 ± 4	2 ± 2	0 ± 0	135 ± 11	

Each value is expressed as mean ± S.D.
Significantly different from control (**: P < 0.01)

Table 13

Hematological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	833 ± 20	15.5 ± 0.9	44.7 ± 2.0	54 ± 2	18.6 ± 0.8	34.6 ± 0.5	35 ± 4	13.1 ± 0.6	18.6 ± 1.0
3	6	823 ± 33	15.4 ± 0.3	44.0 ± 0.8	54 ± 2	18.8 ± 0.6	35.0 ± 0.4	25 ± 7	13.2 ± 0.3	18.8 ± 0.9
10	6	812 ± 33	14.8 ± 0.4	42.5 * ± 1.2	52 ± 2	18.2 ± 0.5	34.7 ± 0.2	27 ± 7	12.4 * ± 0.3	17.8 ± 0.9
20	6	849 ± 43	15.7 ± 0.4	44.7 ± 1.0	53 ± 2	18.5 ± 0.6	35.1 ± 0.2	29 ± 9	13.3 ± 0.6	18.7 ± 0.5

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab	Seg.				
0	6	64 ± 12	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	14 ± 5	82 ± 4	3 ± 2	0 ± 0	134 ± 21
3	6	67 ± 11	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	13 ± 3	83 ± 2	3 ± 1	0 ± 0	120 ± 2
10	6	66 ± 15	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	14 ± 8	83 ± 9	3 ± 2	0 ± 0	122 ± 15
20	6	73 ± 13	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	16 ± 4	81 ± 5	2 ± 2	0 ± 0	131 ± 18

Each value is expressed as mean ± S.D.
Significantly different from control (*: P < 0.05)

Table 14

Hematological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	6	813 ± 26	15.3 ± 0.6	43.7 ± 1.4	54 ± 0	18.8 ± 0.2	35.0 ± 0.5	22 ± 6	12.7 ± 0.3	16.1 ± 0.8
3	6	800 ± 27	15.0 ± 0.6	43.0 ± 1.4	54 ± 1	18.8 ± 0.3	34.9 ± 0.5	24 ± 5	12.8 ± 0.4	16.5 ± 1.4
10	6	777 ± 35	14.9 ± 0.6	42.9 ± 1.7	55 * ± 1	19.2 ± 0.3	34.8 ± 0.5	22 ± 6	12.1 ± 0.5	16.2 ± 1.1
20	6	791 ± 19	14.8 ± 0.4	42.3 ± 0.9	54 ± 1	18.8 ± 0.2	35.1 ± 0.5	24 ± 7	11.5 ** ± 0.2	15.8 ± 0.7

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	Differential leukocyte counts (%)								Plat. ($10^4/\mu\text{L}$)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other		
					Stab	Seg.					
0	6	48 ± 17	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	15 ± 4	83 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	126 ± 24	
3	6	36 ± 6	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	11 ± 3	88 ± 5	1 ± 2	0 ± 0	123 ± 7	
10	6	37 ± 9	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	10 ± 2	87 ± 3	2 ± 2	0 ± 0	131 ± 10	
20	6	46 ± 20	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	10 ± 5	88 ± 5	2 ± 1	0 ± 0	123 ± 8	

Each value is expressed as mean±S.D.

Significantly different from control(*:P<0.05, **:P<0.01)

Table 15

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	6	458 ± 83	116 ± 3	27 ± 4	897 ± 151	0.70 ± 0.32	86 ± 6	4.77 ± 0.18	3.05 ± 0.17	1.78 ± 0.14	75 ± 14	29 ± 8
3	6	486 ± 124	130 ± 16	27 ± 3	848 ± 30	0.87 ± 0.26	87 ± 11	4.83 ± 0.06	3.07 ± 0.11	1.76 ± 0.14	72 ± 4	28 ± 4
10	6	416 ± 137	138* ± 21	28 ± 4	948 ± 93	1.09 ± 0.17	90 ± 10	4.81 ± 0.21	3.04 ± 0.12	1.73 ± 0.09	83 ± 19	31 ± 7
20	6	468 ± 103	134* ± 13	26 ± 3	966 ± 256	1.03 ± 0.30	104 ± 21	4.66 ± 0.14	3.01 ± 0.15	1.84 ± 0.23	70 ± 9	28 ± 6
Dose (mg/kg)	No. of animals	PL (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	6	117 ± 18	130 ± 12	11.9 ± 1.0	0.45 ± 0.04	0.41 ± 0.02	9.8 ± 0.2	9.1 ± 0.2	142 ± 1	6.72 ± 0.27	108 ± 1	
3	6	112 ± 6	131 ± 9	15.7 ± 4.2	0.45 ± 0.04	0.40 ± 0.02	9.9 ± 0.2	9.0 ± 0.5	143 ± 1	6.83 ± 0.35	109 ± 1	
10	6	127 ± 21	135 ± 9	16.3 ± 5.4	0.45 ± 0.03	0.39 ± 0.03	9.8 ± 0.2	9.3 ± 1.0	142 ± 1	6.83 ± 0.50	108 ± 2	
20	6	111 ± 11	135 ± 5	15.5 ± 2.0	0.42 ± 0.03	0.40 ± 0.02	9.8 ± 0.2	9.4 ± 0.8	141 ± 1	6.54 ± 0.54	107 ± 1	

Each value is expressed as mean±S.D.
Significantly different from control(*:P<0.05)

Table 16

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	6	505 ± 156	130 ± 14	23 ± 3	916 ± 175	0.95 ± 0.28	105 ± 33	4.78 ± 0.25	3.07 ± 0.20	1.80 ± 0.07	73 ± 19	27 ± 7
3	6	542 ± 148	126 ± 16	22 ± 3	972 ± 227	0.86 ± 0.19	94 ± 14	4.73 ± 0.19	3.02 ± 0.15	1.77 ± 0.05	80 ± 18	25 ± 5
10	6	504 ± 127	137 ± 21	23 ± 4	884 ± 108	0.93 ± 0.26	90 ± 10	4.68 ± 0.12	3.01 ± 0.11	1.80 ± 0.11	73 ± 14	29 ± 6
20	6	458 ± 117	135 ± 3	20 ± 1	869 ± 91	0.81 ± 0.36	86 ± 5	4.69 ± 0.10	2.96 ± 0.09	1.71 ± 0.12	75 ± 17	26 ± 6

Dose (mg/kg)	No. of animals	PL (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	6	109 ± 19	130 ± 7	15.0 ± 2.4	0.45 ± 0.05	0.38 ± 0.01	9.9 ± 0.2	9.6 ± 0.5	140 ± 2	7.04 ± 0.36	107 ± 1
3	6	115 ± 19	124 ± 7	14.1 ± 3.0	0.43 ± 0.03	0.38 ± 0.01	10.0 ± 0.1	9.4 ± 0.6	140 ± 1	6.89 ± 0.41	107 ± 1
10	6	111 ± 21	123 ± 8	16.4 ± 3.8	0.42 ± 0.04	0.41* ± 0.02	9.9 ± 0.1	9.2 ± 0.6	141 ± 1	7.15 ± 0.13	107 ± 2
20	6	113 ± 17	124 ± 4	16.8 ± 2.8	0.44 ± 0.02	0.42** ± 0.02	10.0 ± 0.2	9.2 ± 0.4	140 ± 1	7.18 ± 0.43	106 ± 1

Each value is expressed as mean±S.D.

Significantly different from control(*:P<0.05, **:P<0.01)

Table 17

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	6	314 ± 63	75 ± 12	41 ± 5	469 ± 74	0.90 ± 0.17	77 ± 42	6.36 ± 0.27	3.20 ± 0.10	1.02 ± 0.13	88 ± 26	89 ± 12
3	6	266 ± 34	76 ± 7	41 ± 6	500 ± 125	0.86 ± 0.19	52 ± 11	6.41 ± 0.31	3.26 ± 0.11	1.05 ± 0.13	82 ± 18	97 ± 39
10	6	411 ± 221	87 ± 31	50 ± 22	493 ± 126	1.37 ± 1.09	60 ± 21	6.41 ± 0.29	3.17 ± 0.06	0.98 ± 0.09	100 ± 34	83 ± 20
20	6	298 ± 65	73 ± 5	41 ± 5	531 ± 107	0.94 ± 0.18	54 ± 12	6.38 ± 0.07	3.24 ± 0.04	1.03 ± 0.04	73 ± 20	100 ± 39
Dose (mg/kg)	No. of animals	PL (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	6	127 ± 25	161 ± 13	15.5 ± 1.9	0.60 ± 0.04	0.34 ± 0.04	10.1 ± 0.2	7.4 ± 0.3	146 ± 2	4.91 ± 0.19	101 ± 1	
3	6	126 ± 15	156 ± 4	14.9 ± 0.9	0.60 ± 0.03	0.31 ± 0.02	10.2 ± 0.3	7.4 ± 0.3	146 ± 2	4.79 ± 0.29	103 ± 1	
10	6	141 ± 35	158 ± 21	16.3 ± 1.7	0.59 ± 0.06	0.32 ± 0.04	10.3 ± 0.3	7.5 ± 0.3	147 ± 1	5.03 ± 0.41	102 ± 2	
20	6	116 ± 17	151 ± 5	15.2 ± 1.9	0.58 ± 0.03	0.33 ± 0.02	10.2 ± 0.2	7.3 ± 0.2	146 ± 1	4.70 ± 0.10	101 ± 2	

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 18

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	6	454 ± 297	76 ± 16	33 ± 8	339 ± 56	1.70 ± 0.58	561 ± 190	6.45 ± 0.21	3.66 ± 0.19	1.32 ± 0.11	89 ± 11	27 ± 13
3	6	306 ± 79	69 ± 5	28 ± 3	310 ± 136	1.50 ± 0.48	365 ± 59	6.59 ± 0.26	3.72 ± 0.12	1.30 ± 0.06	103 ± 29	24 ± 10
10	6	280 ± 43	69 ± 11	29 ± 11	273 ± 92	1.38 ± 0.42	456 ± 173	6.81 ± 0.38	3.78 ± 0.16	1.26 ± 0.11	100 ± 29	37 ± 21
20	6	356 ± 146	71 ± 12	30 ± 7	330 ± 91	1.39 ± 0.67	501 ± 110	6.67 ± 0.36	3.88 ± 0.20	1.40 ± 0.05	84 ± 12	39 ± 27

Dose (mg/kg)	No. of animals	PL (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	6	145 ± 18	137 ± 15	14.8 ± 1.5	0.61 ± 0.04	0.28 ± 0.03	10.0 ± 0.3	6.7 ± 0.7	144 ± 1	4.89 ± 0.14	104 ± 1
3	6	166 ± 43	140 ± 6	13.7 ± 2.1	0.61 ± 0.03	0.29 ± 0.03	10.1 ± 0.3	6.5 ± 0.9	146 ± 1	4.56* ± 0.19	104 ± 1
10	6	166 ± 43	144 ± 6	13.5 ± 1.7	0.61 ± 0.04	0.29 ± 0.04	10.3 ± 0.5	6.8 ± 0.4	146** ± 1	4.66 ± 0.22	105 ± 2
20	6	151 ± 26	146 ± 10	13.6 ± 2.2	0.59 ± 0.02	0.29 ± 0.02	10.4 ± 0.4	6.8 ± 0.5	145 ± 1	4.63 ± 0.21	103 ± 2

Each value is expressed as mean ± S.D.

Significantly different from control (*:P<0.05, **:P<0.01)

Table 19 Incidence of necropsy findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Organ	: Findings	Grade	Dose(mg/kg) No. of animals	<22 days of age>				<85 days of age>			
				0 6	3 6	10 6	20 6	0 6	3 6	10 6	20 6
Kidney	: Hydronephrosis	-		6	6	5	6	6	5	5	6
		+		0	0	1	0	0	1	1	0
	: Grayish white spot	-		6	6	6	6	5	6	6	6
		+		0	0	0	0	1	0	0	0
Seminal vesicle	: Small	-		6	6	6	6	5	6	6	6
		+		0	0	0	0	1	0	0	0
Thymus	: Red spots	-		6	6	6	5	6	6	6	6
		+		0	0	0	1	0	0	0	0

- : Negative; + : Slight

Table 20 Incidence of necropsy findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Organ	: Findings	Grade	Dose(mg/kg) No. of animals	<22 days of age>				<85 days of age>			
				0	3	10	20	0	3	10	20
Liver	: Diaphragmatic nodule	-	6	6	5	6	6	6	6	6	6
		+	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Cecum	: Dark red spot	-	6	6	6	5	6	6	6	6	6
		+	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Kidney	: Hydronephrosis	-	6	6	6	6	6	6	6	6	5
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	1

- : Negative; + : Slight

Table 21 Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <22 days of age>

	Dose (mg/kg)	No. of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Thymus (mg)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (mg)	Prost. † (mg)	Epidid. (mg)
Absolute	0	6	56.6 ±3.6	1.50 ±0.03	1.85 ±0.16	0.66 ±0.06	189 ±25	315 ±35	449 ±21	252 ±29	9.9 ±1.5	3.1 ±0.2	25.6 ±2.7	312 ±26	82.6 ±12.2	50.8 ±5.1
	3	6	54.2 ±3.2	1.52 ±0.06	1.71 ±0.10	0.66 ±0.05	186 ±27	291 ±25	444 ±31	225 ±39	9.8 ±1.8	3.1 ±0.2	24.4 ±2.3	288 ±14	79.9 ±13.7	55.5 ±6.4
	10	6	53.0 ±3.7	1.54 ±0.06	1.73 ±0.17	0.66 ±0.05	172 ±34	303 ±25	424 ±36	207 ±29	9.4 ±0.9	3.0 ±0.3	22.1 ±1.7	270 * ±14	81.4 ±7.7	47.0 ±2.9
	20	6	48.6 ** ±5.5	1.47 ±0.07	1.61 ±0.21	0.61 ±0.08	149 ±25	279 ±20	416 ±58	193 * ±38	9.3 ±1.3	2.6 ** ±0.3	19.8 * ±5.0	263 * ±41	76.4 ±13.6	48.2 ±4.6
Relative @	0	6	56.6 ±3.6	2.66 ±0.18	3.25 ±0.13	1.16 ±0.08	334 ±38	557 ±56	793 ±32	444 ±35	17.5 ±2.6	5.5 ±0.2	45.2 ±4.7	551 ±39	146.1 ±20.2	89.7 ±6.0
	3	6	54.2 ±3.2	2.82 ±0.14	3.16 ±0.07	1.23 ±0.08	344 ±47	538 ±33	821 ±36	415 ±60	18.1 ±3.2	5.6 ±0.2	45.1 ±2.3	533 ±33	148.3 ±28.7	103.1 ±15.9
	10	6	53.0 ±3.7	2.93 ±0.25	3.26 ±0.14	1.24 ±0.08	324 ±49	573 ±42	800 ±38	391 ±39	17.8 ±2.6	5.6 ±0.3	41.8 ±4.2	510 ±37	154.3 ±19.1	89.3 ±11.2
	20	6	48.6 ** ±5.5	3.06 ±0.33	3.30 ±0.11	1.26 ±0.07	307 ±32	578 ±38	857 ±89	395 ±57	19.3 ±4.3	5.5 ±0.5	40.4 ±6.4	539 ±49	158.3 ±29.5	99.6 ±9.0

† : Total weights of the prostate and seminal vesicle

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

Significantly different from control (* : p<0.05; ** : p<0.01)

Table 22 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <22 days of age>

	Dose (mg/kg)	No. of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Thymus (mg)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (mg)
Absolute	0	6	52.7 ±2.8	1.47 ±0.05	1.69 ±0.12	0.63 ±0.05	169 ±26	290 ±18	420 ±30	247 ±17	8.3 ±1.5	3.1 ±0.1	24.1 ±3.6	14.1 ±2.7	48.1 ±9.0
	3	6	53.5 ±3.8	1.47 ±0.05	1.74 ±0.15	0.68 ±0.05	193 ±36	306 ±17	428 ±35	237 ±21	8.9 ±1.4	3.1 ±0.3	20.6 ±2.3	14.4 ±1.8	47.8 ±13.7
	10	6	50.1 ±3.9	1.50 ±0.04	1.61 ±0.19	0.63 ±0.06	152 ±24	282 ±25	398 ±43	218 ±31	9.4 ±0.9	3.1 ±0.3	21.6 ±3.7	14.4 ±2.0	36.0 ±4.7
	20	6	45.5 ** ±3.4	1.43 ±0.04	1.53 ±0.11	0.60 ±0.02	126 * ±11	277 ±21	381 ±22	176 ** ±14	8.1 ±0.7	2.9 ±0.2	18.2 ** ±1.3	12.2 ±2.9	44.6 ±4.9
Relative @	0	6	52.7 ±2.8	2.80 ±0.20	3.21 ±0.21	1.19 ±0.05	321 ±37	550 ±32	798 ±45	470 ±30	15.8 ±2.5	5.9 ±0.4	45.7 ±5.9	27.0 ±5.8	91.2 ±16.0
	3	6	53.5 ±3.8	2.75 ±0.17	3.24 ±0.13	1.26 ±0.06	360 ±55	572 ±28	800 ±53	444 ±45	16.5 ±2.4	5.9 ±0.4	38.6 ±5.0	26.9 ±3.3	89.8 ±26.6
	10	6	50.1 ±3.9	3.00 ±0.22	3.20 ±0.16	1.26 ±0.05	302 ±32	563 ±25	792 ±38	434 ±40	18.9 ±2.3	6.2 ±0.5	43.0 ±5.5	28.7 ±3.4	71.9 ±7.2
	20	6	45.5 ** ±3.4	3.14 * ±0.23	3.36 ±0.16	1.32 ** ±0.08	277 ±16	609 ** ±32	840 ±56	386 ** ±17	17.7 ±0.5	6.4 ±0.4	40.4 ±5.8	26.9 ±6.3	98.9 ±16.2

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

Significantly different from control (* : p<0.05; ** : p<0.01)

Table 23

Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
<85 days of age>

	Dose (mg/kg)	No. of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Lung (g)	Thymus (g)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Prost. (g)	Semi.v (g)	Epidid. (g)
Absolute	0	6	477 ± 17	2.06 ± 0.06	14.44 ± 1.52	3.18 ± 0.28	0.80 ± 0.07	1.37 ± 0.06	1.51 ± 0.09	0.51 ± 0.09	28.8 ± 1.8	13.7 ± 1.5	67.3 ± 8.5	3.43 ± 0.22	0.57 ± 0.12	1.94 ± 0.34	1.23 ± 0.09
	3	6	456 ± 32	2.09 ± 0.05	14.35 ± 1.12	3.10 ± 0.16	0.82 ± 0.11	1.42 ± 0.04	1.53 ± 0.10	0.53 ± 0.09	30.8 ± 3.5	13.8 ± 1.2	65.7 ± 7.1	3.37 ± 0.23	0.55 ± 0.10	1.78 ± 0.19	1.19 ± 0.12
	10	6	454 ± 23	2.12 ± 0.06	14.60 ± 2.32	3.13 ± 0.18	0.80 ± 0.07	1.39 ± 0.12	1.49 ± 0.05	0.52 ± 0.07	30.1 ± 3.0	13.5 ± 0.8	67.4 ± 7.0	3.36 ± 0.21	0.60 ± 0.11	2.02 ± 0.26	1.21 ± 0.11
	20	6	438 ± 31	1.97 ± 0.12	13.63 ± 1.71	3.09 ± 0.25	0.76 ± 0.10	1.33 ± 0.17	1.45 ± 0.05	0.50 ± 0.13	28.1 ± 2.7	12.9 ± 0.8	61.3 ± 4.8	3.36 ± 0.19	0.54 ± 0.07	1.92 ± 0.27	1.16 ± 0.12
Relative @	0	6	477 ± 17	0.43 ± 0.02	3.02 ± 0.22	0.67 ± 0.05	0.17 ± 0.01	0.29 ± 0.00	0.32 ± 0.02	0.11 ± 0.02	6.1 ± 0.4	2.9 ± 0.3	14.1 ± 1.6	0.72 ± 0.05	0.12 ± 0.02	0.41 ± 0.07	0.26 ± 0.02
	3	6	456 ± 32	0.46 ± 0.03	3.15 ± 0.18	0.68 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.12 ± 0.02	6.8 ± 0.7	3.0 ± 0.4	14.4 ± 0.9	0.74 ± 0.04	0.12 ± 0.02	0.39 ± 0.06	0.26 ± 0.02
	10	6	454 ± 23	0.47 ± 0.03	3.20 ± 0.36	0.69 ± 0.04	0.18 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.12 ± 0.01	6.6 ± 0.7	3.0 ± 0.3	14.9 ± 1.9	0.74 ± 0.07	0.13 ± 0.03	0.45 ± 0.06	0.27 ± 0.03
	20	6	438 ± 31	0.45 ± 0.03	3.10 ± 0.21	0.71 ± 0.04	0.17 ± 0.02	0.30 ± 0.03	0.33 ± 0.01	0.11 ± 0.02	6.5 ± 0.7	3.0 ± 0.3	14.1 ± 1.8	0.77 ± 0.04	0.12 ± 0.02	0.44 ± 0.08	0.27 ± 0.02

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

Table 24 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <85 days of age>

	Dose (mg/kg)	No. of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Lung (g)	Thymus (g)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (g)
Absolute	0	6	259 ± 23	1.92 ± 0.08	7.01 ± 0.62	1.92 ± 0.15	0.52 ± 0.05	0.87 ± 0.06	1.07 ± 0.07	0.39 ± 0.10	23.5 ± 3.0	14.1 ± 1.5	76.5 ± 6.1	78.3 ± 5.9	0.53 ± 0.08
	3	6	268 ± 21	1.94 ± 0.07	7.57 ± 1.22	1.94 ± 0.18	0.48 ± 0.03	0.92 ± 0.09	1.12 ± 0.10	0.37 ± 0.06	23.7 ± 3.4	15.7 ± 1.3	73.4 ± 3.9	80.3 ± 11.4	0.79 ± 0.32
	10	6	263 ± 37	1.90 ± 0.04	7.71 ± 1.52	1.94 ± 0.27	0.51 ± 0.06	0.94 ± 0.12	1.07 ± 0.10	0.41 ± 0.10	23.1 ± 2.0	15.1 ± 2.2	76.7 ± 9.1	82.1 ± 4.7	0.54 ± 0.12
	20	6	249 ± 46	1.85 ± 0.05	7.28 ± 1.53	1.90 ± 0.30	0.49 ± 0.06	0.87 ± 0.12	1.05 ± 0.09	0.44 ± 0.09	23.9 ± 4.0	16.3 ± 2.7	71.3 ± 7.7	71.9 ± 12.1	0.65 ± 0.31
Relative @	0	6	259 ± 23	0.75 ± 0.05	2.71 ± 0.08	0.74 ± 0.03	0.21 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.42 ± 0.03	0.15 ± 0.03	9.1 ± 0.9	5.5 ± 0.6	29.9 ± 4.3	30.5 ± 3.8	0.20 ± 0.02
	3	6	268 ± 21	0.73 ± 0.04	2.81 ± 0.23	0.73 ± 0.03	0.18 ± 0.01	0.34 ± 0.02	0.42 ± 0.01	0.14 ± 0.01	8.8 ± 0.9	5.9 ± 0.2	27.5 ± 2.4	30.1 ± 4.3	0.29 ± 0.12
	10	6	263 ± 37	0.74 ± 0.10	2.91 ± 0.19	0.74 ± 0.03	0.19 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.41 ± 0.02	0.16 ± 0.02	8.9 ± 1.0	5.8 ± 0.8	29.7 ± 5.6	31.7 ± 4.4	0.21 ± 0.06
	20	6	249 ± 46	0.76 ± 0.14	2.91 ± 0.12	0.77 ± 0.07	0.20 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.43 ± 0.05	0.18 ± 0.03	9.6 ± 0.6	6.6 ± 0.9	29.0 ± 3.5	29.5 ± 6.3	0.26 ± 0.12

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

Table 25 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <22 days of age>

Organ	: Findings	Dose(mg/kg) Grade	0	3	10	20
			No. of animals	6	6	6
Lung	: Metaplasia, osseous	-	5	—	—	6
		+	1	—	—	0
	Hemorrhage	-	5	—	—	6
		+	1	—	—	0
Liver	: Hematopoiesis, extra-medullary	-	0	—	—	0
		+	6	—	—	6
Kidney	: Cyst, solitary	-	4	—	0/1 ^a	5
		+	2	—	0/1	1
	Basophilic tubules	-	1	—	0/1	2
		+	5	—	1/1	4
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-	5	—	0/1	6
		+	1	—	0/1	0
	Dilatation, renal pelvis	-	6	—	0/1	6
		+	0	—	1/1	0
Thymus	: Hemorrhage	-	6	—	—	5
		+	0	—	—	1
Spleen	: Hematopoiesis, extra-medullary	-	0	—	—	0
		+	1	—	—	1
		++	5	—	—	5

- : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; — : Not examined

a : Examined the kidney with a macroscopic abnormality

No abnormalities were detected in the organs of the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, heart, stomach, intestine, pancreas, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, testis, epididymis, prostate and seminal vesicle from control and 20mg/kg groups.

Table 26 Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <22 days of age>

Organ	: Findings	Dose(mg/kg) Grade	No. of animals			
			0 6	3 6	10 6	20 6
Heart	: Myocardial degeneration	-	5	—	—	6
		+	1	—	—	0
Lung	: Metaplasia, osseous	-	6	—	—	5
		+	0	—	—	1
Liver	: Hematopoiesis, extra-medullary	-	0	—	—	0
		+	6	—	—	6
Cecum	: Hemorrhagic erosion	-	6	—	—	5
		+	0	—	—	1
Kidney	: Cyst, solitary	-	4	—	—	5
		+	2	—	—	1
	Basophilic tubules	-	2	—	—	2
		+	4	—	—	4
	Inflammation, cortex, multifocal	-	5	—	—	6
		+	1	—	—	0
	Fibrosis, cortex, focal	-	5	—	—	6
		+	1	—	—	0
Spleen	: Hematopoiesis, extra-medullary	-	0	—	—	0
		+	5	—	—	6
		++	1	—	—	0

- : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; — : Not examined

No abnormalities were detected in the organs of the brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, intestine, pancreas, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, ovary and uterus from control and 20mg/kg groups.

Table 27 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <85 days of age>

Organ	: Findings	Grade	Dose(mg/kg)			
			0 No. of animals	3	10	20
			6	6	6	6
Heart	: Myocardial degeneration /fibrosis	-	6	--	--	5
		+	0	--	--	1
Lung	: Metaplasia, osseous	-	4	--	--	6
		+	2	--	--	0
	Accumulation, foam cell	-	5	--	--	6
		+	1	--	--	0
	Hemorrhage	-	5	--	--	6
		+	1	--	--	0
Mineralization, artery	-	3	--	--	2	
	+	3	--	--	4	
Liver	: Microgranuloma	-	5	--	--	4
		+	1	--	--	2
Pancreas	: Atrophy, acinar cell, focal	-	5	--	--	6
		+	1	--	--	0
Kidney	: Cyst, solitary	-	6	0/1 ^a	0/1 ^a	4
		+	0	0/1	0/1	2
	Basophilic tubules	-	3	0/1	0/1	2
		+	3	0/1	0/0	4
	Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-	0	0/1	0/1	0
		+	6	1/1	1/1	6
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-	6	0/1	0/1	5
		+	0	0/1	0/1	1
	Inflammation, cortex, focal	-	5	0/1	0/1	6
		+	1	0/1	0/0	0
Dilatation, renal pelvis	-	6	0/1	0/1	6	
	+	0	1/1	1/1	0	
Prostate	: Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	-	5	--	--	5
		+	1	--	--	1
Seminal vesicle	: Atrophy, unilateral	-	5	--	--	6
		+	1	--	--	0
Spleen	: Hematopoiesis, extra-medullary	-	0	--	--	0
		+	6	--	--	6
	Deposit, brown pigment	-	0	--	--	0
		+	5	--	--	6
		++	1	--	--	0

- : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; -- : Not examined

a : Examined the kidney with a macroscopic abnormality

No abnormalities were detected in the organs of the brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, intestine, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, testis and epididymis from control and 20mg/kg groups.

Table 28 Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <85 days of age>

Organ	: Findings	Dose(mg/kg) Grade	No. of animals			
			0 6	3 6	10 6	20 6
Lung	: Accumulation, foam cell	-	4	-	-	5
		+	2	-	-	1
	Mineralization, artery	-	4	-	-	5
		+	2	-	-	1
Liver	: Microgranuloma	-	4	-	-	5
		+	2	-	-	1
	Necrosis, focal	-	5	-	-	6
		+	1	-	-	0
Pancreas	: Cellular infiltration, lymphocyte, focal	-	5	-	-	6
		+	1	-	-	0
Kidney	: Cyst, solitary	-	4	-	-	6
		+	2	-	-	0
	Basophilic tubules	-	4	-	-	5
		+	2	-	-	1
	Cellular infiltration, lympho- cyte, cortex	-	5	-	-	6
		+	1	-	-	0
	Mineralization, cortico- medullary junction	-	5	-	-	5
		+	1	-	-	1
Dilatation, renal pelvis	-	5	-	-	5	
	+	1	-	-	1	
Thymus	: Hemorrhage	-	5	-	-	6
		+	1	-	-	0
Spleen	: Hematopoiesis, extra- medullary	-	0	-	-	0
		+	6	-	-	6
	Deposit, brown pigment	-	0	-	-	0
		+	6	-	-	6

- : Negative; + : Slight; - : Not examined

No abnormalities were detected in the organs of the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, heart, stomach, intestine, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, ovary and uterus from control and 20mg/kg groups.

2,4-ジニトロフェノールのラット新生児における哺育期投与試験

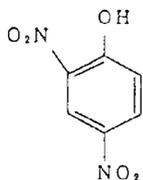
(試験番号：98-093)

報告書 添付資料B

(個体別表等)

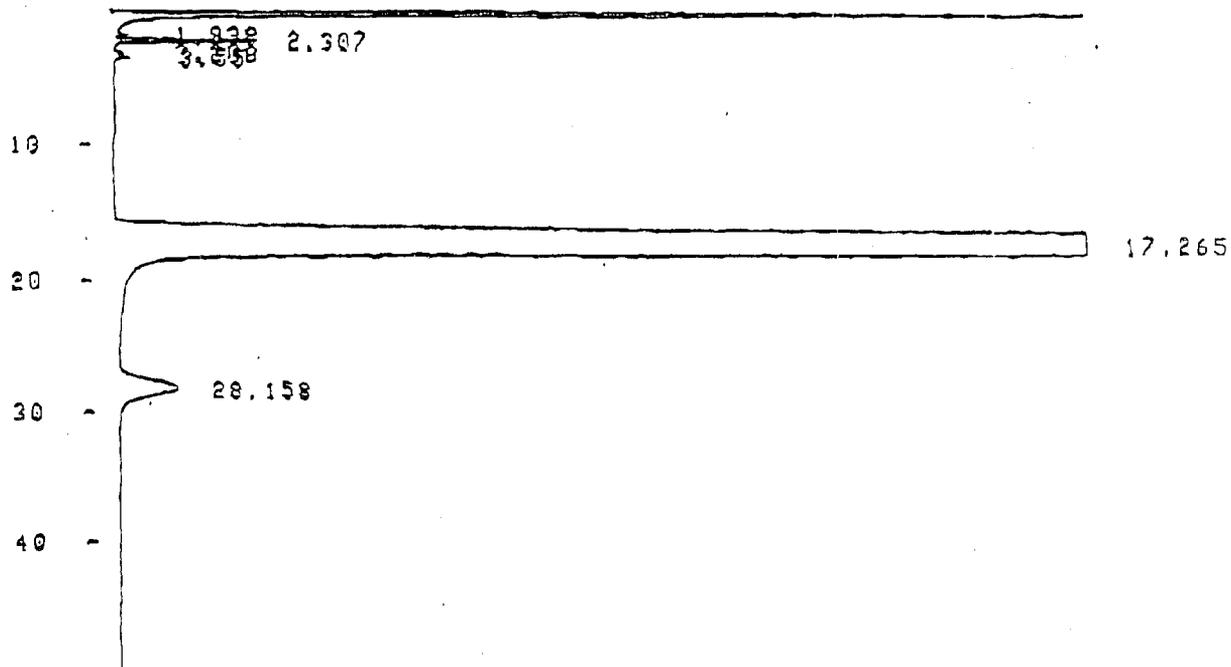
財団法人 畜産生物科学安全研究所

Appendix 1 Test article characterization

1. Chemical name (synonym) : 2,4-Dinitrophenol (1-hydroxy-2,4-dinitrobenzene)
2. CAS Registry No. : 51-28-5
3. Lot No. : 8835703
4. Purity : 85.2% (water, 13.9%; purity, 99.0% without water, date of analysis, November 12, 1998)
Impurity : 2,6-Dinitrophenol, 0.6%
5. Supplier : MITUI CHEMICAL Co., Ltd. (3-2-5 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo)
6. Day of reception : November 20, 1998
7. Amount : 2.0kg
8. Physico-chemical characterization
 - Structural formula : 
 - Molecular formula : $C_6H_4O_5N_2$
 - Molecular weight : 184.11
 - Appearance at ordinary temperature : Crystalline, yellow
 - Melting point : 112°C
 - Boiling point : Sublime
 - Specific gravity : 1.68
 - Solubility : Oil-solubility
9. Stability : Stable (Analytical value after termination of the study : 2,4-dinitrophenol, 85.3%; water, 13.8%; purity, 99.0% without water; date of analysis, August 13, 1999)
10. Preservation : 4°C, Dark place and sealed

2.4- ジニトロフェノールのガスクロマトグラム: 試験開始前 (平成10年11月12日)

LGT. NO.=? 88-357-03
 ZERO
 START



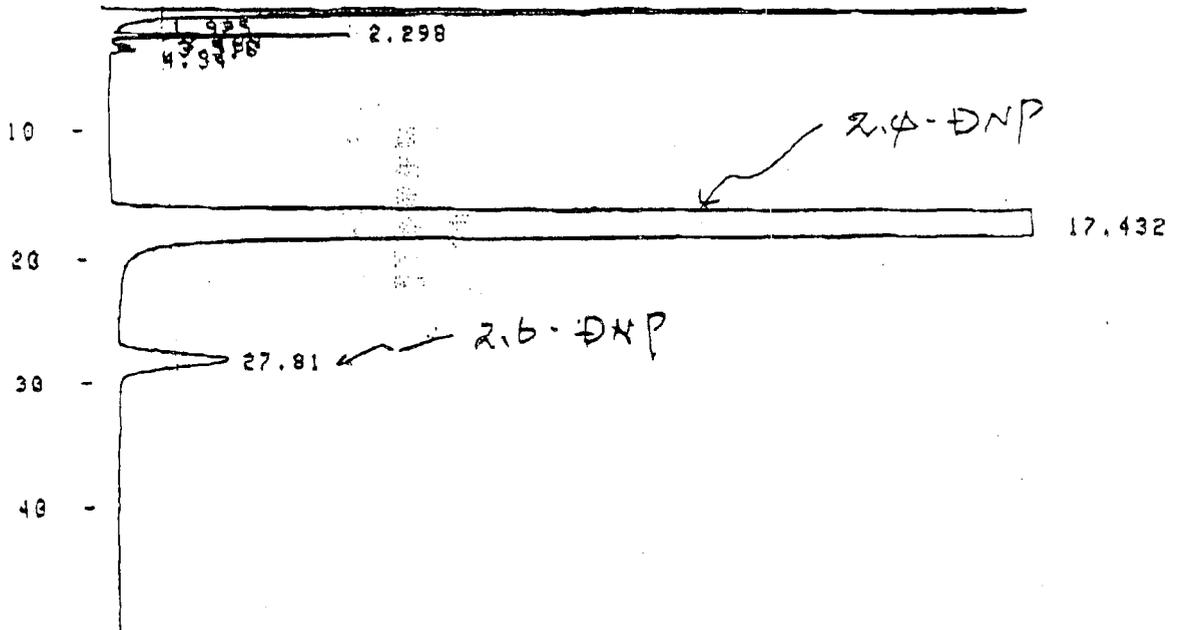
CHROMATOGRAM 2 MEMORIZED

CHROMATOPAC C-R6A FILE 0
 SAMPLE NO 0 METHOD 441
 REPORT NO 448

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	1.938	648			0.0113	
2	2.307	12450			0.2166	
3	3.208	941			0.0164	
4	3.55	1572	Y		0.0273	
5	17.265	5691548			99.0139	
6	28.158	41071			0.7145	

2,4- ジニトロフェノールのガスクロマトグラム: 投与終了後 (平成11年 8月13日)

LOT. NO.=? 88-357-03.
ZERO
START



CHROMATOGRAM 4 MEMORIZED

CHROMATOPAC C-R6A
SAMPLE NO 0
REPORT NO 725

FILE 0
METHOD 441

PKNO	TIME	AREA	MK	IDNO	CONC	NAME
1	1.925	254			0.0024	
2	2.298	23226			0.218	
3	3.183	2181			0.0205	
4	3.518	3019	V		0.0283	
5	17.432	10541741			98.9592	
6	27.81	82189			0.7715	
TOTAL		10652609			100	

試 験 報 告 書

2, 4-ジニトロフェノールの投与形態での安定性試験

(試験番号:98-092-1)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

陳 述 書

試験の表題 2,4-ジニトロフェノールの投与形態での安定性試験

試験番号 98-092-1

本試験は、化審法GLP「新規化学物質に係る試験および指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について」(昭和59年3月31日付環保業第39号環境庁企画調整局長、粟発第229号厚生省薬務局長、59基局第85号通商産業省基礎産業局長、通達)に定める基準に準拠して実施した。

運営管理者

財団法人 畜産生物科学安全研究所

専務理事


平成 11 年 3 月 / 日

試験の表題 2,4-ジニトロフェノールの投与形態での安定性試験

試験番号 98-092-1

試験委託者

名称 : 厚生省生活衛生局
所在地 : 東京都千代田区霞が関一丁目2番2号
委託責任者 : 局長 [REDACTED]

試験実施施設

名称 : 財団法人 畜産生物科学安全研究所
所在地 : 神奈川県相模原市橋本台三丁目7番11号
運営管理者 : 専務理事 [REDACTED]
試験責任者 : [REDACTED]
信頼性保証責任者 : [REDACTED]

試験日程

試験開始 : 平成11年02月08日
試料調製 : 平成11年02月16日
試料分析 : 平成11年02月16日 (調製直後)
平成11年02月17日 (調製後24時間)
平成11年02月19日 (調製後3日)
平成11年02月23日 (調製後7日)
試験終了 : 平成11年03月01日

資料の保管

次に示す試験に関する資料は、「2,4-ジニトロフェノールのラットを用いる28日間反復投与毒性試験(試験番号:98-092-2)」の終了後10年間、財団法人畜産生物科学安全研究所において保管する。その後の保管については、試験委託者と財団法人畜産生物科学安全研究所が協議して決定する。

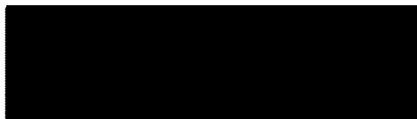
- 1) 試験計画書
- 2) 被験物質に関する記録
- 3) 試験結果に関する記録(クロマトグラム等の生データ)
- 4) 信頼性保証に関する記録
- 5) 最終報告書

試験責任者、担当者及び業務分担

試験の表題 2,4-ジニトロフェノールの投与形態での安定性試験

試験番号 98-092-1

試験責任者 : 分析試験研究部

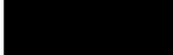


平成11年03月01日

試料調製 : 安全性研究部



試料分析 : 分析試験研究部



信頼性保証証明書

試験表題 : 2, 4-ジニトロフェノールの投与形態での安定性試験

試験番号 : 98-092-1

<u>審査・査察実施日</u>	<u>試験責任者への報告日</u>	<u>運営管理者への報告日</u>
1. 試験実施状況査察		
標準溶液の調製 平成11年02月11日	平成11年02月11日	平成11年02月11日
分析試料の調製・測定 平成11年02月16日	平成11年02月16日	平成11年02月16日
2. 生データ査察 平成11年02月26日	平成11年02月26日	平成11年02月26日
3. 報告書審査 平成11年03月01日	平成11年03月01日	平成11年03月01日

上記の審査・査察により、本試験が「化審法GLP」に従って実施され、本報告書には、当該試験で使用した方法・手順が忠実に記載され、試験成績には、当該試験の実施過程において得られた生データが正確に反映されていることを確認した。

平成 11 年 3 月 / 日
財団法人 畜産生物科学安全研究所

信頼性保証責任者

要 約

本試験は、「2,4-ジニトロフェノールのラットを用いる28日間反復投与毒性試験(試験番号：98-092-2)」と関連して、2,4-ジニトロフェノールの投与形態(0.01及び2.0^{mg}/含有1%メチルセルロース懸濁液)での安定性を検討した。

試料はエタノールで希釈したのち、水素炎イオン化検出器付きガスクロマトグラフにより分析した。

その結果、2,4-ジニトロフェノールは投与形態において、密栓下、冷暗所保存(4°C)で7日間安定であることが確認された。

100cP、ロット番号 ACL4654、局方精製水：共栄製薬株式会社製、ロット番号 181178)を用いて懸濁液に調製した。

(2) 試料の採取時点及び採取点数

試料調製直後の懸濁液の上部、中央部及び下部、並びに遮光、密栓下で冷暗所(4°C)に24時間、3及び7日間保存後の中央部について、各濃度、各時点、3試料を採取した。

(3) 分析法

① 試薬及び装置

試薬はすべて和光純薬工業株式会社製 試薬特級を用いた。

2,4-ジニトロフェノール原体：純度 85.2%、Lot.No.8835703

ガスクロマトグラフ：株式会社 島津製作所製 GC-9A

データ処理装置：株式会社 島津製作所製 C-R6A

② ガスクロマトグラフ操作条件

分離カラム：3%DEGS+0.5%リン酸/クロモソルブ W、AW-DMCS(内径 3mm×長さ 2m)

検出器：水素炎イオン化検出器(FID)

注入口温度：250°C

カラム恒温槽温度：180°C

キャリアガス流量：30 mL/min. (ヘリウム)

空気流量：0.5 kg/cm²

水素流量：0.6 kg/cm²

試料注入量：2 μL

③ 検量線の作成

2,4-ジニトロフェノール標準品をエタノールに溶解して1,000 μg/mLの標準原

液を調製した。これを0.1%メチルセルロース含有エタノールで希釈して40、60、80及び100 $\mu\text{g/mL}$ の標準溶液を調製した。

この2 μL を②の条件に設定したガスクロマトグラフに注入して分析し、ピーク高(μV)を縦軸に、2,4-ジニトロフェノール量(ng)を横軸にとって検量線を作成した。

④ 分析操作

0.01%懸濁液については、よく混和懸濁させた後、その3mLを正確に採取し、これにエタノール2mLを加えてよく混和均一化したのち、検液とした。

2.0%懸濁液については、よく混和懸濁させた後、その5mLを正確に採取し、エタノールを用いて50mLの定容とした。その2mLを分取し、0.1%メチルセルロース含有エタノールを用いて50mLの定容とし、検液とした。

各検液を②の条件に設定したガスクロマトグラフに注入して分析し、③に従って作成した検量線を用いて試料中の2,4-ジニトロフェノール濃度を算出した。

4. 結果及び考察

試料分析結果を表1に示す。

0.01及び2.0%懸濁液調製直後の各調製液上、中及び下部合計9試料の測定値の変動係数は3.61及び3.79%とばらつきが小さいことから、本調製法により投与液は均一に作製されることが確認された。

試料調製直後24時間、3及び7日の平均測定値(3試料)が、調製直後の濃度を1.00とした時、0.01%懸濁液では1.01、1.02及び1.00(4時点の変動係数0.99%)、2.0%懸濁液では0.97、0.98及び0.98(4時点の変動係数1.02%)であり、また、各調製液とも日間のばらつきが小さいことから、両調製液ともに密栓下、遮光、冷暗所(4°C)保存により7日間安定であることが確認された。

表1 試料分析結果

		測定値					単位:w/v%		
表示濃度	試料採取時点	採取位置	①	②	③	平均値	変動係数(%)	安定係数	
0.01w/v%	調製直後	上部	0.0080	0.0081	0.0086	0.0082	3.66		
		中央部	0.0083	0.0080	0.0088	0.0084	4.76		
		下部	0.0084	0.0084	0.0080	0.0083	2.41		
			上中下9試料合計			0.0083	3.61	1.00	
	24時間後	中央部	0.0080	0.0087	0.0085	0.0084	4.76	1.01	
	3日後	中央部	0.0082	0.0086	0.0086	0.0085	2.35	1.02	
	7日後	中央部	0.0081	0.0085	0.0083	0.0083	2.41	1.00	
			安定係数平均(変動係数)					1.01(0.99)	
	2.0w/v%	調製直後	上部	1.99	2.00	2.23	2.07	6.76	
			中央部	2.13	2.17	2.16	2.15	0.93	
下部			2.06	2.13	2.10	2.10	1.90		
			上中下9試料合計			2.11	3.79	1.00	
24時間後		中央部	1.96	2.13	2.06	2.05	4.39	0.97	
3日後		中央部	2.04	2.08	2.08	2.07	0.97	0.98	
7日後		中央部	2.15	2.00	2.05	2.07	3.86	0.98	
			安定係数平均(変動係数)					0.98(1.02)	

Appendix 2-12 Analysis of stability of the test item in the dosage form

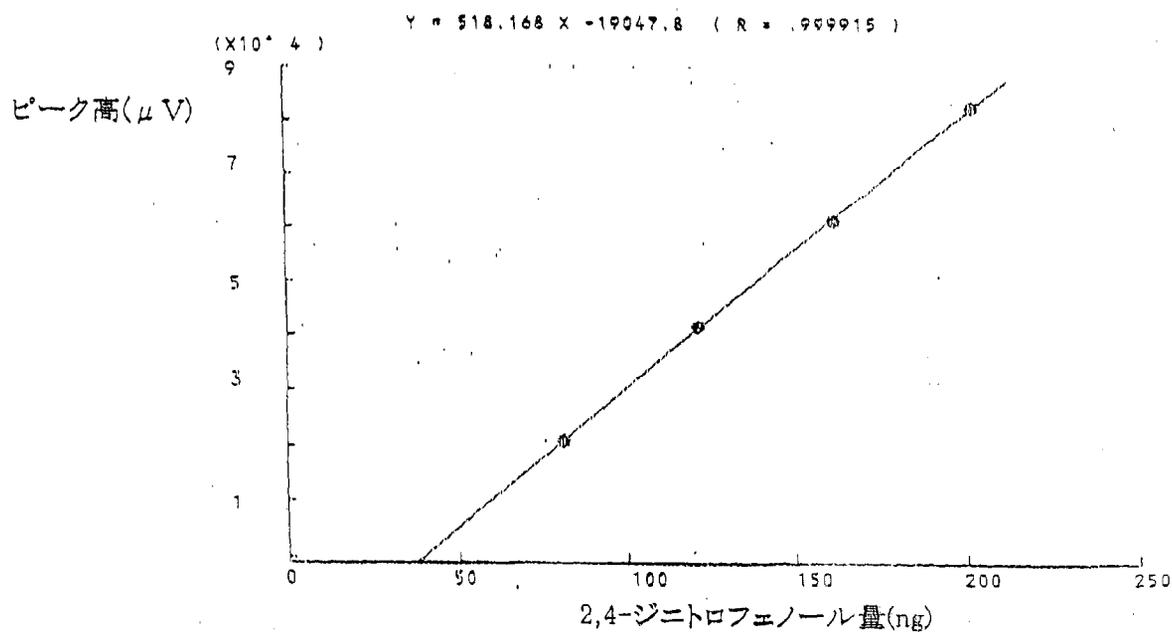
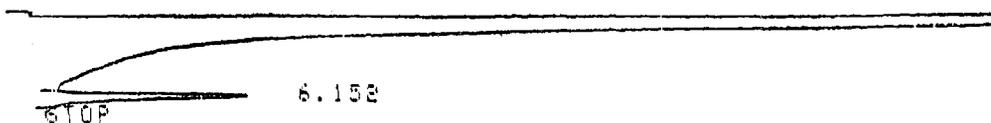


図1 2,4-ジニトロフェノール検量線一例

標準溶液クロマトグラム一例

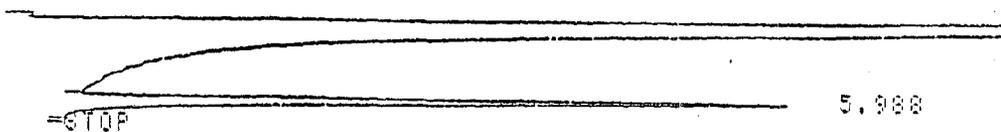
2,4-ジニトロフェノール 80 ng

START



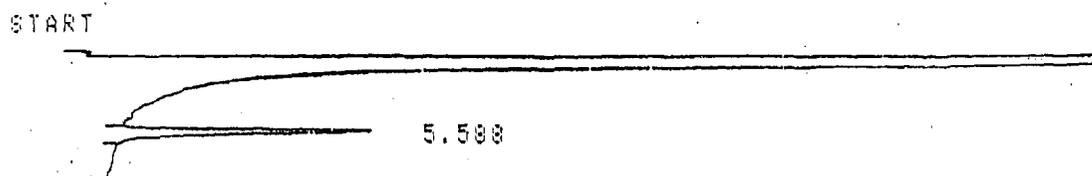
2,4-ジニトロフェノール量 200 ng

START

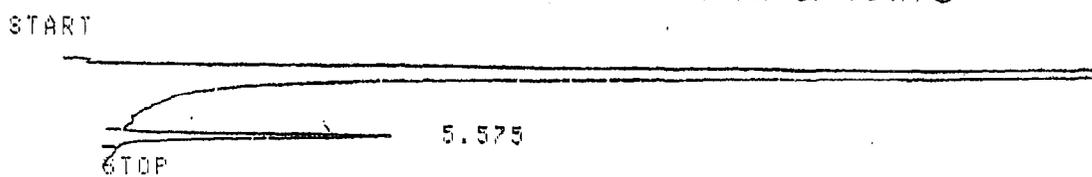


クロマトグラム一例 0.01%/%懸濁液

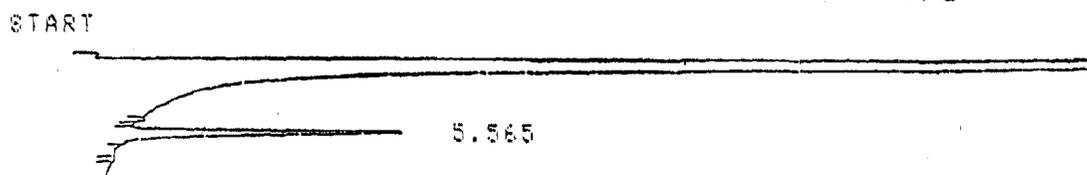
調製直後 上部①



調製直後 中央部①

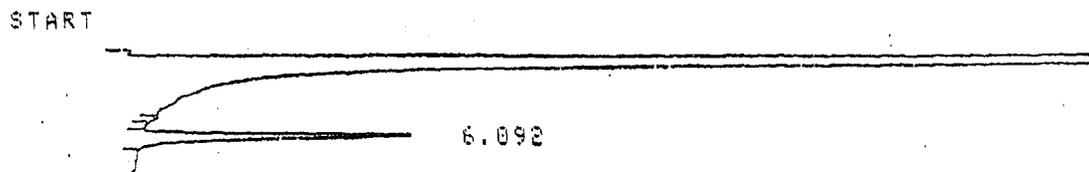


調製直後 下部①

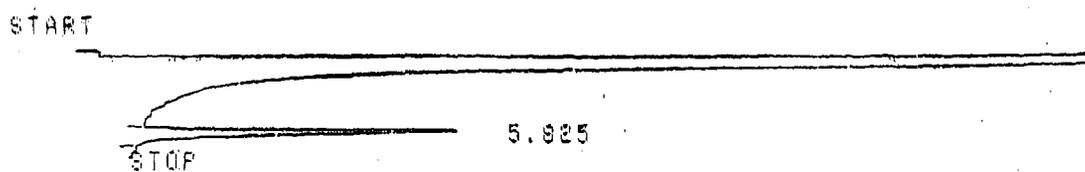


クロマトグラム一例 0.01%/%懸濁液

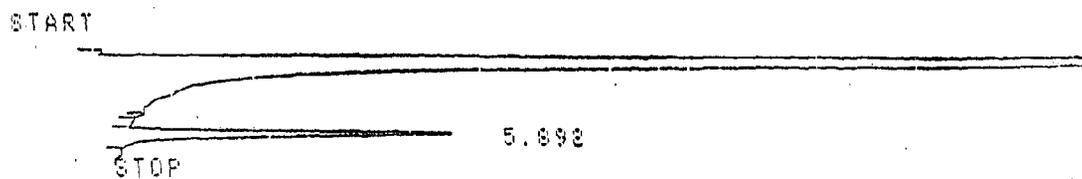
調製後 24 時間 中央部①



調製後 3 日 中央部①

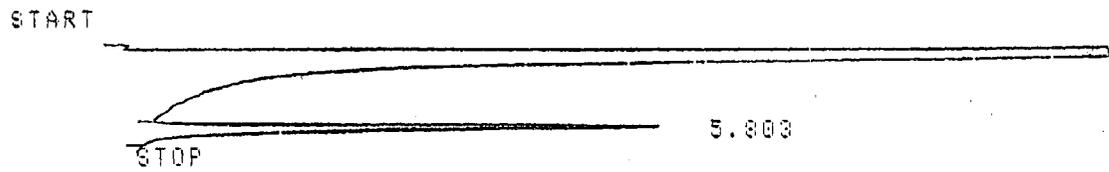


調製後 7 日 中央部①

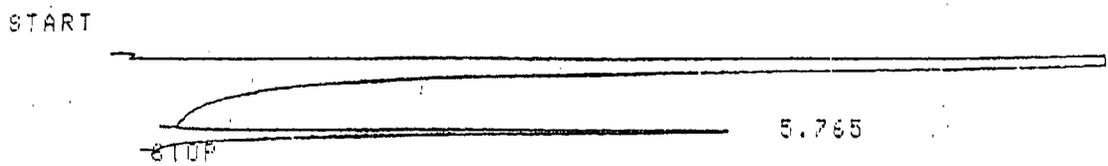


クロマトグラム一例 2.0%/%懸濁液

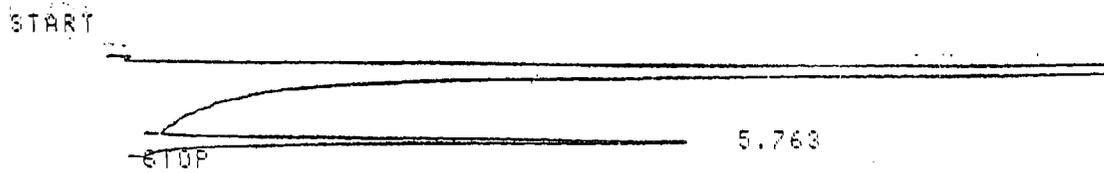
調製直後 上部①



調製直後 中央部①

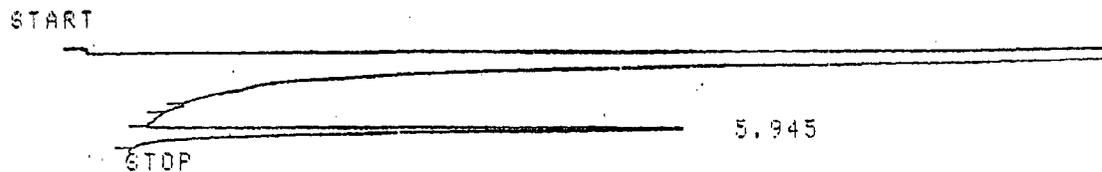


調製直後 下部①

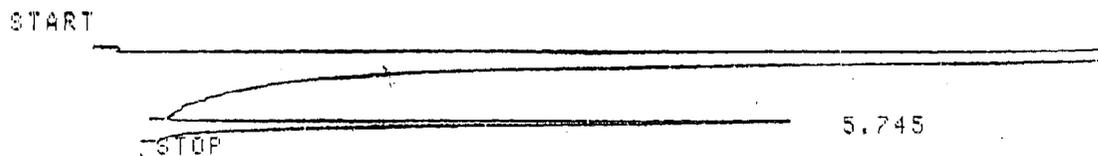


クロマトグラム一例 2.0%懸濁液

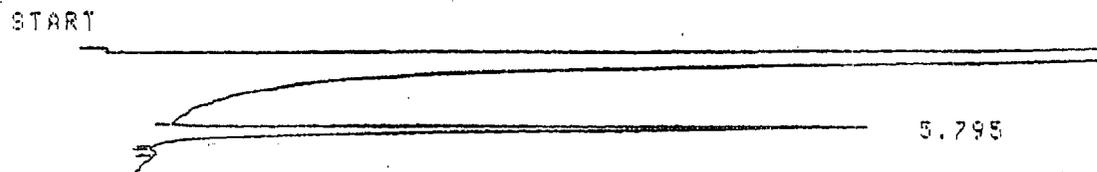
調製後 24 時間 中央部①



調製後 3 日 中央部①



調製後 7 日 中央部①



Appendix 3 Analysis of concentrations of the test article in the dose solutions

Test article : 2,4-Dinitrophenol (Lot No. 981006)

Nominal concentrations of the test article in the dose solutions

: 0.10, 0.33 and 0.67w/v%

Method : GC method

Results :

Date of preparation	Nominal concentrations (w/v%)		
	0.10	0.33	0.67
June 4, 1998 (Analytical value)	0.10%	0.34%	0.70%

Each value expressed as mean from 3 analyses

Appendix 4 Animal numbers of foster mother rats and those of pups reared by them

Foster mothers	Pups
No. 601	Males : Nos. 001, 013, 025, 037; Femals : Nos. 501, 513, 525, 537
No. 602	Males : Nos. 002, 014, 026, 038; Femals : Nos. 502, 514, 526, 538
No. 603	Males : Nos. 003, 015, 027, 039; Femals : Nos. 503, 515, 527, 539
No. 604	Males : Nos. 004, 016, 028, 040; Femals : Nos. 504, 516, 528, 540
No. 605	Males : Nos. 005, 017, 029, 041; Femals : Nos. 505, 517, 529, 541
No. 606	Males : Nos. 006, 018, 030, 042; Femals : Nos. 506, 518, 530, 542
No. 607	Males : Nos. 007, 019, 031, 043; Femals : Nos. 507, 519, 531, 543
No. 608	Males : Nos. 008, 020, 032, 044; Femals : Nos. 508, 520, 532, 544
No. 609	Males : Nos. 009, 021, 033, 045; Femals : Nos. 509, 521, 533, 545
No. 610	Males : Nos. 010, 022, 034, 046; Femals : Nos. 510, 522, 534, 546
No. 611	Males : Nos. 011, 023, 035, 047; Femals : Nos. 511, 523, 535, 547
No. 612	Males : Nos. 012, 024, 036, 048; Femals : Nos. 512, 524, 536, 548

Appendix 5-1 Environmental condition of animal room

Establishment: Temperature, $22 \pm 3^\circ\text{C}$; Relative humidity, $55 \pm 10\%$

		Animal room No.5		
Date	Comment	Range of temperature($^\circ\text{C}$)	Range of humidity(%)	
May	27, 1999	Arrival of animals	21.7 - 22.0	58 - 59
	28,		21.8 - 21.9	59
	29,		21.7 - 22.0	58 - 59
	30,		21.9 - 22.3	57 - 58
	31,		21.9 - 22.3	57 - 59
June	1,		21.9 - 22.4	57 - 59
	2,		22.0 - 22.5	57 - 58
	3,		22.2 - 22.3	57 - 58
	4,		22.0 - 22.4	57 - 59
	5,		22.1 - 22.5	57 - 58
	6,	Grouping, beginning of administration	22.2 - 23.3	57 - 61
	7,		22.2 - 22.5	57 - 58
	8,		22.0 - 22.5	57 - 58
	9,		22.2 - 22.5	56 - 58
	10,		21.6 - 22.2	58 - 60
	11,		21.4 - 21.5	60 - 61
	12,		21.6	60 - 61
	13,		21.5 - 21.7	61
	14,		21.4 - 21.5	60 - 61
	15,		21.4 - 21.6	61
	16,		21.4 - 21.6	61
	17,	21.4 - 21.5	61	
	18,	21.4 - 21.5	61	
	19,	21.5	61	
	20,	21.5 - 21.6	61	
	21,	21.4 - 21.5	61 - 62	
	22,	21.5 - 21.6	60 - 61	
	23,	21.5	61	
	24,	21.4 - 21.6	61 - 64	
	25,	Terminal kill after administration period	21.5	60
	26,		21.5	60
	27,		21.4 - 21.5	61

Appendix 5-2 Environmental condition of animal room

Establishment : Temperature, $22\pm 3^{\circ}\text{C}$; Relative humidity, $55\pm 10\%$

		Animal room No.5	
Date	Comment	Range of temperature($^{\circ}\text{C}$)	Range of humidity(%)
June	28, 1999	21.4 - 21.5	60 - 61
	29,	21.4 - 21.5	60 - 61
	30,	21.4 - 21.5	61 - 62
July	1,	21.5 - 21.6	60 - 61
	2,	21.4 - 21.5	60 - 61
	3,	21.5	61
	4,	21.6 - 21.8	60 - 61
	5,	21.4	60 - 61
	6,	21.4	60 - 61
	7,	21.4 - 21.6	61
	8,	21.5 - 21.6	60 - 61
	9,	21.4 - 21.5	61 - 62
	10,	21.5 - 21.6	61
	11,	21.5	61
	12,	21.4 - 21.6	61 - 62
	13,	21.4 - 21.5	61 - 63
	14,	21.4 - 21.5	62 - 63
	15,	21.5	62 - 63
	16,	21.4 - 21.5	62 - 63
	17,	21.5 - 21.6	60 - 61
	18,	21.6	61 - 62
	19,	21.5	62
	20,	21.5	62
	21,	21.5 - 21.7	62 - 64
	22,	21.4 - 21.6	62 - 63
	23,	21.5 - 21.7	62 - 66
	24,	21.5 - 21.8	62 - 63
	25,	21.5 - 21.8	62 - 63
	26,	21.5 - 21.9	62 - 64
	27,	21.5 - 21.9	62
	28,	21.9	60 - 62
	29,	21.8 - 22.1	59 - 60
	30,	21.9 - 22.1	58 - 62
	31,	22.0 - 22.1	57 - 59

Appendix 5-3 Environmental condition of animal room

Establishment: Temperature, $22 \pm 3^\circ\text{C}$; Relative humidity, $55 \pm 10\%$

		Animal room No.5	
Date	Comment	Range of temperature($^\circ\text{C}$)	Range of humidity(%)
August	1, 1999	22.0	58
	2,	21.9 - 22.0	60
	3,	21.9	59 - 60
	4,	21.9 - 22.0	60 - 61
	5,	21.9	58 - 61
	6,	21.9	59 - 60
	7,	21.9	60
	8,	21.9 - 22.0	60
	9,	21.9 - 22.0	58 - 60
	10,	21.9	59 - 60
	11,	21.8 - 21.9	59 - 60
	12,	21.9 - 22.0	59 - 60
	13,	21.8 - 21.9	59 - 60
	14,	21.9	59 - 60
	15,	21.9 - 22.1	60
	16,	21.8 - 21.9	59 - 61
	17,	21.9 - 22.0	60 - 62
	18,	21.9 - 22.5	60 - 62
	19,	22.5	57 - 59
	20,	22.5	57 - 59
	21,	22.6	57
	22,	22.6	57 - 58
	23,	22.5	55 - 58
	24,	22.4 - 22.6	57 - 58
	25,	22.4 - 22.5	57 - 58
	26,	22.4 - 22.5	56 - 57
	27,	Terminal kill after recovery period	22.4 - 22.5 54 - 58

Authorized by the Ministry of Health & Welfare of Japan

TOKYO KENBIKYOIN FOUNDATION

CENTER FOR FOOD ENVIRONMENT HYGIENE

IMAS-HAKOZAKI BLDG., 44-1, Nihonbashi hakozaiki-cho, Chuo-Ku, Tokyo 103, JAPAN

TEL:03(3863)9631 FAX:03(3863)9636

Date : April 28 , 1999

CERTIFICATE

Applicant : NIHON NOSAN KOGYO K. K
Samples : LABO MR-STOCK, Lot No. 990373
Date of Application : April 5, 1999
Date of Examination : April 5 ~ 28 , 1999
Examination No. : 3904801

As a result of tests carried out on the sample submitted under the above mentioned name on April 5, 1999. We herewith report as follows :

RESULTS

Aflatoxin B ₁	not detected (detection limit 5 ppb)
Aflatoxin B ₂	not detected (detection limit 5 ppb)
Aflatoxin G ₁	not detected (detection limit 5 ppb)
Aflatoxin G ₂	not detected (detection limit 5 ppb)
N-Nitrosodimethylamine	not detected (detection limit 10 ppb)
N-Nitrosodiethylamine	not detected (detection limit 10 ppb)
Arsenic (As)	0.03 ppm
Lead (Pb)	0.2 ppm
Cadmium (Cd)	0.06 ppm
Mercury (Hg)	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Chromium (Cr)	1.1 ppm
Polychlorinated biphenyl (PCBs)	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Total DDT* ¹	not detected (detection limit 0.05 ppm)
Total BHC* ²	not detected (detection limit 0.05 ppm)

*¹ Expressed as total amounts of op'-DDT , pp'-DDT , op'-DDD , pp'-DDD , op'-DDE and pp'-DDE

*² Expressed as total amounts of α -BHC, β -BHC, γ -BHC and δ -BHC

Authorized by the Ministry of Health & Welfare of Japan

TOKYO KENBIKYOIN FOUNDATION

CENTER FOR FOOD ENVIRONMENT HYGIENE

IMAS-HAKOZAKI BLDG., 44-1, Nihonbashi hakozaki-cho, Chuo-Ku, Tokyo 103, JAPAN

TEL:03(3663)9631 FAX:03(3663)9685

Heptachlor	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Dieldrin	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Aldrin	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Parathion	not detected (detection limit 0.05 ppm)
Malathion	0.11 ppm



D.V.M., Ph.D.

Director

Center for Food Environment Hygiene
TOKYO KENBIKYOIN FOUNDATION

DATE APR 21. 1999

MICROBIOLOGICAL INSPECTION

Customer

RESEARCH INSTITUTE FOR ANIMAL SCIENCE
IN BIOCHEMISTRY AND TOXICOLOGY

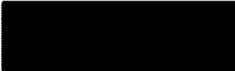
Sample Designation

LABO MR STOCK

Lot No. 990373

S.P.C. 1.3×10^4 CFU/g
Coliform Group Negative
Salmonella Negative
Molds < 20 CFU/g

NIHON NOSAN KOGYO K.K.
R & D Center
Safety & QC Station
5246, TAKURA, TSUKUBASHI, 300-2615 JAPAN

 Director

Authorized by the Ministry of Health & Welfare of Japan

TOKYO KENBIKYOIN FOUNDATION

CENTER FOR FOOD ENVIRONMENT HYGIENE

IMAS-HAKOZAKI BLDG., 44-1, Nihonbashi hakozaki-cho, Chuo-Ku, Tokyo 103, JAPAN

TEL:03(3663)9681 FAX:03(3663)9635

Date : July 23 , 1999

CERTIFICATE

Applicant : NIHON NOSAN KOGYO K. K
Samples : LABO MR-STOCK, Lot No.990653
Date of Application : July 2, 1999
Date of Examination : July 2 ~ July 23 , 1999
Examination No. : 3907803

As a result of tests carried out on the sample submitted under the above mentioned name on July 2, 1999. We herewith report as follows :

RESULTS

Aflatoxin B ₁	not detected (detection limit 5 ppb)
Aflatoxin B ₂	not detected (detection limit 5 ppb)
Aflatoxin G ₁	not detected (detection limit 5 ppb)
Aflatoxin G ₂	not detected (detection limit 5 ppb)
N-Nitrosodimethylamine	not detected (detection limit 10 ppb)
N-Nitrosodiethylamine	not detected (detection limit 10 ppb)
Arsenic (As)	0.29 ppm
Lead (Pb)	0.2 ppm
Cadmium (Cd)	0.08 ppm
Mercury (Hg)	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Chromium (Cr)	1.7 ppm
Polychlorinated biphenyl (PCBs)	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Total DDT* ¹	not detected (detection limit 0.05 ppm)
Total BHC* ²	not detected (detection limit 0.05 ppm)

*¹ Expressed as total amounts of op'-DDT , pp'-DDT , op'-DDD , pp'-DDD , op'-DDE and pp'-DDE

*² Expressed as total amounts of α -BHC, β -BHC, γ -BHC and δ -BHC

Authorized by the Ministry of Health & Welfare of Japan

TOKYO KENBIKYOIN FOUNDATION

CENTER FOR FOOD ENVIRONMENT HYGIENE

IMAS-HAKOZAKI BLDG., 44-1, Nihonbashi hakozaki-cho, Chuo-Ku, Tokyo 103, JAPAN

TEL:03(3663)9831 FAX:03(3663)9835

Heptachlor	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Dieldrin	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Aldrin	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Parathion	not detected (detection limit 0.05 ppm)
Malathion	0.10 ppm


, D.V.M., Ph.D.
Director
Center for Food Environment Hygiene
TOKYO KENBIKYOIN FOUNDATION

DATE JULY 16. 1999

MICROBIOLOGICAL INSPECTION

Customer

RESEARCH INSTITUTE FOR ANIMAL SCIENCE
IN BIOCHEMISTRY AND TOXICOLOGY

Sample Designation

LABO MR STOCK

Lot No. 990653

S.P.C. 1.0×10^4 CFU/g
Coliform Group Negative
Salmonella Negative
Molds < 20 CFU/g

NIHON NOSAN KOGYO K.K.

R & D Center

Safety & QC Station

5246, TAKURA, TSUKUBASHI, 300-2615 JAPAN

 Director

Authorized by the Ministry of Health & Welfare of Japan

TOKYO KENBIKYOIN FOUNDATION

CENTER FOR FOOD ENVIRONMENT HYGIENE

IMAS-HAKOZAKI BLDG., 44-1, Nihonbashi hakozaki-cho, Chuo-Ku, Tokyo 103, JAPAN

TEL:03(3663)9631 FAX:03(3663)9635

Date : Aug. 12 , 1999

CERTIFICATE

Applicant : NIHON NOSAN KOGYO K. K
Samples : LABO MR-STOCK, Lot No.990755
Date of Application : July 26, 1999
Date of Examination : July 26 ~ Aug. 12 , 1999
Examination No. : 3907807

As a result of tests carried out on the sample submitted under the above mentioned name on July 26, 1999. We herewith report as follows :

RESULTS

Aflatoxin B ₁	not detected (detection limit 5 ppb)
Aflatoxin B ₂	not detected (detection limit 5 ppb)
Aflatoxin G ₁	not detected (detection limit 5 ppb)
Aflatoxin G ₂	not detected (detection limit 5 ppb)
N-Nitrosodimethylamine	not detected (detection limit 10 ppb)
N-Nitrosodiethylamine	not detected (detection limit 10 ppb)
Arsenic (As)	0.17 ppm
Lead (Pb)	0.4 ppm
Cadmium (Cd)	0.10 ppm
Mercury (Hg)	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Chromium (Cr)	1.8 ppm
Polychlorinated biphenyl (PCBs)	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Total DDT* ¹	not detected (detection limit 0.05 ppm)
Total BHC* ²	not detected (detection limit 0.05 ppm)

*¹ Expressed as total amounts of op'-DDT , pp'-DDT , op'-DDD , pp'-DDD , op'-DDE and pp'-DDE

*² Expressed as total amounts of α -BHC, β -BHC, γ -BHC and δ -BHC

Authorized by the Ministry of Health & Welfare of Japan

TOKYO KENBIKYOIN FOUNDATION

CENTER FOR FOOD ENVIRONMENT HYGIENE

IMAS-HAKOZAKI BLDG., 44-1, Nihonbashi hakozaki-cho, Chuo-Ku, Tokyo 103, JAPAN

TEL:03(3663)9661 FAX:03(3663)9693

Heptachlor	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Dieldrin	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Aldrin	not detected (detection limit 0.01 ppm)
Parathion	not detected (detection limit 0.05 ppm)
Malathion	0.05 ppm



 D.V.M., Ph.D.
Director
Center for Food Environment Hygiene
TOKYO KENBIKYOIN FOUNDATION

DATE AUG 2. 1999

MICROBIOLOGICAL INSPECTION

Customer

RESEARCH INSTITUTE FOR ANIMAL SCIENCE
IN BIOCHEMISTRY AND TOXICOLOGY

Sample Designation

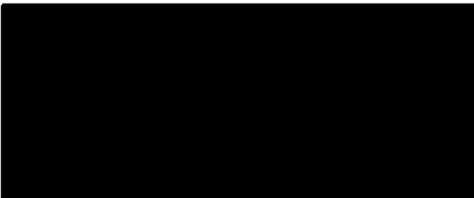
LABO MR STOCK

Lot No. 990755

S.P.C. 1.7×10^4 CFU/g
Coliform Group Negative
Salmonella Negative
Molds < 20 CFU/g

NIHON NOSAN KOGYO K.K.
R & D Center
Safety & QC Station
5246, TAKURA, TSUKUBASHI, 300-2615 JAPAN

 Director



Quality Analysis & Certificate for Drinking Water

Certificate No: D-990079

Messrs. Research Institute for Animal
in Biochemistry and Toxicology

Date: 1999. FEB. 5th

Place of take up sample:

Tokyo Technic [redacted] Co., Ltd.

6chome-7-6 Nakaka [redacted] Tokyo
TEL 03(3688 [redacted])

Drinking Water for animal of a BS area
Date of take up sample: '99 JAN. 28th

(Tokyo Metropolis Registered #56W327)

Examination purpose:
Propriety of a water quality standard
in water supply law

Responsible person: [redacted]

Items	Results	Regulative Standard
Bacteria	0 group/ml	Bellow 100groups/ml
Escherchla	Negative	Negative
Nitrogen (as nitric & nitrous acid)	1.7	Below 10 mg/l
Chloride	8.0	Below 200 mg/l
Organic (chemical oxygen demand)	0.7	Below 10 mg/l
pH	7.7	5.8 ~ 8.6
Taste	Normal	Normal
Odor	Normal	Normal
Color Standard Solution	Below 1°	Below 5°
Turbidity Standard Solution	Below 1°	Below 2°

Method of Analysis are based on The Ministry of Health and Welfare Order No. 69

Quality Analysis & Certificate for Drinking Water

Certificate No: D-990779

Messrs. Research Institute for Animal
in Biochemistry and Toxicology

Date: 1999, Aug. 4th

Place of take up sample: Clean room

Tokyo Tech [REDACTED] Co., Ltd.

6chome-7-8 Nak [REDACTED] ku Tokyo
TEL 03(388 [REDACTED])

Date of take up sample: '99 July 9th

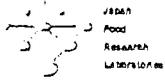
(Tokyo Metropolis Registered N56W327)

Examination purpose:
Propriety of a water quality standard
in water supply law

Responsible person: [REDACTED]

Items	Results	Regulative Standard
Bacteria	0 group/ml	Below 100 groups/ml
Escherchia	Negative	Negative
Nitrogen (as nitric & nitrous acid)	1.6	Below 10 mg/l
Chloride	6.8	Below 200 mg/l
Organic (chemical oxygen demand)	1.5	Below 10 mg/l
pH	7.5	6.8 ~ 8.6
Taste	Normal	Normal
Odor	Normal	Normal
Color Standard Solution	Below 1°	Below 5'
Turbidity Standard Solution	Below 1°	Below 2'
Lead	0.005 Under	0.05 Below
Zinc	0.1 Under	1.0 Below
Iron	0.03 Under	0.3 Below
Copper	0.1 Under	1.0 Below
Evaporated Residue	52	500 Below
Chloroform	0.0080	0.06 Below
Bromo-dichloromethane	0.0020	0.03 Below
Chloro-dibromomethane	0.001 Under	0.1 Below
Bromoform	0.0009 Under	0.09 Below
Total Trihalomethane	0.011	0.1 Below

Method of Analysis are based on The Ministry of Health and Welfare Order No. 69



分析試験成績書

第199060426-001号
平成11年06月17日

依頼者 日本チャールス・リバー株式会社

検体名 ホワイトフレーク

付記事項 ****

株式会社
日本食品
東京本部 〒16 元代々木町52番1号
大阪支所 〒56 豊津町3番1号
名古屋支所 〒46 大須4丁目5番13号
九州支所 〒81 下呉服町1番12号
多摩研究所 〒20 永山6丁目11番10号

平成11年06月03日当センターに提出された上記検体について分析試験した結果は次のとおりです。

分析試験結果

分析試験項目	結果	検出限界	注	分析方法
乾燥減量	7.1%		1	常圧加熱乾燥法
と素(Asとして)	検出せず	0.1ppm		DDTC-Ag吸光光度法
鉛	0.23ppm			原子吸光光度法
カドミウム	0.11ppm			原子吸光光度法
総水銀	検出せず	0.01ppm		還元気化原子吸光光度法
BHC	検出せず	0.02ppm		ガスクロマトグラフ法
DDT	検出せず	0.02ppm		ガスクロマトグラフ法
アルドリン	検出せず	0.01ppm		ガスクロマトグラフ法
デルトリン	検出せず	0.01ppm		ガスクロマトグラフ法
エンドリン	検出せず	0.01ppm		ガスクロマトグラフ法
ヘプタクロル	検出せず	0.01ppm		ガスクロマトグラフ法
ダイアジノン	検出せず	0.05ppm		ガスクロマトグラフ法
パラチオン	検出せず	0.05ppm		ガスクロマトグラフ法
パラチオンメチル	検出せず	0.05ppm		ガスクロマトグラフ法
マラチオン(マラリン)	検出せず	0.05ppm		ガスクロマトグラフ法
PCB	検出せず	0.1ppm		ガスクロマトグラフ法
アフラトキシンB ₁	検出せず	5ppb		高速液体クロマトグラフ法
アフラトキシンB ₂	検出せず	5ppb		高速液体クロマトグラフ法
アフラトキシンG ₁	検出せず	5ppb		高速液体クロマトグラフ法
アフラトキシンG ₂	検出せず	5ppb		高速液体クロマトグラフ法
一般細菌数(生菌数)	4.3×10 ⁴ /g			標準寒天平板培養法
大腸菌群	陰性/2.22g			BGLB法
サルモネラ	陰性/25g			増菌培養法
カビ数	60/g			トリチンキストロス(10%)寒天平板培養法

注1. 測定条件：温度，105℃；時間，5時間

Appendix 9-1 Individual clinical signs of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Fate	Age of death (days)	Clinical signs
0	001	KT	22	NAD
	002	KT	22	NAD
	003	KT	22	NAD
	004	KT	22	NAD
	005	KT	22	NAD
	006	KT	22	NAD
	007	KR	85	NAD
	008	KR	85	NAD
	009	KR	85	NAD
	010	KR	85	NAD
	011	KR	85	NAD
	012	KR	85	NAD
3	013	KT	22	NAD
	014	KT	22	NAD
	015	KT	22	NAD
	016	KT	22	NAD
	017	KT	22	NAD
	018	KT	22	NAD
	019	KR	85	NAD
	020	KR	85	NAD
	021	KR	85	NAD
	022	KR	85	NAD
	023	KR	85	NAD
	024	KR	85	NAD

KT : Killed by design after administration period of 18-days KR : Killed by design after post-administration period of 63-days
 NAD : No abnormalities detected

Appendix 9-2 Individual clinical signs of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Fate	Age of death (days)	Clinical signs
10	025	KT	22	NAD
	026	KT	22	NAD
	027	KT	22	NAD
	028	KT	22	NAD
	029	KT	22	NAD
	030	KT	22	NAD
	031	KR	85	NAD
	032	KR	85	NAD
	033	KR	85	NAD
	034	KR	85	NAD
	035	KR	85	NAD
	036	KR	85	NAD
20	037	KT	22	NAD
	038	KT	22	NAD
	039	KT	22	NAD
	040	KT	22	NAD
	041	KT	22	NAD
	042	KT	22	NAD
	043	KR	85	NAD
	044	KR	85	NAD
	045	KR	85	NAD
	046	KR	85	NAD
	047	KR	85	NAD
	048	KR	85	NAD

KT : Killed by design after administration period of 18-days KR : Killed by design after post-administration period of 63-days
 NAD : No abnormalities detected

Appendix 10-1 Individual clinical signs of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Fate	Age of death (days)	Clinical signs
0	501	KT	22	NAD
	502	KT	22	NAD
	503	KT	22	NAD
	504	KT	22	NAD
	505	KT	22	NAD
	506	KT	22	NAD
	507	KR	85	NAD
	508	KR	85	NAD
	509	KR	85	NAD
	510	KR	85	NAD
	511	KR	85	NAD
	512	KR	85	NAD
3	513	KT	22	NAD
	514	KT	22	NAD
	515	KT	22	NAD
	516	KT	22	NAD
	517	KT	22	NAD
	518	KT	22	NAD
	519	KR	85	NAD
	520	KR	85	NAD
	521	KR	85	NAD
	522	KR	85	NAD
	523	KR	85	NAD
	524	KR	85	NAD

KT : Killed by design after administration period of 18-days KR : Killed by design after post-administration period of 63-days
 NAD : No abnormalities detected

Appendix 10-2 Individual clinical signs of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Fate	Age of death (days)	Clinical signs
10	525	KT	22	NAD
	526	KT	22	NAD
	527	KT	22	NAD
	528	KT	22	NAD
	529	KT	22	NAD
	530	KT	22	NAD
	531	KR	85	NAD
	532	KR	85	NAD
	533	KR	85	NAD
	534	KR	85	NAD
	535	KR	85	NAD
	536	KR	85	NAD
20	537	KT	22	NAD
	538	KT	22	NAD
	539	KT	22	NAD
	540	KT	22	NAD
	541	KT	22	NAD
	542	KT	22	NAD
	543	KR	85	NAD
	544	KR	85	NAD
	545	KR	85	NAD
	546	KR	85	NAD
	547	KR	85	NAD
	548	KR	85	NAD

KT : Killed by design after administration period of 18-days KR : Killed by design after post-administration period of 63-days
 NAD : No abnormalities detected

Appendix 11-1 Individual data on sensory functions of male treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg)	Animal number	State of gait	Pupil reflex	Pinna reflex	Corneal reflex	Visual stepping reflex	Righting reflex	Air righting reflex	Ispilateral flexor reflex
	Score range	1~8	1,2	1~4	1~4	1~4	1~4	1~3	1~3
0	001	2	1	1	1	1	1	1	1
	002	2	1	1	1	1	1	1	1
	003	2	1	1	1	1	1	1	1
	004	2	1	1	1	1	1	1	1
	005	2	1	1	1	1	1	1	1
	006	2	1	1	1	1	1	1	1
	007	2	1	1	1	1	1	1	1
	008	2	1	1	1	1	1	1	1
	009	2	1	1	1	1	1	1	1
	010	2	1	1	1	1	1	1	1
	011	2	1	1	1	1	1	1	1
	012	2	1	1	1	1	1	1	1
3	013	2	1	1	1	1	1	1	1
	014	2	1	1	1	1	1	1	1
	015	2	1	1	1	1	1	1	1
	016	2	1	1	1	1	1	1	1
	017	2	1	1	1	1	1	1	1
	018	2	1	1	1	1	1	1	1
	019	2	1	1	1	1	1	1	1
	020	2	1	1	1	1	1	1	1
	021	2	1	1	1	1	1	1	1
	022	2	1	1	1	1	1	1	1
	023	2	1	1	1	1	1	1	1
	024	2	1	1	1	1	1	1	1

Appendix 11-2 Individual data on sensory functions of male treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg)	Animal number	State of gait	Pupil reflex	Pinna reflex	Corneal reflex	Visual stepping reflex	Righting reflex	Air righting reflex	Ispilateral flexor reflex
	Score range	1~8	1,2	1~4	1~4	1~4	1~4	1~3	1~3
10	025	2	1	1	1	1	1	1	1
	026	2	1	1	1	1	1	1	1
	027	2	1	1	1	1	1	1	1
	028	2	1	1	1	1	1	1	1
	029	2	1	1	1	1	1	1	1
	030	2	1	1	1	1	1	1	1
	031	2	1	1	1	1	1	1	1
	032	2	1	1	1	1	1	1	1
	033	2	1	1	1	1	1	1	1
	034	2	1	1	1	1	1	1	1
	035	2	1	1	1	1	1	1	1
036	2	1	1	1	1	1	1	1	
20	037	2	1	1	1	1	1	1	1
	038	2	1	1	1	1	1	1	1
	039	2	1	1	1	1	1	1	1
	040	2	1	1	1	1	1	1	1
	041	2	1	1	1	1	1	1	1
	042	2	1	1	1	1	1	1	1
	043	2	1	1	1	1	1	1	1
	044	2	1	1	1	1	1	1	1
	045	2	1	1	1	1	1	1	1
	046	2	1	1	1	1	1	1	1
	047	2	1	1	1	1	1	1	1
	048	2	1	1	1	1	1	1	1

Appendix 12-1 Individual data on sensory functions of female treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg)	Animal number	State of gait	Pupil reflex	Pinna reflex	Corneal reflex	Visual stepping reflex	Righting reflex	Air righting reflex	Ipsilateral flexor reflex
	Score range	1~8	1,2	1~4	1~4	1~4	1~4	1~3	1~3
0	501	2	1	1	1	1	1	1	1
	502	2	1	1	1	1	1	1	1
	503	2	1	1	1	1	1	1	1
	504	2	1	1	1	1	1	1	1
	505	2	1	1	1	1	1	1	1
	506	2	1	1	1	1	1	1	1
	507	2	1	1	1	1	1	1	1
	508	2	1	1	1	1	1	1	1
	509	2	1	1	1	1	1	1	1
	510	2	1	1	1	1	1	1	1
	511	2	1	1	1	1	1	1	1
	512	2	1	1	1	1	1	1	1
3	513	2	1	1	1	1	1	1	1
	514	2	1	1	1	1	1	1	1
	515	2	1	1	1	1	1	1	1
	516	2	1	1	1	1	1	1	1
	517	2	1	1	1	1	1	1	1
	518	2	1	1	1	1	1	1	1
	519	2	1	1	1	1	1	1	1
	520	2	1	1	1	1	1	1	1
	521	2	1	1	1	1	1	1	1
	522	2	1	1	1	1	1	1	1
	523	2	1	1	1	1	1	1	1
	524	2	1	1	1	1	1	1	1

Appendix 12-2 Individual data on sensory functions of female treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg)	Animal number	State of gait	Pupil reflex	Pinna reflex	Corneal reflex	Visual stepping reflex	Righting reflex	Air righting reflex	Ipsilateral flexor reflex
	Score range	1~8	1,2	1~4	1~4	1~4	1~4	1~3	1~3
10	525	1	1	1	1	1	1	1	1
	526	1	1	1	1	1	1	1	1
	527	1	1	1	1	1	1	1	1
	528	1	1	1	1	1	1	1	1
	529	1	1	1	1	1	1	1	1
	530	1	1	1	1	1	1	1	1
	531	1	1	1	1	1	1	1	1
	532	1	1	1	1	1	1	1	1
	533	1	1	1	1	1	1	1	1
	534	1	1	1	1	1	1	1	1
	535	1	1	1	1	1	1	1	1
	536	1	1	1	1	1	1	1	1
20	537	1	1	1	1	1	1	1	1
	538	1	1	1	1	1	1	1	1
	539	1	1	1	1	1	1	1	1
	540	1	1	1	1	1	1	1	1
	541	1	1	1	1	1	1	1	1
	542	1	1	1	1	1	1	1	1
	543	1	1	1	1	1	1	1	1
	544	1	1	1	1	1	1	1	1
	545	1	1	1	1	1	1	1	1
	546	1	1	1	1	1	1	1	1
	547	1	1	1	1	1	1	1	1
	548	1	1	1	1	1	1	1	1

Appendix 13-1 Individual external differentiation of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Appearance of hair	Eruption of lower incisor	Separation of eyelids	Descent of testes
0	001	7	10	14	
	002	7	9	14	
	003	7	9	14	
	004	7	9	14	
	005	7	10	14	
	006	7	9	14	
	007	7	9	14	18
	008	7	10	14	18
	009	7	9	13	18
	010	7	10	14	18
	011	7	10	14	18
	012	7	9	14	18
		Mean	7.0	9.4	13.9
3	013	7	11	14	
	014	7	9	14	
	015	7	9	14	
	016	7	11	14	
	017	7	11	14	
	018	7	11	14	
	019	7	9	14	18
	020	7	11	14	18
	021	7	9	14	18
	022	7	9	14	18
	023	7	10	15	18
	024	7	10	15	18
	Mean	7.0	10.0	14.2	18.0

Each value is expressed as days of age.

Appendix 13-2 Individual external differentiation of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Appearance of hair	Eruption of lower incisor	Separation of eyelids	Descent of testes
10	025	7	11	14	
	026	7	11	14	
	027	7	9	13	
	028	7	9	13	
	029	7	9	13	
	030	7	9	14	
	031	7	9	14	18
	032	7	9	14	18
	033	7	9	14	18
	034	7	10	14	18
	035	7	9	14	18
	036	7	10	13	18
		Mean	7.0	9.5	13.7
20	037	7	9	13	
	038	7	9	14	
	039	7	9	14	
	040	7	9	13	
	041	7	9	14	
	042	7	9	13	
	043	7	9	14	18
	044	7	9	14	18
	045	7	9	14	18
	046	7	9	14	18
	047	7	9	14	18
048	7	9	14	18	
	Mean	7.0	9.0	13.8	18.0

Each value is expressed as days of age.

Appendix 14-1 Individual external differentiation of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Appearance of hair	Eruption of lower incisor	Separation of eyelids	Opening of vagina
0	501	7	12	14	
	502	7	9	13	
	503	7	9	13	
	504	7	10	14	
	505	7	9	14	
	506	7	10	15	
	507	7	11	13	31
	508	7	9	13	32
	509	7	9	14	30
	510	7	9	14	31
	511	7	9	15	33
	512	7	10	14	31
		Mean	7.0	9.7	13.8
3	513	7	10	14	
	514	7	9	14	
	515	7	9	13	
	516	7	9	13	
	517	7	9	14	
	518	7	9	14	
	519	7	9	14	31
	520	7	9	14	32
	521	7	10	14	32
	522	7	10	13	33
	523	7	10	14	30
	524	7	10	14	33
		Mean	7.0	9.4	13.8

Each value is expressed as days of age.

Appendix 14-2 Individual external differentiation of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Appearance of hair	Eruption of lower incisor	Separation of eyelids	Opening of vagina
10	525	7	9	14	
	526	7	11	14	
	527	7	9	13	
	528	7	9	13	
	529	7	9	14	
	530	7	9	14	
	531	7	9	14	33
	532	7	9	14	33
	533	7	9	14	33
	534	7	10	14	31
	535	7	9	13	32
	536	7	11	13	31
		Mean	7.0	9.4	13.7
20	537	7	9	14	
	538	7	11	15	
	539	7	9	14	
	540	7	9	14	
	541	7	9	14	
	542	7	9	14	
	543	7	9	13	30
	544	7	9	13	33
	545	7	10	14	34
	546	7	9	14	33
	547	7	11	14	34
	548	7	9	14	33
	Mean	7.0	9.4	13.9	32.8

Each value is expressed as days of age.

Appendix 15-1 Individual body weights of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Days of age										Gain										(g)
		3	4	7	10	13	16	19	21	4-21	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	21-84	
0	001	10.1	12.7	19.7	26.8	34.6	44.5	51.8	61.3	48.6												
	002	10.6	12.9	18.7	25.8	33.7	40.2	50.3	58.9	46.0												
	003	10.9	13.2	21.2	31.6	39.1	46.6	58.6	69.8	56.6												
	004	10.4	12.0	18.9	27.2	36.6	43.7	53.6	63.5	51.5												
	005	11.6	13.4	20.9	29.0	36.4	44.9	55.2	64.9	51.5												
	006	11.2	12.4	18.5	25.9	33.9	41.3	49.9	58.3	45.9												
	007	10.3	12.0	18.6	26.6	35.5	43.0	51.4	60.3	48.3	60	104	165	241	313	376	419	465	496	532	472	
	008	11.5	13.0	19.2	25.5	32.5	38.5	48.3	57.6	44.6	58	100	158	223	289	346	390	431	462	490	432	
	009	10.8	12.7	19.6	27.8	35.5	44.0	52.3	62.1	49.4	62	107	164	225	283	340	384	437	473	503	441	
	010	10.7	12.4	19.8	29.2	37.2	44.0	52.5	60.7	48.3	61	105	165	227	294	356	399	442	478	500	439	
	011	10.1	11.6	18.8	26.8	36.4	43.9	51.5	62.3	50.7	62	106	166	228	295	362	402	453	493	519	457	
	012	11.0	13.0	18.9	25.5	34.1	40.4	49.5	60.3	47.3	60	108	170	238	299	369	416	465	496	529	469	
	Mean	10.8	12.6	19.4	27.3	35.5	42.9	52.1	61.7	49.1	61	105	165	230	296	358	402	449	483	512	452	
3	013	10.4	11.7	19.1	26.6	35.3	43.1	50.6	61.1	49.4												
	014	10.3	12.3	18.5	26.0	34.0	42.0	51.7	60.0	47.7												
	015	11.9	13.9	21.7	31.1	39.1	47.5	55.6	65.1	51.2												
	016	10.8	12.5	19.2	27.2	37.0	44.5	50.7	60.3	47.8												
	017	11.4	13.5	20.6	29.4	37.3	45.9	53.7	63.5	50.0												
	018	10.1	11.6	18.3	26.1	33.4	41.0	50.0	59.4	47.8												
	019	10.7	12.0	18.3	25.6	33.0	39.9	46.4	53.3	41.3	53	93	145	199	247	299	341	381	418	450	397	
	020	11.0	11.8	18.3	23.7	31.0	37.5	45.3	53.2	41.4	53	98	161	226	289	340	373	410	449	466	413	
	021	11.9	13.8	21.1	29.2	36.9	45.2	54.1	64.2	50.4	64	107	170	237	301	355	403	445	479	505	441	
	022	10.9	12.9	20.4	29.3	38.6	46.0	54.4	63.2	50.3	63	109	175	246	320	396	451	490	526	559	496	
	023	10.2	12.1	19.4	27.3	36.7	45.5	52.4	61.0	48.9	61	100	155	218	276	335	383	417	454	476	415	
	024	10.1	11.7	18.1	25.3	34.2	42.2	50.3	59.0	47.3	59	96	155	215	280	338	384	426	455	488	429	
	Mean	10.8	12.5	19.4	27.2	35.5	43.4	51.3	60.3	47.8	59	101	160	224	286	344	389	428	464	491	432	

Appendix 15-2

Individual body weights of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Days of age									Gain										(g)
		3	4	7	10	13	16	19	21	4-21	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	21-84
10	025	10.3	11.8	18.3	25.4	31.5	39.2	45.2	55.3	43.5											
	026	11.2	13.3	19.9	27.5	34.9	44.1	50.9	61.8	48.5											
	027	10.6	12.1	19.2	28.7	35.9	45.2	54.9	63.3	51.2											
	028	9.7	11.7	19.1	27.5	35.6	43.7	51.1	62.1	50.4											
	029	12.2	14.0	21.3	29.0	36.5	43.5	50.5	61.0	47.0											
	030	10.8	12.3	19.3	26.4	34.5	42.2	50.2	59.1	46.8											
	031	10.9	12.7	19.1	26.0	32.9	39.3	46.8	56.5	43.8	57	102	167	234	297	361	408	442	474	503	446
	032	10.2	10.9	15.8	21.4	27.1	33.4	39.3	46.5	35.6	47	87	144	208	268	326	368	406	435	451	404
	033	10.0	12.0	18.8	26.5	34.7	42.1	48.9	58.6	46.6	59	102	164	234	294	365	413	466	500	524	465
	034	10.5	12.5	20.1	28.1	36.6	44.6	51.6	61.4	48.9	61	102	172	241	307	370	407	436	460	480	419
	035	11.7	13.7	20.8	29.0	36.1	43.9	51.7	64.6	50.9	65	106	168	233	296	350	389	425	459	474	409
036	11.2	12.9	19.7	26.0	34.7	42.3	50.5	59.5	46.6	60	97	157	218	272	328	373	417	448	475	415	
	Mean	10.8	12.5	19.3	26.8	34.3	42.0	49.3	59.1	46.7	58	99	162	228	289	350	393	432	463	485	426
20	037	10.4	11.7	17.3	23.1	27.6	32.5	37.7	45.4	33.7											
	038	10.9	12.6	18.4	24.7	31.7	38.2	44.7	52.3	39.7											
	039	10.7	12.7	20.0	28.3	35.0	42.0	51.7	62.3	49.6											
	040	11.9	13.9	21.2	28.1	35.4	40.6	50.1	59.3	45.4											
	041	10.0	11.4	18.0	26.3	32.6	38.5	46.1	55.2	43.8											
	042	11.1	12.6	18.5	25.3	30.2	38.2	46.1	54.8	42.2											
	043	10.6	12.3	17.9	24.8	31.2	38.7	44.4	51.2	38.9	51	83	136	197	252	311	356	391	423	452	401
	044	11.3	12.5	17.7	22.7	27.7	32.8	39.4	48.9	36.4	49	89	149	221	282	338	389	432	471	499	450
	045	10.8	12.5	19.0	26.3	33.6	40.7	48.2	55.4	42.9	55	96	152	216	282	339	389	431	470	496	441
	046	10.1	11.5	18.3	24.9	31.9	37.3	45.5	54.9	43.4	55	97	149	202	256	313	357	401	439	469	414
	047	10.2	11.4	17.7	24.0	30.4	36.3	41.4	48.6	37.2	49	85	145	205	273	334	379	423	460	495	446
048	11.8	13.1	19.7	24.6	29.8	35.2	41.8	50.7	37.6	51	93	154	217	272	323	353	384	407	427	376	
	Mean	10.8	12.4	18.6	25.3	31.4	37.6	44.8	53.3	40.9	52	91	148	210	270	326	371	410	445	473	421

Appendix 16-1

Individual body weights of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Days of age								Gain										(g)	
		3	4	7	10	13	16	19	21	4-21	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	21-84
0	501	10.0	11.9	18.9	27.0	35.1	42.4	50.8	60.8	48.9											
	502	10.4	11.7	17.1	23.3	30.7	38.7	47.2	56.6	44.9											
	503	11.0	13.2	21.7	31.0	38.8	46.6	55.4	64.3	51.1											
	504	10.2	12.3	19.7	28.3	37.2	45.8	52.5	61.5	49.2											
	505	10.0	11.9	18.5	26.3	33.4	41.4	49.8	58.8	46.9											
	506	9.8	11.0	17.2	24.1	32.4	41.3	49.7	58.9	47.9											
	507	9.7	10.7	16.7	22.6	30.1	36.8	43.9	52.1	41.4	52	88	121	152	172	190	208	226	237	247	195
	508	10.5	11.4	17.0	23.0	29.6	35.8	44.3	52.1	40.7	52	89	124	152	176	198	213	232	249	262	210
	509	10.3	11.9	19.1	26.8	35.0	42.0	50.5	59.4	47.5	59	97	131	167	195	219	242	267	276	280	221
	510	10.2	12.2	19.2	27.5	36.0	42.8	50.9	60.1	47.9	60	100	142	180	208	231	244	271	287	300	240
	511	10.7	12.2	19.4	26.0	34.2	41.8	49.7	58.9	46.7	59	104	154	194	222	243	264	285	302	313	254
	512	10.0	10.9	17.4	24.3	33.3	39.8	48.4	55.4	44.5	55	94	143	175	195	220	237	254	266	277	222
	Mean	10.2	11.8	18.5	25.9	33.8	41.3	49.4	58.2	46.5	56	95	136	170	195	217	235	256	270	280	224
3	513	9.9	11.7	18.8	25.3	33.0	41.1	48.4	57.7	46.0											
	514	10.6	12.6	18.4	25.7	33.7	41.0	49.8	57.3	44.7											
	515	10.8	13.1	21.5	30.2	38.6	47.3	55.6	64.6	51.5											
	516	10.1	12.2	19.7	28.5	37.4	45.2	52.9	63.8	51.6											
	517	10.2	12.2	19.2	27.6	35.8	44.0	52.3	62.3	50.1											
	518	9.7	10.6	16.4	23.3	30.6	38.5	46.3	54.6	44.0											
	519	10.0	11.3	17.7	25.1	32.3	40.0	48.7	56.4	45.1	56	97	135	164	185	211	229	246	255	276	220
	520	10.1	11.5	17.8	23.9	31.2	36.7	45.5	55.4	43.9	55	91	142	181	212	240	253	269	285	294	239
	521	10.7	13.1	20.2	28.4	37.5	46.7	55.2	65.0	51.9	65	103	146	190	216	239	256	269	273	288	223
	522	9.7	11.7	19.0	27.8	36.2	43.8	52.3	59.6	47.9	60	97	142	180	212	234	246	260	277	283	223
	523	10.6	12.5	19.7	26.5	35.8	44.2	51.4	61.5	49.0	62	101	157	196	228	256	280	299	322	336	274
	524	10.4	12.1	18.1	25.1	33.8	39.6	47.3	56.2	44.1	56	94	139	176	197	223	236	252	264	273	217
	Mean	10.2	12.1	18.9	26.5	34.7	42.3	50.5	59.5	47.5	59	97	144	181	208	234	250	266	279	292	233

Appendix 17 Individual food consumption of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Days of age								
		28	35	42	49	56	63	70	77	84
0	007	19	25	34	36	37	36	39	35	37
	008	18	23	31	37	38	33	38	39	37
	009	19	25	30	33	34	34	41	41	38
	010	23	31	33	42	41	42	41	38	44
	011	18	25	30	37	37	33	38	38	42
	012	19	27	33	35	40	36	43	38	38
	Mean	19	26	32	37	38	36	40	38	39
3	019	17	26	32	32	35	38	36	37	36
	020	17	26	29	37	35	33	37	39	34
	021	18	26	30	36	34	37	38	40	38
	022	20	28	32	37	41	45	40	39	37
	023	18	23	29	33	37	36	38	35	37
	024	16	23	27	31	29	31	32	31	34
	Mean	18	25	30	34	35	37	37	37	36
10	031	18	26	31	37	36	42	37	35	39
	032	16	24	30	37	39	37	38	31	32
	033	18	25	33	35	38	41	43	39	36
	034	19	30	35	38	40	41	39	32	34
	035	19	26	31	36	35	36	36	35	34
	036	17	24	30	32	38	39	42	38	39
	Mean	18	26	32	36	38	39	39	35	36
20	043	14	20	27	29	31	33	34	34	35
	044	17	23	32	34	35	37	38	38	39
	045	20	24	31	39	40	42	45	41	38
	046	20	25	30	33	35	37	39	36	38
	047	16	27	32	38	38	35	40	42	40
	048	17	25	28	31	34	28	32	32	33
	Mean	17	24	30	34	36	35	38	37	37

Appendix 18 Individual food consumption of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

(g)

Dose (mg/kg/day)	Animal number	Days of age								
		28	35	42	49	56	63	70	77	84
0	507	17	21	23	21	21	22	24	24	21
	508	16	19	20	23	19	21	22	22	23
	509	19	23	24	24	24	24	29	26	23
	510	18	23	28	28	29	24	31	28	29
	511	20	22	27	28	27	28	34	32	32
	512	16	21	22	23	24	22	26	25	26
	Mean	18	22	24	25	24	24	28	26	26
3	519	18	22	23	23	24	26	27	21	31
	520	17	22	25	25	28	25	25	25	27
	521	17	22	26	24	27	27	27	21	25
	522	20	24	26	26	28	25	24	27	24
	523	18	25	27	32	28	32	30	31	32
	524	17	21	21	25	25	21	24	21	23
	Mean	18	23	25	26	27	26	26	24	27
10	531	16	22	24	27	27	29	30	28	27
	532	15	18	20	24	24	23	24	23	27
	533	17	22	25	22	24	28	26	24	29
	534	18	22	25	29	26	30	29	28	22
	535	17	22	23	27	25	28	28	26	27
	536	16	21	20	21	23	23	23	24	24
	Mean	17	21	23	25	25	27	27	26	26
20	543	17	19	22	23	22	22	23	21	21
	544	16	17	21	20	21	25	27	22	23
	545	20	27	30	31	29	34	40	31	34
	546	18	22	24	25	23	26	25	22	23
	547	19	24	25	29	29	31	32	26	37
	548	16	20	21	18	22	21	21	17	21
	Mean	18	22	24	24	24	27	28	23	27

Appendix 19 - 1

Individual urinary findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	Color	Cloudy	Volume (mL/18hrs)	Specific gravity	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Occult blood	Urobilinogen	Bilirubin
0	007	PY	+	14.0	1.054	8.5	++	-	-	-	0.1	-
	008	PY	-	13.0	1.026	8.5	±	-	-	-	0.1	-
	009	PY	+	13.0	1.052	8.5	++	-	-	-	0.1	-
	010	Y	-	11.5	1.048	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	011	PY	+	17.5	1.040	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	012	PY	+	13.5	1.062	8.0	++	-	-	-	0.1	-
3	019	PY	-	13.0	1.034	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	020	PB	+	12.0	1.052	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	021	PB	+	16.5	1.044	8.5	++	-	-	-	0.1	-
	022	PY	-	14.0	1.032	8.0	±	-	-	-	0.1	-
	023	PY	-	11.0	1.060	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	024	PY	-	14.0	1.032	8.0	±	-	-	-	0.1	-

Color : PY(pale yellow), Y(yellow), PB(pale brown)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : ±(15~30mg/dL), +(30mg/dL), ++(100mg/dL)

Glucose : -(negligible)

Ketone body : -(negligible)

Occult blood : -(negligible)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : -(negligible)

Appendix 19 - 2

Individual urinary findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	Color	Cloudy	Volume (mL/18hrs)	Specific gravity	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Occult blood	Urobilinogen	Bilirubin
10	031	PY	+	11.5	1.060	8.5	++	-	-	-	0.1	-
	032	PY	-	7.5	1.034	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	033	PY	-	15.0	1.022	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	034	Y	+	12.0	1.056	8.5	++	-	-	-	0.1	-
	035	Y	-	14.5	1.062	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	036	PY	+	17.5	1.058	7.5	++	-	-	-	0.1	-
20	043	PY	-	20.0	1.042	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	044	PY	-	15.5	1.034	8.5	++	-	-	-	0.1	-
	045	PY	-	12.0	1.048	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	046	PB	+	9.5	1.044	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	047	PY	-	14.5	1.068	8.0	++	-	-	-	0.1	-
	048	PB	+	12.5	1.042	8.5	+	-	-	-	0.1	-

Appendix 19 - 3 Individual urinary findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	Erythro- cytes	Leuko- cytes	Crystals			Epithelial cells			Casts			Fat globules
				Mg	Ca	Ams	Sq	R	S	G	H	W	
0	007	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	008	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	009	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	010	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	011	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	012	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
3	019	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	020	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	021	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	022	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	023	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	024	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-

- : Not observed; + : A few in some fields; ++ : A few in all fields; +++ : Many in all fields

Crystals

Mg(ammonium magnesium phosphate)

Ca(calcium phosphate)

Ams(amorphous)

Epithelial cells

Sq(squamous)

R(round)

S(spindle)

Casts

G(granule)

H(hyaline)

W(waxy)

Appendix 19 - 4 Individual urinary findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	Erythro- cytes	Leuko- cytes	Crystals			Epithelial cells			Casts			Fat globules
				Mg	Ca	Ams	Sq	R	S	G	H	W	
10	031	-	-	+++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	032	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	033	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	034	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	035	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	036	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
20	043	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	044	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	045	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	046	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	047	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	048	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Appendix 20 - 1

Individual urinary findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	Color	Cloudy	Volume (mL/18hrs)	Specific gravity	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Occult blood	Urobilinogen	Bilirubin
0	507	PY	+	9.0	1.056	8.5	±	-	-	-	0.1	-
	508	Y	-	10.5	1.048	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	509	PB	+	14.5	1.062	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	510	PY	+	8.5	1.062	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	511	Y	-	12.0	1.080	6.5	+	-	-	-	0.1	-
	512	PY	-	10.0	1.054	7.5	+	-	-	-	0.1	-
3	519	Y	+	7.0	1.068	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	520	PY	+	6.0	1.062	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	521	PY	-	25.0	1.046	8.5	±	-	-	-	0.1	-
	522	PY	-	7.5	1.044	8.0	±	-	-	-	0.1	-
	523	PY	+	18.0	1.042	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	524	PY	-	5.5	1.058	7.5	+	-	-	-	0.1	-

Color : PY(pale yellow), Y(yellow), PB(pale brown)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), +(30mg/dL)

Glucose : -(negligible)

Ketone body : -(negligible)

Occult blood : -(negligible)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : -(negligible)

Appendix 20 - 2

Individual urinary findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	Color	Cloudy	Volume (mL/18hrs)	Specific gravity	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Occult blood	Urobilinogen	Bilirubin
10	531	PY	-	12.0	1.050	8.0	+	-	-	-	0.1	-
	532	Y	-	8.5	1.034	7.5	±	-	-	-	0.1	-
	533	PY	-	11.5	1.042	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	534	PB	-	6.5	1.060	8.5	±	-	-	-	0.1	-
	535	Y	-	13.0	1.072	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	536	Y	-	8.5	1.048	8.0	±	-	-	-	0.1	-
20	543	PY	+	6.0	1.070	8.5	±	-	-	-	0.1	-
	544	Y	-	8.5	1.070	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	545	PY	-	14.5	1.052	7.5	±	-	-	-	0.1	-
	546	PB	-	8.5	1.040	8.5	+	-	-	-	0.1	-
	547	PY	-	16.0	1.018	8.0	-	-	-	-	0.1	-
	548	PY	-	6.5	1.072	8.0	+	-	-	-	0.1	-

Appendix 20 - 3 Individual urinary findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	Erythro- cytes	Leuko- cytes	Crystals			Epithelial cells			Casts			Fat globules
				Mg	Ca	Ams	Sq	R	S	G	H	W	
0	507	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	508	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	509	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	510	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	511	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	512	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
3	519	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	520	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	521	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	522	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	523	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	524	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-

- : Not observed; + : A few in some fields; ++ : A few in all fields

Crystals

Mg(ammonium magnesium phosphate)

Ca(calcium phosphate)

Ams(amorphous)

Epithelial cells

Sq(squamous)

R(round)

S(spindle)

Casts

G(granule)

H(hyaline)

W(waxy)

Appendix 20 - 4 Individual urinary findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 11 weeks of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	Erythro- cytes	Leuko- cytes	Crystals			Epithelial cells			Casts			Fat globules
				Mg	Ca	Ams	Sq	R	S	G	H	W	
10	531	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	532	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	533	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	534	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	535	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	536	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
20	543	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	544	-	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	545	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	546	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	547	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	548	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Individual hematological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	001	494	10.0	31.6	64	20.2	31.6	197	14.5	15.8
	002	481	9.8	31.7	66	20.4	30.9	234	14.5	14.8
	003	487	9.4	30.5	63	19.3	30.8	227	13.4	15.3
	004	504	9.5	29.7	59	18.8	32.0	261	13.6	14.9
	005	494	9.9	31.3	63	20.0	31.6	200	13.6	16.0
	006	514	9.8	31.4	61	19.1	31.2	245	13.6	15.4
	Mean		496	9.7	31.0	63	19.6	31.4	227	13.9
3	013	565	10.4	33.8	60	18.4	30.8	246	14.3	16.7
	014	544	10.8	34.6	64	19.9	31.2	269	13.6	15.0
	015	503	9.1	30.1	60	18.1	30.2	213	13.5	15.0
	016	561	9.4	30.8	55	16.8	30.5	230	13.9	14.5
	017	538	9.8	32.1	60	18.2	30.5	251	14.2	14.7
	018	466	9.5	30.8	66	20.4	30.8	213	13.5	14.2
	Mean		530	9.8	32.0	61	18.6	30.7	237	13.8
10	025	557	10.5	33.6	60	18.9	31.3	212	10.2	14.7
	026	498	9.4	30.5	61	18.9	30.8	240	14.5	14.7
	027	494	8.4	28.4	57	17.0	29.6	250	13.2	14.4
	028	556	9.3	30.9	56	16.7	30.1	249	14.9	14.2
	029	561	11.0	35.6	63	19.6	30.9	228	14.2	15.3
	030	535	9.5	31.2	58	17.8	30.4	207	13.9	15.2
	Mean		534	9.7	31.7	59	18.2	30.5	231	13.5
20	037	543	10.7	33.6	62	19.7	31.8	264	15.0	15.4
	038	581	10.5	34.6	60	18.1	30.3	208	14.1	14.6
	039	487	9.4	30.2	62	19.3	31.1	190	14.0	14.9
	040	544	10.0	32.6	60	18.4	30.7	208	14.2	15.9
	041	556	10.0	32.5	58	18.0	30.8	188	13.9	15.3
	042	562	10.7	35.8	64	19.0	29.9	223	13.8	15.3
	Mean		546	10.2	33.2	61	18.8	30.8	214	14.2

Individual hematological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab	Seg.				
0	001	17	0	0	0	12	84	4	0	175
	002	15	0	0	0	8	90	2	0	129
	003	15	0	1	0	15	82	2	0	147
	004	24	0	0	0	14	85	1	0	141
	005	19	0	0	0	9	89	2	0	156
	006	20	0	0	0	5	94	1	0	142
	Mean	18	0	0	0	11	87	2	0	148
3	013	28	0	0	0	13	87	0	0	167
	014	19	0	0	0	17	81	2	0	160
	015	18	0	0	0	13	85	2	0	156
	016	13	0	0	0	22	77	1	0	154
	017	13	0	0	0	10	90	0	0	140
	018	24	0	0	0	21	77	2	0	183
	Mean	19	0	0	0	16	83	1	0	160
10	025	13	0	0	0	25	75	0	0	139
	026	13	0	0	0	5	93	2	0	118
	027	10	0	0	0	8	90	2	0	140
	028	19	0	0	0	13	87	0	0	127
	029	23	0	0	0	7	91	2	0	139
	030	23	0	0	1	20	77	2	0	137
	Mean	17	0	0	0	13	86	1	0	133
20	037	13	0	0	0	34	66	0	0	121
	038	22	1	0	0	14	83	2	0	145
	039	9	0	0	0	20	76	4	0	122
	040	15	0	0	0	12	87	1	0	123
	041	13	0	1	0	17	81	1	0	116
	042	19	0	0	0	22	77	1	0	165
	Mean	15	0	0	0	20	78	2	0	132

Appendix 22 - 1

Individual hematological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	501	486	9.8	30.9	64	20.2	31.7	231	13.0	13.9
	502	518	10.5	33.6	65	20.3	31.3	258	14.6	14.2
	503	516	9.7	31.2	60	18.8	31.1	244	13.8	15.5
	504	534	9.7	31.1	58	18.2	31.2	278	13.4	14.1
	505	547	10.3	33.4	61	18.8	30.8	167	13.7	13.8
	506	504	9.2	30.3	60	18.3	30.4	213	13.6	13.7
	Mean	518	9.9	31.8	61	19.1	31.1	232	13.7	14.2
3	513	526	9.9	31.3	60	18.8	31.6	188	14.1	14.8
	514	498	10.0	32.2	65	20.1	31.1	233	13.8	13.7
	515	490	9.4	30.1	61	19.2	31.2	192	13.4	14.4
	516	526	9.9	32.5	62	18.8	30.5	202	13.6	14.9
	517	488	9.5	30.3	62	19.5	31.4	155	13.9	14.6
	518	523	9.7	32.1	61	18.5	30.2	235	13.9	14.0
	Mean	509	9.7	31.4	62	19.2	31.0	201	13.8	14.4
10	525	542	10.4	33.7	62	19.2	30.9	303	13.6	12.4
	526	596	10.7	35.0	59	18.0	30.6	201	14.9	14.2
	527	510	9.6	31.0	61	18.8	31.0	192	14.0	14.0
	528	547	9.9	31.8	58	18.1	31.1	161	13.3	13.6
	529	576	10.1	33.6	58	17.5	30.1	184	14.6	14.6
	530	486	10.3	32.5	67	21.2	31.7	184	14.4	13.9
	Mean	543	10.2	32.9	61	18.8	30.9	204	14.1	13.8
20	537	594	11.6	37.1	62	19.5	31.3	231	14.0	13.4
	538	588	11.2	36.1	61	19.0	31.0	191	14.3	14.2
	539	558	9.6	31.1	56	17.2	30.9	189	13.7	14.3
	540	569	10.2	32.1	56	17.9	31.8	178	13.9	13.8
	541	605	10.9	34.6	57	18.0	31.5	179	14.6	15.0
	542	546	9.8	31.3	57	17.9	31.3	202	13.4	13.5
	Mean	577	10.6	33.7	58	18.3	31.3	195	14.0	14.0

Appendix 22 - 2

Individual hematological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab	Seg.				
0	501	18	0	0	1	7	91	1	0	124
	502	12	0	0	0	9	91	0	0	165
	503	21	0	1	0	8	86	5	0	169
	504	21	0	0	0	3	97	0	0	163
	505	31	0	0	0	13	87	0	0	137
	506	21	0	0	0	5	94	1	0	165
	Mean	21	0	0	0	8	91	1	0	154
3	513	17	0	0	0	8	91	1	0	134
	514	19	0	0	0	14	83	3	0	124
	515	22	0	0	0	8	90	2	0	163
	516	45	0	0	0	10	88	2	0	135
	517	15	0	0	0	17	82	1	0	135
	518	22	0	0	0	12	86	2	0	134
	Mean	23	0	0	0	12	87	2	0	138
10	525	15	0	0	0	16	82	2	0	170
	526	12	0	0	0	32	68	0	0	177
	527	13	0	0	0	16	83	1	0	174
	528	10	0	0	0	21	79	0	0	122
	529	13	0	0	0	14	83	3	0	153
	530	24	0	1	0	12	87	0	0	131
	Mean	15	0	0	0	19	80	1	0	155
20	537	20	0	0	0	7	88	5	0	116
	538	37	0	0	0	14	84	2	0	134
	539	23	0	0	0	8	91	1	0	149
	540	19	0	0	0	17	83	0	0	134
	541	25	0	1	0	11	85	3	0	143
	542	21	0	0	0	7	93	0	0	132
	Mean	24	0	0	0	11	87	2	0	135

Appendix 23 - 1

Individual hematological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	007	841	16.8	47.9	57	20.0	35.1	33	13.8	20.4
	008	868	16.2	46.6	54	18.7	34.8	41	13.5	18.9
	009	826	15.5	44.1	53	18.8	35.1	31	13.1	18.7
	010	831	15.0	43.8	53	18.1	34.2	32	13.4	17.8
	011	809	14.8	43.3	54	18.3	34.2	38	12.3	17.7
	012	822	14.6	42.7	52	17.8	34.2	37	12.5	17.8
	Mean	833	15.5	44.7	54	18.6	34.6	35	13.1	18.6
3	019	805	15.0	42.7	53	18.6	35.1	29	13.6	18.6
	020	795	15.3	43.7	55	19.2	35.0	36	12.9	18.2
	021	833	15.7	44.9	54	18.8	35.0	19	12.8	20.0
	022	797	15.6	43.6	55	19.6	35.8	28	13.3	17.8
	023	882	15.6	44.8	51	17.7	34.8	16	12.9	18.3
	024	824	15.3	44.4	54	18.6	34.5	22	13.5	19.8
	Mean	823	15.4	44.0	54	18.8	35.0	25	13.2	18.8
10	031	749	14.2	40.8	54	19.0	34.8	36	12.5	17.8
	032	838	15.3	44.1	53	18.3	34.7	32	12.7	19.2
	033	818	14.4	41.3	50	17.6	34.9	18	12.1	18.1
	034	837	14.8	43.0	51	17.7	34.4	28	12.3	17.0
	035	807	14.8	42.7	53	18.3	34.7	21	12.2	17.8
	036	822	15.0	43.2	53	18.2	34.7	24	12.7	16.7
	Mean	812	14.8	42.5	52	18.2	34.7	27	12.4	17.8
20	043	907	16.0	45.6	50	17.6	35.1	19	12.7	18.5
	044	792	15.3	43.8	55	19.3	34.9	29	12.8	19.5
	045	847	15.5	44.6	53	18.3	34.8	35	14.1	18.5
	046	847	15.8	44.8	53	18.7	35.3	41	13.8	18.6
	047	812	15.3	43.6	54	18.8	35.1	33	13.2	18.7
	048	886	16.2	46.0	52	18.3	35.2	17	13.0	18.1
	Mean	849	15.7	44.7	53	18.5	35.1	29	13.3	18.7

Individual hematological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab	Seg.				
0	007	56	0	1	0	5	88	6	0	131
	008	57	0	1	0	14	81	4	0	118
	009	88	0	1	0	14	81	4	0	106
	010	65	0	1	0	13	83	3	0	139
	011	58	0	0	0	16	84	0	0	167
	012	58	0	0	0	22	77	1	0	140
	Mean	64	0	1	0	14	82	3	0	134
3	019	61	0	0	0	14	83	3	0	118
	020	67	0	0	0	19	79	2	0	121
	021	63	0	3	0	10	85	2	0	120
	022	89	0	1	0	12	85	2	0	124
	023	58	0	1	0	14	82	3	0	117
	024	63	0	0	0	11	84	5	0	119
	Mean	67	0	1	0	13	83	3	0	120
10	031	81	0	0	0	7	92	1	0	130
	032	86	0	0	0	12	84	4	0	106
	033	57	0	1	0	11	85	3	0	123
	034	46	0	2	0	26	70	2	0	110
	035	60	0	1	0	21	73	5	0	148
	036	67	0	1	1	7	91	0	0	116
	Mean	66	0	1	0	14	83	3	0	122
20	043	88	0	3	0	19	74	4	0	154
	044	79	0	0	0	20	79	1	0	108
	045	86	0	0	0	14	85	1	0	134
	046	69	0	1	0	15	80	4	0	120
	047	56	0	2	0	17	78	3	0	123
	048	61	0	1	0	10	88	1	0	148
	Mean	73	0	1	0	16	81	2	0	131

Appendix 24 - 1

Individual hematological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	507	828	15.8	44.8	54	19.1	35.3	19	13.1	15.5
	508	781	14.6	42.2	54	18.7	34.6	24	12.3	15.1
	509	828	15.7	44.0	53	19.0	35.7	17	12.7	16.7
	510	809	15.3	43.5	54	18.9	35.2	32	12.5	16.9
	511	785	14.5	42.2	54	18.5	34.4	23	12.9	15.8
	512	847	15.9	45.6	54	18.8	34.9	18	12.5	16.8
	Mean	813	15.3	43.7	54	18.8	35.0	22	12.7	16.1
3	519	805	15.1	43.5	54	18.8	34.7	18	13.4	19.1
	520	801	15.3	44.1	55	19.1	34.7	26	12.8	15.3
	521	786	15.0	42.6	54	19.1	35.2	21	12.9	15.4
	522	845	15.7	44.8	53	18.6	35.0	26	12.9	16.8
	523	762	14.0	41.0	54	18.4	34.1	31	12.3	16.2
	524	798	14.9	42.1	53	18.7	35.4	22	12.6	16.3
	Mean	800	15.0	43.0	54	18.8	34.9	24	12.8	16.5
10	531	748	14.8	42.4	57	19.8	34.9	17	12.1	15.6
	532	818	15.5	44.1	54	18.9	35.1	22	12.8	17.3
	533	739	14.2	41.4	56	19.2	34.3	33	12.4	15.6
	534	780	14.9	41.8	54	19.1	35.6	21	11.8	15.0
	535	756	14.3	41.8	55	18.9	34.2	17	11.3	17.8
	536	820	15.8	45.7	56	19.3	34.6	19	12.4	16.0
	Mean	777	14.9	42.9	55	19.2	34.8	22	12.1	16.2
20	543	805	15.4	43.1	54	19.1	35.7	18	11.6	17.0
	544	777	14.6	42.2	54	18.8	34.6	24	11.8	15.9
	545	784	14.7	41.4	53	18.8	35.5	24	11.4	15.2
	546	822	15.3	43.6	53	18.6	35.1	16	11.3	15.9
	547	776	14.5	41.4	53	18.7	35.0	26	11.6	15.8
	548	781	14.5	41.9	54	18.6	34.6	37	11.4	15.1
	Mean	791	14.8	42.3	54	18.8	35.1	24	11.5	15.8

Individual hematological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab	Seg.				
0	507	78	0	1	0	19	80	0	0	124
	508	40	0	0	0	16	83	1	0	160
	509	48	0	1	0	15	83	1	0	99
	510	40	0	0	0	18	79	3	0	102
	511	28	0	2	0	14	83	1	0	124
	512	51	0	1	0	8	91	0	0	147
	Mean	48	0	1	0	15	83	1	0	126
3	519	48	0	0	0	7	93	0	0	118
	520	35	0	0	0	11	89	0	0	128
	521	30	0	1	0	10	89	0	0	131
	522	35	1	1	0	12	86	0	0	125
	523	33	0	1	0	16	79	4	0	113
	524	32	0	0	0	8	90	2	0	124
	Mean	36	0	1	0	11	88	1	0	123
10	531	51	0	2	0	7	91	0	0	124
	532	38	0	1	0	9	88	2	0	148
	533	43	0	0	0	12	85	3	0	120
	534	32	0	0	0	12	85	3	0	127
	535	26	0	0	0	10	90	0	0	130
	536	33	0	2	0	9	85	4	0	134
	Mean	37	0	1	0	10	87	2	0	131
20	543	50	0	0	0	12	87	1	0	129
	544	59	0	1	0	5	93	1	0	119
	545	77	0	1	0	13	86	0	0	125
	546	29	0	0	0	8	91	1	0	111
	547	35	0	0	0	17	80	3	0	133
	548	26	0	2	0	6	89	3	0	118
	Mean	46	0	1	0	10	88	2	0	123

Appendix 25 - 1

Individual blood biochemical findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	001	362	119	28	1173	0.68	93	4.78	3.01	1.70	66	22
	002	506	118	33	817	0.90	83	4.60	3.03	1.93	98	36
	003	384	112	25	721	0.59	82	4.83	3.00	1.64	65	37
	004	444	115	26	879	0.33	94	4.63	2.93	1.72	68	18
	005	589	118	24	877	0.50	82	4.67	2.94	1.70	68	27
	006	463	113	23	915	1.22	81	5.09	3.39	1.99	87	34
	Mean		458	116	27	897	0.70	86	4.77	3.05	1.78	75
3	013	433	128	32	812	1.30	90	4.78	3.03	1.73	70	29
	014	502	117	25	879	0.76	98	4.94	3.16	1.78	77	30
	015	458	124	27	869	0.81	68	4.79	2.91	1.55	77	34
	016	299	161	27	876	1.06	82	4.85	3.11	1.79	69	28
	017	671	127	25	820	0.64	86	4.79	3.01	1.69	69	25
	018	552	123	25	829	0.63	97	4.82	3.21	1.99	67	22
	Mean		486	130	27	848	0.87	87	4.83	3.07	1.76	72
10	025	355	170	31	849	1.37	84	4.67	3.05	1.88	57	21
	026	457	125	29	853	1.01	99	4.53	2.89	1.76	108	40
	027	532	127	24	1032	0.90	100	5.00	3.10	1.63	81	32
	028	198	118	33	908	1.04	84	4.70	2.91	1.63	95	31
	029	376	130	26	975	1.22	96	5.07	3.22	1.74	91	35
	030	575	160	24	1071	1.02	77	4.87	3.09	1.74	68	27
	Mean		416	138	28	948	1.09	90	4.81	3.04	1.73	83
20	037	403	144	32	890	1.39	107	4.56	3.13	2.19	77	33
	038	477	146	27	793	1.02	88	4.44	2.81	1.72	57	18
	039	522	110	26	760	0.65	77	4.61	2.90	1.70	66	23
	040	314	136	24	1079	1.09	108	4.74	3.20	2.08	81	28
	041	477	138	23	1435	0.70	139	4.80	3.05	1.74	66	35
	042	615	127	25	840	1.30	103	4.79	2.96	1.62	71	31
	Mean		468	134	26	966	1.03	104	4.66	3.01	1.84	70

Individual blood biochemical findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	PL (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	001	105	143	11.5	0.43	0.42	9.8	9.0	143	6.80	107
	002	143	144	13.4	0.49	0.38	9.6	9.1	140	6.48	108
	003	106	128	11.5	0.47	0.42	9.8	9.1	142	6.61	108
	004	106	113	10.6	0.48	0.43	9.6	9.5	142	6.39	108
	005	105	123	12.0	0.40	0.41	9.8	9.0	141	7.03	106
	006	137	131	12.5	0.40	0.40	10.1	8.8	142	6.99	108
	Mean		117	130	11.9	0.45	0.41	9.8	9.1	142	6.72
3	013	117	128	20.2	0.50	0.43	9.6	8.6	143	7.27	110
	014	117	130	14.2	0.44	0.41	10.0	8.7	143	6.37	108
	015	119	131	8.7	0.44	0.39	10.1	9.6	142	6.87	107
	016	108	131	19.4	0.45	0.40	9.8	8.4	142	7.13	109
	017	104	119	14.2	0.38	0.38	10.0	9.3	142	6.86	107
	018	108	146	17.3	0.47	0.36	9.8	9.4	144	6.48	110
	Mean		112	131	15.7	0.45	0.40	9.9	9.0	143	6.83
10	025	96	132	23.3	0.43	0.40	9.4	8.3	142	6.66	110
	026	149	132	8.8	0.43	0.41	9.7	8.6	142	6.15	106
	027	127	146	16.0	0.44	0.40	9.9	10.1	142	7.65	109
	028	139	141	13.0	0.45	0.35	10.0	10.8	142	6.97	104
	029	143	121	15.2	0.51	0.41	9.8	9.2	142	6.61	108
	030	110	137	21.4	0.45	0.36	9.9	8.9	144	6.91	109
	Mean		127	135	16.3	0.45	0.39	9.8	9.3	142	6.83
20	037	124	132	15.3	0.44	0.44	9.5	8.6	142	6.70	108
	038	93	139	15.5	0.38	0.41	9.7	8.6	141	5.98	109
	039	105	131	12.4	0.37	0.38	9.9	9.6	141	6.73	106
	040	118	130	15.7	0.45	0.39	9.8	9.7	142	5.88	107
	041	111	138	18.7	0.43	0.40	10.0	9.0	141	6.57	107
	042	116	142	15.2	0.44	0.38	9.6	10.6	141	7.36	106
	Mean		111	135	15.5	0.42	0.40	9.8	9.4	141	6.54

Appendix 26 - 1

Individual blood biochemical findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	501	264	123	20	861	1.08	95	4.62	2.94	1.75	106	38
	502	581	143	28	930	1.01	118	5.01	3.22	1.80	86	25
	503	620	144	24	758	1.17	98	4.93	3.24	1.92	66	31
	504	421	118	24	962	0.40	79	4.64	2.95	1.75	60	17
	505	453	141	22	1228	1.07	163	5.05	3.27	1.84	68	26
	506	692	113	22	758	0.94	74	4.43	2.80	1.72	53	26
	Mean	505	130	23	916	0.95	105	4.78	3.07	1.80	73	27
3	513	443	113	21	768	0.76	93	4.71	3.01	1.77	83	19
	514	383	114	22	640	0.80	91	4.56	2.90	1.75	114	33
	515	605	135	21	1136	0.78	82	4.95	3.17	1.78	78	24
	516	569	137	28	1123	0.84	93	4.63	2.91	1.69	67	20
	517	461	109	21	959	0.72	84	4.54	2.91	1.79	65	27
	518	792	146	20	1207	1.24	121	4.98	3.23	1.85	71	29
	Mean	542	126	22	972	0.86	94	4.73	3.02	1.77	80	25
10	525	337	133	23	915	1.11	96	4.70	3.07	1.88	81	30
	526	612	180	26	783	1.13	75	4.75	3.08	1.84	66	28
	527	649	132	17	781	0.47	95	4.78	3.15	1.93	60	22
	528	583	124	19	828	0.76	82	4.62	2.94	1.75	56	24
	529	431	128	27	934	1.01	99	4.75	2.93	1.61	83	39
	530	414	124	23	1061	1.09	95	4.47	2.87	1.79	91	31
	Mean	504	137	23	884	0.93	90	4.68	3.01	1.80	73	29
20	537	594	135	22	867	1.34	90	4.68	3.06	1.89	106	36
	538	442	131	20	748	0.84	84	4.70	2.98	1.73	78	31
	539	539	137	20	830	0.25	86	4.87	3.01	1.62	63	21
	540	524	133	20	973	0.77	90	4.61	2.80	1.55	70	24
	541	288	140	21	818	0.98	77	4.60	2.91	1.72	59	22
	542	361	133	19	979	0.65	90	4.69	2.98	1.74	72	21
	Mean	458	135	20	869	0.81	86	4.69	2.96	1.71	75	26

Individual blood biochemical findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	PL (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	501	141	129	15.8	0.44	0.36	9.8	9.6	144	6.48	108
	502	118	136	16.4	0.48	0.39	10.1	10.0	139	6.87	107
	503	104	125	14.4	0.44	0.39	9.6	8.8	139	7.54	108
	504	94	127	10.7	0.42	0.37	9.9	9.1	139	7.23	106
	505	110	142	17.8	0.54	0.38	9.9	10.0	140	6.99	108
	506	88	123	14.7	0.39	0.39	10.0	9.8	139	7.15	106
	Mean	109	130	15.0	0.45	0.38	9.9	9.6	140	7.04	107
3	513	107	127	12.2	0.44	0.37	10.1	9.1	139	7.45	107
	514	151	120	11.7	0.42	0.39	10.0	9.1	138	7.25	106
	515	115	117	11.2	0.42	0.36	10.0	9.1	142	6.89	106
	516	104	134	13.7	0.47	0.40	9.8	10.6	139	6.46	107
	517	98	116	17.5	0.39	0.39	10.0	9.2	141	6.45	109
	518	116	128	18.2	0.46	0.38	9.8	9.3	140	6.83	108
	Mean	115	124	14.1	0.43	0.38	10.0	9.4	140	6.89	107
10	525	117	115	11.8	0.37	0.40	9.8	8.5	140	7.36	106
	526	97	135	23.2	0.45	0.43	9.7	8.4	142	7.09	110
	527	92	114	14.1	0.47	0.40	9.9	9.3	141	7.18	106
	528	91	119	16.5	0.41	0.43	9.9	9.7	141	7.10	105
	529	128	128	16.5	0.44	0.39	10.1	9.9	140	7.20	105
	530	140	124	16.3	0.38	0.41	9.8	9.5	140	6.97	107
	Mean	111	123	16.4	0.42	0.41	9.9	9.2	141	7.15	107
20	537	143	122	19.7	0.44	0.42	9.7	9.1	142	7.11	107
	538	120	121	15.3	0.42	0.40	9.9	8.8	140	6.82	106
	539	101	120	15.8	0.48	0.43	10.0	9.1	140	6.91	105
	540	107	126	15.5	0.43	0.38	10.2	9.9	140	8.01	107
	541	98	130	20.8	0.41	0.44	9.9	9.3	139	7.26	106
	542	110	123	13.6	0.44	0.42	10.0	9.2	140	6.99	107
	Mean	113	124	16.8	0.44	0.42	10.0	9.2	140	7.18	106

Appendix 27 - 1

Individual blood biochemical findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	007	282	68	37	333	0.76	61	6.73	3.28	0.95	104	95
	008	324	96	50	462	1.17	62	6.12	3.13	1.05	60	71
	009	417	75	40	525	0.89	162	6.23	3.23	1.08	81	78
	010	239	66	35	516	0.69	66	6.06	3.34	1.23	60	92
	011	277	64	38	449	0.90	55	6.55	3.09	0.89	125	104
	012	343	82	43	526	0.98	53	6.48	3.10	0.92	96	91
	Mean		314	75	41	469	0.90	77	6.36	3.20	1.02	88
3	019	283	86	50	697	0.78	60	6.04	3.38	1.27	58	72
	020	305	70	38	423	0.81	40	6.38	3.20	1.01	78	55
	021	273	75	36	582	0.78	39	6.63	3.41	1.06	72	155
	022	203	80	39	526	0.69	60	6.10	3.16	1.07	76	135
	023	262	79	47	394	1.22	64	6.84	3.20	0.88	105	80
	024	270	68	36	379	0.90	49	6.46	3.20	0.98	100	82
	Mean		266	76	41	500	0.86	52	6.41	3.26	1.05	82
10	031	275	73	42	395	0.93	60	6.29	3.15	1.00	106	96
	032	320	66	33	699	1.05	70	6.22	3.23	1.08	69	91
	033	320	70	47	366	1.24	64	6.79	3.13	0.86	133	105
	034	810	90	45	413	0.49	25	6.12	3.19	1.09	54	51
	035	520	149	93	549	3.53	88	6.77	3.23	0.91	138	87
	036	218	74	39	535	0.99	50	6.26	3.07	0.96	100	66
	Mean		411	87	50	493	1.37	60	6.41	3.17	0.98	100
20	043	246	76	46	527	0.92	53	6.43	3.20	0.99	64	83
	044	196	73	35	361	0.81	41	6.42	3.21	1.00	112	65
	045	367	75	42	517	0.72	45	6.38	3.24	1.03	65	114
	046	314	72	45	509	1.22	68	6.41	3.23	1.02	72	156
	047	351	65	36	687	1.04	68	6.23	3.24	1.08	68	127
	048	312	79	41	585	0.94	49	6.40	3.32	1.08	55	56
	Mean		298	73	41	531	0.94	54	6.38	3.24	1.03	73

Appendix 27 - 2

Individual blood biochemical findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	PL (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	007	141	186	13.1	0.62	0.33	10.1	7.5	149	5.05	99
	008	95	147	16.3	0.65	0.28	9.8	6.9	145	5.10	102
	009	124	157	17.0	0.55	0.39	10.2	7.3	145	5.09	101
	010	107	159	15.5	0.57	0.38	10.0	7.7	145	4.69	101
	011	166	162	17.8	0.63	0.34	10.2	7.2	146	4.74	101
	012	131	154	13.3	0.55	0.33	10.4	7.5	145	4.81	100
	Mean	127	161	15.5	0.60	0.34	10.1	7.4	146	4.91	101
3	019	101	160	16.1	0.58	0.33	9.8	7.2	144	4.37	104
	020	116	155	15.8	0.61	0.30	10.0	6.9	146	4.69	103
	021	131	159	14.5	0.66	0.29	10.2	7.3	148	4.61	104
	022	125	149	14.3	0.58	0.34	10.5	7.8	147	4.89	102
	023	141	153	14.2	0.57	0.30	10.5	7.3	148	5.00	101
	024	141	160	14.2	0.58	0.30	10.4	7.6	145	5.18	102
	Mean	126	156	14.9	0.60	0.31	10.2	7.4	146	4.79	103
10	031	152	168	19.7	0.67	0.28	10.3	7.8	147	4.48	101
	032	112	158	16.2	0.52	0.33	9.8	7.2	147	4.97	103
	033	176	195	16.1	0.64	0.27	10.3	7.2	146	5.12	99
	034	89	139	14.9	0.57	0.36	10.3	7.7	146	5.72	104
	035	174	141	15.3	0.60	0.34	10.6	7.3	147	5.04	100
	036	141	149	15.7	0.56	0.34	10.4	7.8	146	4.82	102
	Mean	141	158	16.3	0.59	0.32	10.3	7.5	147	5.03	102
20	043	112	150	14.3	0.62	0.33	10.0	7.4	146	4.75	101
	044	147	159	14.0	0.59	0.31	10.2	7.1	147	4.62	99
	045	113	153	17.3	0.57	0.34	10.0	6.9	144	4.75	100
	046	119	150	12.8	0.61	0.34	10.3	7.3	146	4.56	101
	047	111	153	17.4	0.53	0.34	10.5	7.6	145	4.71	101
	048	95	143	15.3	0.57	0.30	10.0	7.2	146	4.83	104
	Mean	116	151	15.2	0.58	0.33	10.2	7.3	146	4.70	101

Appendix 28 - 1

Individual blood biochemical findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	507	391	71	30	431	1.91	584	6.16	3.63	1.43	73	20
	508	328	65	32	324	1.24	385	6.37	3.48	1.20	93	21
	509	1044	102	48	381	2.54	783	6.49	3.68	1.31	83	37
	510	313	65	31	310	1.50	737	6.77	4.03	1.47	100	47
	511	423	88	30	288	2.06	575	6.33	3.57	1.29	100	10
	512	223	64	27	299	0.97	301	6.56	3.58	1.20	87	25
	Mean		454	76	33	339	1.70	561	6.45	3.66	1.32	89
3	519	410	74	30	565	1.85	394	6.47	3.78	1.41	58	10
	520	205	73	31	232	2.06	307	6.27	3.58	1.33	124	24
	521	382	69	25	191	0.93	298	6.44	3.58	1.25	96	20
	522	259	68	25	358	1.19	358	6.68	3.79	1.31	84	31
	523	317	61	27	262	1.10	376	7.02	3.88	1.24	128	40
	524	260	69	28	253	1.89	457	6.67	3.72	1.26	129	19
	Mean		306	69	28	310	1.50	365	6.59	3.72	1.30	103
10	531	271	66	25	289	0.96	336	6.89	3.61	1.10	102	41
	532	281	78	29	355	1.11	313	6.40	3.67	1.34	71	21
	533	236	51	23	202	1.46	351	6.87	3.83	1.26	142	35
	534	269	81	51	212	1.68	726	7.20	4.04	1.28	93	32
	535	261	62	25	178	1.03	618	7.19	3.84	1.15	124	75
	536	361	76	23	404	2.02	390	6.32	3.69	1.40	69	15
	Mean		280	69	29	273	1.38	456	6.81	3.78	1.26	100
20	543	540	91	38	363	1.50	666	6.39	3.65	1.33	75	21
	544	509	71	22	422	2.13	505	6.24	3.69	1.45	70	49
	545	316	61	30	280	1.49	332	6.68	3.85	1.36	95	90
	546	155	59	28	173	0.57	485	7.05	4.11	1.40	100	35
	547	350	78	36	349	0.64	553	7.12	4.11	1.37	85	23
	548	267	66	23	395	2.03	465	6.51	3.87	1.47	77	17
	Mean		356	71	30	330	1.39	501	6.67	3.88	1.40	84

Individual blood biochemical findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal number	PL (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	507	114	144	17.8	0.56	0.25	10.3	8.0	145	4.79	105
	508	149	146	14.5	0.59	0.32	9.9	7.0	144	5.12	104
	509	139	130	14.2	0.63	0.31	9.8	6.2	143	4.97	103
	510	167	137	13.4	0.57	0.28	10.3	6.3	144	4.86	102
	511	157	112	15.0	0.66	0.28	9.7	6.8	144	4.72	105
	512	146	153	14.1	0.63	0.24	10.1	6.0	144	4.86	103
	Mean	145	137	14.8	0.61	0.28	10.0	6.7	144	4.89	104
3	519	97	132	15.8	0.65	0.28	10.1	7.6	145	4.39	103
	520	179	143	15.6	0.57	0.35	9.9	6.5	147	4.66	105
	521	154	133	10.9	0.62	0.30	9.8	6.3	145	4.33	105
	522	151	143	13.0	0.60	0.27	10.2	5.1	147	4.75	105
	523	220	146	11.9	0.58	0.29	10.7	7.1	145	4.46	103
	524	197	144	14.9	0.64	0.25	10.1	6.2	144	4.78	103
	Mean	166	140	13.7	0.61	0.29	10.1	6.5	146	4.56	104
10	531	170	146	12.8	0.56	0.31	10.6	7.4	147	4.49	104
	532	119	148	13.7	0.64	0.31	9.9	6.3	146	4.96	106
	533	211	147	15.1	0.60	0.33	10.1	6.7	148	4.68	105
	534	153	146	13.2	0.59	0.24	10.8	6.6	145	4.77	105
	535	220	144	10.7	0.62	0.30	10.8	7.2	147	4.33	103
	536	123	131	15.2	0.66	0.25	9.8	6.7	145	4.71	108
	Mean	166	144	13.5	0.61	0.29	10.3	6.8	146	4.66	105
20	543	122	139	18.0	0.58	0.32	10.0	7.2	145	4.82	103
	544	124	137	12.7	0.57	0.30	9.8	6.6	144	4.89	105
	545	174	164	12.5	0.62	0.28	10.5	6.5	144	4.71	100
	546	181	139	13.2	0.57	0.31	10.9	6.7	147	4.49	103
	547	166	152	12.1	0.59	0.28	10.6	6.2	146	4.48	104
	548	140	143	13.3	0.58	0.26	10.3	7.6	145	4.36	102
	Mean	151	146	13.6	0.59	0.29	10.4	6.8	145	4.63	103

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
0	001	NAD	a Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +
			Kidney	: Basophilic tubules + Cellular infiltration, lymphocyte, cortex, unilateral +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary ++
	002	NAD	a Lung	: Hemorrhage +
			Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +
			Kidney	: Cyst, solitary, unilateral +
Spleen			: Hematopoiesis, extramedullary ++	
003	NAD	a Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +	
		Kidney	: Basophilic tubules +	
		Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary ++	
004	NAD	a Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +	
		Kidney	: Cyst, solitary, unilateral + Basophilic tubules, unilateral +	
		Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary ++	
005	NAD	a Lung	: Metaplasia, osseous +	
		Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +	
		Kidney	: Basophilic tubules +	
		Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary ++	
006	NAD	a Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +	
		Kidney	: Basophilic tubules, unilateral +	
		Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary +	

NAD : No abnormalities detected; - : Slight; ++ : Moderate

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, testis, epididymis, prostate and seminal vesicle were examined microscopically.

Appendix 29-2

Individual pathological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
3	013	NAD	Not examined	
	014	NAD	Not examined	
	015	NAD	Not examined	
	016	NAD	Not examined	
	017	NAD	Not examined	
	018	NAD	Not examined	

NAD : No abnormalities detected

Appendix 29-3

Individual pathological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 22 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
10	025	NAD	Not examined	
	026	NAD	Not examined	
	027	NAD	Not examined	
	028	NAD	Not examined	
	029	NAD	Not examined	
	030	Kidney : Hydronephrosis, slight +	Kidney	: Basophilic tubules + Dilatation, renal pelvis, unilateral +

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
20	037	NAD	a Liver Kidney Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Cyst, solitary, unilateral + Basophilic tubules + : Hematopoiesis, extramedullary ++
	038	NAD	a Liver Kidney Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Basophilic tubules + : Hematopoiesis, extramedullary ++
	039	NAD	a Liver Kidney Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Basophilic tubules + : Hematopoiesis, extramedullary ++
	040	NAD	a Liver Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Hematopoiesis, extramedullary ++
	041	Thymus : Red spots +	a Liver Kidney Thymus Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Basophilic tubules + : Hemorrhage + : Hematopoiesis, extramedullary +
	042	NAD	a Liver Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Hematopoiesis, extramedullary ++

NAD : No abnormalities detected; + : Slight; ++ : Moderate

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, testis, epididymis, prostate and seminal vesicle were examined microscopically.

Appendix 30-1-1 Individual pathological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 22 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
0	501	NAD	a Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +
			Kidney	: Basophilic tubules +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary ++
	502	NAD	a Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +
			Kidney	: Basophilic tubules, unilateral +
		Parathyroid	: Not in section	
		Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary +	
	503	NAD	a Heart	: Myocardial degeneration +
			Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +
			Kidney	: Cyst, solitary, unilateral +
				Inflammation, cortex, multifocal +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary +
	504	NAD	a Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +
			Kidney	: Cyst, solitary +
				Basophilic tubules, unilateral +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary +
	505	NAD	a Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +
			Kidney	: Fibrosis, cortex, focal, unilateral +
			Parathyroid	: Not in section
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary +

NAD : No abnormalities detected; + : Slight; ++ : Moderate

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, ovary and uterus were examined microscopically.

Appendix 30-1-2 Individual pathological findings of female rats treated orally with 3-methyphenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 22 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
0 (Continued)	506	NAD	a Liver	: Hematopoiesis, extramedullary +
			Kidney	: Basophilic tubules +
			Parathyroid	: Not in section
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary +

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, ovary and uterus were examined microscopically.

Appendix 30-2

Individual pathological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
< 22 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
3	513	NAD	Not examined	
	514	NAD	Not examined	
	515	NAD	Not examined	
	516	NAD	Not examined	
	517	NAD	Not examined	
	518	NAD	Not examined	

NAD : No abnormalities detected

Appendix 30-3

Individual pathological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 22 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
10	525	NAD	Not examined	
	526	NAD	Not examined	
	527	NAD	Not examined	
	528	Liver : Diaphragmatic nodule +	Liver	: NAD in diaphragmatic nodule
	529	NAD	Not examined	
	530	NAD	Not examined	

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
20	537	NAD	a Liver Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Hematopoiesis, extramedullary +
	538	Cecum : Dark red spot +	a Liver Kidney Cecum Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Basophilic tubules + : Hemorrhagic erosion + : Hematopoiesis, extramedullary +
	539	NAD	a Liver Kidney Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Cyst, solitary, unilateral + Basophilic tubules, unilateral + : Hematopoiesis, extramedullary +
	540	NAD	a Lung Liver Kidney Spleen	: Metaplasia, osseous + : Hematopoiesis, extramedullary + : Basophilic tubules + : Hematopoiesis, extramedullary +
	541	NAD	a Liver Kidney Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Basophilic tubules, unilateral + : Hematopoiesis, extramedullary +
	542	NAD	a Liver Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + : Hematopoiesis, extramedullary +

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, ovary and uterus were examined microscopically.

Appendix 31-1-1 Individual pathological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
0	007	NAD	a Lung	: Metaplasia, osseous + Mineralization, artery +
			Pancreas	: Atrophy, acinar cell, focal +
			Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	008	NAD	a Lung	: Accumulation, foam cell + Mineralization, artery +
			Liver	: Microgranuloma +
			Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	009	NAD	a Kidney	: Basophilic tubules, unilateral + Hyaline droplet, proximal tubular epithelium +
			Prostate	: Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	010	Seminal vesicle : Small, right +	a Kidney	: Basophilic tubules + Hyaline droplet, proximal tubular epithelium +
			Seminal vesicle	: Atrophy, uninlateral +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, testis, epididymis, prostate and seminal vesicle were examined microscopically.

Appendix 31-1-2 Individual pathological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
0 (Continued)	011	NAD	a Lung	: Metaplasia, osseous + Hemorrhage +
			Kidney	: Basophilic tubules, unilateral+ Hyaline droplet, proximal tubular epithelium +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment ++
	012	Kidney : Grayish white spot, right +	a Lung	: Mineralization, artery +
			Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium + Inflammation, cortex, focal, unilateral +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +

NAD : No abnormalities detected; + : Slight; ++ : Moderate

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, testis, epididymis, prostate and seminal vesicle were examined microscopically.

Appendix 31-2

Individual pathological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
3	019	NAD	Not examined	
	020	Kidney : Hydronephrosis, right +	Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium + Dilatation, renal pelvis, unilateral +
	021	NAD	Not examined	
	022	NAD	Not examined	
	023	NAD	Not examined	
	024	NAD	Not examined	

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

Appendix 31-3

Individual pathological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
10	031	NAD	Not examined	
	032	NAD	Not examined	
	033	NAD	Not examined	
	034	Kidney : Hydronephrosis, right +	Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium + Dilatation, renal pelvis, unilateral +
	035	NAD	Not examined	
	036	NAD	Not examined	

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

Appendix 31-4-1 Individual pathological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
20	043	NAD	a Liver	: Microgranuloma +
			Kidney	: Basophilic tubules, unilateral + Hyaline droplet, proximal tubular epithelium +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	044	NAD	a Kidney	: Basophilic tubules, unilateral + Hyaline droplet, proximal tubular epithelium +
Spleen			: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +	
045	NAD	a Lung	: Mineralization, artery +	
		Kidney	: Basophilic tubules, unilateral + Hyaline droplet, proximal tubular epithelium + Cellular infiltration, lymphocyte, cortex, unilateral +	
		Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +	
046	NAD	a Heart	: Myocardial degeneration/fibrosis +	
		Lung	: Mineralization, artery +	
		Kidney	: Cyst, solitary, unilateral + Hyaline droplet, proximal tubular epithelium +	
		Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +	

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, testis, epididymis, prostate and seminal vesicle were examined microscopically.

Appendix 31-4-2 Individual pathological findings of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
20 (Continued)	047	NAD	a Lung	: Mineralization, artery +
			Liver	: Microgranuloma +
			Kidney	: Basophilic tubules, unilateral + Hyaline droplet, proximal tubular epithelium +
			Prostate	: Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium +
			Parathyroid	: Not in section
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	048	NAD	a Lung	: Mineralization, artery +
			Kidney	: Cyst, solitary, unilateral + Hyaline droplet, proximal tubular epithelium +
			Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, testis, epididymis, prostate and seminal vesicle were examined microscopically.

Appendix 32-1-1 Individual pathological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
0	507	NAD	a Liver Spleen	: Microgranuloma + : Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	508	NAD	a Lung Pancreas Kidney Thymus Spleen	: Accumulation, foam cell + Mineralization, artery + : Cellular infiltration, lymphocyte, focal + : Dilatation, renal pelvis, unilateral + : Hemorrhage + : Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	509	NAD	a Kidney Spleen	: Cyst, solitary, unilateral + Basophilic tubules, unilateral + Cellular infiltration, lymphocyte, cortex, unilateral + : Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	510	NAD	a Liver Kidney Spleen	: Necrosis, focal + : Basophilic tubules, unilateral + : Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, ovary and uterus were examined microscopically.

Appendix 32-1-2 Individual pathological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning < 85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
0 (Continued)	511	NAD	a Lung	: Accumulation, foam cell + Mineralization, artery +
			Kidney Spleen	: Mineralization, cortico-medullary junction, unilateral, + : Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	512	NAD	a Liver Kidney Spleen	: Microgranuloma + : Cyst, solitary, unilateral + : Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, ovary and uterus were examined microscopically.

Appendix 32-2

Individual pathological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
< 85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
3	519	NAD	Not examined	
	520	NAD	Not examined	
	521	NAD	Not examined	
	522	NAD	Not examined	
	523	NAD	Not examined	
	524	NAD	Not examined	

NAD : No abnormalities detected

Appendix 32-3

Individual pathological findings of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
< 85 days of age >

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
10	531	NAD	Not examined	
	532	NAD	Not examined	
	533	NAD	Not examined	
	534	NAD	Not examined	
	535	NAD	Not examined	
	536	NAD	Not examined	

NAD : No abnormalities detected

Dose (mg/kg)	Animal Number	Necropsy Findings	Histology	
			Organs examined	Findings
20	543	NAD	a Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	544	NAD	a Parathyroid Spleen	: Not in section : Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	545	Kidney : Hydronephrosis, right +	a Lung Kidney Spleen	: Accumulation, foam cell + : Basophilic tubules, unilateral + Dilatation, renal pelvis, unilateral + : Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	546	NAD	a Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	547	NAD	a Kidney Spleen	: Mineralization, cortico-medullary junction, unilateral + : Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +
	548	NAD	a Lung Liver Parathyroid Spleen	: Mineralization, artery + : Microgranuloma + : Not in section : Hematopoiesis, extramedullary + Deposit, brown pigment +

NAD : No abnormalities detected; + : Slight

a: Organs of brain, pituitary, thymus, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, liver, pancreas, spleen, kidney, adrenal, lymph node, urinary bladder, spinal cord, bone marrow, sciatic nerve, ovary and uterus were examined microscopically.

Appendix 33 Individual absolute organ weights of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <22 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal numbers	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Thymus (mg)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (mg)	Prost. † (mg)	Epidid. (mg)
0	001	56.5	1.45	1.81	0.71	216	294	438	245	8.0	3.3	26.4	338	83.5	47.6
	002	53.4	1.51	1.77	0.60	186	349	456	208	8.5	2.8	27.7	310	81.7	45.7
	003	62.1	1.52	2.12	0.69	214	366	482	299	11.7	3.3	28.7	332	97.9	53.5
	004	57.5	1.50	1.75	0.62	200	311	451	262	9.5	3.2	25.8	283	60.9	56.9
	005	58.2	1.50	1.93	0.73	158	294	448	247	10.4	3.2	21.7	330	88.2	55.5
	006	52.1	1.52	1.69	0.59	162	276	417	249	11.3	2.9	23.1	277	83.6	45.8
	Mean		56.6	1.50	1.85	0.66	189	315	449	252	9.9	3.1	25.6	312	82.6
3	013	53.1	1.49	1.69	0.65	206	290	446	207	12.2	3.1	23.7	288	62.0	53.3
	014	53.8	1.46	1.72	0.67	214	281	441	267	11.2	3.2	23.7	301	84.6	53.9
	015	59.6	1.63	1.85	0.70	197	303	503	243	10.1	3.3	29.1	279	67.9	55.1
	016	50.7	1.54	1.56	0.67	137	257	424	167	8.7	2.7	23.6	268	76.8	61.0
	017	55.8	1.50	1.76	0.72	182	331	418	263	9.0	3.2	23.6	307	89.9	45.8
	018	51.9	1.51	1.69	0.57	181	286	434	205	7.4	2.8	22.9	285	98.3	63.9
	Mean		54.2	1.52	1.71	0.66	186	291	444	225	9.8	3.1	24.4	288	79.9
10	025	46.9	1.50	1.44	0.60	150	271	383	179	9.5	2.7	22.3	263	82.7	49.3
	026	56.2	1.51	1.87	0.62	168	308	443	206	7.8	2.9	23.1	265	70.8	43.4
	027	56.5	1.49	1.88	0.73	221	321	485	262	9.3	3.3	24.2	290	91.6	47.7
	028	54.8	1.53	1.82	0.68	206	282	417	197	9.1	3.2	19.0	254	74.4	43.8
	029	53.0	1.61	1.64	0.64	153	338	403	213	10.0	2.9	21.7	283	86.7	47.1
	030	50.7	1.62	1.72	0.68	136	300	413	187	10.4	2.7	22.2	262	82.1	50.8
	Mean		53.0	1.54	1.73	0.66	172	303	424	207	9.4	3.0	22.1	270	81.4
20	037	40.6	1.44	1.27	0.48	129	250	338	138	11.1	2.1	15.9	195	65.3	40.9
	038	45.9	1.49	1.56	0.62	140	284	398	177	7.9	2.8	17.2	267	87.5	53.4
	039	56.7	1.45	1.92	0.69	192	294	457	230	9.6	2.7	26.5	316	86.4	51.0
	040	52.1	1.59	1.68	0.67	148	306	447	200	8.6	2.8	25.8	267	54.6	50.9
	041	47.9	1.45	1.57	0.58	123	265	488	240	8.0	2.9	15.8	289	78.3	45.1
	042	48.4	1.40	1.64	0.64	164	277	367	172	10.3	2.5	17.5	243	86.1	47.9
	Mean		48.6	1.47	1.61	0.61	149	279	416	193	9.3	2.6	19.8	263	76.4

† : Total weights of the prostate and seminal vesicle

Appendix 34 Individual absolute organ weights of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <22 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal numbers	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Thymus (mg)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (mg)
0	501	53.5	1.48	1.84	0.65	177	305	448	261	8.8	3.0	28.4	12.5	55.6
	502	48.8	1.53	1.64	0.56	147	294	405	241	7.4	3.2	22.4	17.2	51.8
	503	56.1	1.52	1.84	0.68	194	300	463	238	7.2	3.1	27.6	16.6	56.8
	504	54.9	1.45	1.57	0.64	201	297	394	275	10.6	3.3	20.5	10.0	46.5
	505	50.1	1.45	1.59	0.56	160	256	390	227	6.6	3.0	20.2	13.6	32.1
	506	52.7	1.38	1.65	0.66	137	285	422	242	9.3	2.9	25.6	14.9	45.9
	Mean		52.7	1.47	1.69	0.63	169	290	420	247	8.3	3.1	24.1	14.1
3	513	51.9	1.47	1.64	0.65	169	314	407	240	10.4	3.3	20.1	14.5	66.0
	514	52.0	1.50	1.78	0.62	162	293	466	206	7.3	3.1	23.9	12.4	51.7
	515	58.2	1.55	1.88	0.76	240	304	444	260	8.3	3.5	18.6	16.3	38.0
	516	56.4	1.47	1.80	0.72	235	324	427	218	10.2	3.3	22.9	12.3	36.1
	517	54.9	1.40	1.85	0.66	161	319	453	258	9.7	2.9	18.7	16.5	60.9
	518	47.7	1.42	1.47	0.64	190	279	369	240	7.2	2.7	19.1	14.1	34.2
	Mean		53.5	1.47	1.74	0.68	193	306	428	237	8.9	3.1	20.6	14.4
10	525	46.2	1.45	1.37	0.56	151	255	347	174	9.1	2.8	17.8	10.5	33.3
	526	46.0	1.54	1.50	0.58	115	272	375	208	10.2	3.1	18.5	14.4	34.5
	527	50.4	1.48	1.62	0.62	159	295	400	237	7.7	2.7	23.8	16.2	34.4
	528	55.7	1.55	1.91	0.72	170	320	474	267	9.9	3.3	27.3	15.4	45.1
	529	53.5	1.50	1.73	0.65	180	292	403	215	10.0	3.4	19.1	15.3	32.1
	530	48.9	1.46	1.51	0.65	136	257	386	208	9.5	3.2	23.1	14.6	36.7
	Mean		50.1	1.50	1.61	0.63	152	282	398	218	9.4	3.1	21.6	14.4
20	537	41.9	1.46	1.53	0.56	115	251	394	155	7.5	2.6	19.7	9.1	54.2
	538	42.1	1.37	1.39	0.59	117	282	360	176	7.1	2.9	19.2	15.2	42.6
	539	48.4	1.42	1.57	0.59	120	286	409	185	8.8	2.9	16.8	9.5	44.6
	540	47.3	1.47	1.54	0.61	140	290	369	178	8.3	2.8	16.9	14.6	40.2
	541	43.6	1.41	1.43	0.61	125	251	358	165	7.8	2.8	19.4	10.3	43.0
	542	49.6	1.42	1.71	0.62	139	301	397	194	8.9	3.3	17.4	14.7	43.2
	Mean		45.5	1.43	1.53	0.60	126	277	381	176	8.1	2.9	18.2	12.2

Appendix 35 Individual relative organ weights of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
<22 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal numbers	B.W. (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidney (%)	Spleen (mg%)	Heart (mg%)	Lung (mg%)	Thymus (mg%)	Thyr. (mg%)	Pitui. (mg%)	Adrenal (mg%)	Testis (mg%)	Prost. † (mg%)	Epidid. (mg%)
0	001	56.5	2.57	3.20	1.26	382	520	775	434	14.2	5.8	46.7	598	147.8	84.2
	002	53.4	2.83	3.31	1.12	348	654	854	390	15.9	5.2	51.9	581	153.0	85.6
	003	62.1	2.45	3.41	1.11	345	589	776	481	18.8	5.3	46.2	535	157.6	86.2
	004	57.5	2.61	3.04	1.08	348	541	784	456	16.5	5.6	44.9	492	105.9	99.0
	005	58.2	2.58	3.32	1.25	271	505	770	424	17.9	5.5	37.3	567	151.5	95.4
	006	52.1	2.92	3.24	1.13	311	530	800	478	21.7	5.6	44.3	532	160.5	87.9
	Mean		56.6	2.66	3.25	1.16	334	557	793	444	17.5	5.5	45.2	551	146.1
3	013	53.1	2.81	3.18	1.22	388	546	840	390	23.0	5.8	44.6	542	116.8	100.4
	014	53.8	2.71	3.20	1.25	398	522	820	496	20.8	5.9	44.1	559	157.2	100.2
	015	59.6	2.73	3.10	1.17	331	508	844	408	16.9	5.5	48.8	468	113.9	92.4
	016	50.7	3.04	3.08	1.32	270	507	836	329	17.2	5.3	46.5	529	151.5	120.3
	017	55.8	2.69	3.15	1.29	326	593	749	471	16.1	5.7	42.3	550	161.1	82.1
	018	51.9	2.91	3.26	1.10	349	551	836	395	14.3	5.4	44.1	549	189.4	123.1
	Mean		54.2	2.82	3.16	1.23	344	538	821	415	18.1	5.6	45.1	533	148.3
10	025	46.9	3.20	3.07	1.28	320	578	817	382	20.3	5.8	47.5	561	176.3	105.1
	026	56.2	2.69	3.33	1.10	299	548	788	367	13.9	5.2	41.1	472	126.0	77.2
	027	56.5	2.64	3.33	1.29	391	568	858	464	16.5	5.8	42.8	513	162.1	84.4
	028	54.8	2.79	3.32	1.24	376	515	761	359	16.6	5.8	34.7	464	135.8	79.9
	029	53.0	3.04	3.09	1.21	289	638	760	402	18.9	5.5	40.9	534	163.6	88.9
	030	50.7	3.20	3.39	1.34	268	592	815	369	20.5	5.3	43.8	517	161.9	100.2
	Mean		53.0	2.93	3.26	1.24	324	573	800	391	17.8	5.6	41.8	510	154.3
20	037	40.6	3.55	3.13	1.18	318	616	833	340	27.3	5.2	39.2	480	160.8	100.7
	038	45.9	3.25	3.40	1.35	305	619	867	386	17.2	6.1	37.5	582	190.6	116.3
	039	56.7	2.56	3.39	1.22	339	519	806	406	16.9	4.8	46.7	557	152.4	89.9
	040	52.1	3.05	3.22	1.29	284	587	858	384	16.5	5.4	49.5	512	104.8	97.7
	041	47.9	3.03	3.28	1.21	257	553	1019	501	16.7	6.1	33.0	603	163.5	94.2
	042	48.4	2.89	3.39	1.32	339	572	758	355	21.3	5.2	36.2	502	177.9	99.0
	Mean		48.6	3.06	3.30	1.26	307	578	857	395	19.3	5.5	40.4	539	158.3

† : Total weights of the prostate and seminal vesicle

Appendix 36 Individual relative organ weights of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <22 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal numbers	B.W. (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidney (%)	Spleen (mg%)	Heart (mg%)	Lung (mg%)	Thymus (mg%)	Thyr. (mg%)	Pitui. (mg%)	Adrenal (mg%)	Ovary (mg%)	Uterus (mg%)
0	501	53.5	2.77	3.44	1.21	331	570	837	488	16.4	5.6	53.1	23.4	103.9
	502	48.8	3.14	3.36	1.15	301	602	830	494	15.2	6.6	45.9	35.2	106.1
	503	56.1	2.71	3.28	1.21	346	535	825	424	12.8	5.5	49.2	29.6	101.2
	504	54.9	2.64	2.86	1.17	366	541	718	501	19.3	6.0	37.3	18.2	84.7
	505	50.1	2.89	3.17	1.12	319	511	778	453	13.2	6.0	40.3	27.1	64.1
	506	52.7	2.62	3.13	1.25	260	541	801	459	17.6	5.5	48.6	28.3	87.1
	Mean	52.7	2.80	3.21	1.19	321	550	798	470	15.8	5.9	45.7	27.0	91.2
3	513	51.9	2.83	3.16	1.25	326	605	784	462	20.0	6.4	38.7	27.9	127.2
	514	52.0	2.88	3.42	1.19	312	563	896	396	14.0	6.0	46.0	23.8	99.4
	515	58.2	2.66	3.23	1.31	412	522	763	447	14.3	6.0	32.0	28.0	65.3
	516	56.4	2.61	3.19	1.28	417	574	757	387	18.1	5.9	40.6	21.8	64.0
	517	54.9	2.55	3.37	1.20	293	581	825	470	17.7	5.3	34.1	30.1	110.9
	518	47.7	2.98	3.08	1.34	398	585	774	503	15.1	5.7	40.0	29.6	71.7
	Mean	53.5	2.75	3.24	1.26	360	572	800	444	16.5	5.9	38.6	26.9	89.8
10	525	46.2	3.14	2.97	1.21	327	552	751	377	19.7	6.1	38.5	22.7	72.1
	526	46.0	3.35	3.26	1.26	250	591	815	452	22.2	6.7	40.2	31.3	75.0
	527	50.4	2.94	3.21	1.23	315	585	794	470	15.3	5.4	47.2	32.1	68.3
	528	55.7	2.78	3.43	1.29	305	575	851	479	17.8	5.9	49.0	27.6	81.0
	529	53.5	2.80	3.23	1.21	336	546	753	402	18.7	6.4	35.7	28.6	60.0
	530	48.9	2.99	3.09	1.33	278	526	789	425	19.4	6.5	47.2	29.9	75.1
	Mean	50.1	3.00	3.20	1.26	302	563	792	434	18.9	6.2	43.0	28.7	71.9
20	537	41.9	3.48	3.65	1.34	274	599	940	370	17.9	6.2	47.0	21.7	129.4
	538	42.1	3.25	3.30	1.40	278	670	855	418	16.9	6.9	45.6	36.1	101.2
	539	48.4	2.93	3.24	1.22	248	591	845	382	18.2	6.0	34.7	19.6	92.1
	540	47.3	3.11	3.26	1.29	296	613	780	376	17.5	5.9	35.7	30.9	85.0
	541	43.6	3.23	3.28	1.40	287	576	821	378	17.9	6.4	44.5	23.6	98.6
	542	49.6	2.86	3.45	1.25	280	607	800	391	17.9	6.7	35.1	29.6	87.1
	Mean	45.5	3.14	3.36	1.32	277	609	840	386	17.7	6.4	40.4	26.9	98.9

Appendix 37 Individual absolute organ weights of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
<85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal numbers	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Lung (g)	Thymus (g)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Prost. (g)	Semi.v (g)	Epidid. (g)
0	007	494	2.09	15.57	3.45	0.73	1.41	1.60	0.42	29.1	13.6	80.2	3.50	0.79	1.79	1.33
	008	451	2.04	12.65	2.78	0.76	1.29	1.40	0.57	29.3	13.6	65.3	3.22	0.59	1.99	1.14
	009	471	2.15	13.41	3.54	0.90	1.34	1.50	0.52	27.2	15.5	65.7	3.56	0.44	2.04	1.30
	010	466	1.96	13.49	3.09	0.73	1.35	1.60	0.65	28.6	13.1	57.8	3.52	0.57	1.39	1.24
	011	494	2.06	16.67	3.09	0.86	1.45	1.41	0.45	31.9	11.4	60.4	3.11	0.47	2.01	1.11
	012	485	2.08	14.86	3.13	0.81	1.40	1.56	0.43	26.8	15.1	74.5	3.67	0.58	2.42	1.26
	Mean		477	2.06	14.44	3.18	0.80	1.37	1.51	0.51	28.8	13.7	67.3	3.43	0.57	1.94
3	019	420	1.98	12.83	2.94	0.69	1.35	1.47	0.46	33.0	15.6	59.2	3.35	0.59	1.78	1.12
	020	437	2.09	13.36	2.95	0.84	1.40	1.51	0.63	29.3	13.5	59.7	3.22	0.45	2.09	1.23
	021	471	2.12	15.80	3.11	0.97	1.47	1.63	0.55	31.7	14.6	75.6	3.60	0.71	1.52	1.27
	022	511	2.12	15.03	3.38	0.89	1.45	1.61	0.63	35.6	14.0	73.5	3.66	0.59	1.69	1.35
	023	443	2.09	14.98	3.08	0.82	1.41	1.37	0.40	29.5	12.8	63.4	3.32	0.47	1.82	1.11
	024	455	2.11	14.08	3.15	0.69	1.45	1.60	0.48	25.5	12.4	62.8	3.06	0.46	1.77	1.03
	Mean		456	2.09	14.35	3.10	0.82	1.42	1.53	0.53	30.8	13.8	65.7	3.37	0.55	1.78
10	031	468	2.19	15.44	2.96	0.80	1.51	1.47	0.58	34.7	14.2	65.9	3.41	0.54	2.19	1.15
	032	427	2.13	12.70	3.19	0.86	1.25	1.44	0.50	28.3	14.7	71.8	3.44	0.70	1.85	1.27
	033	493	2.08	18.66	3.41	0.83	1.46	1.51	0.62	27.4	13.0	68.5	3.18	0.47	1.86	1.19
	034	449	2.08	12.28	3.08	0.71	1.50	1.52	0.49	32.9	13.0	54.1	3.07	0.55	1.97	1.05
	035	442	2.19	14.76	2.93	0.86	1.26	1.42	0.51	27.8	12.6	72.8	3.68	0.58	1.78	1.35
	036	447	2.07	13.75	3.19	0.72	1.34	1.55	0.44	29.3	13.5	71.0	3.39	0.76	2.46	1.26
	Mean		454	2.12	14.60	3.13	0.80	1.39	1.49	0.52	30.1	13.5	67.4	3.36	0.60	2.02
20	043	410	2.01	13.05	3.14	0.69	1.27	1.41	0.45	28.1	13.8	62.8	3.24	0.56	1.70	1.14
	044	464	2.06	15.40	3.35	0.79	1.61	1.54	0.54	26.7	13.7	63.4	3.65	0.61	2.21	1.32
	045	460	1.84	14.84	3.31	0.75	1.40	1.46	0.59	31.9	12.9	54.5	3.25	0.61	1.79	1.04
	046	438	1.84	13.46	3.06	0.81	1.27	1.44	0.37	30.7	12.9	56.4	3.31	0.43	1.61	1.06
	047	466	2.14	14.42	3.00	0.91	1.32	1.47	0.67	24.7	12.0	64.3	3.53	0.48	1.94	1.31
	048	392	1.90	10.62	2.66	0.62	1.11	1.39	0.35	26.7	12.1	66.5	3.16	0.53	2.28	1.10
	Mean		438	1.97	13.63	3.09	0.76	1.33	1.45	0.50	28.1	12.9	61.3	3.36	0.54	1.92

Appendix 38 Individual absolute organ weights of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal numbers	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Lung (g)	Thymus (g)	Thyr. (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (g)
	507	227	1.90	6.08	1.70	0.55	0.79	1.06	0.36	17.4	14.0	83.9	81.4	0.44
	508	243	1.81	6.58	1.77	0.48	0.84	1.01	0.35	24.4	11.5	68.3	83.8	0.54
	509	262	1.94	7.14	2.03	0.54	0.88	1.04	0.39	24.4	15.2	81.7	74.3	0.50
	510	280	2.00	7.23	2.04	0.47	0.86	1.04	0.45	25.9	13.5	71.0	72.7	0.57
	511	289	2.02	7.92	2.03	0.60	0.98	1.20	0.54	24.2	15.2	75.4	85.4	0.67
	512	251	1.87	7.09	1.93	0.49	0.89	1.08	0.24	24.4	15.3	78.6	72.4	0.48
	Mean	259	1.92	7.01	1.92	0.52	0.87	1.07	0.39	23.5	14.1	76.5	78.3	0.53
	519	252	1.91	6.71	1.82	0.47	0.88	1.05	0.35	19.6	14.6	79.3	84.8	0.63
	520	271	1.95	7.53	1.92	0.46	0.88	1.09	0.35	26.6	16.4	73.2	81.6	1.27
	521	269	2.00	7.89	1.96	0.50	0.92	1.14	0.37	24.6	16.3	68.6	98.6	0.57
	522	257	1.97	6.71	1.98	0.48	0.95	1.11	0.41	19.7	15.3	73.2	68.5	1.09
	523	307	2.00	9.84	2.25	0.53	1.07	1.30	0.46	27.8	17.6	76.1	80.4	0.69
	524	252	1.81	6.74	1.73	0.46	0.81	1.03	0.29	23.9	14.1	69.9	68.1	0.47
	Mean	268	1.94	7.57	1.94	0.48	0.92	1.12	0.37	23.7	15.7	73.4	80.3	0.79
	531	292	1.93	9.02	2.17	0.54	1.08	1.14	0.48	22.6	16.1	89.8	77.7	0.42
	532	220	1.85	6.04	1.71	0.48	0.80	0.96	0.30	22.8	15.9	77.8	77.1	0.67
	533	293	1.96	8.56	2.04	0.52	1.01	1.16	0.54	25.4	13.9	61.3	88.2	0.67
	534	258	1.85	7.77	1.97	0.52	1.00	1.11	0.43	24.5	14.8	78.7	79.1	0.43
	535	298	1.91	9.21	2.22	0.59	0.95	1.14	0.44	23.4	18.1	76.8	86.0	0.59
	536	217	1.91	5.68	1.53	0.40	0.80	0.92	0.29	19.7	11.5	76.0	84.2	0.47
	Mean	263	1.90	7.71	1.94	0.51	0.94	1.07	0.41	23.1	15.1	76.7	82.1	0.54
	543	208	1.83	5.92	1.58	0.45	0.74	0.96	0.40	21.2	14.2	69.1	63.6	0.47
	544	223	1.88	6.34	1.67	0.53	0.77	1.05	0.48	23.5	16.5	70.3	87.5	0.61
	545	328	1.82	9.59	2.12	0.58	1.00	1.13	0.59	30.4	17.1	76.9	65.1	0.47
	546	263	1.90	7.84	2.28	0.46	0.97	1.15	0.37	24.2	20.0	72.8	81.5	0.50
	547	266	1.76	8.25	2.11	0.49	0.98	1.06	0.46	25.5	17.4	80.5	77.3	1.27
	548	208	1.88	5.75	1.64	0.41	0.78	0.93	0.36	18.6	12.4	58.3	56.1	0.55
	Mean	249	1.85	7.28	1.90	0.49	0.87	1.05	0.44	23.9	16.3	71.3	71.9	0.65

Appendix 39 Individual relative organ weights of male rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning
<85days of age>

Dose (mg/kg)	Animal numbers	B.W. (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidney (%)	Spleen (%)	Heart (%)	Lung (%)	Thymus (%)	Thyr. (mg%)	Pitui. (mg%)	Adrenal (mg%)	Testis (%)	Prost. (%)	Semi.v (%)	Epidid. (%)
0	007	494	0.42	3.15	0.70	0.15	0.29	0.32	0.09	5.9	2.8	16.2	0.71	0.16	0.36	0.27
	008	451	0.45	2.80	0.62	0.17	0.29	0.31	0.13	6.5	3.0	14.5	0.71	0.13	0.44	0.25
	009	471	0.46	2.85	0.75	0.19	0.28	0.32	0.11	5.8	3.3	13.9	0.76	0.09	0.43	0.28
	010	466	0.42	2.89	0.66	0.16	0.29	0.34	0.14	6.1	2.8	12.4	0.76	0.12	0.30	0.27
	011	494	0.42	3.37	0.63	0.17	0.29	0.29	0.09	6.5	2.3	12.2	0.63	0.10	0.41	0.22
	012	485	0.43	3.06	0.65	0.17	0.29	0.32	0.09	5.5	3.1	15.4	0.76	0.12	0.50	0.26
	Mean	477	0.43	3.02	0.67	0.17	0.29	0.32	0.11	6.1	2.9	14.1	0.72	0.12	0.41	0.26
3	019	420	0.47	3.05	0.70	0.16	0.32	0.35	0.11	7.9	3.7	14.1	0.80	0.14	0.42	0.27
	020	437	0.48	3.06	0.68	0.19	0.32	0.35	0.14	6.7	3.1	13.7	0.74	0.10	0.48	0.28
	021	471	0.45	3.35	0.66	0.21	0.31	0.35	0.12	6.7	3.1	16.1	0.76	0.15	0.32	0.27
	022	511	0.41	2.94	0.66	0.17	0.28	0.32	0.12	7.0	2.7	14.4	0.72	0.12	0.33	0.26
	023	443	0.47	3.38	0.70	0.19	0.32	0.31	0.09	6.7	2.9	14.3	0.75	0.11	0.41	0.25
	024	455	0.46	3.09	0.69	0.15	0.32	0.35	0.11	5.6	2.7	13.8	0.67	0.10	0.39	0.23
	Mean	456	0.46	3.15	0.68	0.18	0.31	0.34	0.12	6.8	3.0	14.4	0.74	0.12	0.39	0.26
10	031	468	0.47	3.30	0.63	0.17	0.32	0.31	0.12	7.4	3.0	14.1	0.73	0.12	0.47	0.25
	032	427	0.50	2.97	0.75	0.20	0.29	0.34	0.12	6.6	3.4	16.8	0.81	0.16	0.43	0.30
	033	493	0.42	3.78	0.69	0.17	0.30	0.31	0.13	5.6	2.6	13.9	0.65	0.10	0.38	0.24
	034	449	0.46	2.73	0.69	0.16	0.33	0.34	0.11	7.3	2.9	12.0	0.68	0.12	0.44	0.23
	035	442	0.50	3.34	0.66	0.19	0.29	0.32	0.12	6.3	2.9	16.5	0.83	0.13	0.40	0.31
	036	447	0.46	3.08	0.71	0.16	0.30	0.35	0.10	6.6	3.0	15.9	0.76	0.17	0.55	0.28
	Mean	454	0.47	3.20	0.69	0.18	0.31	0.33	0.12	6.6	3.0	14.9	0.74	0.13	0.45	0.27
20	043	410	0.49	3.18	0.77	0.17	0.31	0.34	0.11	6.9	3.4	15.3	0.79	0.14	0.41	0.28
	044	464	0.44	3.32	0.72	0.17	0.35	0.33	0.12	5.8	3.0	13.7	0.79	0.13	0.48	0.28
	045	460	0.40	3.23	0.72	0.16	0.30	0.32	0.13	6.9	2.8	11.8	0.71	0.13	0.39	0.23
	046	438	0.42	3.07	0.70	0.18	0.29	0.33	0.08	7.0	2.9	12.9	0.76	0.10	0.37	0.24
	047	466	0.46	3.09	0.64	0.20	0.28	0.32	0.14	5.3	2.6	13.8	0.76	0.10	0.42	0.28
	048	392	0.48	2.71	0.68	0.16	0.28	0.35	0.09	6.8	3.1	17.0	0.81	0.14	0.58	0.28
	Mean	438	0.45	3.10	0.71	0.17	0.30	0.33	0.11	6.5	3.0	14.1	0.77	0.12	0.44	0.27

Appendix 40 Individual relative organ weights of female rats treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning <85 days of age>

Dose (mg/kg)	Animal numbers	B.W. (g)	Brain (%)	Liver (%)	Kidney (%)	Spleen (%)	Heart (%)	Lung (%)	Thymus (%)	Thyr. (mg%)	Pitui. (mg%)	Adrenal (mg%)	Ovary (mg%)	Uterus (%)
	507	227	0.84	2.68	0.75	0.24	0.35	0.47	0.16	7.7	6.2	37.0	35.9	0.19
	508	243	0.74	2.71	0.73	0.20	0.35	0.42	0.14	10.0	4.7	28.1	34.5	0.22
	509	262	0.74	2.73	0.77	0.21	0.34	0.40	0.15	9.3	5.8	31.2	28.4	0.19
	510	280	0.71	2.58	0.73	0.17	0.31	0.37	0.16	9.3	4.8	25.4	26.0	0.20
	511	289	0.70	2.74	0.70	0.21	0.34	0.42	0.19	8.4	5.3	26.1	29.6	0.23
	512	251	0.75	2.82	0.77	0.20	0.35	0.43	0.10	9.7	6.1	31.3	28.8	0.19
	Mean	259	0.75	2.71	0.74	0.21	0.34	0.42	0.15	9.1	5.5	29.9	30.5	0.20
	519	252	0.76	2.66	0.72	0.19	0.35	0.42	0.14	7.8	5.8	31.5	33.7	0.25
	520	271	0.72	2.78	0.71	0.17	0.32	0.40	0.13	9.8	6.1	27.0	30.1	0.47
	521	269	0.74	2.93	0.73	0.19	0.34	0.42	0.14	9.1	6.1	25.5	36.7	0.21
	522	257	0.77	2.61	0.77	0.19	0.37	0.43	0.16	7.7	6.0	28.5	26.7	0.42
	523	307	0.65	3.21	0.73	0.17	0.35	0.42	0.15	9.1	5.7	24.8	26.2	0.22
	524	252	0.72	2.67	0.69	0.18	0.32	0.41	0.12	9.5	5.6	27.7	27.0	0.19
	Mean	268	0.73	2.81	0.73	0.18	0.34	0.42	0.14	8.8	5.9	27.5	30.1	0.29
	531	292	0.66	3.09	0.74	0.18	0.37	0.39	0.16	7.7	5.5	30.8	26.6	0.14
	532	220	0.84	2.75	0.78	0.22	0.36	0.44	0.14	10.4	7.2	35.4	35.0	0.30
	533	293	0.67	2.92	0.70	0.18	0.34	0.40	0.18	8.7	4.7	20.9	30.1	0.23
	534	258	0.72	3.01	0.76	0.20	0.39	0.43	0.17	9.5	5.7	30.5	30.7	0.17
	535	298	0.64	3.09	0.74	0.20	0.32	0.38	0.15	7.9	6.1	25.8	28.9	0.20
	536	217	0.88	2.62	0.71	0.18	0.37	0.42	0.13	9.1	5.3	35.0	38.8	0.22
	Mean	263	0.74	2.91	0.74	0.19	0.36	0.41	0.16	8.9	5.8	29.7	31.7	0.21
	543	208	0.88	2.85	0.76	0.22	0.36	0.46	0.19	10.2	6.8	33.2	30.6	0.23
	544	223	0.84	2.84	0.75	0.24	0.35	0.47	0.22	10.5	7.4	31.5	39.2	0.27
	545	328	0.55	2.92	0.65	0.18	0.30	0.34	0.18	9.3	5.2	23.4	19.8	0.14
	546	263	0.72	2.98	0.87	0.17	0.37	0.44	0.14	9.2	7.6	27.7	31.0	0.19
	547	266	0.66	3.10	0.79	0.18	0.37	0.40	0.17	9.6	6.5	30.3	29.1	0.48
	548	208	0.90	2.76	0.79	0.20	0.38	0.45	0.17	8.9	6.0	28.0	27.0	0.26
	Mean	249	0.76	2.91	0.77	0.20	0.35	0.43	0.18	9.6	6.6	29.0	29.5	0.26

Appendix 41

Individual body weights of foster mother rats that reared pups treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Animal number	Days of age					(g)
	4	10	16	21	Gain 4-21	
601	297	313	327	317	20	
602	277	298	312	300	23	
603	354	359	356	340	-14	
604	340	349	367	347	7	
605	314	328	345	326	12	
606	319	327	353	336	17	
607	293	315	329	311	18	
608	287	305	302	309	22	
609	321	338	352	335	14	
610	325	347	367	335	10	
611	327	340	348	344	17	
612	323	350	359	344	21	
Mean	315	331	343	329	14	

Appendix 42 Individual food consumption of foster mother rats that reared pups treated orally with 2,4-dinitrophenol during 18 days from 4 days of age to weaning

Animal number	Days of age			(g)
	7	13	19	
601	51	68	73	
602	52	78	78	
603	56	73	91	
604	54	72	79	
605	57	81	75	
606	56	79	89	
607	49	67	71	
608	44	62	76	
609	57	74	84	
610	49	87	75	
611	50	68	76	
612	50	72	69	
Mean	52	73	78	

Appendix 43 Historical baseline data of the Crj:CD(SD)IGS strain male rats on the hematological and biochemical parameters

Parameters	22 days of age		85 days of age	
	Mean	Normal range ^{a)}	Mean	Normal range ^{a)}
Hematological parameters				
Erythrocyte count ($10^4/\mu\text{L}$)	513(69)	443 ~ 583	849(103)	785 ~ 913
Hemoglobin concentration (g/dL)	10.2(69)	8.3 ~ 12.1	15.9(106)	14.6 ~ 17.2
Hematocrit value (%)	32.7(69)	27.7 ~ 37.8	45.3(106)	42.2 ~ 48.4
Mean corpuscular volume (pg)	64(69)	58 ~ 70	53(106)	50 ~ 56
Mean corpuscular hemoglobin (fL)	19.9(69)	17.6 ~ 22.2	18.7(106)	17.5 ~ 19.8
Mean corpuscular hemoglobin concentration (%)	31.2(69)	29.4 ~ 33.0	35.1(106)	33.7 ~ 36.5
Reticulocyte count (%)	223(69)	171 ~ 274	26(103)	16 ~ 36
Prothrombin time (sec)	13.6(56)	12.6 ~ 14.5	13.0(106)	12.2 ~ 13.9
Activated partialthromboplastin time (sec)	14.7(60)	12.8 ~ 16.5	18.2(106)	15.9 ~ 20.5
Total leukocyte count ($10^2/\mu\text{L}$)	24(69)	10 ~ 53*	77(104)	42 ~ 112
Platelet count ($10^4/\mu\text{L}$)	157(67)	127 ~ 187	127(106)	104 ~ 150
Biochemical parameters				
Lactate dehydrogenase (IU/L)*	482(53)	241 ~ 965*	345(59)	174 ~ 678*
Glutamic oxaloacetic transaminase (IU/L)	118(53)	91 ~ 144	78(60)	58 ~ 98
Glutamic pyruvic transaminase (IU/L)	32(53)	17 ~ 47	39(59)	23 ~ 54
Alkaline phosphatase (IU/L)*	978(53)	673 ~ 1282	479(60)	226 ~ 731
γ -Glutamyl transpeptidase (IU/L)*	0.85(48)	0.24 ~ 1.46	0.67(60)	0.16 ~ 1.19
Cholinesterase (IU/L)	90(33)	63 ~ 127	47(48)	22 ~ 73
Total protein (g/dL)	4.74(53)	4.18 ~ 5.30	6.32(56)	5.65 ~ 7.00
Albumin (g/dL)	2.96(53)	2.59 ~ 3.32	3.22(60)	2.73 ~ 3.71
A/G ratio	1.67(53)	1.32 ~ 2.02	1.05(60)	0.83 ~ 1.26
Total cholesterol (mg/dL)	82(53)	57 ~ 116*	73(60)	41 ~ 105
Triglyceride (mg/dL)*	40(53)	16 ~ 95*	71(60)	16 ~ 127
Phospholipid(mg/dL)	122(48)	93 ~ 160*	117(59)	69 ~ 164
Glucose (mg/dL)	113(53)	72 ~ 155	143(60)	101 ~ 184
Total bilirubin (mg/dL)	0.40(53)	0.30 ~ 0.49	0.29(58)	0.23 ~ 0.35
Urea nitrogen (mg/dL)*	12.3(53)	1.9 ~ 22.7	15.2(60)	10.3 ~ 20.1
Creatinine (mg/dL)	0.42(53)	0.29 ~ 0.55	0.58(59)	0.47 ~ 0.69
Calcium (mg/dL)	9.8(53)	9.0 ~ 10.6	10.0(53)	9.2 ~ 10.7
Inorganic phosphorus (mg/dL)	9.1(53)	8.0 ~ 10.1	7.1(56)	5.9 ~ 8.4
Sodium (mEq/L)	143(46)	135 ~ 150*	144(60)	138 ~ 149
Potassium (mEq/L)	6.80(52)	5.42 ~ 8.19	4.83(60)	4.10 ~ 5.56
Chloride (mEq/L)	106(49)	101 ~ 112	104(60)	99 ~ 109

a) : (mean-2S.D.) ~ (mean+2S.D.)

() : Number of animals

* : Calculated from log-transformed data

Appendix 44 Historical baseline data of the Crj:CD(SD)IGS strain female rats on the hematological and biochemical parameters

Parameters	22 days of age		85 days of age	
	Mean	Normal range ^{a)}	Mean	Normal range ^{a)}
Hematological parameters				
Erythrocyte count ($10^4/\mu\text{L}$)	532(65)	455 ~ 608	806(102)	760 ~ 852
Hemoglobin concentration (g/dL)	10.6(66)	8.6 ~ 12.7	15.3(104)	14.2 ~ 14.4
Hematocrit value (%)	33.7(66)	28.2 ~ 39.3	43.4(104)	40.8 ~ 46.0
Mean corpuscular volume (pg)	63(66)	57 ~ 69	54(105)	51 ~ 56
Mean corpuscular hemoglobin (fL)	19.9(66)	17.7 ~ 22.1	19.0(106)	17.7 ~ 20.3
Mean corpuscular hemoglobin concentration (%)	31.5(64)	30.2 ~ 32.8	35.3(106)	34.0 ~ 36.6
Reticulocyte count (%)	207(66)	151 ~ 262	22(104)	12 ~ 33
Prothrombin time (sec)	13.4(54)	12.3 ~ 14.5	13.4(102)	12.2 ~ 14.7
Activated partialthromboplastin time (sec)	14.1(60)	12.0 ~ 16.2	15.7(98)	14.1 ~ 18.0
Total leukocyte count ($10^2/\mu\text{L}$)	24(66)	13 ~ 47*	45(104)	19 ~ 72
Platelet count ($10^4/\mu\text{L}$)	153(66)	112 ~ 195	131(105)	101 ~ 161
Biochemical parameters				
Lactate dehydrogenase (IU/L)*	471(53)	236 ~ 938*	346(55)	190 ~ 627*
Glutamic oxaloacetic transaminase (IU/L)	118(53)	94 ~ 148*	76(57)	56 ~ 104*
Glutamic pyruvic transaminase (IU/L)	27(53)	15 ~ 46*	33(55)	22 ~ 47*
Alkaline phosphatase (IU/L)*	958(53)	661 ~ 1388*	335(58)	164 ~ 507
γ -Glutamyl transpeptidase (IU/L)*	0.93(48)	0.36 ~ 1.50	1.63(58)	0.63 ~ 2.64
Cholinesterase (IU/L)	89(32)	67 ~ 118	441(58)	148 ~ 734
Total protein (g/dL)	4.87(53)	4.39 ~ 5.36	6.40(58)	5.78 ~ 7.02
Albumin (g/dL)	3.08(53)	2.72 ~ 3.43	3.57(58)	3.15 ~ 3.98
A/G ratio	1.73(53)	1.36 ~ 2.09	1.25(58)	1.00 ~ 1.50
Total cholesterol (mg/dL)	86(53)	47 ~ 125	85(58)	58 ~ 111
Triglyceride (mg/dL)*	38(53)	15 ~ 95*	24(58)	10 ~ 56*
Phospholipid(mg/dL)	120(48)	79 ~ 154	141(58)	108 ~ 173
Glucose (mg/dL)	117(53)	79 ~ 154	134(58)	108 ~ 160
Total bilirubin (mg/dL)	0.38(53)	0.30 ~ 0.46	0.29(58)	0.23 ~ 0.35
Urea nitrogen (mg/dL)*	13.4(53)	4.1 ~ 22.8	15.0(57)	10.5 ~ 20.3
Creatinine (mg/dL)	0.41(52)	0.29 ~ 0.53	0.61(55)	0.52 ~ 0.70
Calcium (mg/dL)	10.0(53)	9.4 ~ 10.6	10.0(58)	9.3 ~ 10.7
Inorganic phosphorus (mg/dL)	9.5(53)	8.4 ~ 10.6	6.7(58)	5.3 ~ 8.1
Sodium (mEq/L)	141(47)	136 ~ 147	144(58)	141 ~ 147
Potassium (mEq/L)	6.98(52)	5.67 ~ 8.29	4.61(58)	4.04 ~ 5.19
Chloride (mEq/L)	106(52)	99 ~ 112	104(58)	101 ~ 107

a) : (mean-2S.D.) ~ (mean+2S.D.)

() : Number of animals

* : Calculated from log-transformed data