

試 験 報 告 書

2,3-ジブロモコハク酸のラットを用いた経口投与による
28日間の反復投与毒性試験

(試験番号：2 L 3 7 3)

株式会社三菱化成安全科学研究所

表 題 : 2,3-ジブロモコハク酸のラットを用いた経口投与による28日間の反復投与毒性試験（試験番号：2 L 3 7 3）

試験目的 : 2,3-ジブロモコハク酸をラットに28日間毎日反復投与し、現れる生体の機能および形態の変化を観察し、その毒性を明らかにする。

目 次

	頁
1 要約	1
2 材料と方法	
2.1 被験物質	2
2.2 試験動物	2
2.3 動物飼育	2
2.4 投与	3
2.5 投与液の調製	3
2.6 回復期間	4
2.7 群構成	4
2.8 一般状態観察	4
2.9 体重	4
2.10 摂餌量	4
2.11 血液学的検査	5
2.12 血液生化学的検査	5
2.13 尿検査	6
2.14 病理学的検査	6
2.15 統計学的解析	7
3 結果	
3.1 死亡動物	8
3.2 一般状態	8
3.3 体重	8
3.4 摂餌量	8
3.5 血液学的検査	8
3.6 血液生化学的検査	8
3.7 尿検査	9

	頁
3.8 器官重量	9
3.9 病理解剖学的検査	9
3.10 病理組織学的検査	9
4 考察および結論	10

図・群別表

FIGURE 1	体重	1
TABLE 1	一般状態	3
TABLE 2	体重	5
TABLE 3	摂餌量	7
TABLE 4, 5	血液学的検査	9
TABLE 6	血液生化学的検査	17
TABLE 7	尿検査	25
TABLE 8	器官重量	27
TABLE 9	器官重量対体重比	31
TABLE 10	病理解剖所見総発現頻度	35
TABLE 11	病理組織所見総発現頻度	36

1 要 約

- (1) 2,3-ジブロモコハク酸を雌雄のSD系ラットに28日間反復投与した。対照群および高用量群については14日間の回復期間を設けた。
- (2) 被験物質を0.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与用量は20、140および1000mg/kgの3用量とし、対照群には溶媒のみを投与した。
- (3) 一般状態観察において、高用量群で雌雄ともに流涎が認められたが、投与期間中1～2回と極低頻度であり、毒性学的意義はないと考えられた。
- (4) 体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および病理学的検査において、雌雄とも被験物質に起因すると考えられる変化は認められなかった。
- (5) 以上の結果より、本試験条件下における2,3-ジブロモコハク酸の無影響量は、雌雄ともに1000mg/kg と考えられる。

2 材料と方法

2.1 被験物質

より入手した2,3-ジブロモコハク酸（ロット番号： 純度 :99.8%）を使用した。被験物質は下記の構造を有する白色の粉末である。本ロットについては投与開始前および投与終了後に分析し、安定であることが確認された。なお、本報告書の群別表および個体別表では被験物質名をD B Sと略して表記している。

化学名：2,3-dibromosuccinic acid

構造式： $[-CH(Br)COOH]_2$

分子量：275.88

2.2 試験動物

日本チャールス・リバー株式会社より 1992 年11月4日に入手したSD系（Crj:CD）ラット（SPF）の雌雄各36匹を使用した。

動物入荷後9日間馴化し、健康状態が良好なことを確認した後、5週齢で投与を開始した。投与開始前に動物を体重別層化無作為抽出法により群分けした後、イヤープランジを用いて群および個体を識別した。

投与開始時の体重範囲は、雄が171～199g、雌が136～169gであった。

2.3 動物飼育

2.3.1 飼育管理

馴化・検疫期間を含めた全飼育期間中、温度20～25℃、湿度40～70%R.H.、換気約12回／時、照明12時間／日（7時点灯、19時消灯）に自動調節された飼育室を使用した。実験動物用床敷（ベータチップ：日本チャールス・リバー株式会社）を敷いたポリカーボネート製ケージ（265W×426D×200Hmm：トキワ科学器械株式会社）に1ケージ当り2匹（同性）で収容し、スチール製架台（4段）上で飼育した。ステンレス製の固型飼料用給餌器（トキワ科学器械株式会社）およびポリカーボネート製の給水瓶（700 ml：トキワ科学器械株式会社）を用いた。

ケージ（含床敷）、給餌器および給水瓶は、週 1 回の頻度でオートクレーブ滅菌したものと交換した。

2.3.2 飼料

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

2.3.3 飲水

5 μ m のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由摂取させた。飲水は週 1 回の頻度で交換した。なお、水道法に準拠した水質検査を定期的に行い、厚生省令56の別表に定める基準の範囲内であることを確認した。

2.4 投与

2.4.1 投与用量および設定理由

被験物質を100、300、および 1000mg/kgの各用量でSD系ラットに7日間反復経口投与した結果、何れの用量においても明瞭な毒性兆候は認められなかった。この結果を基に高用量は 1000mg/kgを設定し、以下公比約 7 で中用量を140mg/kg、低用量を20mg/kgと設定した。この他に溶媒(0.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液)のみを投与する対照群を設けた。

2.4.2 投与期間

28日間、毎日 1 回、午前中に投与した。なお投与後の日数については、投与開始日を投与後 0 日およびその週を投与後 0 週と起算した。

2.4.3 投与方法

胃ゾンデを装着した注射筒を用いて強制経口投与した。

2.4.4 投与液量

体重100gあたり1.0mlとし、至近測定日の体重を基に算出した。

2.5 投与液の調製

乳鉢を用いて被験物質と0.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム水溶液を混和し、所定の濃度に調製した。投与液の調製は1週間に1度実施し、投与直前まで冷暗所で保存した。なお、投与液については本研究所において分析し、冷暗所保存下で調製後9日間安

定であることを確認した。

2.6 回復期間

投与終了後、対照群および高用量群に14日間の回復期間を設けた。

2.7 群構成

試験における群構成を以下に示す。

群 名	用 量 (mg/kg)	動物数 (匹)			
		28日後解剖 ¹⁾		回復後解剖 ²⁾	
		雄	雌	雄	雌
対照群	0	6	6	6	6
低用量群	20	6	6		
中用量群	140	6	6		
高用量群	1000	6	6	6	6
計		24	24	12	12

1) 最終投与日の翌日に解剖した。2) 14日間の回復期間終了後に解剖した。

2.8 一般状態観察

全例について生死および外観・行動等について毎日観察を行った。更に、毎週1回、触診を含む詳しい観察を行った。

2.9 体重

全例について投与開始日およびその後毎週1回測定した。測定には電子上皿天秤 (BB-5000: 株式会社島津製作所) を使用した。

2.10 摂餌量

全ケージについて投与開始日およびその後毎週1回風袋込み重量を測定し、各期間毎の1匹あたりの1日の平均摂餌量を算出した。測定には前記天秤を使用した。

2.11 血液学的検査

各計画殺時の全動物について、チオペンタールナトリウム（ラボナール：田辺製薬株式会社）の腹腔内投与による麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。凝固阻止剤として、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間測定用には3.13%クエン酸ナトリウム水溶液を、それ以外の項目の測定にはEDTA-2Kを用いた。

項 目	測 定 / 算 出 法
(1) 赤血球数	シースフローDCインピーダンス検出法
(2) 白血球数	RF/DC インピーダンス検出法
(3) 血小板数	シースフローDCインピーダンス検出法
(4) ヘモグロビン濃度	SLS ヘモグロビン法
(5) ヘマトクリット値	赤血球パルス波高検出法
(6) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
(7) 網状赤血球数	アルゴンレーザーを用いたフローサイトメリー法
(8) プロトロンビン時間(PT)	Quick 一段法
(9) 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	活性化セファロプラスチン法
(10) 平均赤血球容積(MCV)	(1)、(5)より算出
(11) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1)、(4)より算出
(12) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(4)、(5)より算出

測定機器

- (1)～(5)：多項目自動血球分析装置(NE-4500：東亜医用電子株式会社)
- (6)：血液細胞自動分析装置(MICROX HEG-70A：株式会社立石電機)
- (7)：自動網赤血球測定装置(R-2000：東亜医用電子株式会社)
- (8)、(9)：血液凝固自動測定装置(KC-10A：アメルング社)

2.12 血液生化学的検査

血液学的検査に用いた残りの血液を室温で約30分間放置した後、3,000rpm、10分間遠心分離し、得られた非絶食下の血清を用いて以下の項目について測定した。

なお、クロライドについては試験計画書に従いイオン選択電極法により測定したところ高用量群が異常な高値を示した。これは被験物質に含まれるBrが選択電極法によるClイオンの測定値に誤差を与えたものと考えられたため、本項目については影響を受ける可能性の少ない電量滴定法により測定した値を採用した。

項 目	測 定 / 算 出 法
(1) 総蛋白	Biuret法
(2) アルブミン	BCG法
(3) A/G比	(1)および(2)より算出
(4) グルコース	酵素-UV法(GK-G6PDH法)
(5) トリグリセライド	酵素法(LPL-GK-G3PO-POD法)
(6) 総コレステロール	酵素法(CES-CO-POD法)
(7) 尿素窒素	酵素-UV法(Urease-GLDH法)
(8) クレアチニン	Jaffe法
(9) カルシウム	O-CPC法
(10) 無機リン	UV法
(11) GOT (AST)	UV-Rate法(SSCC改良法)
(12) GPT (ALT)	UV-Rate法(SSCC改良法)
(13) γ -GTP	γ -グルタミル・p-ニトロアニリド基質法(SSCC改良法)
(14) ALP	p-ニトロフェニル酒酸基質法(GSCC改良法)
(15) ナトリウム	イオン選択電極法
(16) カリウム	イオン選択電極法
(17) クロライド	電量滴定法

測定機器

- (1)～(16)：自動分析装置（日立 736-10 形：株式会社日立製作所）
 (17)：クロライドメーター(Model 925：コーニングメディカル株式会社)

2.13 尿検査

投与終了時解剖の2日前に全生存動物の新鮮尿を採取し、以下の(1)～(7)の項目について検査した。検査の結果、被験物質によると考えられる毒性変化は認められなかった。回復動物については実施しなかった。

項 目	測 定 法
(1) pH	試験紙法 (N-マルチスティックスSG (株)マイルス・三共)
(2) 潜血	
(3) 蛋白	
(4) 糖	
(5) ケトン体	
(6) ビリルビン	
(7) ウロビリノーゲン	

測定機器

- (1)～(7)：尿分析器（クリニテック10：株式会社マイルス・三共）

2.14 病理学的検査

2.14.1 病理解剖学的検査

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

2.14.2 器官重量

各計画殺時の全動物について以下の器官の重量を測定した。測定には電子上皿天

秤（ED-H60：株式会社島津製作所）を用いた。更に、解剖日の体重を基に対体重比についても算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣

2.14.3 病理組織学的検査

各計画殺時の全動物について以下の器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリ
ン液にて固定後保存した。ただし、眼球およびハーダー腺は Davidson の溶液 にて
固定した。

脳、下垂体、眼球（付属腺を含む）、肺、胃、甲状腺（上皮小体を
含む）、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣または卵巣、
骨髓（大腿骨）

採取した器官のうち、投与終了時解剖動物の雌雄の対照および高用量群の心臓、
肝臓、腎臓、副腎および脾臓を対象に、常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色
標本を作製し鏡検した。

検査の結果、高用量群において被験物質に起因した変化は認められなかったため、
中および低用量群ならびに回復期間終了時解剖動物については検査しなかった。

2.15 統計学的解析

計量的データについては、Bartlett法による等分散の検定を行った。この結果分
散が等しい場合は一元配置分散分析を行い、群間に有意な差が認められた場合はDu
nnett法（各群の例数が等しい場合）またはScheffe法（各群の例数に差がある場合）
により平均値の比較を行った。また、分散が等しくない場合にはKruskal-Wallisの
H検定を行い、群間に有意な差が認められた場合はDunnett型（各群の例数が等しい
場合）あるいはScheffe型（各群の例数に差がある場合）の順位和検定を行った。尿
の定性検査で得られたデータについては、Armitageの χ^2 検定を用いた。

3 結果

3.1 死亡動物

雌雄とも死亡は認められなかった。

3.2 一般状態

雌雄の高用量群で軽度の流涎が認められたが、投与期間後半に1～2回観察されたのみであった。

3.3 体重

各被験物質投与群とも対照群と同様な推移を示した。

3.4 摂餌量

投与開始後14日および21日に雌の高用量群で摂餌量の増加、回復期間終了時に減少が認められた。

雌の低用量群において投与開始後14日および21日に増加、また雄の低用量群で26日に減少が認められたが、これらは用量依存性がないため、被験物質とは関連のない偶発的変化と判断した。

3.5 血液学的検査

投与期間終了時の検査において、高用量群の雄でリンパ球の増加、雌でヘモグロビン濃度の増加、リンパ球の減少および単球の増加が認められたが、いずれも軽微な変化であるため、生理的変動範囲内の変化と判断した。

回復期間終了時の検査において、高用量群の雄で平均赤血球容積の増加、雌でAPTTの短縮が認められたが、いずれの変化も投与終了時の検査では認められていないことから、被験物質とは関連のない偶発的変化と判断した。

3.6 血液生化学的検査

投与終了時の検査では、雌の低用量群で尿素窒素の増加、A/G比の減少、高用量群でクロライドの減少、また回復期間終了時の検査では、雌の高用量群でクロライ

ドの増加が認められたが、これらはいずれも用量依存性がないか、あるいは軽微な変化であるため、生理的変動範囲内の偶発的变化と判断した。

3.7 尿検査

雄の低用量群でタンパクおよびケトン体の減少、糖の増加が認められたが、用量依存性のない軽微な変化であるため、被験物質とは関連のない偶発的变化と判断した。

3.8 器官重量

投与終了時の検査において、雌の高用量群で肝臓の対体重比の増加が認められたが、実重量では差は認められず、用量依存性も明瞭でないことから、被験物質投与とは関連のない偶発的变化と判断した。

その他、中用量群の雄で腎重量の増加が認められたが、用量依存性はなく、被験物質とは関連のない偶発的变化と判断した。

回復期間終了時の検査では、被験物質に起因する変化は認められなかった。

3.9 病理解剖学的検査

剖検の結果、被験物質に起因する変化は認められなかった。

偶発性変化として脾臓表層の偽膜形成、甲状腺の片側性の欠損と肥大および腹腔内結節が認められた。

3.10 病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果、被験物質に起因すると思われる変化は認められなかった。

偶発性変化として、肝臓の巣状壊死、小肉芽腫、単核細胞の浸潤、腎臓の尿細管上皮の好塩基性変化および脾臓の被膜表層部における結合組織の増生が認められた。

4 考察および結論

2,3-ジブロモコハク酸を20、140および1000mg/kgの用量で雌雄のSD系ラットに28日間回復経口投与し、現れる生体の機能および形態の変化を観察した。また、14日間の回復期間を設け、現れた変化の回復性を検討した。

高用量群において、雌雄ともに流涎が観察されたが、投与期間後半に1～2回散見された程度の極低頻度のものではあった。同群の投与液はpHが1～2の強酸性であること、また発現頻度は散発的で経時的な一定の傾向性もないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられる。

摂餌量において、雌の高用量群で軽微な変化が認められたが、投与期間中の増加であること、あるいは回復期間中のみ減少していること、さらに他の検査でこれに関与と思われる変化は認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられる。

その他、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査および病理学的検査のいずれの検査においても、被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下における2,3-ジブロモコハク酸の無影響量は雌雄ともに1000mg/kgと考えられる。

図・群別表

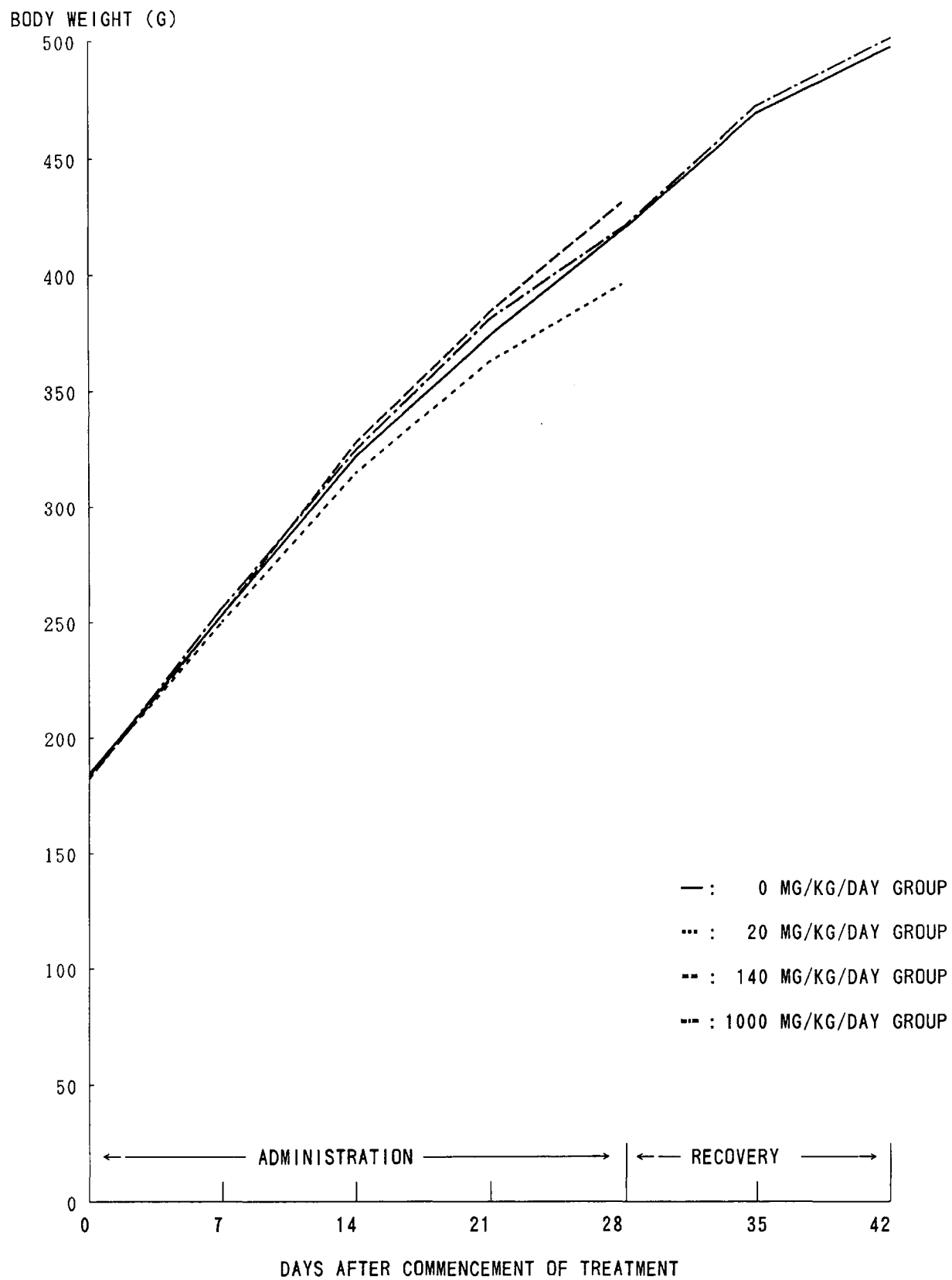


FIG. 1 - M BODY WEIGHT CHANGES IN RATS TREATED ORALLY WITH DBS FOR 28 DAYS.
[MALE]

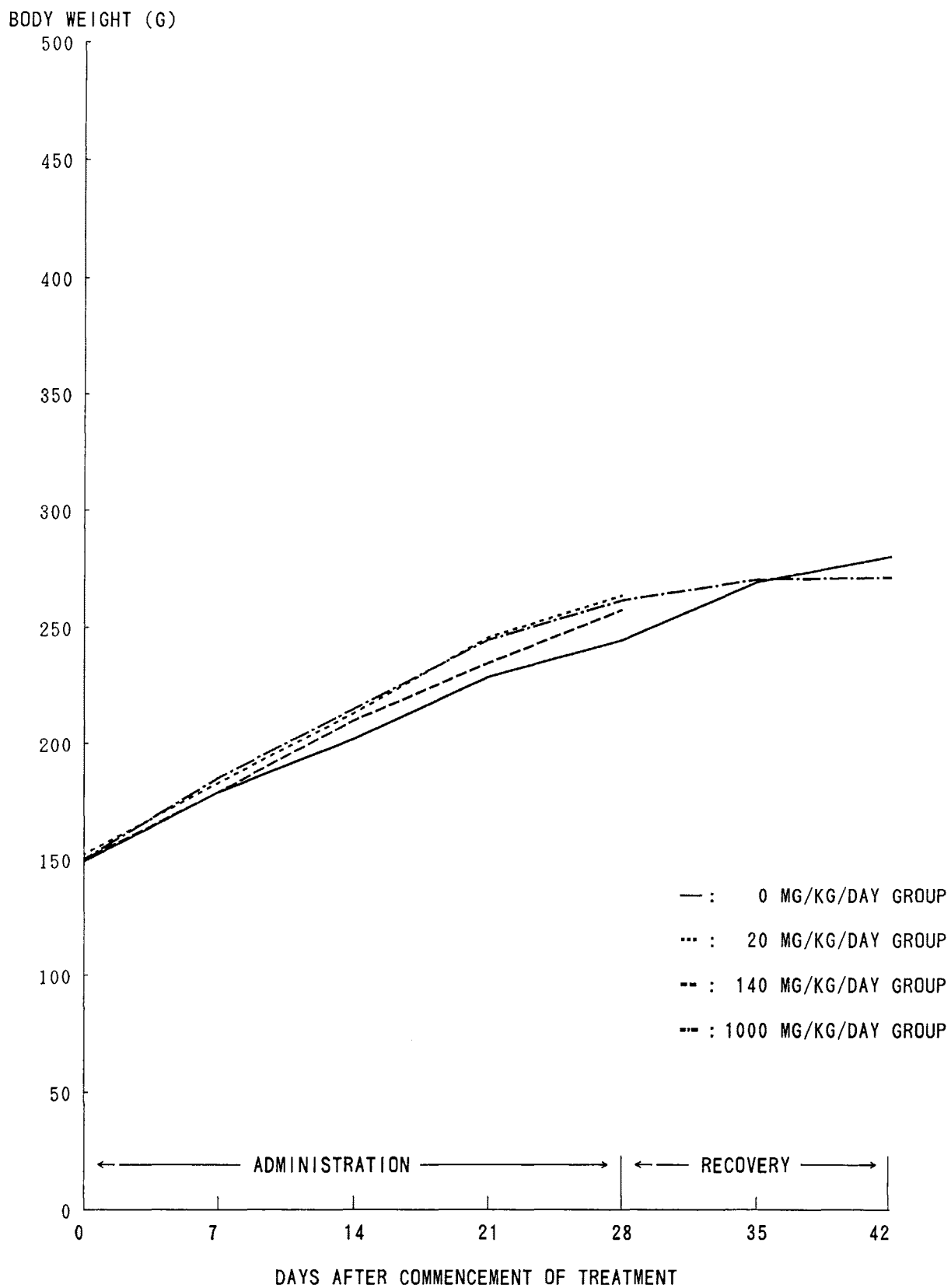


FIG. 1 - F BODY WEIGHT CHANGES IN RATS TREATED ORALLY WITH DBS FOR 28 DAYS.
[FEMALE]

TABLE 1 -M -1

STUDY NO. 2L373CE0

TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : DBS
 SEX : MALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																	
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
0	12	NO FINDINGS	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
20	6	NO FINDINGS	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
140	6	NO FINDINGS	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
1000	12	SALIVATION(+)	---	---	---	---	---	---	---	---	1	1	---	1	---	2	4	1	1	---

--: NO SIGNS WERE OBSERVED, +: SLIGHT.

TABLE 1 -F -1

STUDY NO. 2L373CEO

TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
 TEST ARTICLES : DBS
 SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																							
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42		
0	12	NO FINDINGS	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
20	6	NO FINDINGS	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
140	6	NO FINDINGS	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
1000	12	SALIVATION(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	3	—	1	—	—		

— : NO SIGNS WERE OBSERVED, +: SLIGHT.

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

STUDY NO. 2L373CE0

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	14	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	184.	253.	321.	373.	418.	468.	496.
	S.D.	8.7	10.2	13.6	16.2	21.8	27.8	34.5
	N	12	12	12	12	12	6	6
20	MEAN	183.	250.	314.	362.	395.		
	S.D.	9.7	13.0	14.8	15.3	20.7		
	N	6	6	6	6	6		
140	MEAN	182.	253.	327.	383.	430.		
	S.D.	5.6	9.0	9.7	9.8	16.5		
	N	6	6	6	6	6		
1000	MEAN	183.	256.	324.	380.	419.	471.	500.
	S.D.	7.4	11.2	15.4	24.2	30.7	30.7	33.2
	N	12	12	12	12	12	6	6

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

STUDY NO. 2L373CE0

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	14	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	149.	179.	202.	229.	245.	270.	281.
	S.D.	9.8	10.8	14.2	12.0	17.2	24.5	26.7
	N	12	12	12	12	12	6	6
20	MEAN	152.	183.	213.	246.	264.		
	S.D.	7.4	11.0	8.2	8.5	14.7		
	N	6	6	6	6	6		
140	MEAN	150.	179.	210.	235.	258.		
	S.D.	10.4	12.9	20.8	25.3	30.6		
	N	6	6	6	6	6		
1000	MEAN	150.	185.	215.	245.	262.	271.	272.
	S.D.	8.5	10.2	12.5	19.9	18.4	29.6	29.7
	N	12	12	12	12	12	6	6

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

STUDY NO. 2L373CE0

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
		7	14	21	26	35/ 7	42/14
0	MEAN	23.6	26.2	28.4	28.9	31.3	29.5
	S.D.	0.50	0.62	1.08	1.29	0.76	3.60
	N	6	6	6	6	3	3
20	MEAN	23.0	26.1	27.3	26.2 [*]		
	S.D.	1.90	1.84	1.70	1.63		
	N	3	3	3	3		
140	MEAN	23.6	27.9	29.7	29.6		
	S.D.	1.17	1.78	1.53	1.07		
	N	3	3	3	3		
1000	MEAN	24.0	26.9	28.5	27.7	29.3	29.4
	S.D.	0.57	0.96	1.07	0.76	1.51	1.60
	N	6	6	6	6	3	3

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

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

STUDY NO. 2L373CE0

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
		7	14	21	26	35/ 7	42/14
0	MEAN	16.3	16.6	18.7	19.0	21.9	21.9
	S.D.	0.70	0.93	1.11	1.55	2.25	1.63
	N	6	6	6	6	3	3
20	MEAN	17.0	18.8 ^{**}	21.3 [*]	21.5		
	S.D.	1.08	0.40	0.82	1.11		
	N	3	3	3	3		
140	MEAN	16.4	17.8	19.4	19.7		
	S.D.	0.45	0.81	0.70	1.04		
	N	3	3	3	3		
1000	MEAN	17.4	18.8 ^{**}	20.9 [*]	20.5	18.7	17.8 ^{**}
	S.D.	0.66	0.71	0.92	1.64	0.65	1.01
	N	6	6	6	6	3	3

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

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

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μm^3)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	705.	42.4	14.9	33.	60.2	21.1	35.0	102.1	12.8	16.6
	S.D.	16.0	1.18	0.31	2.2	0.97	0.41	0.38	12.53	0.22	1.36
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	717.	43.7	15.3	33.	61.1	21.3	34.9	105.7	12.7	15.9
	S.D.	45.1	1.80	0.59	1.9	2.55	0.96	0.18	8.55	0.26	1.14
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	711.	42.8	15.0	33.	60.3	21.2	35.1	97.4	12.7	16.8
	S.D.	44.0	1.06	0.31	5.1	3.11	1.28	0.40	9.56	0.12	0.74
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	731.	43.9	15.3	31.	60.1	21.0	34.9	96.3	12.9	15.8
	S.D.	15.3	0.98	0.43	3.6	2.03	0.65	0.54	10.54	0.23	1.39
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 2L373CEO

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μm^3)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	723.	41.3	14.8	25.	57.2	20.6	35.9	89.3	12.8	15.5
	S.D.	23.9	0.90	0.39	5.2	1.64	0.63	0.17	10.06	0.12	1.74
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	699.	41.5	14.8	30.	59.4	21.1	35.5	86.9	13.0	15.6
	S.D.	26.9	1.59	0.56	3.6	1.54	0.40	0.27	12.37	0.25	0.51
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	697.	40.9	14.6	27.	58.7	20.9	35.7	87.8	13.2	14.8
	S.D.	25.9	1.32	0.48	5.5	1.05	0.27	0.22	6.72	0.33	1.78
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	733.	43.4	15.6*	23.	59.3	21.3	35.8	93.0	13.0	15.7
	S.D.	30.3	1.77	0.51	1.8	2.19	0.66	0.32	4.13	0.34	0.79
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μm^3)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	745.	41.9	15.0	36.	56.2	20.1	35.7	100.2	12.9	15.3
	S.D.	61.6	3.18	1.36	18.9	1.25	0.61	0.66	10.50	0.44	2.75
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	738.	43.0	15.4	27.	58.3*	20.8	35.7	94.8	12.6	14.6
	S.D.	19.3	1.12	0.42	2.9	1.41	0.59	0.25	8.72	0.33	2.33
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 2L373CEO

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μm^3)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	738.	41.3	14.8	29.	56.0	20.1	35.9	83.4	13.3	15.3
	S.D.	49.3	1.50	0.63	5.6	2.25	0.82	0.35	12.77	0.44	0.54
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	750.	42.3	15.3	24.	56.5	20.4	36.2	83.6	13.3	12.7*
	S.D.	43.7	1.86	0.64	3.3	1.76	0.58	0.29	12.11	0.51	2.27
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN	100.	85.	12.	0.	1.	\$	
	S.D.	24.5	5.3	6.4	0.4	1.0	0.0	2.
	N	6	6	6	6	6	6	1.3
20	MEAN	128.	89.	8.	0.	1.	0.	2.
	S.D.	31.7	2.3	1.6	0.4	1.2	0.0	1.2
	N	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	130.	90.	7.	1.	0.	0.	2.
	S.D.	32.1	3.4	2.7	1.2	0.4	0.0	1.0
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	125.	* 92.	7.	1.	0.	0.	1.
	S.D.	26.9	5.0	4.9	0.5	0.4	0.0	1.0
	N	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 2L373CEO

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN	105.	94.	4.	\$	1.	\$	2.
	S.D.	29.2	2.2	1.6	0.4	0.5	0.0	0.8
	N	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	104.	91.	5.	0.	1.	0.	2.
	S.D.	12.1	2.1	2.0	0.0	1.5	0.0	1.7
	N	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	104.	91.	6.	0.	1.	0.	3.
	S.D.	19.7	2.8	1.5	0.5	1.2	0.0	0.8
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	110.	88.*	7.	1.	0.	0.	*
	S.D.	22.6	5.4	3.3	0.5	0.5	0.0	1.8
	N	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 2L373CEO

DOSE LEVEL MG/KG	WBC COUNT		DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
	(x 10 ⁶ /L)		LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN	126.	89.	7.	0.	1.	\$	3.
	S.D.	14.1	4.4	2.8	0.5	1.2	0.0	2.5
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	139.	91.	5.	0.	0.	0.	4.
	S.D.	44.7	2.6	1.7	0.4	0.8	0.0	1.6
	N	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 2L373CEO

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN	91.	88.	7.	\$	1.	\$	4.
	S.D.	34.5	3.9	4.6	0.0	0.8	0.0	1.8
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	95.	90.	6.	0.	1.	0.	3.
	S.D.	30.8	4.4	3.5	0.8	1.1	0.0	1.0
	N	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 2L373CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	98.	31.	0.	565.	17.9	0.5	164.	62.	157.	6.47	3.77	1.40
	S.D.	19.7	6.0	0.0	114.7	2.71	0.00	11.7	9.0	51.8	0.326	0.133	0.065
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	87.	31.	0.	528.	17.8	0.5	155.	57.	111.	6.33	3.72	1.43
	S.D.	8.7	4.6	0.4	86.3	1.56	0.08	7.1	10.9	37.5	0.225	0.095	0.070
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	83.	31.	0.	491.	18.2	0.4	167.	67.	200.	6.49	3.84	1.45
	S.D.	12.3	3.8	0.0	67.0	1.21	0.05	6.5	9.4	66.1	0.231	0.096	0.096
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	81.	27.	0.	471.	15.4	0.5	152.	56.	166.	6.52	3.81	1.40
	S.D.	10.1	5.2	0.0	59.0	1.75	0.05	10.8	5.8	42.2	0.165	0.118	0.092
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.9	8.9	143.	4.5	103.
	S.D.	0.28	0.78	1.2	0.20	2.1
	N	6	6	6	6	6
20	MEAN	9.7	9.2	143.	4.5	104.
	S.D.	0.23	0.46	0.8	0.19	1.0
	N	6	6	6	6	6
140	MEAN	9.9	9.2	143.	4.5	103.
	S.D.	0.37	0.60	1.2	0.15	1.0
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.9	8.6	144.	4.3	103.
	S.D.	0.06	0.49	1.8	0.23	2.7
	N	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	83.	26.	0.	297.	16.3	0.5	148.	60.	68.	6.23	3.87	1.64
	S.D.	13.6	3.1	0.4	54.9	2.15	0.00	9.8	8.9	34.7	0.245	0.165	0.049
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	83.	24.	0.	388.	20.6*	0.5	154.	64.	48.	6.47	3.87	1.49*
	S.D.	13.6	4.1	0.5	110.4	3.02	0.04	7.1	10.9	26.2	0.366	0.160	0.093
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	72.	26.	1.	328.	17.7	0.5	145.	62.	52.	6.29	3.86	1.60
	S.D.	10.9	7.7	0.5	71.1	1.94	0.05	5.2	12.1	15.1	0.271	0.128	0.091
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	70.	25.	1.	323.	17.5	0.5	149.	59.	76.	6.63	4.06	1.58
	S.D.	9.3	4.7	0.5	96.1	2.06	0.06	11.4	8.2	41.2	0.290	0.200	0.090
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.5	8.1	143.	4.3	107.
	S.D.	0.19	0.65	0.8	0.22	1.5
	N	6	6	6	6	6
20	MEAN	9.7	8.4	143.	4.1	105.
	S.D.	0.26	0.87	1.4	0.17	2.4
	N	6	6	6	6	6
140	MEAN	9.6	8.1	143.	4.2	106.
	S.D.	0.27	0.41	1.6	0.35	2.2
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.7	8.5	142.	4.0	103.*
	S.D.	0.20	0.31	1.5	0.08	1.7
	N	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 2L373CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT	GPT	γ -GTP	ALP	UREA NITROGEN	CREATININ	GLUCOSE	TOTAL CHOL.	TRI- GLYCERIDE	TOTAL PROTEIN	ALBUMIN	A/G RATIO
		(IU/L)	(IU/L)	(IU/L)	(IU/L)	(MG/DL)	(MG/DL)	(MG/DL)	(MG/DL)	(MG/DL)	(G/DL)	(G/DL)	
0	MEAN	86.	31.	\$	454.	18.1	0.5	158.	67.	189.	6.61	3.80	1.37
	S.D.	11.5	3.3	0.0	110.5	3.56	0.04	18.4	8.0	55.4	0.500	0.197	0.164
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	85.	27.	0.	358.	16.3	0.5	173.	66.	137.	6.74	3.83	1.32
	S.D.	14.3	2.4	0.0	34.4	1.12	0.04	9.7	12.0	48.8	0.256	0.081	0.058
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$ / STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.8	8.4	142.	4.6	103.
	S.D.	0.33	0.45	0.6	0.29	1.4
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.7	8.2	143.	4.5	103.
	S.D.	0.51	0.32	0.5	0.16	0.8
	N	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 2L373CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	80.	30.	0.	277.	19.7	0.6	166.	70.	63.	6.57	3.94	1.50
	S.D.	10.9	4.6	0.0	51.9	1.82	0.05	23.1	15.9	22.5	0.341	0.224	0.092
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	74.	25.	0.	220.	17.2	0.6	164.	67.	52.	6.60	3.90	1.45
	S.D.	10.7	7.7	0.4	53.4	2.51	0.08	13.1	11.1	27.8	0.340	0.160	0.074
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 2L373CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.6	8.0	142.	4.1	105.
	S.D.	0.12	0.32	1.0	0.41	0.8
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.3	7.1	143.	4.4	107.**
	S.D.	0.42	1.08	0.9	0.93	1.2
	N	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH				PROTEIN (MG/DL)					GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)					BILIRUBIN				OCCULT BLOOD				UROBILINOGEN (EU/DL)						
		7	7.5	8	8.5	-	TR	30	100	≥300	-	0.1	0.25	0.5	≥1	-	5	15	40	≥80	-	1+	2+	3+	-	TR	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8
0	12	0	2	8	2	0	0	10	2	0	12	0	0	0	0	0	8	4	0	0	12	0	0	0	10	0	0	2	0	7	5	0	0	0
20	6	0	1	3	2	1	1	4	0	*	4	2	0	0	*	3	2	1	0	*	6	0	0	\$	5	0	1	0	0	3	3	0	0	0
140	6	0	1	3	2	0	0	5	1	0	6	0	0	0	\$	0	3	3	0	0	5	1	0	0	4	1	1	0	0	2	4	0	0	0
1000	12	3	2	6	1	0	3	4	5	0	10	2	0	0	0	2	6	4	0	0	12	0	0	\$	10	1	1	0	0	5	7	0	0	0

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

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

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH						PROTEIN (MG/DL)					GLUCOSE (G/DL)					KETONES (MG/DL)					BILIRUBIN				OCCULT BLOOD					UROBILINOGEN (EU/DL)				
		6.5	7	7.5	8	8.5	9	-	TR	30	100	≥300	-	0.1	0.25	0.5	≥1	-	5	15	40	≥80	-	1+	2+	3+	-	TR	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8
0	12	1	1	1	1	6	2	3	6	3	0	0	10	2	0	0	0	8	3	1	0	0	11	1	0	0	11	0	1	0	0	8	4	0	0	0
20	6	0	0	1	3	2	0	2	1	3	0	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0
140	6	0	0	1	2	3	0	1	3	1	1	0	5	1	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0
1000	12	0	0	3	5	4	0	6	4	1	1	0	11	1	0	0	0	8	4	0	0	0	11	1	0	0	11	1	0	0	0	9	3	0	0	0

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

TABLE 8 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DBS
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	TESTES (G)
0	MEAN	411.	2.06	17.03	3.06	63.5	3.09
	S.D.	19.7	0.041	1.445	0.225	11.14	0.257
	N	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	395.	2.02	16.20	3.03	59.2	3.09
	S.D.	19.9	0.078	1.569	0.205	5.26	0.089
	N	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	430.	2.07	18.71	3.38*	66.0	3.24
	S.D.	16.4	0.079	2.038	0.148	8.30	0.053
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	407.	2.04	17.92	3.14	64.4	3.05
	S.D.	33.5	0.110	1.795	0.177	7.09	0.216
	N	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 8 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DBS
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	OVARIES (MG)
0	MEAN	246.	1.90	9.11	1.94	70.7	96.2
	S.D.	18.5	0.064	1.064	0.214	7.82	11.36
	N	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	263.	1.89	10.46	2.05	74.4	109.1
	S.D.	14.7	0.045	0.892	0.181	7.75	8.24
	N	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	257.	1.86	9.63	2.02	71.5	107.1
	S.D.	30.4	0.069	1.849	0.250	10.32	19.38
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	267.	1.89	10.88	2.18	75.4	107.0
	S.D.	15.7	0.062	1.012	0.177	6.98	19.82
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 8 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DBS
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 2L373CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	TESTES (G)
0	MEAN	496.	2.11	19.85	3.47	61.7	3.42
	S.D.	33.9	0.079	1.705	0.274	5.21	0.130
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	499.	2.11	20.15	3.61	67.2	3.20
	S.D.	32.6	0.099	3.121	0.241	12.73	0.231
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 8 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DBS
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	OVARIES (MG)
0	MEAN	281.	1.88	9.98	2.10	77.1	97.7
	S.D.	26.6	0.061	1.397	0.215	13.63	9.42
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	272.	1.89	9.22	2.02	74.0	107.8
	S.D.	29.7	0.050	1.056	0.202	4.39	17.44
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 9 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DBS
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	TESTES
0	MEAN	411.	0.50	4.13	0.75	15.4	0.75
	S.D.	19.7	0.015	0.163	0.030	2.00	0.055
	N	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	395.	0.51	4.09	0.77	15.0	0.78
	S.D.	19.9	0.017	0.248	0.045	1.87	0.038
	N	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	430.	0.48	4.35	0.79	15.3	0.76
	S.D.	16.4	0.026	0.331	0.037	1.74	0.034
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	407.	0.50	4.40	0.78	15.9	0.75
	S.D.	33.5	0.026	0.189	0.056	1.76	0.087
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 9 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DBS
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	246.	0.78	3.69	0.79	28.7	39.0
	S.D.	18.5	0.057	0.223	0.062	3.04	2.97
	N	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	263.	0.72	3.97	0.78	28.5	41.7
	S.D.	14.7	0.047	0.202	0.069	4.38	5.12
	N	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	257.	0.73	3.72	0.79	27.9	41.7
	S.D.	30.4	0.082	0.334	0.051	3.43	5.83
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	267.	0.71	4.06*	0.82	28.3	40.2
	S.D.	15.7	0.055	0.176	0.061	2.79	8.02
	N	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 9 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DBS
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	TESTES
0	MEAN	496.	0.42	4.00	0.70	12.4	0.69
	S.D.	33.9	0.037	0.286	0.041	0.66	0.052
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	499.	0.42	4.02	0.73	13.4	0.65
	S.D.	32.6	0.035	0.405	0.027	1.97	0.072
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 9 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DBS
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 2L373CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	281.	0.68	3.55	0.75	27.5	35.0
	S.D.	26.6	0.048	0.273	0.065	3.75	3.47
	N	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	272.	0.70	3.39	0.75	27.6	40.2
	S.D.	29.7	0.073	0.167	0.104	4.35	9.42
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 10
TOTAL INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : DBS

SYUDY NO. 2L373CEO

ORGAN	PERIOD	:	28 DAYS								RECOVERY			
	SEX	:	MALE				FEMALE				MALE		FEMALE	
	DOSE LEVEL(MG/KG)	:	0	20	140	1000	0	20	140	1000	0	1000	0	1000
FINDINGS	NO. ANIMALS	:	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Spleen														
Pseudomembrane on surface			1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thyroid glands														
Defect			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Enlargement			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Abdominal cavity														
Nodule			0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

TABLE 11
TOTAL INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : DBS

STUDY NO. 2L373CEO

ORGAN	PERIOD	:	28 DAYS								RECOVERY			
	SEX	:	MALE				FEMALE				MALE		FEMALE	
FINDINGS	DOSE LEVEL(MG/KG)	:	0	20	140	1000	0	20	140	1000	0	1000	0	1000
	NO. ANIMALS	:	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Liver														
Small granuloma			1	*	*	2	3	*	*	2	*	*	*	*
Focal necrosis			0	*	*	1	0	*	*	0	*	*	*	*
Infiltration of mononuclear cell			1	*	*	1	0	*	*	0	*	*	*	*
Kidneys														
Basophilic change of the tubular epithelium			3	*	*	4	2	*	*	2	*	*	*	*
Spleen														
Proliferation of connective tissue on capsule			1	*	*	0	0	*	*	0	*	*	*	*
Heart														
			ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*
Adrenals														
			ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*

* ; NOT EXAMINED.

ND ; NO ABNORMALITIES WERE DETECTED.