

厚生省生活衛生局 殿

試 験 報 告 書

N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide 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：1 L 4 0 7)

株式会社三菱化成安全科学研究所

目 次

	頁
1 要約	1
2 材料と方法	
2.1 被験物質	3
2.2 試験動物	3
2.3 動物飼育	3
2.4 投与	4
2.5 投与液の調製	5
2.6 回復期間	5
2.7 群構成	5
2.8 一般状態観察	5
2.9 体重	6
2.10 摂餌量	6
2.11 飲水量	6
2.12 血液学的検査	6
2.13 血液生化学的検査	7
2.14 尿検査	7
2.15 病理学的検査	8
2.16 統計学的解析	9
3 結果	
3.1 死亡動物	10
3.2 一般状態	10
3.3 体重	10
3.4 摂餌量	10
3.5 飲水量	10
3.6 血液学的検査	10

3.7	血液生化学的検査	11
3.8	尿検査	11
3.9	器官重量	11
3.10	病理解剖学的検査	11
3.11	病理組織学的検査	12
4	考察	13
5	参考文献	15

図および平均値表

FIGURE	1	体重	1
TABLE	1	一般状態	3
TABLE	2	体重	5
TABLE	3	摂餌量	7
TABLE	4	飲水量	9
TABLE	5, 6	血液学的検査	11
TABLE	7	血液生化学的検査	19
TABLE	8, 9, 10	尿検査	27
TABLE	11	器官重量	38
TABLE	12	器官重量対体重比	42
TABLE	13	病理解剖所見総発現頻度	46
TABLE	14	病理組織所見総発現頻度	47
TABLE	15	死亡動物の病理解剖所見および病理組織所見	49

1 要 約

- (1) N, N'-Dicyclohexylcarbodiimideを雌雄のSD系ラットに28日間反復投与した。対照群および高用量群については14日間の回復期間を設けた。
- (2) 被験物質をオリーブ油に溶解し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与用量は15、100および500mg/kgの3用量とし、対照群には溶媒のみを投与した。
- (3) 雌の高用量群において、投与後13日および投与休止後4日に各1例の死亡が認められた。病理組織学的検査の結果、グリソン鞘周囲肝細胞の壊死が認められ、死因は肝障害によるものと推察された。
- (4) 一般状態観察において、雌雄ともに高用量群で自発運動量減少および流涎が認められた。また死亡動物にはうずくまり、横たわり、歩行失調、つま先立ち歩行、間代性痙攣、呼吸緩徐およびあえぎが認められた。
- (5) 体重において、雌雄ともに高用量群で増加抑制が認められた。
- (6) 摂餌量の減少が雌雄ともに高用量群で投与後1週に認められた。
- (7) 飲水量の増加が雌雄ともに高用量群で認められた。
- (8) 血液学的検査において、高用量群の雄で平均赤血球血色素量の減少およびプロトロンビン時間の短縮、雌で血小板数の増加および活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。
- (9) 血液生化学的検査において、高用量群の雄でアルカリフォスファターゼの低下、雌雄でカリウムの増加が認められた。

- (10) 尿検査において、高用量群の雌雄で尿量の増加傾向が、雌でp Hの上昇が認められた。
- (11) 器官重量において、雌雄ともに高用量群で肝臓重量の増加が認められた。
- (12) 病理解剖学的検査において、雌雄ともに高用量群で十二指腸の拡張が認められた。
- (13) 病理組織学的検査において、雌雄ともに高用量群で肝臓のグリソン鞘周囲肝細胞の腫大および細胞質の好酸性化、また十二指腸粘膜の肥厚が認められた。
- (14) 投与中止により肝臓および十二指腸の器質変化は消失し、その他の変化についても消失あるいは回復傾向が認められた。
- (15) 以上の結果から、本試験条件下におけるN, N' -Dicyclohexylcarbodiimideの無影響量は雌雄とも100mg/kgと考えられる。

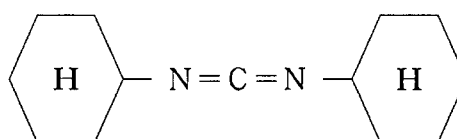
2 材料と方法

2.1 被験物質

より提供されたN,N'-Dicyclohexylcarbodiimide(Lot No. 純度99.7%、略称：DCC)を使用した。被験物質は下記の構造を有する白色の結晶塊である。なお、本ロットについては、投与開始前および投与終了後に被験物質供給者が分析し、安定であることが確認された。

化学名：N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide

構造式：



分子量：206.3

2.2 試験動物

日本チャールス・リバー株式会社より1991年10月2日に入手したSD系(Crj:CD)ラット(SPF)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、イヤープランチを用いて群および個体を識別した。投与開始時の体重範囲は、雄が170～197g、雌が137～158g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：トキワ科学器械株式会社）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（700ml: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125、250および500mg/kgの用量でSD系ラットに7日間反復経口投与した結果、500mg/kgで流涎、自発運動減少、体重増加抑制、肝臓重量増加等の毒性兆候が認められた。また、125および250mg/kgにおいても自発運動量減少等の毒性徴候が観察された。この結果を基に、本試験の高用量は500mg/kgを設定し、以下中用量を100mg/kg、低用量を15mg/kgと設定した。この他に溶媒（オリーブ油）のみを投与する対照群を設けた。

2.4.2 投与期間

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

2.4.3 投与方法

胃ゾンデを装着した注射筒を用いて強制経口投与した。

2.4.4 投与液量

体重100gあたり0.5ml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

被験物質にオリーブ油（日本薬局方）を加え、40℃以下で加温し所定の濃度に溶解調製した。調製は9日以内に1度実施し、投与直前まで冷暗所保存した。なお、投与液については当研究所において分析し、冷暗所下で調製後11日間は安定であることを確認した。分析結果を以下に示す。

安定性分析結果			
調製濃度 (mg/ml)	経過日数（日）		
	0	7	11
3.00	2.92	3.23	3.08
100.0	92.8	97.2	99.8

2.6 回復期間

投与終了後、対照群および高用量群に14日間の回復期間を設けた。

2.7 群構成

試験における群構成を下記に示す。

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	1 5	6	6		
中 用 量 群	1 0 0	6	6		
高 用 量 群	5 0 0	6	6	6	6 (4) ³⁾
計		24	24	12	12

1) 最終投与日の翌日に解剖した。 2) 14日間の回復終了後に解剖した。

3) 投与期間中および回復期間中に各1例が死亡したため4例となった。

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した。さらに、毎週1回、触診を含む詳しい観察を行った。

2.9 体重

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

2.10 摂餌量

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

2.11 飲水量

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

2.12 血液学的検査

各計画殺時の生存動物について、ペントバルビタールナトリウム（ネンブタール注射液：ダイナボット株式会社）の腹腔内投与による麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目について検査した。凝固阻止剤として、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間測定用には3.13%クエン酸ナトリウム水溶液を、それ以外の項目の測定にはEDTA-2Kを用いた。

項 目	測 定 / 算 出 法
(1) 赤血球数	レーザー光散乱法
(2) 白血球数	同 上
(3) 血小板数	同 上
(4) ヘモグロビン濃度	シアンメトヘモグロビン法
(5) ヘマトクリット値	ミクロヘマトクリット法
(6) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
(7) 網状赤血球数	New methylene blue染色後Wright染色した塗抹標本について測定
(8) プロトロンビン時間(PT)	Quick 一段法
(9) 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	活性化セファロプラスチン法
(10) 平均赤血球容積(MCV)	(1)、(5)より算出
(11) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1)、(4)より算出
(12) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(4)、(5)より算出

測定機器

- (1)～(4)：自動血液分析装置(ELT-8/ds:オルソインスツルメンツ社)
- (5)：ヘマトクリット用遠心機(MC-201：株式会社日立製作所)
- (6)、(7)：血液細胞自動分析装置(MICROX HEG-70A：株式会社立石電機)
- (8)、(9)：血液凝固計(KC-10：アメルング社)

2.13 血液生化学的検査

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

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

測定機器：自動分析装置（日立 736-10 型：株式会社日立製作所）

2.14 尿検査

投与期間終了前に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。飲水量の変化から尿量の増加が推察されたため、尿沈渣および16時間尿の(9)～(13)の項目について検査した。ただし尿沈渣については雌雄各群6例ずつ検査した。また回復期間終了前にも、投与期間終了前の検査で異常が認められなかった雌の尿沈渣を除き、同様の検査を実施した。

項 目	測 定 法
(1) pH	試験紙法 (N-マルチスティックスSG (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	
(8) 尿沈渣	鏡検法(Sternheimer-Malbin染色)
(9) 尿量	メスシリンダーで測定
(10) ナトリウム	炎光光度法
(11) カリウム	炎光光度法
(12) クロライド	電量滴定法
(13) 比重	屈折法

測定機器

- (1)～(7)：尿分析器（クリニテック10：株式会社マイルス・三共）
- (10)、(11)：全自動蛍光光度計（FLAME-30C/AD-3型：株式会社日本分光メディカル）
- (12)：クロライドメーター（Model 925：コーニングメディカル株式会社）
- (13)：尿比重計（ユリコンーS：株式会社アタゴ）

2.15 病理学的検査

2.15.1 病理解剖学的検査

各計画殺時の生存動物について採血後、腹大動脈を切断して放血し、致死させ剖検を行った。死亡動物は発見次第速やかに剖検した。

2.15.2 器官重量

各計画殺時の生存動物について以下の器官の重量を測定した。測定には電子上皿天秤（ED-H60：株式会社島津製作所）を用いた。更に、解剖日の体重をもとに対体重比についても算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎および精巣または卵巣

2.15.3 病理組織学的検査

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の溶液で固定した。

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）

および十二指腸、肉眼的に異常の認められた器官

採取した器官のうち、28日後解剖動物の対照および高用量群の心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、および尿沈渣から変化が疑われた精巣ならびに剖検で被験物質による変化が認められた十二指腸について、常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し鏡検した。また、剖検時に異常が認められた器官についても検査した。この結果、被験物質に起因した変化が雌雄の肝臓および十二指腸に認められたため、これらの器官については低、中用量群および回復後解剖動物も検査した。

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

3 結果

3.1 死亡動物

高用量群の雌で投与後13日および回復期間4日目にそれぞれ1例の死亡が認められた。

3.2 一般状態

高用量群で流涎が雄雌とも投与期間中はほぼ全例、自発運動量減少が雄の少数例、雌の約半数例に認められた。一部には投与前から流涎するものも散見された。ほとんどのものの症状は翌日までに消失した。死亡動物ではこの他に、うずくまり、横たわり、つま先立ち歩行、歩行失調、間代性痙攣、呼吸緩徐およびあえぎが認められた。

3.3 体重

高用量群の雌雄で投与期間中に増加抑制が認められた。回復期間中には雌雄とも回復傾向がみられた。

3.4 摂餌量

高用量群の雌雄で投与後1週に減少が認められたが、それ以後は有意な差は認められなかった。

3.5 飲水量

高用量群で雌雄とも飲水量の増加が認められた。

3.6 血液学的検査

高用量群の雄で平均赤血球血色素量の減少およびプロトロンビン時間の短縮、雌で活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮および血小板数の増加が認められた。回復期間終了時には変化はみられなかった。

3.7 血液生化学的検査

高用量群の雄でアルカリフォスファターゼの低下および雌雄でカリウムの増加が認められた。

回復期間終了時には雄でアルカリフォスファターゼ上昇が認められた。その他、雄の無機リンで増加がみられたが、生理的変動範囲内の変化であった。

3.8 尿検査

高用量群の雌雄で尿蛋白およびケトン体の減少、雄で精子数の減少、雌でpHの上昇が認められた。また、有意差は認められなかったが高用量群では雌雄ともに尿量の増加傾向がみられた。

回復期間の検査では変化はみられなかった。

3.9 器官重量

高用量群の肝臓において、雄は対体重比、雌は絶対重量および対体重比ともに増加が認められた。

回復後解剖動物においても雌では肝臓重量に増加が認められたが、対照群との差は軽減していた。雌の副腎重量が減少したが、対体重比では差はなかった。

3.10 病理解剖学的検査

生存動物では、高用量群で十二指腸の拡張が雄5例、雌4例で認められた。拡張した十二指腸では、内容物の滞留や粘膜面の変化等は認められなかった。回復後解剖動物では本変化は認められなかった。その他偶発病変として、腎臓皮質における褪色巣、嚢胞形成、肝臓における限局性黄色化、肺における褐色／暗赤色斑が少数例で認められた。

死亡動物2例における主な変化として、胃の腺胃粘膜の菲薄化および限局性の暗赤色化、脾臓における濾胞の萎縮、胸腺の萎縮が認められた。その他、心房の拡張、肺のうっ血および水腫、胃の膨満、脾臓間質の水腫、胸腺の出血、膀胱内での黒色尿の貯留が、投与期間中および回復期間中死亡動物のいずれかで認められた。

3.11 病理組織学的検査

生存動物において、高用量群の肝臓および十二指腸で被験物質投与に起因した変化が雌雄ともに認められた。肝臓ではグリソン鞘周囲の肝細胞の腫大ならびに細胞質の好酸性化が、雄5例、雌6例で認められた。これらの肝細胞は大きな核と明瞭な核小体を有しており、しばしば2核の肝細胞や有糸分裂像も認められた。本変化は雌に比べて雄の方が軽度であった。また、十二指腸では、粘膜の肥厚が雌雄各4例で認められた。肥厚した粘膜は深い陰窩と丈の高い絨毛から構成されており、対照群の十二指腸とは明らかな差が認められた。

回復後解剖動物では、これら肝臓および十二指腸における変化は認められなかった。その他偶発病変として、心臓における限局性心筋変性、腎臓間質における限局性リンパ球浸潤、髄質における嚢胞形成、腎尿細管上皮の好塩基性変化および硝子滴の出現、肝臓における胆管周囲結合織の好中球浸潤、限局性脂肪化、肺における肺胞腔内への限局性出血が少数例に発現したが、用量依存性は認められなかった。

死亡動物2例における主な組織学的変化は、肝臓におけるグリソン鞘およびその周囲肝細胞の壊死とそれに伴う炎症性変化、腺胃部における限局性の粘膜壊死および胸腺、脾臓の退縮であった。肝臓については、投与期間中死亡例でグリソン鞘周囲の肝細胞は壊死、消失し、グリソン鞘から壊死巣にかけてマクロファージ、好中球、リンパ球の浸潤が認められた。回復期間中の死亡例では、グリソン鞘およびその周囲の実質は線維化し、残った肝細胞の核は腫大、核小体は明瞭であった。腺胃部では両例ともに粘膜上皮から固有層にかけて出血を伴った壊死巣が散見された。胸腺は、胸腺細胞の壊死に出血および泡沫細胞の浸潤を伴った急性退縮の像を呈していた。脾臓では、濾胞のリンパ球の減少が認められた。その他、肺のうっ血、腎臓の尿細管上皮における硝子滴の出現および空胞化、脾臓間質の水腫が投与期間中および回復期間中死亡動物のいずれかで認められた。

4 考察

N,N'-Dicyclohexylcarbodiimideを15、100および500mg/kgの用量でラットの雌雄に28日間反復経口投与し、現れる生体の機能および形態の変化を観察した。

高用量群において、雌雄ともに自発運動量減少、流涎、体重増加抑制、摂餌量減少および飲水量増加など被験物質の影響が認められた。さらに雌では2例が歩行失調、横たわり、間代性痙攣、呼吸緩徐およびあえぎ等の重篤な症状を示し、1例は投与期間中、もう1例は回復期間中に死亡した。死亡動物の病理組織学的検査の結果、主な変化として肝臓のグリソン鞘およびその周囲肝細胞の壊死とそれに伴う炎症性変化が認められ、死因は肝障害によるものと推察された。

病理学的検査において、高用量群の肝臓および十二指腸で被験物質に起因した変化が雌雄ともに認められた。肝臓では器官重量の増加とともに組織学的検査でグリソン鞘周囲の肝細胞腫大ならびに細胞質の好酸性化が認められた。肝細胞は組織の障害に対して高い再生能力を有し、再生肝細胞は形態学的に核および核小体の腫大、2核の肝細胞の増加等で特徴付けられている¹⁾。これらの形態学的特徴と、死亡例での肝細胞の壊死像を考え合わせると、今回肝臓において認められた腫大／好酸性化した肝細胞は、被験物質によって選択的に障害されたグリソン鞘周囲肝細胞の再生性変化であると考えられる。一方、十二指腸では剖検時に拡張が認められ、組織学的には粘膜の肥厚として観察された。十二指腸粘膜の肥厚および過形成は、被験物質の直接的な増殖刺激や投与物質による粘膜障害後の修復等さまざまな要因で起こりうる²⁾。本被験物質は皮膚および眼粘膜に対し刺激性を有しており、単回経口毒性試験においても消化管粘膜にうっ血、出血あるいはびらん等、刺激性を示唆する変化が認められている。これらのことから、十二指腸粘膜の変化は被験物質の有する刺激性により生じたものと推察される。

死亡例で認められた腺胃部粘膜の限局性壊死も十二指腸粘膜と同様の被験物質の刺激によるものかもしれないが、胸腺の急性退縮像より強いストレスが生じていたことが示唆され、ストレス時にしばしば生じる腺胃部粘膜の限局性壊死である可能性も考えられる。

これら肝臓および十二指腸の変化は雌雄ともに中および低用量群では認められなかった。また、回復期間終了後には完全に消失していたことから回復性は良好であ

ると考えられる。

血液生化学的検査において、高用量群の雄でアルカリフォスファターゼの低下が認められた。本酵素は小腸にも由来しており、その消化吸収活動により変動するものであることから、被験物質による十二指腸への障害と関連した変化である可能性が考えられる。回復期間終了後に雄で増加がみられたが、増加を裏付ける肝・胆道疾患あるいは骨疾患を示唆する変化はなかったことから、投与期間中の影響に対する腸管の回復過程におけるリバウンド現象である可能性が考えられる。

尿検査において、高用量群で尿蛋白およびケトン体の減少がみられたが、雌雄ともに尿量増加の傾向がみられていることから、それに伴った二次的变化であると考えられる。同様に雄で観察された精子数の減少についても、精巣に異常はなかったことから、尿量増加に伴った見掛け上の変化と考えられる。

その他に高用量群で認められた変化はいずれもわずかな変動であることから、軽度の影響あるいは毒性学的意義に乏しい変化と考えられる。

被験物質に起因する変化は、回復期間終了時には消失あるいは回復傾向が認められたことから、投与中止により回復する変化と考えられる。低および中用量群では被験物質の影響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N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide の無影響量は雌雄とも100mg/kgと考えられる。

5 参考文献

- 1) H.W.Altmann, 1980, Drug-induced Liver Reactions, pp. 73-76 : Drug-Induced Pathology (Edit. E.Grundmann), Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
- 2) P. Greves M.B, 1990, Small intestine, pp. 346-348 : Histopathology of Preclinical Toxicity Studies, Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford.

図および平均値表

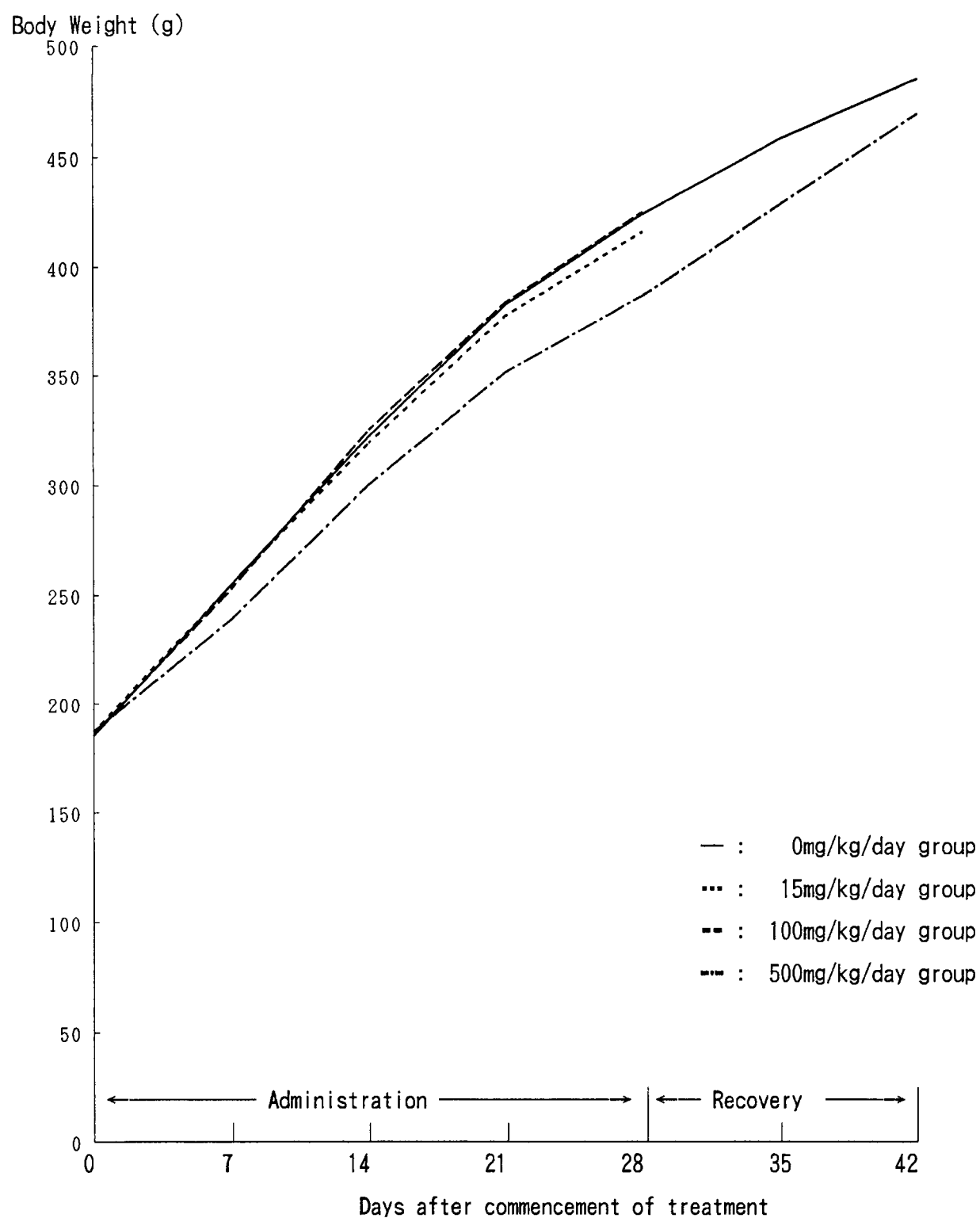


Fig. 1 Body weight changes in rats treated orally with DCC for 28 days. (Male)

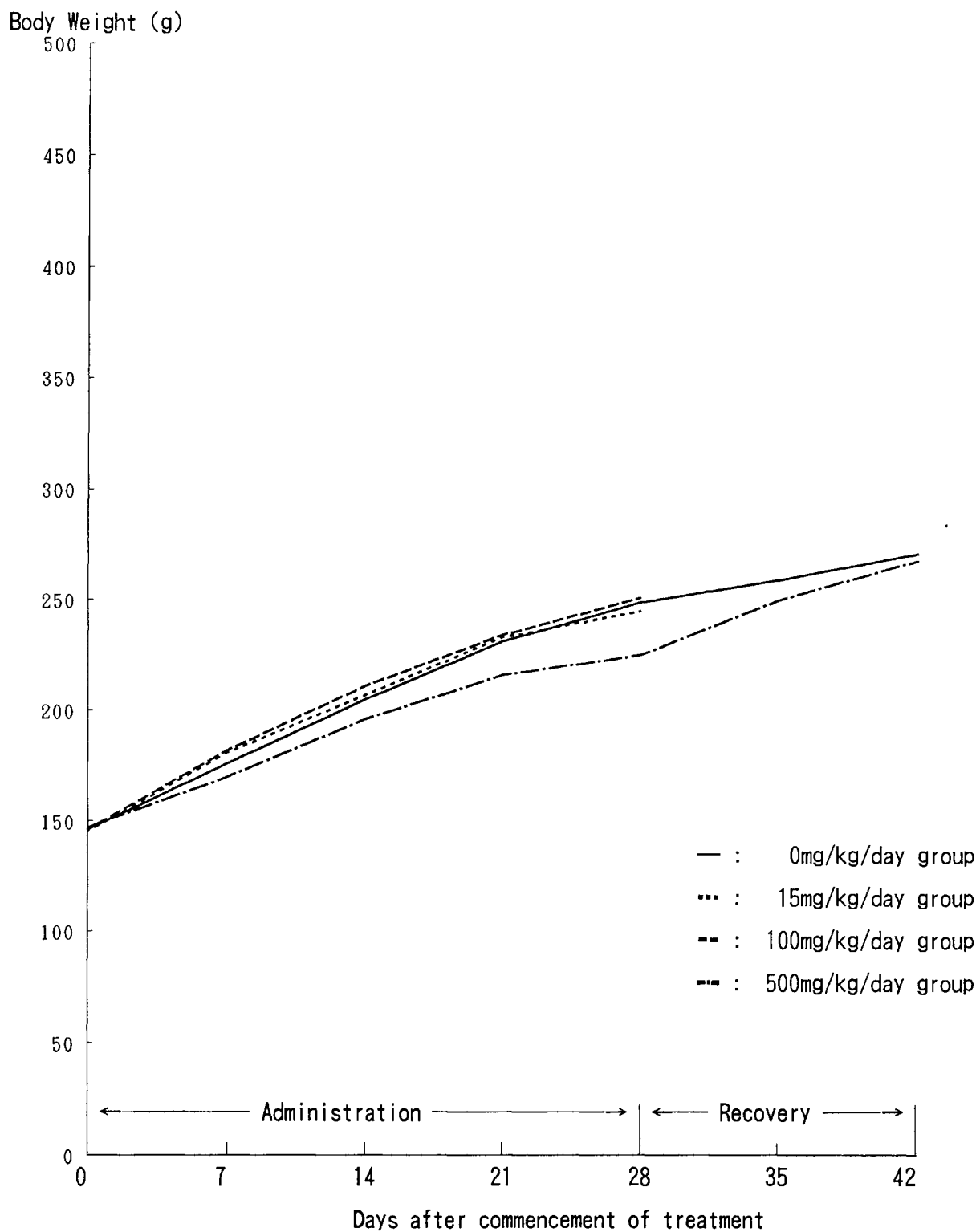


Fig. 1 Body weight changes in rats treated orally with DCC for 28 days. [Female]

STUDY NO. 1L407CEO

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

[illegible]

RSM: DECREASE OF LOCOMOTOR ACTIVITY, - : NO SIGNS WERE OBSERVED IN ALL ANIMALS, + : SLIGHT, ++ : MODERATE.

STUDY NO: 1L407CEO

TOTAL INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS

TEST ARTICLES : DCC

SEX : FEMALE

DOSE LEVEL (mg/kg)	NUMBER OF ANIMALS	FINDINGS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																																														
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42				
0	12	RSM (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		(++)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		(++)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
15	6	RSM (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		(++)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		(++)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
100	6	RSM (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		(++)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		SALIVATION (+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		(++)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
500	12	RSM (+)	-	-	-	-	-	-	6	3	2	4	4	2	2	2	2	2	4	3	3	2	2	2	2	3	-	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		(++)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	1	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		SALIVATION (+)	-	-	-	-	5	7	6	6	6	5	5	3	4	5	2	4	5	4	3	3	3	5	3	5	6	6	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		(++)	-	-	-	-	-	-	2	3	2	4	5	5	3	6	4	3	4	5	4	4	2	2	3	2	3	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		CROUCHING	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		PRONE POSITION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		ATAXIC GAIT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		TIPTOE GAIT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		CLONIC CONVULSION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		HYPOPNOEA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
GASPING	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
		DEAD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

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

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

STUDY NO. 1L407CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	14	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	185.	255.	322.	382.	423.	457.	484.
	S.D.	8.5	14.2	19.4	26.8	34.5	47.3	48.5
	N	12	12	12	12	12	6	6
15	MEAN	187.	255.	319.	377.	415.		
	S.D.	6.7	11.3	19.1	27.0	37.8		
	N	6	6	6	6	6		
100	MEAN	186.	253.	325.	383.	424.		
	S.D.	5.2	6.7	8.7	12.6	13.6		
	N	6	6	6	6	6		
500	MEAN	187.	239.	300.	351.*	386.*	427.	468.
	S.D.	8.4	15.9	22.5	23.9	24.3	23.5	28.1
	N	12	12	12	12	12	6	6

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

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

STUDY NO. 1L407CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	14	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	146.	176.	205.	231.	249.	259.	271.
	S.D.	5.4	9.5	13.2	15.4	17.3	21.5	23.6
	N	12	12	12	12	12	6	6
15	MEAN	145.	181.	207.	233.	245.		
	S.D.	6.6	8.7	10.8	16.0	13.5		
	N	6	6	6	6	6		
100	MEAN	146.	182.	211.	234.	251.		
	S.D.	6.1	5.0	5.0	5.4	3.6		
	N	6	6	6	6	6		
500	MEAN	147.	170.	196.	216.	225.*	250.	268.
	S.D.	4.9	8.5	10.3	13.2	26.6	21.5	15.1
	N	12	12	11	11	11	4	4

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

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

STUDY NO. 1L407CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
		7	14	21	25	35/ 7	40/12
0	MEAN	23.3	25.2	26.8	26.0	29.6	30.3
	S.D.	1.58	1.77	2.39	2.55	3.02	2.60
	N	6	6	6	6	3	3
15	MEAN	22.8	24.3	25.9	24.1		
	S.D.	1.67	2.66	3.70	3.64		
	N	3	3	3	3		
100	MEAN	22.3	25.1	26.3	24.8		
	S.D.	0.75	1.19	1.77	1.61		
	N	3	3	3	3		
500	MEAN	19.6 ^{**}	23.2	24.9	23.4	29.9	31.6
	S.D.	1.73	2.27	1.43	1.40	3.36	3.60
	N	6	6	6	6	3	3

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

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

STUDY NO. 1L407CE0

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
		7	14	21	25	35/ 7	40/12
0	MEAN	15.4	16.0	16.9	16.6	18.7	19.6
	S.D.	0.58	0.94	1.39	1.36	1.13	0.95
	N	6	6	6	6	3	3
15	MEAN	15.8	15.9	16.5	16.1		
	S.D.	0.26	0.15	0.55	0.47		
	N	3	3	3	3		
100	MEAN	16.3	16.4	16.8	16.6		
	S.D.	0.40	0.42	0.90	0.47		
	N	3	3	3	3		
500	MEAN	13.8 ^{**}	14.2	15.9	16.1	20.0	21.8
	S.D.	0.65	2.35	0.84	1.42	4.14	0.92
	N	6	6	6	6	3	3

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

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

STUDY NO. 1L407CE0

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT				
		14	21	25	35/ 7	40/12
0	MEAN	35.4	34.9	34.6	39.2	38.3
	S.D.	2.66	2.58	3.16	5.82	4.38
	N	6	6	6	3	3
15	MEAN	34.6	34.7	33.3		
	S.D.	2.90	2.69	2.31		
	N	3	3	3		
100	MEAN	35.4	36.1	36.2		
	S.D.	3.13	3.30	2.30		
	N	3	3	3		
500	MEAN	45.6**	43.8*	41.3	43.2	42.0
	S.D.	6.09	6.35	5.73	8.36	7.07
	N	6	6	6	3	3

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

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

STUDY NO. 1L407CE0

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT				
		14	21	25	35/ 7	40/12
0	MEAN	24.0	24.0	23.6	22.7	23.4
	S.D.	2.09	3.20	2.59	1.63	1.55
	N	6	6	6	3	3
15	MEAN	23.5	23.7	22.4		
	S.D.	2.68	1.85	2.17		
	N	3	3	3		
100	MEAN	27.4	27.7	26.9		
	S.D.	0.45	2.08	0.79		
	N	3	3	3		
500	MEAN	35.6	35.2 ^{**}	31.8 [*]	29.9	29.2 ^{**}
	S.D.	11.90	6.94	5.15	4.97	1.51
	N	6	6	6	3	3

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

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

STUDY NO. 1L407CEO

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	786.	43.9	14.6	28.	56.0	18.7	33.4	95.4	13.8	14.7
	S.D.	63.2	2.04	0.90	3.5	2.50	0.46	1.14	15.98	0.27	1.19
	N	5	5	5	6	5	5	5	5	6	6
15	MEAN	804.	44.2	14.8	29.	55.1	18.5	33.6	108.6	13.6	14.2
	S.D.	55.9	1.29	1.01	7.9	2.94	0.88	1.39	5.55	0.43	0.44
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	781.	43.3	14.4	28.	55.4	18.5	33.3	104.8	13.5	14.1
	S.D.	39.9	1.08	0.72	5.7	2.50	0.95	1.08	11.19	0.14	1.00
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	808.	42.9	13.4	31.	53.3	16.6*	31.2	102.6	13.2**	13.5
	S.D.	41.5	2.85	0.90	6.4	5.36	1.25	1.81	13.91	0.31	0.59
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 1L407CEO

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	786.	43.4	14.8	23.	55.3	18.8	34.1	91.5	14.1	14.2
	S.D.	17.7	1.59	0.73	8.6	2.94	0.79	2.52	10.36	0.42	1.11
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	810.	43.8	15.1	26.	54.2	18.7	34.5	96.2	13.8	13.8
	S.D.	49.8	1.29	0.92	3.8	2.08	0.72	1.38	19.46	0.56	0.89
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	808.	43.0	14.9	23.	53.4	18.5	34.7	111.7	13.8	13.2
	S.D.	55.5	1.10	0.41	7.1	3.41	0.76	1.23	7.32	0.15	0.73
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	792.	42.3	13.9	22.	53.4	17.6	32.9	119.1*	13.6	12.6*
	S.D.	25.8	1.15	0.33	6.4	1.22	0.23	0.76	15.56	0.42	0.89
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	6	6

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

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

STUDY NO. 1L407CE0

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	772.	41.5	13.8	33.	53.7	17.9	33.4	97.1	14.7	14.8
	S.D.	9.4	0.89	0.39	8.9	1.17	0.50	0.77	13.27	0.29	1.00
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	753.	41.0	12.9	34.	54.5	17.2	31.5	107.1	14.8	14.0
	S.D.	35.7	0.55	0.99	12.9	2.36	0.69	2.09	8.63	0.63	1.63
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6/L$)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μ^3)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^6/L$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	780.	41.1	13.5	40.	53.2	17.3	32.6	71.5	15.6	13.5
	S.D.	23.9	0.85	0.54	15.8	0.88	0.49	1.38	13.31	0.41	1.25
	N	5	4	5	5	4	5	4	4	5	5
500	MEAN	762.	40.8	13.6	32.	53.5	17.8	33.3	96.5	15.5	13.7
	S.D.	19.7	1.71	0.55	12.7	0.97	0.37	0.33	16.29	0.31	1.02
	N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

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

STUDY NO. 1L407CEO

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	109.	92.	3.	\$	1.	\$	4.
	S.D.	28.7	3.8	1.2	0.0	0.8	0.0	3.7
	N	5	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	118.	95.	1.	0.	1.	0.	3.
	S.D.	21.9	2.3	0.8	0.0	1.3	0.0	1.0
	N	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	124.	93.	4.	0.	0.	0.	3.
	S.D.	47.4	2.7	1.9	0.0	0.5	0.0	2.1
	N	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	110.	92.	4.	0.	0.	0.	4.
	S.D.	18.9	3.8	3.4	0.0	0.5	0.0	2.6
	N	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 1L407CEO

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	89.	95.	2.	\$	1.	\$	3.
	S.D.	28.4	2.7	1.9	0.0	0.5	0.0	1.3
	N	6	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	93.	92.	2.	0.	1.	0.	5.
	S.D.	17.1	3.3	2.0	0.0	1.0	0.0	2.9
	N	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	96.	94.	1.	0.	0.	0.	5.
	S.D.	19.9	2.6	1.3	0.0	0.4	0.0	2.0
	N	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	106.	94.	2.	0.	1.	0.	2.
	S.D.	12.6	1.6	0.5	0.4	1.0	0.0	1.5
	N	5	5	5	5	5	5	5

\$ / STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 1L407CEO

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	84.	92.	5.	\$		\$	
	S.D.	18.9	4.8	2.8	0.0	1.0	0.0	3.
	N	6	6	6	6	6	6	1.4
500	MEAN	92.	95.	3.	0.	0.	0.	2.
	S.D.	15.0	2.7	2.0	0.4	0.8	0.0	2.1
	N	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 1L407CEO

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	74.	94.	2.	\$		\$	
	S.D.	12.2	3.7	1.9	0.0	1.	0.0	3.
	N	5	5	5	5	0.8	5	2.2
500	MEAN	66.	93.	3.	0.	1.	0.	4.
	S.D.	20.3	3.1	2.5	0.0	1.0	0.0	3.4
	N	4	4	4	4	4	4	4

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG		ALBUMIN (G/DL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	3.83	76.	31.	0. \$	645.	17.2	0.5 \$	180.	60.	132.	6.11	1.69
	S.D.	0.101	9.9	4.2	0.0	172.9	2.58	0.00	14.1	6.9	73.0	0.251	0.112
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	3.83	66.	29.	0.	522.	16.3	0.5	187.	67.	135.	6.18	1.63
	S.D.	0.111	8.1	3.7	0.0	110.1	2.75	0.05	19.0	7.6	92.9	0.187	0.057
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	3.80	65.	26.	0.	483.	16.1	0.5	178.	59.	99.	6.13	1.63
	S.D.	0.054	6.8	2.8	0.0	90.5	1.79	0.08	12.0	2.9	28.5	0.145	0.071
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	3.68	81.	29.	0.	391. **	17.0	0.5	175.	62.	75.	5.83	1.71
	S.D.	0.185	17.8	2.1	0.4	122.5	1.67	0.04	10.0	7.4	33.5	0.383	0.066
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.8	9.3	143.	4.5	102.
	S.D.	0.26	0.49	0.8	0.24	1.4
	N	6	6	6	6	6
15	MEAN	9.9	9.2	144.	4.6	102.
	S.D.	0.25	0.57	0.8	0.10	1.4
	N	6	6	6	6	6
100	MEAN	9.7	9.5	143.	4.6	102.
	S.D.	0.18	0.51	0.6	0.23	0.8
	N	6	6	6	6	6
500	MEAN	9.8	9.8	144.	4.8*	103.
	S.D.	0.26	0.38	1.0	0.13	2.0
	N	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG		ALBUMIN (G/DL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	4.03	64.	29.	0.	384.	15.4	0.6	180.	64.	43.	6.20	1.86
	S.D.	0.158	5.8	8.1	0.0	73.9	3.58	0.04	10.0	11.4	19.5	0.120	0.136
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	4.04	74.	23.	0.	292.	14.1	0.6	170.	63.	35.	6.44	1.69
	S.D.	0.173	9.0	2.3	0.0	78.0	1.87	0.00	10.2	5.6	12.1	0.213	0.103
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	4.02	67.	23.	0.	274.	14.4	0.6	172.	71.	30.	6.27	1.78
	S.D.	0.170	5.8	4.4	0.0	43.9	2.20	0.04	10.3	7.6	7.7	0.216	0.082
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	3.81	74.	23.	0.	296.	18.9	0.6	167.	68.	30.	6.05	1.71
	S.D.	0.166	21.8	9.4	0.4	152.6	3.75	0.06	10.3	3.9	6.5	0.387	0.118
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 7 - FS - F - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.5	8.6	142.	4.3	104.
	S.D.	0.22	0.42	1.0	0.15	1.3
	N	6	6	6	6	6
15	MEAN	9.5	8.5	143.	4.4	104.
	S.D.	0.24	0.68	1.0	0.16	1.3
	N	6	6	6	6	6
100	MEAN	9.6	8.1	143.	4.4	104.
	S.D.	0.29	0.29	1.2	0.25	1.2
	N	6	6	6	6	6
500	MEAN	9.7	9.1	143.	5.2 ^{**}	104.
	S.D.	0.68	1.46	1.3	0.77	1.7
	N	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		ALBUMIN (G/DL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	3.91	80.	32.	0.	410.	20.7	0.6	180.	68.	153.	6.53	1.50
	S.D.	0.163	12.3	5.6	0.0	65.4	3.23	0.05	2.9	24.4	99.6	0.380	0.096
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	3.94	80.	34.	0.	573.	23.9	0.6	174.	69.	108.	6.51	1.55
	S.D.	0.104	8.9	5.8	0.0	114.1	2.87	0.05	9.6	7.5	15.1	0.336	0.150
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 7 - RS - M - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.4	7.3	144.	4.3	103.
	S.D.	0.43	0.82	1.0	0.29	2.7
	N	6	6	6	6	6
500	MEAN	9.5	8.2*	143.	4.5	103.
	S.D.	0.15	0.48	0.5	0.16	1.0
	N	6	6	6	6	6

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

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

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		ALBUMIN (G/DL)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	4.19	73.	30.	0.	268.	21.1	0.6	176.	75.	59.	6.74	1.65
	S.D.	0.169	2.6	3.5	0.0	61.6	2.73	0.04	17.1	11.8	26.1	0.329	0.086
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	4.09	66.	28.	0.	285.	19.2	0.6	193.	82.	59.	6.78	1.52
	S.D.	0.116	9.6	2.2	0.0	56.2	2.27	0.05	14.0	10.0	10.5	0.246	0.120
	N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4

\$ / STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 7 - RS - F - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.3	7.0	143.	4.2	104.
	S.D.	0.08	0.67	1.2	0.23	1.0
	N	6	6	6	6	6
500	MEAN	9.2	6.7	143.	3.9	105.
	S.D.	0.17	0.31	1.2	0.30	1.7
	N	4	4	4	4	4

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

STUDY NO. 1L407CE0

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	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	2	3	5	0	0	4	5	3	9	3	0	0	0	0	3	9	0	0	12	0	0	0	9	3	0	0	0	0	12	0	0	0	0
15	6	1	0	4	1	0	0	0	2	2	2	4	2	0	0	0	0	2	4	0	0	6	0	0	\$ 0	3	3	0	0	0	0	0	6	0	0	\$ 0
100	6	0	0	0	1	5	0	0	0	6	0	5	1	0	0	0	0	4	2	0	0	6	0	0	\$ 0	4	2	0	0	0	0	0	6	0	0	\$ 0
500	12	0	0	2	5	5	0	1	7	4	* 0	10	2	0	0	0	0	10	2	0	** 0	12	0	0	\$ 0	11	1	0	0	0	0	0	12	0	0	\$ 0

- , NEGATIVE ; TR , TRACE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
 * SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01 ; \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED		PH						PROTEIN (MG/DL)					GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)					BILIRUBIN				OCCULT BLOOD					UROBILINOGEN (EU/DL)						
	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	-	TR	30	100	≥300	-	0.1	0.25	0.5	≥1	-	5	15	40	≥80	-	1+	2+	3+	-	TR	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8		
0	12	1	1	1	1	3	3	2	0	1	7	3	1	12	0	0	0	0	1	10	1	0	0	11	1	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0
15	6	0	3	0	0	2	0	1	0	0	4	1	1	5	1	0	0	0	0	4	2	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	\$	0	6	0	0	\$
100	6	0	1	1	0	2	0	2	1	1	3	1	0	5	1	0	0	0	2	4	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0	\$	1	5	0	0	0
500	11	0	0	0	0	1	3	** 7	0	8	1	2	* 0	10	1	0	0	0	9	2	0	0	0***	11	0	0	0	11	0	0	0	0	\$	0	11	0	0	\$

- , NEGATIVE ; TR , TRACE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
 * SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01 ; *** , P<0.001.
 \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

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

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH			PROTEIN (MG/DL)					GLUCOSE (G/DL)					KETONES (MG/DL)					BILIRUBIN				OCCULT BLOOD					UROBILINOGEN (EU/DL)				
		8	8.5	9	-	TR	30	100	≥300	-	0.1	0.25	0.5	≥1	-	5	15	40	≥80	-	1+	2+	3+	-	TR	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8
0	6	2	2	2	0	0	3	2	1	5	1	0	0	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0
500	6	2	2	2	0	0	2	4	0	6	0	0	0	0	0	1	5	0	0	4	2	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0

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

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

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED								PH				PROTEIN (MG/DL)				GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)				BILIRUBIN				OCCULT BLOOD					UROBILINOGEN (EU/DL)				
	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	-	TR	30	100	≥300	-	0.1	0.25	0.5	≥1	-	5	15	40	≥80	-	1+	2+	3+	-	TR	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8		
0	6	1	0	0	0	1	2	2	0	1	3	2	0	5	1	0	0	0	2	3	1	0	0	3	3	0	0	5	1	0	0	0	1	5	0	0	0	
500	4	0	0	1	0	1	0	2	0	2	2	0	0	4	0	0	0	0	3	1	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0	4	0	0	0	

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

TABLE 9 - C1 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : MALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.070	11.4	1.61	3.33	1.64
	S.D.	0.0230	5.83	0.536	0.817	0.543
	N	12	12	12	12	12
15	MEAN	1.077	8.3	1.76	2.97	1.59
	S.D.	0.0094	1.87	0.212	0.444	0.198
	N	6	6	6	6	6
100	MEAN	1.077	8.5	1.57	3.11	1.60
	S.D.	0.0085	1.52	0.180	0.361	0.185
	N	6	6	6	6	6
500	MEAN	1.051	18.9	1.50	3.29	1.46
	S.D.	0.0310	10.64	0.310	0.408	0.268
	N	12	12	12	12	12

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

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.066	7.1	1.13	2.11	1.07
	S.D.	0.0192	2.95	0.261	0.522	0.238
	N	12	12	12	12	12
15	MEAN	1.062	7.9	1.31	2.23	1.19
	S.D.	0.0083	3.86	0.284	0.469	0.228
	N	6	6	6	6	6
100	MEAN	1.054	11.3	1.07	2.53	1.21
	S.D.	0.0216	4.10	0.366	0.268	0.195
	N	6	6	6	6	6
500	MEAN	1.044	15.1	0.91	1.99	0.83
	S.D.	0.0256	10.50	0.395	0.756	0.351
	N	11	11	11	11	11

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

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.062	17.4	1.69	3.76	1.63
	S.D.	0.0310	9.95	0.440	1.097	0.606
	N	6	6	6	6	6
500	MEAN	1.070	13.5	1.64	4.12	1.69
	S.D.	0.0141	3.64	0.273	0.546	0.271
	N	6	6	6	6	6

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

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		SPECIFIC GRAVITY	VOLUME (ML/DAY)	NA (MEQ)	K (MEQ)	CL (MEQ)
0	MEAN	1.061	10.2	1.22	2.80	1.11
	S.D.	0.0152	3.11	0.264	0.515	0.184
	N	6	6	6	6	6
500	MEAN	1.064	11.3	0.91	2.83	1.00
	S.D.	0.0198	7.05	0.122	0.653	0.178
	N	4	4	4	4	4

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

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	AMP CRYSTALS				RED BLOOD CELLS				WHITE BLOOD CELLS				EPITHELIAL CELLS				SPERM			
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
0	6	1	2	3	0	3	3	0	0	4	2	0	0	0	5	1	0	0	3	3	0
15	6	1	4	0	1	5	1	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	1	4	1	0
100	6	0	3	3	0	4	2	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0
500	6	1	3	0	2	5	1	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0**

- , NEGATIVE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
 AMP , AMMONIUM MAGNESIUM PHOSPHATE.
 * SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , ** , P<0.01.

TABLE 10 - C1 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : FEMALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	AMP CRYSTALS				CALCIUM OXALATE CRYSTALS				RED BLOOD CELLS				WHITE BLOOD CELLS				EPITHELIAL CELLS			
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
0	6	4	2	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0
15	6	3	3	0	0	6	0	0	\$	5	1	0	0	3	2	1	0	2	4	0	0
100	6	3	3	0	0	6	0	0	\$	6	0	0	\$	6	0	0	0	1	5	0	0
500	6	5	1	0	0	4	1	1	0	6	0	0	\$	5	1	0	0	1	4	0	1

- , NEGATIVE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
 AMP , AMMONIUM MAGNESIUM PHOSPHATE.
 \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 10 - RS - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	AMP CRYSTALS				RED BLOOD CELLS				WHITE BLOOD CELLS				EPITHELIAL CELLS				SPERM			
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+
0	6	0	3	2	1	5	1	0	0	5	1	0	0	1	5	0	0	1	2	3	0
500	6	0	2	2	2	4	2	0	0	4	2	0	0	0	4	2	0	0	4	2	0

- , NEGATIVE ; 1+ , SLIGHT ; 2+ , MODERATE ; 3+ , SEVERE.
 AMP , AMMONIUM MAGNESIUM PHOSPHATE.

TABLE 11 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	TESTES (G)
0	MEAN	430.	2.00	18.06	3.06	58.3	3.03
	S.D.	31.3	0.069	2.234	0.297	4.06	0.276
	N	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	415.	1.97	17.61	3.01	61.3	3.24
	S.D.	37.6	0.089	2.925	0.210	7.57	0.464
	N	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	424.	2.04	18.20	3.08	57.4	3.10
	S.D.	13.8	0.037	1.611	0.225	7.75	0.092
	N	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	386.	1.99	19.58	3.01	57.2	3.06
	S.D.	28.3	0.029	1.886	0.229	9.92	0.178
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 11 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	OVARIES (MG)
0	MEAN	251.	1.92	9.54	1.89	64.9	95.5
	S.D.	18.0	0.065	1.031	0.059	7.60	9.64
	N	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	246.	1.88	9.13	1.85	68.5	95.7
	S.D.	13.5	0.053	0.811	0.126	6.76	13.69
	N	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	251.	1.90	9.62	1.89	67.0	83.3
	S.D.	2.6	0.052	0.539	0.258	6.61	14.11
	N	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	231.	1.84	12.51 ^{**}	1.87	63.9	86.0
	S.D.	17.3	0.054	0.796	0.109	7.25	13.53
	N	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 11 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	TESTES (G)
0	MEAN	483.	2.10	20.80	3.57	63.4	3.36
	S.D.	47.8	0.049	4.627	0.314	9.21	0.272
	N	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	467.	2.11	20.39	3.33	57.1	3.22
	S.D.	27.8	0.077	2.464	0.280	9.62	0.245
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 11 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	OVARIES (MG)
0	MEAN	271.	1.97	10.20	1.99	76.7	110.2
	S.D.	23.7	0.061	1.640	0.166	5.68	15.88
	N	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	268.	1.91	12.58*	1.97	66.4*	113.1
	S.D.	15.0	0.043	0.638	0.137	6.44	11.99
	N	4	4	4	4	4	4

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

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

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	TESTES
0	MEAN	430.	0.47	4.19	0.71	13.7	0.71
	S.D.	31.3	0.029	0.249	0.054	1.58	0.055
	N	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	415.	0.48	4.22	0.73	14.8	0.79
	S.D.	37.6	0.051	0.316	0.021	1.69	0.178
	N	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	424.	0.48	4.29	0.73	13.5	0.73
	S.D.	13.8	0.024	0.272	0.055	1.49	0.044
	N	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	386.	0.52	5.07 ^{**}	0.79	14.8	0.80
	S.D.	28.3	0.043	0.166	0.068	1.83	0.064
	N	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 12 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 1L407CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	251.	0.77	3.80	0.76	26.0	38.1
	S.D.	18.0	0.058	0.236	0.056	3.42	3.36
	N	6	6	6	6	6	6
15	MEAN	246.	0.77	3.70	0.75	28.0	38.9
	S.D.	13.5	0.051	0.194	0.046	3.88	4.75
	N	6	6	6	6	6	6
100	MEAN	251.	0.76	3.84	0.76	26.8	33.2
	S.D.	2.6	0.024	0.244	0.106	2.78	5.48
	N	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	231.	0.80	5.43	0.81	27.9	37.2
	S.D.	17.3	0.062	0.328	0.039	4.95	4.67
	N	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 12 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	TESTES
0	MEAN	483.	0.44	4.27	0.74	13.2	0.70
	S.D.	47.8	0.039	0.524	0.023	2.29	0.081
	N	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	467.	0.45	4.35	0.71	12.3	0.69
	S.D.	27.8	0.020	0.260	0.028	2.64	0.036
	N	6	6	6	6	6	6

TABLE 12 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : DCC
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 1L407CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	271.	0.73	3.75	0.74	28.6	40.7
	S.D.	23.7	0.059	0.284	0.056	4.34	5.62
	N	6	6	6	6	6	6
500	MEAN	268.	0.71	4.69**	0.74	24.9	42.2
	S.D.	15.0	0.038	0.080	0.045	3.65	3.15
	N	4	4	4	4	4	4

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

TABLE 13
TOTAL INCIDENCE OF MACROSCOPIC FINDINGS
TEST ARTICLES : DCC

STUDY NO. 11407

ORGAN	PERIOD	:	28 DAYS								RECOVERY			
	SEX	:	MALE				FEMALE				MALE		FEMALE	
FINDINGS	DOSE LEVEL(MG/KG) NUMBER OF ANIMALS	:	0	15	100	500	0	15	100	500	0	500	0	500
			6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4
DUODENUM ENLARGEMENT			0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	0	0
KIDNEYS														
FOCAL DISCOLORATION			0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CYST			0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
LIVER														
FOCAL YELLOWISH CHANGE			0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
LUNGS														
BROWNISH/DARK REDDISH PATCH			0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

TABLE 14
TOTAL INCIDENCE OF MICROSCOPIC FINDINGS
TEST ARTICLES : DCC

STUDY NO. 1L407

ORGAN	PERIOD	:	28 DAYS								RECOVERY			
			MALE				FEMALE				MALE		FEMALE	
FINDINGS	DOSE LEVEL(MG/KG)	:	0	15	100	500	0	15	100	500	0	500	0	500
	NUMBER OF ANIMALS	:	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4
LIVER														
ENLARGED/EOSINOPHILIC HEPATOCYTES AROUND GLISSON'S SHEATH			0	0	0	5	0	0	0	6	0	0	0	0
DUODENUM														
THICKENING OF MUCOSA			0	0	0	5	0	0	0	4	0	0	1/5	0
HEART														
FOCAL MYOCARDIAL DEGENERATION			0	*	*	1	1	*	*	0	*	*	*	*
KIDNEYS														
BASOPHILIC CHANGE OF TUBULAR EPITHELIUM			3	0/1 ¹⁾	*	2	1	*	0/1	2	*	*	*	*
FOCAL LYMPHOCYTIC INFILTRATION IN INTERSTITIUM			1	0/1	*	0	1	*	0/1	2	*	*	*	*
HYALINE DROPLETS IN TUBULAR EPITHELIUM			0	1/1	*	0	0	*	0/1	0	*	*	*	*
CYST			0	0/1	*	0	0	*	1/1	0	*	*	*	*
LIVER														
NEUTROPHILIC INFILTRATION IN PERIDUCTULAR CONNECTIVE TISSUE			0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
FOCAL FATTY CHANGE			0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
LUNGS														
FOCAL HEMORRHAGE INTO ALVEOLI			0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0

* : NOT EXAMINED, 1) : NUMBER OF ANIMALS WITH LESION / NUMBER OF ANIMALS EXAMINED.
NO ABNORMALITIES WERE FOUND IN SPLEEN, ADRENALS AND TESTES.