

B-6583

最終報告書

試験名：m-ブロモフェノールのラットを用いた
2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験

試験番号：B-6583

試験期間：2010年3月3日-2011年6月17日

試験実施施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

2. 目次

2.	目次	3
4.	要約	10
5.	緒言	11
6.	試験材料及び方法	12
6.1	被験物質及び媒体	12
6.1.1	被験物質	12
6.1.2	媒体	13
6.2	投与液の調製	13
6.2.1	被験液の調製	13
6.2.2	投与液の保存方法	13
6.2.3	媒体中での安定性	13
6.2.4	被験液の濃度確認	13
6.3	試験動物種及び系統の選択理由	14
6.4	試験動物及び群分け	14
6.5	飼育条件	15
6.6	飼料及び飲料水中の混入物質	15
6.7	動物の識別及びケージへの表示	15
6.8	投与経路、投与期間、投与回数及び回復期間とそれらの選択理由	15
6.9	投与方法	15
6.10	投与量及びその設定根拠並びに群構成	16
6.11	観察及び検査の方法	16
6.11.1	一般状態の観察	16

6.11.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定	16
6.11.2.1	詳細な一般状態の観察	17
6.11.2.2	機能検査	17
6.11.2.3	握力測定	17
6.11.2.4	自発運動量の測定	17
6.11.3	体重測定	17
6.11.4	摂餌量測定	17
6.11.5	尿検査	18
6.11.6	血液学検査	19
6.11.7	血液化学検査	20
6.11.8	病理学検査	21
6.11.8.1	剖検	21
6.11.8.2	器官重量測定	21
6.11.8.3	病理組織学検査	21
6.12	統計解析	22
7.	試験結果	23
7.1	一般状態	23
7.2	詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量	23
7.2.1	詳細な一般状態	23
7.2.2	機能検査	23
7.2.3	握力	23
7.2.4	自発運動量	24
7.3	体重	24
7.4	摂餌量	24
7.5	尿検査（摂水量含む）	24
7.6	血液学検査	25
7.7	血液化学検査	25
7.8	器官重量	25
7.9	剖検所見	26
7.10	病理組織学検査	26
8.	考察	28
9.	文献	30

図

Fig. 1~4	自発運動量
Fig. 5	体重
Fig. 6	摂餌量

表

Table 1-1~1-3	一般状態
Table 2-1~2-18	詳細な一般状態
Table 2-19、2-20	機能検査
Table 2-21、2-22	握力
Table 2-23、2-24	自発運動量
Table 3-1、3-2	体重
Table 4-1、4-2	摂餌量
Table 5-1~5-8	尿検査 (摂水量含む)
Table 6-1~6-6	血液学検査
Table 7-1~7-4	血液化学検査
Table 8-1~8-8	器官重量
Table 9-1、9-2	剖検所見
Table 10-1~10-4	病理組織学検査

4. 要約

m-ブロモフェノールの 28 日間反復経口投与毒性試験を 6 週齢の Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD(SD)、1 群雌雄各 6 又は 12 匹] を用いて実施した。投与量は 0 (コーン油：対照群)、100、300 及び 1000 mg/kg/day とし、また、対照群と 1000 mg/kg 投与群の一部の個体 (1 群雌雄各 6 匹) については投与期間終了後 2 週間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

機能検査、握力、自発運動量、摂餌量及び血液学検査では、いずれの検査項目においても異常はなく、被験物質投与の影響は認められなかった。

一般状態及び詳細な一般状態の手に持った観察において流涎が投与期間中に 1000 mg/kg 投与群の雌雄で認められた。

体重では、投与期間中に低値傾向が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められ、体重増加量に低値が認められた。

尿検査 (摂水量含む) では、投与 4 週に摂水量の高値と尿量の高値傾向が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。

血液化学検査では、投与期間終了時にトリグリセライドの高値が 1000 mg/kg 投与群の雌雄で、総コレステロール、リン脂質及び総たん白質の高値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。

病理学検査では、投与期間終了時に器官重量において相対重量の高値が 1000 mg/kg 投与群の雌で肝臓に、雄で腎臓にみられた。また、組織学的には 1000 mg/kg 投与群の雌雄に胃の扁平上皮細胞のび慢性過形成が認められた。

なお、投与期間中あるいは投与期間終了時にみられた変化はいずれも休薬により、消失あるいは軽減し、回復性が認められた。

以上の結果、m-ブロモフェノールの本試験条件下における無影響量は主として病理学検査の胃の変化などから雌雄とも 300 mg/kg/day と推定された。

B-6583

5. 緒言

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室の依頼により、m-ブロモフェノールをラットに 28 日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、2 週間休薬し、障害の可逆性を調べたのでその成績を報告する。なお、本試験は株式会社ボゾリサーチセンター動物実験委員会の承認を受けている。

B-6583

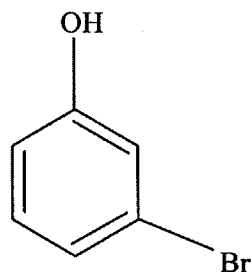
6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

本試験に使用した被験物質のロット番号、純度等は次の通りである。また、試験成績書を添付資料 1 に示した。

名称	:	m-ブロモフェノール
英名	:	3-Bromophenol
別名	:	3-ブロモフェノール
CAS 番号	:	591-20-8
官報公示整理番号	:	3-896
分子式	:	$\text{BrC}_6\text{H}_4\text{OH}$
分子量	:	173.01
構造式	:	



純度	:	96.9% (GC)
不純物	:	不明
融点 (凝固点)	:	20~32°C (規格値)
入手量	:	575 g (500 g ; 1 本、25 g ; 3 本)
性状	:	塊~黄色透明液体
安定性	:	投与終了後、被験物質について試験受託者で安定性を実施し、安定であることが確認された (添付資料 2)。
保存方法	:	冷暗所 (冷蔵庫内、実測値 ; 2~8°C)、密栓
保存場所	:	御殿場研究所 被験物質保存室及び第 1 研究棟被験物質調製室
取扱い上の注意	:	マスク、手袋を着用した。 換気のよい場所で行い粉塵が飛散しないように取り扱った。
返却	:	被験物質 1 g を保存試料として保存した。分析用に小分けした被験物質の残量は廃棄した。また、被験物質の残量は安定性を確認後、すべて廃棄した。

B-6583

6.1.2 媒体

名称 : コーン油
ロット番号 : PEG0519
製造者 : 和光純薬工業株式会社
保存方法 : 室温

なお、本試験に先立って実施した被験液中の m-ブロモフェノールの安定性試験（試験番号：A-2172）において、コーン油中での被験物質の安定性に良好な結果が得られていることから、媒体としてコーン油を選択した。

6.2 投与液の調製

6.2.1 被験液の調製

濃度ごとに必要量の被験物質を正確に採取し、コーン油で希釈して 20 mg/mL 液（低用量群液）、60 mg/mL 液（中用量群液）及び 200 mg/mL 液（高用量群液）を調製した。被験液は週 1 回以上の頻度で調製し、調製後 7 日以内に使用した。

6.2.2 投与液の保存方法

投与液は 1 日必要分ずつ褐色瓶に分注し、使用時まで冷所（冷蔵庫内、実測値：3~5℃）で保存した。

6.2.3 媒体中での安定性

本被験物質の 0.1 及び 200 mg/mL 溶解液（媒体：コーン油）は、冷所（冷蔵庫内、1~10℃）、遮光で 8 日間、その後室温で 24 時間安定であることが株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で確認されている（試験番号：A-2172、添付資料 3）。

6.2.4 被験液の濃度確認

投与 1 週と 4 週の投与に用いる各濃度の被験液について、その濃度を株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で HPLC 法を用いて確認した。その結果、表示値に対する濃度の割合は 101.0~105.0%（許容範囲：表示値に対する割合；100±10%以内）であり、いずれも許容範囲内であった（添付資料 4-1 及び 4-2）。分析法の概略を次に示す。

1 濃度当たりの採取本数及び採取量

: 1 本及び 10 mL
測定対象物質 : m-ブロモフェノール

HPLC 測定条件

カラム : L-column ODS（5 µm、4.6×150 mm、財団法人 化学物質評価研究機構）
カラム恒温槽設定温度 : 40℃

移動相 : アセトニトリル/精製水 (1:1、v/v)
 流速 : 1 mL/min
 検出 : UV (測定波長 276 nm)
 注入量 : 20 μ L
 オートサンプラー設定温度 : 10°C
 分析時間 : 6 分
 注入順序 :

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液 (システム適合性用)
2	3	標準溶液 (定量用)
3	1	測定実測試料 (20 mg/mL)
4	1	測定実測試料 (60 mg/mL)
5	1	測定実測試料 (200 mg/mL)

標準溶液及び測定実測試料の測定は、注入後 24 時間以内に実施した。なお、バリデーション試験で、オートサンプラー内における 24 時間保存後の安定性が確認されている。

6.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりラットを用いた試験が必要とされている。この試験に使用された系統のラットは特性がよく知られ、背景資料が豊富であることから選択した。

6.4 試験動物及び群分け

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] 雌雄各 47 匹^{注)} を 5 週齢で入手し、当所で 9 日間検疫・馴化飼育し、一般状態の観察 (1 回/日)、体重測定 (3 回) 及び詳細な一般状態の観察 (1 回) を行い、体重増加量、一般状態及び詳細な一般状態の観察に異常がみられず健康と思われる雌雄各 36 匹 (主群として雌雄各 24 匹、回復群として雌雄各 12 匹) を選び、6 週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で 201~238 g、雌で 152~186 g であった。動物は検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、群分け当日 (投与開始の 2 日前) の体重に基づいて、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群を構成した。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組合せ (ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた。) により行った。また、余剰動物は投与開始日に試験系から除外した。

注) : 試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各 45 匹であったが、実際には雌雄各 47 匹が納入された。

6.5 飼育条件

動物は温度 21~26°C（設定：23±3°C）、相対湿度 31~72%^{注）}（設定：50±20%）、換気回数 1 時間 10~15 回、照明 1 日 12 時間（07:00~19:00）の動物飼育室（201 号室）で、ブラケット式金属製網ケージ（W 250×D 350×H 200 mm：日本ケージ株式会社）で個別飼育し、飼育室内の清掃を毎日 1 回実施した。固形飼料 CRF-1（オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：091005、091104）は給餌器を用いて、また、御殿場市営水道水を給水瓶により自由に摂取させた。

注）：2010 年 4 月 21 日の 10:00 頃に湿度が 70%を上回り、試験計画書の範囲（50±20%）を逸脱したが、ごく僅かな変動であり、動物についても異常は認められず、試験成績への影響はなかった。

6.6 飼料及び飲料水中の混入物質

飼料中の混入物質に関しては使用ロットについて Eurofins Scientific Analytics で分析を行い、また、飲料水については東芝機械環境センター株式会社に水道法に準拠する水質検査を定期的に（年 4 回）依頼した。これらの分析成績書を入手し、試験成績に影響がないことを確認した後、写しを保存した。

6.7 動物の識別及びケージへの表示

動物は入荷時に小動物耳標を装着して個体識別した。入荷から群分け前までの間は試験番号、性別及び耳標番号を明記したケージラベルをつけた。群分け後は、性別及び用量ごと（対照群、低、中及び高用量群の順）に 4 桁の番号をつけた。この場合、1000 の位は群、100 の位は性（0 番を雄、1 番を雌）、10 と 1 の位は個体番号とした。各飼育ケージには、群分け前まで使用したケージラベルの裏に用量（群）ごとに色分けしたラベルをつけ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び剖検予定日を明記した。ただし、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量測定中は、観察者に対して投与の情報を制限するため、ケージラベルを裏返して試験番号、性別及び耳標番号のみを表示した。

6.8 投与経路、投与期間、投与回数及び回復期間とそれらの選択理由

毒性試験法ガイドラインに準じ、投与経路は経口投与を選択し、投与期間は 28 日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 日 1 回（7 回/週）とした。回復期間は障害の可逆性を検討するのに適当と考えられる 2 週間（14 日間）とし、この間投与を行わなかった。

6.9 投与方法

投与容量は 5 mL/kg 体重とし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した（08:00~10:37 の間）。対照群には媒体（コーン油）を同様に投与した。個体ごとの投与液量は最新の体重を基準に算出した。

6.10 投与量及びその設定根拠並びに群構成

m-ブロモフェノールの0（コーン油）、100、300及び1000 mg/kg/dayを1群雌雄各5匹のラットに14日間反復経口投与した結果¹⁾、主な変化として、雌雄で1000 mg/kg投与群の血液化学検査あるいは器官重量に変化がみられたのみであったことから、本試験における投与量は、1000 mg/kg投与群を高用量とし、公比約3で除し、300 mg/kgを中用量に、100 mg/kgを低用量に設定した。群構成表を次の表1に示す。

表 1. 群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	濃 度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	主 群		回 復 群	
					動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	雄	6	1001~1006	6	1007~1012
				雌	6	1101~1106	6	1107~1112
低用量群	100	20	5	雄	6	2001~2006	-	-
				雌	6	2101~2106	-	-
中用量群	300	60	5	雄	6	3001~3006	-	-
				雌	6	3101~3106	-	-
高用量群	1000	200	5	雄	6	4001~4006	6	4007~4012
				雌	6	4101~4106	6	4107~4112

6.11 観察及び検査の方法

それぞれ記載された時期に観察及び検査を実施した。試験日の起算に関しては下記の通りとした。

- 投与1日（day 1 of administration）：投与開始日
- 投与1週（week 1 of administration）：投与1から投与7日
- 回復1日（day 1 of recovery）：回復開始日（投与期間終了の翌日）
- 回復1週（week 1 of recovery）：回復1から回復7日

6.11.1 一般状態の観察

全個体について投与期間中は毎日3回、投与前と投与直後及び約2時間後（ただし、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量測定を実施する時は投与前と投与直後の2回）、回復期間中は毎日1回、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態を観察した。

6.11.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察は、全個体について、投与開始前に1回、投与期間中及び回復期間中は毎週1回実施した。また、機能検査、握力及び自発運動量の測定は、投与4週（雄を投与26日、雌を投与27日）及び回復2週（回復13日）に行った。詳細な一般状態の観察及び機能検査については実測値あるいはスコア化した評点法を用いた。なお、観察及び検査は投与の情報を制限（ブラインド化）し、動物をランダムに配置した状態で行った。

6.11.2.1 詳細な一般状態の観察

1) ホームケージ内観察

姿勢、痙攣、異常行動

2) 手に持った観察

ケージからの取り出しやすさ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、眼球（眼球突出、眼瞼閉鎖状態）、可視粘膜、自律神経機能（流涙、立毛、瞳孔径、流涎、異常呼吸）、ハンドリングに対する反応

3) オープンフィールド内観察

覚醒状態、痙攣、異常行動、常同行動、歩行、姿勢、身繕い、立ち上がり回数、排泄物（排糞数、排尿）

6.11.2.2 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

6.11.2.3 握力測定

CPU ゲージ MODEL-9502A（アイコーエンジニアリング株式会社）を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

6.11.2.4 自発運動量の測定

実験動物用自発運動センサーNS-AS01（株式会社ニューロサイエンス）を用いて自発運動量を測定した。測定は1時間とし、10分間隔及び0~60分の測定値を集計した。

6.11.3 体重測定

全個体について、投与期間中は投与1、4、7、10、14、17、21、24及び28日の投与前に、回復期間中は回復1、3、7、10及び14日に測定した。測定は08:33~09:33の間に行った。剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約16時間絶食させた後の体重を測定した（08:01~08:16）。

6.11.4 摂餌量測定

全個体について、投与期間中は投与1、7、14、21及び28日の投与前に、回復期間中は回復7及び14日に測定した。測定は08:55~10:00の間に行った。なお、投与開始日の測定は前日からの1日量を、投与7日は6日間の累積摂取量を、その後は7日ごとに7日間の累積摂取量を測定し、1匹1日量を算出した。回復1週は回復1日から7日までの6日間の累積摂取量を、その後は7日間の累積摂取量を測定し、1匹1日量を算出した。

6.11.5 尿検査

投与4週及び回復2週に行った。

投与4週（投与22日の投与後）は全個体について、回復2週（回復8日）は回復群の全個体について、検査当日にそれぞれ採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で4時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の20時間尿を採取し、表2に記載した項目及び方法により検査した。また、摂水量は、採尿ケージに収容した状態で前日からの1日当たりの摂水量を、給水瓶を用いて測定した。

表2. 尿検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 4時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
pH	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
たん白質	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
ケトン体	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
グルコース	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
潜血	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
ビリルビン	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
ウロビリノーゲン	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} （アークレイ株式会社）
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（4時間量） ^{注)}	目盛付スピッツ管を用いた容量測定（単位：mL）
2) 20時間尿についての検査	
検査項目	測定方法
尿量（20時間量） ^{注)}	メスシリンダーを用いた容量測定（単位：mL）
浸透圧	氷点降下法 ^{b)} （単位：mOsm/kg）
使用測定機器	
^{a)} ：AUTION™ MINI AM-4290（アークレイ株式会社）	
^{b)} ：自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030（アークレイ株式会社）	

注）：4時間の尿量と20時間の尿量を合計して24時間の尿量（mL/24h）を算出した。

6.11.6 血液学検査

投与期間及び回復期間終了の翌日の計画剖検時に、前日から一夜（約16~20時間）絶食させた全個体について、エーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈からEDTA-2K加採血瓶（SB-41：シスメックス株式会社）に血液（約1 mL）を採取した。得られた血液について表3.1）に記載した項目及び方法により検査した。更に、血液（0.9 mL）を3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液9容に対し1容の割合）に採取し、遠心分離（投与期間終了時；設定：3,100 rpm、1,690×g、12分間、回復期間終了時；設定：3,000 rpm、1,580×g、10分間）により得られた血漿について表3.2）に記載した項目及び方法により検査した。なお、鏡検による確認に備え、全個体についてMay-Grünwald-Giemsa染色法による血液塗抹標本を作製したが、鏡検による確認は不要と判断し、鏡検は実施しなかった。

表3. 血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) EDTA-2K加血液についての検査		
検査項目	測定方法	単位
赤血球数（RBC）	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量（HGB）	シアンメトヘモグロビン変法 ^{a)}	g/dL
ヘマトクリット値（HCT）	赤血球数及び平均赤血球容積から算出 ^{a)}	%
平均赤血球容積（MCV）	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	fL
平均赤血球色素量（MCH）	赤血球数及びヘモグロビン量から算出 ^{a)}	pg
平均赤血球色素濃度（MCHC）	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出 ^{a)}	g/dL
網赤血球率（Retic）	RNA染色によるレーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	%
血小板数（PLT）	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	10 ⁴ /μL
白血球数（WBC）	2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	10 ² /μL
白血球百分率 ^{b)}	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2角度レーザーフローサイトメトリー法 ^{a)}	% 10 ² /μL
2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
プロトロンビン時間（PT）	クロット法 ^{b)}	s
活性化部分トロンボ プラスチン時間（APTT）	クロット法 ^{b)}	s
フィブリノーゲン量（FIB）	トロンボプラスチン法 ^{b)}	mg/dL
使用測定機器		
^{a)} ：総合血液学検査装置アドヴィア 120（Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA）		
^{b)} ：血液凝固自動測定装置 ACL Elite Pro（Instrumentation Laboratory, MA, USA）		

注）：リンパ球（LYMP）、好中球（NEUT）、好酸球（EOS）、好塩基球（BASO）、単球（MONO）及び大型非染色球（LUC）。また、白血球百分率と白血球数から各分画の実数を算出した。

6.11.7 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液（約 4 mL）を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（投与期間終了時；設定：3,100 rpm、1,690×g、12 分間、回復期間終了時；設定：3,000 rpm、1,580×g、10 分間）し、得られた血清について、表 4.1）に記載した項目及び方法により検査した。また、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液（約 2 mL）を遠心分離（投与期間終了時；設定：3,100 rpm、1,690×g、12 分間、回復期間終了時；設定：3,000 rpm、1,580×g、10 分間）し、得られた血漿について表 4.2）に記載した項目及び方法により検査した。

表 4. 血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 分離した血清についての検査		
検査項目	測定方法	単位
ALP	Bessey-Lowry 法 ^{a)}	IU/L
総コレステロール (T-CHO)	CEH-COD-POD 法 ^{a)}	mg/dL
トリグリセライド (TG)	LPL-GK-GPO-POD 法 ^{a)}	mg/dL
リン脂質 (PL)	PLD-ChOD-POD 法 ^{a)}	mg/dL
総ビリルビン (T-BIL)	ビリルビンオキシダーゼ法 ^{a)}	mg/dL
グルコース (GLU)	グルコースデヒドロゲナーゼ法 ^{a)}	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-LEDH 法 ^{a)}	mg/dL
クレアチニン (CRNN)	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD 法 ^{a)}	mg/dL
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法 ^{a)}	mmol/L
カリウム (K)	イオン選択電極法 ^{a)}	mmol/L
塩素 (Cl)	電量滴定法 ^{b)}	mmol/L
カルシウム (Ca)	OCPC 法 ^{a)}	mg/dL
無機リン (P)	モリブデン酸法 ^{a)}	mg/dL
総たん白質 (TP)	Biuret 法 ^{a)}	g/dL
アルブミン (ALB)	BCG 法 ^{a)}	g/dL
A/G 比 (A/G)	総たん白質及びアルブミンから算出	
2) ヘパリン加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単位
AST	UV-rate 法 ^{a)}	IU/L
ALT	UV-rate 法 ^{a)}	IU/L
LDH	UV-rate 法 ^{a)}	IU/L
γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法 ^{a)}	IU/L
使用測定機器		
^{a)} ：臨床化学自動分析装置 TBA-120FR 形（東芝メディカルシステムズ株式会社）		
^{b)} ：全自動電解質分析装置 PVA-αII（株式会社エイアンドティー）		

6.11.8 病理学検査

6.11.8.1 剖検

全ての動物について、採血後腹大動脈切断により放血致死させ、体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。

6.11.8.2 器官重量測定

全ての動物について、次に示す器官の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。

なお、*印を付した両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

脳、副腎*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓*、精巣*、精巣上体*、卵巢*、子宮

6.11.8.3 病理組織学検査

全ての個体について次に示す器官・組織を採取し、リン酸緩衝 10 v/v%ホルマリン液で固定した。ただし、肺はリン酸緩衝 10 v/v%ホルマリン液を注入後、眼球及び視神経はリン酸緩衝液で調製した 3 v/v%グルタルアルデヒド・2.5 v/v%ホルマリン液で固定後、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、それぞれ、リン酸緩衝 10 v/v%ホルマリン液で保存し、パラフィン包埋した。その後、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、主群の対照群及び高用量群（肉眼的異常部位については全例）について鏡検した。なお、*で示した両側性器官は両側を摘出し、左側の鏡検を行った。また、被験物質投与の影響が疑われた雌雄の胃については低及び中用量群並びに回復群の全個体について鏡検した。上皮小体の標本作製において主群の中及び高用量群の雄各 1 例と回復群の高用量群の雄 1 例で欠如したが、少数例であり、被験物質投与の変化が認められていないことから、試験成績に影響はないと判断した。

大脳、小脳、脊髄（胸部）、坐骨神経*、眼球*、下垂体、甲状腺*、上皮小体*、副腎*、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、気管、肺（気管支を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓*、膀胱、精巣*、精巣上体*、前立腺、卵巢*、子宮、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）*及び大腿部骨格筋*

他に、視神経*（視神経は眼球と分離せず、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製まで実施した。）、ハーダー腺*、胸大動脈、舌、食道、顎下腺*、舌下腺*、膵臓、陰嚢、乳腺（鼠径部）*、皮膚（鼠径部）*、個体識別部位（耳介）及び喉頭を摘出して保存した。

6.12 統計解析

オープンフィールド内観察の定量的項目、機能検査における定量的項目、握力測定、自発運動量の測定、体重（体重増加量を含む）、摂餌量、摂水量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査及び器官重量データについて、対照群と各投与群との間で統計解析を行った。まず、主群については Bartlett 検定により分散性の検定を行った（有意水準：両側 1%）。分散が等しい場合は Dunnett 法を用いて、非等分散の場合は Dunnett 型の mean rank test を用いて、対照群と各投与群との間で検定を行った（有意水準：両側 5 及び 1%）。なお、回復群については、F 検定により各群の分散の均一性の検定（有意水準：片側 5%）を行った。その結果、等分散性が認められた場合には対照群と被験物質投与群との平均値の差について Student の t 検定（有意水準：両側 5 及び 1%）を、等分散性が認められなかった場合には Aspin-Welch の t 検定（有意水準：両側 5 及び 1%）を行った^{2) -6)}。

7. 試験結果

7.1 一般状態

成績を Table 1-1~1-3 及び Appendix 1~10 に示した。

1) 投与期間

流涎が投与 21 から 25 日に 1000 mg/kg 投与群の雄 1/12 あるいは 2/12 例で認められた。

2) 回復期間

雌雄いずれの動物においても、回復期間を通じて異常は認められなかった。

7.2 詳細な一般状態、機能検査、握力及び自発運動量

7.2.1 詳細な一般状態

成績を Table 2-1~2-18 及び Appendix 11~70 に示した。

1) 投与期間

手に持ったの観察において、軽度な流涎が投与 2 週に 1000 mg/kg 投与群の雄 1/12 例で、投与 3 週に 1000 mg/kg 投与群の雄 3/12 例と雌 1/12 例で、投与 4 週に 1000 mg/kg 投与群の雄 1/12 例で認められた。

2) 回復期間

オープンフィールド内観察において、立ち上がり回数の有意な高値が回復 1 週に 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。

7.2.2 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 及び Appendix 71~76 に示した。

1) 投与 4 週

いずれの検査項目においても異常はなく、雌雄とも対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復 2 週

いずれの検査項目においても異常はなく、雌雄とも対照群と 1000 mg/kg 投与群との間に有意差は認められなかった。

7.2.3 握力

成績を Table 2-21、2-22 及び Appendix 77~82 に示した。

1) 投与 4 週

雌雄とも対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復 2 週

雌雄とも対照群と 1000 mg/kg 投与群との間に有意差は認められなかった。

7.2.4 自発運動量

成績を Fig. 1~4、Table 2-23、2-24 及び Appendix 83~88 に示した。

1) 投与 4 週

雌雄とも対照群と各被験物質投与群の自発運動量はほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

2) 回復 2 週

雌雄とも対照群と 1000 mg/kg 投与群の自発運動量はほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

7.3 体重

成績を Fig.5、Table 3-1、3-2 及び Appendix 89~94 に示した。

1) 投与期間

低値傾向が投与期間を通じて 1000 mg/kg 投与群の雄でみられ、投与期間中の体重増加量に有意な低値が認められた。

2) 回復期間

有意な低値が回復期間を通じて 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。

7.4 摂餌量

成績を Fig.6、Table 4-1、4-2 及び Appendix 95~100 に示した。

1) 投与期間

雌雄とも対照群と各被験物質投与群の摂餌量はほぼ同様に推移し、有意差は認められなかった。

2) 回復期間

有意な高値が回復 14 日に 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。

7.5 尿検査（摂水量含む）

成績を Table 5-1~5-8 及び Appendix 101~118 に示した。

1) 投与 4 週

定性的項目では雌雄いずれの動物にも異常は認められなかったが、摂水量の有意な高値と尿量の高値傾向が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。

2) 回復 2 週

定性的項目では雌雄いずれの動物にも異常は認められず、尿量、摂水量及び尿浸透圧にも対照群と 1000 mg/kg 投与群の間に有意差は認められなかった。

7.6 血液学検査

成績を Table 6-1~6-6 及び Appendix 119~136 に示した。

1) 投与期間終了時

フィブリノーゲン量の有意な高値が 300 mg/kg 投与群の雌雄で、活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が 300 mg/kg 投与群の雌で認められた。

2) 回復期間終了時

網赤血球率の有意な高値とフィブリノーゲン量の有意な低値、白血球百分率におけるリンパ球比率と好塩基球比率の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄で、赤血球数及びヘマトクリット値の有意な低値、白血球分画における好中球数の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。

7.7 血液化学検査

成績を Table 7-1~7-4 及び Appendix 137~148 に示した。

1) 投与期間終了時

アルブミンの有意な低値が 300 mg/kg 以上投与群の雄で、トリグリセライドの有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌雄で、ALT の有意な高値と γ -GTP の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄で、総コレステロール、リン脂質及び総たん白質の有意な高値と塩素の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。

2) 回復期間終了時

グルコース及び尿素窒素の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄で、AST 及び ALT の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。

7.8 器官重量

成績を Table 8-1~8-8 及び Appendix 149~172 に示した。

1) 投与期間終了時

脳	:	絶対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。
胸腺	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。
肝臓	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。
脾臓	:	相対重量の有意な低値が 300 mg/kg 投与群の雄で認められた。
腎臓	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。

2) 回復期間終了時

脳	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。
---	---	-------------------------------------

肝臓	:	絶対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄で、絶対及び相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められた。
脾臓	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で認められた。
精巣	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群で認められた。

7.9 剖検所見

成績を Table 9-1、9-2 及び Appendix 173~244 に示した。

1) 投与期間終了時

精巣上体	:	白色巣が 1000 mg/kg 投与群の 1/6 例で認められた。
腎臓	:	腎盂拡張が 1000 mg/kg 投与群の雄 1/6 例で認められた。
精巣	:	小型化が 1000 mg/kg 投与群の 1/6 例で認められた。
膣	:	結節が 100 mg/kg 投与群の 1/6 例で認められた。

2) 回復期間終了時

精巣上体	:	白色巣が対照群及び 1000 mg/kg 投与群の各 1/6 例で認められた。
------	---	---

7.10 病理組織学検査

成績を Table 10-1~10-4 及び Appendix 173~244 に示した。

1) 投与期間終了時

被験物質投与によると考えられる変化が雌雄の胃に認められた。

胃	:	軽微な前胃の扁平上皮細胞のび慢性過形成 1000 mg/kg 投与群の雌雄全例で認められた。
---	---	--

投与期間終了時では以下に示す所見が認められたが、その出現状況などからいずれも偶発性の変化と判断した。

精巣上体	:	剖検において白色巣がみられた 1000 mg/kg 投与群の 1/6 例で軽度な精子肉芽腫が認められた。
眼球	:	軽微な網膜異形成が 1000 mg/kg 投与群の雄 1/6 例で認められた。
心臓	:	軽微な限局性の細胞浸潤が対照群の雄 2/6 例、1000 mg/kg 投与群の雄 1/6 例で認められた。
盲腸	:	軽微あるいは軽度な粘膜の細胞浸潤が対照群の雌 1/6 例、1000 mg/kg 投与群の雌 3/6 例で認められた。
結腸	:	軽微な粘膜の細胞浸潤が対照群の雌 1/6 例で認められた。

腎臓	:	軽度な腎盂拡張が 1000 mg/kg 投与群の雄 1/6 例で認められた。
肝臓	:	軽微あるいは軽度な門脈周囲の肝細胞空胞化が対照群の雄 1/6 例と雌 3/6 例で、軽微な微小肉芽腫が対照群の雌 1/6 例で認められた。
肺	:	軽微な限局性細胞浸潤が対照群の雄 1/6 例で、軽微な骨化生が対照群の雌 1/6 例で認められた。
下垂体	:	軽度なう胞が 1000 mg/kg 投与群の雌 1/6 例で認められた。
前立腺	:	軽微な炎症性の細胞浸潤が対照群の 3/6 例、1000 mg/kg 投与群の 2/6 例で認められた。
脾臓	:	軽微な髄外造血が対照群の雄 1/6 例、1000 mg/kg 投与群の雄 2/6 例で認められた。
精巣	:	軽度な精細管萎縮が対照群の 1/6 例で認められた。また、剖検において白色巣がみられた 1000 mg/kg 投与群の 1/6 例で高度な精細管萎縮が認められた。
甲状腺	:	軽微な異所性胸腺が 1000 mg/kg 投与群の雌 1/6 例で、軽微な後鰓体のう胞が対照群の雄 2/6 例と雌 1/6 例、1000 mg/kg 投与群の雄 1/6 例と雌 2/6 例で認められた。
膣	:	剖検において結節がみられた 100 mg/kg 投与群の 1/6 例で軽度な封入のう胞が認められた。

2) 回復期間終了時

回復終了時では以下に示す所見が認められたが、その出現状況などからいずれも偶発性の変化と判断した。

精巣上体	:	剖検において白色巣がみられた対照群と 1000 mg/kg 投与群の各 1/6 例で軽度な精子肉芽腫が認められた。
胃	:	軽微な境界縁の浮腫が対照群と 1000 mg/kg 投与群の雌各 1 例で認められた。

8. 考察

m-プロモフェノールの28日間反復経口投与毒性試験を6週齢のSprague-Dawley系SPFラット〔CrI:CD(SD)、1群雌雄各6又は12匹〕を用いて実施した。投与量は0（コーン油：対照群）、100、300及び1000 mg/kg/dayとし、また、対照群と1000 mg/kg/dayの一部の個体（1群雌雄各6匹）については投与期間終了後2週間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

一般状態では、投与期間中に流涎が投与21から25日に1000 mg/kg投与群の雄で認められた。なお、回復期間中には異常は認められなかった。

詳細な一般状態では、投与期間中に手に持つての観察において軽度な流涎が1000 mg/kg投与群の雌雄で認められた。その他、回復期間中にオープンフィールド内観察において立ち上がり回数の高値が1000 mg/kg投与群の雌でみられたが、ごく軽度な変化であり、投与期間中には認められていないことから、偶発性と判断した。

機能検査、握力及び自発運動量では、いずれの検査項目においても異常はなく、被験物質投与の影響は認められなかった。

体重では、投与期間中に低値傾向が1000 mg/kg投与群の雄でみられ、同群の体重増加量は低値を示した。なお、回復期間中にも1000 mg/kg投与群の雄で低値がみられたが、体重増加量は対照群とほぼ同様であり、休薬による回復性が認められた。

摂餌量では、回復期間中に高値が1000 mg/kg投与群の雌でみられたが、一過性の変化であり、投与期間中には認められていないことから偶発性と判断した。

尿検査（摂水量含む）では、投与4週に摂水量の高値と尿量の高値傾向が1000 mg/kg投与群の雄で認められた。なお、これらの変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

血液学検査では、投与期間終了時にフィブリノーゲン量の高値が300 mg/kg投与群の雌雄で、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が300 mg/kg投与群の雌で認められたが、いずれもごく軽度であり、高用量群には同様な変化はみられていないことから偶発性と判断した。なお、回復期間終了時に網赤血球率の高値とフィブリノーゲン量の低値、白血球百分率におけるリンパ球比率と好塩基球比率の低値が1000 mg/kg投与群の雄で、赤血球数及びヘマトクリット値の低値、白血球分画における好中球数の高値が1000 mg/kg投与群の雌で認められ、いずれもごく軽度の変化であり、投与期間終了時には認められていないことから偶発性と判断した。

血液化学検査では、投与期間終了時にトリグリセライドの高値が1000 mg/kg投与群の雌雄で、総コレステロール、リン脂質及び総たん白質の高値が1000 mg/kg投与群の雌で認められ被験物質投与の影響が疑われた。なお、回復期間終了時にはこれらの変化は休薬により消失し、回復性が認められた。その他、投与期間終了時にALTの高値とγ-GTPの低値が1000 mg/kg投与群の雄で、塩素の低値が1000 mg/kg投与群の雌で、アルブミンの低値が300 mg/kg以上の投与群の雄で認められたが、いずれもごく軽度

であり、関連する項目に変化がないことから偶発性と判断した。なお、回復期間終了時にグルコース及び尿素窒素の低値が 1000 mg/kg 投与群の雄で、AST 及び ALT の低値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められたが、いずれもごく軽度な変化であり、投与期間終了時には認められていないことから偶発性と判断した。

病理学検査では、投与期間終了時に肝臓で相対重量の高値が 1000 mg/kg 投与群の雌に、腎臓で相対重量の高値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められた。なお、回復期間終了時にも肝臓において絶対及び相対重量の高値が 1000 mg/kg 投与群の雌で、絶対重量の低値が 1000 mg/kg 投与群の雄でみられたものの、雌では投与期間終了時に比べ軽減し、雄ではごく軽度で投与期間終了時にみられていない変化であったことから、これらの変化には休薬による回復性が認められた。また、組織学的に胃の扁平上皮細胞のび慢性過形成が 1000 mg/kg 投与群の雌雄でみられ、この胃の変化は本被験物質と同様のフェノール骨格を持つ 4-エチルフェノール、4-(1-メチルエテニル) フェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験^{7) 8)}でもみられており、多くは原因不明であるが様々な刺激に対する反応性変化であると考えられた。なお、これらの変化は休薬により消失し、回復性が認められた。

その他の病理学検査では、投与期間終了時に胸腺の相対重量の高値が 1000 mg/kg 投与群の雄で、脳の絶対重量の低値が 1000 mg/kg 投与群の雌で認められたが、いずれもごく軽度であり、組織学的には変化が認められていないことから偶発性と判断した。また、脾臓の相対重量の低値が 300 mg/kg 投与群の雄で認められたが、ごく軽度であり、高用量群に同様な変化は認められていないことから、偶発性と判断した。なお、回復期間終了時に、1000 mg/kg 投与群の雄で脳、脾臓及び精巣の相対重量の高値が認められたが、いずれもごく軽度であり、投与期間終了時には認められていない変化であることから、偶発性と判断した。更に、剖検において投与期間終了時に 1000 mg/kg 投与群の雄で精巣上体の白色巣、精巣の小型化及び腎盂拡張が、100 mg/kg 投与群の雌で陰結節が、回復期間終了時に 1000 mg/kg 投与群の雄で精巣上体の白色巣が認められたが、いずれも発現状況などから偶発性と判断した。

以上の結果、m-ブロモフェノールの本試験条件下における無影響量は主として病理学検査の胃の変化などから、雌雄とも 300 mg/kg/day と推定された。なお、投与期間中あるいは投与期間終了時に認められた変化は休薬により消失あるいは軽減し、回復性が認められた。

9. 文献

- 1) m-ブロモフェノールのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験
(予備試験) (株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-B451、2009 年)
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods. 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50:1096-121.
- 4) Dunnett CW. New tables for multiple comparisons with a control. Biometrics 1964; 20:482-91.
- 5) 佐久間昭 (1977) : 薬効評価－計画と解析－I 東京大学出版会, 東京.
- 6) 佐久間昭 (1981) : 薬効評価－計画と解析－II 東京大学出版会, 東京.
- 7) 藤井咲子、化学物質毒性試験報告、8、555 (2001)
- 8) 須永昌男、化学物質毒性試験報告、10、258 (2003)

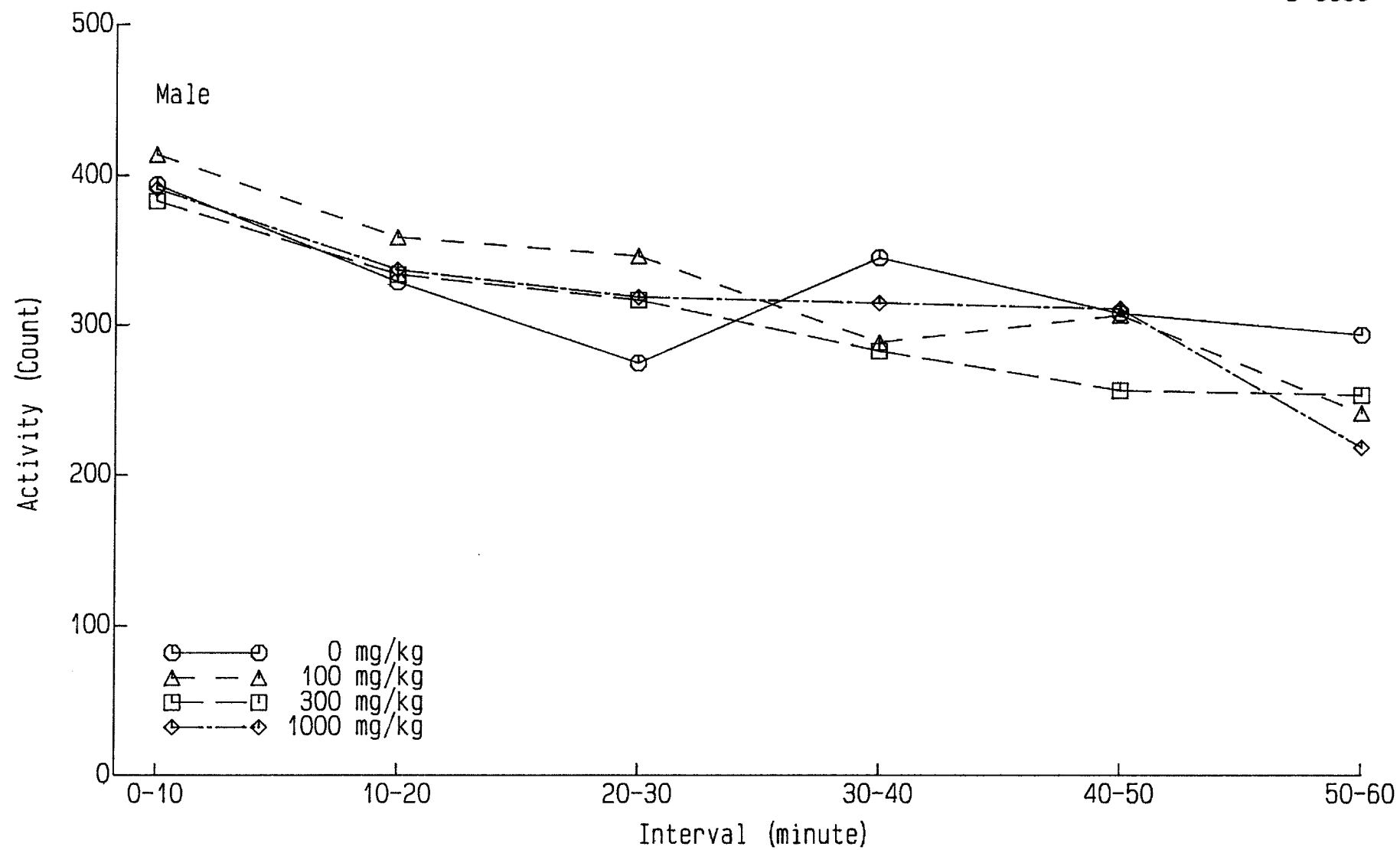


Fig.1 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 4 of administration period) ——

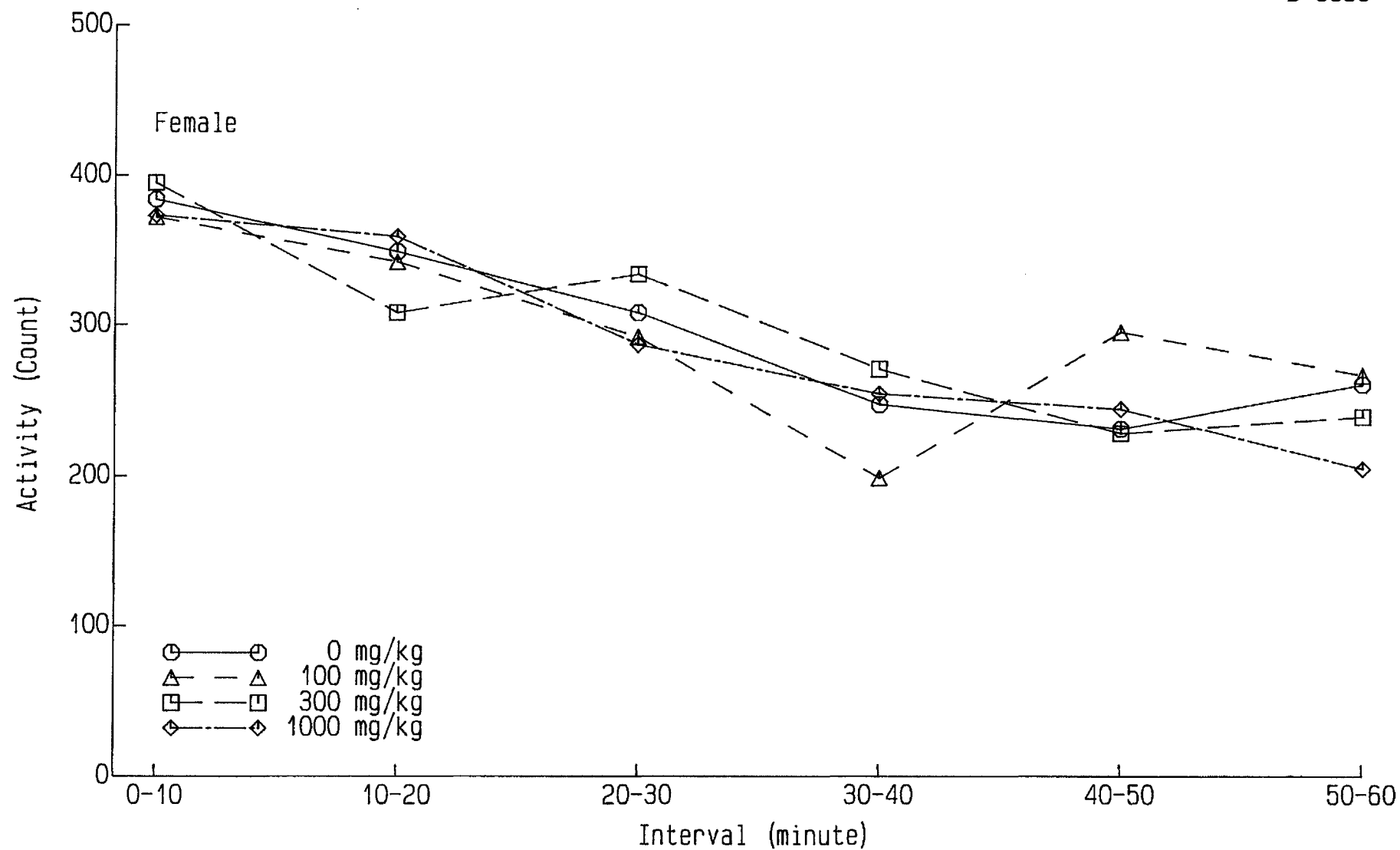


Fig.2 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 4 of administration period) ——

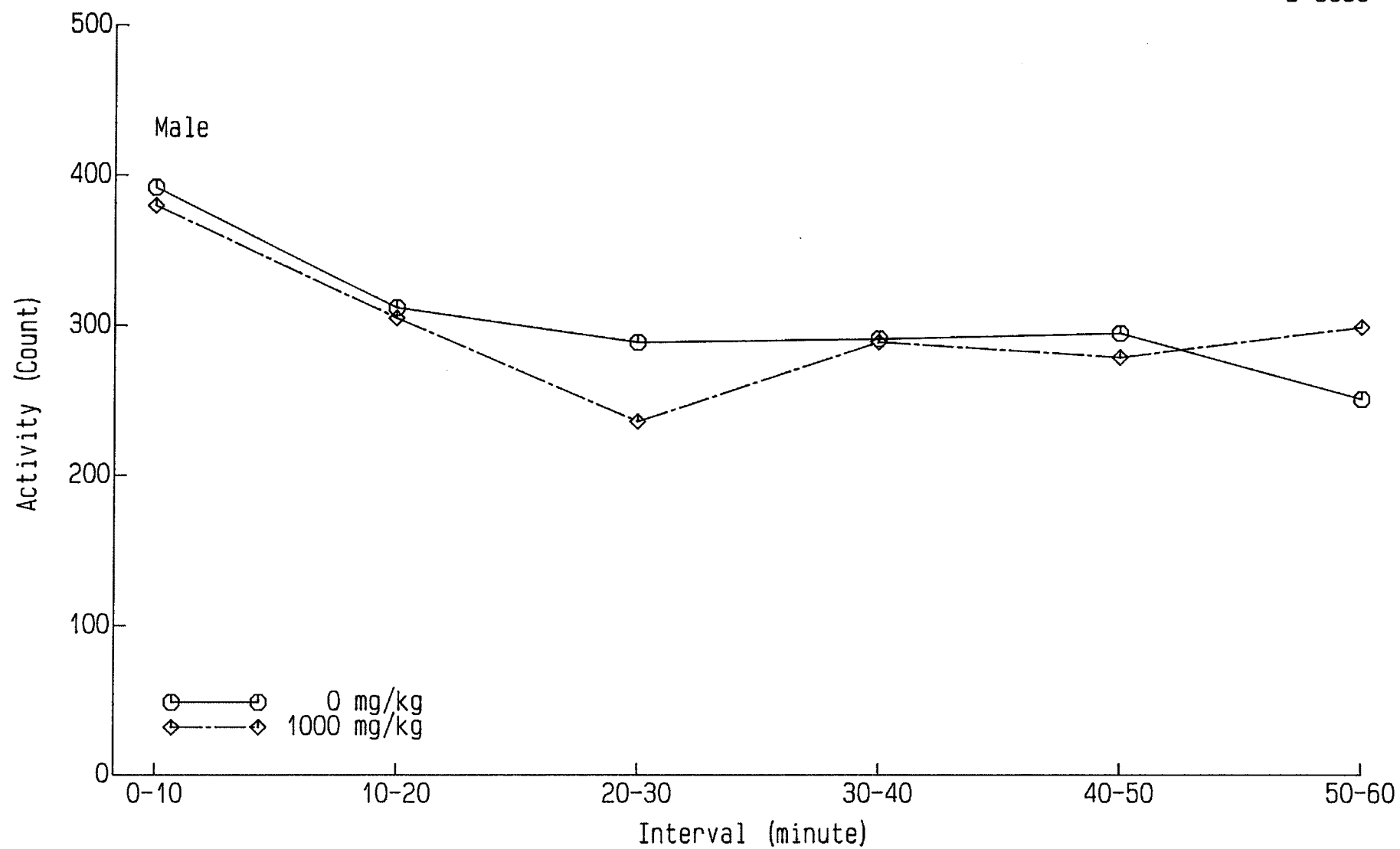


Fig.3 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 2 of recovery period) ——

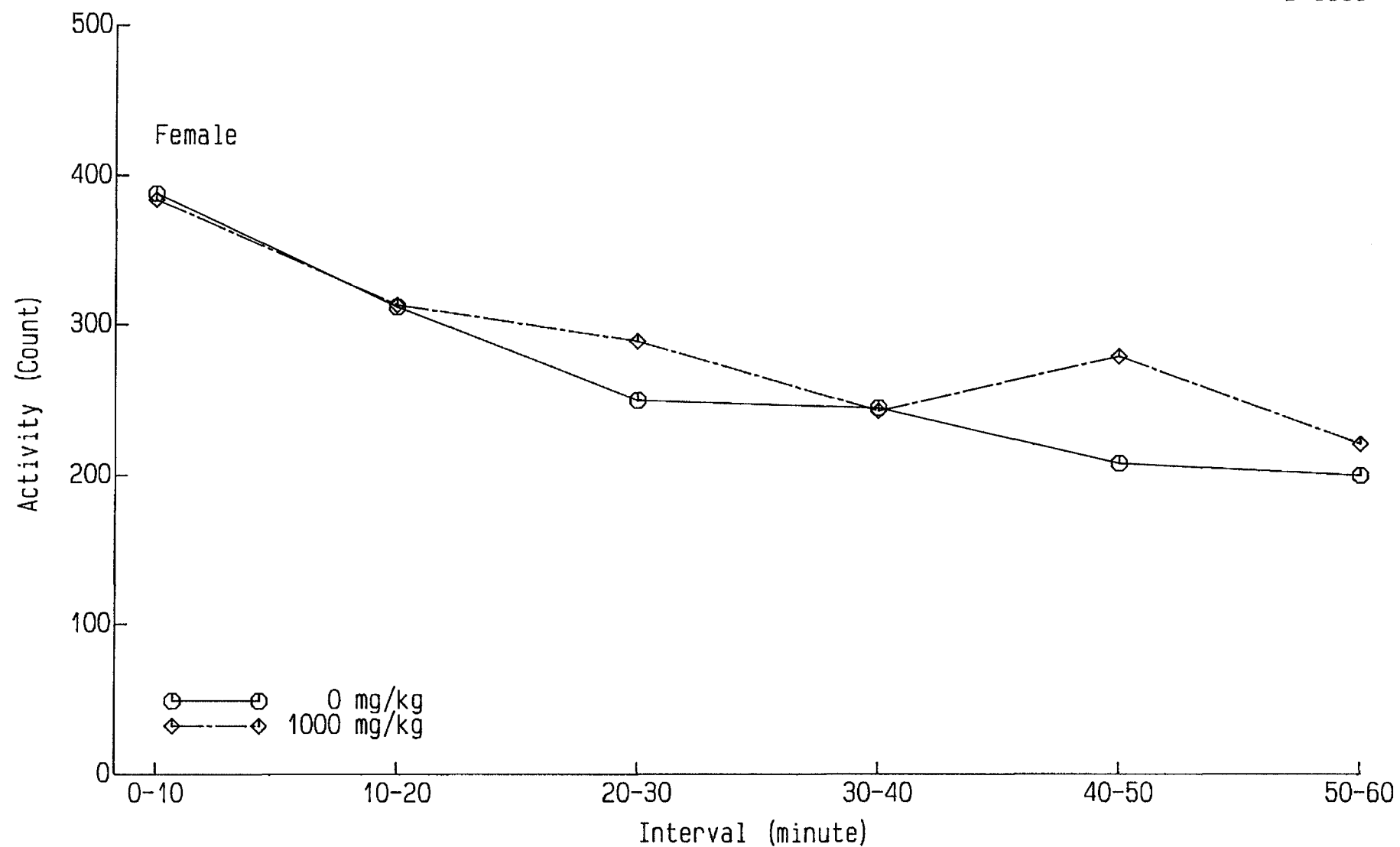


Fig.4 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
—— Motor activity (Week 2 of recovery period) ——

B-6583

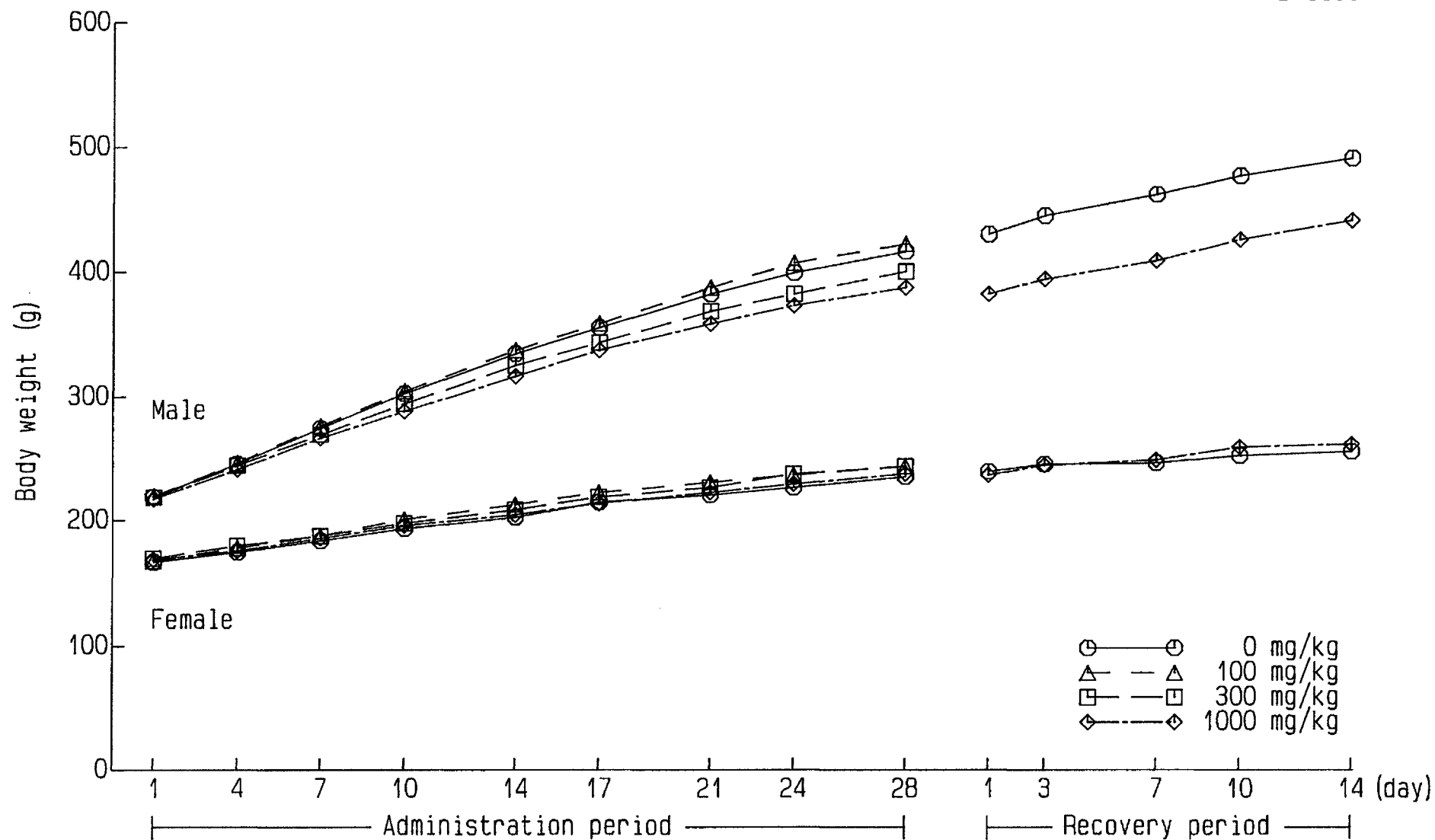


Fig.5 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

— Body weight —

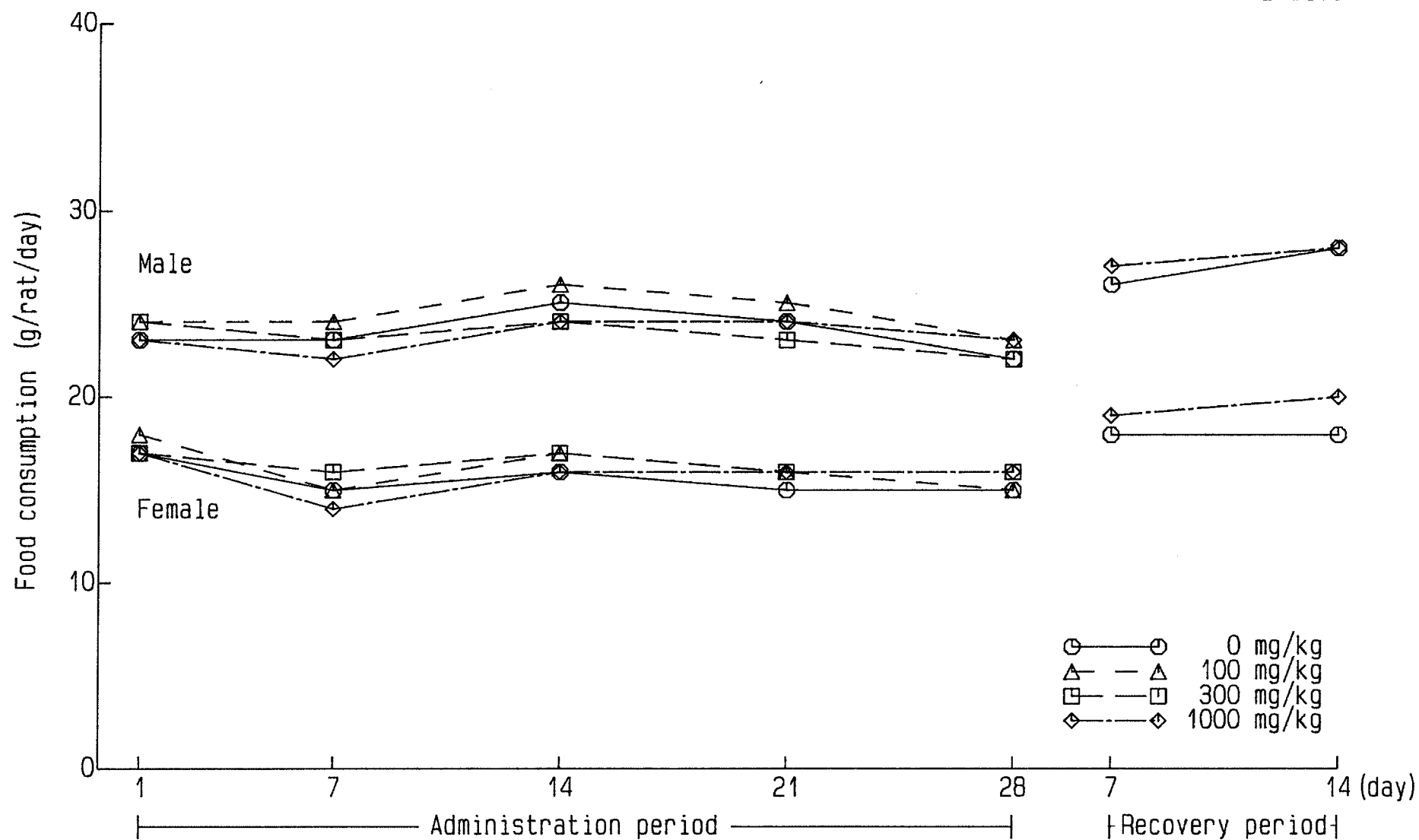


Fig.6 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

— Food consumption —

Table 1-1 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

[illegible]

Table 1-2

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

[illegible]

Table 1-3

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Recovery period)

[illegible]

Table 2-1 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observation (Week 1 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-2

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observation (Week 2 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-3

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observation (Week 3 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-4

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observation (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-5 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observation (Week 1 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

Table 2-6

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observation (Week 2 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

Table 2-7

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observation (Week 1 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-8 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : in-the-hand observation (Week 2 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	11	12	6	6	12
Slight		0	0	0	1	0	0	0	0
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-9

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observation (Week 3 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	9	12	6	6	11
Slight		0	0	0	3	0	0	0	1
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-10

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observation (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	11	12	6	6	12
Slight		0	0	0	1	0	0	0	0
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-11

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observation (Week 1 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	6	6
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	6

Table 2-12

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observation (Week 2 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	6	6
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	6

Table 2-13

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 1 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		1	0	0	0	0	0	0	0
Normal		11	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		2± 2	3± 2	2± 2	2± 2	7± 3	5± 1	9± 2	5± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 1	0± 0	2± 1	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		9	5	3	8	12	5	6	12
Small amount		3	1	3	4	0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-14

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 2 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		1	0	0	1	0	0	0	0
Normal		11	6	6	11	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 2	4± 3	3± 3	2± 2	7± 2	7± 3	7± 1	6± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 1	0± 1	1± 2	1± 1	0± 0	0± 1	0± 0	0± 0
Urination									
None		7	6	5	7	11	5	6	12
Small amount		3	0	1	4	1	1	0	0
Moderate amount		2	0	0	1	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-15 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : open field observation (Week 3 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		1	0	0	0	0	0	0	0
Normal		11	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 2	4± 2	3± 2	3± 2	8± 2	6± 2	9± 2	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 1	0± 0	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		8	5	4	7	12	6	6	12
Small amount		4	1	2	3	0	0	0	0
Moderate amount		0	0	0	2	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-16

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		1	0	0	0	0	0	0	0
Normal		11	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 2	5± 2	3± 2	3± 3	7± 2	6± 3	9± 1	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	1± 1	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		10	6	5	12	12	5	6	12
Small amount		2	0	1	0	0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-17 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : open field observation (Week 1 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
Normal		6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 1	3± 1	6± 2	9± 1**T
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		6	4	5	6
Small amount		0	2	1	0

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 2-18

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 2 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
Normal		6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 1	4± 2	9± 2	10± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		6	6	6	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-19 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Manipulative test (Week 4 of administration period)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Auditory response Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Approach response Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Touch response Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Tail pinch response Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupillary reflex Pass, both		12	6	6	12	12	6	6	12
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		74±17	71±16	75±16	81±18	48±17	67±17	51±18	52±11

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-20 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Manipulative test (Week 2 of recovery period)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	1000	0	1000
	No. of animals	6	6	6	6
Auditory response Normal		6	6	6	6
Approach response Normal		6	6	6	6
Touch response Normal		6	6	6	6
Tail pinch response Normal		6	6	6	6
Pupillary reflex Pass, both		6	6	6	6
Aerial righting reflex (Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		98±10	88±17	73±22	62±22

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-21 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Grip strength (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	12	12
		Mean	1275	571
		S.D.	74	69
	100	No.	6	6
		Mean	1221	546
		S.D.	61	59
	300	No.	6	6
		Mean	1202	531
		S.D.	59	85
	1000	No.	12	12
		Mean	1294	550
		S.D.	128	75
Female	0	No.	12	12
		Mean	1024	449
		S.D.	59	47
	100	No.	6	6
		Mean	1094	477
		S.D.	84	46
	300	No.	6	6
		Mean	980	445
		S.D.	127	42
	1000	No.	12	12
		Mean	1031	479
		S.D.	72	68

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-22 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Grip strength (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	6	6
		Mean	1610	1143
		S.D.	197	217
	1000	No.	6	6
		Mean	1636	1017
		S.D.	245	192
Female	0	No.	6	6
		Mean	1200	641
		S.D.	114	119
	1000	No.	6	6
		Mean	1199	625
		S.D.	116	93

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-23

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	394	329	275	345	308	294	1945
		S.D.	44	79	60	79	98	103	326
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	414	359	346	289	307	242	1958
		S.D.	37	56	84	75	54	77	308
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	383	334	317	283	257	254	1827
		S.D.	33	36	39	101	128	127	410
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	391	337	319	315	311	219	1891
		S.D.	46	70	87	56	76	116	344
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	384	349	308	248	232	261	1782
		S.D.	26	38	67	75	69	73	204
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	372	342	292	199	295	267	1767
		S.D.	37	54	47	96	79	65	230
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	395	308	334	271	229	240	1775
		S.D.	49	102	33	70	119	103	355
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	373	359	287	255	245	205	1723
		S.D.	36	50	72	89	62	78	247

Unit : Count

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-24 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	Interval (minutes)						
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	392	312	289	291	295	1830
		S.D.	75	105	90	89	109	544
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	380	305	236	289	299	1788
		S.D.	24	40	42	64	81	239
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	388	312	250	245	200	1602
		S.D.	52	64	121	72	144	379
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	384	313	289	243	279	1729
		S.D.	29	60	73	53	77	144

Unit : Count

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Body weight (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								Gain 1-28	
			1	4	7	10	14	17	21	24		28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	219	246	275	303	335	356	383	400	417	198
		S.D.	10	13	17	18	24	27	31	36	38	31
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	220	247	277	305	338	359	388	408	423	203
		S.D.	7	8	9	11	12	14	16	18	20	15
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	219	245	270	295	326	344	369	383	401	181
		S.D.	8	10	13	14	18	22	26	27	29	22
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	218	242	267	289	317	338	359	374	388	170*
		S.D.	7	10	10	10	16	18	22	25	25	23D
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	167	175	184	194	203	215	221	227	236	69
		S.D.	9	9	9	11	13	15	16	16	17	13
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	168	178	188	201	213	223	231	237	244	76
		S.D.	7	7	6	12	10	9	9	10	11	7
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	170	180	188	198	209	219	227	238	244	75
		S.D.	9	11	13	17	20	21	25	24	26	20
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	169	176	186	196	205	214	223	230	238	68
		S.D.	6	6	7	8	7	7	8	11	13	15

Unit : g

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 3-2

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Body weight (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery					Gain 1-14
			1	3	7	10	14	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	431	446	463	478	492	61
		S.D.	24	28	28	29	29	6
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	383**	395**	410**	427*	442*	59
		S.D.	23T	24T	26T	31T	29T	8
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	240	246	247	253	256	16
		S.D.	12	14	12	14	14	6
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	237	245	249	260	262	26
		S.D.	11	11	14	17	14	9

Unit : g

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 4-1 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Food consumption (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration				
			1	7	14	21	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	23	23	25	24	22
		S.D.	2	2	2	2	2
	100	No.	6	6	6	6	6
		Mean	24	24	26	25	23
		S.D.	1	1	1	1	2
	300	No.	6	6	6	6	6
		Mean	24	23	24	23	22
		S.D.	2	2	2	2	2
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	23	22	24	24	23
		S.D.	1	2	2	2	2
Female	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	17	15	16	15	15
		S.D.	2	1	1	1	1
	100	No.	6	6	6	6	6
		Mean	18	15	17	16	15
		S.D.	1	1	1	1	0
	300	No.	6	6	6	6	6
		Mean	17	16	17	16	16
		S.D.	2	1	1	2	1
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	17	14	16	16	16
		S.D.	1	1	1	2	2

Unit : g/rat/day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-2 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Food consumption (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery	
			7	14
Male	0	No.	6	6
		Mean	26	28
		S.D.	2	2
	1000	No.	6	6
		Mean	27	28
		S.D.	2	1
Female	0	No.	6	6
		Mean	18	18
		S.D.	2	1
	1000	No.	6	6
		Mean	19	20**
		S.D.	1	1T

Unit : g/rat/day

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 5-1 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose												
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++							
Male	0	12	0	0	0	0	0	0	1	7	4	1	1	10	0	0	0	3	4	5	0	0	0	12	0	0	0	0	0							
	100	6	0	0	0	0	0	0	1	4	1	0	1	5	0	0	0	1	3	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0							
	300	6	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	1	5	0	0	0	1	2	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0							
	1000	12	0	0	0	1	1	1	3	6	0	0	3	9	0	0	0	8	3	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0							
Female	0	12	0	0	1	4	0	2	1	4	0	6	3	3	0	0	0	7	0	5	0	0	0	12	0	0	0	0	0							
	100	6	0	0	0	1	2	1	1	1	0	3	1	2	0	0	0	3	1	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0							
	300	6	0	1	0	1	3	1	0	0	0	2	2	2	0	0	0	3	0	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0							
	1000	12	0	0	1	3	4	1	2	1	0	7	2	3	0	0	0	8	3	1	0	0	0	12	0	0	0	0	0							
1)	-	:	<10 mg/dL									+- : 10 - 25 mg/dL					+ : 26 - 85 mg/dL					++ : 86 - 250 mg/dL					+++ : 251 - 600 mg/dL					++++ : >600 mg/dL				
2)	-	:	<5 mg/dL									+- : 5 - 7.5 mg/dL					+ : 7.6 - 30 mg/dL					++ : 31 - 70 mg/dL					+++ : 71 - 125 mg/dL					++++ : >125 mg/dL				
3)	-	:	<30 mg/dL									+- : 30 - 60 mg/dL					+ : 61 - 125 mg/dL					++ : 126 - 250 mg/dL					+++ : 251 - 750 mg/dL					++++ : >750 mg/dL				

Table 5-2

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0
	100	6	5	0	1	0	0	5	1	0	0	0	5	0	1	0	0	0	6	0
	300	6	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	1000	12	10	1	0	1	0	12	0	0	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0
Female	0	12	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	300	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0
	1000	12	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
 5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
 6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
 7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-4 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Water intake and urinalysis (Week 4 of administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	12	Mean	34	8.8	1782
			S.D.	5	3.2	395
	100	6	Mean	39	9.7	1688
			S.D.	5	3.2	287
	300	6	Mean	36	9.8	1704
			S.D.	5	2.4	294
	1000	12	Mean	43**	12.2	1605
			S.D.	6D	4.1	334
Female	0	12	Mean	30	5.2	2104
			S.D.	5	2.5	602
	100	6	Mean	32	7.7	1646
			S.D.	11	6.3	542
	300	6	Mean	30	4.1	2255
			S.D.	4	1.2	440
	1000	12	Mean	33	8.4	1627
			S.D.	6	4.3	389

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 5-5

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH										1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose												
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++								
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	3	3	0	0	0	0	2	4	0	0	0	6	0	0	0	0	0								
	1000	6	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	1	5	0	0	0	0	1	5	0	0	0	6	0	0	0	0	0								
Female	0	6	0	0	0	0	0	1	2	3	0	4	0	1	1	0	0	4	0	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0								
	1000	6	0	0	0	1	0	0	0	4	1	2	2	2	0	0	0	2	1	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0								
1)	-	:	<10 mg/dL										+- : 10 - 25 mg/dL					+ : 26 - 85 mg/dL					++ : 86 - 250 mg/dL					+++ : 251 - 600 mg/dL					++++ : >600 mg/dL				
2)	-	:	<5 mg/dL										+- : 5 - 7.5 mg/dL					+ : 7.6 - 30 mg/dL					++ : 31 - 70 mg/dL					+++ : 71 - 125 mg/dL					++++ : >125 mg/dL				
3)	-	:	<30 mg/dL										+- : 30 - 60 mg/dL					+ : 61 - 125 mg/dL					++ : 126 - 250 mg/dL					+++ : 251 - 750 mg/dL					++++ : >750 mg/dL				

Table 5-6

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
 5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
 6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
 7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-8 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	6	Mean	35	13.4	1838
			S.D.	4	2.1	386
	1000	6	Mean	36	11.2	2011
			S.D.	5	3.5	498
Female	0	6	Mean	30	8.0	1746
			S.D.	6	3.4	517
	1000	6	Mean	30	10.8	1986
			S.D.	8	10.0	879

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Retic %	PLT ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	FIB mg/dL
Male	0	6	Mean	867	15.7	46.9	54.1	18.1	33.4	2.0	123.3	12.8	18.2	304
			S.D.	33	0.7	1.9	1.0	0.2	0.4	0.7	10.4	1.9	2.2	32
	100	6	Mean	850	15.5	46.8	55.0	18.2	33.0	2.3	129.0	12.5	18.3	304
			S.D.	14	0.7	1.9	2.0	0.7	0.4	0.3	4.6	0.9	1.9	33
	300	6	Mean	873	15.4	46.7	53.5	17.7	33.0	2.1	126.9	13.5	18.1	356*
			S.D.	19	0.5	1.4	1.2	0.5	0.3	0.2	9.1	0.9	0.9	27D
	1000	6	Mean	874	15.7	47.1	54.0	17.9	33.2	2.2	114.7	13.1	18.8	319
			S.D.	44	0.6	2.1	1.5	0.5	0.3	0.2	13.8	1.2	2.7	42
Female	0	6	Mean	813	14.9	43.4	53.4	18.3	34.3	1.8	128.4	10.9	14.4	227
			S.D.	60	0.9	2.3	1.8	0.6	0.2	0.4	8.8	0.5	0.8	13
	100	6	Mean	825	15.5	45.6	55.3	18.8	34.0	1.7	132.5	10.9	14.7	242
			S.D.	31	0.5	1.3	1.3	0.4	0.4	0.3	20.3	0.2	1.0	20
	300	6	Mean	828	15.3	45.1	54.5	18.6	34.0	2.0	131.8	11.5	16.2*	257*
			S.D.	32	0.4	1.1	1.6	0.6	0.4	0.6	10.9	0.6	1.1D	25D
	1000	6	Mean	819	15.0	44.0	53.7	18.3	34.1	2.1	129.1	11.1	15.3	240
			S.D.	38	0.6	1.4	1.9	0.7	0.5	0.6	4.5	1.0	1.4	17

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 6-2 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				$\times 10^3/\mu\text{L}$	LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	99.8	83.2	13.9	0.8	0.5	1.3	0.4
			S.D.	28.5	4.5	4.3	0.2	0.2	0.5	0.1
	100	6	Mean	105.8	80.4	15.8	0.9	0.6	1.8	0.6
			S.D.	16.9	5.2	4.4	0.3	0.2	1.1	0.2
	300	6	Mean	92.1	76.3	20.4	0.8	0.5	1.6	0.4
			S.D.	7.6	7.6	7.3	0.2	0.2	0.5	0.1
	1000	6	Mean	113.2	80.5	16.2	0.8	0.6	1.4	0.6
			S.D.	16.4	5.3	5.3	0.1	0.2	0.3	0.2
Female	0	6	Mean	79.1	79.6	17.0	1.2	0.4	1.3	0.6
			S.D.	14.0	6.0	6.2	0.5	0.0	0.5	0.2
	100	6	Mean	82.1	79.4	16.7	1.2	0.5	1.7	0.4
			S.D.	22.7	6.3	6.2	0.5	0.2	0.5	0.1
	300	6	Mean	95.1	77.6	18.9	0.9	0.5	1.4	0.7
			S.D.	37.6	4.8	4.7	0.2	0.1	0.2	0.4
	1000	6	Mean	87.4	81.9	14.5	1.1	0.4	1.6	0.5
			S.D.	15.1	6.7	6.1	0.4	0.1	0.6	0.2

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.	Differential leukocyte counts (X10 ² /μL)						
			LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC	
Male	0	6	Mean	84.0	13.0	0.8	0.5	1.2	0.4
			S.D.	27.5	2.5	0.2	0.3	0.2	0.2
	100	6	Mean	84.6	17.0	1.0	0.6	2.0	0.6
			S.D.	11.4	6.4	0.5	0.1	1.5	0.3
	300	6	Mean	70.6	18.5	0.7	0.5	1.5	0.4
			S.D.	11.7	5.7	0.2	0.2	0.5	0.1
	1000	6	Mean	90.9	18.5	0.9	0.6	1.6	0.7
			S.D.	12.5	7.5	0.1	0.2	0.5	0.3
Female	0	6	Mean	63.0	13.2	1.0	0.3	1.0	0.5
			S.D.	13.2	5.2	0.4	0.1	0.4	0.2
	100	6	Mean	64.8	14.1	1.0	0.4	1.4	0.4
			S.D.	17.7	7.6	0.5	0.2	0.7	0.2
	300	6	Mean	74.1	17.6	0.8	0.5	1.3	0.7
			S.D.	30.8	6.5	0.3	0.2	0.4	0.7
	1000	6	Mean	71.9	12.3	0.9	0.4	1.4	0.5
			S.D.	15.8	4.7	0.3	0.1	0.7	0.3

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC ×10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Retic %	PLT ×10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	FIB mg/dL
Male	0	6	Mean	871	15.1	45.0	51.7	17.4	33.6	2.1	119.6	12.3	17.2	315
			S.D.	46	0.7	2.0	1.7	0.6	0.2	0.4	11.4	0.7	1.9	45
	1000	6	Mean	874	15.1	45.0	51.4	17.4	33.7	2.6*	126.3	12.1	16.7	266*
			S.D.	35	0.5	1.8	1.0	0.4	0.4	0.3T	14.3	0.9	1.5	19AT
Female	0	6	Mean	849	15.2	44.0	51.8	17.9	34.5	2.2	124.3	11.4	14.1	218
			S.D.	16	0.5	1.2	0.9	0.4	0.3	0.5	11.9	0.3	1.1	39
	1000	6	Mean	812*	14.8	42.6*	52.5	18.2	34.6	2.5	125.6	11.3	14.3	227
			S.D.	24T	0.2	0.7T	1.1	0.5	0.5	0.6	16.7	0.5	1.1	22

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

AT : Aspin-Welch t-test

Table 6-5 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				$\times 10^2/\mu\text{L}$	LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	105.1	82.5	13.5	1.1	0.5	1.8	0.6
			S.D.	39.1	2.5	2.2	0.5	0.1	0.4	0.3
	1000	6	Mean	116.0	77.0*	18.9	1.1	0.4*	2.0	0.7
			S.D.	15.8	5.4T	5.4	0.3	0.0T	0.2	0.3
Female	0	6	Mean	61.6	74.8	21.4	1.5	0.5	1.5	0.3
			S.D.	19.5	7.6	7.6	0.4	0.3	0.5	0.1
	1000	6	Mean	79.9	72.6	23.2	1.4	0.5	2.0	0.4
			S.D.	21.3	7.6	7.6	0.5	0.3	0.8	0.3

LUC : Large unstained cells

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 6-6

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		Differential leukocyte counts ($\times 10^2/\mu\text{L}$)					
				LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	87.1	14.0	1.1	0.5	1.8	0.6
			S.D.	33.6	4.9	0.4	0.3	0.5	0.3
	1000	6	Mean	89.2	22.0	1.2	0.5	2.2	0.8
			S.D.	13.1	7.9	0.3	0.1	0.4	0.3
Female	0	6	Mean	47.0	12.3	0.9	0.3	0.9	0.2
			S.D.	19.2	2.6	0.2	0.2	0.2	0.1
	1000	6	Mean	59.3	17.2**	1.1	0.4	1.6	0.4
			S.D.	22.2	2.3T	0.3	0.4	0.8	0.3

LUC : Large unstained cells

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-1

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Blood chemistry (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST	ALT	LDH	γ -GTP	ALP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU
				IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Male	0	6	Mean	57	32	49	1	572	58	56	99	0.1	131
			S.D.	3	20	10	0	111	10	17	13	0.0	12
	100	6	Mean	59	25	49	1	651	57	59	99	0.1	139
			S.D.	4	4	8	0	82	12	26	16	0.0	13
	300	6	Mean	59	28	47	1	722	55	66	96	0.1	141
			S.D.	5	3	10	0	215	10	21	12	0.1	9
	1000	6	Mean	57	34*	47	1*	662	63	91*	115	0.1	138
			S.D.	5	5DT	6	1DT	122	9	20D	13	0.1	10
Female	0	6	Mean	62	20	43	1	308	55	9	94	0.1	100
			S.D.	8	2	11	0	79	7	2	11	0.0	12
	100	6	Mean	64	25	46	1	371	53	17	96	0.1	112
			S.D.	5	3	10	0	125	5	6	10	0.0	19
	300	6	Mean	84	25	49	1	366	64	17	109	0.1	116
			S.D.	65	7	23	0	129	14	6	14	0.0	14
	1000	6	Mean	59	24	49	1	373	70*	24**	123**	0.1	117
			S.D.	5	2	9	0	142	12D	9D	13D	0.1	12

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 7-2 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	CRNN mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	11	0.21	144	4.7	110	9.7	7.4	6.1	3.4	1.25
			S.D.	2	0.03	2	0.3	1	0.4	0.3	0.3	0.1	0.14
	100	6	Mean	12	0.21	144	4.6	109	9.7	7.7	6.0	3.3	1.20
			S.D.	1	0.02	2	0.2	2	0.2	0.3	0.1	0.1	0.08
	300	6	Mean	10	0.21	144	4.9	111	9.6	7.6	6.0	3.2**	1.12
			S.D.	1	0.03	1	0.4	1	0.1	0.8	0.1	0.1D	0.10
	1000	6	Mean	10	0.20	143	4.7	109	9.5	7.7	5.9	3.2**	1.15
			S.D.	2	0.02	1	0.3	2	0.2	0.2	0.1	0.1D	0.05
Female	0	6	Mean	16	0.32	142	4.4	113	9.5	7.3	5.9	3.4	1.38
			S.D.	2	0.05	1	0.3	1	0.3	0.3	0.2	0.2	0.08
	100	6	Mean	16	0.28	143	4.3	112	9.6	7.1	6.1	3.5	1.32
			S.D.	3	0.04	1	0.3	1	0.3	0.6	0.3	0.2	0.12
	300	6	Mean	14	0.26	142	4.4	113	9.5	6.6	6.1	3.4	1.25
			S.D.	3	0.04	2	0.3	2	0.2	0.6	0.3	0.1	0.10
	1000	6	Mean	15	0.27	143	4.6	111*	9.9	7.3	6.5**	3.7	1.35
			S.D.	2	0.04	1	0.3	1D	0.4	0.4	0.4D	0.3	0.12

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-3 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST	ALT	LDH	γ -GTP	ALP	T-CHO	TG	PL	T-BIL	GLU
				IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Male	0	6	Mean	65	26	55	1	444	63	55	98	0.1	154
			S.D.	9	3	12	0	94	9	14	9	0.0	13
	1000	6	Mean	63	30	50	1	496	58	50	95	0.1	135*
			S.D.	5	4	8	0	159	9	13	6	0.0	11T
Female	0	6	Mean	69	27	45	1	269	72	17	124	0.1	110
			S.D.	6	5	9	0	63	14	3	21	0.0	13
	1000	6	Mean	60*	22*	42	1	263	69	21	122	0.1	115
			S.D.	5T	2T	7	0	83	9	9	13	0.0	8

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 7-4

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN mg/dL	CRNN mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	ALB g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	15	0.28	144	4.7	109	9.8	7.2	6.1	3.2	1.10
			S.D.	2	0.03	2	0.2	2	0.2	0.7	0.1	0.1	0.07
	1000	6	Mean	13*	0.25	143	4.9	110	9.8	7.2	6.0	3.2	1.14
			S.D.	1T	0.03	1	0.2	0	0.2	0.2	0.1	0.1	0.09
Female	0	6	Mean	20	0.31	142	4.2	112	9.9	6.2	6.3	3.6	1.35
			S.D.	4	0.04	1	0.1	1	0.3	0.5	0.3	0.2	0.09
	1000	6	Mean	17	0.29	142	4.3	112	9.9	6.4	6.3	3.6	1.34
			S.D.	2	0.03	0	0.4	1	0.4	0.6	0.4	0.3	0.05

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-1 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After administration period)
 Male

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	385	2.05	432	1.24	11.83	0.73	2.78	60
		S.D.	48	0.09	82	0.14	2.26	0.13	0.42	8
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	400	2.08	519	1.32	12.56	0.66	2.92	53
		S.D.	22	0.07	109	0.11	1.71	0.08	0.23	9
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	377	2.02	405	1.20	11.26	0.60	2.88	56
		S.D.	26	0.06	76	0.17	1.32	0.06	0.33	8
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	375	2.02	552	1.26	12.17	0.63	3.04	51
		S.D.	25	0.07	121	0.15	0.65	0.07	0.19	5
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.54	112	0.32	3.05	0.19	0.72	16
		S.D.		0.06	14	0.02	0.27	0.02	0.04	1
	100	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.52	130	0.33	3.13	0.17	0.73	13
		S.D.		0.02	28	0.03	0.28	0.02	0.07	2
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.54	107	0.32	2.98	0.16*	0.76	15
		S.D.		0.03	14	0.03	0.25	0.01D	0.06	2
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.54	147*	0.34	3.25	0.17	0.81*	14
		S.D.		0.04	28D	0.04	0.23	0.02	0.05D	2

Statistical analysis of body weight was not done.

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 8-2 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After administration period)
 Male

		Dose		Testis	Epididymis
		mg/kg		(R+L)	(R+L)
				g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.		6	6
		Mean		3.26	858
		S.D.		0.21	82
	100	No.		6	6
		Mean		3.19	835
		S.D.		0.18	55
	300	No.		6	6
		Mean		3.15	848
		S.D.		0.15	68
	1000	No.		6	6
		Mean		3.23	830
		S.D.		0.32	140
Relative	0	No.		6	6
		Mean		0.86	224
		S.D.		0.11	21
	100	No.		6	6
		Mean		0.80	209
		S.D.		0.08	14
	300	No.		6	6
		Mean		0.84	225
		S.D.		0.06	10
	1000	No.		6	6
		Mean		0.86	222
		S.D.		0.08	39

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
Absolute and relative organ weight (After administration period)
Female

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	228	1.93	415	0.78	6.59	0.48	1.68	62
		S.D.	19	0.04	54	0.06	0.51	0.03	0.04	7
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	233	1.89	461	0.80	6.40	0.47	1.64	65
		S.D.	8	0.05	43	0.03	0.46	0.05	0.06	4
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	233	1.90	483	0.78	6.63	0.49	1.76	65
		S.D.	25	0.07	35	0.09	0.86	0.06	0.26	5
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	228	1.86*	469	0.80	7.27	0.50	1.71	66
		S.D.	11	0.04D	110	0.09	0.59	0.09	0.10	5
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.85	184	0.34	2.90	0.21	0.74	27
		S.D.		0.07	29	0.01	0.18	0.02	0.06	4
	100	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.82	198	0.34	2.75	0.20	0.71	28
		S.D.		0.03	19	0.02	0.12	0.02	0.02	2
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.82	209	0.33	2.85	0.21	0.76	28
		S.D.		0.07	13	0.02	0.20	0.03	0.05	3
	1000	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.82	206	0.35	3.19*	0.22	0.75	29
		S.D.		0.04	44	0.03	0.15D	0.03	0.05	3

Statistical analysis of body weight was not done.

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 8-4 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After administration period)
 Female

		Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)		Uterus mg(mg/100g BW)
Dose mg/kg				
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	94.6	485
		S.D.	7.3	152
	100	No.	6	6
		Mean	90.6	462
		S.D.	5.4	127
	300	No.	6	6
		Mean	87.5	543
		S.D.	15.9	117
	1000	No.	6	6
		Mean	88.0	430
		S.D.	10.1	164
Relative	0	No.	6	6
		Mean	41.7	215
		S.D.	3.9	73
	100	No.	6	6
		Mean	39.0	200
		S.D.	2.4	57
	300	No.	6	6
		Mean	37.7	237
		S.D.	6.0	61
	1000	No.	6	6
		Mean	38.7	190
		S.D.	4.8	77

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After recovery period)

Male

Dose mg/kg	Body weight		Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
	g		g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	463	2.09	445	1.37	13.20	0.74	3.08
		S.D.	26	0.08	67	0.13	0.83	0.12	0.36
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	414	2.10	475	1.29	11.47*	0.75	2.99
		S.D.	28	0.03	97	0.05	1.37T	0.06	0.29
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.45	96	0.30	2.85	0.16	0.66
		S.D.		0.01	12	0.02	0.13	0.02	0.05
	1000	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.51**	115	0.31	2.76	0.18*	0.72
		S.D.		0.03AT	25	0.02	0.18	0.02T	0.04

Statistical analysis of body weight was not done.

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

AT : Aspin-Welch t-test

Table 8-6 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After recovery period)
 Male

		Dose		Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
		mg/kg			
Absolute	0	No.		6	6
		Mean		3.24	1155
		S.D.		0.18	91
	1000	No.		6	6
		Mean		3.20	1141
		S.D.		0.15	110
Relative	0	No.		6	6
		Mean		0.70	249
		S.D.		0.04	14
	1000	No.		6	6
		Mean		0.78*	277
		S.D.		0.06T	40

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-7

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After recovery period)

Female

Dose mg/kg	Body weight		Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
	g		g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	240	1.96	378	0.81	6.13	0.46	1.70
		S.D.	11	0.07	104	0.04	0.37	0.06	0.16
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	248	1.92	376	0.83	6.86*	0.52	1.80
		S.D.	13	0.08	94	0.07	0.54T	0.08	0.14
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.82	158	0.34	2.56	0.19	0.71
		S.D.		0.03	45	0.02	0.14	0.03	0.04
	1000	No.		6	6	6	6	6	6
		Mean		0.78	152	0.34	2.76*	0.21	0.72
		S.D.		0.04	39	0.01	0.16T	0.04	0.04

Statistical analysis of body weight was not done.

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-8 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (After recovery period)
 Female

		Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)		Uterus mg(mg/100g BW)
Dose mg/kg				
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	83.7	536
		S.D.	9.6	135
	1000	No.	6	6
		Mean	83.4	502
		S.D.	6.0	102
Relative	0	No.	6	6
		Mean	35.1	223
		S.D.	5.4	54
	1000	No.	6	6
		Mean	33.6	204
		S.D.	2.7	48

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Gross pathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	100 6	300 6	1000 6
Epididymis									
Focus,white		0	0	0	1	-	-	-	-
Kidney									
Dilatation,pelvic		0	0	0	1	0	0	0	0
Testis									
Small		0	0	0	1	-	-	-	-
Vagina									
Nodule		-	-	-	-	0	1	0	0

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 9-2

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Gross pathological findings (After recovery period)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	1000 6	0 6	1000 6
Epididymis Focus,white		1	1	-	-

M : Male, F : Female
- : Not applicable

Table 10-1

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	100 6	300 6	1000 6
Adrenal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Bone+Bone marrow,femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Bone+Bone marrow,sternal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebrum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebellum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Epididymis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		6	0	0	5	-	-	-	-
Granuloma,spermatic		0	0	0	1	-	-	-	-
mild		0	0	0	1	-	-	-	-
Eye									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	5	6	0	0	6
Dysplasia,retinal		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Heart									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		4	0	0	5	6	0	0	6
Cell infiltration,focal		2	0	0	1	0	0	0	0
minimal		2	0	0	1	0	0	0	0
Intestine,duodenum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,jejunum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,ileum(Peyer's patch)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,cecum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	5	0	0	3
Cell infiltration,mucosal		0	0	0	0	1	0	0	3
minimal		0	0	0	0	0	0	0	2
mild		0	0	0	0	1	0	0	1
Intestine,colon									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	5	0	0	6

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 10-2 A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Histopathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	100 6	300 6	1000 6
Intestine,colon (continued)									
Cell infiltration,mucosal		0	0	0	0	1	0	0	0
minimal		0	0	0	0	1	0	0	0
Intestine,rectum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Kidney									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	5	6	0	0	6
Dilatation,pelvic		0	0	0	1	0	0	0	0
mild		0	0	0	1	0	0	0	0
Liver									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	2	0	0	6
Vacuolation,hepatocyte,periportal		1	0	0	0	3	0	0	0
minimal		1	0	0	0	2	0	0	0
mild		0	0	0	0	1	0	0	0
Microgranuloma		0	0	0	0	1	0	0	0
minimal		0	0	0	0	1	0	0	0
Lung(bronchus)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	5	0	0	6
Cell infiltration,focal		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Metaplasia,osseous		0	0	0	0	1	0	0	0
minimal		0	0	0	0	1	0	0	0
Lymph node,mesenteric									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Lymph node,submandibular									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Ovary									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Parathyroid									
Number examined		6	0	0	5	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	5	6	0	0	6
No sample		0	0	0	1	0	0	0	0
Pituitary									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	5
Cyst		0	0	0	0	0	0	0	1
mild		0	0	0	0	0	0	0	1
Prostate									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		3	0	0	4	-	-	-	-
Cell infiltration,inflammatory		3	0	0	2	-	-	-	-
minimal		3	0	0	2	-	-	-	-

M : Male, F : Female
 - : Not applicable

Table 10-3

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks
 Histopathological findings (After administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	100 6	300 6	1000 6	0 6	100 6	300 6	1000 6
Sciatic nerve									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Skeletal muscle, femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spinal cord, thoracic									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spleen									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	4	6	0	0	6
Hematopoiesis, extramedullary		1	0	0	2	0	0	0	0
minimal		1	0	0	2	0	0	0	0
Stomach									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		6	6	6	0	6	6	6	0
Hyperplasia, squamous, diffuse		0	0	0	6	0	0	0	6
minimal		0	0	0	6	0	0	0	6
Testis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	5	-	-	-	-
Atrophy, seminiferous tubular		1	0	0	1	-	-	-	-
mild		1	0	0	0	-	-	-	-
severe		0	0	0	1	-	-	-	-
Thyroid									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		4	0	0	5	5	0	0	3
Ectopic thymus		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Cyst, ultimobranchial		2	0	0	1	1	0	0	2
minimal		2	0	0	1	1	0	0	2
Thymus									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Trachea									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Urinary bladder									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Vagina									
Number examined		-	-	-	-	0	1	0	0
Cyst, inclusion		-	-	-	-	0	1	0	0
mild		-	-	-	-	0	1	0	0

M : Male, F : Female
 - : Not applicable

Table 10-4

A 28-day oral toxicity study of 3-Bromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (After recovery period)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 1000 6	F 0 6	F 1000 6
Findings					
Epididymis					
Number examined		1	1	-	-
Granuloma,spermatic		1	1	-	-
mild		1	1	-	-
Stomach					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		6	6	5	5
Edema,limiting ridge		0	0	1	1
minimal		0	0	1	1

M : Male, F : Female

- : Not applicable