

報告書

試験表題

ラットにおける 3-ニトロフタル酸の 28 日間反復強制経口投与毒性試験
及び 14 日間回復試験

試験実施機関

NOTOX B.V.
5231 DD' s-Hertogenbosch
オランダ

研究所プロジェクト識別

NOTOX プロジェクト 488288(488289)
NOTOX 物質番号 183762/A

1. 目次

	訳文頁	原文頁
1. 目次	2	2
4. 要約	8	7
5. はじめに	9	9
5.1. 序文	9	9
5.2. 試験計画	10	10
5.3. 試験の目的	10	10
5.4. ガイドライン	10	10
5.5. 記録及び材料の保存及び保管	11	11
6. 材料及び方法	11	12
6.1. 被験物質	11	12
6.1.1. 被験物質の情報	11	12
6.1.2. 試験特有の被験物質の情報	12	12
6.1.3. 被験物質の調製	12	12
6.1.4. 投与調製液の化学分析	12	13
6.2. 試験系	12	13
6.3. 割付	13	13
6.4. 動物の飼育管理	13	14
6.5. 投与	14	14
6.6. 観察	14	15
6.7. 臨床検査	15	16
6.7.1. 血液学的検査、凝固検査及び血液生化学的検査	16	16
6.7.2. 尿検査	16	17
6.7.3. 尿検査スコア表	17	18
6.8. 病理	18	19
6.8.1. 剖検	18	19
6.8.2. 剖検時の肝臓、腎臓及び脳試料の採取及び送付	18	20
6.8.3. 臓器重量	19	20
6.8.4. 組織処理技術	19	20
6.8.5. 病理組織学的検査	19	21
6.9. 電子データ捕捉	20	21
6.10. 解釈	20	21
6.11. 逸脱のリスト	21	22
6.11.1. 試験計画書からの逸脱リスト	21	22
6.11.2. 標準操作手順書からの逸脱のリスト	21	22

7. 結果	21	23
7.1. 投与調製液の分析(補遺 4 も参照)	21	23
7.2. 観察	21	23
7.2.1. 死亡率	21	23
7.2.2. 臨床症状	21	23
7.2.3. 機能観察	21	23
7.2.4. 体重	22	23
7.2.5. 摂餌量	22	24
7.3. 臨床検査	22	24
7.3.1. 血液学的検査	22	24
7.3.2. 血液生化学的検査	22	24
7.3.3. 尿検査	22	24
7.4. 病理	23	25
7.4.1. 肉眼的検査	23	25
7.4.2. 臓器重量	23	25
7.4.3. 病理組織学的検査(補遺 5 も参照)	23	25
8. 考察及び結論	24	26
9. 参考文献	24	26

補遺

補遺 1 図及び要約表	1~40
-------------	------

図

体重	2
体重増加量	3
摂餌量	4
食餌効率	5

要約表

臨床症状	6
機能観察	8
自発運動量試験	9
体重	10
体重増加量	11
摂餌量	12
食餌効率	14
血液学的検査	16
血液生化学的検査	20
尿検査	24
肉眼的所見	32
臓器重量/臓器重量対体重比	33

4. 要約

表題

ラットにおける 3-ニトロフタル酸の 28 日間反復強制経口投与毒性試験及び 14 日間回復試験

ガイドライン

本試験は以下のガイドラインに基づいて行った。

- －EC 指令 96/54/EEC, B.7 反復投与(28 日間)毒性(経口), 1996 年
- －OECD 407 げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験, 1995 年
- －日本国化学物質審査規制法 1987 年、厚生労働省(第 1121002 号)、経済通商産業省(第 2 号)及び環境省(第 031121002 号)による 2003 年 11 月 21 日通知
- －OPPTS 870.3050, げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験, 農薬及び有害物質汚染防止局(7101)、環境保護庁 712-C-00-366, 2000 年

用量の選定理由

5 日間用量設定試験(NOTOX プロジェクト 488289)の結果に基づき、この 28 日間強制経口投与試験の用量を 0、20、100 及び 500 mg/kg/日と選定した。

試験の概要

溶媒で製剤した被験物質を SPF 繁殖 Sprague Dawley 系系ラットに 28 日間毎日強制経口投与した。1 対照群及び 3 投与群をそれぞれ雌雄各 5 匹で構成し、試験した。対照群及び高用量群の追加の雌雄各 5 匹には 14 日間の回復期間を設けた。

評価パラメーター

試験期間中 1 回、製剤の化学分析を行い、精確さ、均一性及び 5 時間にわたる安定性を評価した。

次のパラメータについて評価した：毎日の臨床症状、機能観察試験、毎週の体重及び摂餌量、試験終了時の臨床病理及び肉眼的検査、臓器重量及び選定組織の病理組織学的検査。

結果

製剤の分析により、被験物質の製剤は精確かつ均一に調製され、又少なくとも 5 時間にわたり安定であったことが確認された。

500 mg/kg/日までの投与は十分耐性があった。体重又は摂餌量に毒性学的意義のある変化は認められず、又臨床症状は投与段階中のみの立毛に限られていた。機能観察試験の結果、異常は認められなかった。

500 mg/kg/日投与群雄の尿検査では、投与期間終了時に尿の pH 及びカリウム排泄量(mmoL/TPV)の軽度な低値が認められ、統計学的有意な水準に達した。これらのマイナーな変化は回復期間終了時には認められず、又腎臓の機能不全の形態学的徴候又は血液生化学的パラメーターにおける裏付け変化がなく生じた。

投与期間終了時の 500 mg/kg/日投与群雄の脾臓重量対体重比の軽度な高値を裏付ける形態学的相関性は認められなかった。回復期間終了時のこれらの動物の脾臓重量及び脾臓重量対体重比は対照群とほぼ同等であった。

この試験で検査した残りのパラメーター(すなわち、血液学的及び血液生化学的パラメーター、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査パラメーター)には統計学的有意な変化は認められなかった。

[原文 8 頁]

結論

全体的に、投与に関連があると考えられた変化は、500 mg/kg/日投与群雄に限られており、軽度かつ可逆性であった。これらの結果に基づき、3-ニトロフタル酸の無影響量(NOEL)は 100 mg/kg/日と設定した。500 mg/kg/日投与群の変化は悪性ではないと考えられたことから、無毒性量(NOAEL)は 500 mg/kg/日と設定した。

[原文 9 頁]

5. はじめに

5.1. 序文

本試験はマルチサイト試験である。試験は OECD 合意文書番号 13, マルチサイト試験の構成及び運営に関する OECD GLP の原則の適用に準拠して行った。

委託段階の病理組織学的検査に関する情報は、補遺 5 に示す。

試験委託者

国立医薬品食品衛生研究所
〒158-8501 東京都
世田谷区上用賀 1 丁目 18-1

試験モニター

NOTOX ジャパン
〒104-0033 東京都
中央区新川 2-8-1

試験責任者

NOTOX B.V.
Hambakenwetering 7
オランダ

試験施設

NOTOX B.V.
Hambakenwetering 7
5231 DD 's-Hertogenbosch
オランダ

5.3. 試験の目的

この毒性試験の特性及び目的は 28 日間毎日ラットに強制経口投与し、ついで 14 日間の回復期間を設けたときの被験物質の毒性を評価することであった。無毒性量(NOAEL)を評価した。

この試験はヒトに対する毒性学的リスク評価のための論理的基礎となる。経口投与は、被験物質の製造中、取り扱い中又は使用中にヒトが暴露される可能性のある経路であることから選定した。

5.4. ガイドライン

動物実験に関するオランダの法律(1997 年 2 月)で要求されているように、試験計画書は動物福祉担当官及び NOTOX の倫理委員会が審査し、かつ合意した(DEC NOTOX 97-03-15)。本報告書に記載した試験手順は以下のガイドラインに基づいた。

1. 欧州共同体(EC)評議会指令 96/54/EC、添付資料 IV.D, EC 指令 67/548/EEC, Part B を代替:毒性及び他の健康影響の測定に関する方法;B.7:"反復投与(28 日間)毒性(経口)"、

欧州共同体官報 No. L248, 1996 年 9 月

2. 経済協力開発機構(OECD)、化学品の試験に関する OECD ガイドライン、項 4、健康影響 No.407: “げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験”、パリ Cedex, 1995 年 7 月 27 日
3. 日本国化学物質審査規制法 1987 年、厚生労働省(第 1121002 号)、経済通商産業省(第 2 号)及び環境省(第 031121002 号)による 2003 年 11 月 21 日付通知に準拠する
4. 米国環境保護庁(EPA)、健康影響試験ガイドライン、OPPTS 870.3050, げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験, 農薬及び有害物質汚染防止局(OPPTS)(7101)、環境保護庁 712-C-00-366, 2000 年 7 月

[原文 11 頁]

5.5. 記録及び材料の保存及び保管

試験計画書、生データ、標本(冷蔵又は冷凍の必要な標本を除く)、及び最終報告書を含む試験に関する記録及び材料は、本報告書の完成後、少なくとも 10 年間 NOTOX の保管庫に保管する。この期間後、試験委託者に連絡し、生データ及び標本を試験委託者に返却するか、試験委託者に代わり保管又は廃棄するかを決定する。

冷蔵又は冷凍の必要な標本は、標本の質が評価に耐え得る限り NOTOX で保管するが、最終報告書の完成後、3 ヶ月以上は保管しない。

NOTOX は被験物質試料を有効期限満了まで保管するが、最終報告書の完成後、10 年以上は保管しない。この期間後、試料は廃棄する。

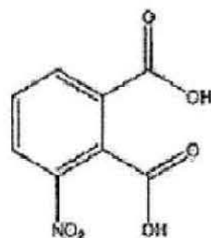
[原文 12 頁]

6. 材料及び方法

6.1. 被験物質

6.1.1. 被験物質の情報

識別 3-ニトロフタル酸
構造



分子式	$\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_3\text{-1,2-(CO}_2\text{H)}_2$
分子量	211.13
CAS 番号	603-11-2
性状	類白色粉末
バッチ	

純度	>99.9%
被験物質の保存	暗所の室温
保存条件下の安定性	安定
有効期間	2009年4月10日

6.1.2. 試験特有の被験物質の情報

pH(1%水溶液、表示範囲) 1.8~1.7(NOTOX で測定)

溶媒中での溶解度：

- ・1%カルボキシメチルセルロース水溶液 表示なし

6.1.3. 被験物質の調製

溶媒	1%カルボキシメチルセルロース水溶液(Genfarma, Zaandam, オランダ)
溶媒の妥当性	NOTOX で行った試行調製及び試験委託者から提供された情報に基づく
調製方法	製剤(w/w)は、投与前 4 時間以内に毎日調製し、目視的に許容できるレベルまで均質化した。
保存条件	室温

[原文 13 頁]

6.1.4. 投与調製液の化学分析

生前段階中に単回、均一性(最高及び最低濃度)及び調製の精確さ(全ての濃度)について製剤試料を分析した。5 時間にわたる溶媒中での安定性も測定した(最高及び最低濃度)。用いた分析方法は、NOTOX プロジェクト 488290 で検証した。

平均実測濃度が溶液の目標濃度の 90~110%又は懸濁液の 85~115%であった場合、調製の精確さは許容可能と考えられた。変動係数が $\leq 10\%$ であった場合、均一性が立証された。保存前と保存後の相対差が最大 10%であった場合、製剤は安定であるとみなした。

6.2. 試験系

試験系	ラット：Sprague-Dawley Crl:CD(SD)系(異系交配、SPF 級)
選択理由	推奨試験系として国際ガイドラインで認められている(例えば、EPA、FDA、OECD 及び EC)
入手源	Charles River Deutschland, Sulzfeld, ドイツ
総動物数	雌雄各 30 匹(雌は未経産かつ非妊娠)
投与開始時の齢	約 6 週齢
識別	耳印及び入墨
無作為化	体重に基づくコンピュータ作成の無作為化アルゴリズム使用、全ての動物は雌雄別平均値の $\pm 20\%$ 以内
馴化期間	実験条件下で、投与開始前少なくとも 5 日間
健康状態の検査	投与開始前に、動物が良好な健康状態にあることを確認した。

6.3. 割付

群	投与用量 ¹ mg/kg/日	投与容量 mL/kg	動物数		動物番号	
			雄	雌	雄	雌
主群 1	0(溶媒)	5	5	5	1~5	31~35
回復群 1	0(溶媒)	5	5	5	6~10	36~40
主群 2	20	5	5	5	11~15	41~45
主群 3	100	5	5	5	16~20	46~50
主群 4	500	5	5	5	21~25	51~55
回復群 4	500	5	5	5	26~30	56~60

¹ 投与用量は5日間用量設定試験(NOTOX プロジェクト 488289)の結果に基づいて選定した。結果の要約を本報告書に添付する(補遺 3 参照)。

[原文 14 頁]

6.4. 動物の飼育管理

動物室 6 号室

条件 動物は、最適条件を 1 時間当たり約 15 回換気、温度 21.0±3.0℃(実際の範囲：19.4~21.7℃)、相対湿度 30~70%(実際の範囲：31~89%)、並びに 1 日に 12 時間の人工蛍光灯照明及び 12 時間の暗とした制御環境中に収容した。

動物室の清掃手順は、相対湿度が最適レベルの 70%を越えて一時的に変動した原因であった。明/暗サイクルの一時的変動(最大 1 時間)が、動物室における機能観察実施のために生じた。研究所の背景データに基づき、これらの変動は、試験の完全性に影響を及ぼさなかったとみなした。

収容 床敷材として滅菌おが屑 (Litalabo, S.P.P.S., Argenteuil, フランス) 及びケージを補強するものとして紙 (Enviro-dri, Wm. Lilico & Son (Wonham Mill Ltd), Surrey, 英国) を入れたマクロロンケージ(MIV 型、高さ 18cm ; 夜間の運動量モニタリング中は MIII 型、高さ 15 cm に個体別に収容)に雌雄別に 5 匹ずつ群飼。ケージ補強材は夜間の運動量モニタリング中には供給しなかった。

分析証明書を検査し、ついで NOTOX の保管庫に保管した。

飼料 固形げっ歯類飼料(Spezialdiöeten GmbH, Soest, ドイツ製 SSNIFF® SM R/M-Z 型)を自由摂取。

各バッチの栄養及び汚染物質に関する分析結果を検査し、保管した。

水 水道水を自由摂取。分析(四半期ごとに実施された)証明書を検査し、保管した。

床敷材、紙、飼料及び水の分析では、試験の完全性に影響を及ぼしたと考えられる所見は全く認められなかった。

6.5. 投与

方法	プラスチック製給餌管を用いて強制経口投与。 投与中は製剤をマグネチックスタラーの上に置いた。
投与頻度	1週間に7日間、毎日1回、最初と最後の投与の間に最大4時間の差を置いて毎日ほぼ同時刻に投与。
投与容量	5 mL/kg 体重 実投与容量は直近の体重に基づいて毎週算定した。
投与期間	少なくとも28日間。主群の動物には剖検前日まで、又回復群の動物には回復期間開始前日まで投与した。
回復期間	14日間

[原文 15 頁]

6.6. 観察

生死	少なくとも毎日2回。死亡時期はできる限り正確に記録した。
臨床症状	少なくとも毎日1回、詳細な臨床観察を全ての動物を対象に行った。投与開始前に1回、又その後毎週1回間隔で、ホームケージ外の標準観察台内でも観察を行った。発現開始時間、程度及び持続期間を記録した。全ての症状を記録し、所定の採点基準に従い採点した。 最大評点1：評点0＝なし、評点1＝あり 最大評点3又は4：評点1＝軽度、評点2＝中等度、評点3＝重度、評点4＝非常に重度
機能観察	投与4週に、全ての動物を対象として以下の検査を行った（各表中に記した略号は括弧内に示した）。 ・聴力(HEARING)、瞳孔反射(PUPILL/R)、静止正向反射(STATIC R)及び握力(GRIP)(評点0＝正常/あり、評点1＝異常/なし)。 ・自発運動量検査(記録期間：コンピュータ化モニタリングシステム(Pearson Technical Services, Debenham, Stowmarket, 英国)を用いて、個体別動物について一晩12時間)。 前述の測定で投与に関連した影響が認められなかったことから、機能観察試験は回復段階終了時に実施しなかった。
体重	毎週
摂餌量	毎週
飲水量	試験期間中、主観的評価を行ったが、影響が疑われなかったことから、定量的測定は行わなかった。

6.7. 臨床検査

血液試料は全ての動物を対象とし、イソフルラン(Abbott Laboratories Ltd., Zwolle, オランダ)麻酔下で、投与及び回復期間終了時の計画死後検査直前の午前 7:00~10:30 の間に採取した。採血前に、動物は一晩絶食(最大 20 時間)させたが、水は摂取させた。血液試料は眼窩後静脈洞から吸引し、血液学的検査用(0.5 mL)には EDTA 添加試験管(Greiner Bio-One, Bad Haller, オーストリア)、凝固試験用(0.9 mL)にはクエン酸添加試験管、又血液生化学的検査用(0.5 mL)にはリチウムヘパリン処理試験管に採取した。以下の検査項目について測定した。

6.7.1. 血液学的検査、凝固検査及び血液生化学的検査

検査項目	略号	単位
血液学的検査^a		
白血球数	WBC	10 ⁹ /L
白血球型別百分率		%WBC
好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球		
赤血球数	RBC	10 ¹² /L
網赤血球数		%RBC
赤血球分布幅	RDW	%
血色素量		mmol/L
ヘマトクリット		l/L
平均赤血球容積	MCV	fl
平均赤血球血色素量	MCH	fmol
平均赤血球血色素濃度	MCHC	mmol/L
血小板		10 ⁹ /L
凝固検査^b		
プロトロンビン時間	PT	秒
活性化部分トロンボプラスチン時間	APTT	秒
血液生化学的検査^c		
アラニンアミノトランスフェラーゼ	ALAT	U/L
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	ASAT	U/L
アルカリホスファターゼ	ALP	U/L
総蛋白		g/L
アルブミン		g/L
総ビリルビン		μmol/L
尿素		mmol/L
クレアチニン		μmol/L
グルコース		mmol/L
コレステロール		mmol/L
ナトリウム		mmol/L
カリウム		mmol/L
塩素		mmol/L
カルシウム		mmol/L
無機リン	Inorg.Phos	mmol/L

^a 機器 : ADVIA 120 (Bayer Diagnostics)

^b 機器 : STA Compact (Roche Diagnostics)

^c 機器 : Olympus AU400 (Goffin Meyvis)

6.7.2. 尿検査

動物から一夜間(約 15~24 時間)尿試料を採取した。試料採取期間中、動物に飼料を与えなかったが、水は与えた。代謝ケージを用い、標本バイアルに尿を採集した。

検査項目(略語)	単位 ¹	機器
尿量	mL	代謝ケージ(MSD, Middlesex, 英国)
色調	スコア	定性法
透明度	スコア	定性法
比重(SPEC. GRAV)	-	Atago Uricon Refractometer
pH	-	Clinitek 500(Siemens Medical Solutions Diagnostics)-multistix
蛋白	スコア	Clinitek 500(Siemens Medical Solutions Diagnostics)-multistix
グルコース	スコア	Clinitek 500(Siemens Medical Solutions Diagnostics)-multistix
ケトン体	スコア	Clinitek 500(Siemens Medical Solutions Diagnostics)-multistix
ビリルビン	スコア	Clinitek 500(Siemens Medical Solutions Diagnostics)-multistix
潜血	スコア	Clinitek 500(Siemens Medical Solutions Diagnostics)-multistix
白血球(WBC)	スコア	Clinitek 500(Siemens Medical Solutions Diagnostics)-multistix
亜硝酸塩	pos./neg.	Clinitek 500(Siemens Medical Solutions Diagnostics)-multistix
ウロビリノーゲン	スコア	Clinitek 500(Siemens Medical Solutions Diagnostics)-multistix
ナトリウム	mmol/TPV ²	Olympus AU400(Goffin Meyvis)
カリウム	mmol/TPV ²	Olympus AU400(Goffin Meyvis)
カルシウム	mmol/TPV ²	Olympus AU400(Goffin Meyvis)
沈渣 (白血球、赤血球、円柱、上皮細胞、結晶、細菌他)	スコア	顕微鏡

¹ スコアについては次頁の表参照

² TPV=定時容量

6.7.3. 尿検査スコア表

検査項目	スコア	量
色調	1	淡黄色
	2	黄色
	3	濃黄色
	4	琥珀色
	5	その他
透明度	1	透明
	2	やや混濁
	3	混濁
蛋白 [g/L]	0	陰性又は極微量
	1	0.3
	2	1.0
	3	>3.0
グルコース [mmoL/L]	0	陰性
	1	5.5~14
	2	28
	3	>55
ケトン体 [mmoL/L]	0	陰性、極微量又は 0.5 未満
	1	1.5
	2	3.9
	3	>7.8
ビリルビン	0	陰性
	1	少量
	2	中等度の量
	3	多量
潜血 [ery/ μ L]	0	陰性
	1	極微量又は約 25 未満
	2	約 80
	3	約 200
ウロビリノーゲン [μ moL/L]	0	3.2~16
	1	33
	2	66
	3	>131
亜硝酸塩	neg.	陰性
	pos.	陽性
白血球	0	陰性又は約 15 cells/ μ L
	1	約 70 cells/ μ L
	2	約 125 cells/ μ L
	3	約 500 cells/ μ L
沈渣検査項目	0	検出されず
	1	少数検出(<10/grid)
	2	中等度の数検出(10~50/grid)
	3	多数検出(>50/grid)

6.8. 病理

6.8.1. 剖検

観察期間の終了時まで生存していた全ての動物はイソフルラン蒸気(Abbott Laboratories Ltd., Hoofddorp, オランダ)を用いて深麻酔し、ついで、瀉血した。供試した全ての動物を剖検し、全ての肉眼的異常を記録した。以下の組織及び臓器の試料を剖検時に全ての動物から採取し、10%緩衝ホルマリン(中性リン酸緩衝 4%ホルムアルデヒド溶液、Klinipath, Duiven, オランダ)に固定した。

識別マーク：処理せず	卵巢
副腎	(脾臓)
(大動脈)	あればパイエル板[空腸、回腸]
脳[小脳、中脳、皮質]	下垂体
盲腸	(包皮腺)
頸部	前立腺
(陰核腺)	直腸
結腸	(唾液腺一下顎、舌下)
十二指腸	坐骨神経
精巣上体	精囊
(あれば)視神経を含む眼及び	(骨格筋)
ハーダー腺	(皮膚)
(雌乳腺領域)	脊髄－頸部、中胸部、腰部
(関節を含む大腿骨)	脾臓
心臓	骨髄を含む胸骨
回腸	胃
空腸	精巣
腎臓	胸腺
(喉頭)	あれば上皮小体を含む甲状腺
(外涙腺)	(舌)
肝臓	気管
肺、ホルマリン注入	膀胱
リンパ節－下顎、腸間膜	子宮
(鼻咽頭)	膣
(食道)	全ての肉眼的病変

括弧内に示した組織/臓器は毒性の徴候が肉眼的検査で認められなかったので、病理担当者が検査しなかった。

6.8.2. 剖検時の肝臓、腎臓及び脳試料の採取及び送付

肝臓：

(固定前に)主群 1 及び 4 の全ての動物から肝臓の左側葉の切片 1 片(厚さ約 1 mm)を採取し、

室温で約 2 時間、3.5%(v/v)グルタルアルデヒド カコジレート緩衝液(Merck, Darmstadt, ドイツ)に固定した。

これらの切片から約 1mm x 1mm x 1mm の試料(少なくとも 8 点)を切り取り、冷蔵庫内でさらに 12~24 時間、3.5%(v/v)グルタルアルデヒド カコジレート緩衝液に固定した。固定後、試料を保存用緩衝液(0.1 M カコジレート緩衝液、pH 7.4)に移し、送付時まで冷蔵庫内に遮光して保存した。

腎臓：

主群 1 及び 4 の全ての動物から左腎又は右腎の皮質から髄質の範囲の厚さ約 1 x 1 mm の切片 1 片を採取し、室温で約 2 時間、3.5%(v/v)グルタルアルデヒド カコジレート緩衝液に固定した。

これらの切片から、部位(すなわち、外皮質、中皮質及び内皮質)あたり約 1 mm x 1 mm x 1 mm の試料を切り取った。部位あたり少なくとも 8 点の試料を冷蔵庫内でさらに 12~24 時間、3.5%(v/v)グルタルアルデヒド カコジレート緩衝液に固定した(各部位について別個のバイアルに入れた)。固定後、試料を保存用緩衝液(0.1 M カコジレート緩衝液、pH 7.4)に移し、送付時まで冷蔵庫内に遮光して保存した。

試料の送付：

試料を国立医薬品食品衛生研究所、東京都(Dr. A. Hirose 宛)に送付した。これらの試料の分析及び分析結果は、この試験に含めなかった。

6.8.3. 臓器重量

計画剖検日に、生存動物について以下の臓器重量及び最終体重を記録した。

副腎	肝臓
脳	卵巣
精巣上体	脾臓
心臓	精巣
腎臓	胸腺

6.8.4. 組織処理技術

病理組織学的検査の項(以下)に明記したように、全ての臓器及び組織試料を処理し、パラフィン蠟で包埋した後、厚さ 2~4 µm で切り出し、ヘマトキシリン及びエオシン(Klinipath, Duiven, オランダ)で染色した。

[原文 21 頁]

6.8.5. 病理組織学的検査

この委託段階は病理組織学的検査に関する主任試験者が行った(補遺 5 参照)。

次のスライドを病理担当者が検査した。

- 主群 1 及び 4 の全ての動物から計画屠殺時に採取した全ての組織
- 採血中偶発的に死亡した動物 no. 9 から採取した全ての組織

ー 全ての肉眼的病変

全ての異常を記載し、本報告書に含めた。肉眼的観察所見と顕微鏡所見との相関性を調べた。

6.8.1. 剖検の項で表中の括弧内に示した組織/臓器は、肉眼的病理検査で毒性の徴候が認められなかったので、病理担当者が検査しなかった。

6.9. 電子データ捕捉

この試験における観察/測定は以下のプログラムを用いて電子的に記録した。

- ー REES Centron 環境モニタリングシステム バージョン SQL 2.0 (REES Scientific, Trenton, NJ, 米国) : 環境モニタリング
- ー TOXDATA バージョン 8.0 (NOTOX B.V., 's-Hertogenbosch, オランダ) :
死亡率/臨床症状/体重/摂餌量/臓器重量/尿量
- ー MAMS バージョン 6.5 (Pearson Technical Services, Suffolk, 英国) :
自発運動量測定
- ー Advia 120 バージョン V.3.1.8.0.MS (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Breda, オランダ) : 血液学的検査
- ー Sta Compact バージョン 1.06.06 (Stago Instruments, Gennevilliers, フランス) :
凝固検査項目
- ー オリンパス AU 400 バージョン 8.2A (Goffin-Meyvis, Etten-Leur, オランダ) :
血液生化学的検査
- ー Clinitek 500, バージョン 2.06/2.01 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Breda, オランダ) : 尿検査
- ー Empower バージョン 5.00 (Waters, Milford, MA, 米国) : 製剤分析

6.10. 解釈

以下の統計学的方法を用いてデータを解析した。

- ー 変数が正規分布に従うと推定できる場合、併合分散推定に基づく Dunnett-検定¹(多対 1 t-検定)を雌雄別に投与群と対照群との比較に適用した。
- ー データが正規分布に従うと推定できない場合、Steel-検定²(多対 1 順位検定)を適用した。
- ー Fisher-正確検定³を頻度データに適用した。

全ての検定を両側で行い、全ての場合に、最低有意水準を $p < 0.05$ とした。群平均値は連続データについて算出し、中央値は要約表の不連続データ(評点)について算出した。検定統計値は平均値及び併合分散について正確な値を基礎として算出した。個体別値、平均値及び標準偏差は印刷前に丸める。したがって、2 群が特定の検査項目について同じ印刷平均値となるが、異なる検定統計値であることがある。

6.11. 逸脱のリスト

6.11.1. 試験計画書からの逸脱リスト

1. 回復期間開始時に回復群の動物について不注意で体重を記録しなかった。

評価：試験 28 日に記録した体重に基づき、回復期間中の体重増加の適切な評価を行うことができた。

2. 相対湿度の最大レベルからの逸脱が生じた。

評価：研究所の背景データから、この逸脱の影響は示唆されない。

試験の完全性にこれらの逸脱による悪影響はなかった。

6.11.2. 標準操作手順書からの逸脱のリスト

全ての標準操作手順書からの逸脱について評価し、試験ファイルに収めた。試験の完全性に影響を及ぼす標準操作手順書からの逸脱はなかった。

7. 結果

7.1. 投与調製液の分析(補遺 4 も参照)

1 %カルボキシメチルセルロース水溶液中における被験物質製剤は、試験した濃度で、少なくとも 5 時間安定であることが認められ、均一な懸濁液を形成していた。投与調製液の精確さの分析では、平均値が設定値の 98%~102%の範囲内にあったことが判明し、この種の製剤の精確さの許容可能なレベルを示すと考えられた。

7.2. 観察

7.2.1. 死亡率

試験期間中、被験物質の投与に関連があると考えられる死亡は認められなかった。

対照群の雄 1 匹(no. 9)が採血時に死亡した。その他の死亡はなかった。

7.2.2. 臨床症状

投与 2~4 週に 500 mg/kg/日投与群の全ての雄が立毛を示した。この症状は回復期間開始時には消失していた。

認められた偶発的な所見は、様々な身体部位の脱毛及び痂皮、色素涙、眼病変(眼球突出、混濁、鈍くて、小さい外観)及び流涎であった。これらの所見は、この試験条件下で収容及び投与するこの齢及び系統のラットで予想される背景所見の範囲内で発現した。これらの所見は、観察された発現頻度では毒性学的意義のない症状と考えられた。20 mg/kg/日投与群の雄及び 100 mg/kg/日投与群の雌雄では臨床症状が認められなかった。

7.2.3. 機能観察

聴力、瞳孔反射、静止正向反射及び握力は全ての動物で正常であった。自発運動量における変動は、投与との関連性を示していなかった。

7.2.4. 体重

体重又は体重増加量に毒性学的意義のある変化は認められなかった。

500 mg/kg/日投与群雄の体重(増加量)は投与及び回復期間を通じ、対照群と比較してわずかに減少し、ほとんどの動物で統計学的有意な水準に達した。しかし、対照群の平均体重との差は常に 10%未満であった。従って、これらの変動は毒性学的意義のないものと考えられた。回復期間の 7 日目を参照ポイントとすると、回復期間中の 500 mg/kg/日投与群雄の体重増加量は対照群とほぼ同等であった。これにより、回復期間中の体重減少は投与期間中のわずかな体重減少の反映であることが示唆される。

その他の群の体重及び体重増加量は、試験期間を通じ、対照群と同じ範囲内にとどまった。

[原文 24 頁]

7.2.5. 摂餌量

体重測定前又は体重測定後の摂餌量は投与群と対照群間でほぼ同等であった。

7.3. 臨床検査

7.3.1. 血液学的検査

投与群のラットの血液学的検査項目に毒性学的関連性のある変化は生じなかった。

投与期間終了時の投与群における統計学的有意な変化はいずれも、(明確な)投与関連性の傾向の非存在下で発生したことから、毒性学的意義のないものと考えられ、又この齢及び系統のラットの正常な範囲内にあると考えられた。これらの変化は、20 mg/kg/日投与群雄における相対リンパ球数の低値、100 及び 500 mg/kg/日投与群雄における赤血球数の高値、100 mg/kg/日投与群雄におけるヘマトクリット及びヘモグロビンレベルの高値、100 及び 500 mg/kg/日投与群雌における平均赤血球色素濃度(MCHC)の高値並びに 100 及び 500 mg/kg/日投与群雌におけるプロトロンビン時間(PT)の低値であった。

7.3.2. 血液生化学的検査

投与群のラットの血液生化学的検査項目に毒性学的関連性のある変化は生じなかった。

投与段階終了時の投与群における統計学的有意な変化はいずれも、投与関連性の分布の非存在下で発生したことから、毒性学的意義のないものと考えられ、又この齢及び系統のラットの正常な範囲内にあるとみなした。これらの変化は、20 mg/kg/日投与群雄におけるアルブミンレベルの高値、500 mg/kg/日投与群雄におけるクレアチニンレベルの低値、500 mg/kg/日投与群雌におけるアルブミンレベルの高値並びに 20 mg/kg/日以上以上の投与群の雌における無機リンレベルの低値であった。回復期間終了時の 500 mg/kg/日投与群雌におけるアルブミンレベルの統計学的有意な高値は、マイナーな性質の変化であり、又投与期間終了時により顕著な変化がなかったことから、毒性学的関連性のない変化と考えられた。

7.3.3. 尿検査

500 mg/kg/日投与群の雄は、投与期間終了時に尿 pH 及びカリウム排泄量(mmoL/TPV)のごく軽度の低値を示し、統計学的有意な水準に達した。これらのマイナーな変化は回復期間終了時には認められなかった。

投与段階終了時の投与群におけるその他の統計学的有意な変化はいずれも、投与関連性の分布の非存在下で発生したことから、毒性学的意義のないものとみなした。これらの変化は、20 mg/kg/日投与群雄における尿量の高値及び20 mg/kg/日以上投与群の雌における尿pHの低値であった。回復期間終了時に認められた500 mg/kg/日投与群雌雄のナトリウム濃度における統計学的有意な変化は、投与期間終了時には認められず、尿量(すなわちmmol/TPV)について補正した場合、統計学的有意性は達成されなかった。回復期間終了時に認められた500 mg/kg/日投与群雌のカリウム排泄量(mmol/TPV)の統計学的有意な低値は、投与期間終了時には認められなかった。従って、回復期間終了時のみに生じたこれらの変化は毒性学的関連性のないものと考えられた。

[原文 25 頁]

7.4. 病理

7.4.1. 肉眼的検査

剖検では、毒性学的関連性のある変化は認められなかった。

計画剖検時の対照群及び投与群の動物における偶発的な所見は、下顎リンパ節肥大、肝臓の小葉像明瞭化、腎臓の腎盂拡張、眼の混濁、子宮内の液体、眼球突出及び胸腺の赤色病巣であった。これらの所見は、これらの種類の試験で用いたラットで時々認められる。投与関連性の分布が認められなかったことから、これらの所見は毒性学的意義のない変化と考えられた。投与期間終了時の採血時に死亡して発見された対照群の雄(no. 9)では、肉眼的異常は記録されなかった。その他の対照群の雄、20 mg/kg/日投与群雌及び500 mg/kg/日投与群雌雄でも投与期間終了時に肉眼的異常は認められなかった。

7.4.2. 臓器重量

500 mg/kg/日投与群雄の脾臓重量対体重比は、投与期間終了時にわずかに高く、統計学的有意な水準に達していた。投与群雄では、脾臓重量及び脾臓重量対体重比に用量関連性の傾向が認められた。回復期間終了時におけるこれらの動物の脾臓重量及び脾臓重量対体重比は、対照群とほぼ同等であった。

投与期間終了時の100 mg/kg/日投与群雄における副腎重量及び副腎重量対体重比の統計学的有意な高値は、用量関連性傾向を示さなかった。回復期間終了時における500 mg/kg/日投与群雄の脳、精巣及び心臓重量対体重比の高値は、これらの動物の最終体重の低値に関連したものと考えられた。回復期間終了時に認められた500 mg/kg/日投与群雄の精巣上体重量及び精巣上体重量対体重比のごく軽度の高値は、投与段階終了時には認められなかった。従って、これらの変化は、毒性学的意義のないものと考えられた。

7.4.3. 病理組織学的検査(補遺 5 も参照)

被験物質の投与に起因する可能性のある病理組織学的所見は記録されなかった。

病理組織学的所見は全て、この齢及び系統のラットに認められる背景病理所見の範囲内にあり、対照及び投与群のラットでほぼ同等の頻度及び程度で発生した。

8. 考察及び結論

Sprague-Dawley 系ラットに 3-ニトロフタル酸を 500 mg/kg/日までの用量で 28 日間毎日強制経口投与し、ついで 14 日間の投与を行わない回復期間を設けた。

500 mg/kg/日までの投与には十分耐性があった。体重又は摂餌量に毒性学的意義のある変化は認められず、又臨床症状は投与段階中のみの立毛に限られていた。機能観察試験の結果、異常は認められなかった。

500 mg/kg/日投与群雄の尿検査では、投与期間終了時に尿の pH 及びカリウム排泄量 (mmol/TPV) の軽度な低値が認められ、統計学的有意な水準に達していた。これらのマイナーな変化は、回復期間終了時には認められず、又腎臓の機能不全の形態学的徴候又は血液生化学的パラメーターにおける裏付け変化がなく生じた。

投与期間終了時の 500 mg/kg/日投与群雄の脾臓重量対体重比のごく軽度な高値を裏付ける形態学的相関性は認められなかった。回復期間終了時のこれらの動物の脾臓重量及び脾臓重量対体重比は対照群とほぼ同等であった。

この試験で検査した残りのパラメーター(すなわち、血液学的及び血液生化学的パラメーター、肉眼的病理検査及び病理組織学的検査パラメーター)には毒性学的意義のある変化は認められなかった。

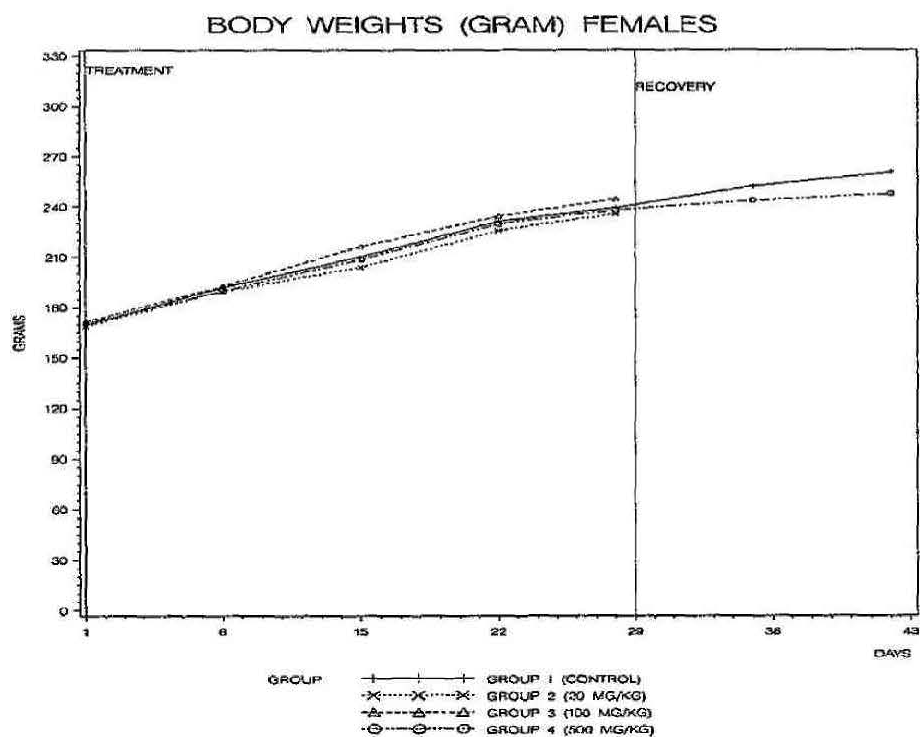
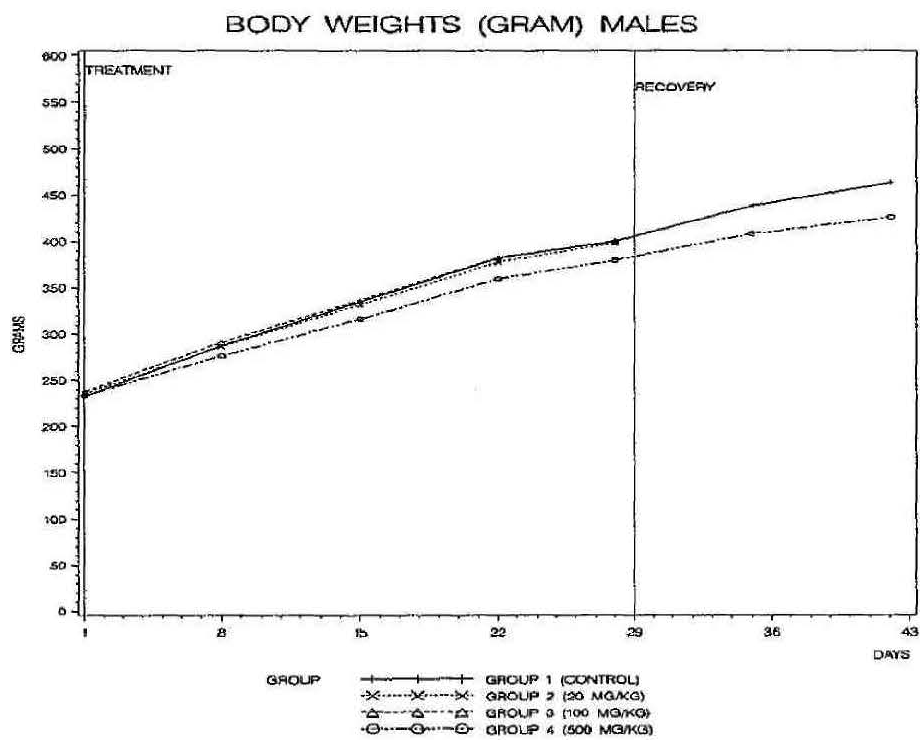
全体的に、投与に関連があると考えられた変化は、500 mg/kg/日投与群雄に限られており、ごく軽度かつ可逆性であった。これらの結果に基づき、3-ニトロフタル酸の無影響量 (NOEL) は 100 mg/kg/日と設定した。500 mg/kg/日投与群で観察された変化は悪性ではないと考えられたことから、無毒性量 (NOAEL) は 500 mg/kg/日と設定した。

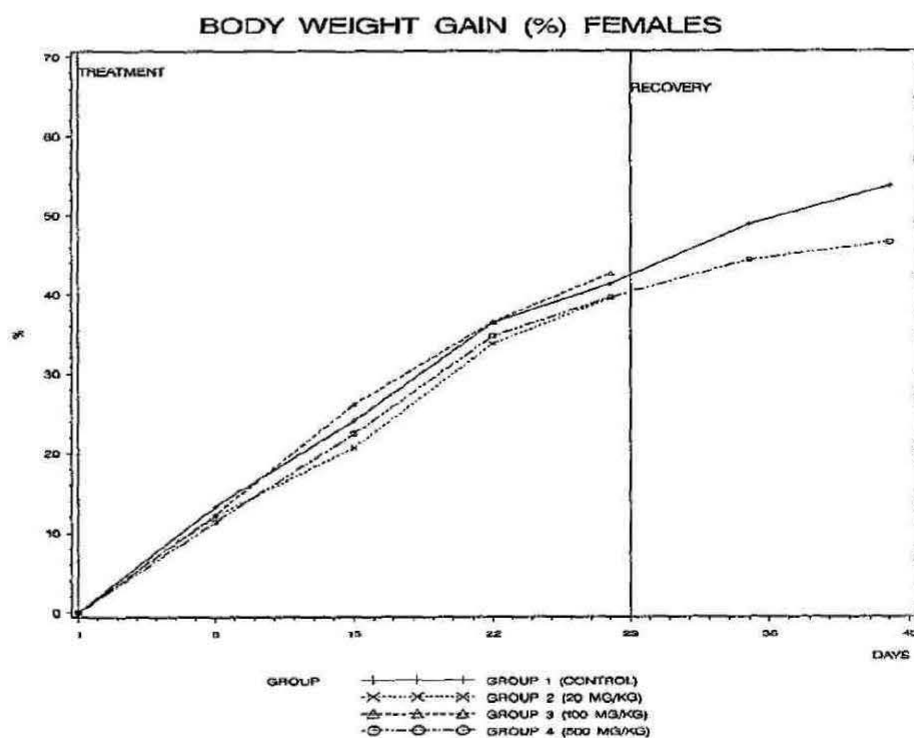
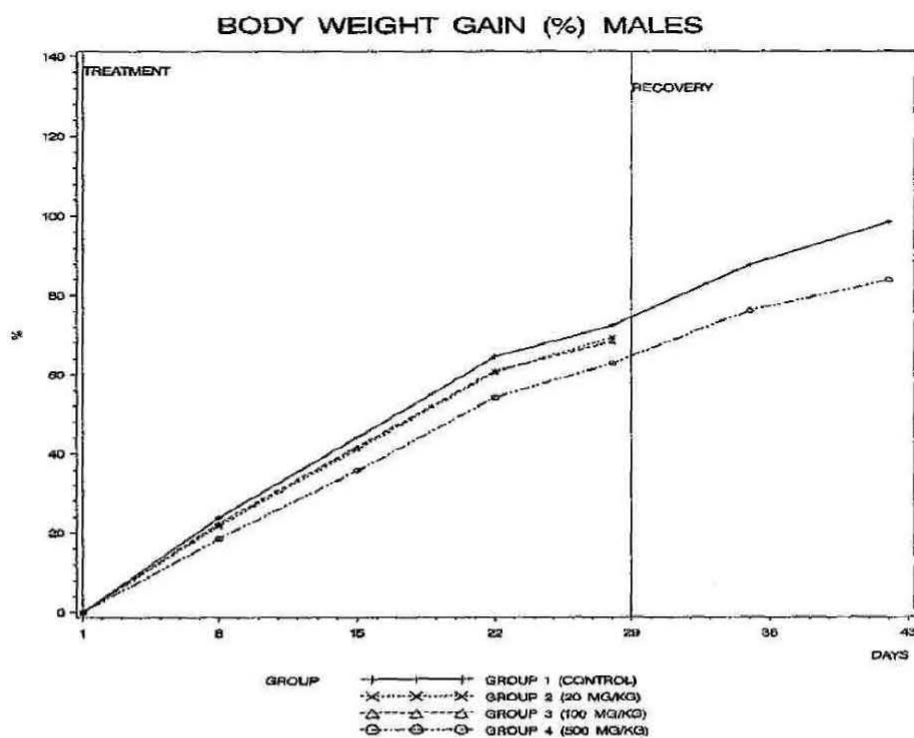
9. 参考文献

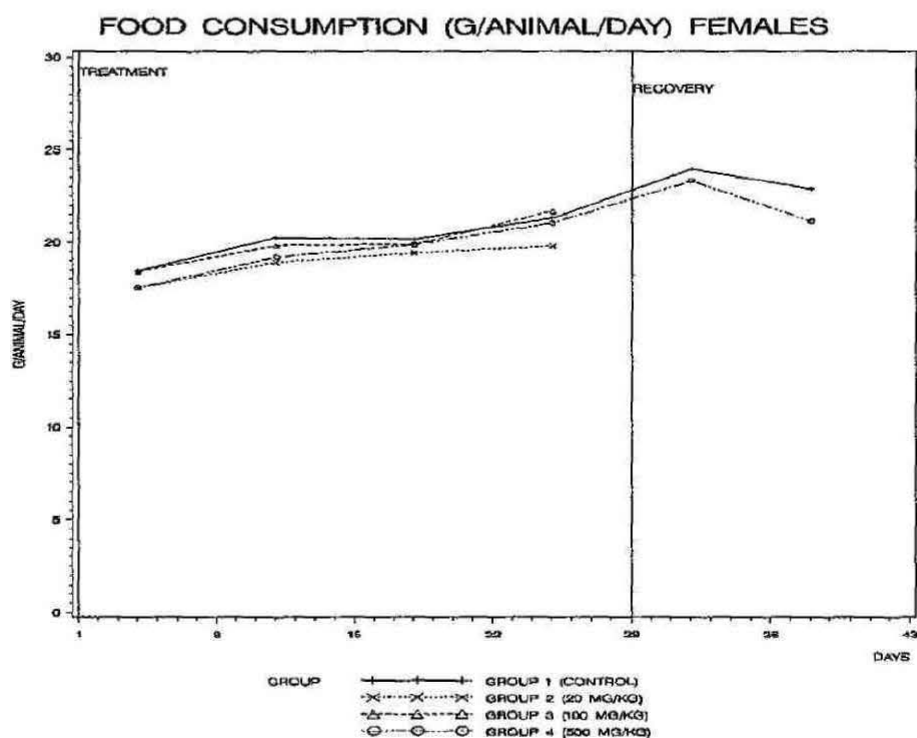
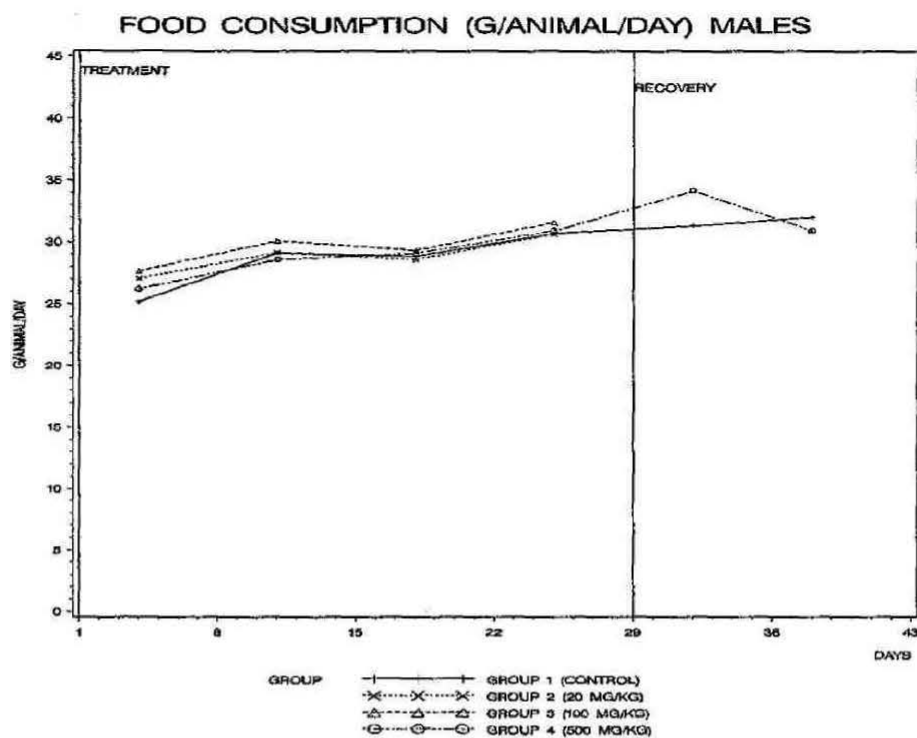
(省略)

APPENDIX 1

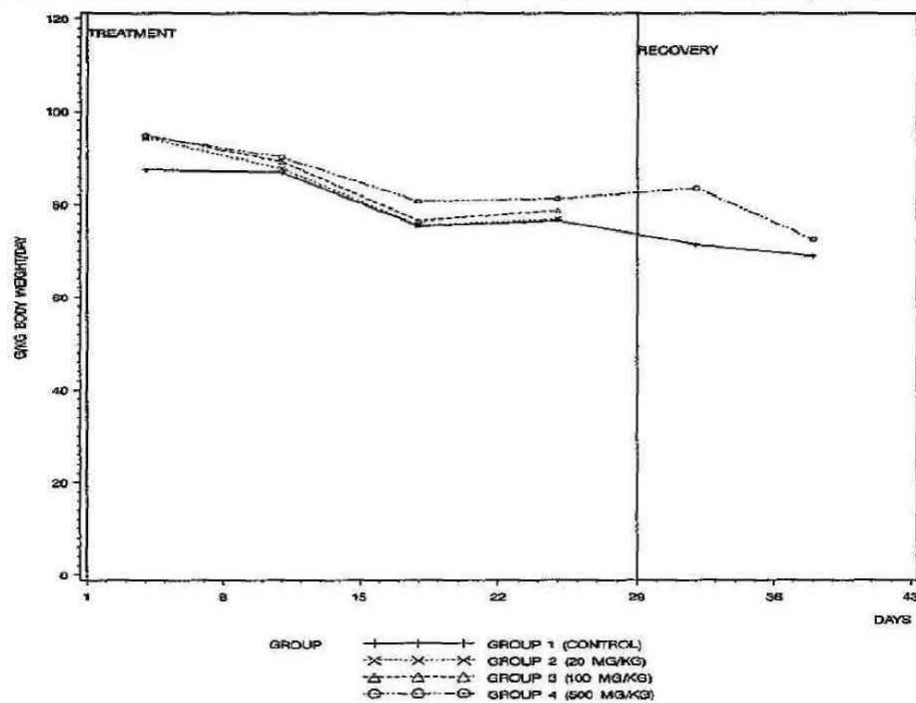
FIGURES AND SUMMARY TABLES



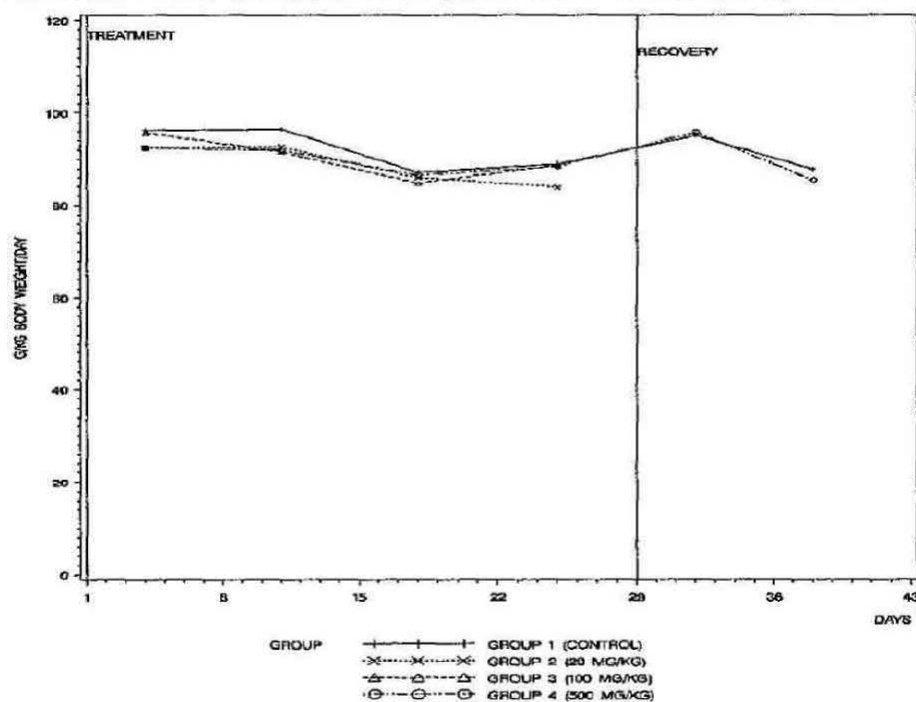




RELATIVE FOOD CONSUMPTION (G/KG BODY WEIGHT/DAY) MALES



RELATIVE FOOD CONSUMPTION (G/KG BODY WEIGHT/DAY) FEMALES



**CLINICAL SIGNS SUMMARY
MALES**

SIGN (MAX. GRADE) (LOCATION)	WEEK:	TREATMENT				RECOVERY			
		1	2	3	4	1	2	3	4
	DAY:	1	2	3	4	1	2	3	4

GROUP 1 (CONTROL)

Skin / fur									
Alopecia (3)	G:							1	1
(Periorbital region left)	%:							3	3
Alopecia (3)	G:							1	1
(Abdomen)	%:							3	3
Scabs (3)	G:							1	1
(Eye left)	%:							3	3
Secretion / excretion									
Chromodacryorrhoea (3)	G:					1	1	1	1
(Periorbital region left)	%:					2	3	3	3
Chromodacryorrhoea (3)	G:					1			
(Periorbital region right)	%:					1			
Various									
Exophthalmos (1)	G:					1	1	1	1
(Eye left)	%:					1	3	3	3
Opacity (1)	G:					1	1	1	1
(Eye left)	%:					1	3	3	3
Dull (3)	G:					1		1	1
(Eye left)	%:					3		3	3
Small (1)	G:								1
(Eye left)	%:								3

GROUP 2 (20 MG/KG)

No clinical signs noted

GROUP 3 (100 MG/KG)

No clinical signs noted

GROUP 4 (500 MG/KG)

Skin / fur									
Piloerection (1)	G:					1	1	1	1
	%:					A	A	A	A
Alopecia (3)	G:					1			
(Cheek left)	%:					1			
Scabs (3)	G:					1			
(Cheek left)	%:					1			
Secretion / excretion									
Chromodacryorrhoea (3)	G:					1	1	1	1
(Eye left)	%:					1	1	1	1

FEMALES

SIGN (MAX. GRADE) (LOCATION)	WEEK:	TREATMENT				RECOVERY			
		1	2	3	4	1	2	3	4
	DAY:	1	2	3	4	1	2	3	4

GROUP 1 (CONTROL)

Skin / fur									
Alopecia (3)	G:							1	1
(Cheek left)	%:							2	2
Alopecia (3)	G:							1	1
(Cheek right)	%:							2	2

∴ Observation performed, sign not present

%: Percent of affected animals (0=less than 5%, 1=between 5% and 15%,..., A=more than 95%)

G: Median value of the highest individual daily grades

**CLINICAL SIGNS SUMMARY
FEMALES**

SIGN (MAX. GRADE) (LOCATION)	TREATMENT																RECOVERY															
	WEEK: 1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7				
	DAY:	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7			

GROUP 1 (CONTROL)

Secretion / excretion

Chromodacryorrhoea (3)
(Periorbital region left)

G: 1.....
%: 2.....

GROUP 2 (20 MG/KG)

Skin / fur

Scabs (3)
(Neck)

G: 111111.
%: 222222.

Secretion / excretion

Salivation (3)

G: 1111.
%: 2222.

GROUP 3 (100 MG/KG)

No clinical signs noted

GROUP 4 (500 MG/KG)

Secretion / excretion

Salivation (3)

G: 11.....
%: 21.....

: Observation performed, sign not present

%: Percent of affected animals (0=less than 5%, 1=between 5% and 15%,..., A=more than 95%)

G: Median value of the highest individual daily grades

**FUNCTIONAL OBSERVATIONS SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
AT WEEK 4					
HEARING	MEDIAN	0	0	0	0
SCORE 0/1	N	10	5	5	10
PUPIL L	MEDIAN	0	0	0	0
SCORE 0/1	N	10	5	5	10
PUPIL R	MEDIAN	0	0	0	0
SCORE 0/1	N	10	5	5	10
STATIC R	MEDIAN	0	0	0	0
SCORE 0/1	N	10	5	5	10
GRIP	MEDIAN	0	0	0	0
SCORE 0/1	N	10	5	5	10

FEMALES

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
AT WEEK 4					
HEARING	MEDIAN	0	0	0	0
SCORE 0/1	N	10	5	5	10
PUPIL L	MEDIAN	0	0	0	0
SCORE 0/1	N	10	5	5	10
PUPIL R	MEDIAN	0	0	0	0
SCORE 0/1	N	10	5	5	10
STATIC R	MEDIAN	0	0	0	0
SCORE 0/1	N	10	5	5	10
GRIP	MEDIAN	0	0	0	0
SCORE 0/1	N	10	5	5	10

+ / ++ Steel-test significant at 5% (+) or 1% (++) level

MOTOR ACTIVITY MEASUREMENTS SUMMARY
MALES
WEEK 4

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
total high	MEAN	2428	2805	3551	2779
sensor count	ST.DEV	580	604	1909	1395
	N	10	5	5	10
total low	MEAN	5332	5227	5565	5169
sensor count	ST.DEV	790	568	737	1204
	N	10	5	5	10

FEMALES

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
total high	MEAN	2451	2466	3578	2328
sensor count	ST.DEV	1268	1029	4928	1357
	N	10	5	5	10
total low	MEAN	5630	4661	4580	5303
sensor count	ST.DEV	1507	1793	2089	1855
	N	10	5	5	10

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**BODY WEIGHTS (GRAM) SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
TREATMENT					
DAY 1	MEAN	232	235	238	233
WEEK 1	ST.DEV	8.0	2.8	8.3	6.8
	N	10	5	5	10
DAY 8	MEAN	288	287	291	277
WEEK 2	ST.DEV	15.7	5.9	13.7	12.3
	N	10	5	5	10
DAY 15	MEAN	335	332	337	317
WEEK 3	ST.DEV	20.7	12.1	20.9	14.8
	N	10	5	5	10
DAY 22	MEAN	382	378	383	360
WEEK 4	ST.DEV	27.0	16.2	25.4	19.8
	N	10	5	5	10
DAY 28	MEAN	401	399	401	380
WEEK 4	ST.DEV	28.7	20.8	31.6	21.2
	N	10	5	5	10
RECOVERY					
DAY 7	MEAN	439			408 *
WEEK 1	ST.DEV	16.2			18.0
	N	4			5
DAY 14	MEAN	464			426 *
WEEK 2	ST.DEV	17.3			17.7
	N	4			5

FEMALES

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
TREATMENT					
DAY 1	MEAN	169	169	172	170
WEEK 1	ST.DEV	6.0	7.6	7.8	5.4
	N	10	5	5	10
DAY 8	MEAN	192	189	192	190
WEEK 2	ST.DEV	8.6	14.6	5.7	9.9
	N	10	5	5	10
DAY 15	MEAN	210	204	216	209
WEEK 3	ST.DEV	15.2	18.8	8.7	10.5
	N	10	5	5	10
DAY 22	MEAN	231	226	234	230
WEEK 4	ST.DEV	13.9	13.6	13.2	11.9
	N	10	5	5	10
DAY 28	MEAN	239	236	245	238
WEEK 4	ST.DEV	16.1	20.7	8.2	12.1
	N	10	5	5	10
RECOVERY					
DAY 7	MEAN	252			244
WEEK 1	ST.DEV	24.6			7.3
	N	5			5
DAY 14	MEAN	261			247
WEEK 2	ST.DEV	29.1			7.0
	N	5			5

* ** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**BODY WEIGHT GAIN (%) SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
TREATMENT					
DAY 1	MEAN	0	0	0	0
WEEK 1	ST.DEV	0.0	0.0	0.0	0.0
	N	10	5	5	10
DAY 8	MEAN	24	22	22	18 **
WEEK 2	ST.DEV	3.8	2.9	2.4	4.4
	N	10	5	5	10
DAY 15	MEAN	44	41	42	36 *
WEEK 3	ST.DEV	6.7	5.7	5.2	6.2
	N	10	5	5	10
DAY 22	MEAN	65	61	61	54 *
WEEK 4	ST.DEV	9.4	7.4	6.4	8.2
	N	10	5	5	10
DAY 28	MEAN	72	69	68	63
WEEK 4	ST.DEV	9.6	9.5	9.4	9.0
	N	10	5	5	10
RECOVERY					
DAY 7	MEAN	88			76
WEEK 1	ST.DEV	5.2			8.7
	N	4			5
DAY 14	MEAN	98			84 *
WEEK 2	ST.DEV	5.8			8.3
	N	4			5

FEMALES

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
TREATMENT					
DAY 1	MEAN	0	0	0	0
WEEK 1	ST.DEV	0.0	0.0	0.0	0.0
	N	10	5	5	10
DAY 8	MEAN	13	12	12	11
WEEK 2	ST.DEV	6.2	4.2	3.2	3.2
	N	10	5	5	10
DAY 15	MEAN	24	21	26	22
WEEK 3	ST.DEV	8.3	6.9	2.8	3.7
	N	10	5	5	10
DAY 22	MEAN	36	34	37	35
WEEK 4	ST.DEV	7.5	6.2	2.7	4.2
	N	10	5	5	10
DAY 28	MEAN	41	40	43	40
WEEK 4	ST.DEV	8.5	8.4	4.1	4.4
	N	10	5	5	10
RECOVERY					
DAY 7	MEAN	49			44
WEEK 1	ST.DEV	13.4			4.5
	N	5			5
DAY 14	MEAN	54			47
WEEK 2	ST.DEV	15.0			5.0
	N	5			5

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**FOOD CONSUMPTION (G/ANIMAL/DAY) SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
TREATMENT					
DAYS 1-8	MEAN	25	27	28	26
WEEKS 1-2	ST.DEV	4.0	---	---	0.7
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 8-15	MEAN	29	29	30	29
WEEKS 2-3	ST.DEV	0.1	---	---	0.0
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 15-22	MEAN	29	29	29	29
WEEKS 3-4	ST.DEV	0.4	---	---	0.7
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 22-28	MEAN	31	31	32	31
WEEK 4	ST.DEV	0.6	---	---	1.4
	N (CAGE)	2	1	1	2
MEAN OF MEANS OVER TREATMENT		28	29	30	29
RECOVERY					
DAYS 1-7	MEAN	31			34
WEEK 1	ST.DEV	---			---
	N (CAGE)	1			1
DAYS 7-14	MEAN	32			31
WEEKS 1-2	ST.DEV	---			---
	N (CAGE)	1			1
MEAN OF MEANS OVER RECOVERY		32			33

FEMALES

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
TREATMENT					
DAYS 1-8	MEAN	18	18	18	18
WEEKS 1-2	ST.DEV	0.5	---	---	0.7
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 8-15	MEAN	20	19	20	19
WEEKS 2-3	ST.DEV	0.3	---	---	0.1
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 15-22	MEAN	20	19	20	20
WEEKS 3-4	ST.DEV	0.3	---	---	0.5
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 22-28	MEAN	21	20	22	21
WEEK 4	ST.DEV	0.2	---	---	0.4
	N (CAGE)	2	1	1	2
MEAN OF MEANS OVER TREATMENT		20	19	20	19
RECOVERY					
DAYS 1-7	MEAN	24			23
WEEK 1	ST.DEV	---			---
	N (CAGE)	1			1
DAYS 7-14	MEAN	23			21
WEEKS 1-2	ST.DEV	---			---
	N (CAGE)	1			1

**FOOD CONSUMPTION (G/ANIMAL/DAY) SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
RECOVERY					
MEAN OF MEANS					
OVER RECOVERY	MEAN	23			22

**RELATIVE FOOD CONSUMPTION (G/KG BODY WEIGHT/DAY) SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
TREATMENT					
DAYS 1-8	MEAN	87	94	95	95
WEEKS 1-2	ST.DEV	13.8	---	---	0.8
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 8-15	MEAN	87	88	89	90
WEEKS 2-3	ST.DEV	0.5	---	---	0.8
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 15-22	MEAN	75	76	77	81
WEEKS 3-4	ST.DEV	0.2	---	---	1.5
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 22-28	MEAN	77	77	79	81
WEEK 4	ST.DEV	0.8	---	---	3.2
	N (CAGE)	2	1	1	2
MEAN OF MEANS OVER TREATMENT	MEAN	82	84	85	87
RECOVERY					
DAYS 1-7	MEAN	71			84
WEEK 1	ST.DEV	---			---
	N (CAGE)	1			1
DAYS 7-14	MEAN	69			73
WEEKS 1-2	ST.DEV	---			---
	N (CAGE)	1			1
MEAN OF MEANS OVER RECOVERY	MEAN	70			78

FEMALES

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
TREATMENT					
DAYS 1-8	MEAN	96	93	96	92
WEEKS 1-2	ST.DEV	0.4	---	---	4.7
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 8-15	MEAN	96	93	92	92
WEEKS 2-3	ST.DEV	3.6	---	---	1.6
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 15-22	MEAN	87	86	85	87
WEEKS 3-4	ST.DEV	1.7	---	---	0.4
	N (CAGE)	2	1	1	2
DAYS 22-28	MEAN	89	84	89	88
WEEK 4	ST.DEV	1.7	---	---	1.4
	N (CAGE)	2	1	1	2
MEAN OF MEANS OVER TREATMENT	MEAN	92	89	90	90
RECOVERY					
DAYS 1-7	MEAN	95			96
WEEK 1	ST.DEV	---			---
	N (CAGE)	1			1
DAYS 7-14	MEAN	88			85
WEEKS 1-2	ST.DEV	---			---
	N (CAGE)	1			1

**RELATIVE FOOD CONSUMPTION (G/KG BODY WEIGHT/DAY) SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
RECOVERY					
MEAN OF MEANS					
OVER RECOVERY	MEAN	91			91

**HAEMATOLOGY SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
WBC	MEAN	11.2	9.1	10.5	12.5
10E9/L	ST.DEV	1.7	1.3	2.9	1.7
	N	9	5	5	10
Neutrophils	MEAN	10.0	13.2	11.1	11.4
%WBC	ST.DEV	3.1	1.7	2.8	2.8
	N	9	5	5	10
Lymphocytes	MEAN	86.5	82.5 ++	85.5	85.1
%WBC	ST.DEV	3.4	0.8	3.2	3.1
	N	9	5	5	10
Monocytes	MEAN	2.4	2.8	2.4	2.5
%WBC	ST.DEV	0.7	0.8	0.6	0.8
	N	9	5	5	10
Eosinophils	MEAN	0.7	1.3	0.7	0.8
%WBC	ST.DEV	0.3	0.8	0.4	0.3
	N	9	5	5	10
Basophils	MEAN	0.3	0.3	0.3	0.3
%WBC	ST.DEV	0.1	0.2	0.2	0.2
	N	9	5	5	10
Red blood cells	MEAN	7.75	8.00	8.15 *	8.13 *
10E12/L	ST.DEV	0.18	0.47	0.29	0.23
	N	9	5	5	10
Reticulocytes	MEAN	2.5	2.6	2.6	2.6
%RBC	ST.DEV	0.3	0.2	0.6	0.4
	N	9	5	5	10
RDW	MEAN	11.4	11.5	11.4	11.3
%	ST.DEV	0.2	0.1	0.4	0.4
	N	9	5	5	10
Haemoglobin	MEAN	9.5	9.9	10.0 *	9.8
mmol/L	ST.DEV	0.4	0.5	0.2	0.2
	N	9	5	5	10
Haematocrit	MEAN	0.445	0.461	0.471 **	0.457
L/L	ST.DEV	0.015	0.017	0.007	0.010
	N	9	5	5	10
MCV	MEAN	57.4	57.6	57.8	56.2
fL	ST.DEV	1.2	2.2	1.7	1.6
	N	9	5	5	10
MCH	MEAN	1.23	1.24	1.22	1.21
fmol	ST.DEV	0.03	0.08	0.04	0.04
	N	9	5	5	10
MCHC	MEAN	21.36	21.56	21.16	21.51
mmol/L	ST.DEV	0.52	0.34	0.19	0.21
	N	9	5	5	10
Platelets	MEAN	1076	1138	1255	1177
10E9/L	ST.DEV	135	214	144	207
	N	9	5	5	10
PT	MEAN	16.3	15.8	16.3	16.1
s	ST.DEV	0.8	0.8	0.6	0.7
	N	9	4	5	10
APTT	MEAN	18.2	17.2	20.1	19.4
s	ST.DEV	2.5	2.9	2.3	2.2
	N	9	4	5	10

+/** Steel-test significant at 5% (+) or 1% (**) level

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**HAEMATOTOLOGY SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
WBC	MEAN	11.3			12.8
10E9/L	ST.DEV	1.3			2.7
	N	4			5
Neutrophils	MEAN	7.5			6.4
%WBC	ST.DEV	2.6			4.8
	N	4			5
Lymphocytes	MEAN	89.8			90.8
%WBC	ST.DEV	3.8			4.6
	N	4			5
Monocytes	MEAN	2.0			2.0
%WBC	ST.DEV	1.2			2.5
	N	4			5
Eosinophils	MEAN	0.8			0.8
%WBC	ST.DEV	0.5			0.4
	N	4			5
Basophils	MEAN	0.0			0.0
%WBC	ST.DEV	0.0			0.0
	N	4			5
Red blood cells	MEAN	7.93			8.28
10E12/L	ST.DEV	0.22			0.24
	N	4			5
Reticulocytes	MEAN	3.1			2.8
%RBC	ST.DEV	0.8			0.5
	N	4			5
RDW	MEAN	12.8			12.6
%	ST.DEV	0.5			0.3
	N	4			5
Haemoglobin	MEAN	9.5			9.6
mmol/L	ST.DEV	0.2			0.2
	N	4			5
Haematocrit	MEAN	0.455			0.465
L/L	ST.DEV	0.006			0.009
	N	4			5
MCV	MEAN	57.4			56.2
fL	ST.DEV	1.3			1.2
	N	4			5
MCH	MEAN	1.19			1.16
fmol	ST.DEV	0.03			0.03
	N	4			5
MCHC	MEAN	20.78			20.69
mmol/L	ST.DEV	0.23			0.24
	N	4			5
Platelets	MEAN	985			958
10E9/L	ST.DEV	213			231
	N	4			5
PT	MEAN	16.8			16.9
s	ST.DEV	0.5			0.8
	N	4			4
APTT	MEAN	20.3			20.0
s	ST.DEV	1.5			2.0
	N	4			4

+/** Steel-test significant at 5% (+) or 1% (**) level

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**HAEMATOLOGY SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
WBC	MEAN	8.9	6.5	7.6	8.5
10E9/L	ST.DEV	2.7	1.5	1.3	1.5
	N	9	5	5	8
Neutrophils	MEAN	9.0	11.1	14.3	14.0
%WBC	ST.DEV	2.8	2.1	5.4	4.7
	N	9	5	5	8
Lymphocytes	MEAN	87.9	85.0	81.6	82.1
%WBC	ST.DEV	3.7	2.6	5.1	4.8
	N	9	5	5	8
Monocytes	MEAN	1.9	2.2	2.6	2.2
%WBC	ST.DEV	1.0	0.7	0.9	0.5
	N	9	5	5	8
Eosinophils	MEAN	1.0	1.4	1.3	1.4
%WBC	ST.DEV	0.6	0.3	0.5	0.4
	N	9	5	5	8
Basophils	MEAN	0.2	0.3	0.2	0.3
%WBC	ST.DEV	0.2	0.1	0.2	0.1
	N	9	5	5	8
Red blood cells	MEAN	7.72	7.91	7.50	7.86
10E12/L	ST.DEV	0.34	0.15	0.33	0.53
	N	9	5	5	8
Reticulocytes	MEAN	2.2	2.0	2.2	2.1
%RBC	ST.DEV	0.6	0.3	0.4	0.3
	N	9	5	5	8
RDW	MEAN	11.0	10.9	10.9	11.0
%	ST.DEV	0.3	0.3	0.2	0.2
	N	9	5	5	8
Haemoglobin	MEAN	9.2	9.5	8.9	9.4
mmol/L	ST.DEV	0.4	0.3	0.2	0.4
	N	9	5	5	8
Haematocrit	MEAN	0.421	0.433	0.401	0.425
L/L	ST.DEV	0.016	0.010	0.016	0.017
	N	9	5	5	8
MCV	MEAN	54.6	54.7	53.5	54.2
fL	ST.DEV	1.1	0.8	0.5	2.0
	N	9	5	5	8
MCH	MEAN	1.19	1.20	1.19	1.20
fmol	ST.DEV	0.04	0.04	0.02	0.05
	N	9	5	5	8
MCHC	MEAN	21.75	22.00	22.21 *	22.18 *
mmol/L	ST.DEV	0.27	0.43	0.33	0.23
	N	9	5	5	8
Platelets	MEAN	1130	1194	1247	1137
10E9/L	ST.DEV	338	135	282	203
	N	9	5	5	8
PT	MEAN	16.5	15.7	15.2 *	15.3 **
s	ST.DEV	0.6	0.8	0.8	0.8
	N	9	5	5	9
APTT	MEAN	17.3	16.1	15.9	16.2
s	ST.DEV	2.0	1.5	1.4	2.0
	N	9	5	5	9

+/** Steel-test significant at 5% (+) or 1% (**) level

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**HAEMATOLOGY SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
WBC	MEAN	10.0			7.3
10E9/L	ST.DEV	3.3			1.3
	N	5			5
Neutrophils	MEAN	5.2			6.6
%WBC	ST.DEV	1.6			5.0
	N	5			5
Lymphocytes	MEAN	93.4			89.4
%WBC	ST.DEV	2.4			5.2
	N	5			5
Monocytes	MEAN	1.2			2.4
%WBC	ST.DEV	0.8			1.5
	N	5			5
Eosinophils	MEAN	0.2			1.6
%WBC	ST.DEV	0.4			1.5
	N	5			5
Basophils	MEAN	0.0			0.0
%WBC	ST.DEV	0.0			0.0
	N	5			5
Red blood cells	MEAN	7.76			7.74
10E12/L	ST.DEV	0.32			0.69
	N	5			5
Reticulocytes	MEAN	2.6			2.6
%RBC	ST.DEV	0.6			0.6
	N	5			5
RDW	MEAN	13.1			13.6
%	ST.DEV	0.7			0.6
	N	5			5
Haemoglobin	MEAN	9.3			9.4
mmol/L	ST.DEV	0.1			0.4
	N	5			5
Haematocrit	MEAN	0.441			0.446
L/L	ST.DEV	0.008			0.021
	N	5			5
MCV	MEAN	56.9			57.9
fL	ST.DEV	2.1			2.6
	N	5			5
MCH	MEAN	1.20			1.22
fmol	ST.DEV	0.05			0.05
	N	5			5
MCHC	MEAN	21.13			21.01
mmol/L	ST.DEV	0.21			0.24
	N	5			5
Platelets	MEAN	1146			1147
10E9/L	ST.DEV	225			73
	N	4			2
PT	MEAN	16.5			16.0
s	ST.DEV	0.7			0.5
	N	5			5
APTT	MEAN	16.8			18.7
s	ST.DEV	2.5			1.7
	N	5			5

+/** Steel-test significant at 5% (*) or 1% (**) level

+/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**CLINICAL BIOCHEMISTRY SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
ALAT U/L	MEAN	35.8	34.8	38.8	38.8
	ST.DEV	4.0	5.8	5.3	4.0
	N	10	5	5	10
ASAT U/L	MEAN	81.5	78.8	87.7	86.4
	ST.DEV	7.7	6.4	9.4	4.5
	N	10	5	5	10
ALP U/L	MEAN	212	217	212	192
	ST.DEV	39	46	37	47
	N	10	5	5	10
Total protein g/L	MEAN	60.6	62.7	61.8	61.4
	ST.DEV	3.0	2.0	1.6	2.2
	N	10	5	5	10
Albumin g/L	MEAN	30.3	31.4 *	31.1	30.7
	ST.DEV	0.8	0.6	0.3	0.9
	N	10	5	5	10
Total bilirubin umol/L	MEAN	2.1	2.0	2.1	2.1
	ST.DEV	0.4	0.1	0.4	0.2
	N	10	5	5	10
Urea mmol/L	MEAN	4.7	4.4	4.4	4.2
	ST.DEV	1.0	0.5	0.5	0.3
	N	10	5	5	10
Creatinine umol/L	MEAN	40.0	37.5	36.1	36.0 *
	ST.DEV	4.7	2.3	2.7	2.3
	N	10	5	5	10
Glucose mmol/L	MEAN	7.70	8.66	8.49	7.36
	ST.DEV	0.91	2.15	1.66	0.81
	N	10	5	5	10
Cholesterol mmol/L	MEAN	1.36	1.62	1.37	1.40
	ST.DEV	0.34	0.23	0.26	0.23
	N	10	5	5	10
Sodium mmol/L	MEAN	145.2	145.3	146.5	145.5
	ST.DEV	1.4	1.9	1.4	0.8
	N	10	5	5	10
Potassium mmol/L	MEAN	4.03	4.13	4.05	3.93
	ST.DEV	0.54	0.18	0.20	0.13
	N	10	5	5	10
Chloride mmol/L	MEAN	106	106	107	106
	ST.DEV	2	3	1	1
	N	10	5	5	10
Calcium mmol/L	MEAN	2.70	2.75	2.72	2.73
	ST.DEV	0.07	0.07	0.06	0.08
	N	10	5	5	10
Inorg.Phos mmol/L	MEAN	2.87	2.75	2.46	2.50
	ST.DEV	0.66	0.21	0.06	0.23
	N	10	5	5	10

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**CLINICAL BIOCHEMISTRY SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
ALAT	MEAN	35.5			31.6
U/L	ST.DEV	4.5			3.4
	N	4			5
ASAT	MEAN	77.4			86.1
U/L	ST.DEV	6.4			6.9
	N	4			5
ALP	MEAN	167			142
U/L	ST.DEV	38			33
	N	4			5
Total protein	MEAN	62.2			61.2
g/L	ST.DEV	2.2			2.7
	N	4			5
Albumin	MEAN	30.8			30.6
g/L	ST.DEV	0.6			1.2
	N	4			5
Total bilirubin	MEAN	2.3			2.5
umol/L	ST.DEV	0.4			0.6
	N	4			5
Urea	MEAN	4.5			4.5
mmol/L	ST.DEV	0.5			0.3
	N	4			5
Creatinine	MEAN	39.8			38.7
umol/L	ST.DEV	1.0			2.5
	N	4			5
Glucose	MEAN	7.61			7.60
mmol/L	ST.DEV	0.54			0.43
	N	4			5
Cholesterol	MEAN	1.47			1.19
mmol/L	ST.DEV	0.37			0.24
	N	4			5
Sodium	MEAN	143.9			145.2
mmol/L	ST.DEV	0.4			1.1
	N	4			5
Potassium	MEAN	3.71			3.72
mmol/L	ST.DEV	0.30			0.05
	N	4			5
Chloride	MEAN	105			106
mmol/L	ST.DEV	1			2
	N	4			5
Calcium	MEAN	2.69			2.64
mmol/L	ST.DEV	0.08			0.05
	N	4			5
Inorg.Phos	MEAN	2.40			2.57
mmol/L	ST.DEV	0.17			0.18
	N	4			5

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**CLINICAL BIOCHEMISTRY SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
ALAT U/L	MEAN	29.6	29.9	32.5	31.5
	ST.DEV	3.0	1.5	4.4	3.8
	N	10	5	5	10
ASAT U/L	MEAN	79.3	76.7	81.4	82.1
	ST.DEV	13.8	5.1	9.6	5.3
	N	10	5	5	10
ALP U/L	MEAN	114	100	114	113
	ST.DEV	25	19	33	21
	N	10	5	5	10
Total protein g/L	MEAN	62.5	65.7	66.2	65.5
	ST.DEV	2.7	1.4	2.4	3.7
	N	10	5	5	10
Albumin g/L	MEAN	32.4	34.4	34.4	34.2 *
	ST.DEV	1.5	1.2	1.5	1.6
	N	10	5	5	10
Total bilirubin umol/L	MEAN	2.2	2.2	2.3	2.1
	ST.DEV	0.3	0.3	0.3	0.2
	N	10	5	5	10
Urea mmol/L	MEAN	6.0	5.7	4.9	5.1
	ST.DEV	1.2	0.8	0.2	0.6
	N	10	5	5	10
Creatinine umol/L	MEAN	41.7	40.3	40.3	40.6
	ST.DEV	5.2	2.3	2.6	3.5
	N	10	5	5	10
Glucose mmol/L	MEAN	8.06	7.95	8.29	8.69
	ST.DEV	1.06	0.28	0.76	1.57
	N	10	5	5	10
Cholesterol mmol/L	MEAN	1.45	1.49	1.59	1.55
	ST.DEV	0.32	0.45	0.34	0.51
	N	10	5	5	10
Sodium mmol/L	MEAN	144.6	145.0	144.8	144.7
	ST.DEV	1.0	0.9	0.9	1.1
	N	10	5	5	10
Potassium mmol/L	MEAN	3.88	3.77	3.75	3.66
	ST.DEV	0.20	0.09	0.23	0.30
	N	10	5	5	10
Chloride mmol/L	MEAN	106	106	106	105
	ST.DEV	2	1	1	1
	N	10	5	5	10
Calcium mmol/L	MEAN	2.73	2.74	2.80	2.73
	ST.DEV	0.06	0.07	0.09	0.08
	N	10	5	5	10
Inorg.Phos mmol/L	MEAN	2.77	2.32 **	2.15 **	2.42 **
	ST.DEV	0.30	0.19	0.21	0.21
	N	10	5	5	10

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**CLINICAL BIOCHEMISTRY SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
ALAT	MEAN	29.6			28.7
U/L	ST.DEV	8.1			2.9
	N	5			5
ASAT	MEAN	76.2			77.0
U/L	ST.DEV	4.4			7.1
	N	5			5
ALP	MEAN	101			97
U/L	ST.DEV	23			22
	N	5			5
Total protein	MEAN	66.1			70.2
g/L	ST.DEV	3.8			3.0
	N	5			5
Albumin	MEAN	33.4			36.1 *
g/L	ST.DEV	1.9			1.8
	N	5			5
Total bilirubin	MEAN	2.8			2.7
umol/L	ST.DEV	0.4			0.6
	N	5			5
Urea	MEAN	6.0			5.2
mmol/L	ST.DEV	0.6			0.7
	N	5			5
Creatinine	MEAN	44.5			42.9
umol/L	ST.DEV	3.1			4.6
	N	5			5
Glucose	MEAN	7.80			7.83
mmol/L	ST.DEV	0.19			0.81
	N	5			5
Cholesterol	MEAN	1.41			1.67
mmol/L	ST.DEV	0.40			0.26
	N	5			5
Sodium	MEAN	143.1			143.4
mmol/L	ST.DEV	1.1			1.1
	N	5			5
Potassium	MEAN	3.62			3.65
mmol/L	ST.DEV	0.10			0.15
	N	5			5
Chloride	MEAN	106			106
mmol/L	ST.DEV	1			1
	N	5			5
Calcium	MEAN	2.70			2.75
mmol/L	ST.DEV	0.05			0.08
	N	5			5
Inorg.Phos	MEAN	2.21			2.01
mmol/L	ST.DEV	0.17			0.11
	N	5			5

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**URINALYSIS SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
Volume mL	MEAN	15	28 *	16	11
	ST.DEV	8	14	9	5
	N	10	5	5	10
Specific gravity	MEAN	1.025	1.014	1.025	1.029
	ST.DEV	0.009	0.006	0.010	0.009
	N	10	5	5	10
Clarity score 1/3	MEDIAN	2	2	2	2
	N	10	5	5	10
Colour score 1/5	MEDIAN	2	1	2	2
	N	10	5	5	10
pH	MEAN	6.7	6.8	6.6	6.4 *
	ST.DEV	0.2	0.3	0.2	0.2
	N	10	5	5	10
Blood score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
WBC score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Bilirubin score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Urobilinogen score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Protein score 0/3	MEDIAN	1	0	1	1
	N	10	5	5	10
Ketones score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Glucose score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
WBC-sed. score 0/3	MEDIAN	1	1	1	1
	N	10	5	5	10
RBC-sed. score 0/3	MEDIAN	0	0	1	0
	N	10	5	5	10
Casts score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Epithelial cells score 0/3	MEDIAN	1	1	1	1
	N	10	5	5	10
Crystals score 0/3	MEDIAN	3	2	2	2
	N	10	5	5	10
Bacteria score 0/3	MEDIAN	3	3	3	3
	N	10	5	5	10
Other score 0/3	MEDIAN	3	1	3	2
	N	10	5	5	10
Sodium mmol/L	MEAN	55.4	31.6	41.4	48.5
	ST.DEV	23.2	10.0	4.0	17.3
	N	10	5	5	10
Sodium mmol/TPV	MEAN	0.75	0.85	0.65	0.52
	ST.DEV	0.28	0.39	0.39	0.23
	N	10	5	5	10

+ / ++ Steel-test significant at 5% (+) or 1% (++) level

* / ** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**URINALYSIS SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
Potassium mmol/L	MEAN	142.3	69.9	136.8	152.1
	ST.DEV	57.4	34.2	73.3	59.1
	N	10	5	5	10
Potassium mmol/TPV	MEAN	1.77	1.71	1.68	1.48 +
	ST.DEV	0.21	0.62	0.48	0.25
	N	10	5	5	10
Calcium mmol/L	MEAN	0.98	0.49	0.66	0.94
	ST.DEV	0.62	0.23	0.29	0.31
	N	10	5	5	10
Calcium mmol/TPV	MEAN	0.014	0.012	0.008	0.010
	ST.DEV	0.010	0.005	0.001	0.002
	N	10	5	5	10

+/** Steel-test significant at 5% (+) or 1% (**) level

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**URINALYSIS SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
Volume mL	MEAN	15			13
	ST.DEV	4			2
	N	4			5
Specific gravity	MEAN	1.024			1.026
	ST.DEV	0.005			0.002
	N	4			5
Clarity score 1/3	MEDIAN	1			2
	N	4			5
Colour score 1/5	MEDIAN	1			1
	N	4			5
pH	MEAN	6.9			6.7
	ST.DEV	0.3			0.4
	N	4			5
Blood score 0/3	MEDIAN	1			0
	N	4			5
WBC score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	4			5
Bilirubin score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	4			5
Urobilinogen score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	4			5
Protein score 0/3	MEDIAN	1			1
	N	4			5
Ketones score 0/3	MEDIAN	0			1
	N	4			5
Glucose score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	4			5
WBC-sed. score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	4			5
RBC-sed. score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	4			5
Casts score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	4			5
Epithelial cells score 0/3	MEDIAN	1			1
	N	4			5
Crystals score 0/3	MEDIAN	3			3
	N	4			5
Bacteria score 0/3	MEDIAN	3			3
	N	4			5
Other score 0/3	MEDIAN	3			3
	N	4			5
Sodium mmol/L	MEAN	32.1			53.2 **
	ST.DEV	9.2			7.4
	N	4			5
Sodium mmol/TPV	MEAN	0.49			0.67
	ST.DEV	0.22			0.09
	N	4			5

+/** Steel-test significant at 5% (+) or 1% (**) level

+/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**URINALYSIS SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
Potassium mmol/L	MEAN	114.2			129.1
	ST.DEV	24.0			26.8
	N	4			5
Potassium mmol/TPV	MEAN	1.65			1.62
	ST.DEV	0.13			0.22
	N	4			5
Calcium mmol/L	MEAN	0.75			0.73
	ST.DEV	0.12			0.10
	N	4			5
Calcium mmol/TPV	MEAN	0.011			0.009
	ST.DEV	0.001			0.001
	N	4			5

+/++ Steel-test significant at 5% (+) or 1% (++) level

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**URINALYSIS SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
Volume mL	MEAN	13	12	15	11
	ST.DEV	5	3	8	4
	N	10	5	5	10
Specific gravity	MEAN	1.022	1.022	1.020	1.028
	ST.DEV	0.006	0.004	0.007	0.011
	N	10	5	5	10
Clarity score 1/3	MEDIAN	2	2	2	2
	N	10	5	5	10
Colour score 1/5	MEDIAN	2	2	2	2
	N	10	5	5	10
pH	MEAN	6.6	6.2 *	6.2 *	6.3 *
	ST.DEV	0.3	0.3	0.3	0.3
	N	10	5	5	10
Blood score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
WBC score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Bilirubin score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Urobilinogen score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Protein score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Ketones score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Glucose score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
WBC-sed. score 0/3	MEDIAN	1	0	0	1
	N	10	5	5	10
RBC-sed. score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Casts score 0/3	MEDIAN	0	0	0	0
	N	10	5	5	10
Epithelial cells score 0/3	MEDIAN	1	1	2	2
	N	10	5	5	10
Crystals score 0/3	MEDIAN	2	1	2	2
	N	10	5	5	10
Bacteria score 0/3	MEDIAN	3	3	3	3
	N	10	5	5	10
Other score 0/3	MEDIAN	1	1	1	1
	N	10	5	5	10
Sodium mmol/L	MEAN	53.7	52.9	43.6	58.8
	ST.DEV	22.9	16.0	21.6	31.6
	N	10	5	5	10
Sodium mmol/TPV	MEAN	0.63	0.63	0.53	0.51
	ST.DEV	0.28	0.27	0.16	0.17
	N	10	5	5	10

+ / + + Steel-test significant at 5% (+) or 1% (+ +) level

* / * * Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**URINALYSIS SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
Potassium mmol/L	MEAN	96.2	90.0	77.5	113.1
	ST.DEV	41.6	19.3	33.7	51.7
	N	10	5	5	10
Potassium mmol/TPV	MEAN	1.07	1.00	0.96	0.99
	ST.DEV	0.27	0.14	0.23	0.22
	N	10	5	5	10
Calcium mmol/L	MEAN	1.37	2.03	0.80	1.46
	ST.DEV	0.59	1.05	0.30	0.62
	N	10	5	5	10
Calcium mmol/TPV	MEAN	0.016	0.023	0.010	0.014
	ST.DEV	0.006	0.010	0.001	0.004
	N	10	5	5	10

+ Steel-test significant at 5% () or 1% (++) level

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

URINALYSIS SUMMARY
FEMALES

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
Volume mL	MEAN	10			13
	ST.DEV	2			7
	N	5			5
Specific gravity	MEAN	1.026			1.019
	ST.DEV	0.004			0.008
	N	5			5
Clarity score 1/3	MEDIAN	1			1
	N	5			5
Colour score 1/5	MEDIAN	1			1
	N	5			5
pH	MEAN	6.7			6.9
	ST.DEV	0.3			0.2
	N	5			5
Blood score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	5			5
WBC score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	5			5
Bilirubin score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	5			5
Urobilinogen score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	5			5
Protein score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	5			5
Ketones score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	5			5
Glucose score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	5			5
WBC-sed. score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	5			5
RBC-sed. score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	5			5
Casts score 0/3	MEDIAN	0			0
	N	5			5
Epithelial cells score 0/3	MEDIAN	1			1
	N	5			5
Crystals score 0/3	MEDIAN	2			1
	N	5			5
Bacteria score 0/3	MEDIAN	2			2
	N	5			5
Other score 0/3	MEDIAN	1			2
	N	5			5
Sodium mmol/L	MEAN	53.7			30.4 *
	ST.DEV	17.8			9.6
	N	5			5
Sodium mmol/TPV	MEAN	0.53			0.35
	ST.DEV	0.18			0.05
	N	5			5

+/** Steel-test significant at 5% (+) or 1% (**) level

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**URINALYSIS SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
Potassium mmol/L	MEAN	119.1			78.4
	ST.DEV	18.1			38.7
	N	5			5
Potassium mmol/TPV	MEAN	1.19			0.83 +
	ST.DEV	0.17			0.08
	N	5			5
Calcium mmol/L	MEAN	0.95			0.78
	ST.DEV	0.27			0.30
	N	5			5
Calcium mmol/TPV	MEAN	0.009			0.011
	ST.DEV	0.001			0.010
	N	5			5

+/** Steel-test significant at 5% (+) or 1% (++) level

+/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**MACROSCOPIC FINDINGS SUMMARY
MALES**

	GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
INTERCURRENT DEATH				
Animals examined	1			
Animals affected	1			
General observations				
Died at blood sampling	1			
END OF TREATMENT				
Animals examined	5	5	5	5
Animals without findings	5	4	4	5
Animals affected	0	1	1	0
Mandibular l.node				
Enlarged	0	1	1	0
END OF RECOVERY				
Animals examined	4			5
Animals without findings	3			2
Animals affected	1			3
Liver				
Accentuated lobular pattern	0			2
Kidneys				
Pelvic dilation	0			1
Eyes				
Cloudy	1			0

FEMALES

	GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT				
Animals examined	5	5	5	5
Animals without findings	3	5	4	5
Animals affected	2	0	1	0
Uterus				
Contains fluid	1	0	1	0
Mandibular l.node				
Enlarged	1	0	0	0
Eyes				
Left side exophthalmus.	1	0	0	0
END OF RECOVERY				
Animals examined	5			5
Animals without findings	4			2
Animals affected	1			3
Liver				
Accentuated lobular pattern	1			0
Uterus				
Contains fluid	0			2
Thymus				
Focus/foci	0			1

/ ## Fisher's Exact test significant at 5% (#) or 1% (##) level

**ORGAN WEIGHTS (GRAM) SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
BODY W. (GRAM)	MEAN	368	365	366	346
	ST.DEV	29	19	28	23
	N	5	5	5	5
BRAIN (GRAM)	MEAN	2.03	2.07	2.09	2.04
	ST.DEV	0.03	0.11	0.04	0.04
	N	5	5	5	5
HEART (GRAM)	MEAN	1.270	1.188	1.256	1.194
	ST.DEV	0.115	0.067	0.105	0.140
	N	5	5	5	5
LIVER (GRAM)	MEAN	9.75	10.01	10.00	9.40
	ST.DEV	0.68	1.06	1.27	0.72
	N	5	5	5	5
THYMUS (GRAM)	MEAN	0.514	0.486	0.518	0.430
	ST.DEV	0.085	0.167	0.100	0.055
	N	5	5	5	5
KIDNEYS (GRAM)	MEAN	2.82	2.86	2.95	2.71
	ST.DEV	0.10	0.28	0.41	0.33
	N	5	5	5	5
ADRENALS (GRAM)	MEAN	0.053	0.056	0.065 *	0.056
	ST.DEV	0.009	0.004	0.005	0.007
	N	5	5	5	5
SPLEEN (GRAM)	MEAN	0.533	0.594	0.622	0.636
	ST.DEV	0.073	0.091	0.090	0.042
	N	5	5	5	5
TESTES (GRAM)	MEAN	3.12	2.97	3.21	2.97
	ST.DEV	0.38	0.36	0.14	0.15
	N	5	5	5	5
EPIDIDYMIDES (GRAM)	MEAN	0.986	0.968	0.997	0.913
	ST.DEV	0.071	0.110	0.067	0.030
	N	5	5	5	5

/ Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**ORGAN WEIGHTS (GRAM) SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
BODY W. (GRAM)	MEAN	430			391 *
	ST.DEV	19			19
	N	4			5
BRAIN (GRAM)	MEAN	2.09			2.15
	ST.DEV	0.06			0.05
	N	4			5
HEART (GRAM)	MEAN	1.309			1.332
	ST.DEV	0.051			0.050
	N	4			5
LIVER (GRAM)	MEAN	10.78			9.81
	ST.DEV	0.89			0.79
	N	4			5
THYMUS (GRAM)	MEAN	0.404			0.480
	ST.DEV	0.078			0.126
	N	4			5
KIDNEYS (GRAM)	MEAN	3.19			3.17
	ST.DEV	0.13			0.29
	N	4			5
ADRENALS (GRAM)	MEAN	0.068			0.064
	ST.DEV	0.011			0.009
	N	4			5
SPLEEN (GRAM)	MEAN	0.707			0.727
	ST.DEV	0.109			0.169
	N	4			5
TESTES (GRAM)	MEAN	3.13			3.41
	ST.DEV	0.15			0.20
	N	4			5
EPIDIDYMIDES (GRAM)	MEAN	1.099			1.197 *
	ST.DEV	0.056			0.056
	N	4			5

*** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**ORGAN/BODY WEIGHT RATIOS (%) SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
BODY W. (GRAM)	MEAN	368	365	366	346
	ST.DEV	29	19	28	23
	N	5	5	5	5
BRAIN (%)	MEAN	0.55	0.57	0.57	0.59
	ST.DEV	0.04	0.03	0.04	0.03
	N	5	5	5	5
HEART (%)	MEAN	0.346	0.325	0.344	0.347
	ST.DEV	0.036	0.012	0.035	0.054
	N	5	5	5	5
LIVER (%)	MEAN	2.65	2.73	2.72	2.72
	ST.DEV	0.06	0.15	0.15	0.07
	N	5	5	5	5
THYMUS (%)	MEAN	0.139	0.132	0.141	0.124
	ST.DEV	0.016	0.040	0.018	0.015
	N	5	5	5	5
KIDNEYS (%)	MEAN	0.77	0.78	0.80	0.78
	ST.DEV	0.04	0.05	0.07	0.05
	N	5	5	5	5
ADRENALS (%)	MEAN	0.014	0.015	0.018 *	0.016
	ST.DEV	0.003	0.001	0.001	0.003
	N	5	5	5	5
SPLEEN (%)	MEAN	0.145	0.162	0.169	0.185 *
	ST.DEV	0.021	0.019	0.015	0.020
	N	5	5	5	5
TESTES (%)	MEAN	0.85	0.82	0.88	0.86
	ST.DEV	0.15	0.13	0.09	0.05
	N	5	5	5	5
EPIDIDYMIDES (%)	MEAN	0.270	0.267	0.274	0.265
	ST.DEV	0.035	0.042	0.036	0.020
	N	5	5	5	5

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**ORGAN/BODY WEIGHT RATIOS (%) SUMMARY
MALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
BODY W. (GRAM)	MEAN	430			391 *
	ST.DEV	19			19
	N	4			5
BRAIN (%)	MEAN	0.49			0.55 *
	ST.DEV	0.03			0.03
	N	4			5
HEART (%)	MEAN	0.305			0.341 **
	ST.DEV	0.017			0.011
	N	4			5
LIVER (%)	MEAN	2.51			2.51
	ST.DEV	0.11			0.10
	N	4			5
THYMUS (%)	MEAN	0.094			0.122
	ST.DEV	0.017			0.026
	N	4			5
KIDNEYS (%)	MEAN	0.74			0.81
	ST.DEV	0.05			0.04
	N	4			5
ADRENALS (%)	MEAN	0.016			0.016
	ST.DEV	0.002			0.003
	N	4			5
SPLEEN (%)	MEAN	0.164			0.185
	ST.DEV	0.021			0.035
	N	4			5
TESTES (%)	MEAN	0.73			0.87 **
	ST.DEV	0.05			0.03
	N	4			5
EPIDIDYMIDES (%)	MEAN	0.256			0.307 *
	ST.DEV	0.022			0.023
	N	4			5

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**ORGAN WEIGHTS (GRAM) SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
BODY W. (GRAM)	MEAN	213	209	217	219
	ST.DEV	8	19	8	14
	N	5	5	5	5
BRAIN (GRAM)	MEAN	1.87	1.84	1.84	1.84
	ST.DEV	0.04	0.08	0.04	0.02
	N	5	5	5	5
HEART (GRAM)	MEAN	0.819	0.772	0.779	0.776
	ST.DEV	0.060	0.067	0.021	0.052
	N	5	5	5	5
LIVER (GRAM)	MEAN	6.14	5.80	6.24	6.37
	ST.DEV	0.34	0.59	0.61	0.80
	N	5	5	5	5
THYMUS (GRAM)	MEAN	0.345	0.403	0.410	0.407
	ST.DEV	0.072	0.152	0.050	0.064
	N	5	5	5	5
KIDNEYS (GRAM)	MEAN	1.66	1.65	1.75	1.86
	ST.DEV	0.14	0.14	0.09	0.17
	N	5	5	5	5
ADRENALS (GRAM)	MEAN	0.071	0.056	0.067	0.070
	ST.DEV	0.017	0.013	0.007	0.009
	N	5	5	5	5
SPLEEN (GRAM)	MEAN	0.395	0.402	0.404	0.419
	ST.DEV	0.043	0.094	0.032	0.049
	N	5	5	5	5
OVARIES (GRAM)	MEAN	0.132	0.126	0.129	0.140
	ST.DEV	0.017	0.021	0.011	0.014
	N	5	5	5	5

* ** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**ORGAN WEIGHTS (GRAM) SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
BODY W. (GRAM)	MEAN	234			224
	ST.DEV	29			7
	N	5			5
BRAIN (GRAM)	MEAN	1.95			1.90
	ST.DEV	0.12			0.05
	N	5			5
HEART (GRAM)	MEAN	0.898			0.817
	ST.DEV	0.087			0.051
	N	5			5
LIVER (GRAM)	MEAN	6.53			6.21
	ST.DEV	0.84			0.28
	N	5			5
THYMUS (GRAM)	MEAN	0.409			0.326
	ST.DEV	0.095			0.052
	N	5			5
KIDNEYS (GRAM)	MEAN	1.92			1.85
	ST.DEV	0.24			0.13
	N	5			5
ADRENALS (GRAM)	MEAN	0.075			0.067
	ST.DEV	0.008			0.008
	N	5			5
SPLEEN (GRAM)	MEAN	0.467			0.393
	ST.DEV	0.069			0.058
	N	5			5
OVARIES (GRAM)	MEAN	0.144			0.122
	ST.DEV	0.022			0.004
	N	5			5

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**ORGAN/BODY WEIGHT RATIOS (%) SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF TREATMENT					
BODY W. (GRAM)	MEAN	213	209	217	219
	ST.DEV	8	19	8	14
	N	5	5	5	5
BRAIN (%)	MEAN	0.88	0.88	0.85	0.84
	ST.DEV	0.04	0.05	0.03	0.05
	N	5	5	5	5
HEART (%)	MEAN	0.384	0.369	0.358	0.355
	ST.DEV	0.022	0.012	0.009	0.028
	N	5	5	5	5
LIVER (%)	MEAN	2.88	2.77	2.87	2.90
	ST.DEV	0.12	0.10	0.20	0.25
	N	5	5	5	5
THYMUS (%)	MEAN	0.162	0.189	0.188	0.185
	ST.DEV	0.037	0.057	0.022	0.023
	N	5	5	5	5
KIDNEYS (%)	MEAN	0.78	0.79	0.80	0.85
	ST.DEV	0.08	0.03	0.04	0.07
	N	5	5	5	5
ADRENALS (%)	MEAN	0.033	0.027	0.031	0.032
	ST.DEV	0.009	0.004	0.003	0.005
	N	5	5	5	5
SPLEEN (%)	MEAN	0.186	0.190	0.186	0.191
	ST.DEV	0.025	0.028	0.015	0.020
	N	5	5	5	5
OVARIES (%)	MEAN	0.062	0.060	0.059	0.064
	ST.DEV	0.009	0.006	0.004	0.010
	N	5	5	5	5

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level

**ORGAN/BODY WEIGHT RATIOS (%) SUMMARY
FEMALES**

		GROUP 1 CONTROL	GROUP 2 20 MG/KG	GROUP 3 100 MG/KG	GROUP 4 500 MG/KG
END OF RECOVERY					
BODY W. (GRAM)	MEAN	234			224
	ST.DEV	29			7
	N	5			5
BRAIN (%)	MEAN	0.84			0.85
	ST.DEV	0.10			0.02
	N	5			5
HEART (%)	MEAN	0.385			0.365
	ST.DEV	0.027			0.012
	N	5			5
LIVER (%)	MEAN	2.79			2.77
	ST.DEV	0.09			0.09
	N	5			5
THYMUS (%)	MEAN	0.174			0.145
	ST.DEV	0.038			0.020
	N	5			5
KIDNEYS (%)	MEAN	0.82			0.83
	ST.DEV	0.07			0.06
	N	5			5
ADRENALS (%)	MEAN	0.032			0.030
	ST.DEV	0.006			0.004
	N	5			5
SPLEEN (%)	MEAN	0.201			0.175
	ST.DEV	0.035			0.022
	N	5			5
OVARIES (%)	MEAN	0.062			0.054
	ST.DEV	0.008			0.003
	N	5			5

*/** Dunnett-test based on pooled variance significant at 5% (*) or 1% (**) level