

B-6584

最終報告書

試験名：2,4-ジ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-6584

試験期間：2010年1月27日-2011年6月8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・均一性確認	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	16
6.9	投与方法	16
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	17

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	17
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	18
6.11.4	摂餌量測定	18
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	一般状態の観察	23
7.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量	23
7.2.1	詳細な一般状態の観察	23
7.2.2	機能検査	23
7.2.3	握力	24
7.2.4	自発運動量	24
7.3	体重	24
7.4	摂餌量	25
7.5	尿検査（摂水量含む）	25
7.6	血液学検査	26
7.7	血液化学検査	26
7.8	器官重量	27
7.9	剖検所見	27
7.10	病理組織学検査	28
8.	考察	29
9.	文献	31

図

Fig. 1~4	自発運動量
Fig. 5	体重
Fig. 6、7	摂餌量

表

Table 1-1~1-9	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

難燃剤中間体として使用されている 2,4-ジ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、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。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。

詳細な観察を含む一般状態では、投与後の一過性の流涎が 1000 mg/kg 投与群の雌雄と 300 mg/kg 投与群の雄で散見された。

機能検査、握力及び自発運動量では、被験物質投与による影響はみられなかった。

体重及び摂餌量では、体重及び体重増加量の低値傾向が 1000 mg/kg 投与群の雄でみられた。

尿検査 (摂水量を含む) では、尿沈渣において小円形上皮細胞の陽性例の発現頻度の増加傾向が 300 mg/kg 以上の投与群の雄に、摂水量及び尿量の高値と浸透圧の低値が 1000 mg/kg 投与群の雌雄に、浸透圧の低値が 300 mg/kg の雄にみられた。

血液学検査では、被験物質投与による明らかな影響はみられなかった。

血液化学検査では、ALT 活性の高値が 1000 mg/kg 投与群の雄でみられた。

器官重量では、腎臓重量の高値が 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄にみられた。

剖検では、腺胃の暗赤色巣が 300 及び 1000 mg/kg 投与群の雌の少数例にみられた。

病理学検査では、膀胱移行上皮細胞の肥大/過形成が 300 mg/kg 以上の投与群の雌雄にみられ、同群の雌では腎臓にも同様な変化が散見された。腎臓の尿細管の拡張及び尿細管上皮細胞の肥大が 1000 mg/kg 投与群の雄にみられた。また、脾臓の髓外造血の亢進が 1000 mg/kg 投与群の雄に、前胃の扁平上皮細胞のび慢性過形成が 1000 mg/kg 投与群の雌雄と 300 mg/kg 投与群の雌に、腺胃のびらんが 300 mg/kg 以上の投与群の雌に散見された。

投与期間中あるいは投与終了時にみられた変化はいずれも休薬により軽減又は消失し、回復性が認められた。

以上の結果、2,4-ジブロモフェノールの本試験条件下における無影響量は雌雄とも 100 mg/kg/day と判断した。

B-6584

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、2,4-ジ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-6584

6. 試験材料及び方法

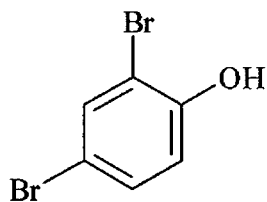
6.1 被験物質及び媒体

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	:	2,4-ジブロモフェノール
英名	:	2,4-Dibromophenol
CAS 番号	:	615-58-7
構造式又は示性式	:	$C_6H_4Br_2O$



分子量	:	251.90
純度 (GC)	:	98.4%
不純物	:	不明
性状	:	白色~うすい黄色の結晶~粉末の固体
沸点	:	239°C
融点	:	38°C

入手量	:	575 g (25g×23 本)
安定性	:	投与期間終了後、被験物質について株式会社ボゾリサーチセンターで分析を行い、投与期間中の安定性を確認した (添付資料 2-1 及び 2-2)。
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 2 研究棟 4 階被験物質調製室
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、全て廃棄した。

6.1.2 媒体

名称 : コーン油
ロット番号 : CDM1416

なお、媒体については、本試験に先立って実施した 2,4-ジブロモフェノールの被験液中安定性・均一性試験（試験番号：A-2173）において、コーン油中での被験物質の安定性及び均一性に良好な結果が得られていることから、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秤取し、コーン油に懸濁して 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。

6.2.2 投与液の保存方法

投与液は 1 日必要分ずつ褐色ガラス瓶に分注し、使用時まで冷所（冷蔵庫内、許容範囲 1~10°C；実測値 5~8°C）に保存した。

6.2.3 媒体中での安定性

本被験物質の 0.100 及び 200 mg/mL 懸濁液（媒体：コーン油）は、褐色ガラス瓶に入れ、冷所（冷蔵庫内、1~10°C）で 8 日間、その後室温で 24 時間安定かつ均一であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（試験番号：A-2173、添付資料 3-1 及び 3-2）。

6.2.4 被験液の濃度・均一性確認

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・均一性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 98.5~103.5%（許容範囲：表示値に対する割合；100±10%）、変動係数は 1%以下（許容値：CV10%以下）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

: 3 本（上、中及び下層から採取）、1 本につき 10 mL
測定対象物質 : 2,4-ジブロモフェノール
測定対象標準物質
名称 : 2,4-ジブロモフェノール
ロット番号 : HAZ01
保存方法 : 冷暗所（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生化学部標準物質保存場所

HPLC 測定条件

カラム : L-column ODS (5 μ m、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°C

移動相 : メタノール/精製水 (7:3、v/v)

流速 : 1 mL/min

検出 : UV (測定波長 224 nm)

注入量 : 20 μ L

オートサンプラー設定温度

: 10°C

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-上層)
4	1	測定実測試料 (60 mg/mL-上層)
5	1	測定実測試料 (200 mg/mL-上層)
6	1	測定実測試料 (20 mg/mL-中層)
7	1	測定実測試料 (60 mg/mL-中層)
8	1	測定実測試料 (200 mg/mL-中層)
9	1	測定実測試料 (20 mg/mL-下層)
10	1	測定実測試料 (60 mg/mL-下層)
11	1	測定実測試料 (200 mg/mL-下層)

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 10 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 198~254 g、雌で 156~186 g であり、試験計画書で規定された予定体重範囲（雄：160~250 g）の上限を逸脱する動物が雄 1 例（動物番号：1012）みられた。しかし、当該動物の一般状態には異常がみられなかったことから、試験成績への影響はないと判断し、試験に使用した。

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）の体重に基づいて層別化し、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、動物管理責任者に移管した。

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 22~24°C（許容範囲：23±3°C）、相対湿度 37~59%、（許容範囲：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（909 号室）で、ブラケット式金属製網ケージ（W 250×D 350×H 170 mm：リードエンジニアリング株式会社）で個別飼育し、毎日 1 回の飼育室内の清掃を実施した。固形飼料 CRF-1（放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：091005、091104）及び御殿場市営水道水を自動給水装置により自由に摂取させた。

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用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、機能検査及び握力測定中は、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(08:00~12:09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(表示単位:0.1 mL)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

2,4-ジ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 投与群で血液学、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、対照群を加え4群構成とした。1群当たりの動物を主群では雌雄各6匹、回復群では対照群及び高用量群で雌雄各6匹とした。群構成表を表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12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。ただし、自発運動の測定はブラインド化しないで行った。

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易さ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、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、ハンドリング時の発声

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-RX-5 (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 08:45~9:56 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 (07:32~07:54)。

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 09:12~10:44 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（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（3,000 rpm、約 1,600×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 ^{注)}	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)}	%
白血球各細胞の絶対数 ^{注)}	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)} : 血液凝固自動分析装置 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（3,000 rpm、約 1,600×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（3,000 rpm、約 1,600×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)	

B-6584

6.11.8 病理学検査

6.11.8.1 剖検

すべての動物について、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

すべての動物について、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*、卵巣*、子宮

6.11.8.3 病理組織学検査

すべ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 10vol%ホルマリン液で固定した。ただし、肺はリン酸緩衝 10vol%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 3vol%グルタルアルデヒド・2.5vol%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 10vol%ホルマリン液で保存し、パラフィン包埋した。その後、切片としてヘマトキシリン・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。*で示した両側性器官については両側を摘出したが、鏡検は左側のみ行った。なお、被験物質投与の影響が疑われた雌雄の腎臓、胃及び膀胱と雄の脾臓については中及び低用量群並びに回復群の全個体を鏡検した。

大脳、小脳、坐骨神経*、脊髄（胸部）、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、卵巣*、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*、脾臓、膵、精囊、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、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 一般状態の観察

成績を Table 1-1~1-9 及び Appendix 1~34 に示した。

1) 投与期間

1000 mg/kg 投与群では、一過性の流涎が投与 6 日から投与期間終了まで、雄では投与直後又は投与約 2 時間後、雌では投与直後に 1/12~6/12 例にみられた。

300 mg/kg 以下の投与群では、雌雄ともにいずれの動物にも異常はみられなかった。

2) 回復期間

雌雄ともに、いずれの動物にも異常はみられなかった。

7.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量

7.2.1 詳細な一般状態の観察

成績を Table 2-1~2-18 及び Appendix 35~94 に示した。

1) 投与期間

(1) 投与 1 週

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

(2) 投与 2 週

手に持っでの観察において軽度又は中等度の流涎が 1000 mg/kg 投与群の雄 4/12 例にみられた。

(3) 投与 3 週

手に持っでの観察において軽度の流涎が 1000 mg/kg 投与群の雄 4/12 例にみられた。

(4) 投与 4 週

手に持っでの観察において軽度の流涎が 300 mg/kg 投与群の雄 1/6 例及び 1000 mg/kg 投与群の雄 4/12 例にみられた。

2) 回復期間

(1) 回復 1 週

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

7.2.2 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 及び Appendix 95~100 に示した。

1) 投与 4 週

雌雄ともに、いずれの検査項目にも被験物質投与による影響は認められなかった。

2) 回復 2 週

雌雄ともに、いずれの検査項目にも被験物質投与による影響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 101~106 に示した。

1) 投与 4 週

雌雄ともに、各被験物質投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復 2 週

前肢の有意な低値が、1000 mg/kg 投与群の雄で認められたが、投与 4 週で認められないごく軽度な変化であることから、偶発的変動と考えられた。

7.2.4 自発運動量

成績を Fig. 1~4、Table 2-23、2-24 及び Appendix 107~112 に示した。

1) 投与 4 週

雌雄ともに、各被験物質投与群と対照群との間に有意差はみられなかった。

2) 回復 2 週

雌雄ともに、1000 mg/kg 投与群と対照群との間に有意差はみられなかった。

7.3 体重

成績を Fig.5、Table 3-1、3-2 及び Appendix 113~118 に示した。

1) 投与期間

1000 mg/kg 投与群では、雄の体重増加量に低値（対照群に対し、-11%）がみられ、投与期間後半の体重も対照群に比べやや低値を示した。同群の雌に同変化はみられなかった。

その他の投与群では、雌雄ともに投与期間中の体重及び体重増加量には対照群との間に有意差は認められなかった。

2) 回復期間

1000 mg/kg 投与群では、雄の体重増加量に有意な高値（対照群に対し、+19%）が認められたが、体重には対照群との間に有意差は認められなかった。同群の雌に同変化はみられなかった。

7.4 摂餌量

成績を Fig.6、7、Table 4-1、4-2 及び Appendix 119~124 に示した。

1) 投与期間

各被験物質投与群の雌雄ともに、摂餌量は対照群とほぼ同等に推移した。なお、1000 mg/kg 投与群の雌で投与 1 日に対照群と比べて有意な高値が認められたが、被験物質投与前の変動であった。

2) 回復期間

1000 mg/kg 投与群では、雄で回復 7 及び 14 日に対照群と比べて有意な高値が認められた。雌は対照群とほぼ同等に推移した。

7.5 尿検査（摂水量含む）

成績を Table 5-1~5-8 及び Appendix 125~142 に示した。

1) 投与 4 週

成績の総括を表 5-1 に示す。

表 5-1. 尿検査の総括（投与 4 週）

性 投与量 (mg/kg) 動物数	雄				雌			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
	12	6	6	12	12	6	6	12
小円形上皮細胞 (>+-) ^{a)}	0	0	2	7	0	0	0	0
摂水量 ^{b)}	-	N	N	+75%**	-	N	N	+73%**
尿量 ^{b)}	-	N	N	+190%**	-	N	N	+183%**
浸透圧 ^{b)}	-	N	-24%*	-53%**	-	N	N	-56%**

a): 表中の数値は出現例数を示す。

b): 表中の数値は対照群平均に対する増減率 (+: 増加、 -: 減少)

N: 著変なし

-: 該当なし

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (対照群との間に有意差あり)

定性項目では、小円形上皮細胞のごく軽度な出現例が 1000 mg/kg 投与群の雄 7/12 例と 300 mg/kg 投与群の雄 2/6 例にみられた。

定量項目では、摂水量及び尿量の有意な高値並びに浸透圧の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌雄に認められ、浸透圧の有意な低値は 300 mg/kg 投与群の雄にも認められた。その他の項目には、雌雄ともに被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

2) 回復 2 週

成績の総括を表 5-2 に示す。

表 5-2. 尿検査の総括（回復 2 週）

性	雄		雌	
投与量 (mg/kg)	0	1000	0	1000
動物数	6	6	6	6
摂水量 ^{a)}	—	+19%*	—	N

a): 表中の数値は対照群平均に対する増減率 (+ : 増加)

N: 著変なし

—: 該当なし

*: $p < 0.05$ (対照群との間に有意差あり)

摂水量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められたが、尿量、浸透圧は対照群と同等であった。その他の項目には、雌雄ともに被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

7.6 血液学検査

成績を Table 6-1~6-6 及び Appendix 143~160 に示した。

1) 投与期間終了時

各被験物質投与群の雌雄ともに、いずれの項目においても対照群との間に有意差は認められなかった。

なお、1000 mg/kg 投与群の雄 2 例（動物番号：4001 及び 4002）では、赤血球数の低値傾向と網赤血球率の高値傾向がみられた。

2) 回復期間終了時

赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められた。なお、血小板数の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められたが当社背景値内の変動であったことから、生理的変動範囲内の変化と考えられた。他に、APTT の有意な短縮が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められたが、他の血液凝固系パラメータ（PT 及びフィブリノーゲン量）には明らかな差のみられない変動であったことから、毒性学的意義の低い変化と考えられた。雌では、対照群との間に明らかな差はみられなかった。

7.7 血液化学検査

成績を Table 7-1~7-4 及び Appendix 161~172 に示した。

1) 投与期間終了時

成績の総括を表 6 に示す。

表 6. 血液化学検査の総括（投与期間終了時）

性	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	100	300	1000	100	300	1000
動物数	6	6	6	6	6	6
ALT	N	N	+56%**	N	N	N
グルコース	N	N	N	N	N	-16%*
塩素	N	N	-2%*	N	N	N

表中の数値は対照群平均に対する増減率（+：増加、-：減少）

N: 著変なし

*: $p<0.05$, **: $p<0.01$ （対照群との間に有意差あり）

ALT 活性の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められた。なお、塩素の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雄に、グルコースの有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌に認められたが、いずれも当社背景値内の変動であったことから生理的変動範囲内の変化と考えられた。

他に、カルシウムの有意な高値が 100 mg/kg 投与群の雌に、総コレステロールの有意な低値、総たん白質及びアルブミンの有意な高値が 300 mg/kg 投与群の雌に認められたが、いずれも用量との関連はなかった。

2) 回復期間終了時

塩素の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌に認められたが、投与期間終了時検査では認められない変化であったことから、偶発的な変動と考えられた。

7.8 器官重量

成績を Table 8-1~8-8 及び Appendix 173~196 に示した。

1) 投与期間終了時

腎臓の絶対及び相対重量の有意な高値又は高値傾向が 1000 及び 300 mg/kg 投与群の雌雄に認められた。他に、副腎の相対重量の有意な高値が 300 mg/kg 投与群の雌に認められたが、用量との関連性はなかった。

2) 回復期間終了時

心臓の相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄に、精巣上体の絶対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群に認められたが、相対又は絶対重量のみの変化であったこと、投与期間終了時検査では認められない変化であったことから、偶発的な変動と考えられた。雌では、いずれの器官にも対照群との間に明らかな差はみられなかった。

7.9 剖検所見

成績を Table 9-1、9-2 及び Appendix 197~268 に示した。

1) 投与期間終了時

腺胃の暗赤色巣が 300 mg/kg 投与群の雌 2/6 例と 1000 mg/kg 投与群の雌 1/6 例にみられた。他に、肺の暗赤色巣が 100 mg/kg 投与群の雄 1/6 例にみられたが、その出現状況から偶発所見と考えられた。

2) 回復期間終了時

肺の暗赤色巣が 1000 mg/kg 投与群の雄 1/6 例にみられたが、その出現状況から偶発所見と考えられた。

7.10 病理組織学検査

成績を Table 10-1~10-4 及び Appendix 197~268 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腎臓、脾臓、胃及び膀胱で認められた。

- | | | |
|----|---|--|
| 腎臓 | : | 尿細管の軽微な拡張が 1000 mg/kg 投与群の雄全例に、尿細管上皮細胞の軽微な肥大が 1000 mg/kg 投与群の雄 1/6 例に、移行上皮細胞の軽微な肥大/過形成が 300 mg/kg 投与群の雌 1/6 例と 1000 mg/kg 投与群の雌 4/6 例に認められた。 |
| 脾臓 | : | 髄外造血の軽微な亢進が 1000 mg/kg 投与群の雄 2/6 例に認められた。 |
| 胃 | : | 前胃の扁平上皮細胞の軽微及び軽度な慢性過形成が 300 mg/kg 投与群の雌 1/6 例と 1000 mg/kg 投与群の雌雄全例に、腺胃のびらんが 300 mg/kg 投与群の雌 2/6 例と 1000 mg/kg 投与群の雌 1/6 例に認められた。 |
| 膀胱 | : | 移行上皮細胞の軽微及び軽度な肥大/過形成が 300 mg/kg 投与群の雄 5/6 例と雌 4/6 例、1000 mg/kg 投与群の雄全例と雌 4/6 例に認められた。 |

その他の Table 及び Appendix に示す変化は、その出現状況と病理学的性状からいずれも偶発所見と考えられた。

2) 回復期間終了時

膀胱で以下の変化が認められた。

- | | | |
|----|---|---|
| 膀胱 | : | 移行上皮細胞の軽微な肥大/過形成が 1000 mg/kg 投与群の雌 1/6 例に認められた。 |
|----|---|---|

8. 考察

2,4-ジ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、胃ゾンデを用いて一日1回強制経口投与した。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。

詳細な観察を含む一般状態では、1000 mg/kg投与群の雌雄と300 mg/kg投与群の雄で流涎が散見されたが、投与後の一過性の変化であり、この変化は休薬により消失した。

機能検査、握力及び自発運動量では、被験物質投与の影響はみられなかった。

体重では、体重増加量の低値傾向が1000 mg/kg投与群の雄でみられ、投与期間後半の体重も対照群よりやや低値を示したが、回復期間の体重は摂餌量の高値を伴って推移し、回復14日の同群の体重は対照群とほぼ等しく、回復期間中の体重増加量は高値を示したことから、休薬による回復性が認められた。

尿検査（摂水量を含む）では、摂水量及び尿量の高値並びに浸透圧の低値が1000 mg/kg投与群の雌雄に、浸透圧の低値は300 mg/kg投与群の雄にもみられた。また、尿沈渣での小円形上皮細胞の陽性例の発現頻度の増加傾向が1000及び300 mg/kg投与群の雄にみられた。病理学検査では腎臓重量の高値又は高値傾向が1000及び300 mg/kg投与群の雌雄にみられ、病理組織学検査では腎臓に尿細管の拡張及び尿細管上皮細胞の肥大が1000 mg/kg投与群の雄にみられ、尿量増加に伴う変化と示唆され、腎臓重量増加の要因と考えられた。他に、移行上皮細胞の肥大/過形成が1000及び300 mg/kg投与群の雌雄の膀胱と、同群の雌の腎臓にみられた。なお、尿検査では、回復2週においても摂水量の高値が1000 mg/kg投与群の雄にみられたが、その程度は軽減化しており、休薬による回復性が認められた。

血液学検査では、被験物質投与による明らかな影響はみられなかった。

血液化学検査では、ALT活性の高値が1000 mg/kg投与群の雄にみられた。なお、回復群では同変化はみられなかった。

病理学検査では、剖検時300 mg/kg投与群の雌2例及び1000 mg/kg投与群の雌1例の腺胃の暗赤色巣がみられた個体について病理組織学検査を実施したところ、腺胃のびらんがみられた。病理組織学検査では、前述の腎臓及び膀胱に加え、脾臓に髓外造血の亢進が、1000 mg/kg投与群の雄2例にみられ、これら2例が赤血球数の低値傾向及び網赤球率の高値傾向を示したことによる反応性変化と考えられた。なお、回復期間終了時において血液学検査で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値が1000 mg/kg投与群の雄にみられたが、鏡検を実施した回復群の脾臓には組織学的な変化はみられず、赤血球数及びヘマトクリット値はほぼ当社背景値内の変動であっ

た。

他に、前胃の扁平上皮のび慢性過形成が 1000 mg/kg 投与群の雌雄と 300 mg/kg 投与群の雌にみられた。同所見は同様に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 28 日間反復経口投与毒性試験^{7) 8)}にもみられており、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としてみられる。

回復群では膀胱において移行上皮細胞の軽微な肥大/過形成が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に認められたのみで、いずれの変化も発現頻度は軽減し、休薬による回復性が認められた。

以上の結果、2,4-ジブロモフェノールの本試験条件下における無影響量は雌雄とも 100 mg/kg/day と判断した。投与期間中にみられた変化は 2 週間の休薬によりいずれも軽減あるいは消失し、回復性を示した。

9. 文献

- 1) 2,4-ジ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-B452、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) 化学物質毒性試験報告、8、555（2001）
- 8) 化学物質毒性試験報告、10、258（2003）

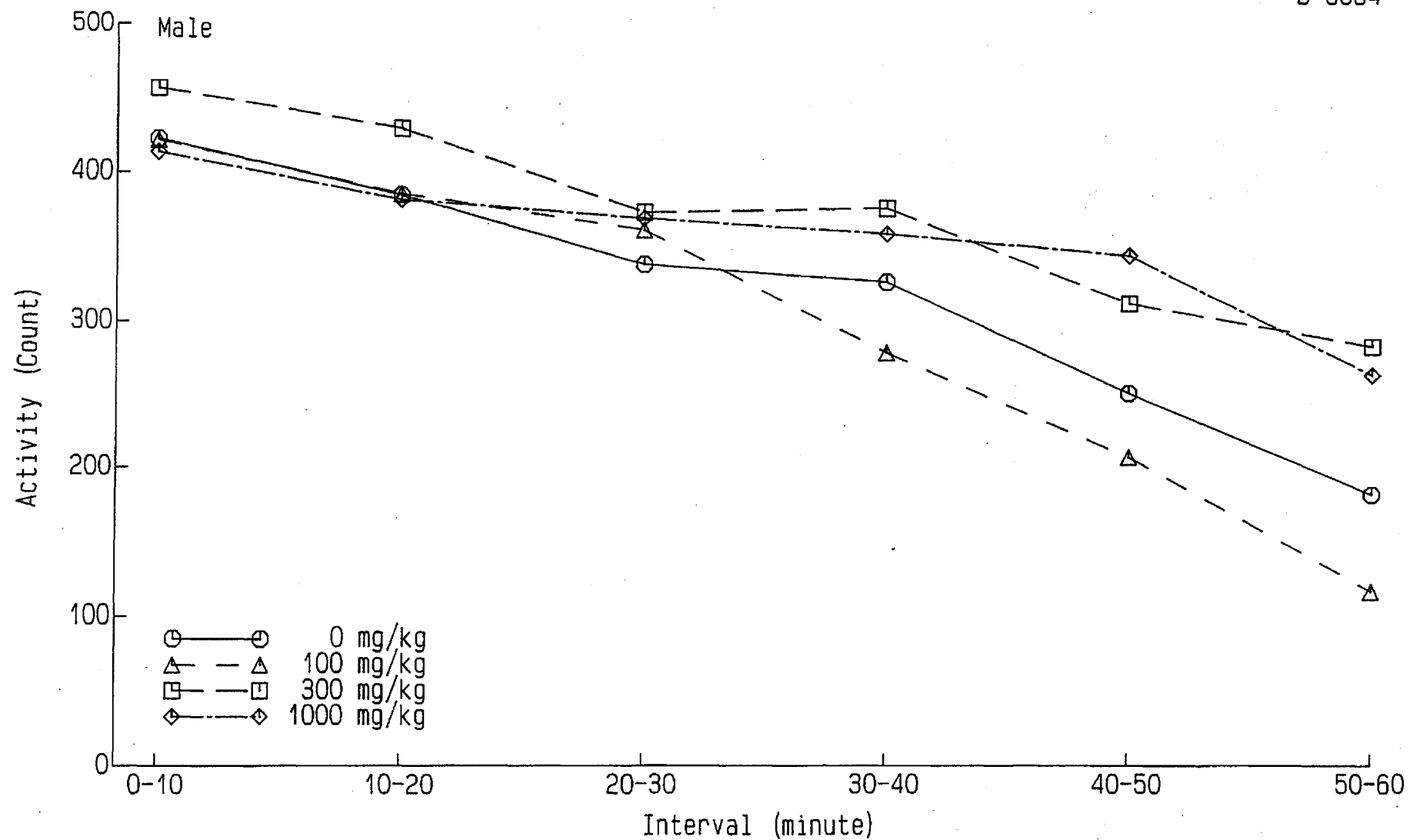


Fig.1 A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Motor activity (Week 4 of administration period) ——

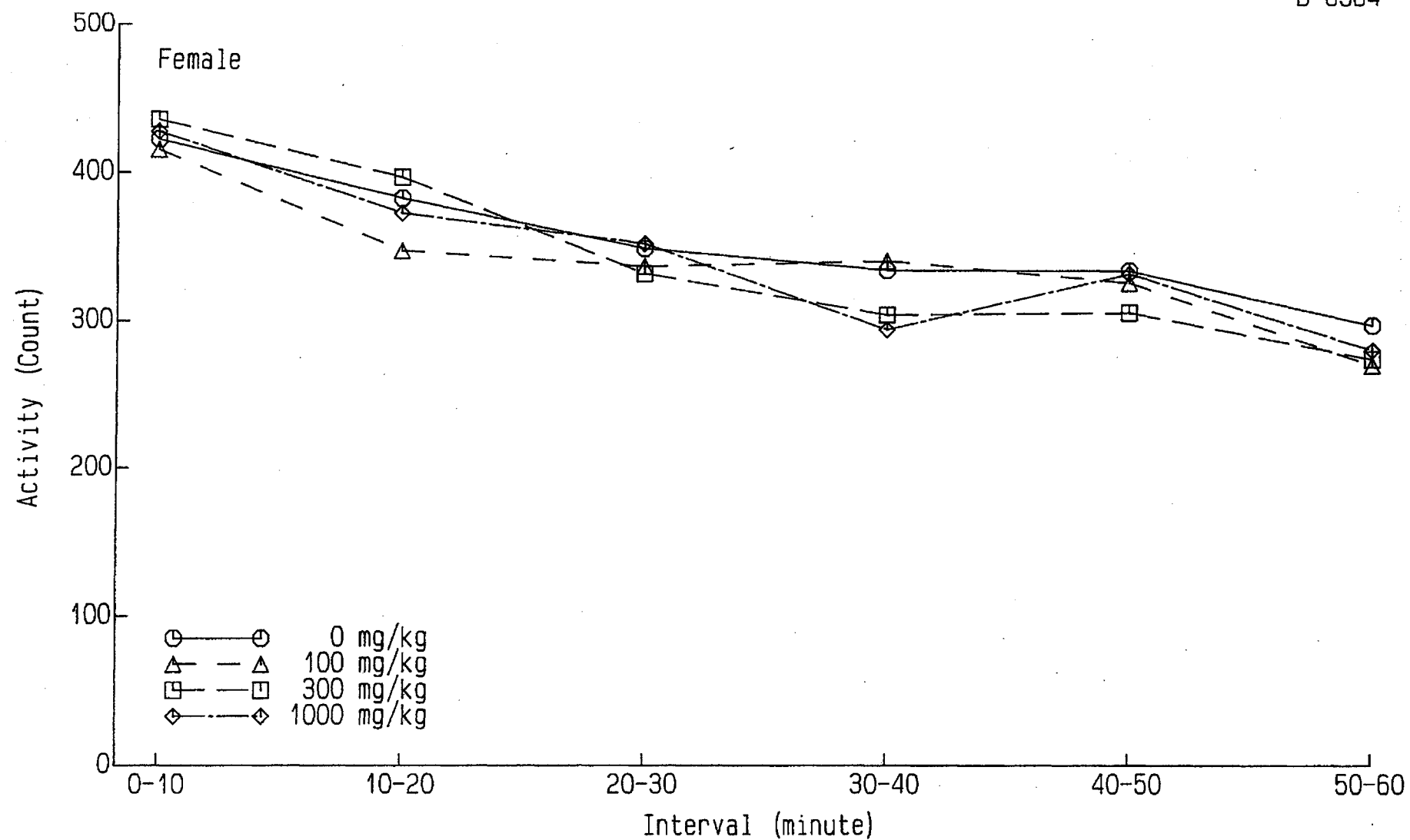


Fig.2 A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

— Motor activity (Week 4 of administration period) —

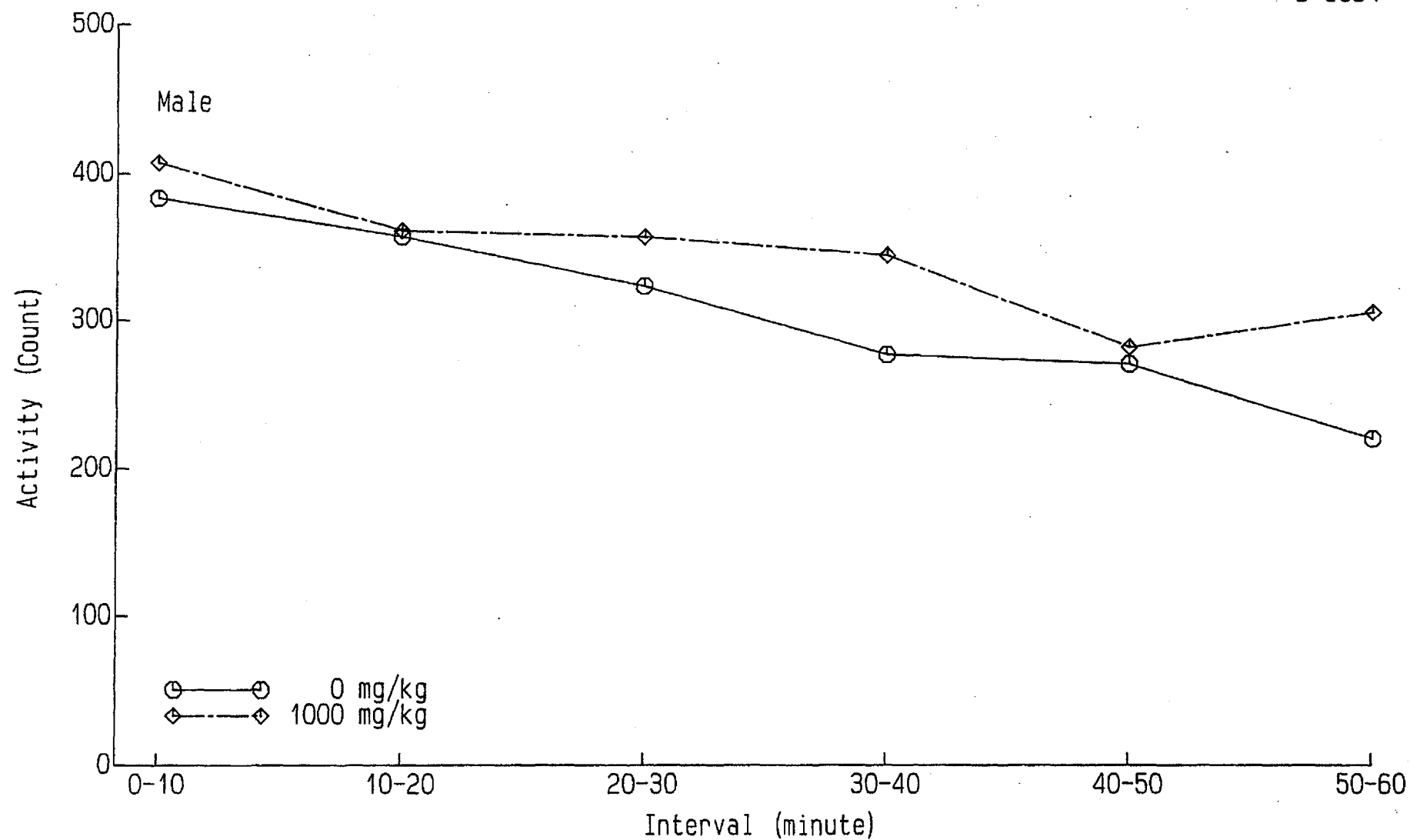


Fig.3 A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

— Motor activity (Week 2 of recovery period) —

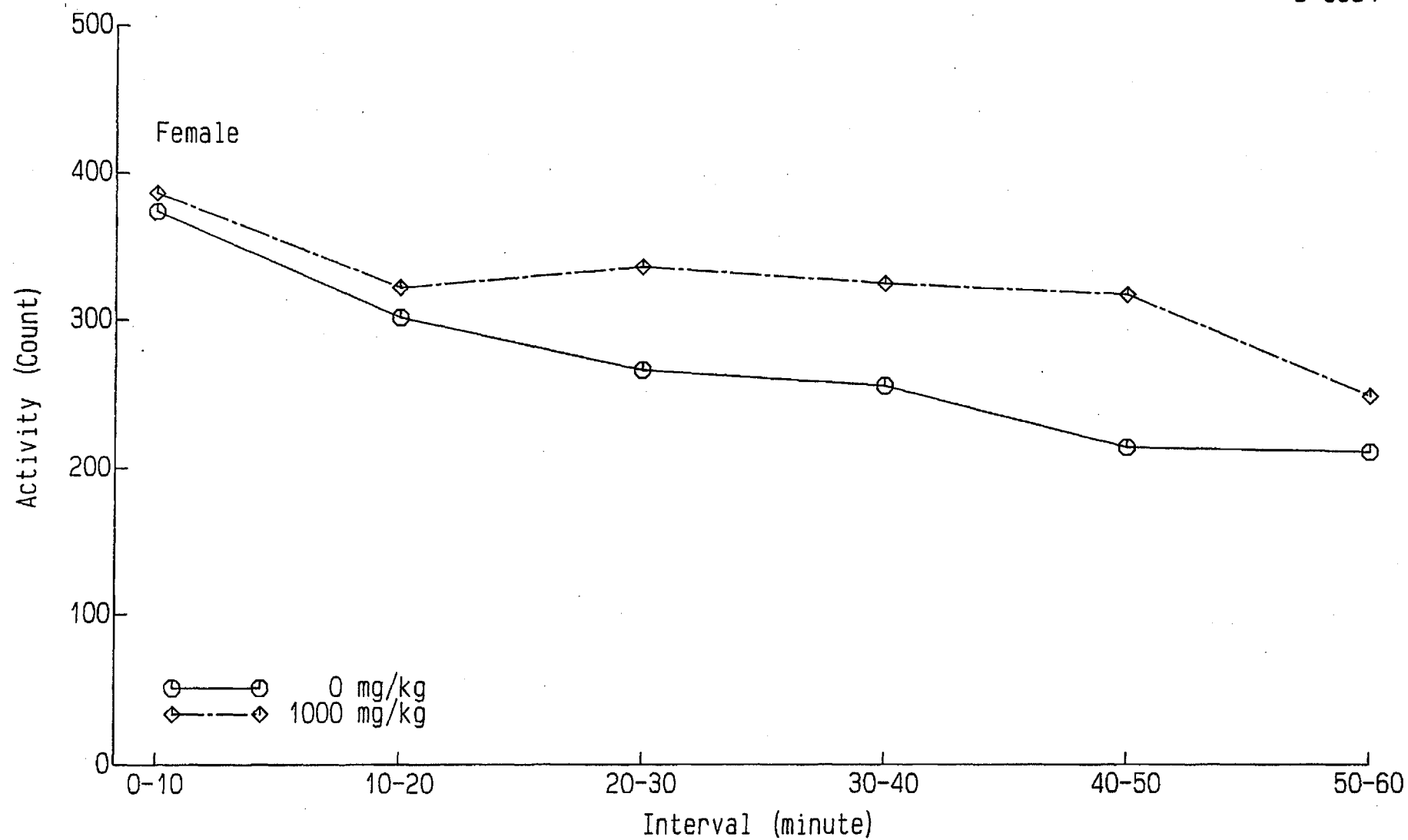


Fig.4 A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

— Motor activity (Week 2 of recovery period) —

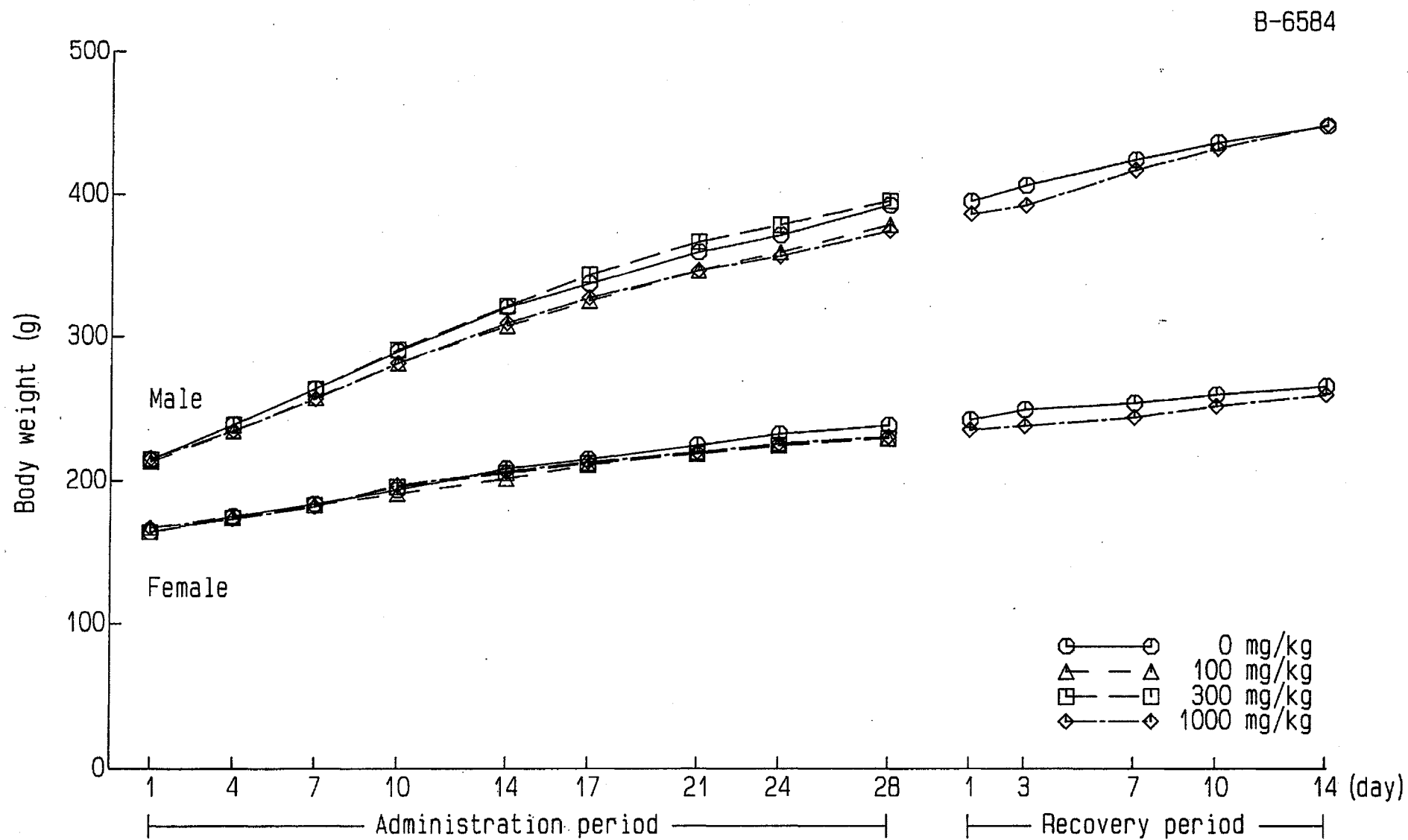


Fig.5 A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

— Body weight —

B-6584

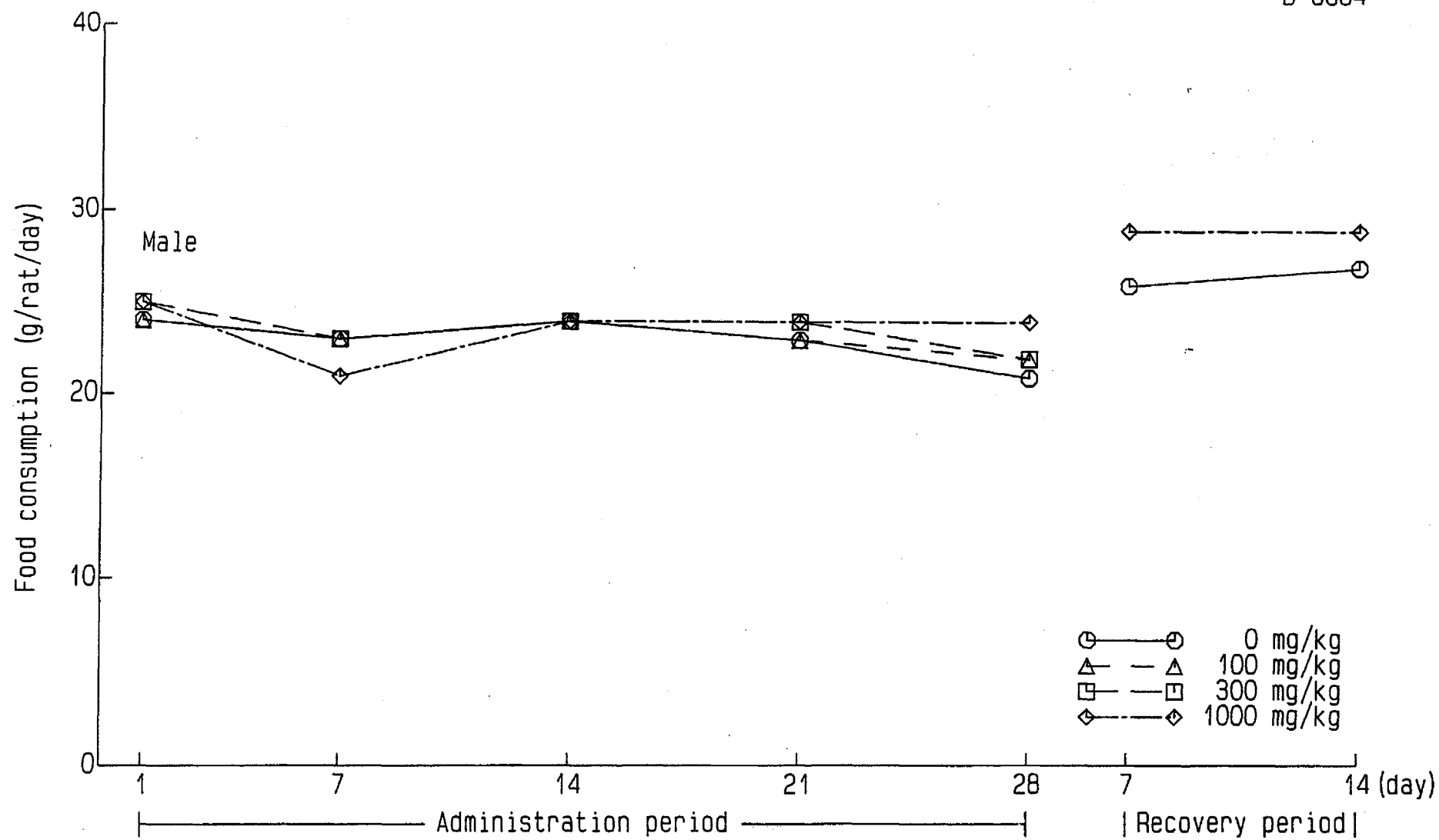


Fig.6 A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

— Food consumption —

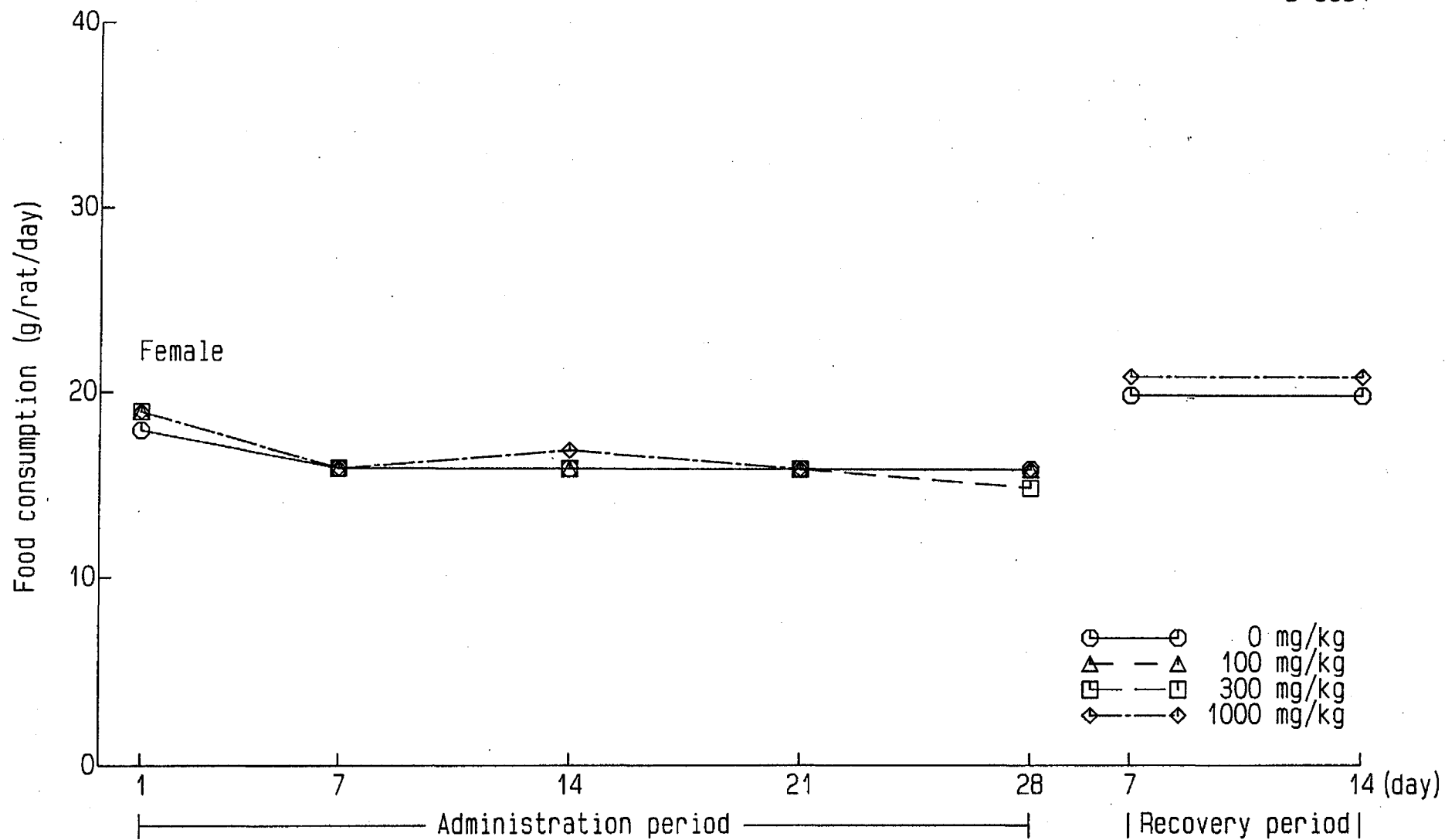


Fig.7 A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Food consumption ——

Table 1-1

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

Male

Dose mg/kg	Findings	Day of administration																			
		1			2			3			4			5a)		6			7		
		Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	12	12	8	12
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	4	0

a) : P-2 was not done for detailed clinical observation.

Pre : Observation before dosing P-1 : Observation immediately after dosing P-2 : Observation after approximately 2 hours dosing

Table 1-2

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

Male

Dose mg/kg	Findings	Day of administration																			
		8			9			10			11			12a)		13			14		
		Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	8	12	12	6	11	12	6	11	12	7	11	12	7	12	7	12	12	7	12
	Salivation	0	4	0	0	6	1	0	6	1	0	5	1	0	5	0	5	0	0	5	0

a) : P-2 was not done for detailed clinical observation.

Pre : Observation before dosing P-1 : Observation immediately after dosing P-2 : Observation after approximately 2 hours dosing

Table 1-3

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

Male

Dose mg/kg	Findings	Day of administration																			
		15			16			17			18			19a)		20			21		
		Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	7	11	12	7	10	12	7	12	12	8	12	12	7	12	8	10	12	9	11
	Salivation	0	5	1	0	5	2	0	5	0	0	4	0	0	5	0	4	2	0	3	1

a) : P-2 was not done for detailed clinical observation.

Pre : Observation before dosing P-1 : Observation immediately after dosing P-2 : Observation after approximately 2 hours dosing

Table 1-4

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

Male

Dose mg/kg	Findings	Day of administration																				
		22			23			24			25			26a)		27			28			
		Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No abnormality	12	10	12	12	10	11	12	10	12	12	10	11	12	7	12	7	12	12	6	12	
	Salivation	0	2	0	0	2	1	0	2	0	0	2	1	0	5	0	5	0	0	6	0	

a) : P-2 was not done for detailed clinical observation.

Pre : Observation before dosing P-1 : Observation immediately after dosing P-2 : Observation after approximately 2 hours dosing

Table 1-5

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

Female

Dose mg/kg	Findings	Day of administration																			
		1			2			3			4			5a)		6			7		
		Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	12	12	8	12
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	4	0

a) : P-2 was not done for detailed clinical observation.

Pre : Observation before dosing P-1 : Observation immediately after dosing P-2 : Observation after approximately 2 hours dosing

Table 1-6

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

Female

Dose mg/kg	Findings	Day of administration																			
		8			9			10			11			12a)		13			14		
		Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	10	12	12	9	12	12	9	12	12	10	12	12	10	12	9	12	12	11	12
	Salivation	0	2	0	0	3	0	0	3	0	0	2	0	0	2	0	3	0	0	1	0

a) : P-2 was not done for detailed clinical observation.

Pre : Observation before dosing P-1 : Observation immediately after dosing P-2 : Observation after approximately 2 hours dosing

Table 1-7

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

Female

Dose mg/kg	Findings	Day of administration																				
		15			16			17			18			19a)		20			21			
		Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No abnormality	12	9	12	12	9	12	12	9	12	12	10	12	12	9	12	9	12	12	10	12	
	Salivation	0	3	0	0	3	0	0	3	0	0	2	0	0	3	0	3	0	0	2	0	

a) : P-2 was not done for detailed clinical observation.

Pre : Observation before dosing P-1 : Observation immediately after dosing P-2 : Observation after approximately 2 hours dosing

Table 1-8

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

Female

Dose mg/kg	Findings	Day of administration																			
		22			23			24			25			26			27a)		28		
		Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	P-2	Pre	P-1	Pre	P-1	P-2
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
100	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
300	No. of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormality	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	10	12	12	11	12	12	11	12	12	11	12	12	10	12	12	10	12	10	12
	Salivation	0	2	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	2	0

a) : P-2 was not done for detailed clinical observation.

Pre : Observation before dosing P-1 : Observation immediately after dosing P-2 : Observation after approximately 2 hours dosing

Table 1-9

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Recovery period)

[illegible]

Table 2-1

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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 2,4-Dibromophenol 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 2,4-Dibromophenol 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 2,4-Dibromophenol 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 2,4-Dibromophenol 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 2,4-Dibromophenol 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 2,4-Dibromophenol 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
Vocalization									
None		11	6	6	11	11	4	5	11
Soft		1	0	0	1	1	2	1	1
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-8

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	8	12	6	6	12
Slight		0	0	0	2	0	0	0	0
Moderate		0	0	0	2	0	0	0	0
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Vocalization									
None		12	6	6	11	11	4	6	11
Soft		0	0	0	1	1	2	0	1
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-9

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	8	12	6	6	12
Slight		0	0	0	4	0	0	0	0
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Vocalization									
None		10	6	6	12	12	5	6	11
Soft		2	0	0	0	0	1	0	1
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-10

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	5	8	12	6	6	12
Slight		0	0	1	4	0	0	0	0
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Vocalization									
None		12	6	6	11	12	6	6	12
Soft		0	0	0	1	0	0	0	0
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

Table 2-11

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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
Vocalization					
None		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	6

Table 2-12

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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
Vocalization					
None		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	6

Table 2-13

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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									
Normal		12	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.)		4± 3	4± 2	4± 3	3± 2	6± 2	5± 2	5± 1	5± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 1	1± 1	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		7	5	5	7	11	6	6	10
Small amount		5	1	1	5	1	0	0	2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-14

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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		0	1	1	1	0	0	0	0
Normal		12	5	5	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.)		4± 3	5± 3	5± 2	4± 3	7± 2	7± 1	7± 1	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	1± 2	0± 0	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		9	6	5	8	11	6	6	12
Small amount		3	0	1	2	1	0	0	0
Moderate amount		0	0	0	2	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-15

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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									
Normal		12	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± 3	4± 2	4± 2	8± 2	8± 1	9± 2	9± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 1	0± 0	0± 1	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		10	6	5	11	12	6	6	12
Small amount		2	0	1	1	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-16

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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		0	1	1	0	0	0	0	0
Normal		12	5	5	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.)		5± 2	5± 3	4± 2	3± 2	9± 2	9± 1	9± 2	10± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		9	5	6	11	12	6	6	12
Small amount		3	1	0	1	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-17

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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					
No/minimal location		0	1	0	0
Normal		6	5	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 1	4± 2	11± 3	8± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		6	5	6	6
Small amount		0	1	0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-18

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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.)		5± 1	5± 2	10± 3	10± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		5	4	6	6
Small amount		1	2	0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-19

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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.)		84±17	79±10	82± 7	73±15	64±13	72±11	66± 9	60±15

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-20

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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.)		102±18	95±14	69±18	75±16

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-21

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	1139	737
		S.D.	168	109
	100	No.	6	6
		Mean	1091	700
		S.D.	76	107
	300	No.	6	6
		Mean	1172	718
		S.D.	167	149
	1000	No.	12	12
		Mean	1069	685
		S.D.	59	56
Female	0	No.	12	12
		Mean	1001	649
		S.D.	134	76
	100	No.	6	6
		Mean	1084	631
		S.D.	92	42
	300	No.	6	6
		Mean	991	715
		S.D.	125	116
	1000	No.	12	12
		Mean	982	648
		S.D.	125	165

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-22

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	1714	789
		S.D.	47	53
	1000	No.	6	6
		Mean	1560*	796
		S.D.	130AT	136
Female	0	No.	6	6
		Mean	1250	743
		S.D.	159	125
	1000	No.	6	6
		Mean	1245	729
		S.D.	120	86

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

AT : Aspin-Welch t-test

Table 2-23

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Motor activity (Week 4 of administration 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.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	422	385	339	328	253	184	1911
		S.D.	38	42	91	87	128	161	412
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	421	386	362	280	209	118	1775
		S.D.	25	35	43	83	179	143	404
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	456	429	374	377	314	285	2235
		S.D.	28	41	32	61	48	72	162
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	413	382	370	360	346	266	2137
		S.D.	47	31	54	68	125	136	403
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	422	383	350	336	336	300	2127
		S.D.	25	50	79	95	94	114	310
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	415	348	338	342	328	273	2044
		S.D.	28	47	57	80	38	47	172
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	435	397	333	306	308	277	2056
		S.D.	28	45	31	77	129	141	245
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	427	373	353	296	334	283	2067
		S.D.	35	39	58	71	105	88	280

Unit : Count

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-24

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	6
		Mean	383	357	324	278	272	222	1837
		S.D.	50	56	114	116	122	133	464
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	407	361	357	345	283	307	2060
		S.D.	27	36	40	40	53	65	164
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	373	302	267	257	216	213	1627
		S.D.	52	79	60	68	108	65	317
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	386	322	336	325	318	251	1938
		S.D.	57	57	89	41	69	121	381

Unit : Count

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	215	239	264	290	321	338	360	372	393	178
		S.D.	15	16	17	19	20	23	26	28	29	21
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	214	235	258	282	308	326	347	360	379	165
		S.D.	12	14	17	20	25	25	29	31	30	20
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	215	239	264	291	322	344	367	379	396	181
		S.D.	14	17	23	27	39	46	56	60	65	53
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	216	235	257	282	310	328	347	357	375	159
		S.D.	12	16	20	23	27	30	34	38	44	36
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	164	175	184	194	209	216	226	234	240	76
		S.D.	6	8	8	10	13	13	14	18	19	16
	100	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	167	175	183	191	202	212	221	227	231	65
		S.D.	6	8	10	9	11	15	19	19	20	18
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	164	174	183	196	206	213	220	226	231	67
		S.D.	3	6	11	13	13	10	11	14	15	14
	1000	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	167	173	182	197	207	214	221	227	232	65
		S.D.	8	6	8	8	8	11	10	12	12	8

Unit : g

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-2

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	396	407	425	437	449	53
		S.D.	32	31	32	36	36	6
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	387	393	418	433	450	63*
		S.D.	24	26	28	30	30	8T
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	244	251	256	262	268	24
		S.D.	23	22	26	26	28	6
	1000	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	237	240	246	254	262	25
		S.D.	16	11	12	16	17	7

Unit : g

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

T : Student's t-test

Table 4-1

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	24	23	24	23	21
		S.D.	2	2	2	2	2
	100	No.	6	6	6	6	6
		Mean	24	23	24	23	22
		S.D.	2	2	2	2	2
	300	No.	6	6	6	6	6
		Mean	25	23	24	24	22
		S.D.	3	2	3	3	3
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	25	21	24	24	24
		S.D.	2	2	3	3	3
Female	0	No.	12	12	12	12	12
		Mean	18	16	16	16	16
		S.D.	1	2	2	2	2
	100	No.	6	6	6	6	6
		Mean	19	16	16	16	16
		S.D.	1	1	2	2	2
	300	No.	6	6	6	6	6
		Mean	19	16	16	16	15
		S.D.	1	2	1	1	2
	1000	No.	12	12	12	12	12
		Mean	19*	16	17	16	16
		S.D.	2D	1	1	1	1

Unit : g/rat/day

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

D : Dunnett's test

Table 4-2

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	27
		S.D.	2	2
	1000	No.	6	6
		Mean	29*	29*
		S.D.	3T	2T
Female	0	No.	6	6
		Mean	20	20
		S.D.	3	2
	1000	No.	6	6
		Mean	21	21
		S.D.	1	2

Unit : g/rat/day

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

T : Student's t-test

Table 5-1

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	1	0	2	3	6	0	0	2	6	2	0	2	1	3	8	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	100	6	0	0	0	0	0	0	0	5	1	1	2	3	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	0	0	0	0	3	3	1	2	3	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	12	0	0	0	0	0	0	2	10	0	3	9	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
Female	0	12	0	0	1	1	3	1	2	4	0	2	5	4	1	0	0	5	2	5	0	0	0	12	0	0	0	0	0
	100	6	0	0	0	0	0	1	1	4	0	1	3	2	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	0	0	1	1	2	2	3	2	1	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	12	0	0	0	0	2	3	3	4	0	9	3	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0
1)	-	:	<10 mg/dL									+- : 10 - 25 mg/dL						+ : 26 - 85 mg/dL						++ : 86 - 250 mg/dL					
2)	-	:	<5 mg/dL									+- : 5 - 7.5 mg/dL						+ : 7.6 - 30 mg/dL						++ : 31 - 70 mg/dL					
3)	-	:	<30 mg/dL									+- : 30 - 60 mg/dL						+ : 61 - 125 mg/dL						++ : 126 - 250 mg/dL					

Table 5-2

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	7	4	1	0	0	0	12	0
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	9	3	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	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	6	0
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	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 5-3

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 4 of administration period)

			URINE SEDIMENT																				CRYSTALLIZATION															
Sex	Dose mg/kg.	No.	RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO							
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++			
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	10	2	0	0	0	0	12	0	0	0	0	
	100	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	
	1000	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	5	7	0	0	0	12	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	7	5	0	0	0	0	12	0	0	0	0
	100	6	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	300	6	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	1000	12	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	8	3	1	0	0	0	12	0	0	0	0

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 5-4

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	36	7.1	2129
			S.D.	4	2.1	363
	100	6	Mean	40	11.8	1766
			S.D.	9	6.1	526
	300	6	Mean	44	10.8	1622*
			S.D.	6	5.7	393D
	1000	12	Mean	63**	20.6**	993**
			S.D.	14DT	7.4DT	205D
Female	0	12	Mean	30	6.6	1999
			S.D.	5	3.7	561
	100	6	Mean	31	6.6	1845
			S.D.	6	2.9	486
	300	6	Mean	34	5.3	1887
			S.D.	7	2.3	332
	1000	12	Mean	52**	18.7**	882**
			S.D.	12D	8.3DT	256D

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

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 5-5

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	2	4	0	2	3	1	0	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	1	4	1	0	0	2	2	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	2	0	1	1	1	1	2	2	2	0	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	1000	6	0	0	0	0	0	0	4	2	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	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 2,4-Dibromophenol 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		
			-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	5	1	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	6	0	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	6	0	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 5-7

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 2 of recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																				CRYSTALLIZATION														
			RBC					WBC					SEC					SREC					Cast					PS					CO				
			-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++					
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0					
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0					
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0					
	1000	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	2	2	2	0	0	6	0	0	0	0					

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 5-8

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	37	10.7	2009
			S.D.	3	1.0	313
	1000	6	Mean	44*	11.5	1838
			S.D.	5T	3.8	339
Female	0	6	Mean	36	8.4	1980
			S.D.	10	2.6	429
	1000	6	Mean	40	9.6	1669
			S.D.	8	2.3	233

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

T : Student's t-test

Table 6-1

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Hematology (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^4/\mu\text{L}$	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Retic %	PLT $\times 10^4/\mu\text{L}$	PT s	APTT s	FIB mg/dL
Male	0	6	Mean	860	15.5	46.4	54.0	18.1	33.5	1.9	116.0	13.7	21.0	316
			S.D.	30	0.3	1.1	1.1	0.4	0.3	0.3	10.1	1.0	1.7	28
	100	6	Mean	862	15.6	47.1	54.7	18.1	33.2	2.0	124.1	14.8	20.2	313
			S.D.	19	0.3	0.9	1.3	0.4	0.2	0.3	11.5	1.5	1.9	45
	300	6	Mean	878	15.3	46.0	52.5	17.4	33.3	1.9	122.7	14.1	18.4	316
			S.D.	47	0.5	1.2	1.8	0.5	0.4	0.4	10.8	1.5	2.9	33
	1000	6	Mean	848	15.6	46.6	55.1	18.4	33.4	2.3	121.9	14.0	19.9	309
			S.D.	65	0.8	2.4	2.0	0.7	0.3	0.7	14.9	1.3	2.2	18
Female	0	6	Mean	827	15.3	44.9	54.3	18.5	34.1	1.8	135.3	12.0	16.8	226
			S.D.	35	0.6	1.4	1.4	0.4	0.3	0.6	11.5	0.5	1.2	15
	100	6	Mean	824	15.3	44.5	54.1	18.5	34.3	1.5	135.1	11.7	15.8	223
			S.D.	32	0.5	1.7	1.8	0.6	0.7	0.3	14.3	0.6	2.6	25
	300	6	Mean	828	15.3	44.5	53.8	18.5	34.4	1.6	130.7	11.6	16.8	208
			S.D.	31	0.5	1.2	0.7	0.2	0.5	0.4	13.3	0.4	1.3	14
	1000	6	Mean	831	15.2	44.2	53.2	18.3	34.5	1.5	134.2	11.8	16.6	222
			S.D.	23	0.4	1.4	1.4	0.5	0.5	0.3	15.2	0.4	1.8	23

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-2

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	83.3	72.1	24.4	1.0	0.4	1.8	0.4
			S.D.	17.3	6.9	6.2	0.3	0.1	0.7	0.2
	100	6	Mean	92.6	71.8	24.4	1.2	0.4	1.7	0.5
			S.D.	20.9	5.5	5.3	0.6	0.1	0.6	0.3
	300	6	Mean	85.8	78.7	18.5	0.9	0.3	1.2	0.4
			S.D.	19.2	6.8	6.4	0.5	0.1	0.4	0.1
	1000	6	Mean	95.2	73.8	22.7	0.8	0.4	1.8	0.6
			S.D.	24.8	5.3	4.7	0.4	0.1	0.9	0.3
	0	6	Mean	88.4	83.2	13.3	0.9	0.4	1.6	0.6
			S.D.	21.9	4.7	4.5	0.3	0.2	0.6	0.2
	100	6	Mean	94.0	81.1	15.0	1.1	0.5	1.8	0.6
			S.D.	24.8	4.3	4.0	0.5	0.1	0.9	0.2
Female	300	6	Mean	71.4	81.9	14.8	1.1	0.3	1.4	0.6
			S.D.	13.6	4.8	5.0	0.3	0.1	0.6	0.2
	1000	6	Mean	84.7	78.1	17.8	1.5	0.4	1.7	0.6
			S.D.	22.5	8.2	8.2	0.4	0.1	0.5	0.3

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	59.7	20.5	0.9	0.3	1.6	0.4	
			S.D.	11.5	7.5	0.3	0.1	0.9	0.3	
	100	6	Mean	66.3	22.7	1.1	0.4	1.6	0.5	
			S.D.	15.2	6.8	0.6	0.1	0.8	0.3	
	300	6	Mean	67.2	16.2	0.7	0.3	1.1	0.3	
			S.D.	13.8	7.3	0.4	0.1	0.5	0.1	
	1000	6	Mean	70.6	21.2	0.8	0.4	1.7	0.6	
			S.D.	20.4	5.8	0.3	0.2	1.0	0.3	
	Female	0	6	Mean	73.6	11.8	0.8	0.4	1.4	0.5
				S.D.	19.1	5.1	0.3	0.1	0.6	0.3
		100	6	Mean	75.8	14.6	1.0	0.4	1.6	0.5
				S.D.	17.6	7.4	0.4	0.1	0.8	0.3
300		6	Mean	58.9	10.1	0.8	0.3	1.0	0.5	
			S.D.	14.0	1.8	0.3	0.1	0.4	0.2	
1000		6	Mean	66.3	15.0	1.2	0.4	1.4	0.5	
			S.D.	18.9	7.9	0.3	0.2	0.5	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 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	Retic	PLT	PT	APTT	FIB
				$\times 10^4/\mu\text{L}$	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	$\times 10^4/\mu\text{L}$	s	s	mg/dL
Male	0	6	Mean	892	15.9	46.9	52.7	17.9	33.9	2.0	113.8	14.3	23.1	281
			S.D.	56	0.5	1.6	2.3	0.7	0.3	0.2	8.0	0.8	2.1	24
	1000	6	Mean	823*	15.0**	43.9**	53.4	18.2	34.1	2.5	129.1**	13.2	18.8*	276
			S.D.	38T	0.5T	1.1T	2.1	0.7	0.3	0.5	8.6T	1.0	2.7T	24
Female	0	6	Mean	862	15.4	44.3	51.4	17.8	34.7	2.1	130.4	12.1	17.0	218
			S.D.	24	0.3	0.9	2.0	0.6	0.6	0.7	9.8	0.2	1.8	26
	1000	6	Mean	839	15.2	43.5	51.8	18.1	34.9	2.4	129.7	11.7	17.1	221
			S.D.	23	0.5	1.5	1.4	0.4	0.4	0.4	6.5	0.5	1.9	22

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

T : Student's t-test

Table 6-5 A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Hematology (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)					
				×10 ² /uL	LYMP	NEUT	EOS	BASO	MONO	LUC
Male	0	6	Mean	102.8	76.3	19.4	1.3	0.4	2.2	0.5
			S.D.	17.1	4.3	3.7	0.2	0.1	0.7	0.2
	1000	6	Mean	85.2	74.3	21.3	1.3	0.4	2.2	0.5
			S.D.	16.8	6.4	5.9	0.6	0.1	0.6	0.1
Female	0	6	Mean	74.6	78.2	17.8	1.5	0.4	1.7	0.5
			S.D.	18.2	7.7	7.2	0.5	0.1	1.0	0.2
	1000	6	Mean	98.6	81.8	14.7	1.2	0.5	1.3	0.6
			S.D.	29.9	6.0	6.3	0.4	0.1	0.4	0.3

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-6

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	78.4	20.0	1.3	0.5	2.1	0.5
			S.D.	14.0	4.8	0.3	0.2	0.6	0.3
	1000	6	Mean	63.5	17.9	1.2	0.4	1.9	0.4
			S.D.	14.6	5.6	0.7	0.2	0.6	0.1
Female	0	6	Mean	57.6	13.9	1.2	0.3	1.3	0.4
			S.D.	11.0	8.8	0.6	0.1	1.1	0.2
	1000	6	Mean	80.9	14.3	1.1	0.5	1.3	0.7
			S.D.	24.5	7.4	0.3	0.2	0.4	0.4

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Blood chemistry (After administration period)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST IU/L	ALT IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T-CHO mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T-BIL mg/dL	GLU mg/dL
Male	0	6	Mean	62	25	44	1	637	56	40	92	0.0	133
			S.D.	3	1	7	1	165	11	9	13	0.1	10
	100	6	Mean	62	26	49	0	678	48	47	86	0.0	135
			S.D.	4	3	5	1	200	11	9	14	0.0	20
	300	6	Mean	58	24	41	0	653	50	46	89	0.0	137
			S.D.	9	5	9	0	158	9	16	5	0.1	25
	1000	6	Mean	66	39**	51	0	794	55	50	99	0.1	122
			S.D.	7	6D	11	1	153	10	14	14	0.1	6
Female	0	6	Mean	62	22	41	1	344	65	14	112	0.0	116
			S.D.	11	4	5	1	61	14	3	20	0.1	20
	100	6	Mean	63	22	43	1	265	68	19	117	0.1	112
			S.D.	13	5	14	1	32	6	3	11	0.1	6
	300	6	Mean	61	20	47	1	326	49*	12	91	0.0	106
			S.D.	13	3	7	1	78	9D	3	17	0.1	17
	1000	6	Mean	66	29	41	1	331	65	20	114	0.0	98*
			S.D.	11	7	6	1	31	13	6	18	0.0	3DT

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

D : Dunnett's test

DT : Dunnett-type rank test

Table 7-2

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	10	0.22	143	4.9	110	9.6	7.8	5.9	3.1	1.12
			S.D.	1	0.01	2	0.1	2	0.3	0.3	0.2	0.1	0.08
	100	6	Mean	10	0.22	144	4.7	110	9.6	7.9	5.9	3.1	1.13
			S.D.	2	0.02	1	0.3	1	0.1	0.7	0.2	0.1	0.10
	300	6	Mean	9	0.22	144	4.9	110	9.7	7.8	6.0	3.2	1.13
			S.D.	1	0.03	1	0.2	1	0.3	0.8	0.3	0.1	0.06
	1000	6	Mean	9	0.23	143	4.8	108*	9.7	8.3	5.8	3.1	1.15
			S.D.	2	0.02	1	0.3	2D	0.3	0.6	0.2	0.1	0.08
Female	0	6	Mean	12	0.24	142	4.6	113	9.5	7.2	5.8	3.2	1.20
			S.D.	1	0.03	1	0.4	1	0.2	0.7	0.2	0.1	0.05
	100	6	Mean	14	0.26	142	4.9	112	9.9*	7.2	6.1	3.4	1.22
			S.D.	2	0.04	1	0.3	2	0.2D	0.4	0.5	0.3	0.05
	300	6	Mean	13	0.25	142	4.7	111	9.8	7.4	6.4*	3.5*	1.21
			S.D.	2	0.01	2	0.2	1	0.2	0.7	0.2D	0.1D	0.06
	1000	6	Mean	13	0.22	141	4.9	111	9.6	7.2	6.1	3.4	1.24
			S.D.	2	0.02	2	0.2	1	0.4	0.4	0.2	0.2	0.05

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

D : Dunnett's test

Table 7-3

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	55	25	40	0	545	64	59	102	0.1	153
			S.D.	6	5	10	1	103	11	17	8	0.0	17
	1000	6	Mean	58	25	46	0	475	65	45	102	0.1	145
			S.D.	6	5	25	1	107	11	10	11	0.0	23
Female	0	6	Mean	57	19	37	1	270	66	15	116	0.1	107
			S.D.	6	3	4	1	45	15	7	26	0.0	21
	1000	6	Mean	59	21	33	1	291	81	15	134	0.1	117
			S.D.	3	4	3	1	54	22	6	29	0.0	9

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-4

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Blood chemistry (After recovery period)

Sex	Dose mg/kg	No.		BUN	CRNN	Na	K	Cl	Ca	P	TP	ALB	A/G
				mg/dL	mg/dL	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	
Male	0	6	Mean	13	0.24	143	4.7	111	9.6	7.1	6.1	3.1	1.02
			S.D.	2	0.02	0	0.2	1	0.2	0.4	0.2	0.1	0.06
	1000	6	Mean	14	0.25	144	4.8	110	9.6	7.5	6.0	3.1	1.04
			S.D.	2	0.02	1	0.3	1	0.3	0.3	0.1	0.1	0.06
Female	0	6	Mean	19	0.33	144	4.2	114	9.7	6.9	6.3	3.3	1.13
			S.D.	4	0.06	1	0.4	1	0.3	0.4	0.4	0.3	0.09
	1000	6	Mean	16	0.29	143	4.4	113*	9.7	7.1	6.3	3.4	1.18
			S.D.	3	0.03	1	0.3	1T	0.2	0.3	0.2	0.1	0.04

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

T : Student's t-test

Table 8-1

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	377	1.98		474		1.27		10.53		0.66		2.61		58	
		S.D.	32	0.06		95		0.13		1.10		0.08		0.25		5	
	100	No.	6	6		6		6		6		6		6		6	
		Mean	354	1.99		531		1.30		10.24		0.56		2.59		58	
		S.D.	29	0.09		99		0.18		1.81		0.05		0.30		10	
	300	No.	6	6		6		6		6		6		6		6	
		Mean	375	2.07		519		1.32		10.84		0.64		2.81		58	
		S.D.	63	0.08		111		0.22		2.59		0.11		0.54		8	
	1000	No.	6	6		6		6		6		6		6		6	
		Mean	338	1.98		420		1.10		9.69		0.63		2.71		57	
		S.D.	56	0.13		98		0.18		2.05		0.17		0.49		12	
Relative	0	No.		6		6		6		6		6		6		6	
		Mean		0.53		125		0.34		2.80		0.18		0.69		16	
		S.D.		0.05		20		0.03		0.22		0.02		0.05		2	
	100	No.		6		6		6		6		6		6		6	
		Mean		0.56		151		0.37		2.88		0.16		0.73		17	
		S.D.		0.03		28		0.04		0.30		0.01		0.04		3	
	300	No.		6		6		6		6		6		6		6	
		Mean		0.56		139		0.36		2.87		0.17		0.75		16	
		S.D.		0.07		24		0.05		0.24		0.01		0.07		3	
	1000	No.		6		6		6		6		6		6		6	
		Mean		0.60		124		0.33		2.85		0.18		0.80**		17	
		S.D.		0.09		20		0.02		0.16		0.03		0.04D		2	

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

D : Dunnett's test

Table 8-2

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After administration period)

Male

		Testis (R+L) g(g/100g BW)		Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	
Dose mg/kg					
Absolute	0	No.	6	6	
		Mean	3.16	879	
		S.D.	0.09	66	
	100	No.	6	6	
		Mean	3.01	879	
		S.D.	0.20	55	
	300	No.	6	6	
		Mean	3.11	817	
		S.D.	0.33	87	
	1000	No.	6	6	
		Mean	2.95	770	
		S.D.	0.26	89	
Relative	0	No.	6	6	
		Mean	0.84	236	
		S.D.	0.08	34	
	100	No.	6	6	
		Mean	0.86	249	
		S.D.	0.09	17	
	300	No.	6	6	
		Mean	0.84	221	
		S.D.	0.07	25	
	1000	No.	6	6	
		Mean	0.88	231	
		S.D.	0.09	30	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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		1.81		438		0.76		6.61		0.44		1.60		60
		S.D.	17		0.07		96		0.03		0.77		0.08		0.10		9
	100	No.	6		6		6		6		6		6		6		6
		Mean	223		1.85		405		0.81		6.19		0.47		1.65		63
		S.D.	19		0.07		67		0.08		0.66		0.13		0.10		9
	300	No.	6		6		6		6		6		6		6		6
		Mean	220		1.88		455		0.79		6.61		0.47		1.73		70
		S.D.	13		0.10		114		0.10		0.66		0.05		0.12		12
	1000	No.	6		6		6		6		6		6		6		6
		Mean	218		1.84		377		0.77		6.72		0.43		1.83**		67
		S.D.	11		0.06		90		0.02		0.44		0.03		0.14D		6
Relative	0	No.			6		6		6		6		6		6		6
		Mean			0.80		193		0.33		2.89		0.19		0.70		26
		S.D.			0.05		41		0.01		0.16		0.03		0.05		3
	100	No.			6		6		6		6		6		6		6
		Mean			0.84		183		0.36		2.78		0.21		0.74		28
		S.D.			0.06		37		0.02		0.14		0.05		0.03		4
	300	No.			6		6		6		6		6		6		6
		Mean			0.86		206		0.36		3.01		0.21		0.79**		32*
		S.D.			0.05		47		0.03		0.15		0.02		0.04D		4D
	1000	No.			6		6		6		6		6		6		6
		Mean			0.85		174		0.35		3.09		0.20		0.84**		31
		S.D.			0.04		45		0.01		0.17		0.02		0.05D		3

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

D : Dunnett's test

Table 8-4

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	83.4	418
		S.D.	14.1	113
	100	No.	6	6
		Mean	81.1	426
		S.D.	7.4	51
	300	No.	6	6
		Mean	90.9	433
		S.D.	11.9	82
	1000	No.	6	6
		Mean	84.7	352
		S.D.	5.4	19
Relative	0	No.	6	6
		Mean	36.6	183
		S.D.	5.8	47
	100	No.	6	6
		Mean	36.5	192
		S.D.	3.0	22
	300	No.	6	6
		Mean	41.3	197
		S.D.	4.0	37
	1000	No.	6	6
		Mean	38.9	162
		S.D.	1.9	11

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	420	2.04	486	1.26	11.62	0.67	2.93
		S.D.	34	0.10	124	0.09	1.29	0.12	0.32
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	418	1.98	387	1.35	11.35	0.69	2.91
		S.D.	30	0.08	79	0.09	1.29	0.05	0.16
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.49	116	0.30	2.77	0.16	0.70	14
		S.D.	0.02	26	0.01	0.15	0.02	0.05	2
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.48	94	0.32*	2.71	0.17	0.70	15
		S.D.	0.03	25	0.02T	0.17	0.02	0.05	2

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

T : Student's t-test

Table 8-6

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After recovery period)

Male

Dose mg/kg			Testis (R+L)	Epididymis (R+L)
			g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	3.18	1116
		S.D.	0.35	55
	1000	No.	6	6
		Mean	3.10	1046*
		S.D.	0.16	51T
Relative	0	No.	6	6
		Mean	0.76	267
		S.D.	0.08	17
	1000	No.	6	6
		Mean	0.74	251
		S.D.	0.04	13

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

T : Student's t-test

Table 8-7

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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	251	1.90	365	0.79	6.56	0.53	1.66
		S.D.	26	0.06	78	0.05	0.66	0.04	0.08
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	245	1.90	402	0.84	6.83	0.52	1.74
		S.D.	14	0.07	48	0.07	0.62	0.05	0.12
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.76	148	0.32	2.62	0.21	0.67	28
		S.D.	0.08	40	0.02	0.21	0.01	0.07	5
	1000	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.78	164	0.34	2.79	0.21	0.71	29
		S.D.	0.04	20	0.02	0.12	0.01	0.04	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-8

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (After recovery period)

Female

		Ovary (R+L)		Uterus
Dose mg/kg		mg(mg/100g BW)		mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	85.5	447
		S.D.	15.8	123
	1000	No.	6	6
		Mean	81.9	483
		S.D.	11.5	125
Relative	0	No.	6	6
		Mean	34.3	180
		S.D.	7.2	56
	1000	No.	6	6
		Mean	33.5	198
		S.D.	4.7	52

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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
Stomach									
Focus, dark red, glandular stomach		0	0	0	0	0	0	2	1
Lung(bronchus)									
Focus, dark red		0	1	0	0	0	0	0	0

M : Male, F : Female

Table 9-2

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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
Lung(bronchus) Focus, dark red		0	1	0	0

M : Male, F : Female

Table 10-1

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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
Cerebellum									
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
Epididymis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	6	-	-	-	-
Granuloma, spermatocytic		1	0	0	0	-	-	-	-
mild		1	0	0	0	-	-	-	-
Eye									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Heart									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
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	6	0	0	6
Intestine, colon									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine, rectum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6

M : Male, F : Female
- : Not applicable

Table 10-2

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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
Kidney									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		3	1	3	0	3	5	4	2
Dilatation, tubular		0	0	0	6	0	0	0	0
minimal		0	0	0	6	0	0	0	0
Regeneration, tubular		3	5	3	3	3	1	2	2
minimal		3	5	2	3	3	1	2	2
mild		0	0	1	0	0	0	0	0
Hypertrophy, tubular cell		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Hypertrophy/Hyperplasia, transitional cell		0	0	0	0	0	0	1	4
minimal		0	0	0	0	0	0	1	4
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
Liver									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		4	0	0	6	2	0	0	4
Microgranuloma		2	0	0	0	4	0	0	2
minimal		2	0	0	0	3	0	0	2
mild		0	0	0	0	1	0	0	0
Lung(bronchus)									
Number examined		6	1	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	5	6	0	0	6
Hemorrhage, focal		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Appearance, alveolar macrophage		1	1	0	1	0	0	0	0
minimal		1	1	0	1	0	0	0	0
Ovary									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Parathyroid									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Pituitary									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	5	6	0	0	6
Cyst, anterior lobe		1	0	0	1	0	0	0	0
minimal		1	0	0	1	0	0	0	0
Prostate									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		3	0	0	4	-	-	-	-
Cell infiltration, interstitial		3	0	0	2	-	-	-	-
minimal		3	0	0	1	-	-	-	-
mild		0	0	0	1	-	-	-	-
Sciatic nerve									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6

M : Male, F : Female
- : Not applicable

Table 10-3

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol 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
Spleen									
Number examined		6	6	6	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	6	6	4	6	0	0	6
Hematopoiesis, increased		0	0	0	2	0	0	0	0
minimal		0	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	4	0
Erosion, glandular stomach		0	0	0	0	0	0	2	1
minimal		0	0	0	0	0	0	2	1
Hyperplasia, squamous, diffuse		0	0	0	6	0	0	1	6
minimal		0	0	0	6	0	0	0	4
mild		0	0	0	0	0	0	1	2
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
Testis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		6	0	0	6	-	-	-	-
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
Thyroid									
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	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		6	6	1	0	6	6	2	2
Hypertrophy/Hyperplasia, transitional cell		0	0	5	6	0	0	4	4
minimal		0	0	1	1	0	0	4	2
mild		0	0	4	5	0	0	0	2
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 10-4

A 28-day oral toxicity study of 2,4-Dibromophenol in rats
with a recovery period of 2 weeks

Histopathological findings (After recovery period)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	1000 6	0 6	1000 6
Kidney					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		1	4	5	4
Necrosis, papillary		0	0	0	1
mild		0	0	0	1
Regeneration, tubular		5	2	1	1
minimal		5	2	1	1
Urinary cast, hyaline		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Lung (bronchus)					
Number examined		0	1	0	0
Not remarkable		0	1	0	0
Spleen					
Number examined		6	6	0	0
Not remarkable		6	6	0	0
Stomach					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		6	6	6	6
Urinary bladder					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		6	6	6	5
Hypertrophy/Hyperplasia, transitional cell		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1

M : Male, F : Female