

厚生省生活衛生局 殿

最終報告書

4,4'-イソプロピリデンビス(2,6-ジブロモフェノール)の
ラットを用いた経口投与による 28 日間の反復投与毒性試験

(試験番号 : 8L656)

2000 年 8 月 4 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

目 次

要 約	9
緒 言	10
材料および方法	11
1. 被 驗 物 質	11
2. 試 験 動 物	11
3. 動 物 飼 育	12
4. 投 与	12
5. 群構成	13
6. 観 察・測 定 項 目	13
6.1 一般 狀 態	13
6.2 体 重	13
6.3 摂 餌 量	14
6.4 血 液 学 的 檢 查	14
6.5 血 液 化 学 的 檢 查	14
6.6 尿 檢 查	15
6.7 病 理 学 的 檢 查	15
7. 統 計 学 的 解 析	16
結 果	17
1. 一 般 狀 態	17
2. 体 重	17
3. 摂 餌 量	17
4. 血 液 学 的 檢 查	17
5. 血 液 化 学 的 檢 查	17
6. 尿 檢 查	18
7. 器 官 重 量	18
8. 剖 檢 所 見	18
9. 病 理 組 織 所 見	18
考 察 お よ び 結 論	20

参考文献 21

図および群別表

要 約

4,4'-イソプロピリデンビス(2,6-ジプロモフェノール)を 0, 8, 40, 200 および 1000 mg/kg の用量で雌雄の SD 系ラットに 28 日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

血液学的検査において、投与期間終了時に白血球百分比分葉核球比の高値が 40 および 1000 mg/kg 群の雌で認められた。これらの変化は白血球数に変化が認められないこと、およびその程度から、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。これらの変化は、回復期間中にはみられなかった。

一般状態、体重、摂餌量、血液化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査の結果、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。

以上、雌雄いずれも 1000 mg/kg 群で被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。従って、本試験条件下における無影響量 (NOEL) は、雌雄いずれも 1000 mg/kg と判断した。

緒 言

4,4'-イソプロピリデンビス(2,6-ジブロモフェノール) [別名: テトラブロモビスフェノールA, TBA] は、プラスチックス添加剤であるハロゲン系難燃剤(Fire retardants)中の臭素系の代表物質である¹⁾.

今回、既存化学物質の安全性点検調査事業の一環として、ラットを用いて28日間の反復投与毒性試験を実施し、生体への毒性学的影响について検討したので報告する。

材料および方法

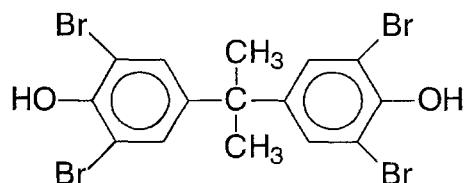
1. 被験物質

から提供された 4,4'-イソプロピリデン(2,6-ジブロモフェノール)
 (略称 : TBA, CAS No. 79-94-7, ロット番号 純度 99.5%) を使用した。被験物質は下記の化学名、構造式、分子量および不純物を有する沸点 316°C, 融点 182°C, 真比重 2.2, 蒸気圧・分配係数不明、常温で白色・無臭の固体、安定性は難燃性であるが 250°Cで徐々に分解が起こり、臭化水素ガスを発生する。溶解性は、水；< 0.1%(25°C), アセトン；易溶, DMSO；データー無し, メタノール；易溶。被験物質は室温条件下で保存した。

被験物質の安定性は、被験物質提供者より保証する資料を入手し、確認した。

化学名：テトラブロモビスフェノール A

構造式：



分子量：543.88

不純物：トリブロモビスフェノール A

2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)(生産場所 厚木)から 1999 年 3 月 24 日に Crj:CD(SD) IGS ラット(SPF)雌雄各 50 匹を入手した。

動物入荷後、6 日間検疫・馴化し、いずれの動物も健康状態が良好であることを確認した。投与開始前日に、体重層別化無作為抽出法によって各群の体重がほぼ均一となるように群分けし、雌雄各 48 匹を使用した。投与開始時の週齢は 5 週齢、体重範囲は雄が 150~169 g、雌が 123~145 g であった。

耳パンチ法によって動物を個体識別した。ケージには試験番号、試験種、被験物質名、動物番号、性別、用量、投与期間、動物種および系統を記載したラベルを付けた。

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通して、温度 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (目標値)、相対湿度 55 ± 15%(目標値)、換気約 12 回／時(オールフレッシュエアー供給)、照明 12 時間／日(7:00～19:00)に自動調節した飼育室を使用した。当研究所で定めた温湿度の許容範囲は $19\sim25^{\circ}\text{C}$ 、35～75%であり、実測値はそれぞれ $22\sim24^{\circ}\text{C}$ 、45～64%であった。

動物を滅菌済みの実験動物用床敷(ベータチップ、日本チャールス・リバー(株))を敷いたポリカーボネート製ケージ(265W × 426D × 200H mm、トキワ科学器械(株))に群分け前はケージあたり 5 匹(同性)、群分け以降はケージあたり 2 匹(同性)収容し、スチール製架台(トキワ科学器械(株))上に配置して飼育した。ケージの配置場所は週 1 回ローテーションした。給餌には滅菌済ステンレス製固型飼料用給餌器(トキワ科学器械(株))を、給水には滅菌済ポリカーボネート製給水瓶(700mL、トキワ科学器械(株))を使用した。ケージ(含床敷)、給餌器および給水瓶は週 1 回交換した。

動物には、実験動物用固型飼料(MF、オリエンタル酵母工業(株))と、 $5\text{ }\mu\text{m}$ のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由に摂取させた。飼料と飲用水は週 1 回交換した。

床敷と飼料中の残留農薬等汚染物質濃度が、当研究所で定めた基準に適合していることを確認した。また、飲用水は水道法に準拠した水質検査を定期的に実施し、分析値が基準に適合していることを確認している。

4. 投与

投与経路は化審法ガイドラインに従い経口投与とした。投与期間は 28 日間とし、胃ゾンデを装着したシリンジを用いて 1 日 1 回、午前中に強制経口投与した。

予備試験として被験物質を 100, 500, 1000 および 2000 mg/kg の用量で雌雄各 2 匹 SD(IGS)系ラットに単回経口投与し、投与後 8 日間観察した結果、一般状態、体重および剖検所見に異常は認められなかった。次に 0, 100, 500 および 1000mg/kg の用量で雌雄各群 3 匹の SD(IGS)系ラットに 14 日間反復経口投与した結果、一般状態、体重、血液学的検査、臓器重量(肝臓、腎臓、副腎、脾臓)に異常は認められなかった。これらの予備試験の結果から、本試験では化審法ガイドラインの上限である 1000mg/kg を高用量とし、以下公比 5 で 200, 40 および 8 mg/kg の計 4 用量群を設定

した。さらに溶媒(0.1%Tween80 添加 0.5%CMC-Na 水溶液)のみを投与する対照群を設けた。投与液量は 10 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

被験物質は 0.1%Tween80 添加 0.5%CMC-Na 水溶液(Tween80 : DIFCO LABORATORIES, ロット番号 130420JA, CMC-Na: 関東化学株, ロット番号 007G1484) に懸濁調製した。投与液の調製は週 1 回行い、投与に供するまで冷蔵・暗所に保存し、調製後 8 日以内に使用した。投与液中の被験物質の冷蔵保存条件下での 8 日間の安定性および均一性は、投与開始前に 0.4 から 200mg/mL の範囲で確認した(添付資料 1)。また、初回調製時に各用量群の投与液を分析し、被験物質の濃度が設定濃度の±10%以内であることを確認した(添付資料 2)。

対照群、200 および 1000mg/kg 群の一部の動物に、投与期間終了後 14 日間の回復期間を設けた。

5. 群構成

群名	投与期間終了時解剖 ¹⁾		回復期間終了時解剖 ²⁾	
	雄	雌	雄	雌
対照	6 ³⁾ (10101 - 10106) ⁴⁾	6 (50101-50106)	6 (10107-10112)	6 (50107-50112)
8 mg/kg 群	6 (10201-10206)	6 (50201-50206)	—	—
40 mg/kg 群	6 (10301-10306)	6 (50301-50306)	—	—
200 mg/kg 群	6 (10401-10406)	6 (50401-50406)	6 (10407-10412)	6 (50407-50412)
1000 mg/kg 群	6 (10501-10506)	6 (50501-50506)	6 (10507-10512)	6 (50507-50512)

1), 第 29 日に解剖 ; 2), 第 43 日に解剖 ; 3), 動物数 ; 4), 動物番号

6. 観察・測定項目

下記の項目を検査した。なお、日と週の表記は投与開始日を第 1 日、第 1~7 日を第 1 週とした。また、第 29 日以降を回復期間とした。

6.1 一般状態

投与期間は 1 日 2 回(投与前、後)、その他の期間は 1 日 1 回午前中に観察した。

6.2 体重

全例の体重を電子上皿天秤(EB-3200S、株島津製作所)を用いて週 1 回測定した。

6.3 摂餌量

各ケージ毎に風袋込み重量を電子上皿天秤 (EB-3200S, (株)島津製作所) を用いて週1回測定し、1匹あたりの1日平均摂餌量を算出した。

6.4 血液学的検査

第29日および第43日の計画解剖時に全対象動物を非絶食条件下で、チオペンタールナトリウム (ラボナール, 田辺製薬株) を腹腔内投与して麻酔し、後大静脈より採血し、下記の項目を測定した。(9), (10)の測定には凝固阻止剤として3.2%クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し、遠心分離して得られた血漿を用いた。その他の項目の測定には、凝固阻止剤EDTA-2Kで処理した血液を用いた。

項目	方法
(1) 赤血球数 (RBC)	シースフローDCインピーダンス検出法
(2) ヘモグロビン濃度 (Hb)	SLSヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値 (Ht)	赤血球パルス波高値検出法
(4) 平均赤血球容積 (MCV)	(1), (3)より算出
(5) 平均赤血球血色素量 (MCH)	(1), (2)より算出
(6) 平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	(2), (3)より算出
(7) 網赤血球数	アルゴンレーザーを用いたフローサイトメトリ-法
(8) 血小板数	シースフローDCインピーダンス検出法
(9) プロトロンビン時間 (PT)	Quick一段法
(10) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	活性化セファロプラスチン法
(11) 白血球数 (WBC)	RF/DCインピーダンス検出法
(12) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
測定機器	
(1)～(3), (8), (11)	: NE-4500, シスメックス(株)
(7)	: R-2000, シスメックス(株)
(9), (10)	: KC 10A, アメリング社
(12)	: MICROX HEG-70A, オムロン(株)

6.5 血液化学的検査

計画解剖時に採取した血液の一部を室温で約30分間静置後遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。また、残余の血清は、試験終了まで冷凍保存した。

項目	方法
(1) ASAT (GOT)	UV-rate法 (JSCC改良法)
(2) ALAT (GPT)	UV-rate法 (JSCC改良法)
(3) γ GT	γ-グリセリル-p-ニトロアニド基質法 (SSCC改良法)
(4) ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC改良法)
(5) 総ビリルビン	酵素法 (BOD法)
(6) 尿素窒素	酵素-UV法 (Urease-GLDH法)
(7) クレアチニン	Jaffé法
(8) グルコース	酵素-UV法 (GlcK-G6PDH法)
(9) 総コレステロール	酵素法 (CES-CO-POD法)
(10) トリグリセライド	酵素法 (LPL-GK-G3PO-POD法)
(11) 総蛋白	Biuret法

(12)	アルブミン	BCG 法
(13)	A/G 比	(11)および(12)より算出
(14)	カルシウム	OCPC 法
(15)	無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD 法)
(16)	ナトリウム (Na)	イオン選択電極法
(17)	カリウム (K)	イオン選択電極法
(18)	クロール (Cl)	イオン選択電極法

測定機器： 日立 736-10 形, (株)日立製作所

6.6 尿検査

各群雌雄 6 匹の新鮮尿を第 24 日に採取して、下記の項目を測定した。検査の結果、被験物質投与の影響を疑わせる変化が認められなかつたため、その他の検査項目と回復期間の尿検査は実施しなかつた。

項目	方法
(1) pH	試験紙法 (マルティスティックス、バイエル・三共株)
(2) 蛋白	試験紙法 (マルティスティックス、バイエル・三共株)
(3) グルコース	試験紙法 (マルティスティックス、バイエル・三共株)
(4) ケトン体	試験紙法 (マルティスティックス、バイエル・三共株)
(5) ビリルビン	試験紙法 (マルティスティックス、バイエル・三共株)
(6) 潜血	試験紙法 (マルティスティックス、バイエル・三共株)
(7) ウロビリノーゲン	試験紙法 (マルティスティックス、バイエル・三共株)

測定機器： クリニテック 100, バイエル・三共株

6.7 病理学的検査

1) 器官重量

計画解剖動物の下記の器官重量を電子上皿天秤 (AEG-120, (株)島津製作所) を用いて測定した。また、解剖日の体重に基づいて相対重量 (対体重比) を算出した。なお、下垂体および甲状腺重量はホルマリン固定後に測定した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巣、卵巢、子宮、精巣上体、下垂体、甲状腺

2) 病理解剖検査

計画解剖動物は採血後、腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後剖検した。

3) 病理組織学的検査

全動物の下記器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、眼球とハーダー腺はダビドソン液で、精巣および精巣上体はブアン液で固定した。

脳、脊髄、下垂体、眼球およびハーダー腺 (両側)、リンパ節(下頸・腸間膜)、胸腺、気管、肺および気管支、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、

甲状腺および上皮小体(両側), 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓(両側), 副腎(両側), 膀胱, 精巣(両側), 精巣上体(両側), 精嚢, 前立腺腹葉, 卵巣(両側), 子宮, 大腿骨および骨髓(片側), 大腿筋および坐骨神経, その他肉眼的異常部位

投与期間終了時に採取した対照群と 1000 mg/kg 群の雌雄全例の下記器官・組織ならびに対照群を含む全動物の肉眼的異常部位は常法に従ってヘマトキシリン・エオジン(H.E) 染色標本を作製し, 鏡検した。検査の結果, 1000 mg/kg 群で被験物質に起因すると思われる変化が認められなかつたため, 他の用量群と回復試験動物の検査は実施しなかつた。なお, 肉眼的異常部位として 1000 mg/kg 群の雌 1 例(50506)の心臓を鏡検した。

胸腺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 精巣, 精巣上体, 精嚢, 卵巣

7. 統計学的解析

計量データは, 多重比較検定法で統計学的有意性を検討した。すなわち Bartlett 法で等分散の検定を行い, 分散が等しい場合は一元配置分散分析, 分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行つた。群間に有意な差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較検定を行つた。計数データは, $a \times b$ の χ^2 検定を行い, 有意差が認められた場合は Armitage の χ^2 検定で対照群と各用量群を比較した。

統計学的解析の対象項目は下記の通りである。一般状態, 病理解剖学的検査については, 統計学的解析を実施しなかつた。

多重比較検定	:	体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液化学的検査, 器官重量
χ^2 検定	:	尿検査(pH, 蛋白, グルコース, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲン), 病理組織学的検査

結 果

1. 一般状態 (Table 1)

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった.

2. 体重 (Figure 1, Table 2)

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった.

3. 摂餌量 (Table 3)

被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった.

回復期間中の第 36 日に 200 mg/kg 群の雌で高値がみられたが、投与期間中に異常のみられない一過性の変化であり、被験物質投与とは関連のない変化と判断した.

4. 血液学的検査 (Table 4)

投与期間終了時および回復期間終了時の検査で、被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった.

投与期間終了時に、40 および 1000mg/kg 群の雌で白血球百分比分葉核球比の高値がみられた.

回復期間終了時に 1000 mg/kg 群の雌でプロトロンビン時間の低値がみられたが、軽微な変化であり、投与期間終了時にはみられないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した.

5. 血液化学的検査 (Table 5)

投与期間終了時および回復期間終了時の検査で、被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった.

回復期間終了時に ALAT(GPT)の低値が 200mg/kg 群の雌で認められた。また、グルコースの高値が 200mg/kg 群の雌と 1000mg/kg の雌雄に認められた。しかし、いずれの変化も投与期間終了時にはみられないことから、被験物質投与と関連のない変化と判断した。

6. 尿検査 (Table 6)

投与期間中の検査で、被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかつた。

ケトン体の高値が 200 および 1000mg/kg 群の雄で認められたが、正常範囲の変動であることから、被験物質投与と関連のない変化と判断した。(添付資料 3)

7. 器官重量 (Table 7, 8)

投与期間終了時および回復期間終了時の検査で、被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかつた。

投与期間終了時に腎臓相対重量の低値が 8 mg/kg 群の雌で認められた。回復期間終了時には、変化はみられなかつた。本変化はその発現状況から偶発的変化と判断した。

回復期間終了時に脳絶対重量の低値が 200 および 1000 mg/kg 群の雄でみられたが、いずれも軽微な変化であり、投与期間終了時には有意な差はみられないことから、被験物質投与と関連のない変化と判断した。

8. 剖検所見 (Table 9, 10)

被験物質に起因すると思われる変化は認められなかつた。

投与期間終了時および回復期間終了時解剖動物において、肺の褐色斑、腎臓の囊胞、腎孟拡張および瘢痕、心臓の結節、脾臓の表面粗造化、胃の結節、肝臓の白色斑、精嚢の左右不対称、子宮の膨満、下垂体の腫大および副腎の白色斑が対照群あるいは被験物質投与群の雌雄で散発的に認められた。これらの変化は本系統のラットで偶発的に認められる変化であり、また発現状況に一定の傾向を欠くことから被験物質投与との関連はないと判断した。

9. 病理組織所見 (Table 11, 12)

被験物質に起因すると思われる変化は認められなかつた。

投与期間終了時および回復期間終了時解剖の被験物質投与群で、肺のマクロファージの集簇、限局性の炎症性細胞浸潤および骨化生、腎臓の好塩基性尿細管、硝子円柱、囊胞、近位尿細管上皮細胞の硝子滴、限局性の線維化および間質の限局性炎

症性細胞浸潤、心臓の冠動脈の拡張、脾臓の被膜炎、胃の囊胞、肝臓の小肉芽腫、限局性肝細胞壊死、肝細胞の空胞化、子宮の腔の拡張および副腎の限局性の皮質細胞の空胞化が散見されたが、これらは本系統のラットで偶発的に認められる変化であることと、その発現状況に一定の傾向を欠くことから被験物質投与との関連はない変化と判断した。

考察および結論

TBA を 0, 8, 40, 200 および 1000 mg/kg の用量で雌雄の SD 系ラットに 28 日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

血液学的検査において、投与期間終了時に白血球百分比分葉核球比の高値が 40 および 1000mg/kg 群の雌で認められた。しかし、白血球数に変化はなく、軽度の変化であったため、被験物質投与とは関連しない、偶発的な変化と判断した。また、回復期間終了時には、本変化はみられなかった。

一般状態、体重、摂餌量、血液化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査の結果、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。

以上、雌雄いずれも 1000 mg/kg 群で被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。従って、本試験条件下における無影響量 (NOEL) は、雌雄いずれも 1000 mg/kg と判断した。

参考文献

- 1) 第15類—プラスチックス添加剤、難燃剤(Fire retardants), ①ハロゲン系難燃剤, “12093の化学商品” 東京, 1993, 化学工業日報社, p.947.

図および群別表

Figure 1	体重	1
Table 1	一般状態	3
Table 2	体重	7
Table 3	摂餌量	9
Table 4	血液学的検査	11
Table 5	血液化学的検査	17
Table 6	尿検査	21
Table 7	臓器重量（絶対重量）	25
Table 8	臓器重量（相対重量）	29
Table 9	剖検所見（投与期間終了時）	33
Table 10	剖検所見（回復期間終了時）	35
Table 11	病理組織所見（投与期間終了時）	36
Table 12	病理組織所見（回復期間終了時）	40

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats

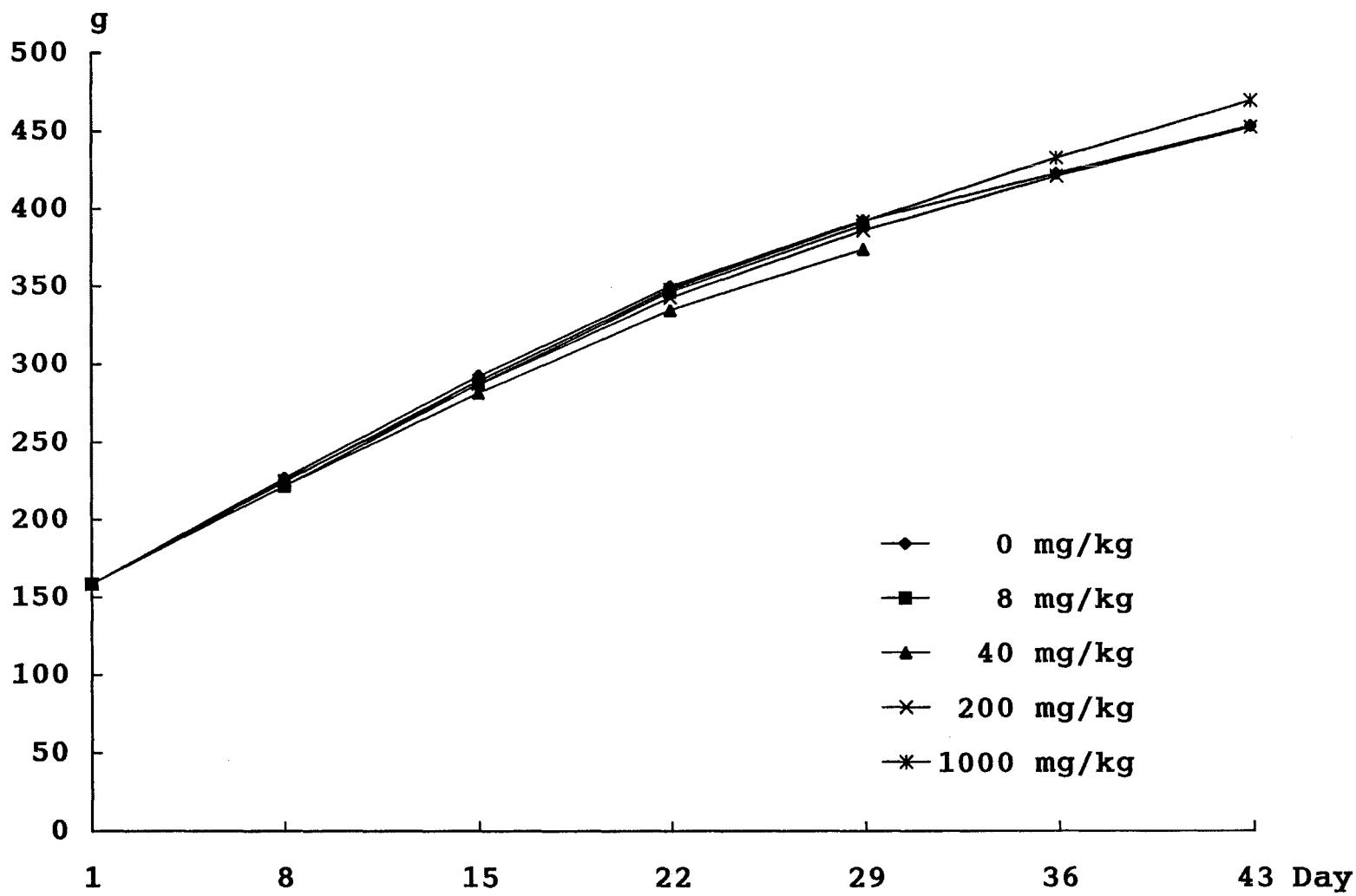


Figure 1 Body Weight (Male)

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats

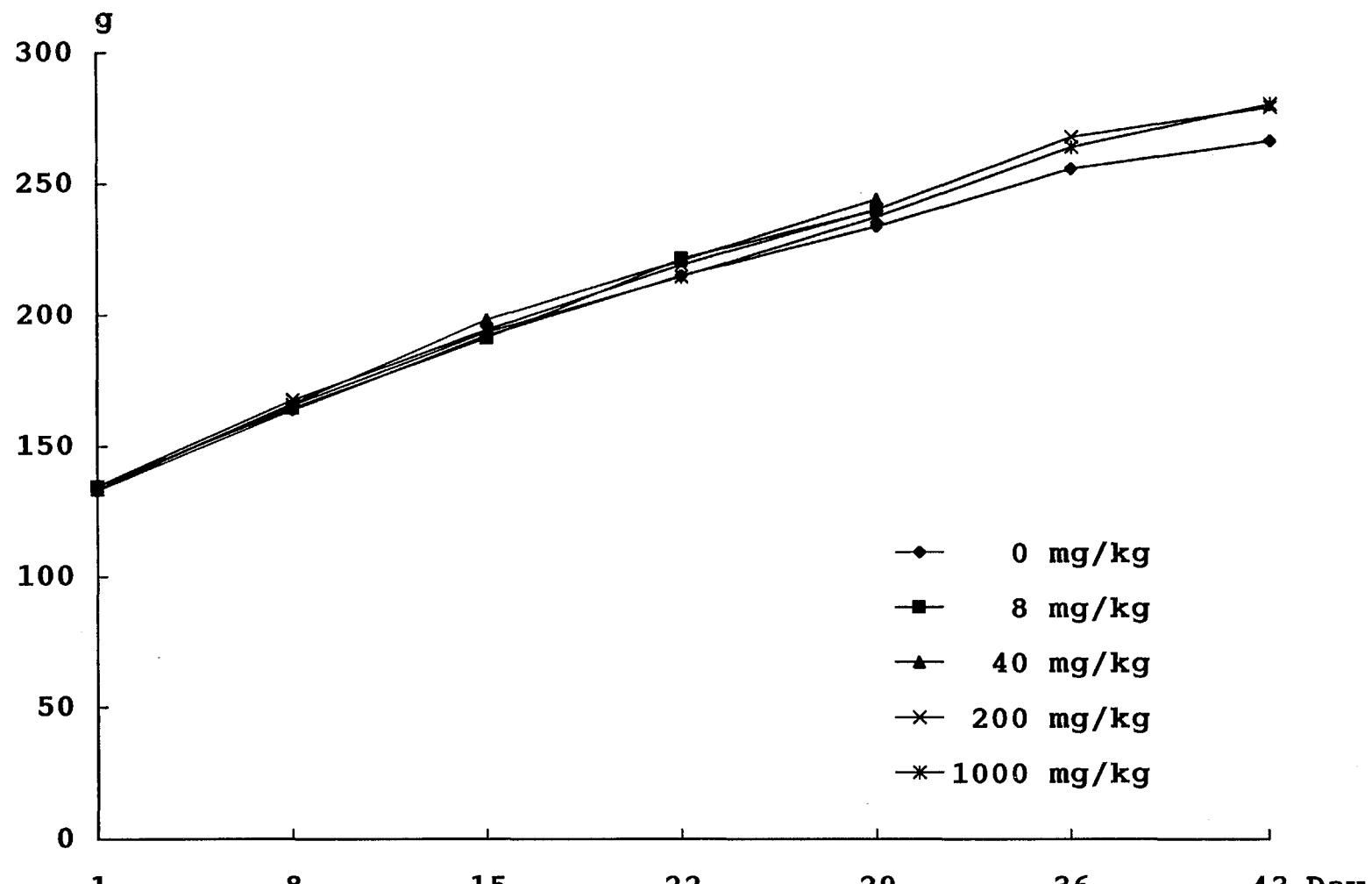


Figure 1 Body Weight (Female)

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 81656

+ . Present; 1 . Slight; 2 . Moderate; 3 . Severe;
Time 10 . Just before dose: Time 20 . Just after dose:

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L656

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	41	42	43
TBA 0	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
TBA 8	Number of Animals				
	No Abnormality				
TBA 40	Number of Animals				
	No Abnormality				
TBA 200	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
TBA 1000	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L656

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	Female																																		
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20													
TBA 0	Number of Animals		12	12	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	12	12													
TBA 8	Number of Animals		6	6	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	6	6													
TBA 40	Number of Animals		6	6	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	6	6													
TBA 200	Number of Animals		12	12	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	12	12													
TBA 1000	Number of Animals		12	12	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	12	12													
Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	18	20	19	20	20	21	20	22	20	23	20	24	20	25	20	26	20	27	20	28	20	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40		
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20			
TBA 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
TBA 8	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	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	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
TBA 40	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	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	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA 200	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
TBA 1000	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

+ . Present; 1 . Slight; 2 . Moderate; 3 . Severe;
Time 10 , Just before dose; Time 20 , Just after dose;

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Female

Study No. 8L656

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	41	42	43
			6	6	6
TBA 0	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
TBA 8	Number of Animals				
	No Abnormality				
TBA 40	Number of Animals				
	No Abnormality				
TBA 200	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
TBA 1000	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6

+ , Present; 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe;

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 2 Body Weight - Summary

Study No. 8L656
 Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	Day	Male						
		1	8	15	22	29	36	43
TBA 0	Mean	158.4	226.9	292.3	349.9	392.4	422.5	453.2
	S. D.	4.7	8.5	13.5	19.2	24.4	31.1	32.9
	n	12	12	12	12	12	6	6
TBA 8	Mean	158.5	221.8	287.3	346.2	389.3		
	S. D.	6.9	14.5	20.4	25.1	33.6		
	n	6	6	6	6	6		
TBA 40	Mean	158.7	222.0	281.5	334.7	373.8		
	S. D.	6.5	12.6	12.3	12.8	14.0		
	n	6	6	6	6	6		
TBA 200	Mean	158.6	225.4	287.0	342.6	386.0	421.0	452.5
	S. D.	4.6	10.0	13.1	17.6	23.0	34.0	37.2
	n	12	12	12	12	12	6	6
TBA 1000	Mean	158.6	224.7	289.3	348.1	391.8	432.7	469.5
	S. D.	4.2	12.5	17.0	24.6	33.2	54.5	63.6
	n	12	12	12	12	12	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 2 Body Weight - Summary

Study No. 8L656
 Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Female					
		1	8	15	22	29	36
TBA 0	Mean	132.8	163.8	192.3	214.9	233.6	255.7
	S. D.	4.6	9.5	12.1	15.0	20.2	17.2
	n	12	12	12	12	12	6
TBA 8	Mean	134.7	164.7	191.3	221.3	239.7	
	S. D.	6.2	9.8	14.6	23.3	22.7	
	n	6	6	6	6	6	
TBA 40	Mean	133.5	166.3	198.3	220.7	244.0	
	S. D.	6.6	12.1	17.1	21.0	31.1	
	n	6	6	6	6	6	
TBA 200	Mean	134.7	167.7	194.4	219.1	240.0	267.8
	S. D.	4.8	6.2	10.2	13.5	17.4	30.6
	n	12	12	12	12	12	6
TBA 1000	Mean	133.5	165.8	193.5	214.6	237.3	264.0
	S. D.	3.0	5.2	11.5	13.6	12.7	8.9
	n	12	12	12	12	12	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 3 Food Consumption - Summary

Study No. 8L656
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male					
		8	15	22	29	36	43
TBA 0	Mean	21.72	25.12	27.02	27.17	26.77	26.40
	S. D.	0.77	0.96	1.45	1.73	2.06	1.93
	n	6	6	6	6	3	3
TBA 8	Mean	21.13	24.93	27.03	27.53		
	S. D.	0.68	0.40	0.85	0.12		
	n	3	3	3	3		
TBA 40	Mean	20.77	23.83	25.17	25.53		
	S. D.	0.95	1.22	1.36	1.72		
	n	3	3	3	3		
TBA 200	Mean	21.93	25.02	26.77	27.22	27.33	27.50
	S. D.	1.06	1.15	1.46	1.44	2.41	2.71
	n	6	6	6	6	3	3
TBA 1000	Mean	21.73	25.95	28.53	29.67	29.67	29.43
	S. D.	1.43	1.40	1.68	1.97	2.38	1.88
	n	6	6	6	6	3	3

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 3 Food Consumption - Summary

Female

Study No. 8L656
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	8	15	22	29	36	43
TBA 0	Mean	15.70	16.78	17.48	18.13	19.17	18.80
	S. D.	0.42	0.52	0.41	0.46	0.25	1.47
	n	6	6	6	6	3	3
TBA 8	Mean	15.93	17.30	19.07	18.80		
	S. D.	1.85	2.12	2.50	2.08		
	n	3	3	3	3		
TBA 40	Mean	16.33	17.63	18.07	19.27		
	S. D.	0.93	1.42	1.76	2.15		
	n	3	3	3	3		
TBA 200	Mean	16.45	17.25	18.30	19.22	20.93**	20.00
	S. D.	0.42	0.83	0.87	0.56	0.55	1.15
	n	6	6	6	6	3	3
TBA 1000	Mean	16.10	17.20	17.98	19.37	20.17	20.50
	S. D.	0.63	0.87	0.89	1.12	0.64	1.35
	n	6	6	6	6	3	3

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L656

Test Substance Dose (mg/kg)		Male																
		RBC		Hb		Ht		MCV		MCH		MCHC		Reticulocyte Ratio %		PLT		
		x10 ⁴ / μ l		g/dl		%		fl		pg		%		%		x10 ⁴ / μ l		
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
TBA	0	Mean	731.2	794.3	14.62	15.07	42.75	42.42	58.55	53.45	20.02	18.98	34.20	35.52	33.60	23.45	91.87	86.83
		S. D.	41.3	34.7	0.59	0.47	1.72	1.05	2.73	1.38	0.86	0.52	0.30	0.77	4.62	1.53	6.45	5.47
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	8	Mean	719.0		14.45		41.35		57.63		20.13		34.98		36.33		86.52	
		S. D.	43.9		0.39		1.17		2.16		0.86		0.27		4.19		4.86	
		n	6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA	40	Mean	743.0		14.85		42.98		57.85		19.97		34.57		31.48		91.15	
		S. D.	15.6		0.56		2.16		2.56		0.58		0.68		2.98		5.78	
		n	6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA	200	Mean	723.7	793.8	14.72	15.13	42.25	42.97	58.42	54.13	20.35	19.05	34.83	35.23	34.83	24.08	87.35	85.68
		S. D.	23.0	11.1	0.26	0.62	0.82	1.26	1.37	1.49	0.63	0.74	0.39	0.48	3.56	3.48	7.27	5.94
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	1000	Mean	710.0	805.5	14.63	15.17	42.48	42.88	59.88	53.27	20.63	18.87	34.45	35.37	35.02	25.42	86.00	93.25
		S. D.	34.0	24.7	0.50	0.39	1.98	1.36	2.19	2.24	0.58	0.70	0.61	0.38	3.78	4.16	6.57	9.78
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L656

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
		sec	
	Week 5	Week 7	
TBA 0	Mean S. D. n	15.80 0.94 6	15.87 1.61 6
TBA 8	Mean S. D. n	14.30 1.47 6	
TBA 40	Mean S. D. n	15.55 1.78 6	
TBA 200	Mean S. D. n	15.05 0.48 6	16.28 0.95 6
TBA 1000	Mean S. D. n	15.15 1.17 6	17.07 1.22 6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L656

Test Substance Dose (mg/kg)	Male														
	WBC		Lymphocyte		Neutrophilic Segmented		Neutrophilic Band		Eosinophil		Basophil		Monocyte		
	x10 ² / μ l	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
TBA	Mean	84.75	98.93	83.0	80.7	10.8	11.0	0.0	0.5	1.5	2.3	0.0	0.0	4.7	5.5
0	S. D.	21.43	33.65	3.3	4.8	2.9	3.2	0.0	0.8	1.0	1.4	0.0	0.0	0.8	2.2
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	Mean	118.43		82.3		10.3		0.0		1.2		0.0		6.2	
8	S. D.	29.18		4.7		3.7		0.0		1.2		0.0		3.2	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
TBA	Mean	113.23		83.0		7.8		0.5		1.0		0.0		7.7	
40	S. D.	26.08		6.8		3.6		0.8		1.1		0.0		4.5	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
TBA	Mean	91.25	98.38	83.5	80.3	9.7	13.7	0.3	0.7	1.0	1.2	0.0	0.0	5.5	4.2
200	S. D.	20.44	22.13	2.9	6.7	3.2	6.0	0.5	0.8	0.0	1.9	0.0	0.0	3.0	1.3
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	Mean	119.15	104.58	84.7	83.7	9.3	11.0	0.5	0.3	0.8	0.8	0.0	0.0	4.7	4.2
1000	S. D.	23.12	24.17	5.7	4.8	5.4	3.1	0.8	0.5	0.8	0.8	0.0	0.0	1.8	2.9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L656

Test Substance Dose(mg/kg)	Female																		
	RBC $\times 10^4 / \mu\text{l}$		Hb g/dl		Ht %		MCV fl		MCH pg		MCHC %		Reticulocyte Ratio %		PLT $\times 10^4 / \mu\text{l}$		PT sec		
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
TBA 0	Mean	706.5	742.5	14.40	14.80	40.12	41.00	56.82	55.27	20.43	19.95	35.95	36.10	26.18	23.40	87.27	78.40	15.27	15.35
	S. D.	49.5	27.7	0.59	0.33	2.66	0.79	1.32	1.22	0.64	0.70	1.06	0.54	4.41	5.04	5.59	4.79	0.35	0.23
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
TBA 8	Mean	720.8		14.70		41.62		57.73		20.40		35.33		24.95		83.73		15.30	
	S. D.	38.0		0.68		2.25		0.99		0.28		0.59		1.86		8.07		0.24	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA 40	Mean	705.7		14.05		40.00		56.73		19.95		35.10		28.08		85.73		15.00	
	S. D.	38.1		0.74		1.67		1.63		0.63		0.61		8.19		5.76		0.42	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA 200	Mean	721.5	733.2	14.55	14.58	40.48	40.83	56.13	55.73	20.18	19.92	35.95	35.72	26.78	25.23	82.12	78.60	14.92	14.92
	S. D.	21.1	24.0	0.21	0.52	0.93	1.57	1.39	2.50	0.54	0.84	0.42	0.48	6.18	2.91	11.99	7.52	0.21	0.47
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
TBA 1000	Mean	692.8	754.3	14.03	14.77	39.33	41.30	56.82	54.77	20.27	19.58	35.70	35.75	27.95	23.22	89.60	77.20	14.97	14.87*
	S. D.	24.9	24.8	0.39	0.38	1.39	1.00	2.27	1.46	0.81	0.53	0.72	0.59	1.64	3.78	8.29	5.97	0.52	0.27
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Significantly different from control : * P<0.05; ** P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L656

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
		Week 5	Week 7
	Mean	13.50	13.62
TBA 0	S. D.	1.24	0.39
	n	6	6
TBA 8	Mean	14.00	
	S. D.	0.99	
	n	6	
TBA 40	Mean	12.27	
	S. D.	1.05	
	n	6	
TBA 200	Mean	13.40	14.35
	S. D.	1.58	1.64
	n	6	6
TBA 1000	Mean	12.75	13.85
	S. D.	0.59	1.13
	n	6	6

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L656

		Female													
Test Substance Dose (mg/kg)	WBC $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Lymphocyte		Neutrophilic Segmented		Neutrophilic Band		Eosinophil		Basophil		Monocyte			
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
TBA	Mean	72.40	74.38	88.7	84.5	4.0	8.7	0.3	0.2	0.8	1.3	0.0	0.0	6.2	5.3
0	S. D.	18.45	6.28	4.9	4.7	2.1	3.8	0.5	0.4	1.2	1.2	0.0	0.0	2.2	1.0
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	Mean	76.22		85.2		7.5		0.3		1.2		0.0		5.8	
8	S. D.	18.06		2.9		2.4		0.5		1.2		0.0		2.6	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
TBA	Mean	75.55		85.8		9.8*		0.3		1.0		0.0		3.0	
40	S. D.	10.20		7.0		5.3		0.5		1.1		0.0		1.3	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
TBA	Mean	83.45	79.10	89.2	86.2	5.7	8.2	0.2	0.2	0.7	1.0	0.0	0.0	4.3	4.5
200	S. D.	26.39	16.48	6.7	5.5	3.1	4.1	0.4	0.4	1.2	0.9	0.0	0.0	3.1	2.7
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	Mean	76.02	76.45	84.5	84.3	9.7*	9.0	0.0	0.2	0.3	1.2	0.0	0.0	5.5	5.3
1000	S. D.	18.35	17.40	4.0	9.1	2.0	6.4	0.0	0.4	0.5	1.5	0.0	0.0	2.5	2.3
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L656

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	ASAT (GOT) U/l		ALAT (GPT) U/l		γ GT U/l		ALP U/l		Total Bilirubin mg/dl	Urea Nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl		Glucose mg/dl		Total Cholesterol mg/dl		
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7			Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
TBA 0	Mean	71.8	79.7	33.5	34.5	0.2	0.3	930.5	643.7	0.00	0.00	16.87	17.12	0.47	0.43	151.8	142.3
	S. D.	10.3	14.4	7.9	3.9	0.4	0.5	132.2	49.7	0.00	0.00	3.12	1.01	0.05	0.05	5.0	13.2
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA 8	Mean	77.0		35.8		0.2		897.7		0.00		17.23		0.45		150.0	59.3
	S. D.	9.7		3.5		0.4		255.2		0.00		2.42		0.05		6.1	10.2
	n	6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA 40	Mean	72.7		31.5		0.0		939.5		0.00		16.48		0.42		145.8	54.2
	S. D.	5.8		3.4		0.0		254.9		0.00		2.23		0.04		15.1	7.6
	n	6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA 200	Mean	74.5	79.2	35.8	33.0	0.2	0.3	837.2	654.7	0.00	0.00	17.03	16.63	0.43	0.45	146.5	150.7
	S. D.	9.0	9.9	2.1	4.3	0.4	0.5	226.8	120.2	0.00	0.00	2.72	1.60	0.05	0.05	9.5	10.8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
TBA 1000	Mean	75.0	89.3	36.2	34.2	0.2	0.3	914.5	712.3	0.00	0.00	17.13	16.85	0.45	0.47	147.0	164.0*
	S. D.	5.7	16.0	4.4	4.7	0.4	0.5	226.7	117.6	0.00	0.00	2.49	3.38	0.05	0.08	11.6	14.7
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L656

Male																			
Test Substance Dose (mg/kg)	Triglyceride		Total Protein		Albumin		A/G Ratio		Calcium		Inorganic Phosphorus		Na		K		Cl		
	mg/dl	g/dl	g/dl	mg/dl	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mg/dl	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l		
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
TBA	Mean	111.5	98.7	6.48	6.70	3.28	3.25	1.028	0.943	10.15	9.68	8.92	8.27	144.0	143.3	4.27	4.45	99.7	98.7
	S. D.	45.7	28.8	0.27	0.30	0.10	0.08	0.066	0.059	0.10	0.33	0.24	0.16	1.4	0.8	0.16	0.15	1.9	1.0
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	Mean	97.7		6.58		3.28		0.995		10.02		9.02		143.0		4.33		99.2	
	S. D.	35.2		0.08		0.04		0.023		0.19		0.48		0.9		0.19		1.5	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA	Mean	79.3		6.45		3.27		1.030		9.88		8.92		143.7		4.32		99.7	
	S. D.	39.8		0.16		0.14		0.099		0.42		0.20		0.8		0.23		0.8	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA	Mean	91.0	101.7	6.58	6.82	3.30	3.35	1.005	0.965	10.05	9.98	8.93	8.18	143.5	143.8	4.38	4.43	99.0	98.7
	S. D.	15.4	38.3	0.16	0.18	0.13	0.08	0.048	0.029	0.26	0.21	0.34	0.35	0.5	0.8	0.15	0.16	1.4	1.5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	Mean	74.3	167.0	6.58	6.77	3.32	3.38	1.017	1.003	10.03	9.87	8.93	8.17	143.7	143.7	4.32	4.42	99.3	98.2
	S. D.	29.1	99.8	0.18	0.39	0.08	0.15	0.056	0.072	0.14	0.54	0.45	0.46	0.8	0.8	0.19	0.31	1.0	1.8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L656

Female																			
Test Substance Dose (mg/kg)	ASAT (GOT) U/l		ALAT (GPT) U/l		γ GT U/l		ALP U/l		Total Bilirubin mg/dl	Urea Nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl	Glucose mg/dl	Total Cholesterol mg/dl						
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5						
TBA 0	Mean	69.2	77.7	31.2	34.0	0.0	0.3	567.8	437.0	0.00	0.00	17.20	21.48	0.50	0.50	146.7	139.2	66.5	70.3
	S. D.	6.6	10.3	8.2	5.6	0.0	0.5	131.1	47.1	0.00	0.00	3.21	2.27	0.00	0.00	9.5	4.3	6.4	7.9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA 8	Mean	71.0		28.3		0.3		568.0		0.02		18.08		0.53		149.5		62.5	
	S. D.	8.3		3.5		0.5		79.5		0.04		3.21		0.05		5.4		11.4	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA 40	Mean	71.0		27.8		0.2		595.3		0.00		17.17		0.52		144.7		70.0	
	S. D.	14.7		5.6		0.4		140.1		0.00		2.05		0.04		5.8		8.2	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA 200	Mean	74.7	69.7	27.8	26.5*	0.2	0.7	530.0	397.2	0.00	0.00	17.78	20.83	0.50	0.55	138.3	146.5*	66.7	68.7
	S. D.	11.7	15.3	3.4	3.3	0.4	0.5	57.4	114.9	0.00	0.00	3.16	3.87	0.00	0.05	6.1	5.3	7.3	12.9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA 1000	Mean	72.7	70.8	27.0	28.8	0.2	0.3	556.0	438.8	0.00	0.02	16.80	18.58	0.52	0.52	140.3	147.7*	69.3	67.5
	S. D.	17.8	6.8	3.5	4.7	0.4	0.5	146.5	86.6	0.00	0.04	2.79	4.18	0.04	0.04	8.3	4.4	6.9	9.5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L656

Female																			
Test Substance Dose(mg/kg)	Triglyceride mg/dl		Total Protein g/dl		Albumin g/dl		A/G Ratio		Calcium mg/dl		Inorganic Phosphorus mg/dl		Na mmol/l		K mmol/l		Cl mmol/l		
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
TBA	Mean	18.3	27.2	6.58	7.12	3.42	3.53	1.080	0.987	9.72	9.65	8.22	7.52	142.2	143.0	4.18	4.15	101.0	100.0
0	S. D.	6.1	13.6	0.22	0.33	0.10	0.15	0.044	0.039	0.18	0.20	0.35	0.50	0.8	1.1	0.16	0.44	0.9	1.4
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
TBA	Mean	18.7		6.73		3.47		1.065		9.83		8.15		142.7		4.08		100.7	
8	S. D.	5.9		0.34		0.10		0.081		0.19		0.44		0.8		0.27		0.5	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA	Mean	17.7		6.42		3.38		1.117		9.82		8.32		142.2		4.25		101.2	
40	S. D.	5.9		0.19		0.15		0.067		0.29		0.47		1.2		0.36		1.5	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA	Mean	14.7	38.7	6.53	7.20	3.37	3.68	1.068	1.053	9.72	9.60	7.97	7.22	142.3	143.2	4.08	3.87	101.0	100.5
200	S. D.	4.3	38.3	0.36	0.30	0.15	0.15	0.078	0.067	0.32	0.41	0.48	0.53	1.4	1.0	0.23	0.26	1.4	3.0
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
TBA	Mean	11.8	50.2	6.52	7.32	3.35	3.72	1.060	1.035	9.57	9.63	7.73	7.10	143.0	142.5	3.97	3.93	101.8	98.7
1000	S. D.	3.7	27.0	0.24	0.32	0.08	0.10	0.060	0.064	0.20	0.24	0.52	0.30	1.4	0.5	0.21	0.10	2.3	1.0
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L656

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	pH	Protein								Glucose								Ketones								Bilirubin								Occult Blood							
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+							
	Week 4									Week 4									Week 4									Week 4													
TBA	0	n	0	0	0	0	0	2	4	0	0	1	2	3	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0		
TBA	8	n	0	0	0	0	0	1	2	3	0	0	1	3	2	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0		
TBA	40	n	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0	0	4	2	0	6	0	0	0	0	0	4	2	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0		
TBA	200	n	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3	0	6	0	0	0	0	0	2	4	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0			
TBA	1000	n	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	6	0	6	0	0	0	0	1	5	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	0	0				

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats

Appendix 3- 6 Body Weight

TBA

0 mg/kg

Female

Study No. 8L656

Unit : g

Day Animal Number	1	8	15	22	29	36	43
50101	123	142	165	180	188		
50102	137	173	206	232	260		
50103	137	177	208	234	249		
50104	139	164	194	219	235		
50105	126	156	188	219	233		
50106	131	166	187	211	231		
50107	133	172	204	229	263	283	300
50108	134	164	187	206	221	249	259
50109	134	155	185	206	219	237	250
50110	131	162	186	207	224	247	255
50111	135	171	203	226	246	270	273
50112	134	163	195	210	234	248	261

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
Appendix 3-7 Body Weight TBA

Study No. 8L656
Unit : g

Day Animal Number	1	8	15	22	29	36	43
50201	127	155	179	206	225		
50202	132	157	175	199	212		
50203	143	172	206	230	249		
50204	141	179	207	262	274		
50205	131	157	181	206	226		
50206	134	168	200	225	252		

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Appendix 3- 8 Body Weight

TBA

40 mg/kg

Female

Study No. 8L656
 Unit : g

Day Animal Number	1	8	15	22	29	36	43
50301	139	186	223	243	279		
50302	124	153	179	194	202		
50303	137	158	183	205	224		
50304	127	160	190	209	230		
50305	140	174	209	244	279		
50306	134	167	206	229	250		

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Appendix 3-9 Body Weight

TBA 200 mg/kg

Female

Study No. 8L656
 Unit : g

Day Animal Number	1	8	15	22	29	36	43
50401	145	173	199	224	239		
50402	137	164	186	207	228		
50403	134	162	180	204	220		
50404	139	174	201	233	252		
50405	130	167	194	211	223		
50406	130	166	190	210	243		
50407	139	175	205	230	251	270	288
50408	131	163	184	220	242	259	264
50409	128	155	181	199	210	219	234
50410	133	168	204	232	264	308	311
50411	136	176	211	243	267	291	317
50412	134	169	198	216	241	280	261

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Appendix 3-10 Body Weight TBA

1000 mg/kg Female

Study No. 8L656
 Unit : g

Day Animal Number	1	8	15	22	29	36	43
50501	134	168	192	203	227		
50502	133	166	192	207	232		
50503	131	158	170	189	211		
50504	137	172	202	227	240		
50505	127	160	181	195	225		
50506	137	171	210	227	254		
50507	136	160	193	222	239	271	285
50508	133	160	181	212	232	251	263
50509	135	167	197	224	252	272	298
50510	135	173	199	217	241	256	273
50511	134	169	199	220	243	263	270
50512	130	166	206	232	252	271	293

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
Appendix 4-1 Food Consumption TBA

0 mg/kg Male

Study No. 8L656
Unit : g/animal/day

Day Animal Number	8	15	22	29	36	43
10101 - 10102	23.2	26.6	28.9	29.3		
10103 - 10104	21.4	25.1	26.9	27.6		
10105 - 10106	21.0	24.4	26.5	27.5		
10107 - 10108	21.6	24.6	25.9	24.9	26.0	25.0
10109 - 10110	21.4	24.1	25.3	25.3	25.2	25.6
10111 - 10112	21.7	25.9	28.6	28.4	29.1	28.6

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
Appendix 4-2 Food Consumption

TBA

8 mg/kg

Male

Study No. 8L656
Unit : g/animal/day

Day Animal Number	8	15	22	29	36	43
10201 - 10202	21.9	25.4	27.9	27.6		
10203 - 10204	20.6	24.7	26.2	27.6		
10205 - 10206	20.9	24.7	27.0	27.4		

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
Appendix 4-3 Food Consumption TBA

40 mg/kg Male

Study No. 8L656
Unit : g/animal/day

Day Animal Number	8	15	22	29	36	43
10301 - 10302	21.1	24.9	26.6	27.5		
10303 - 10304	21.5	24.1	25.0	24.3		
10305 - 10306	19.7	22.5	23.9	24.8		

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L656

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides	
		% Week 5 Week 7		x10 ⁻³ % Week 5 Week 7		% Week 5 Week 7		% Week 5 Week 7	
TBA	Mean	0.692	0.665	13.72	11.90	0.787	0.732	0.188	0.248
0	S. D.	0.065	0.029	1.82	1.58	0.060	0.069	0.023	0.026
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	Mean	0.707		14.35		0.767		0.198	
8	S. D.	0.021		1.46		0.033		0.029	
	n	6		6		6		6	
TBA	Mean	0.718		14.00		0.807		0.205	
40	S. D.	0.050		1.06		0.066		0.024	
	n	6		6		6		6	
TBA	Mean	0.730	0.632	14.17	10.73	0.850	0.717	0.197	0.233
200	S. D.	0.043	0.053	1.04	0.83	0.038	0.098	0.008	0.028
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	Mean	0.740	0.668	14.23	11.70	0.835	0.710	0.210	0.233
1000	S. D.	0.035	0.064	1.39	1.09	0.061	0.110	0.023	0.031
	n	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L656

Female															Study No. 8L656				
Test Substance Dose (mg/kg)	Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen		
	g		% Week 5	% Week 7	x10 ⁻³ % Week 5	x10 ⁻³ % Week 7	x10 ⁻³ % Week 5	x10 ⁻³ % Week 7	% Week 5	% Week 7	% Week 5	% Week 7	% Week 5	% Week 7	% Week 5	% Week 7	% Week 5	% Week 7	
TBA	Mean	232.7	266.3	0.827	0.715	7.05	7.05	10.17	8.40	221.27	162.82	0.477	0.412	0.378	0.325	3.417	3.105	0.213	0.212
0	S. D.	24.6	18.2	0.072	0.040	1.22	1.00	1.68	1.03	66.81	22.84	0.045	0.025	0.023	0.015	0.233	0.146	0.029	0.035
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
TBA	Mean	239.7		0.785		6.58		9.93		212.22		0.477		0.345		3.435		0.248	
8	S. D.	22.7		0.067		1.27		2.34		21.11		0.038		0.018		0.310		0.035	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA	Mean	244.0		0.787		6.88		9.45		236.12		0.463		0.375		3.295		0.233	
40	S. D.	31.1		0.089		1.38		1.16		12.53		0.014		0.018		0.156		0.031	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
TBA	Mean	234.2	279.2	0.813	0.693	7.40	7.27	10.43	8.40	254.70	168.10	0.472	0.410	0.368	0.350	3.337	3.183	0.243	0.218
200	S. D.	12.5	32.0	0.063	0.085	0.99	0.86	1.69	1.52	47.51	22.45	0.026	0.033	0.042	0.039	0.122	0.284	0.029	0.030
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
TBA	Mean	231.5	280.3	0.833	0.705	6.72	6.82	9.92	8.30	217.25	155.68	0.477	0.407	0.360	0.355	3.248	3.278	0.235	0.213
1000	S. D.	14.6	13.8	0.042	0.048	1.10	0.48	1.58	0.72	37.50	14.65	0.015	0.027	0.036	0.041	0.138	0.141	0.018	0.027
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L656

Female

Test Substance Dose (mg/kg)		Kidneys		Adrenals		Ovaries		Uterus	
		% Week 5 Week 7		x10 ⁻³ % Week 5 Week 7		x10 ⁻³ % Week 5 Week 7		% Week 5 Week 7	
		Mean	S. D.	Mean	S. D.	Mean	S. D.	Mean	S. D.
TBA	0	0.733	0.035	0.657	0.061	29.57	3.27	24.18	2.41
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	8	0.667*	0.016			27.88	3.44	37.63	2.77
	n	6	6			6	6	6	6
TBA	40	0.730	0.080			25.12	4.03	35.40	6.77
	n	6	6			6	6	6	6
TBA	200	0.737	0.041	0.662	0.074	26.52	6.01	24.07	2.81
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
TBA	1000	0.720	0.043	0.637	0.036	25.88	3.50	22.80	3.90
	n	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 9 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L656

Organ Findings	Sex	:	Male		
	Test Substance	:	TBA	TBA	TBA
	Dose (mg/kg)	:	0	8	40
	Number of Animals	:	6	6	6
	Number of Animals Examined	:	<6>	<6>	<6>
Spleen					
Rough, surface			0	0	0
Lung					
Brown patch			3	4	3
Stomach					
Nodule			0	0	0
Kidney					
Cyst			1	1	3
					2
					1

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 9 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L656

Organ Findings	Sex	:	Female		
	Test Substance	:	TBA	TBA	TBA
	Dose (mg/kg)	:	0	8	40
	Number of Animals	:	6	6	6
	Number of Animals Examined :		<6>	<6>	<6>
Heart					
Nodule			0	0	0
					1
Lung					
Brown patch			1	2	2
				3	1
Liver					
White patch			0	0	0
				1	0
Kidney					
Cyst			3	0	1
				1	0
Scar			0	0	0
				1	0
Uterus					
Distention			0	0	1
				2	2

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 10 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L656

Organ Findings	Sex	:	Male			Female		
	Test Substance	:	TBA	TBA	TBA	TBA	TBA	TBA
	Dose (mg/kg)	:	0	200	1000	0	200	1000
	Number of Animals	:	6	6	6	6	6	6
	Number of Animals Examined :		<6>	<6>	<6>	<6>	<6>	<6>
Lung								
Brown patch			1	1	1	1	1	0
Kidney								
Cyst			0	1	0	0	0	0
Dilatation, pelvis			1	0	0	0	0	0
Seminal vesicle								
Asymmetry			0	0	1			
Uterus								
Distention						2	2	2
Pituitary								
Enlargement			0	0	0	1	0	0
Adrenal								
White patch			0	0	0	0	1	0

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table II Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L656

Organ Findings	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Male		
				TBA	TBA	TBA
			0	8	40	200
			Number of Animals	6	6	6
Heart			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Thymus			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Spleen			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Capsulitis			1 0			0
			2 0			1
			3 0			0
Lung			< 3>	< 4>	< 3>	< 2>
Accumulation, macrophage			1 2	3	1	2
			2 0	0	0	0
			3 0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal			1 1	1	2	0
			2 0	0	0	0
			3 0	0	0	0
Osseous metaplasia			1 0	1	0	0
			2 0	0	0	0
			3 0	0	0	0
Stomach			< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Cyst			1			1
			2			0
			3			0
Liver			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Microgranuloma			1 4			5
			2 0			0
			3 0			0
Kidney			< 6>	< 1>	< 3>	< 2>
Basophilic tubule			1 4	0	3	2
			2 0	0	0	0
			3 0	0	0	0

◇ , Number of animals examined
 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table II Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L656

Organ Findings	Sex	Male				
	Test Substance	TBA 0	TBA 8	TBA 40	TBA 200	TBA 1000
	Number of Animals	6	6	6	6	6
Kidney		< 6>	< 1>	< 3>	< 2>	< 6>
Cast, hyaline	1	0	0	1	0	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Cyst	1	1	1	3	2	2
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal	1	4	1	3	2	5
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal	1	0	0	0	1	1
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Testis		< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>
Epididymis		< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>
Seminal vesicle		< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>
Adrenal		< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>

◇ , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 11 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L656

Organ Findings	Sex	Female				
	Test Substance	TBA 0	TBA 8	TBA 40	TBA 200	TBA 1000
	Number of Animals	6	6	6	6	6
Heart	< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>	
Dilatation, coronary artery	1 0				1	
	2 0				0	
	3 0				0	
Thymus	< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>	
Spleen	< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>	
Lung	< 1>	< 2>	< 2>	< 3>	< 1>	
Accumulation, macrophage	1 1	0	2	2	1	
	2 0	0	0	0	0	
	3 0	0	0	0	0	
Inflammatory cell infiltration, focal	1 0	2	0	1	0	
	2 0	0	0	0	0	
	3 0	0	0	0	0	
Liver	< 6>	< 0>	< 0>	< 1>	< 6>	
Microgranuloma	1 2			1	3	
	2 0			0	0	
	3 0			0	0	
Necrosis, focal	1 0			1	0	
	2 0			0	0	
	3 0			0	0	
Vacuolation, hepatocyte	1 0			1	0	
	2 0			0	0	
	3 0			0	0	
Kidney	< 6>	< 0>	< 1>	< 2>	< 6>	
Basophilic tubule	1 3		1	0	3	
	2 0		0	0	0	
	3 0		0	0	0	

◇ , Number of animals examined
 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table II Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L656

Organ Findings	Sex	Female			
	Test Substance	TBA	TBA	TBA	TBA
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200
	Number of Animals	6	6	6	6
Kidney Cyst		< 6>	< 0>	< 1>	< 2>
	1	3		1	1
	2	0		0	0
	3	0		0	0
Fibrosis, focal	1	0		0	1
	2	0		0	0
	3	0		0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal	1	0		1	0
	2	0		0	0
	3	0		0	0
Ovary		< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Uterus Dilatation, lumen		< 0>	< 0>	< 1>	< 2>
	1			1	2
	2			0	0
	3			0	0
Adrenal		< 6>	< 0>	< 0>	< 0>

◇ , Number of animals examined
 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 12 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L656

Organ Findings	Sex	Male			Female		
	Test Substance	TBA	TBA	TBA	TBA	TBA	TBA
	Dose (mg/kg)	0	200	1000	0	200	1000
	Number of Animals	6	6	6	6	6	6
Lung		< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 1>	< 0>
Accumulation, macrophage	1	0	1	0	1	1	
	2	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	
Inflammatory cell infiltration, focal	1	1	0	1	0	0	
	2	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	
Kidney		< 1>	< 1>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Basophilic tubule	1	0	1				
	2	0	0				
	3	0	0				
Cyst	1	0	1				
	2	0	0				
	3	0	0				
Dilatation, pelvis	1	1	0				
	2	0	0				
	3	0	0				
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal	1	0	1				
	2	0	0				
	3	0	0				
Seminal vesicle		< 0>	< 0>	< 1>			
Uterus					< 2>	< 2>	< 2>
Dilatation, lumen	1				2	2	2
	2				0	0	0
	3				0	0	0
Pituitary		< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>

◇ , Number of animals examined
 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of TBA in Rats
 Table 12 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L656

Organ Findings	Sex	:	Male			Female		
	Test Substance	:	TBA	TBA	TBA	TBA	TBA	TBA
	Dose (mg/kg)	0	200	1000	0	200	1000	
	Number of Animals	:	6	6	6	6	6	6
Adrenal			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 0>
Vacuolation, cortical cell, focal			1				1	
			2				0	
			3				0	

◇ , Number of animals examined
 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe