

試 験 報 告 書

加ロベンゾアモシハキン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：4 L 4 2 2)

株式会社三菱化学安全科学研究所

目 次

	頁
要 約	9
緒 言	10
方 法	
1. 被験物質	11
2. 試験動物および飼育条件	11
3. 投与量および投与方法	12
4. 群構成	13
5. 観察・検査項目	13
1) 一般状態観察	13
2) 体重	13
3) 摂餌量	13
4) 血液学的検査	13
5) 血液生化学的検査	14
6) 尿検査	15
7) 病理学的検査	15
6. 統計学的解析	16
結 果	
1. 死亡動物	17
2. 一般状態	17
3. 体重	17
4. 摂餌量	17
5. 血液学的検査	17
6. 血液生化学的検査	17
7. 尿検査	18
8. 器官重量	18
9. 剖検所見	18
10. 組織所見	18
考察および結論	20

	頁
参考文献	21

図および群別表			頁
FIG.	1	体重	1
TABLE	1	一般状態	3
TABLE	2	体重	7
TABLE	3	摂餌量	9
TABLE	4, 5	血液学的検査	11
TABLE	6	血液生化学的検査	19
TABLE	7	尿検査	27
TABLE	8	器官重量	29
TABLE	9	器官重量（相対重量：対体重比）	33
TABLE	10	病理解剖所見発現頻度	37
TABLE	11	病理組織所見発現頻度	38

要 約

クロベンダロキシロキサンの 20, 140 および 1000 mg/kg をSD系ラット(Crj:CD)の雌雄に28日間反復経口投与し、現れる生体の機能および形態の変化を観察し、その毒性を検討した。1群の動物数は雌雄各6匹とし、対照群には溶媒(0.1% Tween80添加 0.5% CMC-Na水溶液)のみを投与した。対照および 1000 mg/kg 群については、雌雄各6匹の回復群を設け、投与期間終了後14日間の回復期間を設定した。

1000 mg/kg群の雄において、肝臓の相対重量の増加がみられ、また腎臓の尿細管上皮の硝子滴出現が多く認められた。これらはいずれも回復期間終了時には回復した。

その他、全観察期間を通して死亡は認められず、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査および尿検査でも被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下におけるクロベンダロキシロキサンの無影響量は雄で 140 mg/kg、雌で 1000 mg/kg 以上と推定した。

結 言

OECDによる既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環としてラットを用いて 400ベンゾアピレンの経口投与による28日間反復投与毒性試験を実施し、生体への毒性学的影響について検討したので報告する。

方 法

1. 被験物質

より提供された1,2,3,4,5-ペンタブロモ-6-クロシロヘキサン(

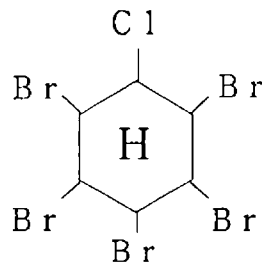
Lot No.

純度 95%以上, 略称 N-651) を使用した。被験物質は, 融点185 °C以上の白色粉末であり, 通常の実験条件では安定である。また, オクタノール/水分配係数 4.72, 水への溶解度 10 mg/l以下 (20°C) である。なお, 本ロットについては投与期間中安定であることが製造者によって確認された。

化学名 : 1, 2, 3, 4, 5-ペンタブロモ-6-クロシロヘキサン

化学式 : $C_6H_5Br_5Cl$

構造式 :



分子量 : 513.09

CAS No. : 87-84-3

2. 試験動物および飼育条件

SD系ラット(Crj:CD, SPF) の雌雄を日本チャールス・リバー株式会社より1994年11月2日に入手し, 7日間の検疫・馴化後, 健康状態が良好なものを試験に供した。投与開始前日に動物を体重別層化無作為抽出法により, 各群の平均体重がほぼ均一になるように群分けした。1群の動物数は雌雄各6匹とし, イヤーパンチにより群および個体を識別した。投与開始時の週齢は雌雄とも5週齢, 体重範囲は, 雄が 156~185g, 雌が 125~155gであった。

検疫・馴化期間を含めた全飼育期間中, 温度20~25°C, 湿度40~70% R.H., 換気約12回/時, 照明12時間(7:00~19:00)に自動調節された飼育室を使用した。

動物は実験動物用床敷(ベータチップ: 日本チャールス・リバー)を敷いたポリカーボネート製ケージ(265W×426D×200Hmm)に, 1ケージ当たり2匹(同性)で収容し, スチール製架台上で飼育した。飼育器材は週1回の頻度でオートクレーブ滅菌したものと交換した。

動物には、飼料として実験動物用固型飼料（MF：オリエンタル酵母工業）を、また飲水として5 μ m のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水をそれぞれ自由摂取させた。なお、飼料は残留農薬等の汚染物質の分析値が当社の定めた濃度以下であることが保証されたものを使用した。また、飲水については水道法に準拠した水質検査を定期的に行い、その検査値が基準の範囲内であることを確認した。

3. 投与量および投与方法

各群雌雄3匹のSD系ラット（Crj:CD, SPF）を用いて7日間の投与量設定試験（用量：0, 500, 1000mg/kg）を行った結果、雌雄とも用量の増加に伴い肝臓重量および対体重比の若干の増加傾向がみられたが、一般状態、体重、血液学的検査および剖検では毒性変化は認められなかった。従って、本試験の高用量にはガイドラインの上限である1000 mg/kgを設定し、以下公比約7で中用量を140mg/kg、低用量を20mg/kgとした。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。

投与期間は28日間とし、胃ゾンデを用いて毎日1回、午前中に強制経口投与した。投与液量は10ml/kgとし、至近測定日の体重を基に算出した。対照および1000mg/kg群については投与期間終了後14日間の回復期間を設けた。

投与液については、各用量毎に被験物質を0.1% Tween80 添加 0.5% CMC-Na 水溶液（Tween 80：岩井化学薬品，Lot No.600625，CMC-Na：岩井化学薬品，Lot No.281005）に懸濁させ、所定の濃度に調製した。調製頻度は週1回とし、投与液は投与に供するまで冷蔵保存した。なお、投与開始前に2 mg/mlおよび100 mg/mlの懸濁液を調製し、被験物質が均一に分散していることおよび冷蔵保存条件下において10日間安定であることをHPLC法によって確認した。また、第1回および最終投与に用いた各投与液の濃度は設定濃度に対して93.6～99.0%であった（補足資料1参照）。

4. 群構成

群 名	動物数（匹）			
	投与後解剖 ¹⁾		回復後解剖 ²⁾	
	雄	雌	雄	雌
対 照 群	6	6	6	6
20mg/kg群	6	6	—	—
140mg/kg群	6	6	—	—
1000mg/kg群	6	6	6	6

¹⁾ 投与開始日を0日とし、投与開始後28日に解剖。

²⁾ 14日間の回復期間終了後に解剖。

5. 観察・検査項目

1) 一般状態観察

全例について生死および外観・行動等を投与前および投与後に毎日観察した。さらに、毎週1回触診を含む詳細な観察を行った。

2) 体重

全例について投与開始日（投与開始後0日とする）およびその後毎週1回、電子上皿天秤（EB-5000：島津製作所）を用いて測定した。

3) 摂餌量

全ケージについて投与開始日およびその後は毎週1回、前記天秤を用いて風袋込み重量を測定し、各期間毎の摂餌量から1匹当たりの1日の平均摂餌量を算出した。

4) 血液学的検査

各計画解剖時に、非絶食状態の全対象動物について、チオペンタールナトリウム（ラボナール：田辺製薬）の腹腔内投与による麻酔下で後大静脈より採血し、次の項目を検査した。h)およびi)の測定には3.13%クエン酸ナトリウム水溶液を用いて凝固阻止後、遠心分離して得られた血漿を用い、その他の項目の測定にはEDTA-2Kにより凝固阻止した血液を用いた。

項 目	測 定／算 出 法
a) 赤血球数	シースフローDCインピーダンス検出法
b) 白血球数	RF/DC インピーダンス検出法
c) 血小板数	シースフローDCインピーダンス検出法
d) ヘモグロビン濃度 (HB CONC.)	SLS ヘモグロビン法
e) ヘマトクリット値 (HT)	赤血球パルス波高値検出法
f) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
g) 網状赤血球数	アルブミンを用いたフローサイトメトリ法
h) プロトロンビン時間 (PT)	Quick 一段法
i) 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
j) 平均赤血球容積 (MCV)	a), e)より算出
k) 平均赤血球血色素量 (MCH)	a), d)より算出
l) 平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	d), e)より算出

a)～e)は多項目自動血球分析装置 (NE-4500 : 東亜医用電子), f)は血液細胞自動分析装置 (MICROX HEG-70A : 立石電機), g)は自動網赤血球測定装置 (R-2000 : 東亜医用電子), h)およびi)は血液凝固自動測定装置 (KC10A : アメルング社) により測定した。

5) 血液生化学的検査

血液学的検査と同時に採取した血液を室温で約30分間放置した後, 3000 r. p. m. (最大遠心加速度: 2050g)で10分間遠心分離し, 得られた血清を用いて下記の項目を自動分析装置 (日立736-10形: 日立製作所) により測定した。

項 目	測 定／算 出 法
a) 総蛋白	Biuret法
b) アルブミン	BCG 法
c) A/G比	a), b)より算出
d) グルコース	酵素-UV法 (GK-G6PDH法)
e) トリグリセライド	酵素法 (LPL-GK-G3PO-POD法)
f) 総コレステロール (TOTAL CHOL.)	酵素法 (CES-CO-POD法)
g) 尿素窒素	酵素-UV法 (Urease-GLDH法)
h) クレアチニン (CREATININ)	Jaffé法
i) カルシウム	O-CPC法
j) 無機リン (INORGANIC PHOS.)	UV法
k) GOT	UV-Rate法 (SSCC改良法)
l) GPT	UV-Rate法 (SSCC改良法)
m) γ -GTP	γ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (SSCC改良法)
n) ALP	p-ニトロフェニル酸基質法 (GSCC改良法)
o) ナトリウム (NA)	イオン選択電極法
p) カリウム (K)	イオン選択電極法
q) クロール (CL)	イオン選択電極法

6) 尿検査

投与開始後26日に全動物の新鮮尿を採取し、下記のa)～g)の項目を検査した。検査の結果、被験物質投与に起因する変化はみられなかったので、回復期間の尿検査は実施しなかった。

項 目	測 定／算 出 法
a) pH b) 潜血 c) 蛋白 d) 糖 e) ケトン体 f) ビリルビン g) ウロビリノーゲン	a)～g) : 試験紙法 (マルティスティックス : マイルス・三共)

a)～g)は尿分析器(クリニテック100 : マイルス・三共)により測定した。

7) 病理学的検査

(1) 病理解剖検査

投与および回復期間終了時の全動物について、採血後に腹大動脈切断により放血致死させ、剖検した。

(2) 器官重量

投与および回復期間終了時の全動物について、脳、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巣または卵巣の重量を電子上皿天秤(ED-H60 : 島津製作所)を用いて測定した。さらに、解剖日の体重を基に相対重量(対体重比)を算出した。

(3) 病理組織学的検査

投与および回復期間終了時の全動物について、脳、下垂体、眼球(ハーダー腺を含む)、肺、胃、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、膀胱、精巣または卵巣、骨髓(大腿骨)を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液(眼球およびハーダー腺は Davidson の溶液)で固定後、保存した。

雌雄とも投与期間終了時の対照および 1000 mg/kg 群の心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎について、常法に従いヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

その結果、雄の腎臓に被験物質投与に起因した変化が認められたので、投与期間終了時の他の群と回復期間終了時の雄全例の腎臓についても同様に検査を実施した。また、肉眼的に変化のみられた投与期間終了時の 1000 mg/kg 群の雄1例の甲状腺と回復期間終了時の 1000 mg/kg 群の雌1例の胃についても同様に検査した。

6. 統計学的解析

計量データはBartlett法による等分散の検定を行い、分散が一様の場合是一元配置分散分析を、一様でない場合はKruskal-WallisのH検定を行った。群間に有意な差が認められた場合で各群の例数が一定ならば Dunnettの方法、不定ならば Schefféの方法により平均値または順位の多重比較検定を行った。計数データはArmitageの χ^2 検定により検定した。有意水準は 5% 以下とした。以下に検定の対象となる項目を示す。

(1) 多重比較検定

体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 器官重量

(2) Armitage の χ^2 検定

尿検査

結 果

1. 死亡動物

全観察期間を通して、死亡は認められなかった。

2. 一般状態 (TABLE 1)

全観察期間を通して、いずれの投与群にも被験物質投与に起因した症状は認められなかった。

3. 体重 (FIG. 1, TABLE 2)

全観察期間を通して、いずれの投与群も対照群と同様な体重推移を示した。

4. 摂餌量 (TABLE 3)

全観察期間を通して、いずれの投与群も対照群と同様な摂餌量を示した。

5. 血液学的検査 (TABLE 4, 5)

投与期間および回復期間終了時の検査において、被験物質投与によると考えられる変化は認められなかった。

なお、投与期間終了時の検査において、赤血球数およびヘモグロビン濃度の減少が 20 mg/kg 群の雌でみられたが、140 および 1000 mg/kg 群では認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。また、回復期間終了時の検査において白血球数の減少および白血球百分率単球比の増加が 1000 mg/kg 群の雌で認められたが、軽微な変化であり、かつ投与期間終了時には認められていないことから、被験物質投与とは関連のない偶発的変化と判断した。

6. 血液生化学的検査 (TABLE 6)

投与期間終了時の検査において、1000 mg/kg 群の雄および 140 mg/kg 以上の群の雌にクロールの増加が認められた。また、回復期間終了時の検査でも 1000 mg/kg 群の雄にクロールの増加が認められた。

その他、投与期間終了時の検査において、20 mg/kg 群の雌で総タンパク質およびア

ルブミンの減少がみられたが、140 および 1000 mg/kg 群では認められなかったことから、被験物質投与とは関連のない偶発的变化と判断した。また、回復期間終了時の検査において、無機リンの減少が 1000 mg/kg 群の雌で認められたが、軽微な変化であり、かつ投与期間終了時には認められていないことから、被験物質投与とは関連のない偶発的变化と判断した。

7. 尿検査 (TABLE 7)

いずれの投与群にも変化は認められなかった。

8. 器官重量 (TABLE 8, 9)

投与期間終了時の検査において、肝臓の相対重量の増加が 1000 mg/kg 群の雄に認められた。本変化は回復期間終了時には認められなかった。

その他、投与期間終了時の検査において、脾臓の相対重量の増加が 20 mg/kg 群の雄でみられたが、140 および 1000 mg/kg 群では認められなかったことから、被験物質投与の影響ではないと判断した。また、回復期間終了時の検査において脾臓重量の増加が 1000 mg/kg 群の雄でみられたが、軽微な変化であり、かつ投与期間終了時には認められていないことから、被験物質投与とは関連のない偶発的变化と判断した。

9. 剖検所見 (TABLE 10)

投与期間終了時の検査において、腎臓の褪色が 140 および 1000 mg/kg 群の雄の各 1 例に認められた。

被験物質投与とは関連のない偶発病変として、両側あるいは片側腎臓ののう胞、片側腎臓の腎盂拡張、腺胃粘膜のびらんおよび甲状腺の白色斑が、いずれも各 1 例に認められた。

10. 組織所見 (TABLE 11)

投与期間終了時の検査において、被験物質投与に起因すると思われる変化が雄の腎臓に認められた。

腎臓の尿細管上皮の硝子滴出現の程度が 1000 mg/kg 群の雄でやや増加していた。すなわち、軽度の変化が対照、20、140 および 1000 mg/kg 群の 6、6、5 および 1

例に、中等度の変化が 1000 mg/kg 群の 5 例に認められた。中等度の変化は軽度な変化に比べ大きな硝子滴が多数、より広い範囲の近位尿細管上皮に認められた。なお、肉眼的に腎臓の褪色がみられた 140 mg/kg 群の雄の 1 例では硝子滴出現は軽度な変化であり、被験物質投与による影響は認められなかった。

回復期間終了時の検査において、腎臓の尿細管上皮の硝子滴は、対照および 1000 mg/kg 群の雄のほぼ全例に認められたが、いずれも軽度な変化であり両群に程度の差はなかった。

その他、対照あるいは被験物質投与群で種々の変化が認められたが、その発現状況には用量との関連はなく、被験物質投与とは無関係と考えられた。なお、剖検時に認められた片側腎臓ののう胞は組織検査では確認できなかった。また、甲状腺の白色斑は正常なリンパ組織であり、甲状腺実質に異常は認められなかった。

考察および結論

クロベンダロメシロハキサンを雌雄のSD系ラットに28日間反復経口投与し、現れる生体の機能および形態の変化を観察した。また、14日間の回復期間を設け、現れた変化の回復性を検討した。

1000 mg/kg群の雄の腎臓において、尿細管上皮の硝子滴出現が多く認められた。尿細管上皮の硝子滴出現は、雄ラットでは自然発生的に発現する変化であるが、種々の薬物および化学物質投与によって増強されることも良く知られている¹⁾。硝子滴中には $\alpha_2\mu$ グロブリンが蓄積することから $\alpha_2\mu$ グロブリン腎症と呼ばれ、雄に特異的に発現する変化である²⁾。今回の試験において認められた変化は、雄のみに発現していること、近位尿細管上皮に発現していることから、これに類似した変化と考えられる。しかし、回復期間終了時の検査においては、上述した硝子滴の出現は対照群と同程度にまで軽減しており、明らかに回復していた。また、同群の雄に肝臓の相対重量の増加が認められたが、回復期間終了時には消失していた。なお、140 および 1000 mg/kg 群の雄の各1例に腎臓の褪色が認められたが、この変化は放血の良悪による人為的な変化と考えられ、被験物質投与の影響ではないと判断した。また、雌についてはいずれの投与群においても被験物質投与に起因した病理学的変化は認められなかった。

血液生化学的検査においてクロールの増加が認められた。本試験ではクロールの測定にイオン選択電極法を用いたが、この方法は臭素イオン等によって影響を受ける³⁾ことが知られている。血中の臭素イオン濃度をイオン交換カラムを用いたHPLC法にて測定したところ、1000 mg/kg群においてその増加が確認された（補足資料2参照）。従って、今回認められたクロールの増加は臭素イオンが測定系に影響を及ぼしたもので、実際の血中クロールが増加したのではないと判断した。

その他、全観察期間を通して死亡は認められず、被験物質投与に起因した症状も認められなかった。また、体重、摂餌量、血液学的検査および尿検査の各項目において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。

以上の結果より、本試験条件下におけるクロベンダロメシロハキサンの無影響量は、雄で 140 mg/kg、雌で 1000 mg/kg 以上と推定した。

参 考 文 献

1. Greaves, P. 1990. Urinary tract, kidney, Hyaline droplets. pp106-108. In :
Histopathology of preclinical toxicity studies. Elsevier, Amsterdam.
2. Swenberg, J. A., Short, B., Borghoff, S., Strasser, J., and Charbonneau, M. 1989.
The comparative pathology of α_2 -globulin nephropathy. Toxicol. Appl.
Pharmacol. 97:35-46.
3. 菅原研之, 緒方隆之, 後藤 剛, 梅本雅夫: I S E法によるNa, K, Cl濃度測定時
における臨床材料の妨害物質, 10-14, 1992, 第2回日本臨床化学会関東支部学術
例会講演集.

図および群別表

BODY WEIGHT (G)

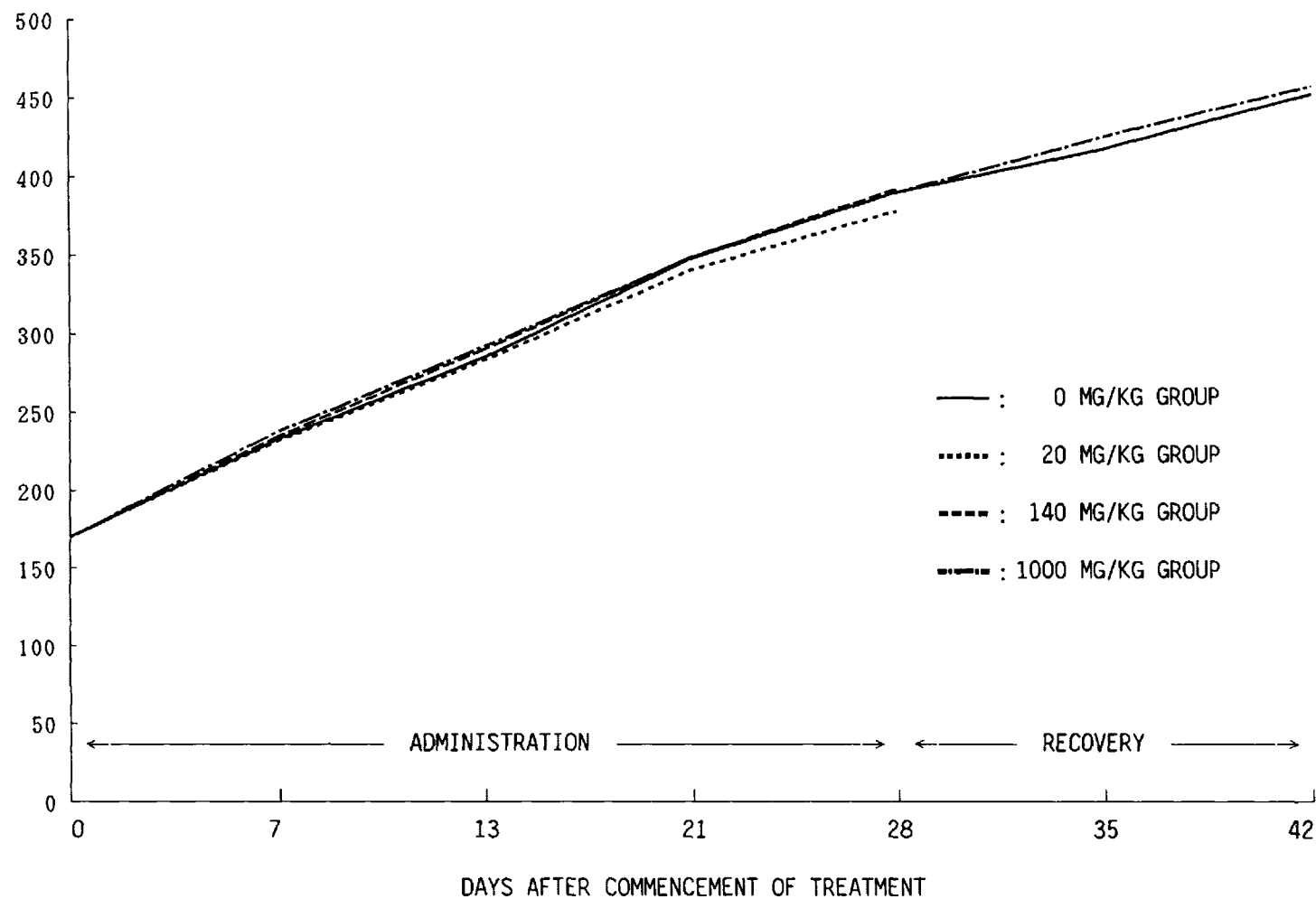


FIG. 1 - M BODY WEIGHT CHANGES IN RATS TREATED ORALLY WITH N-651 FOR 28 DAYS. [MALE]

BODY WEIGHT (G)

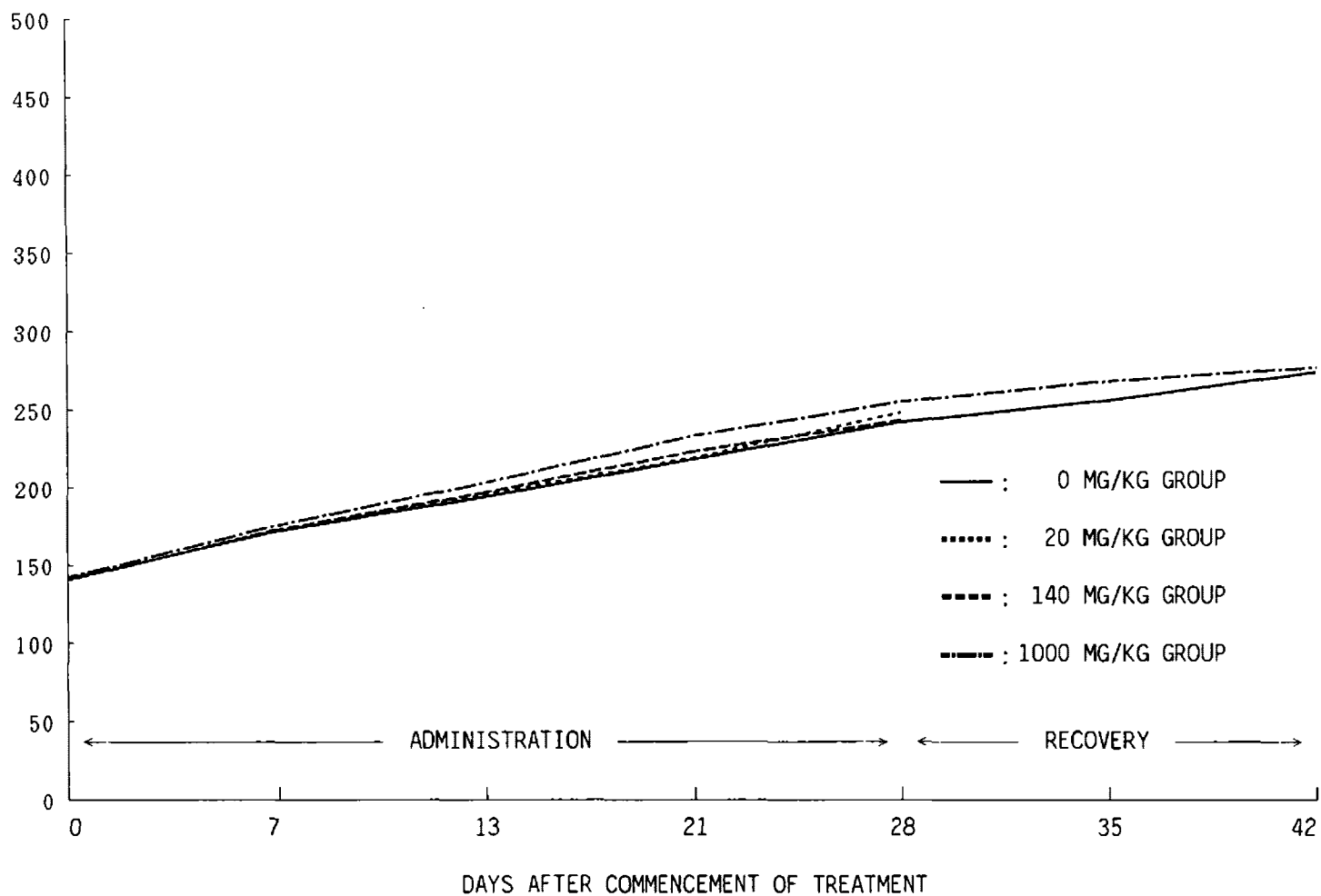


FIG. 1 - F BODY WEIGHT CHANGES IN RATS TREATED ORALLY WITH N-651 FOR 28 DAYS. [FEMALE]

TABLE 1 - M - 1
INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
TEST ARTICLES : N-651
SEX : MALE

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL (MG/KG)	CLINICAL SIGNS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																					
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
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
20	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
140	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
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

TABLE 1 - M - 2
INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
TEST ARTICLES : N-651
SEX : MALE

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL (MG/KG)	CLINICAL SIGNS	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT																				
		22	23	24	25	26	27	28/0	29/1	30/2	31/3	32/4	33/5	34/6	35/7	36/8	37/9	38/10	39/11	40/12	41/13	42/14
0	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6														
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6														
140	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6														
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6														
1000	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 1 - F - 1
INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
TEST ARTICLES : N-651
SEX : FEMALE

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL (MG/KG)	CLINICAL SIGNS	DAYS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT																					
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
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
20	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
140	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
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

TABLE 1 - F - 2
INCIDENCE OF CLINICAL SIGNS
TEST ARTICLES : N-651
SEX : FEMALE

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL (MG/KG)	CLINICAL SIGNS	DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT																				
		22	23	24	25	26	27	28/0	29/1	30/2	31/3	32/4	33/5	34/6	35/7	36/8	37/9	38/10	39/11	40/12	41/13	42/14
0	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6														
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6														
140	NUMBER OF ANIMALS	6	6	6	6	6	6	6														
	NO ABNORMALITY	6	6	6	6	6	6	6														
1000	NUMBER OF ANIMALS	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	NO ABNORMALITY	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 2 - M - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE

STUDY NO. 4L422CEO

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	13	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	170.	233.	285.	348.	390.	418.	453.
	S.D.	8.1	13.2	16.2	20.7	24.3	22.9	30.3
	N	12	12	12	12	12	6	6
20	MEAN	170.	232.	283.	341.	378.		
	S.D.	6.5	7.3	12.5	17.8	22.0		
	N	6	6	6	6	6		
140	MEAN	170.	235.	290.	349.	392.		
	S.D.	8.7	17.3	25.7	40.0	49.9		
	N	6	6	6	6	6		
1000	MEAN	170.	238.	292.	349.	390.	426.	458.
	S.D.	7.5	10.3	11.6	16.9	24.7	30.5	35.1
	N	12	12	12	12	12	6	6

TABLE 2 - F - 1
 BODY WEIGHT - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 4L422CE0

UNIT : G

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT						
		0	7	13	21	28/ 0	35/ 7	42/14
0	MEAN	141.	172.	194.	218.	242.	256.	274.
	S.D.	5.8	9.5	11.2	14.0	12.8	13.2	21.5
	N	12	12	12	12	12	6	6
20	MEAN	141.	172.	196.	219.	248.		
	S.D.	8.3	12.6	12.8	12.9	15.5		
	N	6	6	6	6	6		
140	MEAN	140.	173.	197.	223.	243.		
	S.D.	3.9	8.6	8.6	9.5	13.2		
	N	6	6	6	6	6		
1000	MEAN	142.	176.	203.	233.	255.	268.	277.
	S.D.	8.4	12.3	19.1	23.8	27.2	26.4	26.1
	N	12	12	12	12	12	6	6

TABLE 3 - M - 1
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE

STUDY NO. 4L422CEO

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
		7	13	21	26	35/ 7	40/12
0	MEAN	22.2	24.5	26.3	26.7	27.3	27.6
	S.D.	0.84	0.84	1.32	1.81	1.76	2.00
	N	6	6	6	6	3	3
20	MEAN	22.7	24.5	26.2	26.0		
	S.D.	1.21	1.18	1.21	0.61		
	N	3	3	3	3		
140	MEAN	21.5	24.6	26.0	26.7		
	S.D.	0.66	0.25	1.17	2.05		
	N	3	3	3	3		
1000	MEAN	22.7	24.8	26.3	26.4	27.4	27.8
	S.D.	0.97	1.23	1.80	2.25	2.93	2.75
	N	6	6	6	6	3	3

TABLE 3 - F - 1
 FOOD CONSUMPTION - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE

STUDY NO. 4L422CE0

UNIT : G/ANIMAL/DAY

DOSE LEVEL MG/KG		DAYS AFTER COMMENCEMENT / CESSATION OF TREATMENT					
		7	13	21	26	35/ 7	40/12
0	MEAN	16.9	17.2	18.3	19.4	20.3	22.1
	S.D.	1.05	1.21	0.99	1.01	1.99	3.23
	N	6	6	6	6	3	3
20	MEAN	16.5	17.5	18.8	19.6		
	S.D.	0.81	0.58	0.78	1.56		
	N	3	3	3	3		
140	MEAN	16.4	17.5	18.7	19.7		
	S.D.	0.64	0.81	1.25	1.30		
	N	3	3	3	3		
1000	MEAN	17.1	18.4	20.1	20.6	20.6	20.5
	S.D.	1.14	1.66	1.33	1.34	1.50	1.68
	N	6	6	6	6	3	3

TABLE 4 - FS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μm^3)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	748.	44.3	15.1	31.	59.2	20.1	34.0	97.4	13.7	16.2
	S.D.	28.4	1.51	0.52	3.4	1.76	0.58	0.34	13.65	0.47	1.90
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	761.	44.4	15.1	31.	58.4	19.8	33.9	102.0	13.6	16.9
	S.D.	27.7	0.94	0.29	3.7	2.23	0.72	0.45	6.49	0.44	1.00
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	745.	44.6	15.2	30.	59.9	20.3	34.0	101.7	13.7	15.5
	S.D.	31.8	0.92	0.48	2.1	1.66	0.39	0.71	5.51	0.19	1.33
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	765.	45.3	15.3	31.	59.2	20.0	33.8	99.7	13.9	15.3
	S.D.	39.8	2.01	0.68	4.1	1.76	0.61	0.19	10.82	0.31	1.90
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 4 - FS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CE0

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HT (%)	HB CONC. (G/DL)	RETICULO- CYTE COUNT (%)	MCV (μm^3)	MCH (PG)	MCHC (%)	PLATELET COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	PT (SEC)	APTT (SEC)
0	MEAN	746.	43.4	15.2	26.	58.2	20.3	35.0	92.7	14.2	15.6
	S.D.	21.1	1.91	0.52	1.9	2.13	0.59	0.50	2.09	0.31	2.24
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	712.	41.3	14.2	28.	58.0	20.0	34.5	87.2	14.5	15.7
	S.D.	24.7	1.28	0.37	4.2	0.86	0.41	0.26	8.79	0.60	1.11
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	736.	43.2	15.0	26.	58.6	20.4	34.7	92.0	14.2	14.1
	S.D.	7.0	1.29	0.48	2.7	1.48	0.51	0.33	12.27	0.44	0.73
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	731.	42.6	14.7	25.	58.3	20.2	34.6	84.4	14.5	15.8
	S.D.	12.2	0.83	0.16	3.9	1.27	0.33	0.43	5.21	0.35	2.26
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 4 - RS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT	HT	HB CONC.	RETICULO- CYTE COUNT	MCV	MCH	MCHC	PLATELET COUNT	PT	APTT
		($\times 10^6/\mu\text{L}$)	(%)	(G/DL)	(%)	(μm^3)	(PG)	(%)	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	(SEC)	(SEC)
0	MEAN	785.	44.5	15.1	28.	56.7	19.3	34.0	99.9	13.5	16.6
	S.D.	30.6	0.84	0.32	3.9	2.38	0.97	0.44	9.67	0.52	0.65
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	763.	44.0	14.9	27.	57.6	19.5	33.9	94.5	13.8	16.0
	S.D.	20.6	1.69	0.58	2.1	1.74	0.74	0.41	8.28	0.32	0.70
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 4 - RS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		RBC COUNT	HT	HB CONC.	RETICULO- CYTE COUNT	MCV	MCH	MCHC	PLATELET COUNT	PT	APTT
		($\times 10^6/\mu\text{L}$)	(%)	(G/DL)	(%)	(μm^3)	(PG)	(%)	($\times 10^6/\mu\text{L}$)	(SEC)	(SEC)
0	MEAN	743.	41.9	14.4	26.	56.3	19.4	34.4	91.7	13.9	15.5
	S.D.	15.4	1.55	0.55	7.8	1.20	0.48	0.32	10.03	0.42	1.33
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	754.	42.3	14.7	25.	56.1	19.4	34.6	81.7	13.9	14.8
	S.D.	30.6	1.63	0.56	4.8	0.97	0.21	0.25	10.80	0.20	0.92
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 5 - FS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN	111.	87.	9.	0.	1.	0. ^{\$}	3.
	S.D.	18.6	3.5	3.6	0.5	0.8	0.0	1.8
	N	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	134.	88.	7.	0.	0.	0.	5.
	S.D.	21.0	6.4	6.0	0.5	0.5	0.0	1.2
	N	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	121.	87.	8.	0.	1.	0.	5.
	S.D.	14.2	5.3	3.9	0.4	0.8	0.0	3.6
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	113.	89.	7.	0.	1.	0.	3.
	S.D.	21.7	4.1	4.5	0.5	0.5	0.0	2.3
	N	6	6	6	6	6	6	6

^{\$} , STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 5 - FS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN	88.	90.	6.	\$		\$	
	S.D.	21.4	5.0	3.7	0.5	1.	0.	3.
	N	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	91.	88.	8.	0.	0.	0.	4.
	S.D.	18.3	4.2	3.0	0.5	0.4	0.0	1.9
	N	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	87.	85.	9.	1.	1.	0.	4.
	S.D.	12.9	8.6	7.1	1.1	0.5	0.0	2.0
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	73.	87.	9.	0.	1.	0.	4.
	S.D.	9.7	3.1	4.0	0.0	0.8	0.0	1.5
	N	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 5 - RS - M - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS SEGMENTED	BAND	EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
0	MEAN	116.	87.	8.	0.	1.	\$	5.
	S.D.	32.6	5.4	4.0	0.4	0.5	0.0	4.2
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	104.	82.	12.	0.	1.	0.	5.
	S.D.	33.7	7.7	4.6	0.8	1.2	0.0	3.7
	N	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 5 - RS - F - 1
 HEMATOLOGY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CE0

DOSE LEVEL MG/KG		WBC COUNT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	DIFFERENTIAL COUNT OF LEUKOCYTES (% OF TOTAL COUNTED CELLS)					
			LYMPHO- CYTES	NEUTROPHILS		EOSINO- PHILS	BASO- PHILS	MONO- CYTES
				SEGMENTED	BAND			
0	MEAN	82.	86.	10.	1.	1.	\$	2.
	S.D.	11.5	3.7	3.0	0.8	1.1	0.0	2.0
	N	6	6	6	6	6	6	6
1000		**						*
	MEAN	56.	82.	11.	1.	2.	0.	5.
	S.D.	16.3	5.3	5.0	0.8	1.2	0.0	2.1
	N	6	6	6	6	6	6	6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , $P < 0.05$; ** , $P < 0.01$; \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - FS - M - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	98.	28.	\$	577.	17.7	0.5	164.	66.	168.	6.32	3.56	1.29
	S.D.	15.9	2.3	0.0	120.8	2.05	0.04	11.9	5.2	86.8	0.288	0.127	0.046
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	111.	36.	0.	591.	18.2	0.5	151.	66.	147.	6.42	3.67	1.33
	S.D.	17.1	9.5	0.0	186.4	3.48	0.05	7.8	11.3	67.8	0.261	0.137	0.031
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	90.	31.	0.	523.	17.1	0.5	162.	69.	197.	6.38	3.60	1.30
	S.D.	4.3	6.8	0.0	48.9	2.86	0.08	14.2	11.7	61.9	0.236	0.106	0.044
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	83.	26.	0.	541.	16.1	0.5	148.	76.	188.	6.61	3.69	1.27
	S.D.	10.0	3.7	0.0	124.3	1.97	0.06	10.2	15.0	54.4	0.268	0.118	0.060
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - FS - M - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.8	9.3	144.	4.5	101.
	S.D.	0.41	0.46	1.2	0.30	3.6
	N	6	6	6	6	6
20	MEAN	9.9	9.6	144.	4.6	100.
	S.D.	0.34	0.23	1.2	0.19	1.7
	N	6	6	6	6	6
140	MEAN	10.0	9.2	144.	4.5	105.
	S.D.	0.45	0.41	0.8	0.23	2.6
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	10.0	9.2	144.	4.5	120. **
	S.D.	0.23	0.45	0.6	0.25	6.8
	N	6	6	6	6	6

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

TABLE 6 - FS - F - 1
CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
TEST ARTICLES : N-651
SEX : FEMALE
ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	83.	25.	0. \$	313.	15.6	0.5	160.	77.	145.	6.86	3.95	1.36
	S.D.	13.2	3.6	0.0	76.0	1.98	0.05	26.6	7.0	107.3	0.264	0.126	0.039
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	94.	23.	0.	360.	15.8	0.5	157.	67.	60.	6.17 **	3.64 *	1.44
	S.D.	19.8	4.0	0.4	52.0	2.43	0.04	12.2	4.4	24.3	0.163	0.126	0.094
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	88.	24.	0.	334.	16.0	0.5	159.	72.	53.	6.69	3.83	1.34
	S.D.	19.2	5.1	0.0	63.1	2.18	0.05	20.5	8.8	21.9	0.273	0.171	0.038
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	83.	25.	0.	328.	15.7	0.5	153.	67.	136.	6.63	3.90	1.44
	S.D.	12.9	5.2	0.0	66.5	1.89	0.04	14.7	10.1	53.0	0.533	0.260	0.085
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

* SIGNIFICANTLY DIFFERENT FROM CONTROL VALUE , * , P<0.05 ; ** , P<0.01 ; \$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - FS - F - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CE0

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM	INORGANIC PHOS.	NA	K	CL
		(MG/DL)	(MG/DL)	(MEQ/L)	(MEQ/L)	(MEQ/L)
0	MEAN	10.0	8.1	143.	4.5	99.
	S.D.	0.37	0.98	1.0	0.89	3.2
	N	6	6	6	6	6
20	MEAN	9.4	8.2	143.	4.1	101.
	S.D.	0.18	0.38	1.0	0.21	2.3
	N	6	6	6	6	6
140	MEAN	9.7	8.2	143.	4.3	104.*
	S.D.	0.32	0.60	1.2	0.29	2.8
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.9	7.8	143.	4.0	115.**
	S.D.	0.43	0.57	0.4	0.33	2.3
	N	6	6	6	6	6

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

TABLE 6 - RS - M - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CE0

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	112.	40.	0. \$	653.	21.5	0.5 \$	157.	72.	194.	6.70	3.71	1.24
	S.D.	20.8	7.1	0.0	126.6	2.49	0.00	9.0	15.5	59.9	0.207	0.107	0.022
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	114.	40.	0.	559.	21.2	0.5	161.	67.	233.	6.68	3.69	1.24
	S.D.	23.5	7.9	0.0	91.1	3.39	0.00	14.6	10.3	76.5	0.270	0.119	0.064
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - RS - M - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM	INORGANIC PHOS.	NA	K	CL
		(MG/DL)	(MG/DL)	(MEQ/L)	(MEQ/L)	(MEQ/L)
0	MEAN	9.8	7.8	143.	4.6	100.
	S.D.	0.24	0.45	1.2	0.24	1.3
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.7	7.3	143.	4.5	104. **
	S.D.	0.23	0.48	0.6	0.23	2.3
	N	6	6	6	6	6

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

TABLE 6 - RS - F - 1
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	UREA NITROGEN (MG/DL)	CREATININ (MG/DL)	GLUCOSE (MG/DL)	TOTAL CHOL. (MG/DL)	TRI- GLYCERIDE (MG/DL)	TOTAL PROTEIN (G/DL)	ALBUMIN (G/DL)	A/G RATIO
0	MEAN	115.	40.	0.	336.	20.8	0.5	152.	73.	85.	7.02	3.99	1.33
	S.D.	12.9	7.1	0.0	52.0	0.95	0.05	17.9	9.2	28.9	0.289	0.175	0.079
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	111.	31.	0.	311.	18.6	0.5	149.	71.	57.	6.84	3.90	1.33
	S.D.	11.0	6.5	0.0	76.0	3.06	0.05	11.8	14.6	49.0	0.369	0.193	0.060
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

\$, STATISTICAL ANALYSIS IMPOSSIBLE.

TABLE 6 - RS - F - 2
 CLINICAL CHEMISTRY - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CE0

DOSE LEVEL MG/KG		CALCIUM (MG/DL)	INORGANIC PHOS. (MG/DL)	NA (MEQ/L)	K (MEQ/L)	CL (MEQ/L)
0	MEAN	9.7	7.2	142.	4.5	100.
	S.D.	0.55	1.02	0.8	0.98	2.0
	N	6	6	6	6	6
1000	MEAN	9.3	6.0*	142.	3.9	103.
	S.D.	0.23	0.87	1.1	0.20	2.1
	N	6	6	6	6	6

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

TABLE 7 - C1 - M - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH				PROTEIN (MG/DL)					GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)					BILIRUBIN				OCCULT BLOOD					UROBILINOGEN (EU/DL)					
		7.0	7.5	8.0	8.5	-	TR	30	100	≥300	-	0.1	0.25	0.5	≥1	-	5	15	40	≥80	-	1+	2+	3+	-	TR	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8
0	12	0	0	6	6	0	2	5	5	0	10	2	0	0	0	1	6	5	0	0	8	4	0	0	11	1	0	0	0	6	6	0	0	0
20	6	0	0	1	5	0	0	2	4	0	5	1	0	0	0	0	4	2	0	0	5	1	0	0	5	0	1	0	0	4	2	0	0	0
140	6	1	0	3	2	0	1	3	2	0	4	2	0	0	0	2	3	1	0	0	6	0	0	0	5	0	1	0	0	4	2	0	0	0
1000	12	0	1	2	9	0	1	3	7	1	11	1	0	0	0	1	6	5	0	0	8	4	0	0	10	0	2	0	0	5	7	0	0	0

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

TABLE 7 - C1 - F - 1
 URINALYSIS - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 3 WEEKS AFTER COMMENCEMENT OF TREATMENT

STUDY NO. 4L422CE0

DOSE LEVEL MG/KG	NUMBER EXAMINED	PH							PROTEIN (MG/DL)				GLUCOSE (G/DL)				KETONES (MG/DL)					BILIRUBIN				OCCULT BLOOD					UROBILINOGEN (EU/DL)					
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	TR	30	100	≥300	-	0.1	0.25	0.5	≥1	-	5	15	40	≥80	-	1+	2+	3+	-	TR	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8
0	12	0	0	2	3	7	0	2	6	3	1	0	12	0	0	0	0	6	6	0	0	0	9	3	0	0	10	0	2	0	0	7	5	0	0	0
20	6	0	0	1	0	5	0	1	1	3	1	0	6	0	0	0	\$ 0	2	3	1	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0
140	6	0	0	0	2	4	0	1	2	3	0	0	6	0	0	0	\$ 0	3	3	0	0	0	4	2	0	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0
1000	12	1	0	2	1	5	3	5	3	0	3	1	12	0	0	0	\$ 0	7	4	1	0	0	11	1	0	0	12	0	0	0	0	7	5	0	0	0

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

TABLE 8 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	TESTES (G)
0	MEAN	398.	2.06	718.	14.36	2.69	56.7	0.81	3.30
	S.D.	26.7	0.055	149.5	2.161	0.177	5.58	0.113	0.213
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	378.	2.00	793.	14.18	2.64	54.8	0.89	3.09
	S.D.	22.0	0.100	161.3	1.455	0.188	4.41	0.125	0.293
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	392.	1.99	658.	14.62	2.64	57.3	0.72	3.21
	S.D.	50.6	0.055	82.9	2.268	0.350	8.84	0.104	0.235
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	383.	2.04	703.	15.74	2.65	57.6	0.83	3.01
	S.D.	20.4	0.074	79.2	1.223	0.104	8.36	0.099	0.128
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 8 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	OVARIES (MG)
0	MEAN	248.	1.90	515.	9.07	1.65	65.6	0.51	96.7
	S.D.	11.5	0.101	70.1	0.783	0.117	6.57	0.079	8.32
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	248.	1.89	522.	8.77	1.68	69.4	0.52	86.2
	S.D.	15.7	0.042	62.4	0.543	0.170	7.34	0.047	10.00
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	242.	1.88	515.	8.47	1.70	73.8	0.51	100.5
	S.D.	13.6	0.078	80.5	0.596	0.071	11.69	0.052	15.40
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	256.	1.87	483.	9.87	1.66	66.6	0.52	92.9
	S.D.	29.3	0.045	149.5	1.372	0.139	5.13	0.108	9.08
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 8 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	TESTES (G)
0	MEAN	452.	2.06	596.	17.90	2.85	56.3	0.76	3.34
	S.D.	30.0	0.051	115.3	1.865	0.285	6.08	0.061	0.180
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	455.	2.04	581.	18.66	2.88	60.5	0.87*	3.25
	S.D.	35.2	0.064	70.8	1.894	0.134	9.74	0.086	0.324
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 8 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (ABSOLUTE) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN (G)	THYMUS (MG)	LIVER (G)	KIDNEYS (G)	ADRENALS (MG)	SPLEEN (G)	OVARIES (MG)
0	MEAN	273.	1.95	476.	10.20	1.71	72.2	0.61	96.1
	S.D.	21.0	0.067	77.0	1.165	0.114	8.88	0.183	19.44
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	277.	1.91	425.	9.60	1.73	70.0	0.61	118.3
	S.D.	26.4	0.056	66.4	1.230	0.092	6.85	0.096	22.79
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 9 - FS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CEO

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN	TESTES
0	MEAN	398.	0.52	181.	3.59	0.68	14.3	0.20	0.83
	S.D.	26.7	0.030	38.8	0.318	0.019	1.56	0.023	0.090
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	378.	0.53	210.	3.75	0.70	14.6	0.24*	0.82
	S.D.	22.0	0.041	39.9	0.224	0.050	1.57	0.030	0.081
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	392.	0.51	171.	3.72	0.68	14.7	0.18	0.83
	S.D.	50.6	0.053	35.4	0.169	0.041	1.67	0.014	0.085
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	383.	0.53	184.	4.10**	0.69	15.1	0.22	0.79
	S.D.	20.4	0.029	18.7	0.180	0.045	2.16	0.025	0.027
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

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

TABLE 9 - FS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (4 WEEK)

STUDY NO. 4L422CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	248.	0.77	208.	3.66	0.67	26.6	0.21	39.0
	S.D.	11.5	0.027	26.8	0.163	0.046	3.26	0.034	2.32
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
20	MEAN	248.	0.76	210.	3.54	0.68	28.1	0.21	34.8
	S.D.	15.7	0.046	20.2	0.057	0.057	2.87	0.015	3.90
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
140	MEAN	242.	0.78	214.	3.50	0.70	30.5	0.22	41.7
	S.D.	13.6	0.053	32.4	0.195	0.049	4.57	0.018	7.46
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	256.	0.74	186.	3.85	0.65	26.2	0.20	36.5
	S.D.	29.3	0.070	42.6	0.229	0.052	2.93	0.031	3.81
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 9 - RS - M - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : MALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN	TESTES
0	MEAN	452.	0.46	132.	3.95	0.63	12.5	0.17	0.74
	S.D.	30.0	0.027	25.2	0.180	0.042	1.60	0.022	0.070
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	455.	0.45	128.	4.09	0.63	13.3	0.19	0.72
	S.D.	35.2	0.030	11.3	0.113	0.044	1.97	0.018	0.104
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 9 - RS - F - 1
 ORGAN WEIGHT (RELATIVE : PERCENTAGE OF BODY WEIGHT) - GROUP MEAN VALUES
 TEST ARTICLES : N-651
 SEX : FEMALE
 ANIMALS KILLED ON SCHEDULE (RECOVERY)

STUDY NO. 4L422CE0

DOSE LEVEL MG/KG		FINAL BODY WEIGHT (G)	BRAIN	THYMUS ($\times 10^{-3}$)	LIVER	KIDNEYS	ADRENALS ($\times 10^{-3}$)	SPLEEN	OVARIES ($\times 10^{-3}$)
0	MEAN	273.	0.72	174.	3.73	0.62	26.6	0.22	35.4
	S.D.	21.0	0.051	19.1	0.209	0.018	4.49	0.052	8.31
	N	6	6	6	6	6	6	6	6
1000	MEAN	277.	0.70	155.	3.47	0.63	25.5	0.22	43.3
	S.D.	26.4	0.060	27.0	0.235	0.047	3.82	0.026	10.00
	N	6	6	6	6	6	6	6	6

TABLE 10
INCIDENCE OF NECROPSY FINDINGS
TEST ARTICLES : N-651

STUDY NO. 4L422CEO

Period		4 Week								Recovery			
Sex		Male				Female				Male		Female	
Organ	Dose level(mg/kg) :	0	20	140	1000	0	20	140	1000	0	1000	0	1000
Findings	Number of animals :	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Kidney													
Cyst		0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Discoloration		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Pyelectasia		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomach													
Erosion, glandular stomach		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Thyroid													
White patch		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLE 11
INCIDENCE OF HISTOLOGICAL FINDINGS
TEST ARTICLES : N-651

STUDY NO. 4L422CEO

Period :		4 Week								Recovery			
Sex :		Male				Female				Male		Female	
Organ	Dose level(mg/kg) :	0	20	140	1000	0	20	140	1000	0	1000	0	1000
Findings	Number of animals :	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Kidney													
Hyaline droplet, tubular	(+)	6	6	5	1	0	*	*	0	5	6	*	*
epithelium	(++)	0	0	0	5	0	*	*	0	0	0	*	*
Cyst	(+)	2	1	3	1	3	*	*	0	1	0	*	*
Inflammatory cell infiltration, focal	(+)	0	1	1	0	2	*	*	2	1	1	*	*
Pyelectasia	(+)	0	0	1	0	0	*	*	0	0	0	*	*
Liver													
Microgranuloma	(+)	2	*	*	0	2	*	*	0	*	*	*	*
Heart													
Inflammatory cell infiltration, focal	(+)	0	*	*	0	1	*	*	0	*	*	*	*
Spleen													
		ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*
Adrenal													
		ND	*	*	ND	ND	*	*	ND	*	*	*	*
Stomach													
Erosion	(+)	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	1/1#
Thyroid													
		*	*	*	0/1#	*	*	*	*	*	*	*	*

+ , Slight; ++ , Moderate.

ND , No abnormalities were detected.

* , Not examined.

, Number of animals with lesion / number of animals examined.