

厚生省生活衛生局 殿

最終報告書

2-tert-ブチル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 : 8L657)

2000年7月7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. 被験物質	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 一般状態	13
6.2 体 重	14
6.3 摂餌量	14
6.4 血液学的検査	14
6.5 血液化学的検査	14
6.6 尿検査	15
6.7 病理学的検査	15
7. 統計学的解析	16
結果	17
1. 一般状態	17
2. 体重	17
3. 摂餌量	17
4. 血液学的検査	17
5. 血液化学的検査	18
6. 尿検査	18
7. 器官重量	18
8. 剖検所見	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

2-tert-ブチルフェノールを 0, 4, 20, 100 および 500 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。

一般状態において、投与期間中に歩行失調が 500 mg/kg 群の雌雄、流涎が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄に認められた。これらは一過性の変化であり、回復期間中にはみられなかった。

器官重量測定において、投与期間終了時に肝臓相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間終了時には、本変化はみられなかった。

体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査の結果には、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 100 および 500 mg/kg 群で被験物質投与に起因すると考えられる変化が認められた。一般状態において 100 mg/kg 群の雌雄で流涎がみられたことから、本試験条件下における 2-tert-ブチルフェノールの無影響量 (NOEL) は、雌雄いずれも 20 mg/kg と判断した。

緒 言

2-tert-ブチルフェノールは、農薬、香料、樹脂を製造する際の原料である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響について検討したので報告する。

材料および方法

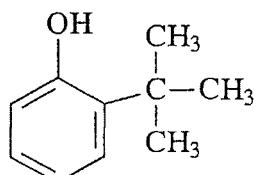
1. 被験物質

から提供された 2-tert-ブチルフェノール (略称 : 2TB, CAS No. 88-18-6, ロット番号 純度 99.97%) 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し、沸点 224°C, 融点 -7°C, 比重 0.98(25°C), 蒸気圧(25°C) 13Pa, 酸素、アルカリの存在下では酸化され着色する、水に難溶、アルコールに易溶、芳香臭のする透明液体である。被験物質は室温、窒素封入条件下で保存した。

被験物質の安定性は、被験物質提供者より保証する資料入手し、確認した。

化学名 : 2-tert-butylphenol

構造式 :



分子量 : 150.22

不純物 : フェノール 0.03%

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 2 月 24 日に Crl:CD(SD) IGS ラット (SPF) 雌雄各 50 匹入手した。

動物入荷後、7 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 154~185 g、雌が 134~154 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 $23\sim26^{\circ}\text{C}$, 38～63% であった。湿度は許容範囲内で推移したが、温度については 1999 年 3 月 14 日に上昇 (10:30-11:00, 最高温度 26°C) して許容範囲外となった。しかし、一過性の軽微な上昇であること、該当日の前後で動物に一般状態の変化がみられなかったことから、試験系への影響はなかったと考えられる。

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 (700 mL, 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 500, 1000 および 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した結果、1000 および 2000 mg/kg の雌全例が死亡し、両群の雄で重度の自発運動の低下が認められた。さらに 0, 100, 300 および 500 mg/kg の用量を SD 系ラットに 12 日間反復経口投与した結果、歩行失調が 500 mg/kg 群の雌雄および 300 mg/kg 群の雌、

肝臓の絶対・相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雄、肝臓および腎臓の相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌で認められた。これらの予備試験の結果から、本試験の高用量は 500 mg/kg とし、以下公比 5 で 100, 20 および 4 mg/kg の計 4 用量群を設定した。さらに溶媒（オリブ油）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。

被験物質はオリブ油（丸石製薬株、ロット番号 8Z17）に溶解調製し、窒素封入した。投与液の調製は週 1 回行い、投与に供するまで冷蔵保存し、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 日間の安定性は、投与開始前に 0.4 から 200 mg/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、100 および 500 mg/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	濃度 (mg/mL)	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	0	6 ³⁾ (10101-10106) ⁴⁾	6 (50101-50106)	6 (10107-10112)	6 (50107-50112)
4 mg/kg 群	0.4	6 (10201-10206)	6 (50201-50206)	-	-
20 mg/kg 群	2	6 (10301-10306)	6 (50301-50306)	-	-
100 mg/kg 群	10	6 (10401-10406)	6 (50401-50406)	6 (10407-10412)	6 (50407-50412)
500 mg/kg 群	50	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-6200S, (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-6200, (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ー法
(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-グルタミル-p-ニトロニトリド基質法 (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 23 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

全例の下記の器官重量を電子上皿天秤 (AGE-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

全例について採血後、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

全例の下記器官・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(下顎・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 500 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、500 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。

胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、卵巣、脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、大腿筋
(脳、脊髄、坐骨神経、大腿筋の検査は、一般状態観察で歩行失調および流涎がみられたため実施した。)

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、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変化として、歩行失調、自発運動の低下、流涎が認められた。

歩行失調は投与期間中に 500 mg/kg 群で雄 9 例、雌全例に散発的に認められた。本変化は第 1 日からみられ、投与後に発現し、投与後 5 時間以内に消失した。

自発運動の低下は 500 mg/kg 群の雌 2 例に 1 度または散発的に認められた。本変化は投与後に発現し、発現翌日の投与前までに消失した。

流涎が 100mg/kg 群の雄 6 例、雌 2 例、500 mg/kg 群の雄全例、雌 11 例にみられた。本変化は 100 mg/kg 群の雄で第 13 日、雌で第 14 日、500 mg/kg 群の雌雄で第 7 日以後の投与後 30 分以内にみられる一過性の変化であった。また、500 mg/kg 群の雌 1 例では投与前の流涎がみられた。

これらの変化は回復期間中にはみられなかった。

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 100 および 500 mg/kg 群の雄で低値がみられたが、投与期間中および回復終了時にみられない軽微な変化であり、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。

回復期間終了時に 500 mg/kg 群の雄で白血球数の高値がみられたが、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。

ALP の低値が投与期間終了時に 4, 100, 500 mg/kg 群の雄で、回復期間終了時に 500 mg/kg 群の雄で認められた。しかし、いずれも軽微な変化であり、正常範囲内の変動であることから（添付資料 3），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。

7. 器官重量 (Table 7, 8)

投与期間終了時に肝臓相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。回復期間終了時には、本変化はみられなかった。

投与期間終了時に胸腺相対重量の低値が 4 および 500 mg/kg 群の雌でみられたが、いずれも軽微な変化であり、絶対重量には有意な差はみられないこと、正常範囲内の変動であることから（添付資料 4），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)

投与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。

投与期間終了時および回復期間終了時に被験物質投与群で胸腺の頸部残留、腎臓のう胞、肺の褐色斑、子宮の膨満、甲状腺の小型が散発的に認められた。これらはいずれもラットで認められる偶発病変であり、その発現に用量との関連がないことから被験物質投与に起因した変化ではないと判断した。

9. 病理組織所見 (Table 11, 12)

投与期間終了時解剖動物の 500 mg/kg 群の雌雄に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。

被験物質投与群で心臓の炎症性細胞浸潤巣、肝臓の門脈周囲性の肝細胞脂肪化、小肉芽腫および壞死巣、腎臓の好塩基性尿細管、のう胞、線維化巣、近位尿細管上皮の硝子滴および乳頭部の鉱質沈着、精巣上体の炎症性細胞浸潤巣、肺の炎症性細胞浸潤巣、子宮腔の拡張が認められたが、いずれもラットを用いた毒性試験でしばしば自然発生性に認められる変化であり、その発現に用量との関連がないことから、被験物質投与に起因した変化ではないと判断した。

考察および結論

2TB を 0, 4, 20, 100 および 500 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。

一般状態において、投与期間中に歩行失調が 500 mg/kg 群の雌雄、流涎が 100 および 500 mg/kg 群の雌雄に認められた。歩行失調は投与後 5 時間以内にみられる一過性の変化であった。類似化合物であるフェノールでは、吸入暴露によりラットに一過性の協調運動失調を起こすことが報告されている²⁾。また、有機溶剤の大量投与では、一過性の中枢神経障害により協調運動失調が起こることが知られている³⁾。病理組織学的検査では、歩行失調に関連すると思われる変化は認められなかった。流涎は、主に投与後短時間に発現する一過性の変化であり、被験物質の直接的な刺激による可能性が考えられるが、500 mg/kg 群では歩行失調と併せてみられることから、中枢神経障害に起因する可能性も否定できない。この他に投与期間中に 500 mg/kg 群の雌で自発運動の低下が散見された。これらの症状は回復期間中にはみられなかった。

器官重量測定において、投与期間終了時に肝臓相対重量の高値が 500 mg/kg 群の雌雄で認められた。しかし、肝臓の絶対重量には有意な変化はなく、病理組織学的にも相対重量の変動に関連する変化は認められなかった。回復期間終了時には、本変化はみられなかった。

体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査の結果には、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 100 および 500 mg/kg 群で被験物質投与に起因すると考えられる変化が認められた。一般状態において 100 mg/kg 群の雌雄で流涎がみられたことから、本試験条件下における 2TB の無影響量 (NOEL) は、雌雄いずれも 20 mg/kg と判断した。

参考文献

- 1) 第1部 化学名インデックス, o-t-ブチルフェノール, “新化学インデックス 1994” 東京, 化学工業日報社, p.549.
- 2) C.W. Flickinger, 1976, The benzenediols: catechol, resorcinol and hydroquinone – a review of the industrial toxicology and current industrial exposure limits. American Industrial Hygiene Association Journal, Vol 37, p596-606.
- 3) Curtis D. Klaassen, Mary O. Amdur, John Doull, 1988, 第20章 溶剤と蒸気, “トキシコロジー II” 東京, 同文書院, p.659-692.

図および群別表

Figure 1	体重	1
Table 1	一般状態	3
Table 2	体重	9
Table 3	摂餌量	11
Table 4	血液学的検査	13
Table 5	血液化学的検査	19
Table 6	尿検査	23
Table 7	器官重量（絶対重量）	27
Table 8	器官重量（相対重量）	31
Table 9	剖検所見（投与期間終了時）	35
Table 10	剖検所見（回復期間終了時）	37
Table 11	病理組織所見（投与期間終了時）	38
Table 12	病理組織所見（回復期間終了時）	42

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of 2TB in Rats

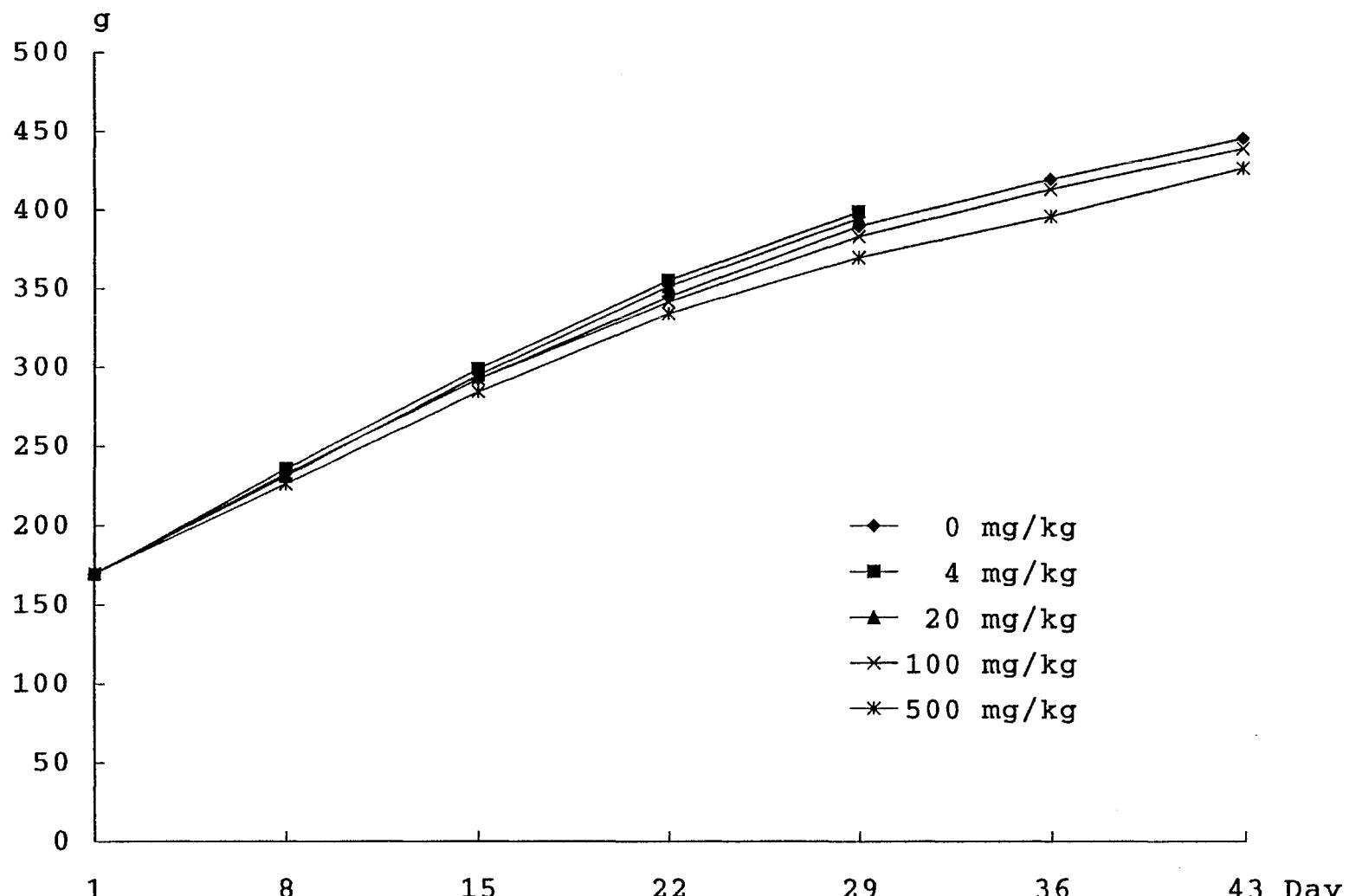


Figure 1 Body Weight (Male)

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of 2TB in Rats

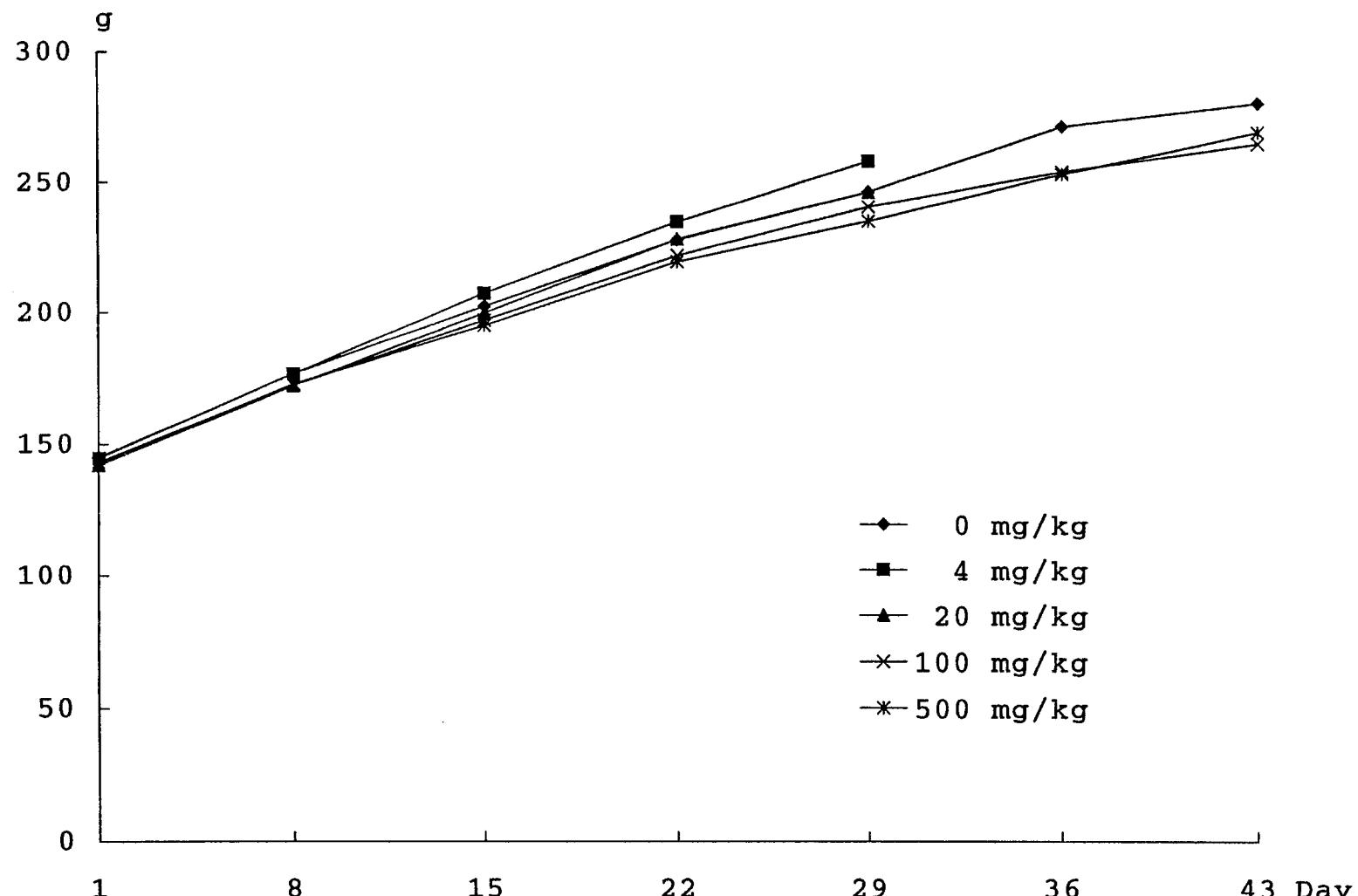


Figure 1 Body Weight (Female)

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L657

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10
2TB 0	Number of Animals		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
2TB 4	Number of Animals		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
2TB 20	Number of Animals		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
2TB 100	Number of Animals		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
	Salivation		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
2TB 500	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	7	12	9	12	12	12	12	10	12	9	12	6	12	5	12	4
	Ataxic gait	+	0	5	0	3	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation		1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	6	0	7	0	8	0

+ , Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
Time 10, Before dose; Time 20, After dose;

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L657

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	Male																										
			18 10	19 20	20 10	20 20	21 10	22 20	23 10	20 20	24 10	25 20	26 10	20 20	27 10	20 20	28 10	20 20	29 10	30 20	31 10	32 20	33 10	34 20	35 10	36 20	37 10	38 20	39 10
2TB 0	Number of Animals		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	
	No Abnormality		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	
2TB 4	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	
	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	
2TB 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	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	
2TB 100	Number of Animals		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	
	No Abnormality		12	10	12	11	12	11	12	11	12	11	12	12	9	12	12	12	11	12	10	12	6	6	6	6	6	6	6
	Salivation		1	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	3	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
			2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2TB 500	Number of Animals		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	
	No Abnormality		12	3	12	4	12	4	12	3	12	5	12	4	12	2	12	1	12	3	12	6	6	6	6	6	6	6	6
	Ataxic gait		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation		1	0	9	0	8	0	8	0	9	0	7	0	7	0	10	0	11	0	10	0	11	0	9	0	0	0	0
			2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
 Time 10, Before dose; Time 20, After dose;

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

Study No. 8L657

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	41	42	43
ZTB 0	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
ZTB 4	Number of Animals				
	No Abnormality				
ZTB 20	Number of Animals				
	No Abnormality				
ZTB 100	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
	Salivation	1	0	0	0
		2	0	0	0
ZTB 500	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
	Ataxic gait	+	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0
		2	0	0	0

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L657

+ , Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
 Time 10, Before dose; Time 20, After dose;

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L657

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	18	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
		Time	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		
2TB 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	12	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		
2TB 4	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		
	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			
2TB 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	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			
2TB 100	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		
	No Abnormality		12	11	12	12	12	12	12	12	11	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	6	6			
	Salivation		1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
2TB 500	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		
	No Abnormality		12	6	11	7	12	6	12	6	12	7	12	3	12	2	12	7	12	6	12	8	12	6	12	6	6	6	6	6	6	6		
	Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Ataxic gait		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Salivation		+	0	1	0	1	0	0	0	3	0	1	0	8	0	7	0	1	0	4	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0		
			1	0	6	1	5	0	5	0	5	0	5	0	8	0	5	0	4	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
			2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

+, Present; 1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe;
 Time 10, Before dose; Time 20, After dose;

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L657

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	41	42	43
2TB 0	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
2TB 4	Number of Animals				
	No Abnormality				
2TB 20	Number of Animals				
	No Abnormality				
2TB 100	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
	Salivation	1	0	0	0
2TB 500	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0
		2	0	0	0
	Ataxic gait	+	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0
		2	0	0	0

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats

Table 2 Body Weight - Summary

Study No. 8L657
Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male					
		1	8	15	22	29	36
2TB 0	Mean	169.6	232.3	292.3	344.2	388.8	418.3
	S. D.	7.3	14.8	18.5	25.7	33.4	30.9
	n	12	12	12	12	12	6
2TB 4	Mean	169.2	235.5	298.7	354.7	397.7	
	S. D.	9.8	16.0	20.0	26.0	30.8	
	n	6	6	6	6	6	
2TB 20	Mean	170.0	230.8	294.8	350.8	393.7	
	S. D.	9.7	15.3	20.2	25.6	23.5	
	n	6	6	6	6	6	
2TB 100	Mean	169.3	232.4	292.3	340.9	382.3	412.0
	S. D.	4.3	7.3	10.5	17.3	20.6	19.2
	n	12	12	12	12	12	6
2TB 500	Mean	169.6	226.0	284.3	333.7	369.3	395.0
	S. D.	6.7	9.9	12.2	18.3	24.6	14.7
	n	12	12	12	12	12	6

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L657
 Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Female						
		1	8	15	22	29	36	43
2TB 0	Mean	145.1	176.8	202.3	227.6	246.0	271.0	279.8
	S. D.	5.9	13.2	14.2	14.8	16.9	18.6	27.0
	n	12	12	12	12	12	6	6
2TB 4	Mean	144.7	176.7	207.3	234.5	257.8		
	S. D.	7.9	12.9	16.2	18.1	21.4		
	n	6	6	6	6	6		
2TB 20	Mean	142.0	172.2	199.8	227.8	246.0		
	S. D.	6.4	13.2	16.5	18.4	24.1		
	n	6	6	6	6	6		
2TB 100	Mean	143.1	172.3	197.0	221.6	240.3	253.7	264.5
	S. D.	4.9	9.8	11.1	13.8	16.6	12.0	17.2
	n	12	12	12	12	12	6	6
2TB 500	Mean	143.2	172.8	195.0	219.3	234.8	252.8	268.7
	S. D.	3.9	6.6	11.1	14.7	13.9	19.8	31.4
	n	12	12	12	12	12	6	6

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 3 Food Consumption - Summary

Study No. 8L657
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male					
		8	15	22	29	36	43
2TB 0	Mean	18.63	19.22	20.02	19.67	25.67	26.17
	S. D.	1.53	1.36	1.84	2.29	0.38	1.25
	n	6	6	6	6	3	3
2TB 4	Mean	19.50	20.30	20.73	19.07		
	S. D.	1.68	1.41	1.12	1.19		
	n	3	3	3	3		
2TB 20	Mean	18.13	19.53	20.47	19.00		
	S. D.	0.46	1.01	0.45	0.17		
	n	3	3	3	3		
2TB 100	Mean	18.77	19.22	19.30	18.18	23.27*	24.37
	S. D.	0.88	1.05	1.47	1.79	0.71	0.49
	n	6	6	6	6	3	3
2TB 500	Mean	17.30	18.92	19.23	18.18	22.53**	24.70
	S. D.	0.62	1.12	1.66	2.38	1.27	1.35
	n	6	6	6	6	3	3

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 3 Food Consumption - Summary

Study No. 8L657
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Female					
		8	15	22	29	36	43
2TB 0	Mean	13.30	12.80	13.37	12.82	18.33	18.73
	S. D.	1.84	1.01	1.08	1.19	1.60	1.21
	n	6	6	6	6	3	3
2TB 4	Mean	13.60	13.83	14.07	13.67		
	S. D.	0.50	1.45	0.91	1.68		
	n	3	3	3	3		
2TB 20	Mean	13.07	13.10	14.33	13.17		
	S. D.	1.21	1.91	2.38	1.91		
	n	3	3	3	3		
2TB 100	Mean	13.15	12.55	12.98	12.42	17.47	17.23
	S. D.	1.11	1.28	1.66	1.82	1.21	1.72
	n	6	6	6	6	3	3
2TB 500	Mean	12.57	11.82	12.67	12.05	17.30	18.77
	S. D.	0.51	0.91	1.14	0.56	1.65	3.23
	n	6	6	6	6	3	3

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

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

Study No. 8L657

Test Substance Dose (mg/kg)	Male																		
	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	
ZTB 0	Mean	749.8	789.5	14.50	14.85	41.97	41.97	56.02	53.18	19.38	18.82	34.55	35.40	30.92	24.42	94.87	92.92	13.58	14.32
	S. D.	34.4	27.5	0.40	0.52	0.98	1.63	1.72	1.28	0.61	0.55	0.45	0.54	4.15	2.39	8.62	7.71	0.21	0.42
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ZTB 4	Mean	727.5		14.70		41.95		57.70		20.23		35.03		30.97		88.67		13.65	
	S. D.	26.7		0.51		1.24		2.02		0.74		0.73		3.46		6.55		0.45	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZTB 20	Mean	735.3		14.38		41.77		56.85		19.57		34.42		30.17		94.57		13.13	
	S. D.	30.3		0.64		1.24		2.15		0.86		0.52		4.28		10.00		0.26	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZTB 100	Mean	732.2	784.7	14.72	14.95	42.52	42.30	58.05	53.93	20.10	19.05	34.63	35.35	28.70	25.10	90.17	93.08	13.27	14.62
	S. D.	15.0	19.1	0.33	0.38	1.39	0.82	1.07	1.14	0.11	0.54	0.52	0.48	3.41	1.81	18.19	11.59	0.30	0.43
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
ZTB 500	Mean	755.0	801.2	14.85	15.05	43.32	42.23	57.38	52.78	19.67	18.82	34.32	35.62	31.23	25.07	88.75	91.80	13.28	14.32
	S. D.	27.0	41.7	0.35	0.23	1.65	0.80	1.85	2.17	0.57	0.81	0.68	0.28	2.08	4.61	5.19	11.00	0.29	0.22
	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 Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L657

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
		Week 5	Week 7
2TB 0	Mean	16.10	17.00
	S. D.	1.04	0.89
	n	6	6
2TB 4	Mean	15.85	
	S. D.	1.18	
	n	6	
2TB 20	Mean	16.23	
	S. D.	0.58	
	n	6	
2TB 100	Mean	15.30	16.87
	S. D.	1.98	1.26
	n	6	6
2TB 500	Mean	16.32	16.93
	S. D.	1.77	0.99
	n	6	6

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L657

Test Substance Dose(mg/kg)	Male														
	WBC $\times 10^2 / \mu l$		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	
2TB	Mean	108.18	102.17	84.8	85.3	9.7	8.0	0.0	0.5	0.3	1.3	0.0	0.0	5.2	4.8
0	S. D.	21.35	12.82	6.0	4.6	5.3	3.2	0.0	0.5	0.5	1.0	0.0	0.0	2.3	3.0
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
2TB	Mean	119.88		86.3		8.7		0.3		0.5		0.0		4.2	
4	S. D.	34.28		6.3		5.1		0.5		1.2		0.0		4.1	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	97.73		87.8		7.5		0.3		0.3		0.0		4.0	
20	S. D.	20.91		4.0		3.0		0.5		0.5		0.0		1.8	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	99.72	101.43	88.7	85.2	6.7	9.5	0.2	0.3	0.5	1.2	0.0	0.0	4.0	3.8
100	S. D.	19.94	8.46	4.5	4.4	3.4	4.0	0.4	0.5	0.5	0.8	0.0	0.0	1.9	1.9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
2TB	Mean	116.25	124.02*	86.2	87.5	8.5	7.8	0.3	0.2	0.3	0.7	0.0	0.0	4.7	3.8
500	S. D.	20.30	13.87	4.2	3.7	3.2	3.4	0.5	0.4	0.5	0.8	0.0	0.0	2.9	2.2
	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 Toxicity Study of 2TB in Rats
Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L657

Female																			
Test Substance Dose (ng/kg)	RBC		Hb		Ht		MCV		MCH		MCHC		Reticulocyte Ratio %		PLT x10 ⁴ / μl		PT sec		
	x10 ⁴ / μl	g/dl	%	fl	pg	%	‰	x10 ⁴ / μl	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	
2TB	Mean	710.0	727.5	14.30	14.23	40.40	39.15	56.93	53.83	20.13	19.57	35.40	36.33	24.10	24.02	87.27	80.62	14.18	15.18
	S. D.	24.7	56.5	0.68	1.14	1.42	2.96	1.45	1.26	0.94	0.56	0.85	0.43	2.10	8.95	10.11	17.41	0.34	0.72
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB	Mean	687.3		14.08		40.02		58.23		20.48		35.20		26.37		84.45		14.12	
	S. D.	17.7		0.45		1.06		1.45		0.57		0.32		3.70		9.46		0.48	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	737.0		14.83		41.70		56.58		20.12		35.60		21.40		82.60		13.85	
	S. D.	30.6		0.48		1.59		1.01		0.50		0.64		1.65		4.73		0.65	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	719.7	751.8	14.55	14.80	40.92	41.27	56.90	54.90	20.23	19.72	35.60	35.87	24.98	22.20	88.33	77.03	13.93	14.68
	S. D.	22.6	39.6	0.16	0.96	0.75	2.55	1.00	2.37	0.50	0.97	0.44	0.46	1.81	3.54	9.14	8.13	0.69	1.05
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB	Mean	720.8	760.7	14.20	14.83	40.42	41.77	56.07	54.90	19.68	19.52	35.15	35.52	24.65	29.78	91.28	84.95	13.77	14.83
	S. D.	8.8	12.8	0.31	0.30	1.34	0.78	2.15	0.74	0.53	0.35	0.48	0.70	4.78	6.62	13.28	7.41	0.61	0.39
	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 Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L657

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
		Week 5	Week 7
	Mean	sec	
2TB 0	Mean	13.95	14.87
	S. D.	1.03	1.10
	n	6	6
2TB 4	Mean	13.87	
	S. D.	1.64	
	n	6	
2TB 20	Mean	12.62	
	S. D.	0.56	
	n	6	
2TB 100	Mean	13.77	14.43
	S. D.	1.05	2.09
	n	6	6
2TB 500	Mean	14.28	13.32
	S. D.	0.52	1.46
	n	6	6

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

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

Study No. 8L657

Test Substance Dose (mg/kg)	Female														
	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	
ZTB 0	Mean	84.30	83.28	88.0	84.3	7.7	8.5	0.2	0.0	0.8	0.7	0.0	0.0	3.3	6.5
	S. D.	22.91	25.86	3.3	6.3	3.2	6.4	0.4	0.0	1.2	1.2	0.0	0.0	1.8	2.9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ZTB 4	Mean	77.23		85.8		6.3		0.5		1.8		0.0		5.5	
	S. D.	13.45		4.3		2.3		0.8		1.8		0.0		2.7	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
ZTB 20	Mean	75.02		89.3		6.0		0.2		0.5		0.0		4.0	
	S. D.	4.33		3.9		3.0		0.4		0.8		0.0		3.2	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
ZTB 100	Mean	72.82	104.20	83.8	87.0	10.5	5.5	0.0	0.2	0.7	1.5	0.0	0.0	5.0	5.8
	S. D.	9.93	11.67	7.3	4.7	7.3	3.4	0.0	0.4	0.5	1.0	0.0	0.0	1.8	2.3
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ZTB 500	Mean	78.90	91.72	86.5	85.2	8.5	8.3	0.8	0.2	1.2	1.0	0.0	0.0	3.0	5.3
	S. D.	5.55	15.45	3.1	3.9	2.2	3.4	1.0	0.4	1.5	0.6	0.0	0.0	2.4	3.7
	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 Toxicity Study of 2TB in Rats
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L657

Test Substance Dose (mg/kg)	Male																		
	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	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
2TB 0	Mean	83.3	91.5	42.3	35.2	0.2	0.2	1151.7	704.8	0.00	0.02	12.13	16.40	0.40	0.45	151.3	146.3	66.0	57.3
	S. D.	12.6	13.1	10.1	4.6	0.4	0.4	273.9	54.9	0.00	0.04	1.66	2.37	0.00	0.05	13.7	11.0	8.3	5.7
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB 4	Mean	71.2		40.7		0.3		887.2*		0.00		12.35		0.40		151.8		65.7	
	S. D.	7.9		5.4		0.5		150.4		0.00		2.45		0.00		7.4		9.0	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB 20	Mean	74.5		42.0		0.2		936.8		0.00		12.97		0.40		145.3		62.7	
	S. D.	5.0		6.6		0.4		116.2		0.00		2.14		0.00		8.1		5.9	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB 100	Mean	67.0	91.0	33.5	32.5	0.3	0.0	763.5**	738.8	0.00	0.00	13.23	16.33	0.38	0.45	150.2	141.0	71.8	62.8
	S. D.	15.3	8.9	1.5	4.4	0.8	0.0	157.0	85.8	0.00	0.00	2.63	3.07	0.08	0.05	13.2	3.5	8.5	6.8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
2TB 500	Mean	68.8	80.0	38.7	31.0	0.3	0.2	813.7**	560.7**	0.00	0.00	12.65	17.27	0.38	0.45	152.5	139.3	73.0	66.3
	S. D.	8.3	11.1	4.3	4.2	0.5	0.4	111.4	75.6	0.00	0.00	1.36	1.80	0.04	0.05	8.7	9.7	6.0	9.1
	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 Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L657

Male																			
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	
2TB 0	Mean	104.0	114.8	6.42	6.75	3.33	3.38	1.083	1.015	9.45	9.95	8.52	8.75	143.7	143.5	4.48	4.47	99.5	98.8
	S. D.	76.8	43.3	0.21	0.45	0.08	0.08	0.038	0.103	0.19	0.49	0.17	0.33	1.4	0.5	0.19	0.19	1.0	1.5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB 4	Mean	81.2		6.53		3.38		1.075		9.55		8.33		143.0		4.43		98.8	
	S. D.	34.7		0.20		0.04		0.060		0.33		0.71		1.3		0.22		1.0	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB 20	Mean	60.3		6.53		3.35		1.055		9.48		8.67		143.8		4.45		99.0	
	S. D.	18.5		0.20		0.08		0.045		0.31		0.62		1.0		0.24		0.9	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB 100	Mean	89.7	98.8	6.58	6.78	3.35	3.38	1.040	0.995	9.53	9.97	8.23	8.37	143.8	143.2	4.32	4.57	99.2	99.2
	S. D.	36.9	33.5	0.32	0.26	0.10	0.12	0.057	0.067	0.29	0.21	0.49	0.27	0.4	0.8	0.17	0.21	1.5	1.0
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB 500	Mean	71.2	104.8	6.67	6.87	3.42	3.38	1.052	0.975	9.57	9.98	8.22	8.50	143.3	143.8	4.43	4.47	98.2	100.0
	S. D.	37.5	48.4	0.23	0.42	0.12	0.15	0.052	0.059	0.34	0.46	0.39	0.37	0.5	1.2	0.12	0.25	1.2	1.3
	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 Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L657

Test Substance Dose (mg/kg)		Female																	
		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	Week 5	Week 7		
2TB	Mean	66.8	72.2	24.8	28.3	0.0	0.0	512.3	316.3	0.00	0.02	13.85	17.20	0.48	0.53	151.2	148.0		
	S. D.	7.4	12.9	3.9	2.3	0.0	0.0	180.8	97.6	0.00	0.04	1.39	2.29	0.04	0.05	6.0	5.9		
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
2TB	Mean	67.8		26.3		0.2		551.5		0.00		14.02		0.47		162.5			
	S. D.	7.7		5.3		0.4		170.5		0.00		1.80		0.05		11.9			
	n	6		6		6		6		6		6		6		6			
2TB	Mean	74.7		25.7		0.2		487.8		0.00		12.65		0.47		162.0			
	S. D.	19.4		5.0		0.4		134.2		0.00		2.65		0.05		13.5			
	n	6		6		6		6		6		6		6		6			
2TB	Mean	67.5	70.0	23.8	27.2	0.2	0.2	530.5	325.3	0.00	0.00	14.23	17.73	0.45	0.53	160.7	147.8		
	S. D.	10.3	8.9	3.3	4.8	0.4	0.4	110.9	37.3	0.00	0.00	3.34	2.28	0.05	0.05	6.6	10.6		
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
2TB	Mean	74.8	70.5	22.5	27.7	0.2	0.3	396.0	394.0	0.00	0.00	12.83	17.55	0.45	0.55	155.5	149.5		
	S. D.	19.1	11.4	3.2	4.4	0.4	0.5	100.0	170.3	0.00	0.00	1.75	1.31	0.08	0.05	11.9	9.4		
	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 Toxicity Study of 2TB in Rats
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L657

Test Substance Dose (mg/kg)	Female																		
	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			
2TB 0	Mean	16.0	51.0	6.67	7.07	3.48	3.53	1.093	1.000	9.12	9.88	7.63	7.43	142.8	143.0	4.05	4.07	101.2	100.5
	S. D.	5.8	50.2	0.25	0.58	0.15	0.29	0.043	0.027	0.19	0.17	0.29	0.55	0.8	1.3	0.31	0.33	1.0	2.0
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB 4	Mean	15.0		6.53		3.42		1.098		9.07		7.52		142.3		4.05		101.0	
	S. D.	7.3		0.16		0.10		0.050		0.12		0.26		1.0		0.29		1.3	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB 20	Mean	32.0		6.53		3.47		1.133		9.27		7.63		142.5		4.17		100.2	
	S. D.	25.3		0.30		0.12		0.066		0.16		0.41		1.0		0.16		1.3	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB 100	Mean	21.3	31.2	6.72	7.15	3.52	3.58	1.102	1.007	9.12	9.85	7.45	7.88	142.5	143.0	3.92	4.03	99.7	100.8
	S. D.	11.2	14.2	0.22	0.28	0.08	0.10	0.048	0.053	0.16	0.30	0.39	0.38	1.0	1.3	0.21	0.26	1.2	1.5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB 500	Mean	24.7	52.3	6.68	7.02	3.58	3.52	1.158	1.008	9.12	9.82	7.17	7.37	141.7	142.0	4.05	4.07	100.0	99.8
	S. D.	10.2	48.1	0.42	0.26	0.19	0.08	0.056	0.066	0.29	0.38	0.22	0.32	0.8	1.1	0.22	0.10	1.8	2.6
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L657

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				Week 4				Week 4							
2TB 0	n	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	1	2	3	0	6	0	0	0	0	0	3	2	1	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0
2TB 4	n	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	0	0	6	0	6	0	0	0	0	0	1	5	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	0
2TB 20	n	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	1	2	3	0	6	0	0	0	0	1	3	2	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0
2TB 100	n	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	0	0	6	0	5	1	0	0	0	0	3	3	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0
2TB 500	n	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	0	1	5	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	4	2	0	0	6	0	0	0	0

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L657

Male

Test Substance	Urobilinogen					
Dose (mg/kg)		0	1.0	2.0	4.0	>=8
2TB	0	n	4	2	0	0
2TB	4	n	5	1	0	0
2TB	20	n	6	0	0	0
2TB	100	n	6	0	0	0
2TB	500	n	6	0	0	0

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L657

Test Substance Dose (mg/kg)	pH	Female																													
		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+	
	Week 4																														
2TB	0	n	0	0	0	0	1	0	3	2	0	2	1	2	1	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0
2TB	4	n	0	0	1	1	0	0	2	2	0	2	1	2	1	0	5	1	0	0	0	2	3	1	0	0	6	0	0	0	0
2TB	20	n	0	0	0	0	0	0	2	4	0	3	0	2	1	0	5	1	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0
2TB	100	n	0	0	0	0	0	0	1	2	3	0	2	1	2	1	0	6	0	0	0	0	3	2	1	0	0	6	0	0	0
2TB	500	n	0	0	0	0	0	0	2	1	2	1	1	3	1	1	0	6	0	0	0	0	1	4	1	0	0	6	0	0	0

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L657

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Urobilinogen					
	EU/dl					
	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8	
2TB 0	n	6	0	0	0	0
2TB 4	n	6	0	0	0	0
2TB 20	n	6	0	0	0	0
2TB 100	n	5	1	0	0	0
2TB 500	n	4	2	0	0	0

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
Table 7 Organ Weight - Summary

Study No. 8L657

Male																			
Test Substance Dose (mg/kg)	Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen		
	g Week 5	g Week 7	g Week 5	g Week 7	mg Week 5	mg Week 7	mg Week 5	mg Week 7	mg Week 5	mg Week 7	g Week 5	g Week 7							
2TB	Mean	395.2	444.0	2.088	2.138	16.15	15.82	34.40	33.42	558.3	509.5	1.428	1.462	1.300	1.447	16.315	16.235	0.810	0.855
	S. D.	39.1	32.1	0.060	0.072	1.69	1.48	7.93	3.21	82.2	131.6	0.094	0.063	0.092	0.182	2.977	1.200	0.114	0.076
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB	Mean	397.7		2.048		15.82		31.70		607.0		1.497		1.315		16.197		0.832	
	S. D.	30.8		0.095		1.19		6.86		129.2		0.127		0.150		2.243		0.081	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	393.7		2.105		16.23		30.80		609.2		1.468		1.363		16.137		0.845	
	S. D.	23.5		0.062		1.63		4.69		93.6		0.083		0.073		1.318		0.125	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	386.2	437.7	2.070	2.147	14.58	16.27	32.57	37.08	624.2	517.0	1.467	1.507	1.390	1.432	16.565	15.877	0.727	0.912
	S. D.	22.8	22.1	0.085	0.064	1.08	1.32	5.12	5.69	69.7	122.7	0.091	0.065	0.157	0.084	2.089	1.076	0.107	0.083
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
2TB	Mean	373.0	425.2	2.042	2.097	14.50	15.95	28.98	31.07	543.7	529.5	1.420	1.427	1.330	1.313	18.173	14.945	0.750	0.783
	S. D.	33.1	17.6	0.062	0.053	2.03	0.81	2.42	4.11	96.0	77.5	0.119	0.037	0.100	0.082	1.797	1.073	0.096	0.103
	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 Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 7 Organ Weight - Summary

Study No. 8L657

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides	
		g		mg		g		g	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
2TB 0	Mean	2.735	3.122	47.45	50.60	3.048	3.212	0.803	1.118
	S. D.	0.308	0.271	6.67	8.59	0.293	0.180	0.050	0.071
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
2TB 4	Mean	2.760		53.15		3.058		0.807	
	S. D.	0.352		8.21		0.220		0.040	
	n	6		6		6		6	
2TB 20	Mean	2.852		50.38		3.192		0.783	
	S. D.	0.220		5.83		0.247		0.085	
	n	6		6		6		6	
2TB 100	Mean	2.850	2.965	51.75	53.93	3.063	3.285	0.792	1.137
	S. D.	0.329	0.169	5.64	10.89	0.194	0.141	0.065	0.054
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
2TB 500	Mean	2.835	2.898	45.30	49.77	3.177	3.123	0.753	1.083
	S. D.	0.155	0.165	8.26	1.60	0.123	0.130	0.042	0.040
	n	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 7 Organ Weight - Summary

Study No. 8L657

Test Substance Dose (mg/kg)	Female																		
	Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen		
	g Week 5	g Week 7	g Week 5	g Week 7	mg Week 5	mg Week 7	mg Week 5	mg Week 7	mg Week 5	mg Week 7	g Week 5	g Week 7							
2TB	Mean	242.0	279.8	1.913	1.970	16.35	18.47	23.67	26.30	586.3	427.0	1.078	1.188	0.860	0.958	8.863	9.980	0.525	0.812
	0 S. D.	10.3	27.0	0.059	0.106	1.56	3.15	3.71	3.25	161.7	93.9	0.081	0.072	0.127	0.097	0.633	1.217	0.076	0.531
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB	Mean	257.8		1.882		18.13		23.35		464.8		1.078		0.892		9.450		0.543	
	4 S. D.	21.4		0.079		1.58		5.20		39.8		0.121		0.100		1.121		0.083	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	246.0		1.918		16.72		26.15		517.3		1.090		0.888		9.080		0.528	
	20 S. D.	24.1		0.064		2.48		3.24		65.9		0.094		0.040		1.176		0.055	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	243.0	264.5	1.907	1.937	17.13	18.92	24.98	26.13	534.7	481.3	1.083	1.145	0.838	0.898	9.062	8.830	0.502	0.623
	100 S. D.	22.7	17.2	0.059	0.094	2.77	2.45	3.67	2.91	95.7	100.3	0.099	0.075	0.073	0.066	0.818	0.835	0.065	0.108
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
2TB	Mean	231.7	268.7	1.943	1.930	16.37	20.27	25.03	24.50	423.0	449.2	1.097	1.135	0.813	0.943	9.993	9.658	0.548	0.605
	500 S. D.	9.2	31.4	0.074	0.026	0.85	1.66	3.97	4.26	59.6	55.9	0.072	0.077	0.072	0.056	0.726	1.347	0.057	0.080
	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 Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 7 Organ Weight - Summary

Study No. 8L657

Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Kidneys		Adrenals		Ovaries		Uterus	
	g		mg		mg		g	
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
2TB	Mean	1.648	1.822	64.10	62.93	86.03	94.00	0.662
0	S. D.	0.092	0.131	8.21	8.35	8.66	13.50	0.244
	n	6	6	6	6	6	6	6
2TB	Mean	1.733		66.93		90.02		0.550
4	S. D.	0.062		9.72		11.12		0.299
	n	6		6		6		6
2TB	Mean	1.698		63.77		88.68		0.393
20	S. D.	0.121		6.33		23.24		0.067
	n	6		6		6		6
2TB	Mean	1.722	1.768	59.32	66.10	85.88	82.98	0.480
100	S. D.	0.173	0.087	7.86	6.61	5.81	6.36	0.222
	n	6	6	6	6	6	6	6
2TB	Mean	1.738	1.867	54.83	65.40	81.20	97.25	0.580
500	S. D.	0.099	0.117	5.97	10.75	8.98	13.88	0.198
	n	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L657

Male																			
Test Substance Dose (mg/kg)	Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen		
					$\times 10^{-3}$ %		$\times 10^{-3}$ %		$\times 10^{-3}$ %										
	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	
2TB	Mean	395.2	444.0	0.533	0.480	4.10	3.55	8.72	7.60	142.20	114.25	0.365	0.332	0.328	0.327	4.103	3.660	0.205	0.193
	S. D.	39.1	32.1	0.044	0.023	0.45	0.21	1.98	1.18	23.38	24.82	0.026	0.016	0.023	0.031	0.349	0.139	0.015	0.016
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB	Mean	397.7		0.517		3.98		7.97		151.78		0.375		0.330		4.058		0.210	
	S. D.	30.8		0.037		0.32		1.47		22.87		0.020		0.020		0.278		0.011	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	393.7		0.537		4.12		7.82		154.67		0.373		0.345		4.100		0.215	
	S. D.	23.5		0.031		0.39		0.93		21.33		0.023		0.010		0.227		0.033	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	386.2	437.7	0.538	0.493	3.78	3.73	8.50	8.47	161.42	117.90	0.382	0.343	0.360	0.328	4.280	3.628	0.187	0.208
	S. D.	22.8	22.1	0.039	0.024	0.21	0.38	1.68	0.96	12.13	25.85	0.013	0.015	0.022	0.031	0.365	0.118	0.023	0.020
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2TB	Mean	373.0	425.2	0.550	0.495	3.88	3.78	7.83	7.35	145.07	124.77	0.380	0.337	0.362	0.310	4.870**	3.512	0.202	0.183
	S. D.	33.1	17.6	0.039	0.022	0.44	0.31	1.14	1.18	16.57	20.02	0.014	0.015	0.044	0.018	0.172	0.156	0.028	0.026
	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 Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L657

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides	
	% Week 5		x10 ⁻³ % Week 5		% Week 5		% Week 5	
2TB	Mean	0.692	0.705	12.03	11.38	0.777	0.725	0.207
	S. D.	0.035	0.052	1.27	1.63	0.109	0.055	0.031
	n	6	6	6	6	6	6	6
2TB	Mean	0.692		13.40		0.773		0.203
	S. D.	0.043		2.26		0.092		0.020
	n	6		6		6		6
2TB	Mean	0.725		12.80		0.810		0.198
	S. D.	0.062		1.24		0.026		0.013
	n	6		6		6		6
2TB	Mean	0.740	0.678	13.43	12.33	0.793	0.753	0.207
	S. D.	0.064	0.024	1.80	2.52	0.044	0.059	0.023
	n	6	6	6	6	6	6	6
2TB	Mean	0.765	0.682	12.13	11.72	0.858	0.735	0.203
	S. D.	0.071	0.034	1.84	0.35	0.085	0.052	0.027
	n	6	6	6	6	6	6	6

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L657

Test Substance Dose (mg/kg)	Final Body Weight g	Female																	
		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen			
		Week 5	Week 7	% Week 5	% Week 7	x10 ⁻³ % Week 5	x10 ⁻³ % Week 7	x10 ⁻³ % Week 5	x10 ⁻³ % Week 7	% Week 5	% Week 7								
2TB	Mean	242.0	279.8	0.790	0.707	6.75	6.65	9.77	9.48	240.97	153.03	0.443	0.427	0.357	0.345	3.663	3.572	0.218	0.295
	S. D.	10.3	27.0	0.032	0.042	0.72	1.27	1.32	1.57	60.69	30.49	0.025	0.025	0.048	0.048	0.217	0.361	0.026	0.209
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
2TB	Mean	257.8		0.733		7.05		9.03		180.73*		0.418		0.347		3.660		0.212	
	S. D.	21.4		0.059		0.77		1.72		15.00		0.019		0.026		0.204		0.019	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	246.0		0.787		6.82		10.63		211.80		0.443		0.362		3.683		0.215	
	S. D.	24.1		0.089		0.86		0.55		32.15		0.019		0.025		0.165		0.023	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2TB	Mean	243.0	264.5	0.790	0.735	7.08	7.20	10.30	9.85	221.07	181.80	0.445	0.433	0.347	0.340	3.737	3.337	0.208	0.235
	S. D.	22.7	17.2	0.078	0.060	1.06	1.14	1.20	0.80	40.03	35.74	0.018	0.036	0.023	0.017	0.227	0.224	0.024	0.033
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
2TB	Mean	231.7	268.7	0.840	0.728	7.07	7.68	10.83	9.22	182.67*	168.22	0.472	0.427	0.355	0.357	4.315**	3.588	0.238	0.225
	S. D.	9.2	31.4	0.042	0.081	0.61	1.39	1.82	1.88	25.18	22.00	0.021	0.037	0.027	0.056	0.304	0.103	0.029	0.015
	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.

Study No. 8L657

Female

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats

Study No. 8L657

Table 9 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Week 5)

Organ Findings	Sex	:	Male			
	Test Substance	:	2TB	2TB	2TB	2TB
	Dose (mg/kg)	:	0	4	20	100
	Number of Animals	:	6	6	6	6
	Number of Animals Examined	:	<6>	<6>	<6>	<6>
Thymus						
Thymic remnant in neck			0	1	0	0
Kidney						
Cyst			1	0	1	1
Thyroid						
Small			0	0	0	1

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats

Study No. 8L657

Table 9 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Week 5)

Organ Findings	Sex	:	Female		
	Test Substance	:	2TB	2TB	2TB
	Dose (mg/kg)	:	0	4	20
	Number of Animals	:	6	6	6
	Number of Animals Examined :		<6>	<6>	<6>
Lung					
Brown patch			0	0	0
Interlobar adhesion			1	0	0
Kidney					
Cyst			2	0	0
Uterus					
Distention			3	2	0
				1	1
				2	2

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table 10 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L657

Organ Findings	Sex	:	Male			Female		
	Test Substance	:	2TB	2TB	2TB	2TB	2TB	2TB
	Dose (mg/kg)	:	0	100	500	0	100	500
	Number of Animals	:	6	6	6	6	6	6
	Number of Animals Examined	:	<6>	<6>	<6>	<6>	<6>	<6>
Spleen Enlargement			0	0	0	1	0	0
Lung Brown patch			1	0	0	0	0	0
Kidney Dilatation, pelvis			0	0	0	1	0	0
Uterus Distention						1	0	1

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table II Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L657

Organ Findings	Sex	Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	2TB 0 6	2TB 4 6	Male		
					2TB 20 6	2TB 100 6	2TB 500 6
Heart			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>
Inflammatory cell infiltration, focal			1 2 2 0 3 0				2 0 0
Thymus			< 6>	< 1>	< 0>	< 0>	< 6>
Spleen			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>
Increase in hematopoietic cell, erythrocytic			1 1 2 0 3 0				0 0 0
Liver			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>
Microgranuloma			1 1 2 0 3 0				0 0 0
Necrosis, focal			1 0 2 0 3 0				1 0 0
Kidney			< 6>	< 0>	< 1>	< 1>	< 6>
Basophilic tubule			1 2 2 0 3 0		1 0 0 0 0 0		2 0 0
Cyst			1 3 2 0 3 0		1 1 0 0 0 0		1 0 0
Fibrosis, focal			1 0 2 0 3 0		1 0 0 0 0 0		0 0 0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats

Study No. 8L657

Table II Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Organ Findings	Sex	:	2TB	2TB	Male	
	Test Substance	:	0	4	2TB	2TB
	Dose (mg/kg)	:	6	6	20	100
	Number of Animals	:	6	6	6	6
Kidney			< 6>	< 0>	< 1>	< 1>
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal		1	5		1	1
		2	0		0	0
		3	0		0	0
Mineralization, papilla		1	1		0	0
		2	0		0	0
		3	0		0	0
Testis			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Epididymis			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal		1	1			1
		2	0			0
		3	0			0
Seminal vesicle			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Thyroid			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Adrenal			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Brain			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Spinal cord			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Sciatic nerve			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Muscle (femoral)			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>

◇ , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats
 Table II Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L657

Organ Findings	Sex	:				
	Test Substance	:	2TB	2TB	Female	
	Dose (mg/kg)	:	0	4	2TB	2TB
	Number of Animals	:	6	6	6	6
Heart			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Thymus			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Spleen			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Lung			< 1>	< 0>	< 0>	< 1>
Foreign body granuloma		1	1			0
		2	0			0
		3	0			0
Inflammatory cell infiltration, focal		1	0			1
		2	0			0
		3	0			0
Liver			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Fatty change, hepatocyte, periportal		1	1			1
		2	0			0
		3	0			0
Microgranuloma		1	1			1
		2	0			0
		3	0			0
Kidney			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Basophilic tubule		1	2			3
		2	0			0
		3	0			0
Cyst		1	2			1
		2	0			0
		3	0			0
Mineralization, papilla		1	0			1
		2	0			0
		3	0			0

◇ , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of ZTB in Rats

Study No. 8L657

Table II Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Organ Findings	Sex	:	Female		
	Test Substance	:	2TB	2TB	2TB
	Dose (mg/kg)	:	0	4	20
	Number of Animals	:	6	6	6
Ovary			< 6>	< 0>	< 0>
Uterus			< 3>	< 2>	< 0>
Dilatation, lumen		1	3	2	0
		2	0	0	0
		3	0	0	0
Adrenal			< 6>	< 0>	< 0>
Brain			< 6>	< 0>	< 0>
Spinal cord			< 6>	< 0>	< 0>
Sciatic nerve			< 6>	< 0>	< 0>
Muscle (femoral)			< 6>	< 0>	< 0>

◇ , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Toxicity Study of 2TB in Rats

Table 12 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L657

Organ Findings	Sex	:	Male			Female		
	Test Substance	:	2TB	2TB	2TB	2TB	2TB	2TB
	Dose (mg/kg)	:	0	100	500	0	100	500
	Number of Animals	:	6	6	6	6	6	6
Spleen Congestion			< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>
	1		1			1		
	2		0			0		
	3		0			0		
Lung Inflammatory cell infiltration, focal			< 1>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
	1		1					
	2		0					
	3		0					
Kidney Dilatation, pelvis			< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>
	1		1			1		
	2		0			0		
	3		0			0		
Uterus Dilatation, lumen			1			< 1>	< 0>	< 1>
	1		1			1		1
	2		0			0		0
	3		0			0		0

◇ , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

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