

厚生省生活衛生局 殿

最終報告書

2-クロロ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 : 8L658)

2000年7月12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	17
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 ······ 22

図および群別表

要 約

2-クロロフェノールを 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。

一般状態において、振戦、自発運動の低下、歩行異常、腹臥位あるいは側臥位が 1000 mg/kg 群の雌雄、流涎が 200 および 1000 mg/kg 群の雌雄に認められた。これらの変化は投与後にのみ起こる一過性の変化であり、回復期間中にはみられなかった。

血液化学的検査において、投与期間終了時に無機リンの低値が 1000 mg/kg 群の雄、トリグリセライドの高値が 1000 mg/kg 群の雌に認められた。これらの変化は回復期間終了時にはみられなかった。

器官重量において、投与期間終了時に肝臓絶対・相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌に認められた。回復期間終了時にも、肝臓絶対・相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌にみられたが、その程度は投与期間終了時に比べ軽減した。

剖検において、投与期間終了時に、肝臓の褐色化が 1000 mg/kg 群の雌雄で認められた。本変化は、回復期間終了時にはみられなかった。

病理組織学的検査において、小葉中心性の肝細胞肥大が 1000 mg/kg 群の雌雄で認められた。本変化は、回復期間終了時にはみられなかった。

体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、尿検査の結果には、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 200 および 1000 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 200 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-クロロフェノールの無影響量 (NOEL) は、雌雄いずれも 40 mg/kg と判断した。

緒 言

2-クロロフェノールは、染料中間体、農薬原料である¹⁾。本被験物質は刺激作用があり、皮膚からの吸収も大きく、皮膚に付着すると灼熱感を与える²⁾。

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

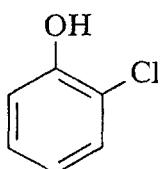
1. 被験物質

から提供された 2-クロロフェノール(略称 : 2CP, CAS No. 95-57-8, ロット番号 純度 99.49%)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 174.9°C, 融点 9°C, 蒸気圧(25°C) 360Pa, 光, 空気中で着色するが, 密閉容器内では常温, 常圧で安定, 水での溶解度 2.71%, アセトン, DMSO に易溶, 白色～淡褐色の液体である。被験物質は室温・密栓条件下で保存した。

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 : 2-chlorophenol

構造式 :



分子量 : 128.56

不純物 :	フェノール	0.18%
	2,4-ジクロロフェノール	0.32%

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 10 日に Crl:CD(SD) IGS ラット (SPF) 雌雄各 50 匹を入手した。

動物入荷後, 9 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 153～174 g, 雌が 126～149 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 $55 \pm 15\%$ (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 $19\sim25^{\circ}\text{C}$ 、 $35\sim75\%$ であり、実測値はそれぞれ $22\sim26^{\circ}\text{C}$ 、 $38\sim63\%$ であった。温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つたことから、試験系への影響はなかつたと考えられる。

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)、群分け以後はケージあたり 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、 $5 \mu\text{m}$ 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。

急性毒性試験の予備試験として被験物質を 0, 250, 500 および 1000 mg/kg の用量で単回経口投与 (絶食下) した結果、死亡例は認められなかつたが、投与日に自発運動の低下および歩行異常が全被験物質投与群で、間代性痙攣が 1000 および 500 mg/kg 群で認められた。次に 0, 100, 200 および 500 mg/kg の用量を 14 日間反復経口投与し

た結果、いずれの群にも被験物質投与に起因すると考えられる明らかな毒性変化は認められなかった。これらの予備試験の結果から、本試験の高用量は化審法ガイドラインの上限である 1000 mg/kg 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（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、200 および 1000 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)
8 mg/kg 群	0.8	6 (10201-10206)	6 (50201-50206)	-	-
40 mg/kg 群	4	6 (10301-10306)	6 (50301-50306)	-	-
200 mg/kg 群	20	6 (10401-10406)	6 (50401-50406)	6 (10407-10412)	6 (50407-50412)
1000 mg/kg 群	100	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-6200S, (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-グリセミル・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 26 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 (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。200 mg/kg 群の雄 1 例 (10405) の下垂体重量は解剖時の破損により低値であったため、測定データを除外した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巣、卵巣、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、脾臓、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

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。さらに、対照群と 1000 mg/kg 群の雌雄各 2 例 (10101, 10102, 50101, 50102, 10503, 10504, 50501, 50505) の脳および脊髄について、クリューバー・バレラ染色標本を作製し、鏡検した。検査の結果、被験物質投与に起因すると思われる変化が 1000 mg/kg 群の雌雄で肝臓に認められたため、投与期間終了時解剖動物の 8, 40 および 200 mg/kg 群と回復期間終了時解剖動物の全群の雌雄の肝臓について検査した。

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、坐骨神経および大腿筋の検査は、一般状態観察で振戦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 の検定を行った。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った。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った。

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)

1000 mg/kg 群では第 1 日に自発運動の低下と歩行異常がみられた。歩行異常は雄 4 例に第 1 日のみ、雌 7 例に第 1 日から 10 日にかけてみられた。自発運動の低下は雄 8 例、雌 6 例に散発的に認められ、投与期間後半には腹臥位あるいは側臥位もみられた。また、流涎が雄 8 例、雌 10 例で第 9 日以降に、振戦が雄 4 例で第 15 日以降に、雌 5 例で第 12 日以降に散発的にみられた。これらはいずれも投与後の一過性の変化であり、自発運動の低下、腹臥位および側臥位は投与後 3 時間以内、歩行異常、流涎、振戦、側臥位は投与後 30 分以内に消失した。

200 mg/kg 群では流涎が雄 6 例で第 13 日以降、雌 1 例で第 12 日以降にみられたが、投与後 30 分以内に消失する一過性の変化であった。

8 および 40 mg/kg 群に異常はみられなかった。

2. 体 重 (Figure 1, Table 2)

いずれの被験物質投与群においても、対照群と同様に推移した。

3. 摂餌量 (Table 3)

いずれの被験物質投与群においても、対照群と同様に推移した。

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。

回復期間終了時に白血球百分率の分葉核好中球比の高値および单球比の低値が 1000 mg/kg 群の雄でみられたが、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)

投与期間終了時の検査で、無機リンの低値が 1000 mg/kg 群の雄で、トリグリセラーアイドの高値が 1000 mg/kg 群の雌で認められた。これらの変化はいずれも軽微であり、

また、回復期間終了時にはみられなかつた。

回復期間終了時にALPの高値が1000 mg/kg群の雄で、尿素窒素の低値が200 mg/kg群の雌でみられたが、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。

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)

投与期間終了時の検査で、肝臓絶対・相対重量の高値が1000 mg/kg群の雌で認められた。これらの変化は回復期間終了時にもみられたが、投与期間終了時に比べその程度は軽減していた。

回復期間終了時に下垂体絶対・相対重量の低値が200 mg/kg群の雄で、下垂体絶対重量の低値が1000 mg/kg群の雄で、脳絶対重量の低値が1000 mg/kg群の雄でみられた。しかし、いずれも軽微な変化であり、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。

8. 剖検所見 (Table 9, 10)

投与期間終了時の検査で肝臓の褐色化が1000 mg/kg群の雄6例、雌4例で、副腎の腫大が1000 mg/kg群の雌4例で認められた。本変化は回復期間終了時にはみられなかつた。

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に脾臓の結節、肺の褐色斑、肝臓の瘢痕、腎臓のう胞および腎盂拡張、子宮の膨満が散発的に認められた。しかし、これらの変化の発現に一定の傾向がみられないことから、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)

被験物質投与に起因すると思われる変化として、小葉中心性の肝細胞肥大が投与期間終了時剖検動物の1000 mg/kg群の雄全例と雌5例で認められた。回復期間終了

時解剖動物では、本変化が認められなかった。

投与期間終了時の剖検で副腎の腫大がみられた 1000 mg/kg 群の雌では、病理組織学的に対応する変化は認められなかった。また、一般状態観察で振戦が認められたため、脳、脊髄、坐骨神経および大腿筋の H.E 染色標本を作製、さらに、脳および脊髄については、クリューバー・バレラ染色標本を作製し鏡検したが、異常は認められなかった。

投与期間終了時および回復期間終了時解剖動物の被験物質投与群では、この他に心臓の心筋の変性／線維化巣、胸腺の出血巣および脾臓のリンパろ胞の増生、肺の出血巣および炎症性細胞浸潤巣、肝臓の髄外造血、肝細胞の門脈周囲性脂肪化、肝細胞の脂肪化巣、炎症性細胞浸潤巣、小肉芽腫および壞死巣、腎臓の好塩基性尿細管、のう胞、腎盂拡張、線維化巣、近位尿細管上皮の硝子滴の出現および間質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、被験物質投与とは無関係と判断した。

考察および結論

2CP 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。

一般状態において、投与期間中に振戦、自発運動の低下、歩行異常、腹臥位あるいは側臥位が 1000 mg/kg 群の雌雄、流涎が 200 および 1000 mg/kg 群の雌雄に認められた。これらの変化は投与後にのみ起こる一過性の変化であった。振戦は中枢神経系障害に起因するものと考えられるが、病理組織学的に脳、脊髄に異常はみられなかった。なお、ラットにクロロフェノールを投与した場合、振戦が起こることはすでに報告がされている³⁾。流涎については、被験物質の口腔粘膜刺激あるいは 1000 mg/kg 群で振戦がみられることから、中枢神経障害に起因する可能性が疑われるが、その原因は明らかではなかった。これらの変化は回復期間中にはみられなかった。

器官重量において、肝臓絶対・相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌で認められた。肝臓では、剖検で褐色化が、病理組織学的検査で小葉中心性の肝細胞肥大が 1000 mg/kg 群の雌雄で認められた。小葉中心性の肝細胞肥大は、薬物代謝酵素が誘導された場合にしばしば発現することが知られている⁴⁾。このことから、これらの肝臓の変化は、薬物代謝酵素が誘導されたことによる適応性変化である可能性が考えられる。回復期間終了時には、肝臓絶対・相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌にみられたが、その程度は投与期間終了時に比べ軽減し、剖検および病理組織学的検査でも肝臓に異常はみられなかつたことから、これらの変化は投与を中止することにより回復するものと考えられる。

血液化学的検査において、投与期間終了時に無機リンの低値が 1000 mg/kg 群の雄、トリグリセライドの高値が 1000 mg/kg 群の雌に認められた。しかし、いずれも軽微な変化であることや、その他の関連パラメータに異常がないことから、毒性学的には低い変化と考えられる。

剖検において、投与期間終了時に副腎の腫大が 1000 mg/kg 群の雌でみられた。しかし、副腎絶対・相対重量には有意な変動がなく、病理組織学的検査で対応する変化はみられないことから、被験物質投与に起因した変化ではないと判断した。

体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、尿検査の結果には、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 200 および 1000 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 200 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 2CP の無影響量 (NOEL)は、雌雄いずれも 40 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-クロロフェノール, “新化学インデックス 1994” 東京, 化学工業日報社, p.198.
- 2) 荒木峻, 沼田眞, 和田攻(編集), 1985, クロロフェノール, “環境科学事典” 東京, (株)東京化学同人, p.209.
- 3) 後藤稠, 池田正之, 原一郎(編集), 1983, クロルフェノール, “産業中毒便覧(増補版)” 東京, 医歯薬出版株, p.703-704.
- 4) Gopinath, C., Prentice, D. E. and Lewis, D. J. (1987) : The liver, “Atlas of experimental toxicological pathology” edited by Gopinath, C., Prentice, D. E. and Lewis, D. J., p. 43-60. MTP Press Limited, Lancaster.

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）	43

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

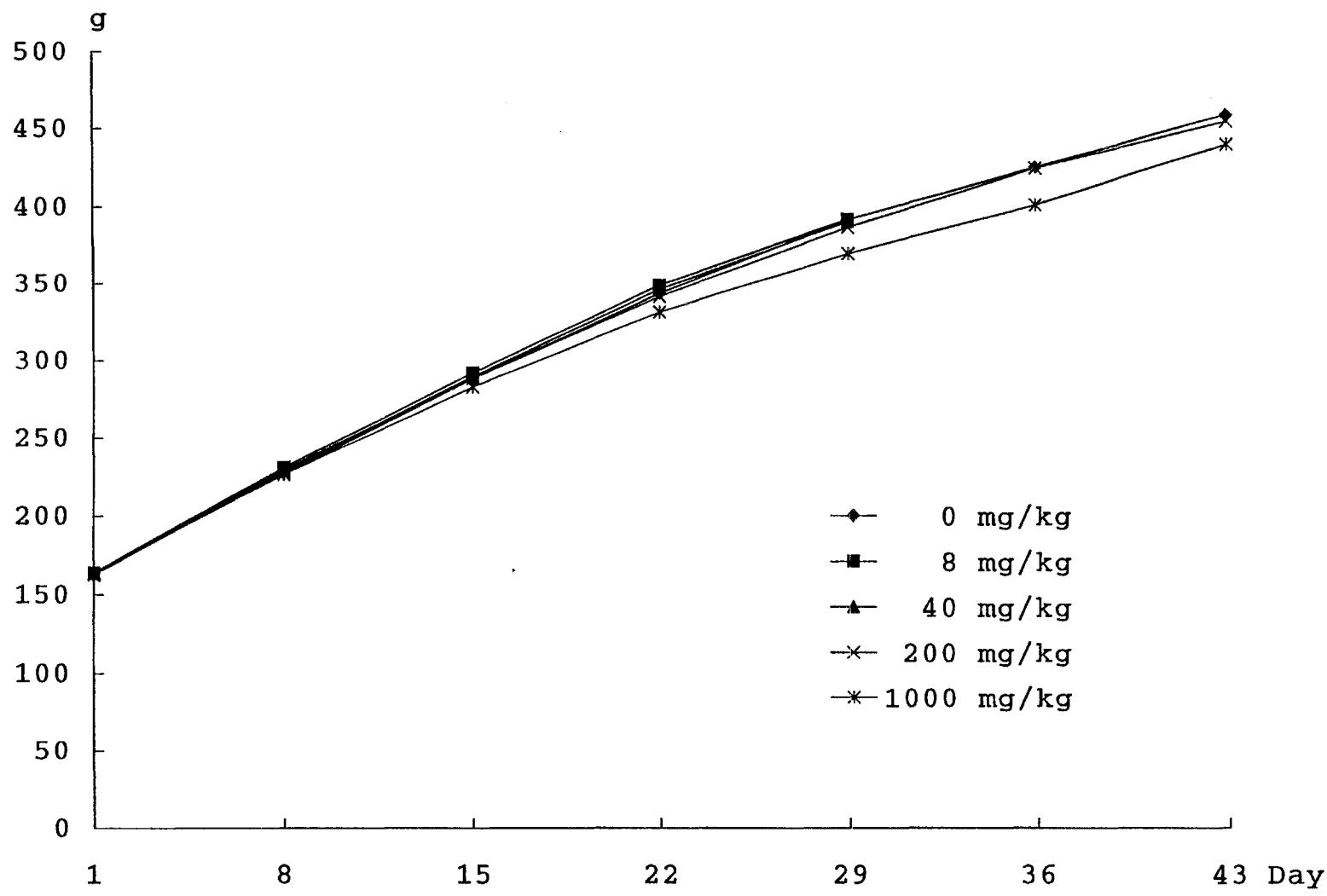


Figure 1 Body Weight (Male)

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

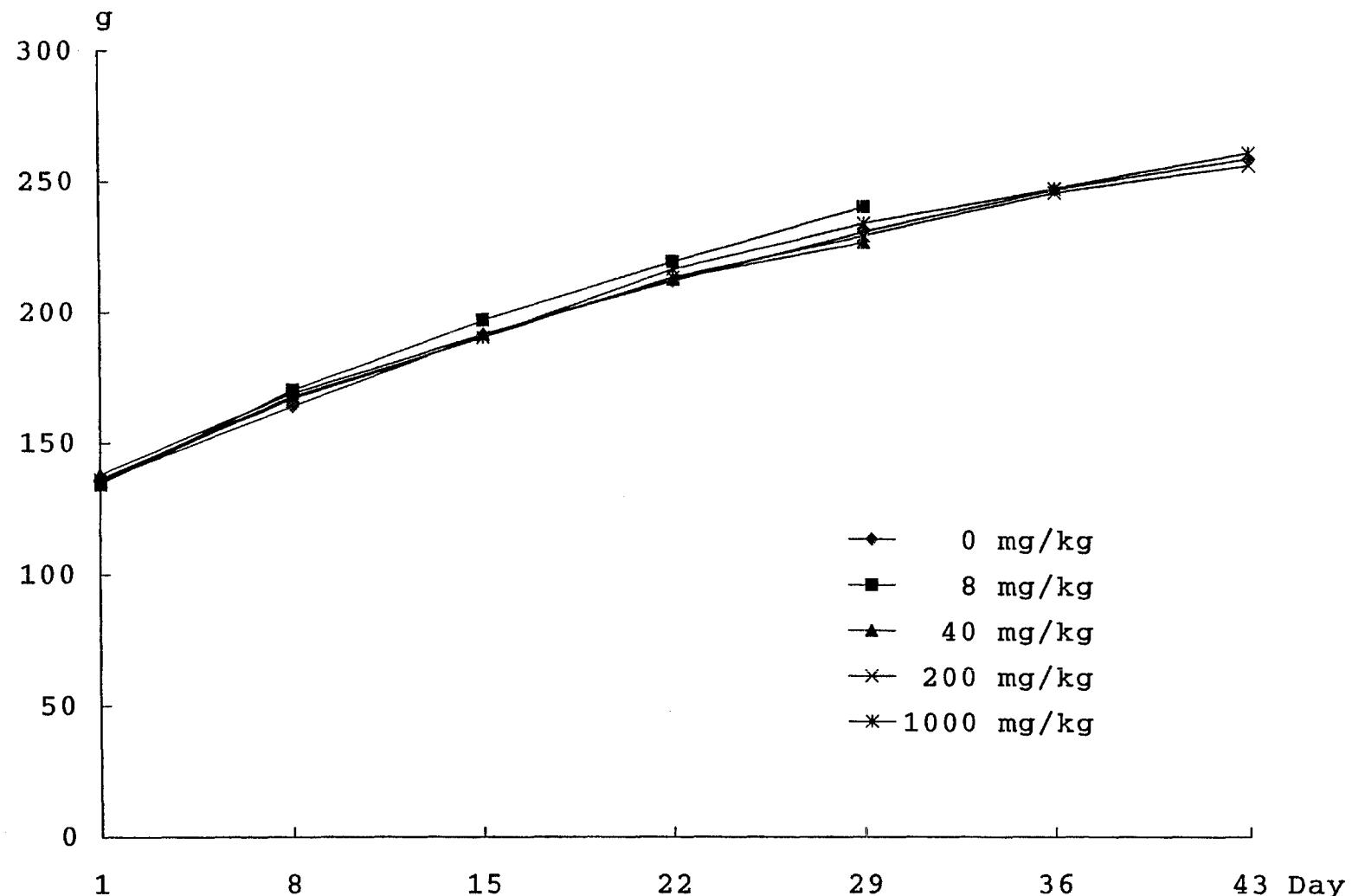


Figure 1 Body Weight (Female)

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

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10
2CP 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
2CP 8	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
2CP 40	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
2CP 200	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	1	0	2
2CP 1000	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No Abnormality		12	8	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	12	7	12
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Tremor	+	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	5	0	6
															0	6	0	4	0

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

Time 10, Before dose; Time 20, After dose

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

Study No. 8L658

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	Male		Dosing Period																						
			18 10	19 20	20 10	20 20	21 10	22 20	23 10	24 20	25 10	26 20	27 10	28 20	29 10	30 20	31 10	32 20	33 10	34 20	35 10	36 20	37 10	38 20	39 10	40 20	
2CP 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	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	6	6	6	
2CP 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	
	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	
2CP 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	
	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	
2CP 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	6	6	6	
	No Abnormality	12	10	12	11	12	10	12	11	12	10	12	10	12	9	12	9	12	10	12	11	12	9	12	6	6	6
	Salivation	1	0	2	0	1	0	2	0	1	0	2	0	3	0	3	0	2	0	1	0	3	0	0	0	0	
2CP 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	6	6	6	
	No Abnormality	12	6	12	7	12	6	12	5	12	5	12	7	12	7	12	5	12	5	12	6	12	6	6	6	6	
	Prone position	+	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	
	Decrease in locomotor activity	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
	Abnormal gait	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	
	Tremor	+	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	2	0	2	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
	Salivation	1	0	6	0	5	0	6	0	7	0	6	0	5	0	5	0	7	0	6	0	7	0	6	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 2CP in Rats
 Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L658

Male Dosing Period

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	41	42	43
2CP 0	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
2CP 8	Number of Animals				
	No Abnormality				
2CP 40	Number of Animals				
	No Abnormality				
2CP 200	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
	Salivation	1	0	0	0
2CP 1000	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
	Prone position	+	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0
	Abnormal gait	2	0	0	0
	Tremor	+	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0

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

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

Study No. 8L658

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	Female		Dosing Period																							
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20		
ZCP 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	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	12	12	12	
ZCP 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	
	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	
ZCP 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	
	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	
ZCP 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	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	11	12	12	
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
ZCP 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	12	12	
	No Abnormality		12	7	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3	12	8	12
	Prone position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	Lateral position	+	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
	Decrease in locomotor activity	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Abnormal gait	+	0	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Tremor	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	3	0	4	0	5	0	4	0	6
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	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 2CP in Rats

Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	Female		Dosing Period																						
			18 10	19 20	20 10	20 20	21 10	22 20	23 20	24 10	25 20	26 10	27 20	28 10	29 20	30 10	31 20	32 10	33 20	34 10	35 20	36 10	37 20	38 10	39 20	40 10	
2CP 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	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	6	6	6	
2CP 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	
	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	
2CP 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	
	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	
2CP 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	6	6	6	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	6	6	6
	Salivation		1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
2CP 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	6	6	6	6
	No Abnormality		12	5	12	4	12	7	12	4	12	5	12	7	12	5	12	7	12	5	12	6	12	6	6	6	6
	Prone position	+	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
	Lateral position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	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
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	+	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
	Tremor	+	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	7	0	8	0	5	0	8	0	6	0	5	0	7	0	4	0	5	0	7	0	6	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 2CP in Rats
 Table I Clinical Signs - Summary

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	Female			Dosing Period
			41	42	43	
2CP 0	Number of Animals		6	6	6	
	No Abnormality		6	6	6	
2CP 8	Number of Animals					
	No Abnormality					
2CP 40	Number of Animals					
	No Abnormality					
2CP 200	Number of Animals		6	6	6	
	No Abnormality		6	6	6	
	Salivation	1	0	0	0	
2CP 1000	Number of Animals		6	6	6	
	No Abnormality		6	6	6	
	Prone position	+	0	0	0	
	Lateral position	+	0	0	0	
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	
		2	0	0	0	
		3	0	0	0	
	Abnormal gait	+	0	0	0	
	Tremor	+	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 ZCP in Rats
 Table 2 Body Weight - Summary

Study No. 8L658
 Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male						
		1	8	15	22	29	36	43
ZCP 0	Mean	163.5	226.5	287.7	342.8	390.3	423.5	457.0
	S. D.	4.7	9.6	12.3	17.2	21.1	25.7	32.6
	n	12	12	12	12	12	6	6
ZCP 8	Mean	164.0	230.7	291.7	348.2	390.5		
	S. D.	6.0	10.6	16.5	21.5	26.2		
	n	6	6	6	6	6		
ZCP 40	Mean	163.5	229.0	289.2	345.5	389.0		
	S. D.	5.7	8.8	14.7	17.1	22.1		
	n	6	6	6	6	6		
ZCP 200	Mean	162.5	227.5	287.7	340.8	385.3	423.0	452.7
	S. D.	4.9	8.8	11.7	18.2	25.0	28.5	34.5
	n	12	12	12	12	12	6	6
ZCP 1000	Mean	163.4	226.2	282.5	330.8	368.3	399.5	438.3
	S. D.	5.0	9.5	17.1	23.0	25.3	35.4	33.2
	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 2CP in Rats
 Table 2 Body Weight - Summary

Study No. 8L658
 Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Female						
		1	8	15	22	29	36	43
2CP 0	Mean	135.4	164.1	191.4	211.5	230.3	246.3	258.0
	S. D.	6.2	5.6	11.5	13.2	14.6	23.4	22.7
	n	12	12	12	12	12	6	6
2CP 8	Mean	134.2	170.3	196.8	218.8	239.8		
	S. D.	6.2	7.6	8.1	10.8	9.4		
	n	6	6	6	6	6		
2CP 40	Mean	138.0	169.0	191.5	212.2	226.3		
	S. D.	6.8	10.9	12.0	14.8	14.7		
	n	6	6	6	6	6		
2CP 200	Mean	135.4	166.9	190.4	212.8	228.8	245.2	255.3
	S. D.	5.6	9.0	11.5	12.6	15.5	12.2	14.7
	n	12	12	12	12	12	6	6
2CP 1000	Mean	136.2	167.8	190.3	215.9	233.4	246.7	260.3
	S. D.	4.6	5.5	5.3	6.3	7.0	11.5	9.7
	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 ZCP in Rats
 Table 3 Food Consumption - Summary

Study No. 8L658
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male					
		8	15	22	26	36	43
ZCP 0	Mean	19.13	19.62	20.07	20.60	25.00	26.07
	S. D.	0.75	0.49	0.80	1.03	0.46	1.16
	n	6	6	6	6	3	3
ZCP 8	Mean	20.23	20.13	20.27	19.40		
	S. D.	0.81	1.08	1.21	1.28		
	n	3	3	3	3		
ZCP 40	Mean	19.83	19.97	20.03	19.67		
	S. D.	1.37	1.00	0.71	0.38		
	n	3	3	3	3		
ZCP 200	Mean	19.62	19.65	19.75	19.35	24.03	24.97
	S. D.	0.38	0.79	0.90	0.96	0.81	1.19
	n	6	6	6	6	3	3
ZCP 1000	Mean	19.55	19.58	19.70	19.13	25.23	26.97
	S. D.	1.16	1.57	1.73	1.55	1.89	1.52
	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 ZCP in Rats
 Table 3 Food Consumption - Summary

Study No. 8L658
 Unit : g/animal/day

		Female						
Test Substance	Day	8	15	22	26	36	43	
ZCP	0	Mean S. D. n	13.40 0.15 6	12.83 0.56 6	12.83 0.62 6	13.28 0.78 6	17.33 1.02 3	18.00 0.46 3
ZCP	8	Mean S. D. n	13.90 0.89 3	12.70 0.61 3	12.43 0.80 3	12.73 0.49 3		
ZCP	40	Mean S. D. n	13.37 1.17 3	12.47 1.00 3	11.90 0.62 3	12.33 1.07 3		
ZCP	200	Mean S. D. n	13.72 0.97 6	12.60 0.60 6	12.60 0.56 6	12.65 0.52 6	17.03 1.03 3	17.13 1.88 3
ZCP	1000	Mean S. D. n	13.92 0.35 6	12.85 0.48 6	13.23 1.51 6	13.82 0.48 6	18.30 0.56 3	18.63 1.64 3

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

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

Study No. 8L658

		Male																
Test Substance Dose (mg/kg)	RBC $\times 10^4 / \mu\text{l}$	Hb		Ht		MCV		MCH		MCHC		Reticulocyte Ratio %		PLT $\times 10^4 / \mu\text{l}$		PT		
		Week 5	Week 7	g/dl	%	fl	pg	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
2CP	Mean	729.0	802.7	14.87	15.30	43.07	43.00	59.07	53.63	20.42	19.07	34.52	35.60	33.32	24.32	94.70	88.95	
	S. D.	25.5	30.6	0.73	0.15	2.02	0.82	2.44	1.86	0.86	0.69	0.48	0.55	4.39	1.98	9.67	10.08	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2CP	Mean	720.5		14.77		42.40		58.90		20.52		34.83		36.08		92.37		13.60
	S. D.	38.7		0.70		2.32		2.60		1.09		0.75		5.56		8.10		0.45
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6
2CP	Mean	742.7		14.88		43.05		58.03		20.08		34.58		32.62		94.13		13.43
	S. D.	39.8		0.31		1.40		1.78		0.85		0.66		4.24		6.94		0.25
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6
2CP	Mean	717.3	785.0	14.62	15.37	42.08	42.77	58.65	54.47	20.38	19.58	34.73	35.95	31.40	24.72	92.08	90.53	
	S. D.	30.5	29.3	0.72	0.67	1.81	1.97	1.36	1.87	0.57	0.48	0.54	0.56	2.01	4.28	10.84	6.70	0.23
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2CP	Mean	706.5	768.3	14.32	15.10	41.47	42.70	58.83	55.58	20.32	19.68	34.50	35.40	32.85	27.00	82.07	89.82	13.82
	S. D.	44.8	36.2	0.62	0.47	1.50	2.19	2.76	1.97	0.83	0.56	0.38	0.85	3.90	2.91	12.03	5.03	0.34
	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 ZCP in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L658

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
		Week 5	Week 7
	sec		
ZCP	Mean	15.48	16.87
0	S. D.	1.52	1.10
	n	6	6
ZCP	Mean	14.70	
8	S. D.	0.95	
	n	6	
ZCP	Mean	15.37	
40	S. D.	1.71	
	n	6	
ZCP	Mean	14.90	15.80
200	S. D.	1.04	1.58
	n	6	6
ZCP	Mean	14.95	16.17
1000	S. D.	1.91	0.68
	n	6	6

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

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

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)	Male														
	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	
2CP	Mean	112.95	127.07	86.2	85.5	7.5	6.2	0.5	0.3	0.7	1.2	0.0	0.0	5.2	6.8
	0 S. D.	21.47	42.94	3.7	5.4	2.4	2.8	0.5	0.5	0.8	1.0	0.0	0.0	1.7	2.9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
2CP	Mean	113.55		85.3		8.2		0.5		0.7		0.0		5.3	
	8 S. D.	19.92		5.4		3.3		0.8		0.8		0.0		2.0	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
2CP	Mean	107.07		86.8		6.8		0.2		1.0		0.0		5.2	
	40 S. D.	19.09		7.6		5.0		0.4		0.6		0.0		2.7	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
2CP	Mean	91.18	121.20	84.7	81.7	9.5	8.5	0.8	0.3	0.8	0.8	0.0	0.0	4.2	8.7
	200 S. D.	17.50	18.03	6.5	2.4	5.3	2.6	0.8	0.5	1.0	1.0	0.0	0.0	2.3	1.9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
2CP	Mean	102.58	114.35	83.0	85.0	10.2	10.0*	0.7	0.7	0.8	1.2	0.0	0.0	5.3	3.2*
	1000 S. D.	17.72	19.17	3.3	2.1	3.2	1.4	0.8	0.5	1.0	1.5	0.0	0.0	2.4	1.9
	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 Toxicity Study of 2CP in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)		Female																		
		RBC $\times 10^4 / \mu\text{l}$		Hb g/dl		Ht %		MCV		MCH		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			
2CP	0	Mean	722.8	785.0	14.45	15.25	40.52	42.63	56.07	54.37	19.98	19.45	35.67	35.78	24.42	23.82	82.60	83.42	14.88	14.90
		S. D.	9.8	50.4	0.30	0.68	1.02	1.98	1.65	1.73	0.45	0.62	0.43	0.56	2.64	2.07	10.00	8.66	0.61	0.40
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2CP	8	Mean	728.5		14.62		41.15		56.53		20.08		35.52		23.88		86.63		14.55	
		S. D.	24.7		0.45		1.00		1.80		0.52		0.79		3.16		5.65		0.23	
		n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2CP	40	Mean	738.3		14.40		40.77		55.25		19.52		35.32		23.22		85.10		14.47	
		S. D.	35.1		0.39		1.20		1.65		0.74		0.47		3.26		7.28		0.64	
		n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2CP	200	Mean	733.5	750.0	14.70	14.65	41.45	40.58	56.52	54.10	20.05	19.55	35.45	36.12	26.12	22.12	92.95	84.23	14.28	14.73
		S. D.	19.5	22.3	0.41	0.47	1.24	1.67	1.24	1.74	0.39	0.52	0.15	0.46	4.23	4.77	9.05	4.25	0.41	0.37
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
2CP	1000	Mean	726.2	742.8	14.80	14.73	41.57	41.05	57.23	55.23	20.37	19.83	35.65	35.90	26.63	23.73	82.62	84.88	14.28	14.90
		S. D.	20.0	14.4	0.35	0.59	1.57	1.67	1.40	1.63	0.23	0.55	0.76	0.34	3.55	3.76	5.15	5.92	0.45	0.46
		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 2CP in Rats
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L658

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
		Week 5	Week 7
2CP 0	Mean	14.18	13.83
	S. D.	0.69	1.36
	n	6	6
2CP 8	Mean	13.38	
	S. D.	1.55	
	n	6	
2CP 40	Mean	13.57	
	S. D.	1.05	
	n	6	
2CP 200	Mean	13.37	13.62
	S. D.	1.04	1.89
	n	6	6
2CP 1000	Mean	13.03	13.32
	S. D.	0.95	1.10
	n	6	6

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)	Female														
	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	
ZCP 0	Mean	77.83	78.77	86.5	84.3	8.0	9.2	0.2	0.2	0.8	0.3	0.0	0.0	4.5	6.0
	S. D.	13.79	17.12	3.1	4.0	2.3	2.9	0.4	0.4	1.2	0.5	0.0	0.0	2.4	2.1
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ZCP 8	Mean	89.25		85.8		6.7		0.2		0.8		0.0		6.5	
	S. D.	22.38		6.5		4.5		0.4		0.8		0.0		2.9	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
ZCP 40	Mean	79.55		87.3		7.0		0.3		1.7		0.0		3.7	
	S. D.	8.11		5.0		3.7		0.5		1.5		0.0		1.8	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
ZCP 200	Mean	78.67	82.48	86.5	83.2	8.5	10.5	0.2	0.0	0.7	1.0	0.0	0.0	4.2	5.3
	S. D.	16.40	35.40	3.8	7.0	4.2	3.4	0.4	0.0	0.8	1.1	0.0	0.0	2.4	3.5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ZCP 1000	Mean	83.37	85.92	88.0	84.7	7.0	8.2	0.3	0.2	1.0	1.0	0.0	0.0	3.7	6.0
	S. D.	21.09	15.99	2.4	3.6	2.5	4.0	0.5	0.4	1.1	0.6	0.0	0.0	2.1	2.2
	n	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 2CP in Rats
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)	Male																		
	ASAT (GOT) U/l		ALAT (GPT) U/l		γGT 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			
2CP	Mean	80.3	81.2	37.0	32.0	0.0	0.0	1036.5	628.5	0.00	0.00	13.50	17.88	0.48	0.42	150.0	144.7	65.3	69.7
	0 S. D.	13.3	5.9	4.1	3.4	0.0	0.0	150.4	76.0	0.00	0.00	1.54	1.39	0.04	0.04	5.1	13.2	7.0	10.6
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2CP	Mean	91.0		38.2		0.0		1104.8		0.00		13.32		0.52		151.8		63.8	
	8 S. D.	12.9		4.9		0.0		316.4		0.00		1.33		0.04		11.8		1.7	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2CP	Mean	77.2		38.3		0.0		806.3		0.00		13.07		0.48		154.8		65.8	
	40 S. D.	5.3		7.7		0.0		199.9		0.00		1.05		0.04		12.2		14.3	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2CP	Mean	69.8	85.8	39.5	33.5	0.0	0.0	1018.5	694.3	0.00	0.00	13.07	17.22	0.47	0.45	155.5	146.3	60.7	62.5
	200 S. D.	8.7	12.0	3.9	4.3	0.0	0.0	158.3	87.4	0.00	0.00	1.39	1.68	0.05	0.05	12.8	12.9	9.5	11.1
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2CP	Mean	79.5	84.7	41.3	32.7	0.0	0.0	1100.8	860.8**	0.00	0.00	12.93	18.30	0.47	0.43	149.2	147.3	61.0	72.7
	1000 S. D.	10.4	8.1	6.4	2.7	0.0	0.0	326.5	177.8	0.00	0.00	1.57	1.84	0.05	0.05	8.4	9.6	8.5	13.9
	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 ZCP in Rats
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L658

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	
ZCP	Mean	81.5	105.0	6.70	7.08	3.45	3.33	1.063	0.890	9.75	10.02	9.33	8.13	144.2	144.3	4.38	4.42	100.5	99.2
	0 S. D.	42.9	28.8	0.24	0.19	0.08	0.08	0.076	0.028	0.23	0.35	0.50	0.33	0.8	0.8	0.20	0.15	1.0	1.2
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ZCP	Mean	78.5		6.57		3.42		1.085		9.82		9.07		144.0		4.38		100.2	
	8 S. D.	37.4		0.20		0.08		0.054		0.15		0.41		0.9		0.25		1.6	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP	Mean	65.8		6.48		3.40		1.105		9.70		9.20		143.3		4.43		99.8	
	40 S. D.	12.9		0.21		0.06		0.081		0.37		0.35		0.8		0.05		0.8	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP	Mean	77.5	93.7	6.50	6.90	3.37	3.32	1.075	0.928	9.77	9.93	8.63	8.32	144.2	144.2	4.35	4.58	101.2	99.8
	200 S. D.	21.2	36.4	0.26	0.22	0.16	0.04	0.061	0.054	0.28	0.25	0.71	0.31	0.8	0.8	0.05	0.13	1.6	1.2
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
ZCP	Mean	109.0	137.7	6.42	6.82	3.28	3.32	1.048	0.952	9.45	9.90	8.38*	8.65	144.7	144.2	4.10	4.48	100.5	99.7
	1000 S. D.	36.9	60.3	0.16	0.30	0.08	0.08	0.042	0.083	0.29	0.25	0.44	0.48	0.8	0.4	0.14	0.12	0.5	1.4
	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 2CP in Rats
 Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)	Female																		
	ASAT (GOT) U/I		ALAT (GPT) U/I		γ GT U/I		ALP U/I		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	
2CP	Mean	75.0	72.8	29.3	27.5	0.0	0.2	632.0	435.5	0.00	0.00	14.20	19.48	0.50	0.50	145.8	157.7	66.7	78.8
0	S. D.	11.4	11.1	7.8	3.7	0.0	0.4	152.0	88.9	0.00	0.00	3.20	2.81	0.06	0.06	12.3	17.3	6.0	6.8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
2CP	Mean	71.5		31.8		0.0		584.8		0.00		14.10		0.50		154.3		61.2	
8	S. D.	11.3		3.4		0.0		74.8		0.00		3.14		0.00		13.1		6.6	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2CP	Mean	71.2		25.8		0.0		529.7		0.00		13.77		0.50		145.0		66.0	
40	S. D.	4.7		3.1		0.0		82.4		0.00		1.39		0.00		16.0		12.5	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
2CP	Mean	76.3	69.8	21.7	26.3	0.0	0.0	466.7	420.8	0.00	0.00	13.30	15.90†	0.48	0.47	149.3	168.7	61.5	78.8
200	S. D.	12.1	13.0	2.7	2.7	0.0	0.0	112.6	109.6	0.00	0.00	1.46	1.57	0.04	0.05	9.5	20.1	6.0	11.4
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
2CP	Mean	69.8	70.3	26.7	24.5	0.0	0.0	563.0	380.8	0.00	0.00	12.18	17.68	0.50	0.48	141.2	160.0	66.3	75.0
1000	S. D.	5.4	4.6	7.2	4.3	0.0	0.0	138.8	84.4	0.00	0.00	0.74	1.06	0.00	0.04	5.4	8.5	6.5	10.7
	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 Toxicity Study of ZCP in Rats
 Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)	Female																		
	Triglyceride		Total Protein		Albumin		A/G Ratio		Calcium		Inorganic Phosphorus		Na		K				
	mg/dl	g/dl	g/dl	g/dl	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	mg/dl	mg/dl	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l			
ZCP	Mean	11.0	22.7	6.50	7.08	3.45	3.52	1.135	0.987	9.43	9.78	8.18	7.50	143.0	142.5	4.00	4.02	102.0	100.3
	S. D.	2.5	6.1	0.23	0.23	0.10	0.13	0.048	0.059	0.34	0.30	0.46	0.86	1.3	1.4	0.18	0.24	2.2	1.5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP	Mean	14.2		6.42		3.43		1.152		9.38		8.35		142.8		4.10		102.2	
	S. D.	1.9		0.18		0.10		0.056		0.12		0.47		1.5		0.24		1.2	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP	Mean	14.3		6.45		3.42		1.128		9.43		8.55		142.8		4.17		101.2	
	S. D.	7.3		0.23		0.08		0.064		0.28		0.79		0.8		0.10		1.7	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP	Mean	15.7	38.2	6.68	7.03	3.58	3.47	1.157	0.972	9.60	9.87	8.35	7.72	143.5	142.8	4.13	4.23	101.5	100.8
	S. D.	4.0	12.4	0.18	0.20	0.08	0.10	0.019	0.031	0.26	0.35	0.53	0.42	0.5	0.8	0.18	0.43	1.8	1.2
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP	Mean	26.7**	54.5	6.68	7.15	3.58	3.53	1.157	0.978	9.73	9.83	8.47	7.47	143.0	143.0	4.10	4.02	101.2	100.2
	S. D.	11.8	47.4	0.17	0.32	0.15	0.18	0.067	0.050	0.27	0.23	0.44	0.50	0.9	0.9	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	6

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)	Male																													
	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+						
	Week 4		Week 4		Week 4		Week 4		Week 4		Week 4		Week 4		Week 4		Week 4		Week 4		Week 4		Week 4							
2CP 0	n	0	0	0	0	0	1	5	0	0	0	3	3	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	
2CP 8	n	0	0	0	0	0	2	4	0	0	0	1	5	0	6	0	0	0	0	0	3	3	0	0	5	1	0	0	6	
2CP 40	n	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	1	5	0	6	0	0	0	0	0	3	2	1	0	5	1	0	0	6	
2CP 200	n	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	3	3	0	6	0	0	0	0	0	4	1	1	0	6	0	0	0	0	
2CP 1000	n	0	0	0	0	0	0	4	2	0	0	1	3	2	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0	5	1	0	0	6

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L658

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Urobilinogen					
	EU/dl					
	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8	
	Week 4					
ZCP 0	n	5	1	0	0	0
ZCP 8	n	3	3	0	0	0
ZCP 40	n	3	3	0	0	0
ZCP 200	n	4	2	0	0	0
ZCP 1000	n	6	0	0	0	0

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

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

Study No. 8L658

Female

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+					
	Week 4								Week 4				Week 4				Week 4				Week 4				Week 4									
2CP 0	n	0	0	0	0	0	0	2	4	0	3	1	2	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0
2CP 8	n	0	0	0	0	0	0	2	4	0	2	0	3	1	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0
2CP 40	n	0	0	0	0	0	0	2	4	0	2	1	3	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0
2CP 200	n	0	0	0	1	0	t	2	2	0	1	0	3	2	0	6	0	0	0	0	1	3	2	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	0
2CP 1000	n	0	0	0	0	0	1	2	3	0	2	0	3	1	0	6	0	0	0	0	2	3	1	0	0	5	1	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 2CP in Rats
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L658

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Urobilinogen					
	EU/dl					
	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8	
2CP 0	n	5	1	0	0	0
2CP 8	n	3	3	0	0	0
2CP 40	n	4	2	0	0	0
2CP 200	n	2	4	0	0	0
2CP 1000	n	4	2	0	0	0

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

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

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)		Male																	
		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						
ZCP 0	Mean	391.5	457.0	2.123	2.163	15.67	15.95	31.48	30.87	653.3	546.3	1.428	1.440	1.283	1.458	15.653	16.847	0.762	0.897
	S. D.	22.3	32.6	0.062	0.083	1.60	1.23	4.69	3.62	99.8	170.4	0.051	0.082	0.107	0.109	1.992	2.022	0.125	0.149
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP 8	Mean	390.5		2.072		15.00		28.25		532.5		1.490		1.257		14.960		0.833	
	S. D.	26.2		0.093		1.35		3.70		64.0		0.083		0.153		1.293		0.181	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP 40	Mean	389.0		2.057		14.67		28.65		599.2		1.442		1.257		15.240		0.883	
	S. D.	22.1		0.070		0.67		4.62		90.9		0.047		0.161		1.697		0.124	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP 200	Mean	378.8	452.7	2.033	2.123	14.54	14.37*	29.30	32.00	605.2	569.5	1.478	1.505	1.282	1.413	14.882	15.703	0.792	0.838
	S. D.	21.6	34.5	0.089	0.061	2.19	1.08	5.00	6.26	73.3	47.7	0.135	0.085	0.055	0.206	1.146	1.768	0.150	0.055
	n	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP 1000	Mean	370.3	438.3	2.043	2.045*	15.30	14.03*	31.60	29.83	605.3	577.0	1.372	1.432	1.255	1.412	15.855	16.533	0.765	0.807
	S. D.	18.3	33.2	0.062	0.048	1.58	0.94	4.15	4.67	101.1	74.4	0.081	0.108	0.059	0.040	0.892	1.613	0.098	0.092
	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 Toxicity Study of 2CP in Rats
 Table 7 Organ Weight - Summary

Study No. 8L658

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides	
			g	mg	g	g	g	
			Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
2CP 0	Mean	2.662	3.073	51.60	61.93	3.003	3.267	0.757
	S. D.	0.274	0.285	4.67	6.39	0.170	0.286	0.057
	n	6	6	6	6	6	6	6
2CP 8	Mean	2.438		49.50		3.080		0.787
	S. D.	0.190		8.16		0.246		0.096
	n	6		6		6		6
2CP 40	Mean	2.600		48.28		3.018		0.770
	S. D.	0.213		7.16		0.310		0.091
	n	6		6		6		6
2CP 200	Mean	2.585	3.002	49.77	53.72	3.150	3.062	0.818
	S. D.	0.130	0.171	4.09	6.22	0.191	0.186	0.059
	n	6	6	6	6	6	6	6
2CP 1000	Mean	2.605	2.852	52.43	55.37	3.057	3.180	0.783
	S. D.	0.133	0.190	5.31	5.49	0.212	0.365	0.079
	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 ZCP in Rats
Table 7 Organ Weight - Summary

Study No. 8L658

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						
ZCP 0	Mean	228.3	258.0	1.892	1.948	16.90	15.80	24.52	21.88	430.7	442.3	1.108	1.108	0.802	0.888	8.397	8.107	0.552	0.548
	S. D.	14.7	22.7	0.047	0.111	2.45	2.33	1.90	2.70	36.9	65.6	0.059	0.058	0.060	0.098	0.707	0.790	0.057	0.043
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP 8	Mean	239.8		1.903		15.05		22.52		589.0		1.122		0.835		8.438		0.583	
	S. D.	9.4		0.115		2.11		2.21		177.7		0.087		0.023		0.650		0.111	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP 40	Mean	226.3		1.932		16.02		22.75		446.2		1.122		0.808		7.685		0.540	
	S. D.	14.7		0.129		1.23		4.03		90.4		0.075		0.044		0.620		0.091	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP 200	Mean	228.3	255.3	1.790	1.982	16.12	16.25	23.43	23.22	474.7	467.3	1.088	1.130	0.825	0.867	8.253	8.375	0.473	0.572
	S. D.	20.7	14.7	0.058	0.128	2.02	1.35	4.10	3.88	86.0	115.7	0.059	0.062	0.123	0.063	0.666	0.252	0.056	0.136
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP 1000	Mean	234.2	260.3	1.933	1.910	15.90	16.93	24.85	22.87	498.2	400.2	1.085	1.102	0.837	0.880	9.448*	9.007†	0.552	0.502
	S. D.	6.7	9.7	0.076	0.104	1.53	2.17	1.76	4.18	104.3	49.1	0.048	0.043	0.065	0.076	0.434	0.588	0.041	0.029
	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 Toxicity Study of ZCP in Rats
 Table 7 Organ Weight - Summary

Study No. 8L658

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		
ZCP 0	Mean	1.715	1.632	56.55	65.02	84.53	82.88	0.530	0.635	
	S. D.	0.097	0.141	4.73	7.05	16.99	11.50	0.245	0.196	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	
ZCP 8	Mean	1.662		55.67		90.18		0.503		
	S. D.	0.088		6.84		10.60		0.167		
	n	6		6		6		6		
ZCP 40	Mean	1.587		58.93		75.10		0.475		
	S. D.	0.117		8.98		5.87		0.082		
	n	6		6		6		6		
ZCP 200	Mean	1.650	1.700	57.38	61.28	86.87	79.40	0.675	0.478	
	S. D.	0.102	0.146	3.01	4.51	16.22	12.34	0.383	0.203	
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	
ZCP 1000	Mean	1.778	1.762	64.18	60.18	84.72	86.95	0.490	0.598	
	S. D.	0.117	0.125	9.02	4.52	6.58	16.27	0.126	0.275	
	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 ZCP in Rats
 Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L658

Test Substance Dose (mg/kg)		Male																		
		Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen		
		g	%	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	x10 ⁻³ %	Week 5	Week 7	x10 ⁻³ %	Week 5	Week 7	%	Week 5	Week 7	%	Week 5	Week 7	
ZCP	0	Mean	391.5	457.0	0.542	0.475	4.00	3.50	8.12	6.82	167.57	118.77	0.367	0.315	0.327	0.323	3.992	3.678	0.195	0.195
		S. D.	22.3	32.6	0.026	0.030	0.22	0.21	1.57	1.11	29.16	32.66	0.021	0.008	0.014	0.031	0.383	0.211	0.036	0.027
	n		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ZCP	8	Mean	390.5		0.532		3.83		7.27		136.75		0.382		0.322		3.830		0.212	
		S. D.	26.2		0.033		0.22		1.26		17.69		0.025		0.030		0.177		0.039	
	n		6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP	40	Mean	389.0		0.528		3.78		7.42		153.77		0.372		0.320		3.910		0.228	
		S. D.	22.1		0.016		0.30		1.39		19.87		0.029		0.037		0.280		0.034	
	n		6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP	200	Mean	378.8	452.7	0.538	0.470	3.84	3.17*	7.80	7.03	160.63	125.80	0.393	0.333	0.340	0.312	3.942	3.468	0.210	0.185
		S. D.	21.6	34.5	0.042	0.030	0.63	0.23	1.71	0.98	24.93	3.65	0.055	0.015	0.023	0.031	0.375	0.233	0.039	0.015
	n		6	6	6	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ZCP	1000	Mean	370.3	438.3	0.552	0.470	4.15	3.18	8.55	6.82	163.93	131.82	0.370	0.328	0.340	0.323	4.282	3.768	0.207	0.185
		S. D.	18.3	33.2	0.026	0.033	0.55	0.24	1.35	0.97	30.37	16.36	0.014	0.027	0.013	0.023	0.122	0.177	0.027	0.023
	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 ZCP in Rats
 Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L658

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	
		Mean	S. D.	Mean	S. D.	Mean	S. D.	Mean	S. D.
ZCP	0	0.678	0.059	13.20	1.21	13.58	0.036	0.717	0.031
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP	8	0.625	0.028	12.63	1.60	0.792	0.075	0.202	0.030
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP	40	0.670	0.046	12.43	1.86	0.777	0.088	0.197	0.031
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP	200	0.685	0.067	13.15	0.59	11.90	1.55	0.682	0.067
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP	1000	0.705	0.023	14.15	1.09	12.72	0.068	0.723	0.065
	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 ZCP in Rats
Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L658

Female																			
Test Substance Dose (mg/kg)	Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen		
			%		x10 ⁻³ %		x10 ⁻³ %		x10 ⁻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		
ZCP 0	Mean	228.3	258.0	0.833	0.758	7.42	6.15	10.78	8.50	189.12	171.30	0.487	0.430	0.350	0.345	3.675	3.143	0.243	0.213
	S. D.	14.7	22.7	0.048	0.053	1.13	1.04	1.13	1.06	18.08	18.45	0.040	0.028	0.018	0.038	0.176	0.156	0.035	0.023
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
ZCP 8	Mean	239.8		0.793		6.28		9.38		244.32		0.467		0.348		3.517		0.240	
	S. D.	9.4		0.032		0.84		0.77		68.24		0.026		0.012		0.184		0.043	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP 40	Mean	226.3		0.855		7.10		10.12		198.15		0.497		0.358		3.398		0.238	
	S. D.	14.7		0.053		0.73		2.08		42.29		0.022		0.024		0.271		0.038	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
ZCP 200	Mean	228.3	255.3	0.790	0.775	7.10	6.38	10.28	9.08	210.80	181.78	0.478	0.442	0.363	0.340	3.618	3.285	0.207	0.222
	S. D.	20.7	14.7	0.078	0.014	1.14	0.67	1.79	1.34	48.29	38.07	0.023	0.021	0.048	0.009	0.093	0.140	0.021	0.043
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
ZCP 1000	Mean	234.2	260.3	0.827	0.733	6.83	6.52	10.63	8.80	212.45	153.63	0.463	0.423	0.357	0.337	4.038*	3.457**	0.237	0.190
	S. D.	6.7	9.7	0.043	0.040	0.78	0.99	0.92	1.72	42.30	17.32	0.016	0.020	0.027	0.023	0.255	0.120	0.015	0.006
	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 ZCP in Rats
 Table 8 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L658

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		
ZCP 0	Mean	0.750	0.635	24.88	25.37	36.88	32.07	0.238	0.248
	S. D.	0.050	0.049	3.04	3.69	5.82	2.50	0.118	0.083
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP 8	Mean	0.693		23.15		37.65		0.210	
	S. D.	0.040		2.26		4.64		0.075	
	n	6		6		6		6	
ZCP 40	Mean	0.702		26.07		33.27		0.208	
	S. D.	0.054		3.86		2.80		0.030	
	n	6		6		6		6	
ZCP 200	Mean	0.725	0.668	25.32	24.13	38.08	31.15	0.303	0.187
	S. D.	0.056	0.076	2.75	2.76	6.70	5.03	0.181	0.077
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
ZCP 1000	Mean	0.762	0.678	27.52	23.15	36.23	33.33	0.210	0.230
	S. D.	0.070	0.042	4.48	2.19	3.37	5.82	0.057	0.104
	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 2CP in Rats
 Table 9 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L658

Organ Findings	Sex	Male			
	Test Substance	2CP	2CP	2CP	2CP
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200
	Number of Animals	6	6	6	6
	Number of Animals Examined	<6>	<6>	<6>	<6>
Lung					
Brown patch		1	1	2	1
Liver					
Brownish		0	0	0	0
Scar		0	0	0	1
Kidney					
Cyst		2	0	0	0
Dilatation, pelvis		1	1	0	0

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

Study No. 8L658

Table 9 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Week 5)

Organ Findings	Sex	Female			
	Test Substance	2CP	2CP	2CP	2CP
	Dose (mg/kg)	0	8	40	200
	Number of Animals	6	6	6	6
	Number of Animals Examined	<6>		<6>	
Spleen Nodule		0	0	1	0
Lung Brown patch		2	1	0	1
Liver Brownish		0	0	0	4
Kidney Cyst		1	0	0	1
Uterus Distention		2	1	0	2
Adrenal Enlargement		0	0	0	4

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

Table 10 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L658

Organ Findings	Sex	Male			Female		
	Test Substance	2CP	2CP	2CP	2CP	2CP	2CP
	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	0	1	0	0	0
Kidney							
Cyst		1	0	1	0	0	0
Uterus					1	1	2
Distention							

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

Study No. 8L658

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

Organ Findings	Sex	:		Male		
	Test Substance	:	2CP	2CP	2CP	2CP
	Dose (mg/kg)	:	0	8	40	200
	Number of Animals	:	6	6	6	6
Heart			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Myocardial degeneration/fibrosis, focal	1	1	1			1
	2	0	0			0
	3	0	0			0
Thymus			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Spleen			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Lung			< 1>	< 1>	< 2>	< 1>
Hemorrhage, focal	1	0	0	1	1	1
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	1	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Liver			< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Extramedullary hematopoiesis	1	0	0	1	0	1
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Fatty change, hepatocyte, periportal	1	0	1	1	0	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	1	0	0	0	0	6**
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	0	0	1	0	1
	2	0	0	0	0	0
	3	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 2CP in Rats

Study No. 8L658

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

Organ Findings	Sex	:	2CP 0 6	2CP 8 6	Male		
	Test Substance	:			2CP 40 6	2CP 200 6	2CP 1000 6
	Dose (mg/kg)	:					
	Number of Animals	:					
Liver			< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Necrosis, focal		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	1	0
		3	0	0	0	0	0
Kidney			< 6>	< 1>	< 0>	< 0>	< 6>
Basophilic tubule, proximal		1	4	1			2
		2	0	0			0
		3	0	0			0
Cyst		1	1	0			2
		2	0	0			0
		3	0	0			0
Dilatation, pelvis		1	1	1			1
		2	0	0			0
		3	0	0			0
Fibrosis, focal		1	1	0			1
		2	0	0			0
		3	0	0			0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal		1	5	1			6
		2	1	0			0
		3	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>
Brain			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>

◇, 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 ZCP in Rats

Study No. 8L658

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

Organ Findings	Sex	:	Male		
	Test Substance	:	ZCP	ZCP	ZCP
	Dose (mg/kg)	:	0	8	40
	Number of Animals	:	6	6	6
Spinal cord			< 6>	< 0>	< 0>
Sciatic nerve			< 6>	< 0>	< 0>
Muscle (femoral)			< 6>	< 0>	< 0>

◇ , Number of animals examined

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L658

Organ Findings	Sex	:		Female		
	Test Substance	:	2CP	2CP	2CP	2CP
	Dose (mg/kg)	:	0	8	40	200
	Number of Animals	:	6	6	6	6
Heart			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Thymus			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Hemorrhage, focal		1	1			1
		2	0			0
		3	0			0
Spleen			< 6>	< 0>	< 1>	< 6>
Hyperplasia, lymph follicle		1	0		1	0
		2	0		0	0
		3	0		0	0
Lung			< 2>	< 1>	< 0>	< 0>
Hemorrhage, focal		1	2	0		0
		2	0	0		0
		3	0	0		0
Inflammatory cell infiltration, focal		1	0	1		1
		2	0	0		0
		3	0	0		0
Liver			< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Fatty change, hepatocyte, periportal		1	4	4	3	5
		2	1	1	0	0
		3	0	0	0	0
Hyper trophy, hepatocyte, centrilobular		1	0	0	0	5**
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Microgranuloma		1	0	1	1	0
		2	0	0	0	0
		3	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 2CP in Rats

Study No. 8L658

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

Organ Findings	Sex	Test Substance Dose (mg/kg)	2CP 0	2CP 8	Female	
					2CP 40	2CP 200
	Number of Animals				2CP 6	2CP 1000 6
Kidney			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>
Basophilic tubule, proximal			1 3			4
			2 0			0
			3 0			0
Cyst			1 2			0
			2 0			0
			3 0			0
Ovary			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Uterus			< 2>	< 1>	< 0>	< 2>
Dilatation, lumen			1 1	1		2
			2 0	0		0
			3 0	0		0
Adrenal			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Brain			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Spinal cord			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Sciatic nerve			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>
Muscle (femoral)			< 6>	< 0>	< 0>	< 6>

◇ , 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 ZCP in Rats

Study No. 8L658

Table 12 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Organ Findings	Sex	:	Male		Female	
	Test Substance	: 2CP	2CP	2CP	2CP	2CP
	Dose (mg/kg)	:	0	200	1000	0
	Number of Animals	:	6	6	6	6
Lung		< 1>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>
Hemorrhage, focal	1	1		1		
	2	0		0		
	3	0		0		
Liver		< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Fatty change, hepatocyte, focal	1	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Fatty change, hepatocyte, periportal	1	1	1	0	3	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	0	0	0	1	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Microgranuloma	1	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Kidney		< 1>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>
Basophilic tubule, proximal	1	1		1		
	2	0		0		
	3	0		0		
Cyst	1	1		1		
	2	0		0		
	3	0		0		
Fibrosis, focal	1	1		0		
	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 2CP in Rats

Study No. 8L658

Table 12 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 7)

Organ Findings	Sex	:	2CP	Male			2CP	Female		
	Test Substance	:		2CP	200	1000		2CP	200	1000
	Dose (mg/kg)	:	0	6	6	6	6	6	6	6
Kidney			< 1>	< 0>	< 1>		< 0>	< 0>	< 0>	
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal		1	1		1					
		2	0		0					
		3	0		0					
Inflammatory cell infiltration, interstitium, focal		1	0		1					
		2	0		0					
		3	0		0					
Uterus						< 1>	< 1>	< 2>		
Dilatation, lumen		1				1	1	2		
		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.