

最終報告書

テトラヒドロフルフリルアルコールのラットを用いる
28日間反復投与毒性試験

(試験番号：01-287)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目 次

本文	頁
要約	1
はじめに	2
目的	2
材料及び方法	
1. 被験物質	2
2. 動物及び飼育条件	3
3. 投与量の設定, 試験群の構成及び投与方法	3
4. 観察及び検査	
1) 一般状態観察	5
2) 詳細な臨床観察	5
3) 感覚反射機能検査	5
4) 着地開脚幅, 握力及び自発運動量測定	6
5) 体重及び摂餌量測定	6
6) 尿検査	6
7) 血液学検査	6
8) 血液生化学検査	7
9) 剖検及び器官重量測定	7
10) 病理組織学検査	8
5. 統計解析	8
結果	
1. 一般状態	10
2. 詳細な臨床観察	10
3. 感覚反射機能検査	10
4. 着地開脚幅, 握力及び自発運動量	10
5. 体重	11
6. 摂餌量	11
7. 尿検査	11
8. 血液学検査	11
9. 血液生化学検査	12
10. 剖検	12
11. 器官重量	13
12. 病理組織学検査	13
考察	15
文献	18

添付資料

A. 図・群別平均値表			頁
Figure	1, 2	体重	1
Tables	1, 2	一般状態	3
Tables	3～8	詳細な臨床観察	5
Tables	9～12	感覚反射機能検査	19
Tables	13～16	着地開脚幅・握力・自発運動量	23
Tables	17, 18	体重	27
Tables	19, 20	摂餌量	29
Tables	21～24	尿検査	31
Tables	25～28	血液学検査	35
Tables	29～32	血液生化学検査	39
Tables	33, 34	剖検	43
Tables	35～38	器官重量	45
Tables	39, 40	病理組織学検査	49

要 約

テトラヒドロフルフリルアルコールの28日間反復経口投与毒性試験を、ラットを用い、0, 40, 150及び600mg/kg/dayで実施した。動物数は各群雌雄それぞれ5匹とし、6群を設け、4群は投与期間終了時に屠殺した。2群は0及び600mg/kg群の14日間回復群とした。

600mg/kg群で、雌雄に自発運動亢進、続いて自発運動低下及び腹臥姿勢、さらに雄には後肢握力の低下、摂餌量の減少及び体重増加の抑制、雌には投与1週のための摂餌量の減少が認められた。150mg/kg群では、雌に自発運動亢進が認められた。尿検査では、600mg/kg群で雄にpHの低下が認められた。血液学検査では、600mg/kg群で雌雄に平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球数及び血小板数の減少並びにプロトロンビン時間の延長、さらに雄には網状赤血球数、雌には血色素濃度の減少が認められた。血液生化学検査では、600mg/kg群で雌雄にALP、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン及びカルシウム、さらに雄にはLDH、トリグリセライド及びナトリウムのいずれも減少並びに尿素窒素の増加が認められた。150mg/kg群では、雄に総タンパクの減少が認められた。器官重量では、600mg/kg群で雌雄に胸腺、雌に下垂体の絶対及び相対重量に共通した減少、雄で脳絶対重量の減少、雌で腎臓相対重量の増加が認められた。150mg/kg群では、雌に下垂体相対重量の減少が認められた。病理組織学検査では、600mg/kg群で雌雄に胸腺の萎縮、雄に脾臓の髄外造血低下による赤脾髄萎縮及び被膜炎並びに精巣の精上皮細胞壊死、150mg/kg群で雄に脾臓の被膜炎並びに精巣の精上皮細胞壊死が認められ、精巣の精子形成サイクル検査では、600mg/kg群でセルトリ細胞に対する精子細胞の比率の減少が認められた。

回復群においては、これらの投与期間中或いは投与期間終了時の観察及び検査で認められた変化のうち、精巣の変化は増強する傾向にあり、精子細胞に加えてパキテン期精母細胞の比率も減少したが、その他の変化は回復或いは回復傾向を示した。

以上の結果から、テトラヒドロフルフリルアルコールのラットへの28日間反復経口投与における主な毒性は、胸腺、脾臓、腎臓及び精巣に対する影響並びに血液学的及び血液生化学的影響であった。無影響量は、雌雄とも40mg/kg/dayと結論された。

はじめに

テトラヒドロフルフリルアルコールは、溶剤、可塑剤、防かび剤、リジンの中間体、樹脂改質剤、塗料、ジヒドロピラン原料、合成医薬品中間体原料等に用いられている化学物質である¹⁾。本物質の毒性について、ラット経口投与におけるLD₅₀は 1.6-3.2g/kg で、皮膚や粘膜に対して刺激性を有する²⁾ことが知られている。ラットへの90日間混餌投与による亜慢性毒性試験では、精巣に対する毒性影響が認められているほか、血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、血糖値、総タンパク、グロブリン及びカルシウムの低値が認められている³⁾。また、本物質の基本骨格であるテトラヒドロフランの毒性として、マウスへの単回経口投与により麻酔作用が認められ⁴⁾、マウス或いはラットへの反復吸入暴露試験においては、副腎の肥大、肝臓の肝細胞肥大及び肝細胞逸脱酵素活性の上昇、白血球数減少、運動失調等⁵⁻⁹⁾が認められている。さらに、発癌性試験においては、マウスで肝細胞腺瘍／癌の発生率の有意な増加、ラットで腎細胞腺瘍／癌の発生率の増加傾向¹⁰⁾が認められている。

本試験は、OECDの既存化学物質安全性点検事業の一環として実施した。

目 的

テトラヒドロフルフリルアルコールをラットに28日間経口投与し、本物質の反復投与毒性について検討した。

材料及び方法

1. 被験物質

テトラヒドロフルフリルアルコール (CAS No. 97-99-4) は、分子量 102.13 の水、アセトンに易溶な無色の液体で、試験には

から提供されたロット番号 (純度 99.5%) を、冷暗所 (4℃) で密栓して保管し、使用した。用いた被験物質は投与終了後に分析し、使用期間中安定であったことを確認した。本物質の特性は、Appendix 1 に示す。本被験物質は水に溶けやすいことから、投与液は局方精製水 (共栄製薬株式会社、ロット番号 181376) を用いて、所定の投与用量となる濃度の水溶液に調製した。調製した投与液は、1日の使用

量ごとに小分けし、使用時まで冷所（4℃）遮光下で、密栓して保管した。投与形態での被験物質は、冷暗（4℃）条件下で、少なくとも7日間は安定であることが確認されたので（Appendix 2）、投与液の使用期間は調製後7日間とした。また、初回に調製した投与液について分析し、所定の濃度で調製されていることを確認した（Appendix 3）。

2. 動物及び飼育条件（Appendices 4～6）

4週齢のSD系[Crj:CD(SD)IGS] SPF ラットを、日本チャールス・リバー株式会社 厚木生産場（神奈川県厚木市下古沢 795）から搬入（雌雄各42匹）し、雄は7日間、雌は8日間試験環境に馴化させ、その間に検疫を行い、発育が順調で一般健康状態の良好な雌雄各35匹を、5週齢で試験に供した。投与開始時の平均体重（体重範囲）は、雄 167（157～181）g、雌 149（141～161）g であった。

ラットは、温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数10回以上/時（オールフレッシュエアー方式）、照明12時間/日（午前7時～午後7時）に設定したバリアーシステム動物室（第5室）で、個体別にステンレス製金網ケージ（260W×380D×180Hmm）に収容し、これをステンレス製5段のラックに配置して飼育した。飼料（日本農産工業株式会社、固型飼料ラボMRストック、ロット番号 020765、021072）及び飲料水（孔径 $1\ \mu\text{m}$ のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水）は、それぞれ給餌器及び自動給水装置により自由に摂取させた。動物の個体識別は、ラック及びケージへの標識札の貼付並びに耳パンチ法により行った。

なお、動物の飼育期間を通じて、動物室の温度は $22.4 \sim 22.8^{\circ}\text{C}$ 、湿度は 47～62%の範囲で推移し（温度・湿度の測定結果：Appendix 4）、また飼料中の汚染物質の分析結果（Appendix 5）及び飲料水の水質検査の結果（Appendix 6）は、いずれも当研究所が設定した許容範囲内の値であった。したがって、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと考えられる環境要因の変化は、なかったものと判断された。

3. 投与量の設定、試験群の構成及び投与方法

投与量は、投与量設定試験の結果に基づいて設定した。すなわち、ラットへの単回経口投与における致死量は、2000mg/kg以上であった。50、100、200、500及び1000mg/kg/

dayでの14日間反復経口投与による投与量設定試験においては、50mg/kg群で、被験物質の投与による変化は認められなかった。100mg/kg群では、自発運動の亢進が認められたが、雌1匹のみの変化であった。200mg/kg群では、自発運動の亢進が雌に認められたほか、雌雄に血小板数、雄に尿pH、平均赤血球血色素濃度、アルブミン及び総タンパク、雌に平均赤血球血色素量、胸腺及び下垂体の絶対及び相対重量のいずれも低値が認められた。500mg/kg群では、雌雄に自発運動亢進及び低下、摂餌量、尿pH、血小板数、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球数、血清アルブミン、総タンパク、LDH、総ビリルビン及びカルシウムの低値並びに γ -GTPの高値、盲腸の拡張、雄に立毛例、体重増加の抑制傾向、血清ALPの低値並びに尿素窒素及びクレアチニンの高値、雌にプロトロンビン時間の高値、ナトリウム、胸腺及び下垂体の絶対及び相対重量のいずれも低値が認められた。1000mg/kg群では、500mg/kg群で認められた変化に加えて、雄にプロトロンビン時間及び血清ChEの高値並びにナトリウム、胸腺の絶対及び相対重量のいずれも低値、雌に立毛例、血色素量の低値並びに活性化部分トロンボプラスチン時間及びトリグリセライドの高値が認められた。

以上の結果から、本試験における投与量は、28日間の反復投与により確実に毒性影響が発現すると予測される600mg/kg/dayを最高用量、毒性影響が発現しないと予測される10mg/kg/dayを最低用量とし、これらの間に40及び150mg/kg/dayの計4用量を設定した。

試験群の構成は、①溶媒投与群（以下、対照群）、②被験物質の10mg/kg/day投与群（10mg/kg群）、③同 40mg/kg/day投与群（40mg/kg群）、④同 150mg/kg/day投与群（150mg/kg群）、⑤同 600mg/kg/day投与群（600mg/kg群）の5群とし、1群につき雌雄各5匹の動物を供した。また、対照群及び600mg/kg群については、投与終了後14日間の回復試験を行うため、別に1群雌雄各5匹から成る回復群を設けた。各群への動物の割り付けは、投与開始前日の測定体重に基づいて層別化した後、無作為抽出法を用いて行ない、各群の体重分布が均一化するようにした。

投与方法は、投与液量を体重1kg当たり5mLとし、テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて、被験物質の0.2w/v%（10mg/kg群）、0.8w/v%（40mg/kg群）、3.0w/v%（150mg/kg群）、或いは12.0w/v%（600mg/kg群）液を、1日1回（A.M. 9:07~11:14）、28日間にわたって経口投与した。各個体の投与液量は、至近日の測定体重に基づ

いて算出した。対照群には、溶媒として用いた局方精製水を、同様に投与した。

4. 観察及び検査

観察期間は、投与期間の28日間及び回復群ではさらにそれに続く回復期間の14日間とし、次の観察及び検査を実施した。

1) 一般状態観察

毎日、動物の生死、外観、行動等について観察した。観察は、投与量設定試験で、投与後5分以降に発現する自発運動亢進及び投与後1～2時間をピークとする自発運動低下が認められたことから、投与直後から2時間の間及び夕方の2回実施した。

2) 詳細な臨床観察

週1回（投与7、14、21及び28日並びに回復群ではさらに回復7及び14日）、午後の概ね一定時刻（13時05分～14時20分）に、動物をケージから取り出す時及びケージ外のアルミ製オープンフィールド（370W×560D×40Hmm）で観察し、認められた変化を評点で記録した。各個体の行動の特性を把握するため、投与開始前日にも観察した。観察項目及び評点は、Appendix 7に示す。なお、観察はブラインドで行うため、完全無作為化法で動物に観察番号を付け、観察者以外の者が群や動物番号を表示したケージの標識札を観察番号のみ表示した標識札に取り替え、観察者は観察番号順に観察を行った。

3) 感覚反射機能検査

投与28日及び回復14日においては、詳細な臨床観察に加えて、聴覚反応（ピンセットで軽くケージを叩く音に対する耳介のPreyer反射）、視覚反応（顔面に棒を近づけた場合の接近反射）、触覚反応（腰部に触れた場合の反応）、耳介反射（耳介に触れた場合の耳介の反射）、痛覚反応（尾根部をピンセットで摘んだ場合の逃避、発声等の反応）、瞳孔反射（暗所から急に明るい場所に移した時の瞳孔の反射）、同側屈筋反応（後肢の足趾をピンセットで摘んだ場合の屈筋の反応）、眼瞼反射（眼瞼に接触した場合の眼瞼の反応）及び正向反射（面上で動物を背臥位にした場合の正常姿勢にもどる反射）を調べ（13時10分～16時11分）、認められた反応を評点（Appendix 8）で記録した。

4) 着地開脚幅、握力及び自発運動量測定

投与4週（投与23日）及び回復2週（回復13日）において、午後の概ね一定時刻（自発運動量は13時08分～15時30分、着地開脚幅及び握力は14時20分～16時30分）に、着地開脚幅（足趾に墨を塗り、30cmの高さから落とした時の足跡の幅を測定）、前肢及び後肢の握力（ラット・マウス用握力測定装置、MK-380R/FR、室町機械株式会社）並びに自発運動量（自発運動量測定装置、SUPERMEX、室町機械株式会社、測定装置内の区画間の60分間における移動回数を測定）を測定した。

5) 体重及び摂餌量測定

体重は、投与1日（投与初日の投与直前）、3日及びその後は週2回（3或いは4日毎）並びに屠殺日に測定し、投与期間中及び回復期間中の体重増加量を算出した。摂餌量は、毎週1回（雄は投与3、10、17、24及び回復3、10日、雌は投与2、9、16、23及び回復2、9日）、翌日までの24時間飼料消費量を測定（FY-3000、エー・アンド・ディ社）した。

6) 尿検査

投与26日及び回復群ではさらに回復12日に、腰部を刺激して新鮮尿を採取し、外観の観察並びにpH、潜血、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン及びウロビリノーゲンの定性的検査（試験紙法：マルティスティックス、バイエル・三共株式会社）を行った。

7) 血液学検査

採血は、投与期間及び回復期間終了の翌日にエーテル麻酔下で開腹して腹大動脈から行った。動物は前日の午後5時より除餌し、水のみを与えた。採取した血液は3分割し、その一部はEDTA-2Kで凝固防止処理し、多項目自動血球計数装置（E-4000、東亜医用電子株式会社）により、赤血球数（RBC、電気抵抗検出方式）、血色素量（Hb、ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法）、ヘマトクリット値（Ht、パルス検出方式）、平均赤血球容積（MCV、計算値）、平均赤血球血色素量（MCH、計算値）、平均赤血球血色素濃度（MCHC、以上計算値）、白血球数（WBC、電気抵抗検出方式）及び血小板数（Plat.,

電気抵抗検出方式)を、また塗抹標本を作製して網状赤血球数(Ret., Brilliant cresyl blue染色標本の鏡検)及び白血球百分率[May-Giemsa染色標本を鏡検し、好塩基球(Baso.), 好酸球(Eosin.), 好中球(Neutro.)の桿状核(Stab.)及び分節核(Seg.), リンパ球(Lymph.), 単球(Mono.)に分類]を測定した。さらに、一部は3.8%クエン酸ナトリウム液で処理して血漿を得、血液凝固自動測定装置(KC-10A, 米アメルング社)により、プロトロンビン時間(PT, Quick 一段法)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT, エラジン酸活性化法)を測定した。

8) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し、生化学自動分析装置(JCA-BM 8型クリナライザー, 日本電子株式会社)により、総タンパク(T.P., ビューレット法), アルブミン(Alb., BCG 法), A/G 比(A/G, 計算値), 血糖[Glu., 酵素法(Gluk¹⁾-G-6-PDH²⁾-UV 系)], 総コレステロール[T-Chol., 酵素法(CBS³⁾-COD⁴⁾-POD⁵⁾系)], トリグリセライド[T.G., 酵素法(LPL⁶⁾-GK⁷⁾-GPO⁸⁾-POD⁵⁾系)], 総ビリルビン(T-Bil., ジアゾ法), 尿素窒素(BUN, ウレアーゼ・UV法), クレアチニン(Crea., Jaffe法), GOT (JSCC⁹⁾法), GPT (JSCC⁹⁾法), ALP (JSCC⁹⁾法), γ -GTP (SSCC¹⁰⁾法), LDH (SFBC¹¹⁾法), カルシウム(Ca, OCPC法)及び無機リン[P, 酵素法(PNP¹²⁾-XOD¹³⁾-POD⁵⁾系)]を、また電解質自動分析装置(NAKL-132, 東亜電波工業株式会社)によりナトリウム(Na, イオン電極法), カリウム(K, イオン電極法)及び塩素(Cl, イオン電極法)を測定した。

¹⁾:グルコキナーゼ, ²⁾:グルコース-6-リン酸脱水素酵素, ³⁾:コレステロールエステラーゼ, ⁴⁾:コレステロールオキシダーゼ,

⁵⁾:ペルオキシダーゼ, ⁶⁾:リポプロテインリパーゼ, ⁷⁾:グリセロールキナーゼ, ⁸⁾:L- α -グリセロリン酸キナーゼ,

⁹⁾:日本臨床化学会, ¹⁰⁾:スカンジナビア臨床化学会, ¹¹⁾:フランス臨床生物学会,

¹²⁾:プリンヌクレオチドホスホリラーゼ, ¹³⁾:キサンチンオキシダーゼ

9) 剖検及び器官重量測定

所定の投与期間或いは回復期間終了翌日の採血に続いて放血屠殺し、体表、開口部粘膜及び内部諸器官を肉眼的に観察した。また、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、

脾臓、腎臓、副腎、さらに雄では精巣、精巣上体、雌では卵巣、子宮を秤量（絶対重量、電子上皿天秤 AT200, メトラー社）し、屠殺日の体重をもとに対体重比（相対重量）を算出した。腎臓、副腎、精巣、精巣上体及び卵巣は、左右を一括して秤量した。

10) 病理組織学検査

次の器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液（精巣、精巣上体はブアン液で前固定）で固定し、保存した。

脳（大脳、小脳、橋を含む）、下垂体、眼球、甲状腺（上皮小体を含む）、脊髓（頸部、胸部、腰部）、心臓、気管及び肺（固定液を注入後浸漬）、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃（前胃、腺胃）、小腸〔十二指腸、空腸、回腸（脾臓、パイエル板を含む）〕、大腸（盲腸、結腸、直腸）、膀胱、生殖器（精巣又は卵巣）、副生殖器（精巣上体、前立腺又は子宮）、坐骨神経、リンパ節（頸部リンパ節、腸間膜リンパ節）、骨髓（大腿骨）

病理組織学検査は、対照群及び600mg/kg群については上記の器官、10、40及び150mg/kg群並びに回復群については、600mg/kg群で被験物質の投与による変化の認められた雌雄の胸腺、雄の脾臓及び精巣並びにその他の器官の肉眼的異常部位について、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した。精巣についてはPAS染色標本も作製し、精子形成サイクル（ステージⅡ-Ⅲ、Ⅴ、Ⅶ及びⅪ）の検査^{11)・12)}も行なった。また、沈着物を同定するため、対照群の雄の2匹の腎臓にもPAS染色を行なった。

5. 統計解析

得られた平均値或いは頻度について、被験物質投与各群と対照群との間の有意差（危険率5%以下）を、次の方法で検定した。すなわち、パラメトリックデータ（着地開脚幅、握力、自発運動量、体重、体重増加量、摂餌量、血液学及び血液生化学検査データ、器官重量）は Bartlettの分散検定を行った。その結果、分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行い、有意差を認めた場合 Dunnett法或いは Scheffe法（群間で標本数が異なる場合）により、対照群との比較検定を行った。分散が一様でない場合及びノンパ

ラメトリックデータ（白血球百分率，尿検査データ）は Kruskal-Wallisの順位検定を行い，その結果有意差を認めた場合 Dunnett型或いは Scheffe型（群間で標本数が異なる場合）の検定を行った。カテゴリカルデータ（一般状態の観察，詳細な臨床観察，感覚反射機能検査，剖検及び病理組織学検査における異常例の発現率）には Fisherの直接確率法を用いた。ただし，回復群の投与期間終了後のパラメトリックデータはF検定を行い，その結果分散が一樣な場合は Studentの t 検定を，一樣でない場合は Aspinn-Welchの t 検定を行った。ノンパラメトリックデータには，Mann-WhitneyのU検定を用いた。

結 果

1. 一般状態 (Tables 1, 2, Appendices 9, 10)

投与期間において、概ね投与後 5～40 分の間に軽度な自発運動亢進が 150mg/kg 群の雌の 5 匹中 5 匹並びに 600mg/kg 群の各 10 匹中雄の 4 匹及び雌の 9 匹に認められ、これらの発現率はいずれも対照群と比べて有意差が認められた。また、自発運動亢進が消失した後、続いて軽度ないし中等度の自発運動低下及び自発運動低下中の一時的な腹伏姿勢が 600mg/kg 群の雌雄全例に認められた。自発運動低下は、投与開始後数日間は投与後概ね 6 時間まで認められたが、4～6 日以降においては、投与後 2～3 時間以内に回復した。回復期間においては、一般状態の変化は認められなかった。死亡は、投与及び回復期間を通じて認められなかった。

2. 詳細な臨床観察 (Tables 3～8, Appendices 11～16)

投与期間中及び回復期間中の観察において、各観察項目に有意な変化は認められなかった。

なお、投与開始前の観察において、600mg/kg 群の雄の保定時の発声の発現率及び動物をオープンフィールドに置いたときの排尿の回数に有意な減少が認められた。これは、投与開始前の対照群の雄の発声の発現率及び排尿の回数が他の群に比べて高値傾向にあったことによるもので、投与開始後の対照群の雄は保定時の発声の発現率及び排尿の回数とも減少し、各群間に差は認められなかった。

3. 感覚反射機能検査 (Tables 9～12, Appendices 17～20)

投与期間中及び回復期間中の検査において、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

4. 着地開脚幅、握力及び自発運動量 (Tables 13～16, Appendices 21～24)

投与期間中の測定において、600mg/kg 群で雄の後肢握力に有意な減少が認められた。着地開脚幅及び自発運動量には、有意な変化は認められなかった。

回復期間中の測定においては、着地開脚幅、握力及び自発運動量ともに、有意な変化

は認められなかった。

5. 体重 (Figures 1, 2, Tables 17, 18, Appendices 25, 26)

投与期間において、600mg/kg群の雄の体重は対照群を下回り、投与3日以降の体重及び投与期間中の体重増加量に有意差が認められ、対照群の体重との差は投与の経過とともに拡大する傾向にあった。150mg/kg群の雄の体重も対照群を下回って推移する傾向にあったが、各測定時点の体重及び投与期間中の体重増加量に有意差は認められなかった。また、雌においては、体重に対する影響は認められなかった。

回復期間において、600mg/kg群の雄の体重に有意差は残るものの、対照群と概ね平行して推移した。

6. 摂餌量 (Tables 19, 20, Appendices 27, 28)

投与期間において、600mg/kg群の雄の摂餌量は、投与期間を通じて有意な低値を示した。同群の雌では、投与1週にのみ、有意な低値が認められた。150mg/kg群では、雄の摂餌量が投与期間を通じて低値傾向にあったが、有意差は認められなかった。

回復期間において、600mg/kg群の雌雄の摂餌量は、対照群と比べて有意差は認められなかった。

7. 尿検査 (Tables 21~24, Appendices 29~32)

投与期間中の検査において、600mg/kg群で雄の尿pHの有意な低下が認められ、また有意差は認められなかったものの、同群の雌においても同様の傾向が認められた。

回復期間中の検査において、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

8. 血液学検査 (Tables 25~28, Appendices 33~36, 背景データ : Appendices 53, 54)

投与期間終了時屠殺動物において、600mg/kg群で雌雄に平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球数及び血小板数の有意な減少並びにプロトロンビン時間の有意な延長、さらに雄に血色素濃度の減少傾向及び網状赤血球数の有意な減少、雌に血色素

濃度の有意な減少が認められた。

回復期間終了時屠殺動物において、投与期間終了時屠殺動物で認められた変化は認められなかった。

なお、回復期間終了時屠殺動物では、投与期間終了時屠殺動物で認められなかった赤血球数の有意な増加が雌雄に認められ、雌雄の平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量並びに雌の平均赤血球血色素濃度はいずれも有意な低値を示した。また、雄に活性化部分トロンボプラス時間の有意な短縮が認められた。

9. 血液生化学検査 (Tables 29~32, Appendices 37~40, 背景データ : Appendices 53, 54)

投与期間終了時屠殺動物において、600mg/kg群で雌雄にALP、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン及びカルシウム、さらに雄にはLDH、トリグリセライド及びナトリウムのいずれも有意な減少並びに尿素窒素の有意な増加、雌にはLDHの減少傾向が認められた。150mg/kg群では、雄に総タンパクの有意な減少が認められた。なお、アルブミン及びカルシウムの有意な減少は40mg/kg 群の雌にも認められたが、150mg/kg群の雌のアルブミン及びカルシウムには有意差は認められなかった。また、これらの変化以外にも有意差のある項目が認められたが、変化に用量相関性は認められなかった。

回復期間終了時屠殺動物においては、投与期間終了時屠殺動物において認められた変化のうち、雌雄のカルシウム並びに雄の総タンパク及び尿素窒素に有意差が残るものの、その他の変化は回復し、また総タンパク及び尿素窒素の変化にも回復傾向が認められた。なお、回復期間終了時屠殺動物では、投与期間終了時屠殺動物において有意差は認められなかったものの低値傾向にあった雌のコリンエステラーゼに有意差が認められた。

10. 剖検 (Tables 33, 34, Appendices 41~44)

投与期間終了時屠殺動物において、胸腺の小型化が600mg/kg群で雄の5匹及び雌の4匹に認められた。回復期間終了時屠殺動物においては、胸腺の小型化は雄の2匹のみに認められたほか、雄に精巣の小型化が3匹に認められた。なお、雌においては、被験物質の投与とは無関係に、子宮腔水腫が散発的に認められた。

11. 器官重量 (Tables 35～38, Appendices 45～52)

投与期間終了時屠殺動物において、600mg/kg群で雌雄に胸腺及び雌に下垂体の絶対及び相対重量に共通した有意な減少が認められた。また、600mg/kg群の雌では腎臓相対重量の有意な増加、150mg/kg群の雌では下垂体相対重量の有意な減少が認められた。

なお、600mg/kg群の雄の最終体重は対照群の雄と比べて約19%少なく、脳、肝臓、心臓、下垂体、副腎、精巣及び精巣上体の絶対重量は有意な低値を示したが、相対重量には有意差は認められなかった。

回復期間終了時屠殺動物において、雄の胸腺の絶対及び相対重量の減少に有意差が残るものの、投与期間終了時屠殺動物と比べて変化の程度は軽減する傾向にあった。また、雄の最終体重は対照群と比べて約15%少なく、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣及び精巣上体は絶対重量のみの有意な低値、脳、心臓及び下垂体は相対重量のみの有意な高値を示した。さらに、雌では甲状腺の絶対及び相対重量の有意な高値が認められた。

12. 病理組織学検査 (Tables 39, 40, Appendices 41～44, Photos 1～9)

投与期間終了時屠殺動物において、被験物質の投与に起因する変化が、雌雄の胸腺並びに雄の脾臓及び精巣に認められた。

胸腺では、600mg/kg群の雌雄の全例で、皮質及び髄質領域のリンパ球が低形成となり、軽度な萎縮が認められた。

脾臓では、対照群の全例の赤脾髄に中等度な髄外造血が認められた。一方、600mg/kg群の髄外造血は全例が軽度であり、赤脾髄の萎縮が認められた。また、被膜の一部に細胞浸潤や線維化等を伴う軽度な炎症が、150mg/kg群で雄の1匹及び600mg/kg群で雄の3匹に認められた。

精巣では、精上皮細胞の壊死が150mg/kg群の2匹及び600mg/kg群の5匹に認められた。精子形成サイクル検査によりセルトリ細胞に対する生殖細胞の比率を算定した結果、ステージⅡ-Ⅲ、Ⅴ及びⅪにおいて、精子細胞 (round) の比率が減少傾向にあり、ステージⅡ-Ⅲ及びⅪで有意差が認められた。

回復期間終了時屠殺動物では、雌雄の胸腺及び雄の脾臓の変化には回復傾向が認められた。しかしながら、精巣の精上皮細胞の壊死の程度は増加する傾向にあり、精子形成

サイクル検査ではステージⅡ-Ⅲ及びⅤでパキテン期精母細胞及び精子細胞 (round) の比率の有意な減少が認められた。

なお、被験物質の投与とは無関係と考えられえる変化として、肺の動脈壁鉍質沈着、肝臓の微小肉芽腫及び巣状壊死、腎臓の嚢胞、好塩基性尿細管及び皮質リンパ球浸潤、脾臓の褐色色素沈着、胸腺の出血が認められたが、対照群にも認められ、被験物質投与群の発現率や変化の程度に差は認められなかった。肺の泡抹細胞は、対照群には認められず、600mg/kg群の雌の1匹に認められたが、この変化はラットに自然発生的にしばしば認められる病変であることから、被験物質の投与とは無関係な所見と判断された。また、剖検で被験物質の投与とは無関係に認められた子宮の子宮腔水腫の例では、子宮腔の拡張が認められた。

考 察

テトラヒドロフルフリルアルコールの反復投与毒性を検討するため、本物質をラットに28日間経口投与した。

投与後の症状として、150mg/kg群で雌に自発運動亢進、600mg/kg群では雌雄に自発運動亢進並びにそれに続く自発運動低下及び腹臥姿勢が認められた。600mg/kg群の雄で認められた後肢握力の減少も、これら中枢神経機能に対する影響と関連した所見と考えられる。

詳細な臨床観察、感覚反射機能検査及び自発運動量測定においては、被験物質の投与による影響は認められなかった。

血液学検査では、600mg/kg群で雌に血色素濃度、雌雄に平均赤血球血色素量及び平均赤血球血色素濃度並びに白血球数及び血小板数の減少が認められた。骨髓造血細胞には変化は認められなかったものの、雄で脾臓の髄外造血低減による赤脾髄の萎縮及び末梢血中網状赤血球数の減少が認められ、被験物質の造血機能に対する抑制的影響が示唆された。また、雌雄で血小板数の減少に加えてプロトロンビン時間の延長も認められ、血液凝固系に対する影響も認められた。

なお、脾臓の病理組織学的変化として、赤脾髄の萎縮に加えて、脾臓の被膜の炎症が150及び600mg/kg群の雄に認められた。この変化は、本物質のラットにおける簡易生殖・発生毒性試験¹³⁾では雌雄に認められており、雄に特有の変化ではないと思われるが、その病理発生については不明である。

血液生化学検査では、600mg/kg群で雌雄にALP、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、カルシウム、さらに雄にLDH、トリグリセライド及びナトリウムの減少が認められ、総タンパクの減少は150mg/kg群の雄にも認められた。総タンパク及びカルシウムの減少は、テトラヒドロフルフリルアルコールのラットへの90日間混餌投与による亜慢性毒性試験³⁾においても認められており、総タンパクの減少と関連するアルブミンの減少も含めて、テトラヒドロフルフリルアルコールによる特徴的な変化と考えられる。ALP、LDH 及び総ビリルビンの変化は減少性のものであり、毒性学的意義は小さいものと判断され、トリグリセライド及びナトリウムの減少も背景データにおける正常範囲（Appendix 53 参照）の変化であった。

なお、アルブミン及びカルシウムの低値は40mg/kg 群の雌にも認められたが、150mg/kg群の雌ではこれらの項目に有意な変化は認められず、またカルシウムは正常範囲、アルブミンも概ね正常範囲（Appendix 54 参照）の値で総タンパクには変化は認められていないことから、被験物質の投与とは無関係な偶発的所見と判断された。

精巣に対する影響について、150及び600mg/kg群で精上皮細胞の壊死が認められ、14日間の回復群では精上皮細胞の壊死は増強する傾向にあった。

精子形成サイクル検査では、600mg/kg群でセルトリ細胞に対するパキテン期精母細胞及び精子細胞(round)の比率が減少していることが確認され、精祖細胞の比率には明らかな変化が認められなかった。しかしながら、簡易生殖毒性試験¹³⁾でテトラヒドロフルフリルアルコールを47日間経口投与したラットや亜慢性毒性試験³⁾で3か月間混餌投与したラットの精巣では、セルトリ細胞のみを残して萎縮した精細管が認められており、精祖細胞を含む生殖細胞全般に影響を及ぼすものと考えられる。

胸腺に対する影響について、600mg/kg群で雌雄に胸腺重量の減少が認められ、病理組織学的には、胸腺の萎縮が認められた。この胸腺の変化は、副腎の肥大を伴っていないことから、毒性によるストレスに伴う二次的影響ではなく、被験物質の胸腺に対する直接的な毒性影響によるものと推察される。

腎臓に対する影響について、600mg/kg群で、雄では尿素窒素の増加、雌では腎臓相対重量の増加がみとめられた。病理組織学検査では腎臓に被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。しかしながら、前述のナトリウムの減少や600mg/kg群の雄に認められたpHの低下も腎臓に対する影響を示唆する変化である可能性も考えられ、テトラヒドロフルフリルアルコールは腎臓に対しても軽度な影響を有するものと思われる。

雌の下垂体重量は、600mg/kg群では絶対及び相対重量に共通して、また150mg/kg群では相対重量の減少が認められた。下垂体に病理組織学的変化は認められなかったものの、600mg/kg群及び150mg/kg群では体重の変化は認められていないことから、下垂体重量の変化は被験物質の投与による影響と判断される。また、下垂体重量の変化と関連する可能性のある変化として、本物質のラットにおける簡易生殖・発生毒性試験¹³⁾では、雌の性周期に対する影響が認められている。

上述の変化に加えて、600mg/kg群では雄に摂餌量の減少及び体重増加の抑制、雌に投

与1週における摂餌量の減少が認められた。

なお、600mg/kg群の雄で認められた、肝臓、心臓、下垂体及び副腎の絶対重量のみの有意な低値については、当該群の雄の最終体重（290g）が対照群（357g）と比べて約19%少なく、またこれらの器官に病理組織学的変化は認められなかったことから、体重に対する影響に伴う非特異的变化と判断された。同群の雄に認められた精巣上体の絶対重量の低値については、前述の精巣に対する影響と関連した精巣上体内精子の減少を示唆する所見とも考えられるが、精巣上体の病理組織学的変化や相対重量の変化が認められていないことから、主に体重に対する影響によるものと考えられる。さらに、同群の雄に認められた脳の絶対重量の低値（対照群：1.94g、600mg/kg群：1.77g）についても、脳重量は一般に体重変化の影響を受けにくい、600mg/kg群の脳重量は概ね、本試験で検査したラットと同一週齢の脳重量の背景データのうち比較的体重の小さな310g未満のもの（平均体重：290g）から算出した正常値（1.71～2.00g）の概ね範囲内にあり、被験物質の脳に対する影響を示唆する変化ではないと判断した。

回復期間中或いは回復期間終了時の検査では、上述の投与期間中あるいは投与期間終了時の検査でみとめられた変化のうち、精巣の変化は増強する傾向にあった以外、回復あるいは回復傾向を示した。

なお、回復群では、投与期間終了時屠殺動物で認められなかった赤血球数の増加が雌雄に認められ、雌雄の平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量並びに雌の平均赤血球血色素濃度はいずれも低値を示したが、これは投与による貧血傾向に対するリバウンド現象と解せられる。また、その他にも回復群で認められられた変化はあったが、投与期間終了時屠殺動物では認められておらず、偶発的所見と判断された。

以上の結果から、テトラヒドロフルフリルアルコールのラットへの28日間反復経口投与により、精巣、胸腺、脾臓及び腎臓に対する影響並びに血液学的及び血液生化学的影響が認められた。無影響量は、雌雄とも40mg/kg/day と結論された。

文 献

- 1) 「12394の化学商品」, p.701, 化学工業日報社, 東京, 1994.
- 2) Richardson, M.L. and Gangolli, S. "The Dictionary of Substances and their Effects", Volume 7, pp.353-354, the royal society of chemistry, England, 1994.
- 3) TSCA Section 8 (e) Data, 8EHQ-1091-1381A, -0692-1381B, and -0992-1381C.
- 4) IUCLID(International Uniform Chemical Informaion Data Base) Data Sheet, EU(1995).
- 5) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances(RTECS), US NIOSH (1996).
- 6) David E. M., *Drug and chemical Toxicology*, 14(4), 319-342, 1991.
- 7) Hazardous Substances Data Bank(HSDB), U.S. National Library of Medicine (1998).
- 8) ACGIH, Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices(1991).
- 9) 片平卓男, 産業医学, 24, 379-387, 1982.
- 10) Chabra, R.S., *Toxicological Sciences*, 41, 183-188, 1992.
- 11) 高橋道人, 「精巣毒性評価のための精細管アトラス」, pp.15-20, ソフトサイエンス社, 東京, 1994.
- 12) Matui, H., Toyoda, K., Kawanishi, T., Mitumori, K. and Takahashi, M., J. *Toxicologic Pathology*, 9, 285-292, 1996.
- 13) 野田 篤, 財団法人 畜産生物科学安全研究所 所内資料(試験番号:01-288), 2003.

テトラヒドロフルフリルアルコールのラットを用いる
28日間反復投与毒性試験

(試験番号：01-287)

最終報告書 添付資料A

(図・群別平均値表)

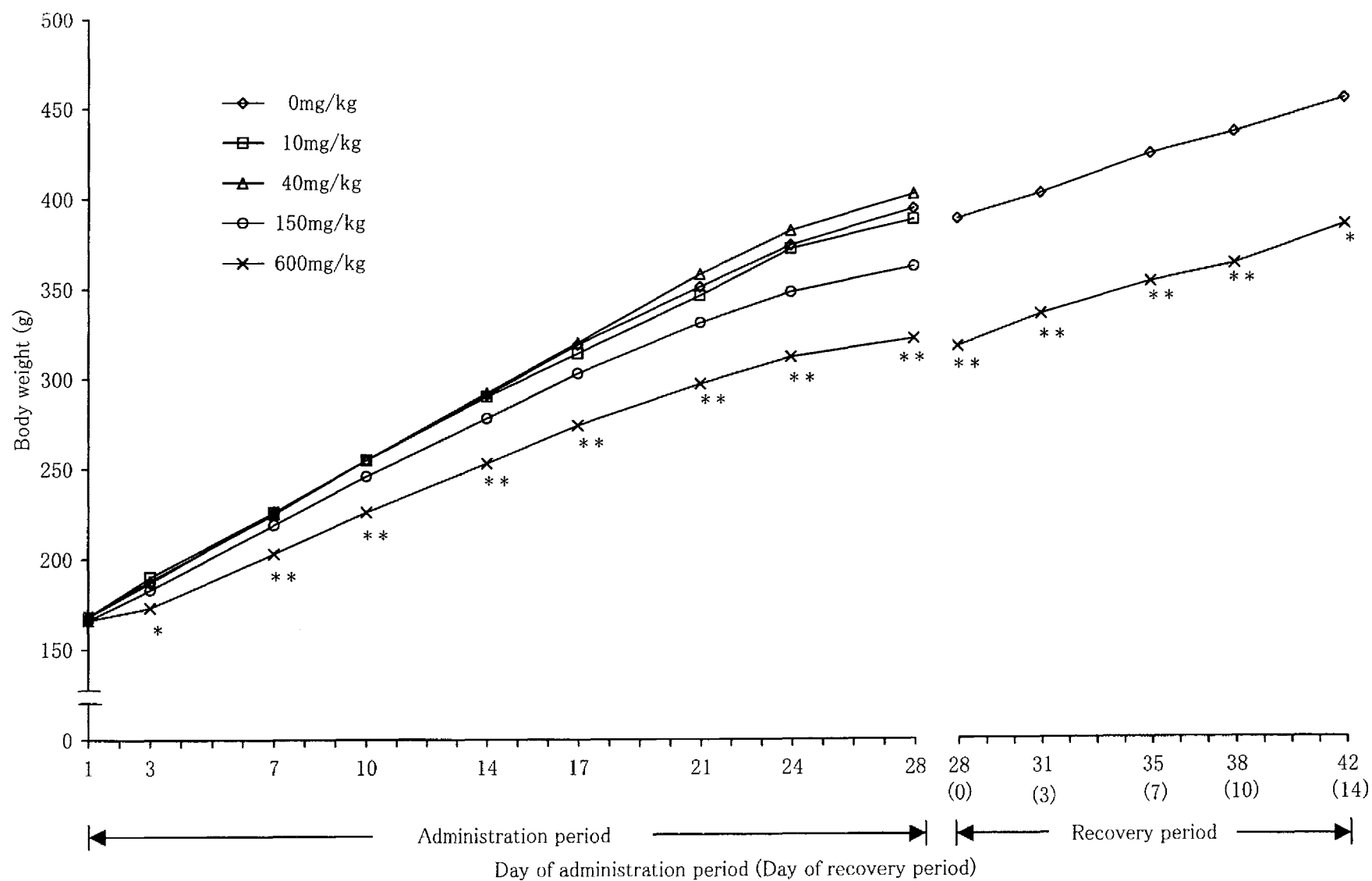


Fig.1 Body weight changes of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

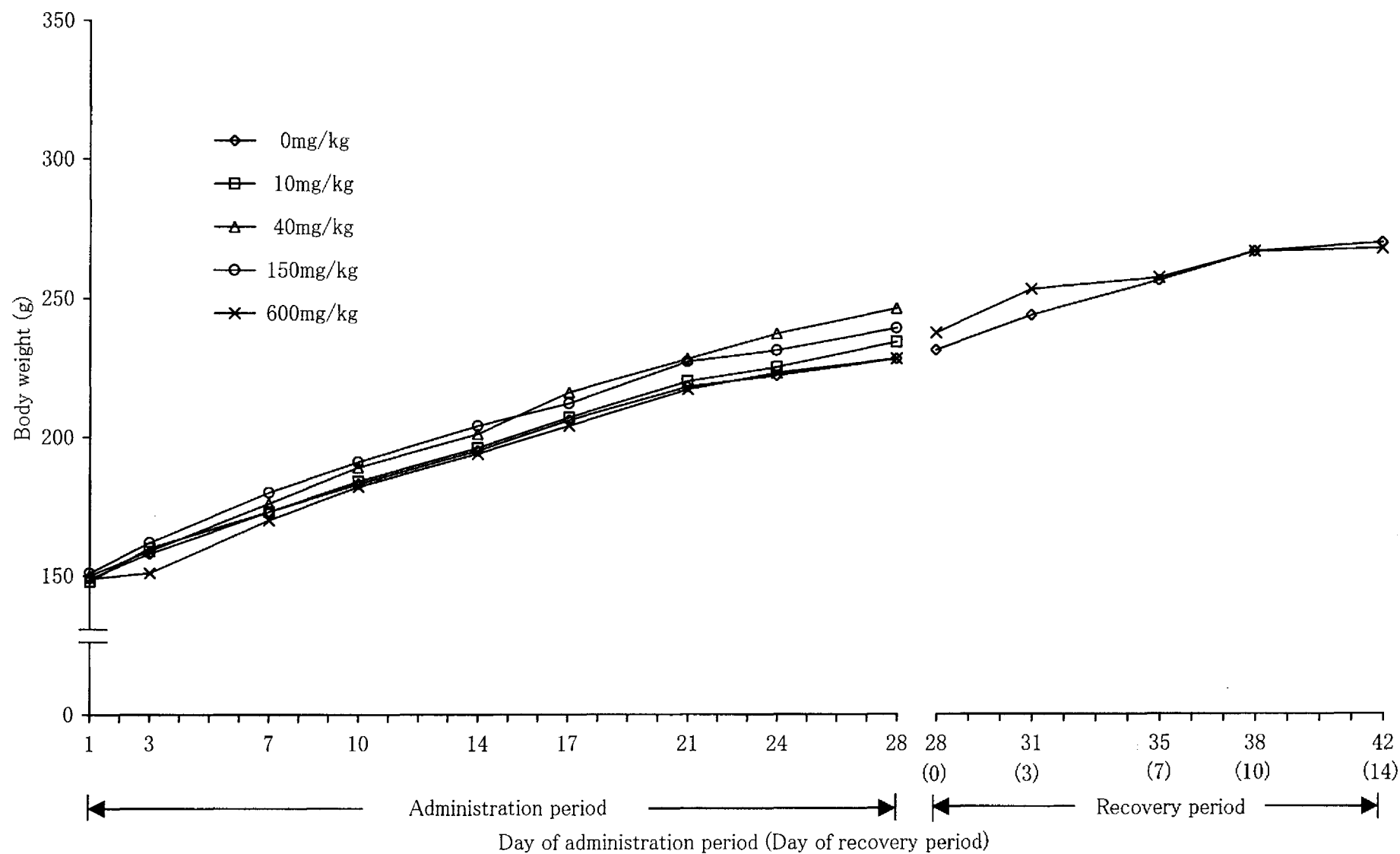


Fig.2 Body weight changes of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Table 1 Incidence of clinical signs and death of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Clinical signs	Grade	Dose(mg/kg) No. of animals	Administration period					Recovery period	
			0 10	10 5	40 5	150 5	600 10	0 5	600 5
Increase in locomotor activity	-		10	5	5	5	6	5	5
	+		0	0	0	0	4 *	0	0
Decrease in locomotor activity	-		10	5	5	5	0	5	5
	++		0	0	0	0	10 **	0	0
Prone position	-		10	5	5	5	0	5	5
	+		0	0	0	0	10 **	0	0
Mortality(%)			0	0	0	0	0	0	0

- : Negative

+ : Slight

++ : Moderate

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 2 Incidence of clinical signs and death of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Clinical signs	Grade	Dose(mg/kg) No. of animals	Administration period					Recovery period	
			0 10	10 5	40 5	150 5	600 10	0 5	600 5
Increase in locomotor activity	-		10	5	5	0	1	5	5
	+		0	0	0	5 **	9 **	0	0
Decrease in locomotor activity	-		10	5	5	4	0	5	5
	+		0] 0	0] 0	0] 0	1] 1	0] 10**	0] 0	0] 0
	++		0] 0	0] 0	0] 0	0] 1	10] 10**	0] 0	0] 0
Prone position	-		10	5	5	5	0	5	5
	+		0	0	0	0	10 **	0	0
Mortality(%)			0	0	0	0	0	0	0

- : Negative

+ : Slight

++ : Moderate

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 3 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< Before administration period >

		Dose(mg/kg)	0	10	40	150	600
Items		No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		8	5	5	4	9
	Slight difficulty		2	0	0	1	1
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		4	3	5	5	9
	Temporally in handling		6	2	0	0	1 *
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		9	5	5	4	10
	Slight decrease		1	0	0	1	0
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected		4]	4]	4]	4]	6]
	1		2]6	0]4	1]5	0]4	4]10
	2 or more		4	1	0	1	0 *
	Color:Pale yellow		6/6	1/1	1/1	1/1	4/4
Defecation	Not detected		9]	5]	5]	4]	10]
	1		1]10	0]5	0]5	1]5	0]10
	Appearance:Normal		1/1	-	-	1/1	-

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 4 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< Before administration period >

		Dose(mg/kg) No. of animals	0 10	10 5	40 5	150 5	600 10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		8	4	3	5	8
	Temporally in handling		2	1	2	0	2
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected		5]5	4]4	1]2	3]3	5]6
	1		0	0	1	0	1
	2 or more		5	1	3	2	4
	Color:Pale yellow		4/5	1/1	4/4	2/2	5/5
	Colorless		1/5	-	-	-	-
Defecation	Not detected		8]10	4]5	5]5	5]5	10]10
	1		2	1	0	0	0
	Appearance:Normal		2/2	1/1	-	-	-

Table 5-1 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 1 of administration period >

Items		Dose(mg/kg) No. of animals	0 10	10 5	40 5	150 5	600 10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	5	7
	Temporally in handling		0	0	0	0	3
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	9
	Slight decrease		0	0	0	0	1
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected		10	5	4	4	9
	1		0	0	1	1	0
	2 or more		0	0	0	0	1
	Color:Pale yellow		-	-	1/1	1/1	1/1
Defecation	Not detected		10	4	5	5	10
	1		0	1	0	0	0
	Appearance:Normal		-	1/1	-	-	-

Table 5-2 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of administration period >

		Dose(mg/kg)	0	10	40	150	600
Items		No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	5	9
	Temporally in handling		0	0	0	0	1
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	3	4	10
	Decrease		0	0	2	1	0
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	3	3	9
	Decrease		0	0	2	2	1
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected		10	5	5	5	7
	1		0	0	0	0	2
	2 or more		0	0	0	0	1
	Color:Pale yellow		-	-	-	-	3/3
Defecation	Not detected		10	4	5	5	10
	1		0	0	0	0	0
	2 or more		0	1	0	0	0
	Appearance:Normal		-	1/1	-	-	-

Table 5-3 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 3 of administration period >

		Dose(mg/kg)	0	10	40	150	600
Items		No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	5	7
	Temporally in handling		0	0	0	0	3
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected		10	5	5	4	5
	1		0	0	0	1	5
	Color:Pale yellow		-	-	-	1/1	5/5
Defecation	Not detected		10	5	5	5	10

Table 5-4 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of administration period >

		Dose(mg/kg)	0	10	40	150	600
Items		No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	4	8
	Temporally in handling		0	0	0	1	2
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	9
	Decrease		0	0	0	0	1
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected		7	4	2	4	8
	1		3]10	0]4	1]3	1]5	0]8
	2 or more		0	1	2	0	2
	Color:Pale yellow		3/3	1/1	3/3	1/1	2/2
Defecation	Not detected		9	4	4	5	7
	1		1]10	1]5	1]5	0]5	1]8
	2 or more		0	0	0	0	2
	Appearance:Normal		1/1	1/1	1/1	-	3/3

Table 6-1 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 1 of administration period >

		Dose(mg/kg)	0	10	40	150	600
Items		No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		9	5	4	5	9
	Temporally in handling		1	0	1	0	1
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected		9] 1	5] 0]	5] 0]	5] 0]	10] 0]
	2or more		1	0	0	0	0
	Color:Pale yellow		1/1	-	-	-	-
Defecation	Not detected		10	5	5	5	10

Table 6-2 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of administration period >

		Dose(mg/kg)	0	10	40	150	600
Items		No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	5	8
	Temporally in handling		0	0	0	0	2
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected		9] 0]	5] 0]	5] 0]	5] 0]	8] 1]
	1		1	0	0	0	1
	2 or more		1	0	0	0	1
	Color:Pale yellow		1/1	-	-	-	2/2
Defecation	Not detected		10	5	5	5	10

Table 6-3 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 3 of administration period >

Items		Dose(mg/kg) No. of animals	0 10	10 5	40 5	150 5	600 10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		9	5	4	3	8
	Temporarily in handling		1	0	1	2	2
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected		10	5	5	5	10
Defecation	Not detected		10	5	5	5	10

Table 6-4 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of administration period >

		Dose(mg/kg)	0	10	40	150	600
Items		No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		9	5	4	4	8
	Temporally in handling		1	0	1	1	2
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected		8]9	4]5	4]5	5]5	8]8
	1		1	1	1	0	0
	2 or more		1	0	0	0	2
	Color:Pale yellow		2/2	1/1	1/1	-	2/2
Defecation	Not detected		10	5	5	5	10

Table 7-1 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 1 of recovery period >

Items		Dose(mg/kg) No. of animals	0 5	600 5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected		3	3
	1		2	1
	2 or more		0	1
	Color:Pale yellow		2/2	2/2
Defecation	Not detected		5	4
	1		0	0
	2 or more		0	1
	Appearance:Normal		-	1/1

Table 7-2 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of recovery period >

Items		Dose(mg/kg) No. of animals	0 5	600 5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		4	3
	Temporally in handling		1	2
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected		2	3
	1		1	0
	2 or more		2	2
	Color:Pale yellow		3/3	2/2
Defecation	Not detected		5	4
	1		0	1
	Appearance:Normal		-	1/1

Table 8-1 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 1 of recovery period >

Items		Dose(mg/kg) No. of animals	0 5	600 5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected		3 2	3 2
	1		2	2
	Color: Pale yellow		2/2	2/2
Defecation	Not detected		5	5

Table 8-2 Incidence of detailed clinical signs using FOB(Functional observation batteries) of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of recovery period >

Items		Dose(mg/kg) No. of animals	0 5	600 5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		4	5
	Temporally in handling		1	0
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected		4	4
	1		1	0
	2 or more		0	1
	Color:Pale yellow		1/1	1/1
Defecation	Not detected		5	5

Table 9 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

On week 4 of administration period

Items	Dose(mg/kg) No. of animals examined	0	10	40	150	600
		10	5	5	5	10
Hearing reaction	Normal	10	5	5	5	10
Eye sight reaction	Normal	10	5	5	5	10
Sense of touch reaction	Normal	10	5	5	5	10
Pain reaction	Normal	10	5	5	5	10
Pupil reflex	Normal	10	5	5	5	10
Pinna reflex	Normal	10	5	5	5	10
Ipsilateral flexor reflex	Normal	10	5	5	5	10
Eyelid reflex	Normal	10	5	5	5	10
Righting reflex	Normal	10	5	5	5	10

Table 10 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

On week 4 of administration period

Items	Dose(mg/kg) No. of animals examined	0	10	40	150	600
		10	5	5	5	10
Hearing reaction	Normal	10	5	5	5	10
Eye sight reaction	Normal	10	5	5	5	10
Sense of touch reaction	Normal	10	5	5	5	10
Pain reaction	Normal	10	5	5	5	10
Pupil reflex	Normal	10	5	5	5	10
Pinna reflex	Normal	10	5	5	5	10
Ipsilateral flexor reflex	Normal	10	5	5	5	10
Eyelid reflex	Normal	10	5	5	5	10
Righting reflex	Normal	10	5	5	5	10

Table 11 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

On week 2 of recovery period

Items	Dose(mg/kg) No. of animals examined	0	600
		5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Pinna reflex	Normal	5	5
Ipsilateral flexor reflex	Normal	5	5
Eyelid reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 12 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

On week 2 of recovery period

Items	Dose(mg/kg)	0	600
	No. of animals examined	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	3
	Slightly slow	0	2
Pupil reflex	Normal	5	5
Pinna reflex	Normal	5	5
Ipsilateral flexor reflex	Normal	5	5
Eyelid reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 13 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

On week 4 of administration period

Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength (g)		Motor activity (Counts/0~60 _{min.})
			Forelimb	Hindlimb	
0	10	8.3	670	235	11491
		± 2.3	± 141	± 61	± 3793
10	5	8.8	744	270	11600
		± 1.4	± 142	± 60	± 1989
40	5	7.7	621	296	9427
		± 1.9	± 132	± 102	± 2332
150	5	9.7	532	138	13066
		± 3.5	± 117	± 50	± 2925
600	10	8.7	554	126 *	12451
		± 1.5	± 114	± 54	± 2976

Each value is expressed as mean ± S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 14 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

On week 4 of administration period

Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength(g)		Motor activity (Counts/0~60 _{min.})
			Forelimb	Hindlimb	
0	10	5.1	451	241	12863
		± 1.1	± 107	± 93	± 2122
10	5	5.5	447	239	12810
		± 1.7	± 91	± 109	± 1167
40	5	4.4	438	124	12782
		± 0.7	± 158	± 17	± 2910
150	5	4.9	454	170	13399
		± 1.1	± 122	± 71	± 5001
600	10	5.2	342	150	13142
		± 0.9	± 133	± 88	± 2540

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 15 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of male rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

On week 2 of recovery period

Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength (g)		Motor activity (Counts/0~60 _{min.})
			Forelimb	Hindlimb	
0	5	9.2	686	405	11064
		± 2.9	± 271	± 54	± 2351
600	5	7.5	548	339	12098
		± 2.0	± 149	± 85	± 3876

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 16 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of female rats treated with 2-furanmethanol,tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

On week 2 of recovery period

Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength(g)		Motor activity (Counts/0~60 _{min.})
			Forelimb	Hindlimb	
0	5	6.4	541	301	13376
		± 2.8	± 265	± 73	± 3307
600	5	6.4	428	228	11772
		± 2.4	± 117	± 43	± 2986

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 17 Body weights of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)

Dose (mg/kg)	Day 1	3	7	10	14	17	21	24	28	Gain 1~28	(Day of recovery period)				Gain 28~42	
											28(0)	31(3)	35(7)	38(10)	42(14)	
0	168 ± 7 (10)	187 ± 9 (10)	226 ± 12 (10)	255 ± 13 (10)	291 ± 15 (10)	319 ± 17 (10)	351 ± 20 (10)	374 ± 21 (10)	394 ± 23 (10)	226 ± 20 (10)	393 ± 15 (5)	407 ± 14 (5)	429 ± 15 (5)	441 ± 17 (5)	460 ± 14 (5)	67 ± 6 (5)
10	168 ± 6 (5)	190 ± 9 (5)	226 ± 11 (5)	255 ± 13 (5)	290 ± 15 (5)	314 ± 15 (5)	346 ± 22 (5)	372 ± 25 (5)	388 ± 32 (5)	220 ± 28 (5)						
40	168 ± 7 (5)	188 ± 9 (5)	225 ± 13 (5)	255 ± 20 (5)	292 ± 24 (5)	320 ± 28 (5)	358 ± 35 (5)	382 ± 38 (5)	402 ± 41 (5)	233 ± 34 (5)						
150	166 ± 5 (5)	183 ± 5 (5)	219 ± 7 (5)	246 ± 8 (5)	278 ± 9 (5)	303 ± 11 (5)	331 ± 11 (5)	348 ± 13 (5)	362 ± 19 (5)	196 ± 16 (5)						
600	166 ± 6 (10)	173 * ± 7 (10)	203 ** ± 9 (10)	226 ** ± 13 (10)	253 ** ± 17 (10)	274 ** ± 20 (10)	297 ** ± 23 (10)	312 ** ± 24 (10)	322 ** ± 26 (10)	156 ** ± 21 (10)	321 ** ± 27 (5)	339 ** ± 25 (5)	357 ** ± 33 (5)	367 ** ± 38 (5)	389 * ± 44 (5)	68 ± 18 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 18 Body weights of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)

Dose (mg/kg)	Day											Gain (Day of recovery period)					Gain
	1	3	7	10	14	17	21	24	28	1~28	28(0)	31(3)	35(7)	38(10)	42(14)	28~42	
0	149	158	173	183	195	206	218	222	228	79	227	239	251	261	264	37	
	± 5	± 7	± 8	± 10	± 10	± 12	± 13	± 14	± 14	± 10	± 13	± 16	± 17	± 15	± 13	± 5	
	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	
10	148	160	173	184	196	207	220	225	234	86							
	± 5	± 6	± 9	± 8	± 10	± 11	± 12	± 12	± 13	± 13							
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)							
40	150	159	176	189	201	216	228	237	246	96							
	± 6	± 7	± 6	± 9	± 9	± 12	± 10	± 12	± 13	± 9							
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)							
150	151	162	180	191	204	212	227	231	239	88							
	± 4	± 5	± 6	± 9	± 10	± 10	± 14	± 16	± 15	± 12							
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)							
600	149	151	170	182	194	204	217	223	228	79	233	248	252	261	262	29	
	± 5	± 6	± 8	± 11	± 12	± 14	± 13	± 18	± 21	± 19	± 25	± 30	± 33	± 31	± 31	± 9	
	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

(n) : No. of animals

Table 19 Food consumption of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Dose (mg/kg)	(g/rat/day)						
	Week 1	2	3	4	(Week of recovery period)		
					4(0)	5(1)	6(2)
0	31	33	36	38	38	38	37
	± 2 (10)	± 3 (10)	± 3 (10)	± 4 (10)	± 3 (5)	± 4 (5)	± 4 (5)
10	30	32	35	36			
	± 1 (5)	± 2 (5)	± 3 (5)	5 (5)			
40	30	32	35	37			
	± 3 (5)	± 4 (5)	± 6 (5)	± 5 (5)			
150	28	29	32	32			
	± 2 (5)	± 2 (5)	± 1 (5)	± 3 (5)			
600	23 **	27 **	28 **	28 **	27 **	37	33
	± 2 (10)	± 3 (10)	± 3 (10)	± 3 (10)	± 3 (5)	± 6 (5)	± 5 (5)

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

(n) : No. of animals

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 20 Food consumption of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Dose (mg/kg)	(g/rat/day)						
	Week 1	2	3	4	(Week of recovery period)		
					4(0)	5(1)	6(2)
0	22	22	24	23	23	26	25
	± 2 (10)	± 3 (10)	± 2 (10)	± 2 (10)	± 2 (5)	± 3 (5)	± 1 (5)
10	22	22	24	22			
	± 2 (5)	± 2 (5)	± 3 (5)	± 4 (5)			
40	24	24	26	28			
	± 2 (5)	± 3 (5)	± 3 (5)	± 4 (5)			
150	22	22	22	22			
	± 1 (5)	± 1 (5)	± 1 (5)	± 3 (5)			
600	19 *	19	21	22	22	30	24
	± 2 (10)	± 5 (10)	± 3 (10)	± 3 (10)	± 3 (5)	± 5 (5)	± 2 (5)

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

(n) :No. of animals

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 21 Urinary findings of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On day 26 of administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein					Glucose				
		PY		—	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	+	++	+++	—	±	+	++	+++
0	10	10		10					4	1	5		1	5	4		10				
10	5	5		5					4	1			1	2	2		5				
40	5	5		5					3		2			2	3		5				
150	5	5		5					1		4			2	3		5				
600	10	10		10		4	1	3	2**					1	9		10				

Dose (mg/kg)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		—	±	+	++	+++	—	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	—	+	++	+++
0	10	1	9				10					10					10			
10	5		5				5					5					5			
40	5		4	1			5					5					5			
150	5		5				5					5					5			
600	10	2	8				10					10					10			

Color : PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dL), + (30mg/dL), ++ (100mg/dL), +++ (300mg/dL)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dL), + (0.25g/dL), ++ (0.5g/dL), +++ (1g/dL)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dL), + (15mg/dL), ++ (40mg/dL), +++ (80mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 22

Urinary findings of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On day 26 of administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein					Glucose				
		PY		-	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
0	10	10		10			2		2	4	2	4	4	2			10				
10	5	5		5			1	1	1	2		1	2	2			5				
40	5	5		5					1	3	1	1		2	2		5				
150	5	5		5					1	3	1			5			5				
600	10	10		10		5		1	3	1			1	9			10				

Dose (mg/kg)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	10	10					9	1				10					10			
10	5	5					5					5					5			
40	5	5					5					5					5			
150	5	5					5					5					5			
600	10	7	3				10					10					10			

Color : PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dL), + (30mg/dL), ++ (100mg/dL), +++ (300mg/dL)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dL), + (0.25g/dL), ++ (0.5g/dL), +++ (1g/dL)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dL), + (15mg/dL), ++ (40mg/dL), +++ (80mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Table 23

Urinary findings of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On day 12 of recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein					Glucose				
		PY		-	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
0	5	5		5				1	1	3		4	1				5				
600	5	5		5					2	1	2	2	3				5				

Dose (mg/kg)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	5	2	3				5					5					5			
600	5	4	1				5					5					5			

Color : PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dL), + (30mg/dL), ++ (100mg/dL), +++ (300mg/dL)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dL), + (0.25g/dL), ++ (0.5g/dL), +++ (1g/dL)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dL), + (15mg/dL), ++ (40mg/dL), +++ (80mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Table 24

Urinary findings of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On day 12 of recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein					Glucose				
		PY		-	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
0	5	5		5					4	1		4	1				5				
600	5	5		5				1	1	2	1	2	3				5				

Dose	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	5	5					4	1				5					5			
600	5	5					5					5					5			

Color : PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dL), + (30mg/dL), ++ (100mg/dL), +++ (300mg/dL)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dL), + (0.25g/dL), ++ (0.5g/dL), +++ (1g/dL)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dL), + (15mg/dL), ++ (40mg/dL), +++ (80mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Table 25

Hematological findings of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< End of administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	840 ± 31	16.3 ± 0.6	48.2 ± 2.1	58 ± 2	19.4 ± 0.5	33.8 ± 0.3	37 ± 6	12.9 ± 0.5	19.0 ± 1.9
10	5	806 ± 42	16.0 ± 0.9	47.1 ± 2.5	58 ± 1	19.8 ± 0.6	33.9 ± 0.4	42 ± 5	12.8 ± 0.2	18.5 ± 2.7
40	5	814 ± 34	15.7 ± 0.5	47.4 ± 0.7	58 ± 2	19.4 ± 0.4	33.2 ± 0.7	41 ± 3	12.7 ± 0.3	18.3 ± 1.1
150	5	824 ± 18	15.9 ± 0.5	48.0 ± 1.6	58 ± 1	19.3 ± 0.4	33.1 ± 0.5	30 ± 5	13.2 ± 0.6	19.6 ± 1.8
600	5	829 ± 35	15.2 ± 0.3	46.9 ± 0.7	57 ± 2	18.3* ± 0.8	32.3** ± 0.5	21** ± 6	13.9* ± 0.1	19.0 ± 2.9

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. ($10^4/\mu\text{L}$)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg				
0	5	63 ± 15	0 ± 0	2 ± 1	0 ± 0	12 ± 5	85 ± 6	1 ± 1	0 ± 0	152 ± 6
10	5	63 ± 11	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	13 ± 5	85 ± 5	1 ± 1	0 ± 0	151 ± 12
40	5	61 ± 16	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	11 ± 3	88 ± 2	0 ± 0	0 ± 0	159 ± 18
150	5	54 ± 12	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	9 ± 4	89 ± 4	1 ± 2	0 ± 0	134 ± 15
600	5	37* ± 9	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	7 ± 3	93 ± 4	0 ± 1	0 ± 0	87** ± 12

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 26

Hematological findings of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< End of administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	823 ± 20	15.7 ± 0.4	46.5 ± 0.3	57 ± 1	19.1 ± 0.3	33.8 ± 0.7	26 ± 3	13.3 ± 0.6	17.6 ± 0.9
10	5	803 ± 52	15.8 ± 0.6	45.7 ± 1.5	57 ± 2	19.7 ± 1.2	34.5 ± 0.8	26 ± 4	13.2 ± 0.3	16.6 ± 1.1
40	5	816 ± 49	15.4 ± 0.7	46.6 ± 2.2	57 ± 1	18.8 ± 0.5	32.9 ± 0.7	21 ± 5	13.8 ± 0.6	16.4 ± 1.0
150	5	833 ± 29	15.8 ± 0.3	46.7 ± 1.5	56 ± 0	18.9 ± 0.4	33.7 ± 0.6	23 ± 2	13.6 ± 0.2	18.1 ± 2.5
600	5	815 ± 37	14.6** ± 0.4	45.7 ± 2.5	56 ± 1	18.0* ± 0.5	32.1** ± 0.8	22 ± 8	14.6** ± 0.6	18.1 ± 0.3

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)								Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other		
					Stab.	Seg.					
0	5	50 ±19	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	14 ± 4	85 ± 5	1 ± 0	0 ± 0	141 ±22	
10	5	52 ±15	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	11 ± 7	87 ± 7	1 ± 1	0 ± 0	153 ±14	
40	5	50 ±11	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	9 ± 4	90 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	145 ± 9	
150	5	40 ±13	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	8 ± 2	91 ± 2	0 ± 1	0 ± 0	134 ±22	
600	5	23* ± 7	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	13 ± 7	86 ± 6	1 ± 1	0 ± 0	85** ±15	

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 27

Hematological findings of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< End of recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	813 ±23	15.6 ± 0.7	45.4 ± 1.0	56 ± 1	19.3 ± 0.8	34.5 ± 1.0	25 ± 3	12.9 ± 0.3	22.8 ± 1.6
600	5	876* ±53	15.5 ± 0.7	46.5 ± 2.1	53** ± 1	17.8* ± 0.7	33.4 ± 0.5	24 ± 3	12.6 ± 0.2	19.8** ± 0.9

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg				
0	5	77 ±18	0 ± 0	2 ± 1	0 ± 0	14 ± 4	82 ± 5	3 ± 2	0 ± 0	147 ±12
600	5	56 ±17	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	13 ± 7	83 ± 7	3 ± 1	0 ± 0	143 ±30

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 28

Hematological findings of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< End of recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	794 ±49	15.2 ± 1.1	44.4 ± 2.6	56 ± 2	19.2 ± 0.6	34.2 ± 0.8	23 ± 6	12.7 ± 0.5	17.7 ± 0.6
600	5	876* ±13	15.3 ± 0.6	46.7 ± 1.0	53* ± 1	17.5** ± 0.7	32.9* ± 0.7	21 ± 4	13.1 ± 0.4	17.3 ± 1.1

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. (10 ⁴ /μL)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
					Stab.	Seg.				
0	5	48 ±20	0 ± 0	3 ± 1	0 ± 0	18 ±10	78 ± 9	1 ± 0	0 ± 0	135 ± 8
600	5	42 ± 14	0 ± 0	2 ± 2	0 ± 0	16 ± 8	81 ± 8	1 ± 0	0 ± 0	135 ±14

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 29

Blood biochemical findings of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< End of administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)
0	5	251 $\pm$ 65	71 $\pm$ 5	30 $\pm$ 4	761 $\pm$ 170	0.73 $\pm$ 0.11	36 $\pm$ 8	5.89 $\pm$ 0.12	2.89 $\pm$ 0.12	0.96 $\pm$ 0.06	62 $\pm$ 19
10	5	421 $\pm$ 212	74 $\pm$ 9	30 $\pm$ 3	765 $\pm$ 148	0.65 $\pm$ 0.27	49 $\pm$ 8	5.74 $\pm$ 0.10	2.84 $\pm$ 0.09	0.98 $\pm$ 0.06	71 $\pm$ 15
40	5	242 $\pm$ 41	73 $\pm$ 6	33 $\pm$ 3	736 $\pm$ 115	1.01 $\pm$ 0.69	54 $\pm$ 24	5.77 $\pm$ 0.12	2.85 $\pm$ 0.15	0.98 $\pm$ 0.08	74 $\pm$ 15
150	5	186 $\pm$ 38	70 $\pm$ 7	28 $\pm$ 2	650 $\pm$ 103	0.76 $\pm$ 0.09	50 $\pm$ 12	5.51** $\pm$ 0.20	2.69 $\pm$ 0.16	0.95 $\pm$ 0.05	54 $\pm$ 12
600	5	134* $\pm$ 32	68 $\pm$ 6	27 $\pm$ 6	499* $\pm$ 79	0.75 $\pm$ 0.17	67 $\pm$ 19	5.20** $\pm$ 0.17	2.59* $\pm$ 0.16	0.99 $\pm$ 0.06	63 $\pm$ 8
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	50 $\pm$ 11	142 $\pm$ 13	13.0 $\pm$ 1.0	0.36 $\pm$ 0.01	0.34 $\pm$ 0.04	10.2 $\pm$ 0.3	7.6 $\pm$ 0.4	148 $\pm$ 1	5.05 $\pm$ 0.15	106 $\pm$ 1
10	5	61 $\pm$ 11	155 $\pm$ 20	15.6 $\pm$ 2.4	0.40 $\pm$ 0.07	0.32 $\pm$ 0.04	10.0 $\pm$ 0.2	7.8 $\pm$ 0.6	147 $\pm$ 1	5.29 $\pm$ 0.33	107 $\pm$ 1
40	5	49 $\pm$ 26	141 $\pm$ 15	13.5 $\pm$ 1.1	0.42* $\pm$ 0.02	0.34 $\pm$ 0.04	10.1 $\pm$ 0.1	8.0 $\pm$ 0.4	148 $\pm$ 1	5.17 $\pm$ 0.23	107 $\pm$ 1
150	5	28 $\pm$ 6	141 $\pm$ 15	14.8 $\pm$ 1.8	0.36 $\pm$ 0.03	0.30 $\pm$ 0.01	9.9 $\pm$ 0.1	8.0 $\pm$ 0.4	146 $\pm$ 1	5.23 $\pm$ 0.22	107 $\pm$ 1
600	5	26* $\pm$ 8	140 $\pm$ 10	17.0* $\pm$ 3.1	0.37 $\pm$ 0.03	0.25* $\pm$ 0.01	9.7** $\pm$ 0.2	7.8 $\pm$ 0.3	145** $\pm$ 1	5.20 $\pm$ 0.12	107 $\pm$ 1

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 30

Blood biochemical findings of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< End of administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)
0	5	202 ± 74	70 ± 7	28 ± 4	485 ± 97	1.46 ± 0.94	367 ± 135	6.16 ± 0.41	3.20 ± 0.31	1.08 ± 0.08	73 ± 11
10	5	235 ± 57	71 ± 9	27 ± 6	414 ± 144	1.26 ± 0.38	354 ± 91	6.14 ± 0.14	3.08 ± 0.11	1.01 ± 0.06	85 ± 8
40	5	230 ± 57	72 ± 4	27 ± 4	459 ± 70	1.66 ± 0.39	264 ± 66	5.83 ± 0.23	2.82* ± 0.26	0.94 ± 0.13	68 ± 14
150	5	178 ± 27	62 ± 7	20* ± 2	375 ± 56	1.01 ± 0.22	297 ± 61	5.76 ± 0.16	3.02 ± 0.14	1.10 ± 0.05	86 ± 13
600	5	115 ± 10	63 ± 4	21 ± 5	277** ± 43	2.01 ± 0.73	256 ± 102	5.30** ± 0.23	2.58** ± 0.22	0.95 ± 0.11	71 ± 10
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	22 ± 7	139 ± 11	17.4 ± 3.4	0.45 ± 0.05	0.23 ± 0.01	10.1 ± 0.3	7.1 ± 0.7	147 ± 2	5.18 ± 0.21	108 ± 2
10	5	21 ± 6	127 ± 13	16.0 ± 3.1	0.43 ± 0.05	0.22 ± 0.02	9.9 ± 0.1	6.5 ± 0.3	148 ± 1	4.92 ± 0.16	108 ± 2
40	5	16 ± 5	119 ± 8	13.9 ± 0.9	0.41 ± 0.04	0.22 ± 0.03	9.7* ± 0.0	6.8 ± 0.5	149 ± 0	4.98 ± 0.32	110 ± 1
150	5	21 ± 10	121 ± 12	16.4 ± 2.0	0.46 ± 0.06	0.21 ± 0.04	9.9 ± 0.2	7.0 ± 0.5	147 ± 2	5.06 ± 0.07	110 ± 2
600	5	26 ± 10	127 ± 10	13.4 ± 2.7	0.39 ± 0.03	0.17** ± 0.01	9.7* ± 0.0	7.1 ± 0.5	146 ± 1	5.07 ± 0.33	110 ± 1

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 31

Blood biochemical findings of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< End of recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)
0	5	221 $\pm$ 66	73 $\pm$ 3	36 $\pm$ 5	591 $\pm$ 176	0.61 $\pm$ 0.23	48 $\pm$ 15	5.77 $\pm$ 0.23	2.85 $\pm$ 0.24	0.98 $\pm$ 0.11	61 $\pm$ 9
600	5	296 $\pm$ 134	78 $\pm$ 11	38 $\pm$ 7	702 $\pm$ 120	0.64 $\pm$ 0.22	49 $\pm$ 6	5.44* $\pm$ 0.18	2.68 $\pm$ 0.18	0.97 $\pm$ 0.08	56 $\pm$ 12
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	89 $\pm$ 18	165 $\pm$ 14	13.6 $\pm$ 1.0	0.51 $\pm$ 0.07	0.31 $\pm$ 0.05	9.7 $\pm$ 0.1	7.1 $\pm$ 0.4	145 $\pm$ 1	5.05 $\pm$ 0.20	106 $\pm$ 2
600	5	66 $\pm$ 30	153 $\pm$ 6	15.8* $\pm$ 1.1	0.48 $\pm$ 0.13	0.31 $\pm$ 0.03	9.3* $\pm$ 0.2	6.9 $\pm$ 0.4	145 $\pm$ 0	5.16 $\pm$ 0.17	108 $\pm$ 2

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 32

Blood biochemical findings of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< End of recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)
0	5	336 $\pm$ 120	69 $\pm$ 8	29 $\pm$ 5	350 $\pm$ 49	1.23 $\pm$ 0.39	459 $\pm$ 84	6.42 $\pm$ 0.37	3.43 $\pm$ 0.36	1.15 $\pm$ 0.13	79 $\pm$ 14
600	5	393 $\pm$ 151	81 $\pm$ 11	32 $\pm$ 7	515 $\pm$ 171	1.74 $\pm$ 0.78	266** $\pm$ 43	5.83 $\pm$ 0.50	2.91 $\pm$ 0.41	0.99 $\pm$ 0.11	64 $\pm$ 12
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	26 $\pm$ 6	156 $\pm$ 10	14.5 $\pm$ 1.2	0.73 $\pm$ 0.08	0.25 $\pm$ 0.01	9.9 $\pm$ 0.4	5.7 $\pm$ 0.9	147 $\pm$ 1	4.59 $\pm$ 0.31	109 $\pm$ 1
600	5	32 $\pm$ 20	150 $\pm$ 22	17.3 $\pm$ 3.6	0.74 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.02	9.4* $\pm$ 0.3	5.4 $\pm$ 0.4	146 $\pm$ 1	5.01* $\pm$ 0.24	108 $\pm$ 2

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 33 Incidence of necropsy findings of male rats treated orally with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the 28-day repeat dose toxicity test

Organ	: Findings	Grade	Dose (mg/kg)	End of administration period					End of recovery period	
				0	10	40	150	600	0	600
			Fate	KT	KT	KT	KT	KT	KR	KR
			No. of animals	5	5	5	5	5	5	5
Thymus	: Small	—		5	5	5	5	0	5	3
		+		0	0	0	0	5**	0	2
Testis	: Small	—		5	5	5	5	5	5	2
		+		0	0	0	0	0	0	1
		++		0	0	0	0	0	0	2

KT : Killed by design after 28-day administration period; KR : Killed by design after 14-day recovery period

— : Negative; + : Slight; ++ : Moderate

Significantly different from control (** : $p < 0.01$)

Table 34 Incidence of necropsy findings of female rats treated orally with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the 28-day repeat dose toxicity test

Organ	: Findings	Grade	Dose (mg/kg)	End of administration period					End of recovery period	
				0	10	40	150	600	0	600
			Fate No. of animals	KT 5	KT 5	KT 5	KT 5	KT 5	KR 5	KR 5
Thymus	: Small	—		5	5	5	5	1	5	5
		+		0	0	0	0	4*	0	0
Uterus	: Hydrometra	—		4	5	3	4	5	5	5
		+		1	0	2	1	0	0	0

KT : Killed by design after 28-day administration period; KR : Killed by design after 14-day recovery period

— : Negative; + : Slight; ++ : Moderate

Significantly different from control (* : $p < 0.05$)

Table 35 Absolute and relative organ weights of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study
<End of administration period>

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Epidid. (g)
Absolute	0	5	357 ±30	1.94 ±0.07	10.11 ±1.34	2.75 ±0.25	0.70 ±0.10	1.24 ±0.08	0.64 ±0.14	25.1 ±3.0	12.6 ±1.6	58.0 ±9.6	3.50 ±0.33	0.85 ±0.05
	10	5	348 ±28	1.87 ±0.04	10.24 ±0.54	2.74 ±0.27	0.66 ±0.06	1.24 ±0.23	0.56 ±0.05	26.3 ±3.3	11.8 ±1.6	59.1 ±10.1	3.17 ±0.28	0.89 ±0.11
	40	5	362 ±43	1.99 ±0.07	10.32 ±1.32	2.89 ±0.31	0.74 ±0.09	1.21 ±0.08	0.61 ±0.16	26.1 ±3.9	11.8 ±0.9	56.0 ±6.6	3.49 ±0.33	0.83 ±0.08
	150	5	326 ±16	1.82 ±0.08	8.76 ±0.70	2.54 ±0.08	0.61 ±0.05	1.15 ±0.04	0.42 ±0.04	25.0 ±2.4	10.8 ±0.8	52.2 ±4.9	3.21 ±0.20	0.78 ±0.03
	600	5	290 ** ±28	1.77 ** ±0.08	7.32 ** ±0.60	2.46 ±0.28	0.63 ±0.10	1.04 * ±0.09	0.25 ** ±0.04	22.4 ±1.0	9.1 ** ±0.6	41.9 ** ±4.0	2.78 ** ±0.24	0.68 ** ±0.06
Relative @	0	5	357 ±30	0.55 ±0.06	2.83 ±0.18	0.77 ±0.04	0.20 ±0.04	0.35 ±0.04	0.18 ±0.03	7.1 ±1.0	3.5 ±0.2	16.2 ±1.5	0.98 ±0.04	0.24 ±0.01
	10	5	348 ±28	0.54 ±0.03	2.95 ±0.08	0.79 ±0.04	0.19 ±0.02	0.35 ±0.05	0.16 ±0.01	7.6 ±0.8	3.4 ±0.3	17.1 ±3.8	0.91 ±0.06	0.26 ±0.04
	40	5	362 ±43	0.56 ±0.07	2.85 ±0.05	0.80 ±0.05	0.21 ±0.04	0.34 ±0.03	0.17 ±0.04	7.2 ±0.4	3.3 ±0.3	15.5 ±0.6	0.97 ±0.13	0.23 ±0.03
	150	5	326 ±16	0.56 ±0.05	2.68 ±0.18	0.78 ±0.06	0.19 ±0.02	0.36 ±0.02	0.13 ±0.01	7.7 ±1.0	3.3 ±0.3	16.0 ±1.0	0.99 ±0.10	0.24 ±0.02
	600	5	290 ** ±28	0.62 ±0.07	2.53 ±0.06	0.85 ±0.04	0.22 ±0.02	0.36 ±0.03	0.09 ** ±0.01	7.8 ±0.7	3.1 ±0.2	14.5 ±1.5	0.97 ±0.13	0.24 ±0.03

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 36 Absolute and relative organ weights of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study
<End of administration period>

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (g)
Absolute	0	5	208 ±16	1.84 ±0.06	5.99 ±0.62	1.62 ±0.21	0.43 ±0.07	0.77 ±0.11	0.42 ±0.04	20.8 ±1.6	13.2 ±1.0	63.0 ±12.7	84.0 ±17.9	0.46 ±0.19
	10	5	213 ±15	1.78 ±0.04	6.08 ±0.68	1.61 ±0.12	0.49 ±0.09	0.74 ±0.04	0.43 ±0.07	19.9 ±2.4	13.6 ±1.1	59.0 ±7.6	80.1 ±10.9	0.44 ±0.10
	40	5	222 ±15	1.87 ±0.10	6.22 ±0.53	1.77 ±0.23	0.49 ±0.07	0.83 ±0.08	0.52 ±0.11	23.2 ±2.2	14.0 ±2.5	65.5 ±9.8	81.6 ±4.2	0.58 ±0.18
	150	5	219 ±14	1.78 ±0.05	6.21 ±0.43	1.74 ±0.12	0.46 ±0.05	0.79 ±0.05	0.42 ±0.10	19.4 ±2.8	12.1 ±1.1	61.5 ±6.4	83.8 ±5.3	0.51 ±0.20
	600	5	201 ±13	1.77 ±0.07	5.89 ±0.57	1.75 ±0.21	0.38 ±0.03	0.79 ±0.09	0.25 ** ±0.04	19.9 ±2.0	10.3 * ±1.1	51.1 ±8.5	74.9 ±17.4	0.39 ±0.10
Relative @	0	5	208 ±16	0.88 ±0.09	2.87 ±0.16	0.78 ±0.08	0.21 ±0.02	0.37 ±0.04	0.20 ±0.01	10.0 ±1.3	6.4 ±0.7	30.1 ±5.2	40.1 ±6.5	0.22 ±0.08
	10	5	213 ±15	0.84 ±0.06	2.84 ±0.14	0.76 ±0.04	0.23 ±0.04	0.35 ±0.02	0.21 ±0.04	9.4 ±1.5	6.4 ±0.3	27.7 ±3.0	37.4 ±2.8	0.21 ±0.05
	40	5	222 ±15	0.84 ±0.03	2.80 ±0.10	0.79 ±0.05	0.22 ±0.02	0.37 ±0.02	0.23 ±0.05	10.4 ±0.5	6.3 ±0.8	29.5 ±4.4	36.8 ±2.5	0.26 ±0.08
	150	5	219 ±14	0.81 ±0.04	2.83 ±0.11	0.80 ±0.03	0.21 ±0.03	0.36 ±0.02	0.19 ±0.06	8.9 ±1.4	5.5 * ±0.4	28.1 ±2.2	38.3 ±2.4	0.23 ±0.09
	600	5	201 ±13	0.88 ±0.06	2.93 ±0.16	0.87 * ±0.05	0.19 ±0.01	0.39 ±0.03	0.12 * ±0.02	9.9 ±1.2	5.1 ** ±0.4	25.6 ±5.2	37.3 ±8.3	0.20 ±0.04

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 37 Absolute and relative organ weights of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study
<End of recovery period>

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Epidid. (g)
Absolute	0	5	420 ±10	1.98 ±0.12	11.97 ±0.58	2.87 ±0.05	0.73 ±0.05	1.38 ±0.08	0.50 ±0.06	25.2 ±4.8	11.8 ±1.3	66.5 ±8.5	3.33 ±0.12	1.05 ±0.07
	600	5	355 ** ±39	1.88 ±0.09	9.81 ** ±1.12	2.57 ** ±0.15	0.63 * ±0.07	1.30 ±0.17	0.34 ** ±0.06	25.7 ±5.2	11.2 ±0.9	49.8 ** ±2.7	2.47 ** ±0.52	0.79 ** ±0.09
Relative @	0	5	420 ±10	0.47 ±0.02	2.85 ±0.10	0.68 ±0.02	0.18 ±0.01	0.33 ±0.01	0.12 ±0.01	6.0 ±1.3	2.8 ±0.3	15.8 ±1.8	0.79 ±0.04	0.25 ±0.02
	600	5	355 ** ±39	0.53 * ±0.05	2.77 ±0.08	0.73 ±0.07	0.18 ±0.03	0.37 ** ±0.01	0.10 * ±0.02	7.2 ±1.2	3.2 * ±0.2	14.2 ±1.2	0.71 ±0.19	0.23 ±0.04

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 38 Absolute and relative organ weights of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity study
<End of recovery period>

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (g)
Absolute	0	5	237 ±15	1.83 ±0.06	6.58 ±0.73	1.65 ±0.06	0.45 ±0.05	0.84 ±0.04	0.40 ±0.08	19.4 ±2.7	14.1 ±1.4	62.5 ±3.9	78.7 ±5.6	0.62 ±0.14
	600	5	240 ±29	1.79 ±0.07	6.56 ±0.90	1.72 ±0.13	0.50 ±0.08	0.89 ±0.11	0.42 ±0.10	24.7 * ±3.0	12.0 ±1.7	57.8 ±2.6	86.4 ±8.9	0.51 ±0.08
Relative @	0	5	237 ±15	0.77 ±0.03	2.78 ±0.24	0.70 ±0.04	0.19 ±0.03	0.36 ±0.03	0.17 ±0.03	8.2 ±1.3	6.0 ±0.4	26.4 ±1.8	33.3 ±2.7	0.26 ±0.06
	600	5	240 ±29	0.75 ±0.11	2.73 ±0.15	0.72 ±0.07	0.21 ±0.03	0.37 ±0.01	0.18 ±0.04	10.3 * ±1.1	5.1 ±0.9	24.4 ±3.8	36.2 ±3.4	0.22 ±0.05

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 39 - 1 Incidence of histopathological findings of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity test

Organ	: Findings	Grade	Dose (mg/kg)	End of administration period					End of recovery period	
				0	10	40	150	600	0	600
			Fate No. of animals	KT 5	KT 5	KT 5	KT 5	KT 5	KR 5	KR 5
Liver	: Microgranuloma	-		4	#	#	#	5	#	#
		+		1	#	#	#	0	#	#
Kidney	: Cyst, solitary/multiple	-		3	#	#	#	3	#	#
		+		2	#	#	#	2	#	#
	Basophilic tubules	-		4	#	#	#	4	#	#
		+		1	#	#	#	1	#	#
	Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-		1	#	#	#	2	#	#
		+		4	#	#	#	3	#	#
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-		4	#	#	#	5	#	#
		+		1	#	#	#	0	#	#
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-		0	0 } (0)	0	0	0	0	0
		+		0		2	1	3	5	2
		++		5		3	4	2	0	3
	Deposit, pigment, brown	-		0	0	0	0	0	0	0
		+		5	5	5	5	5	5	5
	Inflammation, capsule	-		5	5	5	4	2	5	4
		+		0	0	0	1	3	0	1

- : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; # : Not examined
Significantly different from control (* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$)

Table 39 - 2 Incidence of histopathological findings of male rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro- in the repeated dose 28-day oral toxicity test

Organ	: Findings	Grade	Dose (mg/kg)	End of administration period					End of recovery period	
				0	10	40	150	600	0	600
			Fate No. of animals	KT 5	KT 5	KT 5	KT 5	KT 5	KR 5	KR 5
Testis	: Necrosis, seminiferous epithelium	—		5	5	5	2	1	5	0
		+		0) (0)	0) (0)	0) (0)	2) (2)	4) (5)	0) (0)	2) (5)
		++		0)	0)	0)	0)	0) **	0)	3) **
Thymus	: Atrophy	—		5	5	5	5	0	5	5
		+		0	0	0	0	5 **	0	0
	Hemorrhage	—		5	5	4	5	5	4	5
		+		0	0	1	0	0	1	0

— : Negative; +: Slight; ++: Moderate

Significantly different from control (**: $p < 0.01$)

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, eye ball, thyroid, parathyroid, trachea, lung, heart, stomach, intestine, adrenal, urinary bladder, epididymis, prostate, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow and lymph node from animals of control and 600mg/kg groups.

Table 40 - 1 Incidence of histopathological findings of female rats treated with 2-furanmethanol, tetrahydro-
in the repeate dose 28-day oral toxicity test

Organ	: Findings	Grade	Dose (mg/kg)	End of administration period					End of recovery period	
				0	10	40	150	600	0	600
			Fate No. of animals	KT 5	KT 5	KT 5	KT 5	KT 5	KR 5	KR 5
Lung	: Mineralization, artery	-		4	#	#	#	5	#	#
		+		1	#	#	#	0	#	#
	: Accumulation, foam cell	-		5	#	#	#	4	#	#
		+		0	#	#	#	1	#	#
Liver	: Small granuloma	-		4	#	#	#	4	#	#
		+		1	#	#	#	1	#	#
	: Necrosis, focal	-		4	#	#	#	4	#	#
		+		1	#	#	#	1	#	#
Kidney	: Cyst, solitary	-		4	#	#	#	3	#	#
		+		1	#	#	#	2	#	#
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-		0	#	#	#	0	#	#
		+		5	#	#	#	5	#	#
	: Deposit, pigment, brown	-		0	#	#	#	0	#	#
		+		5	#	#	#	5	#	#
Uterus	: Dilatation, lumen	-		4	#	0/2 ^a	0/1 ^a	5	#	#
		+		1	#	2/2	1/1	0	#	#

- : Negative; +: Slight; ^a : Examined the animal with macroscopic abnormalities

Table 40 - 2 Incidence of histopathological findings of female rats treated with 2-franmethanol, tetrahydro- in the repea dose 28-day oral toxicity test

Organ	: Findings	Grade	Dose (mg/kg)	End of administration period					End of recovery period	
				0	10	40	150	600	0	600
			Fate No. of animals	KT 5	KT 5	KT 5	KT 5	KT 5	KR 5	KR 5
Thymus	: Atrophy	-		5	5	5	5	0	5	5
		+		0	0	0	0	5**	0	0
	Hemorrhage	-		4	4	5	4	5	5	5
		+		1	1	0	1	0	0	0

- : Negative; +: Slight

Significantly different from control (**: $p < 0.01$)

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, eye ball, thyroid, parathyroid, trachea, heart, stomach, intestine, adrenal, urinary bladder, ovary, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow and lymph node from animals of control and 600mg/kg groups.