



ジシクロヘキシルアミン
のラットにおける
28日間反復経口投与毒性試験
(回復14日間)

厚生省生活衛生局 委託

財団法人食品薬品安全センター

秦 野 研 究 所

【目 次】

	頁
要 約	1
緒 言	3
方 法	5
1. 被験物質および投与検体の調製	5
2. 動物および飼育方法	5
3. 群および群分け	6
4. 投与方法	7
5. 検査項目	7
6. 統計処理法	11
結 果	12
1. 一般状態	12
2. 体重	13
3. 摂餌量	13
4. 尿検査	13
5. 血液学的検査	13
6. 血液生化学的検査	14
7. 病理学的検査	14
考 察	18
文 献	23

Fig. 1, 2

Table 1~9

【要 約】

ジシクロヘキシルアミンの28日間反復経口投与毒性試験（回復14日間）を、雌雄の Sprague-Dawley 系（Crj:CD）ラットを用いて実施した。投与量は、雌雄とも0（溶媒対照群）、20、70 および 200 mg/kg とした。雌雄とも溶媒対照群および 200 mg/kg 投与群では1群13例、20 および 70 mg/kg 投与群では1群5例で試験を開始した。投与期間終了時に生存していた動物の一部に、全身灌流固定をほどこして中枢神経系の病理組織学的検査に使用し、さらに溶媒対照群の雌雄各5例および 200 mg/kg 投与群の雌雄各2例については、14日間の回復試験を行った。残りの投与期間終了時生存動物は、投与期間終了時に剖検した。結果は以下の様に要約される。

1. 死亡は雌雄とも 200 mg/kg 投与群で、雄では投与第11日から、雌では投与第4日から発現し、投与期間終了まで断続的に認められた。同用量群では、投与期間終了までに雌雄とも13例中8例が死亡した。

2. 一般状態においては、雌雄とも被験物質投与群で流涎や痙攣、姿勢の異常、散瞳、呼吸異常、異常発声等の神経症状が認められ、特に流涎ならびに痙攣が 70 mg/kg 以上の投与群でみられた。ジシクロヘキシルアミンには、交感神経終末におけるノルアドレナリンの再吸収阻害作用が報告されており、本試験においてみられた一般状態の変化および死亡の原因は、交感神経の過剰な興奮によるものと推察される。しかし、これらの神経症状は投与期間の終了とともに消失し、さらに、病理組織学的検査の結果、脳、脊髄ならびに坐骨神経に変化は認められなかった。

3. 途中死亡例の雄の1例では病理学的検査の結果、広範囲の心筋変性が認められたが、その他の死亡動物の心臓には、被験物質投与によると考えられる明らかな変化は認められなかった。その他の病理学的所見、血液学的検査結果、血液生化学的検査結果に、死亡原因となると考えられる変化は認められなかった。

4. 200 mg/kg 投与群の雌雄では、体重の平均値が溶媒対照群の体重の平均値を下回り、また、摂餌量の減少が認められた。70 mg/kg 以下の投与群の体重および摂餌量には、

影響は認められなかった。200 mg/kg 投与群の体重の平均値は、投与期間終了後も継続的に低値を示したが、摂餌量には休薬とともに回復傾向が認められた。

5. 投与期間終了時ならびに回復試験期間終了時に、白血球数の増加が 200 mg/kg 投与群の雌で認められたが、雄では認められず、雌においても白血球百分比に変化はみられなかった。

6. 投与期間終了時剖検例では、副腎重量の増加が 200 mg/kg 投与群の雌雄で、雌では卵巢重量の減少が、70 mg/kg 以上の投与群で認められた。卵巢および副腎の重量に対する影響には、休薬とともに回復傾向が認められた。

7. 肝臓重量の減少が 200 mg/kg 投与群の雌雄で認められ、回復試験期間経過後も回復しなかった。肝臓重量の減少については、病理学的所見にも、血液生化学的検査結果にもその原因となる変化が認められないことから、被験物質投与による肝臓に対する影響がいかなる機序によるものかについては明らかではなかった。

8. 血液生化学的検査では、投与期間終了時の検査において、無機リン濃度の上昇が 200 mg/kg 投与群の雄ならびに 70 mg/kg 以上の投与群の雌で、カルシウム濃度の上昇が 70 mg/kg 以上の投与群の雌で、アルカリフォスファターゼ活性の上昇が 200 mg/kg 投与群の雌で認められた。200 mg/kg 投与群における雌雄の無機リンおよび雌のカルシウム濃度の変化は、正常域を逸脱した変化であると考えられることから、200 mg/kg 投与群においては、リン・カルシウム代謝に対する被験物質投与の影響が疑われた。

9. 以上の結果から、ジシクロヘキシルアミンの28日間反復経口投与による、雌雄ラットに対する最大無影響量は 20 mg/kg であると判断した。

ジシクロヘキシルアミン（CAS番号：101-83-7）は、シクロヘキサノールやアニリンを原料として合成され、染料、ゴム製品等の合成過程での触媒ならびにボイラーの錆防止剤や軟鋼の腐食防止を目的とする気相抑制剤として用いられる鎖式アミンである。本被験物質は、分子量：181.31、融点-0.1℃の常温では無色透明な液体で、沸点は255.8℃、揮発性は低いものの引火性を有している。また、眼や咽喉、鼻の粘膜に対する刺激性を有し、皮膚に付着すると腐食し炎症を起こすことが知られている。

アミンの同族体は、カテコールアミンを始めとして中枢神経作用あるいは心・血管作用を持つ物質が多く、本被験物質もラット精管を用いた検討で、アドレナリン α 受容体遮断作用に対する保護作用¹⁾やノルアドレナリンの反応に対する増強作用^{2, 3)}を有することが知られている。このうち、ノルアドレナリンの反応に対する増強作用は、アドレナリン受容体に対する直接作用ではなく、コカイン様作用すなわち交感神経終末へのノルアドレナリンの再取り込み阻害によることが明らかになっており²⁾、高い濃度では間接的な交感神経興奮による精管収縮を示すことも知られている²⁾。これらの結果に基づき今回、「既存化学物質の安全性点検事業」の一貫として、本被験物質の28日間反復経口投与毒性試験を実施するにあたり、一般状態の観察において行動観察の項目を追加し、また、投与期間終了時剖検において、神経系に対する病理組織学的検査を実施する動物を別個に設けることとした。

ジシクロヘキシルアミンは、ラット膀胱における乳頭状移行上皮癌の発生が明らかとなり⁴⁾、販売が中止された人工甘味料であるシクラミン酸ナトリウムの代謝産物として知られ、シクラミン酸ナトリウムを摂取したヒトやイヌでは、尿中にジシクロヘキシルアミンが認められている^{5, 6)}。しかし、ラットやウサギにシクラミン酸ナトリウムを反復経口投与しても、尿中に検出されるジシクロヘキシルアミンは極く微量にすぎないことから、ジシクロヘキシルアミンがシクラミン酸ナトリウムによる発癌の直接の原因とは考え難い⁵⁾。ラットやウサギにおいては、尿あるいは糞中に排泄される以前に、主に酸化反応により、ジシクロヘキシルアミンがさらに代謝を受けるものと考えられている⁵⁾。

毒性学的には、ジシクロヘキシルアミンのラットにおける単回経口投与時の50%致死量は、373 mg/kg であることが明らかになっている。

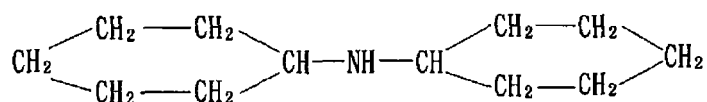
本試験は、「化審法ガイドライン－ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験－」（昭

和61年12月5日、環保業第700号、薬発第1039号、61基局第1014号)および「化学物質GLP」(昭和59年3月31日、環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号、改訂昭和63年11月18日、環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号)に従って実施した。

【方 法】

1. 被験物質および投与検体の調製

被験物質として、より提供されたジシクロヘキシルアミン〔分子式： $C_{12}H_{23}N$ 、分子量：181.31、CAS番号：101-83-7、ロット番号：融点： $-0.1^{\circ}C$ 、沸点 $255.8^{\circ}C$ 、無色透明液体、純度：99.63wt%〕は、以下に示す構造を有する。被験物質は入手後、室温、遮光にて保管した。



ジシクロヘキシルアミンはコーン油によって、4.00、14.0 および 40.0 mg/ml の濃度になるように溶解し、投与時まで冷暗所で保管し、調製後6日間以内に使用した。なお、秦野研究所において、本試験開始以前にジシクロヘキシルアミンのコーン油溶液中での安定性試験を行った結果（試験計画番号：C-96-005）、コーン油溶液中の被験物質は、1.00 から 100 mg/ml の範囲で少なくとも7日間安定であることが確認されている（Appendix 10-1）。また、本試験における第3回の調製検体について、含量試験を実施した結果、投与検体中の被験物質の含量は、所定濃度の102～113%であることが確認された（Appendix 10-2）。

2. 動物および飼育方法

生後4週で購入した雌雄の Sprague-Dawley 系ラット（Crj:CD;SPF、日本チャールス・リバー(株)、厚木飼育センター生産）（注1）を9日間にわたり予備飼育した後、一般状態に異常の認められなかった雌雄各36匹を試験に供した（注2）。動物は、全飼育期間を通じて、温度 $24.0\sim 24.6^{\circ}C$ 、湿度46～63%、換気回数約15回/時間、照明12時間（7～19時

-
- （注1）動物入荷日 : 1996年11月20日
入荷匹数 : 雄; 43匹、雌; 43匹
入荷時体重 : 雄; 72.1～81.2 g (平均 77.1g)
雌; 67.1～74.2 g (平均 70.3g)
（注2）投与開始日 : 1996年11月29日
投与開始時体重 : 雄; 151.4～169.2 g
雌; 129.9～149.6 g

点灯)に制御された飼育室内で、金属製金網床ケージ(220×270×190 mm)に1匹ずつ収容し、固型飼料(CB-2、日本クレア(株)製)および水道水(秦野市水道局給水)を自由に摂取させて飼育した。なお、供給した飼料および飲料水には、試験に支障を来す可能性の考えられる夾雑物の混在は認められなかった。各動物の耳介に耳パンチを用いて一連の個体番号を標識し、また、各群ごとに色の異なるラベルに試験計画番号、性、群および動物番号を記入して飼育ケージに掛け、個体識別の補助とした。

3. 群および群分け

投与量は、本試験開始前に実施したジシクロヘキシルアミンのラットにおける28日間反復経口投与毒性試験のための予備試験(試験計画番号：C-96-005)の成績を参考にして決定した。即ち、資料調査(データベース：Material safety data sheets- OHS/1996Q1による)の結果、本被験物質の単回投与による50%致死量が、373 mg/kgであったことから、本試験で使用するものと同一週齢の Sprague-Dawley 系雄ラットに、ジシクロヘキシルアミンの 0、50、100、250 ならびに 500 mg/kg を1日1回、7日間連続反復経口投与する予備試験を実施した。その結果、500 mg/kg を投与したラット5例全例、250 mg/kg を投与したラット5例中4例が1週間の投与期間内に死亡し、これらの用量は最大耐量を超える量と判断された。一方、100 mg/kg を投与されたラットにおいては体重、一般状態、剖検所見等に何ら毒性変化は認められなかった。この結果から、本試験における最高用量は 100 から 250 mg/kg の範囲内で設定することが適切であると判断し、同一週齢の雄ラット各5例に被験物質の 150 ならびに 200 mg/kg を7日間投与して確認を行った。その結果、200 mg/kg を投与した動物においては5例中1例に死亡が認められ、一般状態の観察においても痙攣、振戦等の症状がみられた。以上の結果から、本試験の最高投与量には 200 mg/kg が適切であると判断し、以下公比約3で除し、中ならびに低用量には 70 および 20 mg/kg を設定した。

群分けは、まず雌雄各43匹の入荷動物を、入荷時に付した予備飼育中の仮動物番号の若いものから36匹と7匹に分けた。この36匹から30匹を選択し、「化審法ガイドライン—ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験—」に従って検討を行う動物(通常検査動物)とし、別個に7匹から6匹を選択して投与期間終了時に剖検し、神経系の病理組織学的検査を行う動物(神経病理検討動物)とした。いずれも投与開始前日の体重に基づいて体重別層化無作為抽出法により、群分けした。各群の匹数および動物番号を以下に示した。

通常検査動物

群 (投与液の濃度)	匹数 (動物番号)	
	雄	雌
溶媒対照群 (コーン油)	1 0 (1~10)	1 0 (31~40)
ジクロヘキシルアミン 20 mg/kg 投与群 (4.00 mg/ml)	5 (11~15)	5 (41~45)
ジクロヘキシルアミン 70 mg/kg 投与群 (14.0 mg/ml)	5 (16~20)	5 (46~50)
ジクロヘキシルアミン 200 mg/kg 投与群 (40.0 mg/ml)	1 0 (21~30)	1 0 (51~60)

神経病理検討動物

群 (投与液の濃度)	匹数 (動物番号)	
	雄	雌
溶媒対照群 (コーン油)	3 (61~63)	3 (67~69)
ジクロヘキシルアミン 200 mg/kg 投与群 (40.0 mg/ml)	3 (64~66)	3 (70~72)

4. 投与方法

投与経路は、化審法ガイドライン「ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験」に従い経口投与とした。

投与は、1日1回、28日間、毎日 9:00~12:00 の間に、ラット用胃管を用いて強制的に行い、投与液量は、雌雄とも 5 ml/kg として、各投与時に最も近い時点で測定された体重を基準にして個別に算出した。なお、通常検査動物においては、雌雄とも投与期間終了時に生存していた動物のうち、溶媒対照群の各 5 例および 200 mg/kg 投与群の各 2 例を投与期間終了後、14日間の回復試験に用いた。

5. 検査項目

1) 一般状態の観察

投与期間および回復試験期間を通じて、毎日、死亡例の有無を調べたほか、生存例全例について、一般状態を投与期間中は毎日、投与前および投与後の 2 回観察した。また、被験物質投与群の雌雄について、それぞれ飼育ケージから動物を取り出して、その行動を評点化して観察した。この行動観察は、200 mg/kg 投与群の生存例の全例については、投与第 1、8、15、22および28日ならびに回復第 7 日に、70 mg/kg 投与群の全例については、200 mg/kg 投与群の観察で異常が認められた投与第 8、15、22および28日に、20

mg/kg 投与群の全例については、70 mg/kg 投与群で異常が認められた投与第15、22および28日に実施した。行動観察は、動物が飼育ケージ内にいる状態で自発運動、姿勢、身繕いおよび洗顔行動、流涎、流涙、痙攣および異常呼吸の有無および程度について観察し、次いで動物を飼育ケージから取り出す際に、接触に対する反応、発声および体温を観察した。さらに、動物を作業台上に移してからは、排尿回数、歩行状態、四肢の緊張状態ならびに瞳孔径の観察を行った。

2) 体重および摂餌量の測定

通常検査動物においては、投与開始週は、投与開始直前と投与第4日、第2週以降の投与期間および回復試験期間中は、生存例全例について1週に2回の頻度で体重を測定し、投与期間あるいは回復試験期間終了日および剖検日にも体重の測定を行った。また、投与開始週では投与開始日に、第2週以降の投与期間および回復試験期間中は、生存例全例について1週に1回の頻度で1日当たりの摂餌量の測定を行った。神経病理検討動物においては、投与量を設定するため通常検査動物と同じ間隔で体重測定を行ったが、データは集計しなかった。

3) 尿検査

通常検査動物において、投与期間終了週（投与第26日）に、溶媒対照群ならびに 70 mg/kg 以下の被験物質投与群では、雌雄とも動物番号の若い方から5例を選択し、また 200 mg/kg 投与群では検査日まで生存していた雌雄各4例を、約24時間代謝ケージに収容して採尿し、以下の項目について検査した。また、回復試験期間終了週（回復第12日）には回復試験に使用した全例を、同様に検査した。なお、pH、潜血、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲンおよび沈渣の検査には、動物を代謝ケージに収容して約4時間以内に採取された尿を用い、その他の項目は約24時間の蓄尿で行った。

項	目	測定法および使用器具・製品
尿量	計量	天秤（尿重量を比重で除す）
色調、混濁度	視診	—
比重	重量法	天秤（AE200）
pH、潜血、蛋白、糖、 ケトン体、ビリルビン、 ウロビリノーゲン	試験紙法	クリニック 200（バイエル三共）
沈渣	鏡検	光学顕微鏡
ナトリウム濃度 カリウム濃度 塩素濃度	イオン電極法	全自動電解質分析装置EA05(A&T)

4) 血液学的検査

通常検査動物において、投与期間終了時および回復試験期間終了時の剖検に先立ち、全例を約18から24時間絶食させたのち、ペントバルビタール麻酔下で腹部後大静脈よりEDTA 2K を抗凝固剤として採血し、以下の項目について検査した。なお、プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間の測定には、クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として採取した血液を用いた。

項	目	測定法	使用機器
赤血球数 (RBC)	自動 (電気抵抗法)	}	Coulter Counter Model S-PLUS IV (コルター・エレクトロニクス社)
白血球数 (WBC)	" (")		
血色素量 (Hb)	自動 (吸光度法)		
平均赤血球容積 (MCV)	" (電気抵抗法)		
血小板数	" (電気抵抗法)		
ヘマトクリット値 (Ht)	計算 ($RBC \times MCV \times 0.001$)		
平均赤血球血色素量 (MCH)	" ($Hb \times 1000 / RBC$)		
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	" ($Hb \times 100 / Ht$)		
白血球分類	視算 (静脈血塗抹標本, Wright-Giemsa 染色)		光学顕微鏡
網状赤血球比率	Brecher 法		"
プロトロンビン時間 (PT)	光散乱検出法		CA-3000 (東亜医用電子)
活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	光散乱検出法		"

5) 血液生化学的検査

通常検査動物においては、前述の血液学的検査のための採血に引き続き、ヘパリンを抗凝固剤として採血し、それぞれ血漿を分離して以下の項目について検査を行った。

項 目	測 定 法	使 用 機 器
総蛋白濃度	ビウレット法	} 遠心方式生化学 自動分析装置 COBAS- FARA (ロシュ社)
アルブミン濃度	BCG 法	
総コレステロール濃度	COD・DAOS法	
ブドウ糖濃度	グルコキナーゼ・G6PDH 法	
尿素窒素濃度(BUN)	ウレアーゼ・Gl. DH 法	
クレアチニン濃度	Jaffé 法 (Rate)	
アルカリフォスファターゼ活性(ALP)	パラニトロフェニル酸基質法	
GOT 活性	SSCC法	
GPT 活性	SSCC法	
LDH 活性	Wröblewski-La Due 法	
γ-GTP 活性	γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法	
トリグリセリド濃度	GPO・DAOS法	
無機リン濃度(Inorg. phos)	モリブデン酸直接法	
カルシウム濃度	OCPC法	
A/G 比	計算	
ナトリウム濃度	} イオン電極法	全自動電解質分析装置 EA05(A&T)
カリウム濃度		
塩素濃度		

6) 病理学的検査

通常検査動物においては、上記の採血に引き続き、必要に応じて腋窩動脈を切断して放血屠殺したのち、器官および組織の肉眼的観察を行った。また、各動物の脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣の重量測定を行い、各器官重量を剖検日の体重で除して、それぞれの相対重量を算出した。さらに、脳、脊髓、下垂体、眼球、ハーター腺、甲状腺（上皮小体を含む）、顎下腺（舌下腺を含む）、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、精巣または卵巣、膀胱、前立腺、精囊、骨髓（大腿骨）、坐骨神経、骨格筋（下腿部）および病変部については、0.1 M リン酸緩衝10%ホルマリン液（pH 7.2）で固定した。このうち、投与期間終了時剖検動物の溶媒対照群ならびに 200 mg/kg 投与群の全例について、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、坐骨神経および投与期間終了時剖検における器官重量測定の結果、被験物質投与による影響が疑われた卵巣ならびに下垂体をパラフィン包埋後、常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、病理組織学的検査を実施した。また、途中死亡例の病理組織学的検査の結果、200 mg/kg 投与群の雄の1例で広範囲な心筋の壊死が認められたことから、途中死亡例および投与期間終了時ならびに回復試験期間終了時に剖検した雄の全例の心臓の病理組織学的検査を実施した。異常器官も同様に病理組織学的に検査した。一方、神経病理検討動物のうち、投与期間終了時に生存していた溶媒対照群の雄2例、雌3例、200 mg/kg 投与群の雌雄各1例は、投与期間終了時に、ペントバルビタール麻酔下で大動脈起始部よ

り、0.1 M リン酸緩衝1.25%グルタルアルデヒド2%パラホルムアルデヒド固定液で灌流固定し、脳、脊髄および坐骨神経の一部を電顕用樹脂に包埋し、病理組織学的に検査した。

6. 統計処理法

体重、摂餌量、尿検査（半定量検査を除く）、血液学的検査、血液生化学的検査ならびに器官重量で得られた値について、各群ごとに平均および標準偏差を求めた。また、1群の動物数が3例以上の群が溶媒対照群を含め3群以上ある場合は、Bartlettの方法による分散の一樣性の検定（有意水準：5%）を行い、ついで、分散が一樣な場合は、一元配置型の分散分析を行い、有意（有意水準：5%）の時は Dunnett あるいは Scheffé の方法で多重比較を行った。一方、分散が一樣でない場合は Kruskal-Wallis の順位検定を行い、有意（有意水準：5%）であれば Dunnett 型あるいは Scheffé 型の方法で多重比較を行った。さらに、病理組織所見については、グレード分けしたデータは、Mann-Whitney のU検定により、また、陽性グレードの合計値は、Fisherの直接確率の片側検定により、溶媒対照群と各被験物質投与群との間の有意検定を行った（有意水準：5%）。200 mg/kg 投与群の雌雄の、半定量検査を除く尿検査、血液学的検査および血液生化学的検査結果、器官重量測定値ならびに回復期間中の体重および摂餌量は、いずれも例数が2例であったため平均値のみを求め、検定は行わなかった。

【結 果】

1. 一般状態 (Table 1-1 ～1-10, Appendix 1-1～1-87)

本試験群：200 mg/kg 投与群の雄では投与第11日から、雌では投与第4日から死亡が発現し、投与期間終了までに各10例中6例が死亡した。一般状態において雄では、溶媒対照群で潰瘍ならびに痂皮の形成が1例で認められたが、用量相関性の認められない変化であった。流涎が70 mg/kg 以上の投与群の雌雄で、痙攣が70 mg/kg 以上の投与群の雄ならびに200 mg/kg 投与群の雌で、さらに、姿勢の異常、自発運動の低下あるいは減少、異常発声、呼吸異常、被毛の汚染および散瞳が200 mg/kg 投与群の雌雄で、挙尾が200 mg/kg 投与群の雄で、振戦、立毛および紅涙が200 mg/kg 投与群の雌で認められた。雄の溶媒対照群でみられた潰瘍ならびに痂皮の形成は回復試験期間終了まで回復せず、雌の200 mg/kg 投与群で認められた被毛の汚染は回復第6日まで継続したが、投与期間中にみられたその他の症状はいずれも、回復試験期間中には認められなかった。

動物の行動に関する検査の結果、流涎が70 mg/kg 投与群の雌雄では投与第15日の観察から、200 mg/kg 投与群の雌雄では投与第8日の観察からみられ、投与第22および28日には70 mg/kg 以上の投与群の雌雄全例で認められた。また、痙攣が200 mg/kg 投与群の雌雄で投与第8日の観察から認められた。このほか、腹這いやうずくまり等の姿勢の異常ならびに異常発声が200 mg/kg 投与群の雄で、散瞳が200 mg/kg 投与群の雌雄でそれぞれ散見された。自発運動、身繕いおよび洗顔行動、流涎、異常呼吸、接触に対する反応、体温、排尿回数、歩行状態、四肢の緊張状態には、痙攣している動物を除き、異常は認められなかった。

神経病理検討動物：200 mg/kg 投与群の雄3例のうち、投与第11日ならびに25日に各1例が死亡した。同群の雌では3例中2例が投与第28日に死亡した。一般状態において雄では200 mg/kg 投与群で流涎、痙攣、姿勢の異常、自発運動の低下あるいは減少、被毛の汚染および散瞳がみられ、雌では同用量群の雄で認められた症状の他、振戦、紅涙および立毛がみられた。

動物の行動に関する検査では、流涎が200 mg/kg 投与群の雄で投与第8日、雌で投与第15日からみられ、痙攣が雄では投与第8および22日の観察で、雌では投与第8、15および28日の観察でそれぞれ認められた。また、雄では姿勢の異常および異常発声が投与第22日の観察で認められた。自発運動、身繕いおよび洗顔行動、流涎、異常呼吸、接触に

対する反応、体温、排尿回数、歩行状態、四肢の緊張状態および瞳孔の状態には、痙攣している動物を除き、異常は認められなかった。

2. 体重 (Fig. 1-1, 1-2, Table 2-1, 2-2, Appendix 2-1~2-4)

投与開始後、200 mg/kg 投与群の雌雄では、体重の平均値が溶媒対照群の体重の平均値を下回り、雄では投与第8日から投与期間終了時剖検まで継続的に、雌では投与第4、25および28日に、それぞれ溶媒対照群に比較して有意差が認められた。体重の平均値は、雌雄とも投与期間終了後も継続して低値を示した。70 mg/kg 以下の投与群の体重には変化は認められなかった。

3. 摂餌量 (Fig. 2, Table 3-1, 3-2, Appendix 3-1~3-4)

摂餌量の減少が 200 mg/kg 投与群の雌雄で認められた。摂餌量の減少は雄では投与第8日以降、投与期間を通してみられ、投与第22日には有意差が認められた。雌では投与第22日の測定においてのみ減少がみられた。回復試験期間中の摂餌量は雌雄とも回復第8日には回復傾向を示した。70 mg/kg 以下の投与群の平均摂餌量には変化は認められなかった。

4. 尿検査 (Table 4-1~4-8, Appendix 4-1~4-20)

溶媒対照群を含む各投与群において、雌雄とも投与期間終了週ならびに回復試験期間終了週のいずれの測定時期にも、蛋白、ケトン体、ビリルビンおよびウロビリノーゲンが陽性または疑陽性となる例があり、尿沈渣中に上皮細胞または結晶が観察される例もあった。雌の投与期間終了週の検査において、尿中カリウム濃度の低下が 20 および 200 mg/kg 投与群で、ナトリウムならびに塩素濃度の低下が 200 mg/kg 投与群で認められたが、これらの変化はいずれも溶媒対照群に比較して尿量が僅かに多かったことによる変化であり、これらの電解質の24時間の尿中排泄量には溶媒対照群と比較して差は認められなかった。その他の検査項目には、溶媒対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

5. 血液学的検査 (Table 5-1~5-4, Appendix 5-1~5-12)

投与期間終了時の検査において、雄では平均赤血球血色素濃度ならびに平均赤血球血色素量の増加が 70 mg/kg 投与群で認められたが、赤血球数ならびにヘマトクリット値には

変化がみられないことから、偶発的な変化と判断した。一方、雌では分葉核好中球百分比の有意な低下ならびにリンパ球百分比の有意な上昇が 70 mg/kg 投与群で、白血球数の増加が 200 mg/kg 投与群で認められた。

回復試験期間終了時の検査では、白血球数の増加が 200 mg/kg 投与群の雌で認められた。

6. 血液生化学的検査 (Table 6-1~6-4, Appendix 6-1~6-12)

投与期間終了時の検査において、血中トリグリセライド濃度の有意な上昇が 70 mg/kg 投与群の雄で、無機リン濃度の上昇が 200 mg/kg 投与群の雄および 70 mg/kg 以上の投与群の雌で、カルシウム濃度の上昇が 70 mg/kg 以上の投与群の雌で、ナトリウム濃度の上昇が 70 mg/kg 以上の投与群の雄で、カリウム濃度の上昇が 200 mg/kg 投与群の雌で、塩素濃度の上昇が 20 mg/kg 投与群の雄で、アルカリフォスファターゼ活性の上昇が 200 mg/kg 投与群の雌で認められた。

回復試験期間終了時の検査においては、トリグリセライド濃度の低下ならびに無機リン濃度の上昇が 200 mg/kg 投与群の雌で認められた。その他の検査項目には、溶媒対照群と被験物質投与群の間に差は認められなかった。

7. 病理学的検査

1) 器官重量 (Table 7-1~7-8, Appendix 7-1~7-12)

投与期間終了時剖検例においては、副腎の絶対重量および相対重量の増加が 200 mg/kg 投与群の雌雄で、肝臓の絶対重量の減少が 200 mg/kg 投与群の雌雄で、また、相対重量の減少が 200 mg/kg 投与群の雄で、相対重量の増加が 200 mg/kg 投与群の雌で、卵巣の絶対重量ならびに相対重量の減少が 70 mg/kg 以上の投与群で認められた。200 mg/kg 投与群においては、雌雄とも剖検時まで体重増加抑制が認められていたため、精巣および雌雄の脳ならびに腎臓の相対重量が増加したが、絶対重量には変化はみられなかった。

回復試験期間終了時剖検において、200 mg/kg 投与群では、副腎の絶対重量および相対重量の増加が雌で、肝臓の絶対重量の減少が雌雄で、卵巣の絶対重量の減少が雌でそれぞれ認められた。また、回復試験期間中も体重増加抑制が継続したため、脳および腎臓の相対重量の増加が雌雄で、精巣および副腎の相対重量の増加が雄で認められたが、絶対重量には変化はみられなかった。

2) 剖検所見 (Table 8-1~8-6, Appendix 8-1~8-6)

(1) 途中死亡例の剖検所見

200 mg/kg 投与群の雌雄各 8 例の死亡例においては、剖検の結果、胸腺の赤色点、肺の暗色点または暗色領域、脾臓の淡色化ならびに被毛あるいは口鼻孔周囲の被毛の汚染あるいは湿潤が認められたが、いずれも死因となるほどの著しい変化ではなく、その他の器官にも著しい変化は認められなかった。

(2) 投与期間終了時の剖検所見

投与期間終了時剖検においては、肺の暗色点または暗色領域、肺の淡色領域、腎盂の拡張、肝臓の淡色領域、肝臓の横隔膜結節、卵巣の暗色点が散見され、被毛の汚染が 200 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例で、痂皮の形成が溶媒対照群の雄の 1 例でそれぞれ認められたが、被毛の汚染を除くいずれの所見にも、用量依存性は認められないことから、被験物質投与によると考えられる明らかな変化ではないと判断した。

(3) 回復試験期間終了時の剖検所見

回復試験期間終了時の剖検においては、下顎リンパ節の腫大、肺の暗色点または暗色領域、肝臓の淡色領域、腹腔内器官の軽度の癒着ならびに皮膚の痂皮形成が認められたが、いずれの所見も同週齢のラットにときおり認められる所見であることから、被験物質投与によると考えられる明らかな変化ではないと判断した。

3) 病理組織学的所見 (Table 9-1~9-5, Appendix 9-1~9-5)

(1) 途中死亡例の病理組織学的所見

200 mg/kg 投与群の途中死亡例の病理組織学的検査の結果、広範囲の心筋変性が雄の 1 例で認められた (Photo. 1)。雄の他の 1 例にもごく軽度な心筋変性が認められたが、通常みられる程度ならびに分布の変化であることから、自然発生的な変化と考えられた。その他の途中死亡例には心臓の変化は認められなかった。このほか、肝臓では門脈周囲性の脂肪化、脾臓では髄外造血や褐色色素沈着、腎臓では皮質の好塩基性尿細管ならびに円柱が認められたが、同系統のラットで比較的高率に認められる変化であり、被験物質投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病変部として病理組織学的観察を実施した肺では、出血が雄の 3 例全例、雌の 2 例でみられ、そのうち雄の 2 例では泡沫細胞の集簇があり、雄の 1 例では水腫が認められた。このほか、胸腺の出血、皮膚の潰瘍がそれぞれ雄の 1 例にみられた。脳、脊髄ならび

に坐骨神経には病理組織学的に異常は認められなかった。副腎ならびに雌の下垂体および卵巣にも異常はみられなかった。

(2) 投与期間終了時の病理組織学的所見

投与期間終了時剖検例における溶媒対照群と 200 mg/kg 投与群の比較においては、肝臓では門脈周囲性の脂肪化が両群の雌雄の全例で、脾臓では髄外造血が両群の雌雄の全例でみられ、雌の両群全例に褐色色素沈着が認められた。また、腎臓では、雄の溶媒対照群の 5 例全例、雄の 200 mg/kg 投与群の 2 例中 1 例、雌の溶媒対照群の 5 例中 3 例、雌の 200 mg/kg 投与群の 2 例中 1 例で皮質の好塩基性尿細管が認められ、*eosinophilic body* が雄の溶媒対照群の 5 例中 3 例で、円柱が雌の溶媒対照群の 5 例中 1 例でそれぞれみられたが、いずれの病理組織学的所見にもその発現頻度には溶媒対照群と 200 mg/kg 投与群の間で有意差は認められなかった。

脳、脊髄ならびに坐骨神経には、通常検査動物、神経病理検討動物のいずれも、病理組織学的な異常は認められなかった。

副腎においては皮質の過形成が雌の溶媒対照群の 1 例に認められたのみであった。雌の下垂体ならびに卵巣には病理組織学的な異常は認められなかった。

途中死亡例の雄の 1 例に心筋変性がみられたため、雄全例の心臓を病理組織学的に検討したが、自然発生と考えられるごく軽度な心筋変性が、溶媒対照群に 1 例、70 mg/kg 投与群に 3 例みられたのみであった。

その他、肉眼所見で認められた肺の暗色点または暗色領域は出血であり、肉眼所見で腎盂の拡張がみられた例では、病理組織学的検査の結果、腎盂の拡張が確認された以外には皮質の好塩基性尿細管が認められたのみであった。肝臓の淡色領域の認められた例では、病理組織学的検査の結果、脂肪化が認められた。また、肝臓の横隔膜結節の例では出血ならびに門脈周囲性の脂肪化が、卵巣の暗色点の例では黄体の出血が確認された。また、痂皮の形成が溶媒対照群の雄の 1 例で認められたが、病理組織学的検査の結果、潰瘍であることが確認された。

(3) 回復試験期間終了時の病理組織学的所見

途中死亡例の雄の 1 例に心筋変性がみられたため、回復試験期間終了時においても雄全例の心臓を病理組織学的に検討したが、異常はみられなかった。肉眼所見において肝臓の淡色領域がみられた例では、脂肪化が認められたのみであった。また、肺の暗色点または暗色領域は、いずれも肺の出血であり、下顎リンパ節の腫大は、形質細胞の過形成であっ

へ肩の潰瘍形成が溶媒対照群の雄の1例で確認された。いずれの所見も同週齢のラットに多発する所見であることから、被験物質投与による変化ではないと判断した。

ジシクロヘキシルアミンの 20、70 および 200 mg/kg を、雌雄の Sprague-Dawley 系 (Crj:CD) ラットに 1 日 1 回、28 日間にわたって反復経口投与した。

その結果、一般状態において、雌雄とも被験物質投与群で流涎や痙攣、姿勢の異常、散瞳、呼吸異常、異常発声等の神経症状が認められ、特に 70 mg/kg 以上の投与群の雌雄の多くの例で流涎がみられ、200 mg/kg 投与群における発現例数も多かった。また、散瞳ならびに痙攣も 200 mg/kg 投与群においては多数例で認められた。ジシクロヘキシルアミンは、ラット精管のノルアドレナリン誘発収縮の、フェントラミンによる阻害に拮抗することが報告されている¹⁾。また、同じく、ラット精管を用いた実験で、ノルアドレナリンによる収縮を増強することが知られている^{2)・3)}。ノルアドレナリンによるラット精管の収縮に対する、ジシクロヘキシルアミンによる増強作用は、レセルピンにより神経終末のノルアドレナリンを枯渇させると抑制されることから、コカイン様作用によることが明らかになっている²⁾。また、高濃度のジシクロヘキシルアミンでは、交感神経興奮による間接的な精管収縮を示すことも知られている²⁾。すなわち、本試験において認められた一般状態の変化ならびに死亡の原因は主に、ジシクロヘキシルアミンによるノルアドレナリンの交感神経終末への再取り込み阻害による、交感神経興奮作用によるものと推察される。病理学的所見においては、脳、脊髄および坐骨神経には病理学的変化は認められず、雄の死亡例のうち広範囲の心筋変性が認められた 1 例を除き、剖検ならびに病理組織検査の結果、被験物質投与による影響を疑わせる変化は認められなかった。

尿検査においては、溶媒対照群を含む各投与群において、雌雄とも投与期間終了週ならびに回復試験期間終了週のいずれの測定時期にも、蛋白、ケトン体、ビリルビンおよびウロビリノーゲンが陽性または疑陽性となる例が認められた。これらの成績を当研究所において過去 2 年間に「既存化学物質の安全点検事業」の一環として行われた 4 試験の 28 日間反復経口投与毒性試験のうち、本試験を除く 3 試験の対照群の成績と比較すると（次頁、脚注）、陽性および疑陽性の発現頻度ならびに程度には差が認められないことから、被験物質投与の影響はないものと判断された。また、尿沈渣中にみられた上皮細胞ならびに結晶はいずれもラットにおいて通常観察されるものばかりであった。

血液学的検査においては、雌で分葉核好中球百分比の有意な低下ならびにリンパ球百分比の有意な上昇が 70 mg/kg 投与群でみられ、また、白血球数の増加が 200 mg/kg 投与群の、投与期間終了時ならびに回復試験期間終了時の検査で認められた。このうち、分葉核好中球百分比ならびにリンパ球百分比の変化は、用量依存性の認められない変化であることから、被験物質投与による変化ではないと判断した。回復試験終了時の 200 mg/kg 投与群の白血球数は、先に述べた 3 試験の 28 日間反復経口投与毒性試験における、回復試験終了時の白血球数と比較した結果（次頁、脚注）、正常値の範囲内であると判断された。一方、投与期間終了時の白血球数の増加は雄では認められないこと、雌においても白血球百分比には変化がみられないことから、被験物質投与による影響である可能性は低いと考えられる。

投与期間終了時の検査において、血中塩素濃度の上昇が 20 mg/kg 投与群の雄で、ナトリウム濃度の上昇が 70 mg/kg 以上の投与群の雄で、カリウム濃度の上昇が 200 mg/kg 投与群の雌で認められた。また、尿検査においては投与期間終了週の検査において、尿中カリウム濃度が 20 および 200 mg/kg 投与群の雌で低下し、さらに 200 mg/kg 投与群ではナトリウムならびに塩素濃度が溶媒対照群に比較して低下した。これらのことから、ジシクロヘキシルアミン投与による水、電解質代謝に対する影響が疑われたが、これらの変化は、いずれも正常値の範囲内の変化であると判断した。すなわち、血中電解質の検査成績を、当研究所において過去 2 年間に、「既存化学物質の

過去の 3 試験の溶媒対照群における尿検査の各項目の成績（15 例中）

投与期間終了時				
(雄)	蛋白	- : 1,	± : 4,	+ : 10, ++ : 0
	ケトン体	- : 10,	± : 4,	+ : 1,
	ビリルビン	- : 15,	± : 0	
	ウロビリノーゲン	± : 15,	+ : 0	
(雌)	蛋白	- : 13,	± : 0,	+ : 1, ++ : 1
	ケトン体	- : 15,	± : 0,	+ : 0
	ビリルビン	- : 14,	± : 1	
	ウロビリノーゲン	± : 13,	+ : 2	
回復試験期間終了時				
(雄)	蛋白	- : 0,	± : 4,	+ : 11, ++ : 0
	ケトン体	- : 6,	± : 5,	+ : 4,
	ビリルビン	- : 15,	± : 0	
	ウロビリノーゲン	± : 14,	+ : 1	
(雌)	蛋白	- : 14,	± : 1,	+ : 0, ++ : 0
	ケトン体	- : 15,	± : 0,	+ : 0
	ビリルビン	- : 15,	± : 0	
	ウロビリノーゲン	± : 15,	+ : 0	

安全性点検事業」の一環として行われた3試験の、28日間反復経口投与毒性試験における投与期間終了時の溶媒対照群の検査結果と比較すると（脚注）、今回の有意差は偶発的なものであると判断されたことから、水分および電解質代謝には被験物質投与による影響は認められないものと考えられた。

血液生化学的検査では投与期間終了時の検査においてはさらに、無機リン濃度の上昇が200 mg/kg 投与群の雄および70 mg/kg 以上の投与群の雌で、カルシウム濃度の上昇が70 mg/kg 以上の投与群の雌で、アルカリフォスファターゼ活性の上昇が200 mg/kg 投与群の雌で認められた。また、回復試験期間終了時の検査においても、雌では無機リン濃度の上昇が認められることから、ジシクロヘキシルアミン投与によるリン・カルシウム代謝に対する影響が疑われた。70 mg/kg 投与群の雌における変化は、先に述べた3試験における投与期間終了時の溶媒対照群の検査結果と比較して、差がないと判断されるものの、200 mg/kg 投与群における変化は、アルカリフォスファターゼ活性を除いて、いずれも正常範囲を逸脱して上昇していると判断されることから、ジシクロヘキシルアミンの200 mg/kg の反復投与により、リン・カルシウム代謝に対する影響が存在するものと考えられた（次頁、脚注）。リン・カルシウム代謝異常の原因の1つとしては、後述のエストロジェン濃度の低下が関与している可能性も疑われる。

器官重量では、投与期間終了時剖検例において、副腎重量の増加ならびに肝臓重量の減少が200 mg/kg 投与群の雌雄で、卵巣重量の減少が70 mg/kg 以上の投与群で認められた。ストレスに伴い視床下部からコルチコトロピン放出因子（CRF）が分泌され、視床下部－脳下垂体－性腺系におけるエストロジェン濃度の低下が引き起こされることにより、卵巣重量に変化が起きることが知られている^{7, 8)}。本試験においては、副腎および卵

（雌投与期間終了時）

[白血球数：100/mm³、リン酸トリス(2-ブトキシethyl)エステル：74±15,

m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム：52±10,

4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム：44±20]

（雌回復試験期間終了時）

[白血球数：100/mm³、リン酸トリス(2-ブトキシethyl)エステル：72±20,

m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム：52±8,

4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム：75±24]

（雄）

[血中ナトリウム濃度：mEq/ℓ、リン酸トリス(2-ブトキシethyl)エステル：144.0 ± 0.5,

m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム：144.3 ± 0.9, 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム：144.0 ± 0.4]

[血中塩素濃度：mEq/ℓ、リン酸トリス(2-ブトキシethyl)エステル：106.8 ± 0.8,

m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム：106.4 ± 1.6, 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム：105.5 ± 0.4]

（雌）

[血中カリウム濃度 mEq/ℓ、リン酸トリス(2-ブトキシethyl)エステル：4.44 ± 0.36,

m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム：3.52 ± 0.15, 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム：3.84 ± 0.24]

巣重量に主に変化がみられた 200 mg/kg 投与群では、半数以上の例に死亡が発現し、また痙攣を連日起こす等かなりのストレスが負荷されたものと考えられることから、本試験における副腎ならびに卵巢重量の変化には、著しい症状の継続的発現により引き起こされた CRF 分泌増加による影響が及んでいる可能性が考えられる。いずれにしても、回復試験期間終了時剖検例においては、雄の 200 mg/kg 投与群の副腎重量の増加や雌の 70 mg/kg 投与群の卵巢重量の減少は回復傾向にあり、卵巢ならびに副腎重量に対する影響には投与終了とともに回復する傾向が認められたことから、ジシクロヘキシルアミンによる卵巢や副腎に対する影響は、機能的な変化であり、可逆性を有することが明らかである。

肝臓重量の減少については、病理組織学的所見にも被験物質投与によると考えられる明らかな異常が認められず、血液生化学的検査結果にも影響が認められないことから、被験物質投与による肝臓に対する影響が、いかなる機序によるものかについては明らかではなかった。一方、回復試験期間終了時剖検例においても、雌雄とも 200 mg/kg 投与群で肝臓重量の減少がみられたことから、14日間の休薬後の剖検でも回復傾向は認められないものと考えられた。本試験の被験物質であるジシクロヘキシルアミンは培養細胞において、細胞の成長や分化に重要な因子である⁹⁾ ポリアミン、特にスペルミジンの合成を抑制することが報告されている¹⁰⁾。In vivo でもジシクロヘキシルアミンには、Ehrlich ascites carcinoma やSarcoma 180 等の動物移植癌に対する抗腫瘍活性があることが明らかになっている。また、スペルミジンはラット肝臓ミトコンドリア中に、1.8 nmol/mg 蛋白程度の濃度で存在することが報告されていることから¹¹⁾、肝重量の変化はジシクロヘキシルアミンのスペルミジン生合成抑制を介した影響である可能性もうかがわれた。しかし、本試験においては、卵巢および副腎を除く他の器官、組織には被験物質投与の影響は認められず、スペルミジンは生体内諸器官に広く分布することが報告されていることから、生合成抑制の影響が肝臓だけに生じたとは考え難かった。また、病理組織学的には肝

(雄)

[血中無機リン濃度 : mg/dl、リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 6.7 ± 0.3,
m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 8.0 ± 1.7, 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム : 8.2 ± 0.6]

(雌)

[血中無機リン濃度 : mg/dl、リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 6.8 ± 0.6,
m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 6.2 ± 0.4, 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム : 5.5 ± 0.5]

[血中カルシウム濃度 : mg/dl、リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 8.9 ± 0.2,
m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 8.0 ± 0.2, 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム : 8.6 ± 0.2]

[アルカリフォスファターゼ活性 : U/l、リン酸トリス(2-ブトキシエチル)エステル : 270 ± 80,
m-ニトロベンゼンスルホン酸ナトリウム : 200 ± 54, 4-アミノ-1-ナフタレンスルホン酸ナトリウム : 238 ± 51]

臓における被験物質投与に基づくと考えられる変化は認められなかったことから、現時点では、肝臓重量減少の毒性学的意義は明らかではなかった。

以上の結果から、ジシクロヘキシルアミンの 70 mg/kg の投与では、一般状態の観察において流涎や痙攣が認められ、被験物質による自律神経に対する毒性学的影響が疑われることから、雌雄ラットにおける最大無影響量は 20 mg/kg であると判断した。

【文 献】

1) Hickman, J. A., Mottram, D. R., Kidman, C. : Comparative study of propranolol and dicyclohexylamine protection of α -receptor blockade. Arch. int. Pharmacodyn. 228 : 191-195 (1977)

2) Mottram, D. R., Hickman, J. A. : Studies on the modes of action of dicyclohexylamine and related amines with a potentiating effect on noradrenaline responses in the rat vas deferens. Arch. int. Pharmacodyn. 242 : 50-58 (1979)

3) Kidman, C. D., Mottram, D. R., Hickman, J. A. : Potentiation of the response of rat vas deferens to noradrenaline by dicyclohexylamine and related amines. Arch. int. Pharmacodyn. 238 : 180-186 (1979)

4) Price, J. M., Biava, C. G., Oser, B. L., et al. : Bladder tumors in rats fed cyclohexylamine or high doses of a mixture of cyclamate and saccharin. Science 167 : 1131-1132 (1970)

5) Suenaga, A., Wada, T., Ichibagase, H. : Studies on synthetic sweetening agents. XVIII Metabolism of sodium cyclamate. (7) Dicyclohexylamine, a metabolite of sodium cyclamate in rabbits and rats. Chem. Pharm. Bull. 31 : 2079-2084 (1983)

6) Kojima, S., Ichibagase, H. : Studies on synthetic sweetening agents. VIII Cyclohexylamine, a metabolite of sodium cyclamate. Chem. Pharm. Bull. 14 : 971-974 (1966)

7) Rivier, C., Rivest, S. : Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis : peripheral and central mechanisms. Biol. Reprod. 45 : 525-532 (1991)

8) Calogero, A. E., Burrello, N., Negri-Cesi, P., et al. : Effects of corticotropin-releasing hormone on ovarian estrogen production in vitro. Endocrinology 137 : 4161-4166 (1996)

9) Ibrahim, J., Hughes, A. D., Schachter, M., Sever, P. S. : Enhanced tissue polyamine content in the spontaneously hypertensive rat. Clin. Exp. Pharmacol. physiol. 23 : 410-414 (1996)

10) Hibasami, H., Tanaka, M., Nagai, J., et al. : Dicyclohexylamine, a potent inhibitor of spermidine synthase in mammalian cells. FEBS Letters 116 : 99-101 (1980)

11) Tassani, V., Campagnolo, M., Toninello, A., Siliprandi, D. : The contribution of endogenous polyamines to the permeability transition of rat liver mitochondria. Biochem. Biophys. Res. Commun. 226 : 850-854 (1996)

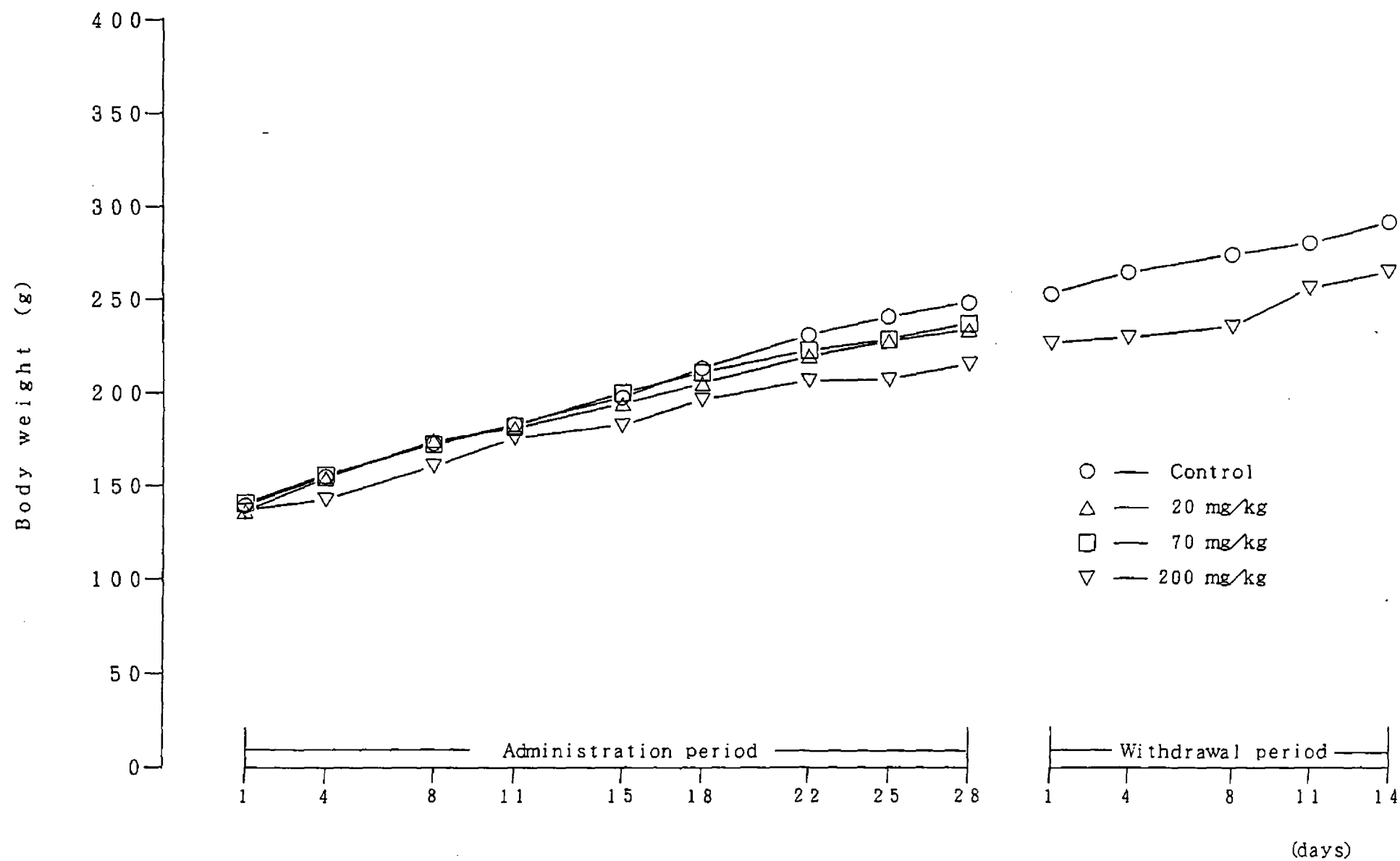


Fig 1-1 Body weight changes in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

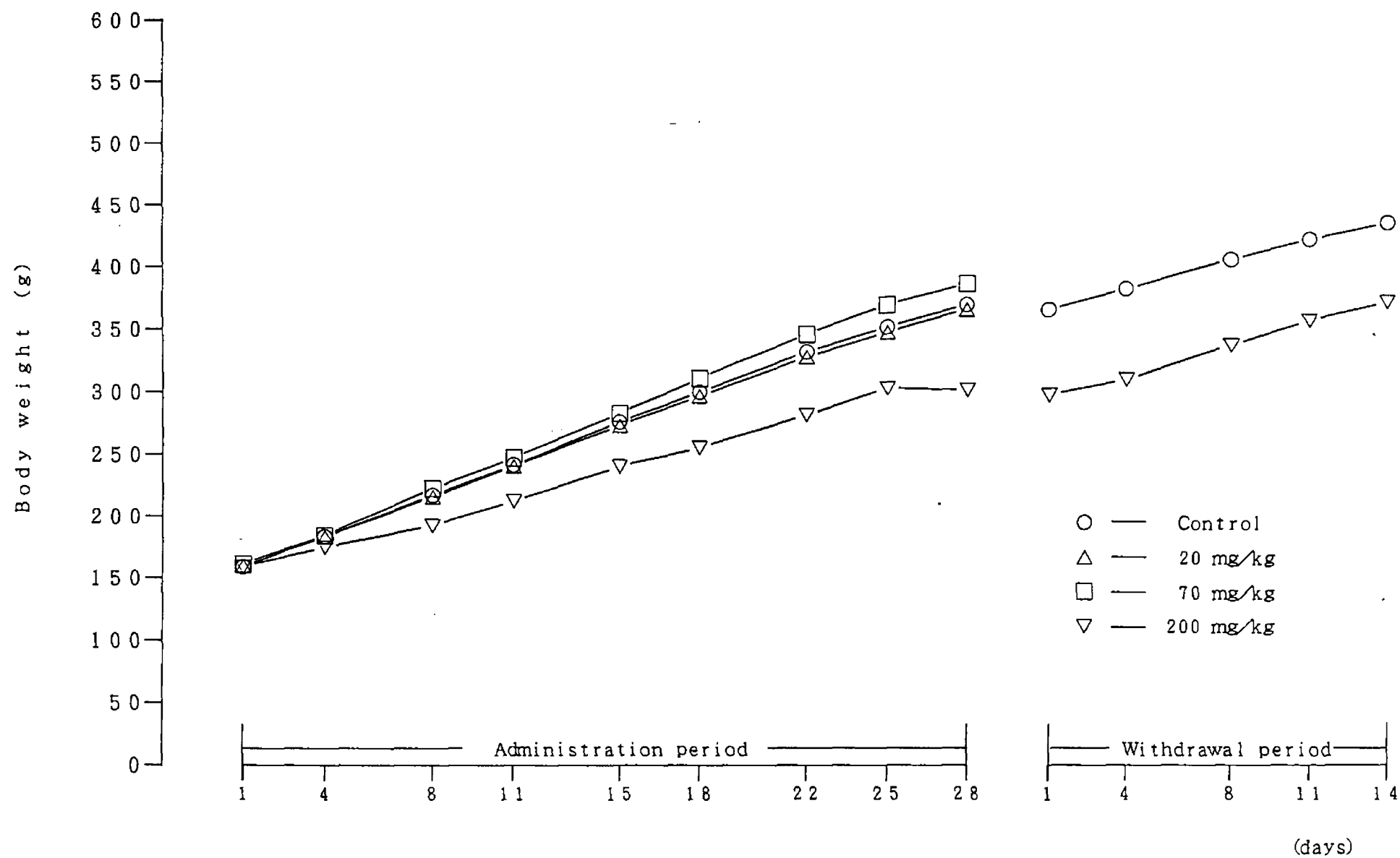


Fig 1-2 Body weight changes in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

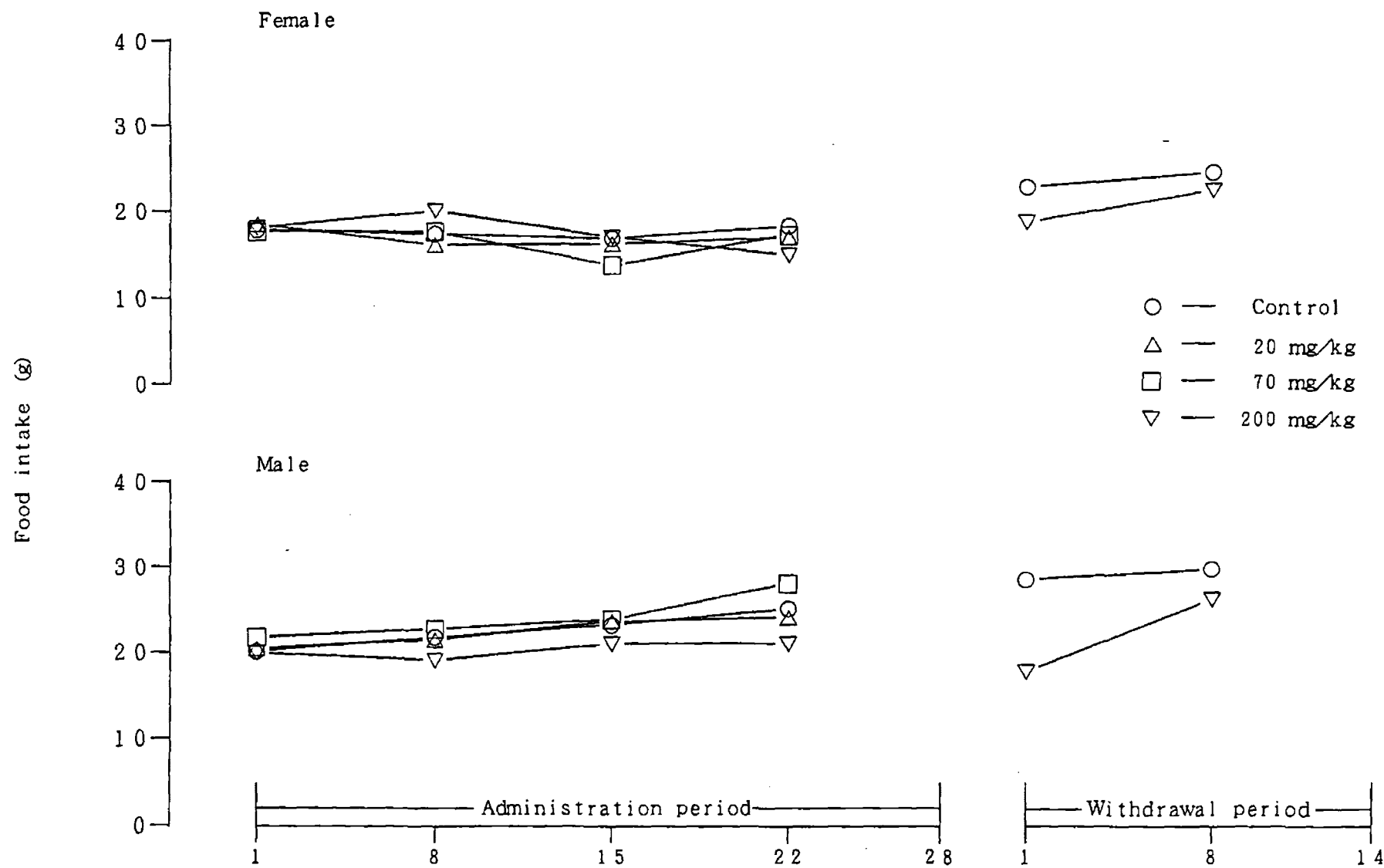


Fig. 2 Food intake in rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Table 1-1 Incidence of clinical signs in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Sex : Male

Group	Clinical signs	Administration period (day)																											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
		B A*	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A
Control n = 13	No. of death	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 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Crust	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1
	Ulcer	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1
20 mg/kg n = 5	No. of death	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Abnormality	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
70 mg/kg n = 5	No. of death	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Salivation	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 0	0 0	0 1	0 1	0 0	0 1	0 1	0 2	0 1	0 5	0 5	0 2	0 4	0 2	0 2	0 5
	Convulsion	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 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 1	0 0
200 mg/kg n = 13	No. of death	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 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 2	0 0	0 0	0 0
	Salivation	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 5	0 4	0 7	0 6	0 4	0 5	0 5	0 8	0 7	0 8	0 6	0 5	0 7	0 7	0 8	0 7	0 6	0 6	0 5	0 5	0 5
	Prone position	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1	0 1	0 1	0 3	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 2	0 2	0 1	0 0	0 0	0 0
	Crouching position	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 2	0 0	0 4	0 4	0 8	0 7	0 7	0 9	0 8	0 9	0 7	0 8	0 7	0 7	0 7	0 0	0 0	0 3	0 5	0 5	0 5
	Hypoactivity	0 0	0 0	0 0	0 13	0 13	0 13	0 3	0 5	0 1	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Vocalization	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 1	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1	0 1
	Straub tail	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Convulsion	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 2	0 7	0 2	0 4	0 8	0 3	0 5	0 5	0 2	0 4	0 5	0 2	0 3	0 3	0 7	0 4	0 1	0 2	0 4	0 1	0 2	0 2
	Bradypnea	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Deep respiration	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
	Soiled fur	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	1 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 2	2 2	2 2	2 2
	Mydriasis	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1	0 1	0 5	0 0	0 3	0 4	0 2	0 3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

*: B; Before administration. A; After administration

Table 1-2 Incidence of clinical signs in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Sex : Female

Group	Clinical signs	Administration period (day)																											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
		B A*	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A	B A
Control n = 13	No. of death Abnormality	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00
20 mg/kg n = 5	No. of death Abnormality	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00
70 mg/kg n = 5	No. of death Salivation	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 00	00 01	00 02	00 00	00 00	00 01	00 00	00 04	00 03	00 01	00 04	00 00	00 02	00 02	00 05	00 03	00 02	00 03	00 02	00 03	00 05
200 mg/kg n = 13	No. of death	00	00	00	02	01	00	00	00	00	00	00	00	02	00	00	00	00	01	00	00	00	00	00	00	00	00	00	02
	Salivation	00	00	00	02	00	01	00	01	02	05	03	03	04	02	06	05	04	03	03	06	07	07	07	07	07	06	07	07
	Prone position	00	00	00	01	01	01	00	00	03	01	00	00	00	01	00	00	00	00	00	00	00	00	07	05	04	00	00	
	Crouching position	00	00	00	02	00	01	00	00	00	00	04	05	08	08	07	07	07	07	07	07	07	07	00	00	00	07	07	
	Hypoactivity	00	00	00	01	210	010	03	02	00	00	02	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
	Vocalization	00	00	00	00	00	00	00	00	01	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	02	00	00	00	00	00	00	00	00
	Tremor	00	00	00	00	00	00	00	01	00	01	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
	Convulsion	00	00	00	01	01	03	00	00	02	03	03	03	03	01	03	03	01	01	03	03	05	05	02	02	02	02	03	05
	Bradypnea	00	00	00	01	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
	Deep respiration	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
	Piloerection	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	01	00
	Soiled fur	00	00	00	00	33	33	33	11	11	11	11	11	11	11	00	00	00	00	00	11	11	11	11	22	22	33	33	44
	Reddish tear	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	00
Mydriasis	00	00	00	05	03	01	02	01	00	00	00	00	02	01	01	00	00	01	01	01	00	01	00	00	00	00	00	00	

*: B; Before administration, A: After administration

Table 1-3 Incidence of clinical signs in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Sex : Male

[illegible]

Table 1-4 Incidence of clinical signs in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Sex : Female

Group	Clinical signs	Withdrawal period (day)														
		No. of animal	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Control n = 5	No. of death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormality	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
200 mg/kg n = 2	No. of death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled fur	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1-5 Data of detailed clinical observations in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Sex : Male

Observation period : Administration period

Group	Observation period :	No. of animals observed	Inside the home cage										
			Locomotor activity	Posture			Grooming or preening	Salivation		Lacrimation	Convulsion		Breathing
				Normal	Crouching	Prone		N. D. *	Salivation		N. D. *	Convulsion	
			Normal	Normal	Crouching	Prone	Normal	N. D. *	Salivation	N. D. *	Convulsion	N. D. *	Normal
Control													
	The 1st day	0											
	The 8th day	0											
	The 15th day	0											
	The 22nd day	0											
	The 28th day	0											
20 mg/kg													
	The 1st day	0											
	The 8th day	0											
	The 15th day	5	5	5	0	0	5	5	0	5	0	5	5
	The 22nd day	5	5	5	0	0	5	5	0	5	0	5	5
	The 28th day	5	5	5	0	0	5	5	0	5	0	5	5
70 mg/kg													
	The 1st day	0											
	The 8th day	5	5	5	0	0	5	5	0	5	0	5	5
	The 15th day	5	5	5	0	0	5	4	1	5	0	5	5
	The 22nd day	5	5	5	0	0	5	0	5	5	0	5	5
	The 28th day	5	5	5	0	0	5	0	5	5	0	5	5
200 mg/kg													
	The 1st day	13	13	13	0	0	13	13	0	13	0	13	13
	The 8th day	13	13	12	1	0	13	8	5	13	7	6	13
	The 15th day	9	9	9	0	0	9	4	5	9	0	9	9
	The 22nd day	8	8	6	0	2	8	0	8	8	2	6	8
	The 28th day	5	5	5	0	0	5	0	5	5	1	4	5

* N. D. = Not determined

Table 1-6 Data of detailed clinical observations in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Sex : Male

Observation period : Administration period

Group	Observation period :	No. of animals observed	Reactivity to handling			Outside the home cage				
			Atitude	Vocalization		Body temperature	Urination	Gait	Muscle tone	Mydriasis
			Normal	Vocalization	N. D. *	Normal	Normal	Normal	Normal	Mydriasis N. D. *
Control										
The 1st day		0								
The 8th day		0								
The 15th day		0								
The 22nd day		0								
The 28th day		0								
20 mg/kg										
The 1st day		0								
The 8th day		0								
The 15th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
The 22nd day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
The 28th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
70 mg/kg										
The 1st day		0								
The 8th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
The 15th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
The 22nd day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
The 28th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
200 mg/kg										
The 1st day		13	13	0	13	13	13	13	13	0 13
The 8th day		13	13	0	13	13	13	8	8	5 8
The 15th day		9	9	0	9	9	9	9	9	0 9
The 22nd day		8	8	1	7	8	8	8	8	0 8
The 28th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5

* N. D. = Not determined

Table 1-7 Data of detailed clinical observations in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Sex : Female
 Observation period : Administration period

Group	Observation period :	No. of animals observed	Inside the home cage										
			Locomotor activity	Posture			Grooming or preening	Salivation		Lacrimation	Convulsion		Breathing
				Normal	Normal	Crouching		Prone	Normal		N. D. *	Salivation	
Control													
	The 1st day	0											
	The 8th day	0											
	The 15th day	0											
	The 22nd day	0											
	The 28th day	0											
20 mg/kg													
	The 1st day	0											
	The 8th day	0											
	The 15th day	5	5	5	0	0	5	5	0	5	0	5	5
	The 22nd day	5	5	5	0	0	5	5	0	5	0	5	5
	The 28th day	5	5	5	0	0	5	5	0	5	0	5	5
70 mg/kg													
	The 1st day	0											
	The 8th day	5	5	5	0	0	5	5	0	5	0	5	5
	The 15th day	5	5	5	0	0	5	1	4	5	0	5	5
	The 22nd day	5	5	5	0	0	5	0	5	5	0	5	5
	The 28th day	5	5	5	0	0	5	0	5	5	0	5	5
200 mg/kg													
	The 1st day	13	13	13	0	0	13	13	0	13	0	13	13
	The 8th day	10	10	10	0	0	10	9	1	10	2	8	10
	The 15th day	8	8	8	0	0	8	1	7	8	2	6	8
	The 22nd day	7	7	7	0	0	7	0	7	7	2	5	7
	The 28th day	7	7	7	0	0	7	0	7	7	3	4	7

* N. D. = Not determined

Table 1-8 Data of detailed clinical observations in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Sex : Female

Observation period : Administration period

Group	Observation period :	No. of animals observed	Reactivity to handling			Outside the home cage				
			Attitude	Vocalization		Body temperature	Urination	Gait	Muscle tone	Mydriasis
			Normal	Vocalization	N. D. *	Normal	Normal	Normal	Normal	Mydriasis N. D. *
Control										
The 1st day		0								
The 8th day		0								
The 15th day		0								
The 22nd day		0								
The 28th day		0								
20 mg/kg										
The 1st day		0								
The 8th day		0								
The 15th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
The 22nd day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
The 28th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
70 mg/kg										
The 1st day		0								
The 8th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
The 15th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
The 22nd day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
The 28th day		5	5	0	5	5	5	5	5	0 5
200 mg/kg										
The 1st day		13	13	0	13	13	13	13	13	0 13
The 8th day		10	10	0	10	10	10	10	10	0 10
The 15th day		8	8	0	8	8	8	8	8	1 7
The 22nd day		7	7	0	7	7	7	7	7	1 6
The 28th day		7	7	0	7	7	7	7	7	0 7

* N. D. = Not determined

Table 1-9 Data of detailed clinical observations in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Sex : Male
 Observation period : Withdrawal period

Group	Observation period :	No. of animals observed	Inside the home cage									
			Locomotor activity	Posture		Grooming or preening	Salivation		Lacrimation	Convulsion		Breathing
				Normal	Crouching		Prone	N. D. *		Salivation	N. D. *	
Control												
The 7th day		0										
The 14th day		0										
200 mg/kg												
The 7th day		2	2	2	0	0	2	2	0	2	0	2
The 14th day		0										

Group	Observation period :	No. of animals observed	Reactivity to handling				Outside the home cage			
			Attitude	Vocalization		Body temperature	Urination	Gait	Muscle tone	Mydriasis
				Vocalization	N. D. *					
Control			Normal			Normal	Normal	Normal	Normal	Mydriasis
The 7th day		0								N. D. *
The 14th day		0								
200 mg/kg										
The 7th day		2	2	0	2	2	2	2	2	0
The 14th day		0								2

* N. D. = Not determined

Table 1-10 Data of detailed clinical observations in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Sex : Female

Observation period : Withdrawal period

Group	Observation period :	No. of animals observed	Inside the home cage										
			Locomotor activity	Posture			Grooming or preening	Salivation		Lacrimation	Convulsion		Breathing
				Normal	Normal	Crouching		Prone	Normal		N. D. *	Salivation	
Control													
The 7th day		0											
The 14th day		0											
200 mg/kg													
The 7th day		2	2	2	0	0	2	2	0	2	0	2	2
The 14th day		0											

Group	Observation period :	No. of animals observed	Reactivity to handling				Outside the home cage						
			Attitude	Vocalization		Body temperature	Urination	Gait	Muscle tone	Mydriasis			
				Vocalization	N. D. *					Normal	Normal	Normal	Normal
Control													
The 7th day		0											
The 14th day		0											
200 mg/kg													
The 7th day		2	2	0	2	2	2	2	2	2	0	2	
The 14th day		0											

* N. D. = Not determined

Table 2-1 Body weight changes in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	Administration period (day)									Withdrawal period (day)				
	1st	4th	8th	11th	15th	18th	22nd	25th	28th	1st	4th	8th	11th	14th
Control	(10) 159.2 ±4.8	(10) 183.1 ±5.9	(10) 216.5 ±7.2	(10) 240.7 ±7.6	(10) 274.4 ±8.0	(10) 298.2 ±9.7	(10) 330.0 ±17.2	(10) 350.3 ±21.5	(10) 367.9 ±28.6	(5) 363.5 ±33.6	(5) 380.3 ±36.4	(5) 403.8 ±39.4	(5) 420.1 ±39.7	(5) 433.1 ±43.6
20 mg/kg	(5) 159.3 ±4.6	(5) 182.8 ±4.8	(5) 215.1 ±6.7	(5) 239.6 ±7.5	(5) 271.6 ±11.3	(5) 295.3 ±12.8	(5) 326.0 ±14.4	(5) 345.7 ±13.1	(5) 363.9 ±16.4					
70 mg/kg	(5) 161.3 ±5.5	(5) 184.2 ±7.9	(5) 222.1 ±15.4	(5) 246.2 ±15.9	(5) 281.8 ±19.7	(5) 308.9 ±24.2	(5) 344.5 ±29.1	(5) 367.6 ±30.0	(5) 384.7 ±33.2					
200 mg/kg	(10) 159.1 ±4.3	(10) 174.5 ±6.8	(10) 192.1** ±12.1	(10) 211.7** ±17.1	(7) 239.3** ±20.2	(7) 254.2* ±26.4	(6) 279.9** ±34.5	(5) 301.1* ±31.9	(4) 299.9** ±21.5	(2) 295.4	(2) 307.9	(2) 335.1	(2) 354.6	(2) 369.6

Parameter: Mean(g)±S.D.
(): N

*: Significantly different from control, p<0.05
**: Significantly different from control, p<0.01

Table 2-2 Body weight changes in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	Administration period (day)									Withdrawal period (day)				
	1st	4th	8th	11th	15th	18th	22nd	25th	28th	1st	4th	8th	11th	14th
Control	(10) 139.7 ±4.4	(10) 155.0 ±7.2	(10) 172.4 ±9.1	(10) 182.7 ±10.1	(10) 196.9 ±11.6	(10) 212.7 ±12.4	(10) 229.9 ±13.2	(10) 239.8 ±11.9	(10) 247.4 ±13.6	(5) 252.2 ±12.2	(5) 263.6 ±12.1	(5) 273.2 ±13.9	(5) 279.5 ±18.0	(5) 290.5 ±16.2
20 mg/kg	(5) 136.4 ±2.4	(5) 154.1 ±4.7	(5) 174.2 ±7.6	(5) 180.6 ±7.2	(5) 193.7 ±7.2	(5) 204.4 ±12.3	(5) 218.8 ±13.1	(5) 226.8 ±9.9	(5) 232.7 ±12.8					
70 mg/kg	(5) 140.8 ±5.6	(5) 155.9 ±4.7	(5) 172.3 ±8.6	(5) 181.9 ±11.2	(5) 199.5 ±14.5	(5) 210.4 ±15.1	(5) 221.9 ±17.6	(5) 227.9 ±18.7	(5) 236.1 ±20.3					
200 mg/kg	(10) 137.2 ±5.0	(10) 142.7** ±8.9	(7) 160.6 ±8.5	(7) 175.3 ±11.7	(5) 182.0 ±13.3	(4) 195.7 ±16.8	(4) 205.8 ±15.5	(4) 206.5* ±20.6	(4) 214.7* ±24.6	(2) 226.1	(2) 228.8	(2) 234.6	(2) 255.3	(2) 263.9

Parameter: Mean(g)±S.D.
(): N

*: Significantly different from control. $p < 0.05$
**: Significantly different from control. $p < 0.01$

Table 3-1 Food intake in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	Administration period (day)				Withdrawal period (day)	
	1st	8th	15th	22nd	1st	8th
Control	(10) 20.1 ±1.4	(10) 21.8 ±1.2	(10) 23.2 ±1.1	(10) 25.1 ±1.8	(5) 28.5 ±2.9	(5) 29.7 ±2.9
20 mg/kg	(5) 20.5 ±2.1	(5) 21.5 ±1.5	(5) 23.7 ±1.7	(5) 24.1 ±0.9		
70 mg/kg	(5) 21.8 ±1.8	(5) 22.7 ±2.3	(5) 23.9 ±2.2	(5) 28.1 ±2.0		
200 mg/kg	(10) 20.0 ±1.3	(10) 19.1 ±3.1	(7) 21.1 ±2.8	(6) 21.1** ±2.6	(2) 17.8	(2) 26.2

Parameter: Mean(g)±S.D.
(): N

**: Significantly different from control, $p < 0.01$

Table 3-2 Food intake in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	Administration period (day)				Withdrawal period (day)	
	1st	8th	15th	22nd	1st	8th
Control	(10) 17.9 ±1.3	(10) 17.3 ±2.1	(10) 16.8 ±1.9	(10) 18.2 ±3.3	(5) 22.7 ±3.9	(5) 24.4 ±1.9
20 mg/kg	(5) 18.5 ±1.2	(5) 16.1 ±2.1	(5) 16.2 ±1.6	(5) 16.9 ±3.4		
70 mg/kg	(5) 17.7 ±1.9	(5) 17.6 ±1.5	(5) 13.7 ±1.3	(5) 17.2 ±0.7		
200 mg/kg	(10) 18.1 ±0.9	(7) 20.0 ±4.6	(5) 17.0 ±4.6	(4) 14.9 ±3.3	(2) 18.6	(2) 22.3

Parameter: Mean(g)±S.D.
(): N

Table 4-1 Urinalysis in rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days
Results on the 26th day of the administration period

Sex	Group	Number of animals	Volume (ml/24hr)	Specific gravity	Color ^{b)}		Turbidity ^{c)}		pH								Protein ^{d)}				Glucose ^{e)}				Ketone ^{e)}				Bilirubin ^{e)}		Occult blood ^{e)}		Urobilinogen ^{f)}	
					ly	y	—	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	≥9.0	—	±	+	++	—	—	±	+	—	+	—	+	—	+	±	+			
Male	Control	5	9.5± 3.8 ^{a)}	1.046± 0.022 ^{a)}	3	2	3	2	1	0	0	1	1	1	1	0	0	4	1	5	2	3	0	4	1	5	4	1						
	20	5	14.3± 4.4	1.030± 0.014	4	1	4	1	0	0	1	0	0	1	3	0	0	4	1	5	2	2	1	5	0	5	5	0						
	70	5	24.1±17.9	1.024± 0.023	4	1	3	2	0	0	0	0	0	0	5	0	1	3	1	5	3	1	1	5	0	5	5	0						
	200	4	10.0± 4.2	1.039± 0.020	1	3	4	0	0	1	1	2	0	0	0	0	1	2	1	4	2	1	1	4	0	4	3	1						
Female	Control	5	10.5± 1.0	1.026± 0.006	4	1	4	1	0	0	2	0	0	1	2	3	2	0	0	5	5	0	0	5	0	5	5	0						
	20	5	10.8± 4.7	1.020± 0.009	5	0	3	2	1	0	0	0	0	1	3	3	1	1	0	5	4	1	0	5	0	5	4	1						
	70	5	13.0± 4.5	1.028± 0.010	4	1	4	1	0	0	1	1	1	0	2	4	0	1	0	5	4	1	0	5	0	5	5	0						
	200	4	18.1± 8.6	1.013± 0.002	4	0	4	0	0	0	0	1	1	0	2	3	1	0	0	4	4	0	0	4	0	4	4	0						

a) Mean±S.D.

b) ly :Light yellow, y :Yellow

c) - :Negative, ± :Trace, + :Slight

d) - :Negative, ± :Trace, + :30 mg/dl, ++ :100 mg/dl

e) - :Negative

f) ± :0.1 EU/dl, + :1.0 EU/dl

Table 4-2 Urinalysis in rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days
Results(sediment) on the 26th day of the administration period

Sex	Group (mg/kg)	Number of animals	Red blood cell ^{a)}	Crystal ^{b)}			Cast ^{a)}	White blood cell ^{a)}	Epithelial cell ^{b)}		
			—	—	±	+	—	—	—	±	+
Male	Control	5	5	0	4	1	5	5	2	3	0
	20	5	5	0	3	2	5	5	1	4	0
	70	5	5	0	2	3	5	5	0	5	0
	200	4	4	0	1	3	4	4	1	2	1
Female	Control	5	5	0	5	0	5	5	1	4	0
	20	5	5	0	5	0	5	5	2	3	0
	70	5	5	0	5	0	5	5	1	4	0
	200	4	4	0	2	2	4	4	1	3	0

a) — :Not observed

b) — :Not observed, ± :A few, + :Abundant

Table 4-3 Urinalysis in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days
Results on the 26th day of the administration period

Group	Urinary volume (ml/day)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Na (mEq/day)	K (mEq/day)	Cl (mEq/day)
Control	(5) 9.5 ± 3.8	(5) 132.6 ± 77.6	(5) 358.3 ± 81.9	(5) 148.8 ± 45.7	(5) 1.08 ± 0.34	(5) 3.16 ± 0.89	(5) 1.31 ± 0.43
20 mg/kg	(5) 14.3 ± 4.4	(5) 96.2 ± 20.9	(5) 287.7 ± 85.8	(5) 133.1 ± 30.9	(5) 1.32 ± 0.25	(5) 3.84 ± 0.30	(5) 1.80 ± 0.17
70 mg/kg	(5) 24.1 ± 17.9	(5) 93.7 ± 84.3	(5) 216.9 ± 159.4	(5) 109.2 ± 87.2	(5) 1.39 ± 0.61	(5) 3.43 ± 1.22	(5) 1.71 ± 0.60
200 mg/kg	(4) 10.0 ± 4.2	(4) 89.6 ± 55.1	(4) 253.9 ± 106.0	(4) 119.2 ± 39.3	(4) 0.76 ± 0.31	(4) 2.23 ± 0.49	(4) 1.08 ± 0.12

Parameter: Mean ± S. D.
(): N

Table 4-4 Urinalysis in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days
Results on the 26th day of the administration period

Group	Urinary volume (ml/day)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Na (mEq/day)	K (mEq/day)	Cl (mEq/day)
Control	(5) 10.5 ± 1.0	(5) 85.5 ± 24.0	(5) 247.1 ± 15.3	(5) 111.0 ± 19.3	(5) 0.88 ±0.17	(5) 2.60 ±0.16	(5) 1.16 ±0.09
20 mg/kg	(5) 10.8 ± 4.7	(5) 54.6 ± 16.2	(5) 152.1 * ± 61.3	(5) 75.3 ± 27.9	(5) 0.60 ±0.35	(5) 1.72 ±1.15	(5) 0.86 ±0.59
70 mg/kg	(5) 13.0 ± 4.5	(5) 76.2 ± 27.0	(5) 187.3 ± 69.7	(5) 96.5 ± 28.6	(5) 0.91 ±0.25	(5) 2.33 ±0.84	(5) 1.19 ±0.35
200 mg/kg	(4) 18.1 ± 8.6	(4) 46.2 * ± 7.9	(4) 100.3 ** ± 29.5	(4) 60.9 * ± 13.0	(4) 0.81 ±0.31	(4) 1.72 ±0.63	(4) 1.05 ±0.34

Parameter: Mean ± S.D.
(): N

*: Significantly different from control, $p < 0.05$
**: Significantly different from control, $p < 0.01$

Table 4-5 Urinalysis in rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days
Results on the 12th day of the withdrawal period

Sex	Group	Number of animals	Volume (ml/24hr)	Specific gravity	Color ^{b)}		Turbidity ^{c)}		pH					Protein ^{d)}			Glucose ^{e)}		Ketone ^{e)}		Bilirubin ^{e)}	Occult blood ^{e)}		Urobilinogen ^{f)}	
					ly	y	-	+	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	-	±	+	-	-	±	+	-	-	±	±	+
Male	Control	5	15.2± 4.8 ^{a)}	1.068± 0.011 ^{a)}	4	1	4	1	0	0	1	3	1	0	0	5	5	1	3	1	5	4	1	4	1
	200	2	16.0± 0.3	1.059± 0.003	2	0	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	2	1	1	0	2	2	0	2	0
Female	Control	5	15.2± 4.0	1.058± 0.009	5	0	3	2	1	0	1	3	0	3	1	1	5	5	0	0	5	5	0	4	1
	200	2	12.4± 5.2	1.065± 0.014	2	0	2	0	0	1	1	0	0	1	1	0	2	2	0	0	2	2	0	2	0

a) Mean± S.D.

b) ly :Light yellow. y :Yellow

c) - :Negative. ± :Trace. + :Slight

d) - :Negative. ± :Trace. + :30 mg/dl

e) - :Negative

f) ± :0.1 EU/dl. + :1.0 EU/dl

Table 4-6 Urinalysis in rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days
Results(sediment) on the 12th day of the withdrawal period

Sex	Group (mg/kg)	Number of animals	Red blood cell ^{a)}	Crystal ^{b)}			Cast ^{a)}	White blood cell ^{a)}	Epithelial cell ^{b)}		
			—	—	±	+	—	—	—	±	+
Male	Control	5	5	0	2	3	5	5	2	3	0
	200	2	2	0	2	0	2	2	1	1	0
Female	Control	5	5	1	3	1	5	5	1	3	1
	200	2	2	1	0	1	2	2	0	2	0

a) — :Not observed

b) — :Not observed, ± :A few, + :Abundant

Table 4-7 Urinalysis in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days
Results on the 12th day of the withdrawal period

Group	Urinary volume (ml/day)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Na (mEq/day)	K (mEq/day)	Cl (mEq/day)
Control	(5) 15.2	(5) 83.0	(5) 244.6	(5) 85.4	(5) 1.19	(5) 3.59	(5) 1.31
	± 4.8	± 22.8	± 42.6	± 25.7	± 0.34	± 0.89	± 0.52
200 mg/kg	(2) 16.0	(2) 74.6	(2) 222.6	(2) 83.5	(2) 1.20	(2) 3.56	(2) 1.34

Parameter: Mean ± S.D.
(): N

Table 4-8 Urinalysis in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days
Results on the 12th day of the withdrawal period

Group	Urinary volume (ml/day)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Na (mEq/day)	K (mEq/day)	Cl (mEq/day)
Control	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	15.2 ± 4.0	62.1 ± 8.1	207.8 ± 43.6	78.5 ± 8.7	0.97 ± 0.34	3.03 ± 0.49	1.17 ± 0.27
200 mg/kg	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)
	12.4	66.0	235.2	99.2	0.87	2.77	1.24

Parameter: Mean ± S. D.
(): N

Table 5-1 Hematological findings in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)
Control	(5) 656 ± 26	(5) 13.6 ± 0.3	(5) 40.9 ± 1.3	(5) 62.4 ± 1.2	(5) 20.7 ± 0.3	(5) 33.2 ± 0.5	(5) 2.3 ± 0.4
20 mg/kg	(5) 659 ± 21	(5) 13.9 ± 0.4	(5) 41.1 ± 0.7	(5) 62.4 ± 1.0	(5) 21.1 ± 0.1	(5) 33.8 ± 0.6	(5) 2.2 ± 0.6
70 mg/kg	(5) 638 ± 41	(5) 13.9 ± 0.6	(5) 40.5 ± 1.6	(5) 63.6 ± 2.1	(5) 21.9* ± 0.6	(5) 34.4* ± 0.4	(5) 2.4 ± 0.5
200 mg/kg	(2) 692	(2) 14.6	(2) 42.8	(2) 61.9	(2) 21.1	(2) 34.2	(2) 2.4

Group	WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 81 ± 34	(5) 0 ± 0	(5) 8 ± 4	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 1 ± 1	(5) 90 ± 4	(5) 103.4 ± 5.2	(5) 20.3 ± 1.9	(5) 26.9 ± 1.1
20 mg/kg	(5) 77 ± 13	(5) 0 ± 0	(5) 9 ± 2	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 1	(5) 88 ± 4	(5) 104.0 ± 10.4	(5) 20.8 ± 1.4	(5) 28.1 ± 1.6
70 mg/kg	(5) 66 ± 14	(5) 0 ± 0	(5) 10 ± 4	(5) 0 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 1	(5) 88 ± 4	(5) 102.2 ± 7.5	(5) 17.2 ± 1.4	(5) 25.4 ± 0.5
200 mg/kg	(2) 92	(2) 0	(2) 11	(2) 1	(2) 0	(2) 4	(2) 85	(2) 96.6	(2) 19.0	(2) 25.4

Parameter: Mean $\pm$ S.D.
(): N

*: Significantly different from control, $p < 0.05$

Table 5-2 Hematological findings in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)
Control	(5) 671 ± 19	(5) 14.1 ± 0.3	(5) 41.4 ± 1.5	(5) 61.7 ± 1.6	(5) 21.0 ± 0.4	(5) 34.1 ± 0.6	(5) 1.5 ± 0.4
20 mg/kg	(5) 667 ± 5	(5) 13.9 ± 0.2	(5) 40.6 ± 0.8	(5) 60.8 ± 1.2	(5) 20.9 ± 0.3	(5) 34.3 ± 0.4	(5) 1.5 ± 0.1
70 mg/kg	(5) 654 ± 37	(5) 13.8 ± 0.7	(5) 40.3 ± 2.4	(5) 61.6 ± 1.5	(5) 21.1 ± 0.6	(5) 34.2 ± 0.5	(5) 1.4 ± 0.5
200 mg/kg	(2) 741	(2) 15.0	(2) 43.2	(2) 58.4	(2) 20.3	(2) 34.7	(2) 0.9

Group	WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 40 ± 7	(5) 0 ± 0	(5) 13 ± 5	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 1	(5) 84 ± 6	(5) 106.4 ± 7.4	(5) 14.8 ± 0.8	(5) 23.6 ± 2.2
20 mg/kg	(5) 50 ± 22	(5) 0 ± 0	(5) 7 ± 4	(5) 0 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 1 ± 1	(5) 92 ± 4	(5) 101.8 ± 8.3	(5) 13.8 ± 0.7	(5) 22.2 ± 1.2
70 mg/kg	(5) 59 ± 23	(5) 0 ± 0	(5) 4* ± 2	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 1 ± 1	(5) 94* ± 2	(5) 95.8 ± 9.8	(5) 14.4 ± 1.2	(5) 23.3 ± 0.9
200 mg/kg	(2) 113	(2) 0	(2) 7	(2) 0	(2) 0	(2) 3	(2) 91	(2) 92.9	(2) 16.0	(2) 24.5

Parameter: Mean $\pm$ S.D.
(): N

*: Significantly different from control, $p < 0.05$

Table 5-3 Hematological findings in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Group	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)
Control	(5) 698 ± 54	(5) 14.5 ± 1.0	(5) 41.5 ± 2.7	(5) 59.4 ± 0.9	(5) 20.8 ± 0.3	(5) 35.0 ± 0.4	(5) 2.6 ± 1.9
200 mg/kg	(2) 673	(2) 14.0	(2) 40.1	(2) 59.6	(2) 20.8	(2) 35.0	(2) 2.8

Group	WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 85 ± 29	(5) 0 ± 0	(5) 16 ± 12	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 2	(5) 82 ± 13	(5) 115.3 ± 13.6	(5) 18.8 ± 2.3	(5) 25.6 ± 1.7
200 mg/kg	(2) 78	(2) 0	(2) 13	(2) 0	(2) 0	(2) 3	(2) 84	(2) 98.6	(2) 18.0	(2) 25.3

Parameter : Mean $\pm$ S.D.
() : N

Table 5-4 Hematological findings in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Group	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μm^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)
Control	(5) 677 ± 40	(5) 14.1 ± 0.6	(5) 39.6 ± 1.4	(5) 58.6 ± 1.8	(5) 20.8 ± 0.6	(5) 35.5 ± 0.5	(5) 2.0 ± 0.9
200 mg/kg	(2) 673	(2) 13.7	(2) 39.1	(2) 58.1	(2) 20.4	(2) 35.1	(2) 1.8

Group	WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 38 ± 11	(5) 0 ± 0	(5) 22 ± 8	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 3 ± 3	(5) 74 ± 10	(5) 96.1 ± 14.3	(5) 14.9 ± 0.6	(5) 23.6 ± 0.9
200 mg/kg	(2) 49	(2) 0	(2) 9	(2) 2	(2) 0	(2) 3	(2) 87	(2) 104.5	(2) 15.7	(2) 24.4

Parameter : Mean $\pm$ S.D.
() : N

Table 6-1 Biochemical findings in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.3 ±0.0	(5) 3.1 ±0.1	(5) 1.38 ±0.13	(5) 15 ±3	(5) 0.7 ±0.1	(5) 130 ±7	(5) 39 ±3	(5) 45 ±13	(5) 6.5 ±0.3	(5) 9.0 ±0.2
20 mg/kg	(5) 5.2 ±0.1	(5) 3.0 ±0.1	(5) 1.35 ±0.12	(5) 11 ±2	(5) 0.6 ±0.1	(5) 117 ±6	(5) 44 ±7	(5) 61 ±16	(5) 6.8 ±0.2	(5) 9.1 ±0.2
70 mg/kg	(5) 5.3 ±0.1	(5) 3.1 ±0.2	(5) 1.45 ±0.23	(5) 11 ±2	(5) 0.7 ±0.1	(5) 126 ±14	(5) 40 ±6	(5) 85* ±19	(5) 6.9 ±0.3	(5) 9.2 ±0.2
200 mg/kg	(2) 5.2	(2) 3.0	(2) 1.40	(2) 15	(2) 0.8	(2) 137	(2) 45	(2) 51	(2) 9.2	(2) 9.4

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	r-GTP (U/l)
Control	(5) 141.9 ±0.5	(5) 3.95 ±0.22	(5) 104.9 ±0.7	(5) 339 ±73	(5) 213 ±113	(5) 27 ±3	(5) 68 ±13	(5) 0 ±0
20 mg/kg	(5) 143.0 ±0.2	(5) 3.82 ±0.15	(5) 107.2* ±0.8	(5) 345 ±31	(5) 129 ±75	(5) 26 ±8	(5) 58 ±11	(5) 0 ±0
70 mg/kg	(5) 143.4* ±1.0	(5) 3.73 ±0.13	(5) 105.7 ±1.1	(5) 360 ±20	(5) 100 ±17	(5) 27 ±7	(5) 57 ±7	(5) 0 ±0
200 mg/kg	(2) 144.9	(2) 3.89	(2) 105.6	(2) 289	(2) 159	(2) 26	(2) 64	(2) 0

Parameter: Mean±S.D.
(): N

*: Significantly different from control. p<0.05

Table 6-2 Biochemical findings in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	Total Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. Phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.3 ±0.2	(5) 3.2 ±0.2	(5) 1.51 ±0.12	(5) 16 ±1	(5) 0.6 ±0.1	(5) 122 ±15	(5) 54 ±13	(5) 48 ±10	(5) 6.2 ±0.5	(5) 8.8 ±0.1
20 mg/kg	(5) 5.2 ±0.1	(5) 3.2 ±0.1	(5) 1.61 ±0.07	(5) 13 ±2	(5) 0.5 ±0.0	(5) 112 ±7	(5) 48 ±6	(5) 30 ±8	(5) 6.8 ±0.5	(5) 9.0 ±0.1
70 mg/kg	(5) 5.2 ±0.4	(5) 3.1 ±0.3	(5) 1.52 ±0.10	(5) 15 ±3	(5) 0.6 ±0.0	(5) 117 ±7	(5) 63 ±17	(5) 40 ±14	(5) 7.2* ±0.3	(5) 9.3* ±0.3
200 mg/kg	(2) 5.0	(2) 2.9	(2) 1.33	(2) 17	(2) 0.6	(2) 126	(2) 52	(2) 46	(2) 10.5	(2) 10.7

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	r-GTP (U/l)
Control	(5) 142.4 ±0.9	(5) 3.85 ±0.14	(5) 107.0 ±0.7	(5) 186 ±43	(5) 155 ±63	(5) 23 ±9	(5) 70 ±19	(5) 0 ±0
20 mg/kg	(5) 143.7 ±0.4	(5) 3.56 ±0.17	(5) 108.9 ±0.9	(5) 174 ±23	(5) 99 ±9	(5) 18 ±2	(5) 53 ±3	(5) 1 ±1
70 mg/kg	(5) 142.4 ±1.8	(5) 3.88 ±0.20	(5) 107.3 ±1.5	(5) 177 ±52	(5) 109 ±32	(5) 19 ±3	(5) 55 ±4	(5) 0 ±0
200 mg/kg	(2) 142.8	(2) 4.34	(2) 106.0	(2) 270	(2) 191	(2) 30	(2) 57	(2) 1

Parameter: Mean±S.D.
(): N

*: Significantly different from control, $P < 0.05$

Table 6-3 Biochemical findings in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Group	Total Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. Phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.3 ±0.3	(5) 2.9 ±0.3	(5) 1.22 ±0.16	(5) 17 ±3	(5) 0.6 ±0.0	(5) 123 ±11	(5) 46 ±8	(5) 38 ±12	(5) 5.7 ±0.6	(5) 8.5 ±0.2
200 mg/kg	(2) 5.1	(2) 2.9	(2) 1.32	(2) 17	(2) 0.7	(2) 100	(2) 45	(2) 43	(2) 6.3	(2) 8.9

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	r-GTP (U/l)
Control	(5) 143.9 ±1.0	(5) 3.98 ±0.16	(5) 108.5 ±1.7	(5) 218 ±61	(5) 100 ±19	(5) 22 ±3	(5) 56 ±6	(5) 0 ±0
200 mg/kg	(2) 144.1	(2) 4.03	(2) 108.8	(2) 263	(2) 104	(2) 25	(2) 63	(2) 0

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 6-4 Biochemical findings in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Group	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.2 ±0.1	(5) 3.0 ±0.1	(5) 1.40 ±0.14	(5) 18 ±1	(5) 0.7 ±0.1	(5) 106 ±5	(5) 51 ±6	(5) 48 ±11	(5) 5.1 ±0.7	(5) 8.6 ±0.2
200 mg/kg	(2) 5.1	(2) 3.0	(2) 1.37	(2) 15	(2) 0.6	(2) 95	(2) 50	(2) 28	(2) 7.7	(2) 8.9

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	r-GTP (U/l)
Control	(5) 143.7 ±0.4	(5) 3.61 ±0.12	(5) 110.6 ±1.0	(5) 175 ±31	(5) 94 ±14	(5) 19 ±1	(5) 52 ±6	(5) 0 ±0
200 mg/kg	(2) 144.9	(2) 3.31	(2) 111.8	(2) 172	(2) 124	(2) 26	(2) 60	(2) 1

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 7-1 Absolute organ weights in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal gland(R) (mg)	Adrenal gland(L) (mg)	Adrenal glands (mg)	Testis(R) (mg)	Testis(L) (mg)	Testes (mg)
Control	(5) 355.1 ±16.4	(5) 1951.8 ±64.1	(5) 11761.2 ±521.6	(5) 1313.3 ±106.2	(5) 1293.0 ±99.6	(5) 2606.3 ±194.9	(5) 22.5 ±1.0	(5) 24.8 ±2.2	(5) 47.3 ±2.9	(5) 1424.0 ±65.8	(5) 1421.8 ±51.0	(5) 2845.8 ±115.3
20 mg/kg	(5) 339.1 ±12.7	(5) 1959.0 ±115.2	(5) 11199.8 ±354.7	(5) 1266.4 ±126.1	(5) 1235.5 ±120.7	(5) 2501.9 ±242.1	(5) 21.0 ±1.8	(5) 23.0 ±2.5	(5) 44.0 ±4.2	(5) 1398.5 ±97.8	(5) 1405.8 ±114.4	(5) 2804.2 ±208.6
70 mg/kg	(5) 357.5 ±29.1	(5) 1905.6 ±63.2	(5) 12084.4 ±927.8	(5) 1303.6 ±129.0	(5) 1269.6 ±97.7	(5) 2573.3 ±221.7	(5) 23.7 ±2.8	(5) 25.8 ±2.8	(5) 49.6 ±5.5	(5) 1395.5 ±81.9	(5) 1407.6 ±103.1	(5) 2803.1 ±184.3
200 mg/kg	(2) 285.0	(2) 1935.1	(2) 8733.8	(2) 1163.1	(2) 1166.7	(2) 2329.7	(2) 29.3	(2) 33.2	(2) 62.5	(2) 1417.7	(2) 1440.5	(2) 2858.2

Parameter: Mean±S.D.
(): N

Table 7-2 Absolute organ weights in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney (R) (mg)	Kidney (L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal gland (R) (mg)	Adrenal gland (L) (mg)	Adrenal glands (mg)	Ovary (R) (mg)	Ovary (L) (mg)	Ovaries (mg)
Control	(5) 232.0 ±13.3	(5) 1813.4 ±90.0	(5) 7127.4 ±524.1	(5) 888.5 ±63.5	(5) 874.7 ±54.4	(5) 1763.3 ±112.7	(5) 29.5 ±3.4	(5) 31.5 ±2.5	(5) 61.0 ±5.4	(5) 51.8 ±3.5	(5) 46.4 ±2.7	(5) 98.2 ±6.0
20 mg/kg	(5) 215.9 ±9.6	(5) 1741.1 ±46.9	(5) 6781.1 ±220.9	(5) 871.3 ±16.3	(5) 863.4 ±18.7	(5) 1734.7 ±30.5	(5) 31.9 ±3.6	(5) 35.0 ±2.7	(5) 66.9 ±6.2	(5) 47.1 ±5.6	(5) 42.0 ±8.3	(5) 89.2 ±13.2
70 mg/kg	(5) 224.3 ±19.5	(5) 1798.4 ±69.0	(5) 7083.0 ±853.0	(5) 830.9 ±40.5	(5) 832.7 ±47.0	(5) 1663.6 ±85.6	(5) 33.4 ±5.1	(5) 35.2 ±5.6	(5) 68.6 ±10.6	(5) 39.9* ±6.0	(5) 39.7 ±2.9	(5) 79.6* ±7.2
200 mg/kg	(2) 184.3	(2) 1649.9	(2) 5960.2	(2) 810.4	(2) 787.5	(2) 1597.9	(2) 42.4	(2) 45.8	(2) 88.2	(2) 31.5	(2) 28.5	(2) 59.9

Parameter: Mean±S.D.
(): N

*: Significantly different from control, p<0.05

Table 7-3 Relative organ weights in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Testis(R) (mg/g)	Testis(L) (mg/g)	Testes (mg/g)
Control	(5) 355.1 ±16.4	(5) 5.500 ±0.118	(5) 33.144 ±1.310	(5) 3.703 ±0.323	(5) 3.640 ±0.191	(5) 7.343 ±0.491	(5) 0.064 ±0.005	(5) 0.070 ±0.009	(5) 0.134 ±0.014	(5) 4.018 ±0.292	(5) 4.014 ±0.289	(5) 8.032 ±0.578
20 mg/kg	(5) 339.1 ±12.7	(5) 5.780 ±0.318	(5) 33.080 ±1.942	(5) 3.732 ±0.306	(5) 3.643 ±0.326	(5) 7.375 ±0.618	(5) 0.062 ±0.005	(5) 0.068 ±0.006	(5) 0.130 ±0.011	(5) 4.130 ±0.357	(5) 4.152 ±0.393	(5) 8.282 ±0.740
70 mg/kg	(5) 357.5 ±29.1	(5) 5.359 ±0.465	(5) 33.840 ±1.671	(5) 3.651 ±0.298	(5) 3.558 ±0.240	(5) 7.209 ±0.515	(5) 0.067 ±0.009	(5) 0.073 ±0.011	(5) 0.139 ±0.020	(5) 3.925 ±0.410	(5) 3.962 ±0.486	(5) 7.886 ±0.896
200 mg/kg	(2) 285.0	(2) 6.819	(2) 30.599	(2) 4.111	(2) 4.120	(2) 8.231	(2) 0.104	(2) 0.117	(2) 0.220	(2) 5.007	(2) 5.101	(2) 10.108

Parameter: Mean±S.D.
(): N

Table 7-4 Relative organ weights in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Ovary(R) (mg/g)	Ovary(L) (mg/g)	Ovaries (mg/g)
Control	(5) 232.0 ±13.3	(5) 7.830 ±0.464	(5) 30.713 ±1.232	(5) 3.828 ±0.129	(5) 3.770 ±0.081	(5) 7.599 ±0.151	(5) 0.127 ±0.014	(5) 0.136 ±0.010	(5) 0.263 ±0.022	(5) 0.224 ±0.025	(5) 0.201 ±0.019	(5) 0.425 ±0.044
20 mg/kg	(5) 215.9 ±9.6	(5) 8.073 ±0.249	(5) 31.473 ±1.941	(5) 4.043 ±0.209	(5) 4.005 ±0.166	(5) 8.048 ±0.368	(5) 0.148 ±0.020	(5) 0.163 ±0.016	(5) 0.311 ±0.035	(5) 0.219 ±0.030	(5) 0.195 ±0.039	(5) 0.414 ±0.065
70 mg/kg	(5) 224.3 ±19.5	(5) 8.046 ±0.404	(5) 31.530 ±1.803	(5) 3.720 ±0.267	(5) 3.723 ±0.191	(5) 7.443 ±0.456	(5) 0.150 ±0.028	(5) 0.159 ±0.031	(5) 0.309 ±0.059	(5) 0.179 ±0.029	(5) 0.179 ±0.025	(5) 0.357 ±0.045
200 mg/kg	(2) 184.3	(2) 8.949	(2) 32.352	(2) 4.396	(2) 4.272	(2) 8.668	(2) 0.230	(2) 0.248	(2) 0.478	(2) 0.171	(2) 0.155	(2) 0.325

Parameter: Mean±S.D.
(): N

Table 7-5 Absolute organ weights in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal gland(R) (mg)	Adrenal gland(L) (mg)	Adrenal glands (mg)	Testis(R) (mg)	Testis(L) (mg)	Testes (mg)
Control	(5) 399.9 ±40.9	(5) 1970.1 ±65.6	(5) 11753.2 ±1667.9	(5) 1258.3 ±82.5	(5) 1284.8 ±95.4	(5) 2543.1 ±173.0	(5) 25.6 ±1.5	(5) 27.8 ±1.5	(5) 53.5 ±2.8	(5) 1582.3 ±81.7	(5) 1572.1 ±92.5	(5) 3154.4 ±172.6
200 mg/kg	(2) 333.3	(2) 1942.3	(2) 8968.3	(2) 1122.5	(2) 1089.2	(2) 2211.7	(2) 25.8	(2) 28.1	(2) 53.8	(2) 1570.8	(2) 1512.1	(2) 3082.9

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 7-6 Absolute organ weights in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal grand(R) (mg)	Adrenal grand(L) (mg)	Adrenal grands (mg)	Ovary(R) (mg)	Ovary(L) (mg)	Ovaries (mg)
Control	(5) 266.2 ±17.3	(5) 1834.6 ±38.3	(5) 7852.3 ±612.6	(5) 931.1 ±47.5	(5) 922.9 ±70.4	(5) 1854.0 ±112.8	(5) 33.5 ±5.2	(5) 37.7 ±5.5	(5) 71.2 ±10.6	(5) 48.1 ±7.1	(5) 46.4 ±5.4	(5) 94.5 ±6.7
200 mg/kg	(2) 236.9	(2) 1805.8	(2) 6429.9	(2) 876.2	(2) 855.5	(2) 1731.7	(2) 46.5	(2) 48.4	(2) 94.9	(2) 39.4	(2) 38.8	(2) 78.2

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 7-7 Relative organ weights in male rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Testis(R) (mg/g)	Testis(L) (mg/g)	Testes (mg/g)
Control	(5) 399.9 ±40.9	(5) 4.974 ±0.610	(5) 29.301 ±1.574	(5) 3.158 ±0.150	(5) 3.225 ±0.202	(5) 6.382 ±0.338	(5) 0.064 ±0.005	(5) 0.070 ±0.008	(5) 0.135 ±0.014	(5) 3.982 ±0.343	(5) 3.957 ±0.373	(5) 7.939 ±0.714
200 mg/kg	(2) 333.3	(2) 5.830	(2) 26.888	(2) 3.370	(2) 3.270	(2) 6.639	(2) 0.077	(2) 0.084	(2) 0.161	(2) 4.720	(2) 4.542	(2) 9.262

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 7-8 Relative organ weights in female rats after 14 days withdrawal following oral administration of dicyclohexylamine for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Ovary(R) (mg/g)	Ovary(L) (mg/g)	Ovaries (mg/g)
Control	(5) 266.2 ±17.3	(5) 6.909 ±0.358	(5) 29.556 ±2.495	(5) 3.506 ±0.233	(5) 3.469 ±0.207	(5) 6.975 ±0.410	(5) 0.127 ±0.027	(5) 0.143 ±0.027	(5) 0.270 ±0.054	(5) 0.180 ±0.024	(5) 0.175 ±0.025	(5) 0.356 ±0.030
200 mg/kg	(2) 236.9	(2) 7.649	(2) 27.221	(2) 3.712	(2) 3.614	(2) 7.325	(2) 0.197	(2) 0.204	(2) 0.401	(2) 0.167	(2) 0.163	(2) 0.330

Parameter : Mean±S.D.
() : N

Table 8-1 Summary of macroscopic findings in male rats
died during administration period of dicyclohexylamine

Group Grade	Control		200 mg/kg	
	-	+	-	+
(Thymus) Spot, red	[1] 1	0	[8] 7	1
(Lung) Area/Spot, dark	[1] 0	1	[8] 5	3
(Spleen) Pale	[1] 1	0	[8] 6	2
(Kidney) Pale	[1] 0	1	[8] 8	0
(Skin) Soiled/Wet, around the mouth	[1] 0	1	[8] 1	7
Soiled/Wet fur	1	0	6	2
Crust	1	0	7	1

- , Negative; + , Positive
[], Number of animals examined

Table 8-2 Summary of macroscopic findings in female rats
died during administration period of dicyclohexylamine

Group Grade		200 mg/kg	
		-	+
(Lung)		[8]	
	Area/Spot, dark	3	5
(Spleen)		[8]	
	Pale	6	2
(Skin)		[8]	
	Soiled/Wet, around the mouth	0	8
	Soiled/Wet fur	4	4

-, Negative; +, Positive
[], Number of animals examined

Table 8-3 Summary of macroscopic findings in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group Grade	Control		20 mg/kg		70 mg/kg		200 mg/kg	
	-	+	-	+	-	+	-	+
(Lung)	[5]		[5]		[5]		[2]	
Area/Spot, dark	3	2	4	1	2	3	2	0
Area, pale	5	0	4	1	5	0	2	0
(Kidney)	[5]		[5]		[5]		[2]	
Dilatation, renal pelvis	5	0	4	1	5	0	2	0
(Liver)	[5]		[5]		[5]		[2]	
Area, pale	5	0	4	1	5	0	2	0
(Skin)	[5]		[5]		[5]		[2]	
Soiled fur	5	0	5	0	5	0	1	1
Crust	4	1	5	0	5	0	2	0

-, Negative; +, Positive

[], Number of animals examined

Table 8-4 Summary of macroscopic findings in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group Grade	Control		20 mg/kg		70 mg/kg		200 mg/kg	
	-	+	-	+	-	+	-	+
(Lung)	[5]		[5]		[5]		[2]	
Spot, dark	4	1	4	1	5	0	2	0
(Liver)	[5]		[5]		[5]		[2]	
Area, pale	4	1	5	0	5	0	2	0
Diaphragmatic nodule	5	0	4	1	5	0	2	0
(Ovary)	[5]		[5]		[5]		[2]	
Spot, dark	5	0	5	0	4	1	2	0
(Skin)	[5]		[5]		[5]		[2]	
Soiled fur	5	0	5	0	5	0	1	1

- , Negative; + , Positive
[], Number of animals examined

Table 8-5 Summary of macroscopic findings in male rats
after 14 days withdrawal following oral administration of
dicyclohexylamine for 28 days

Group Grade	Control		200 mg/kg	
	-	+	-	+
(Mandibular lymph node) Enlargement	[5]	4 1	[2]	2 0
(Lung) Area/Spot, dark	[5]	3 2	[2]	2 0
(Liver) Area, pale	[5]	5 0	[2]	1 1
(Skin) Crust	[5]	4 1	[2]	2 0

- , Negative; + , Positive
[], Number of animals examined

Table 8-6 Summary of macroscopic findings in female rats
after 14 days withdrawal following oral administration of
dicyclohexylamine for 28 days

Group Grade	Control		200 mg/kg	
	-	+	-	+
(Abdominal cavity) Adhesion	[5] 5	0	[2] 1	1

- , Negative; + , Positive
[], Number of animals examined

Table 9-1 Summary of histopathological findings in male rats
died during administration period of dicyclohexylamine

Group Grade	Control						200 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Brain)	[1]						[8]					
No remarkable change												
(Spinal cord)	[1]						[8]					
No remarkable change												
(Liver)	[1]						[8]					
Fatty change, periportal	1	0	0	0	0	0	6	2	0	0	0	2
(Heart)	[1]						[8]					
Myocardial degeneration	1	0	0	0	0	0	6	1	0	1	0	2
(Spleen)	[1]						[8]					
Hematopoiesis, extramedullary	0	0	1	0	0	1	0	6	2	0	0	8
(Kidney)	[1]						[8]					
Basophilic tubule, cortex	0	1	0	0	0	1	3	5	0	0	0	5
Cast	1	0	0	0	0	0	7	1	0	0	0	1
(Adrenal gland)	[1]						[8]					
No remarkable change												
(Sciatic nerve)	[1]						[8]					
No remarkable change												
(Lung)	[1]						[3]					
Hemorrhage	0	0	1	0	0	1	0	0	3	0	0	3
Accumulation, foam cell	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	2
Edema	0	0	1	0	0	1	2	1	0	0	0	1
(Thymus)	[0]						[1]					
Hemorrhage							0	1	0	0	0	1
(Skin)	[0]						[1]					
Ulcer							0	0	1	0	0	1

- , Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe
Pos., Total of positive grade
[], Number of animals examined

Table 9-2 Summary of histopathological findings in female rats
died during administration period of dicyclohexylamine

Group Grade	200 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	Pos.
(Brain)	[8]					
No remarkable change						
(Spinal cord)	[8]					
No remarkable change						
(Liver)	[8]					
Fatty change, periportal	5	3	0	0	0	3
(Heart)	[8]					
No remarkable change						
(Spleen)	[8]					
Deposit, pigment, brown	5	3	0	0	0	3
Hematopoiesis, extramedullary	0	0	2	0	0	8
(Kidney)	[8]					
Basophilic tubule, cortex	6	2	0	0	0	2
(Adrenal gland)	[8]					
No remarkable change						
(Sciatic nerve)	[8]					
No remarkable change						
(Pituitary gland)	[8]					
No remarkable change						
(Ovary)	[8]					
No remarkable change						
(Lung)	[5]					
Hemorrhage	3	0	2	0	0	2

- , Negative; ± , Very slight; + , Slight; ++ , Moderate; +++ , Severe
Pos. , Total of positive grade
[] , Number of animals examined

Table 9-3 Summary of histopathological findings in male rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group Grade	Control						20 mg/kg						70 mg/kg						200 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Brain)	[7]						[0]						[0]						[3]					
No remarkable change																								
(Spinal cord)	[7]						[0]						[0]						[3]					
No remarkable change																								
(Liver)	[5]						[1]						[0]						[2]					
Fatty change, periportal	0	1	4	0	0	5	0	0	1	0	0	1							0	2	0	0	0	2
Fatty change, focal	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1							2	0	0	0	0	0
(Heart)	[5]						[5]						[5]						[2]					
Myocardial degeneration	4	1	0	0	0	1	5	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0
(Spleen)	[5]						[0]						[0]						[2]					
Hematopoiesis, extramedullary	0	1	4	0	0	5													0	1	1	0	0	2
(Kidney)	[5]						[1]						[0]						[2]					
Basophilic tubule, cortex	0	5	0	0	0	5	0	1	0	0	0	1							1	1	0	0	0	1
Eosinophilic body	2	0	1	0	2	3	1	0	0	0	0	0							2	0	0	0	0	0
Dilatation, renal pelvis	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1							2	0	0	0	0	0
(Adrenal gland)	[5]						[0]						[0]						[2]					
No remarkable change																								
(Sciatic nerve)	[7]						[0]						[0]						[3]					
No remarkable change																								
(Lung)	[2]						[1]						[3]						[0]					
Hemorrhage	0	0	2	0	0	2	0	1	0	0	0	1	1	0	2	0	0	2						
(Skin)	[1]						[0]						[0]						[0]					
Ulcer	0	0	0	1	0	1																		

- , Negative; ± , Very slight; + , Slight; ++ , Moderate; +++ , Severe; Pos. , Total of positive grade
[], Number of animals examined

Table 9-4 Summary of histopathological findings in female rats orally administered with dicyclohexylamine for 28 days

Group Grade	Control						20 mg/kg						70 mg/kg						200 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Brain)	[8]						[0]						[0]						[3]					
No remarkable change																								
(Spinal cord)	[8]						[0]						[0]						[3]					
No remarkable change																								
(Liver)	[5]						[1]						[0]						[2]					
Fatty change, periportal	0	1	4	0	0	5	0	1	0	0	0	1							0	1	1	0	0	2
Hemorrhage, diaphragmatic nodule	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1							2	0	0	0	0	0
(Heart)	[5]						[0]						[0]						[2]					
No remarkable change																								
(Spleen)	[5]						[0]						[0]						[2]					
Deposit, pigment, brown	0	5	0	0	0	5													0	2	0	0	0	2
Hematopoiesis, extramedullary	0	5	0	0	0	5													0	2	0	0	0	2
(Kidney)	[5]						[0]						[0]						[2]					
Basophilic tubule, cortex	2	2	1	0	0	3													1	1	0	0	0	1
Cyst	4	0	1	0	0	1													2	0	0	0	0	0
(Adrenal gland)	[5]						[0]						[0]						[2]					
Hyperplasia, cortex, focal	4	0	1	0	0	1													2	0	0	0	0	0
(Sciatic nerve)	[8]						[0]						[0]						[3]					
No remarkable change																								
(Pituitary gland)	[5]						[0]						[0]						[2]					
No remarkable change																								
(Ovary)	[5]						[0]						[1]						[2]					
Hemorrhage, corpus luteum	5	0	0	0	0	0							0	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0
(Lung)	[1]						[1]						[0]						[0]					
Hemorrhage	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0												

- , Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[], Number of animals examined

Table 9-5 Summary of histopathological findings in male rats
after 14 days withdrawal following oral administration of
dicyclohexylamine for 28 days

Group Grade	Control						200 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Liver)	[0]						[1]					
Fatty change, periportal							0	1	0	0	0	1
Fatty change, focal							0	0	1	0	0	1
(Heart)	[5]						[2]					
No remarkable change												
(Lung)	[2]						[0]					
Hemorrhage	0	0	2	0	0	2						
(Mandibular lymph node)	[1]						[0]					
Hyperplasia, plasma cell	0	0	1	0	0	1						
(Skin)	[1]						[0]					
Ulcer	0	0	0	1	0	1						

- , Negative; ± , Very slight; + , Slight; ++ , Moderate; +++ , Severe
Pos. , Total of positive grade
[], Number of animals examined