

厚生省生活衛生局 殿

## 最 終 報 告 書

(ヒドロキシフェニル)メチルフェノールの  
ラットを用いた経口投与による 28 日間の反復投与毒性試験

(試験番号 : 8L659)

2000 年 8 月 4 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

## 目 次

緒 言 .....	9
要 約 .....	9
材料および方法 .....	11
1. 被験物質 .....	11
2. 試験動物 .....	11
3. 動物飼育 .....	12
4. 投与 .....	12
5. 群構成 .....	13
6. 觀察・測定項目 .....	14
6.1 一般状態 .....	14
6.2 体重 .....	14
6.3 摂飢量 .....	14
6.4 血液学的検査 .....	14
6.5 血液化学的検査 .....	14
6.6 尿検査 .....	15
6.7 病理学的検査 .....	15
7. 統計学的解析 .....	16
結果 .....	18
1. 一般状態 .....	18
2. 体重 .....	18
3. 摂飢量 .....	18
4. 血液学的検査 .....	18
5. 血液化学的検査 .....	19
6. 尿検査 .....	19
7. 器官重量 .....	19
8. 剖検所見 .....	19
9. 病理組織所見 .....	20
考察および結論 .....	22

参考文献 ..... 24

図および群別表

## 要 約

(ヒドロキシフェニル)メチルフェノールを 0, 8, 40, 200 および 1000 mg/kg の用量で雌雄の SD 系ラットに 28 日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

投与期間中に雌の 1000mg/kg 群の 1 例が自発運動の低下、緩徐呼吸および腹部膨満を示したため、瀕死期殺した。剖検の結果、消化管の膨満、胃境界縁の壁の肥厚、腺胃壁のびらん等が認められた。

有意な体重の低値が雄の 1000mg/kg 群で、有意な摂餌量の低値が雌雄の 1000mg/kg 群で、それぞれ投与期間中に認められた。

血液化学的検査において、投与期間終了時に雌雄の 1000mg/kg 群で総コレステロールの低値と、雌の 1000 mg/kg 群でグルコースの低値および  $\gamma$  GT の高値、雌の 200 および 40mg/kg 群で総コレステロールの低値が認められた。これらの変化は、回復期間中にはみられなかった。

病理学的検査で被験物質投与によるとおもわれる変化が胃および肝臓で変化が認められた。

胃では 1000mg/kg 群の雌雄で、剖検で腺胃壁の赤色化、前胃壁の肥厚、境界縁の壁の肥厚が認められた。200mg/kg 群の雌雄では、境界縁の壁の肥厚が認められた。組織学的検査では前胃の過形成、境界縁の壁の過形成、前胃の潰瘍が 1000mg/kg 群の雌雄で認められた。これらの変化は被験物質投与液の消化管粘膜に対する刺激性を示唆するものと考えられた。

肝臓では病理組織学的検査で小葉中心性の肝細胞肥大が雌雄の 200 および 1000mg/kg 群で認められた。器官重量測定でも雌雄の 1000mg/kg 群で肝臓重量の高値(絶対重量または相対重量)、雌の 200mg/kg 群で肝臓重量の高値(相対重量)が認められており、被験物質投与に起因した薬物代謝酵素の誘導が示唆された。

血液学的検査、尿検査の結果、被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

以上、雄は 200 mg/kg 群で雌は 40 mg/kg 群で被験物質投与に起因すると考えられる変化が認められた。従って、本試験条件下におけるの無影響量 (NOEL)は、雄は 40 mg/kg、雌は 8mg/kg と判断した。

## 緒 言

(ヒドロキシフェニル)メチルフェノール[別名：ビスフェノール F ST(商品名)、ジヒドロキシジフェニルメタン(MSDS 記載名称)、DHDPM(略称)]は、塗料、フィルム、成形用樹脂、ポリエステル、アルキド樹脂等の原料<sup>1)</sup>、特殊エポキシ、ポリカーボネート、エポキシ樹脂、ポリエステル樹脂の原料<sup>2)</sup>として用いられている。

今回、既存化学物質の安全性点検調査事業の一環として、ラットを用いて 28 日間反復投与毒性試験を実施し、生体への毒性学的影響について検討したので報告する。

## 材料および方法

### 1. 被験物質

から提供された(ヒドロキシフェニル)メチルフェノール(略称:DHDPM, CAS No. 1333-16-0, ロット番号 純度 99.0%)を使用した。被験物質は下記の IUPAC 名, 別名, 構造式, 混合組成, 分子式, 分子量および不純物を有する沸点 360~370°C (760mmHg), 融点 100°C, 比重 1.18(25°C), 蒸気圧 3mmHg(200°C), 分配係数不明, 常温で微赤色 10φストランド状固体であり, 熱・光・酸化等により極微量の分解・着色し, 目・粘膜を刺激する。溶解性は, 水; 難溶, アセトン; 153g/100g, DMSO; データ無し, ベンゼンおよびパラフィン系炭化水素に難溶, アルコールおよびエーテルに易溶, 四塩化炭素に微溶である<sup>3)</sup>.

被験物質は冷蔵・暗所条件下で保存した。

被験物質の安定性は, 被験物質提供者より安定性を保証する資料を入手し, 確認した。

IUPAC 名 : メチレンジフェノール[methylenediphenol]

別 名 : ビス(ヒドロキシフェニル)メタン[bis(hydroxyphenyl)methane]

: ビスフェノール F [bisphenol F]

構造式 : 別紙に記載

混合組成 : 別紙に記載

分子式 : C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

分子量 : 200.24

不純物 : フェノール, 水, ホルムアルデヒド, 酸等(シュウ酸, 蟻酸)

### 2. 試験動物

日本チャールス・リバー株(生産場所: 厚木)から Crj:CD(SD)IGS ラット(SPF)雌雄各 50 匹を入手した。

動物入荷後, 8 日間検疫・馴化し, いずれの動物も健康状態が良好であることを確認した。投与開始前日に, 体重層別化無作為抽出法によって各群の体重がほぼ均一となるように群分けし, 雌雄各 48 匹を使用した。投与開始時の週齢は 5 週齢, 体重範囲は雄が 150~173 g, 雌が 117~140 g であった。

耳パンチ法によって動物を個体識別した。ケージには試験番号、試験種、被験物質名、動物番号、性別、用量、投与期間、動物種および系統を記載したラベルを付けた。

### 3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通して、温度  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (目標値)、相対湿度  $55 \pm 15\%$ (目標値)、換気約 12 回／時(オールフレッシュエアー供給)、照明 12 時間／日(7:00～19:00)に自動調節した飼育室を使用した。当研究所で定めた温湿度の許容範囲は  $19 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、 $35 \sim 75\%$ であり、実測値はそれぞれ  $22 \sim 24^{\circ}\text{C}$ 、 $51 \sim 79\%$ であった。

動物を滅菌済みの実験動物用床敷(ベータチップ、日本チャールス・リバー株)を敷いたポリカーボネート製ケージ(265W × 426D × 200H mm、トキワ科学器械株)に群分け前はケージあたり 5 匹(同性)、群分け以後はケージあたり 2 匹(同性)収容し、スチール製架台(トキワ科学器械株)上に配置して飼育した。ケージの配置場所は週 1 回ローテーションした。給餌には滅菌済ステンレス製固型飼料用給餌器(トキワ科学器械株)を、給水には滅菌済ポリカーボネート製給水瓶(700mL、トキワ科学器械株)を使用した。ケージ(含床敷)、給餌器および給水瓶は週 1 回交換した。

動物には、実験動物用固型飼料(MF、オリエンタル酵母工業株)と、 $5 \mu\text{m}$  のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由に摂取させた。飼料と飲用水は週 1 回交換した。

床敷と飼料中の残留農薬等汚染物質濃度が、当研究所で定めた基準に適合していることを確認した。また、飲用水は水道法に準拠した水質検査を定期的に実施し、分析値が基準に適合していることを確認している。

### 4. 投与

投与経路は化審法ガイドラインに従い経口投与とした。投与期間は 28 日間とし、胃ゾンデを装着したシリンジを用いて 1 日 1 回、午前中に強制経口投与した。

予備試験として被験物質を 100, 500, 1000 および 2000 mg/kg の用量で雌雄各 2 匹 SD(IGS)系ラットに単回経口投与し、投与後 8 日間観察した結果、一般状態観察で、2000 mg/kg 群の雄で投与日に自発運動の減少、腹臥位、歩行異常が認められた他、体重および剖検所見に異常は認められなかった。次に 0, 100, 500 および 1000

mg/kg の用量で雌雄各群 3 匹の SD(IGS)系ラットに 14 日間反復経口投与した結果、  
1000 mg/kg 群で流涎(雌雄)、前胃粘膜の隆起巣(雌)、肝臓の変化(絶対重量の高値[雌]、  
相対重量の高値[雌雄])、500 mg/kg 群で流涎、肝臓の変化(絶対重量の高値[雌]、相対  
重量の高値[雌雄])が認められた。100 mg/kg 群では一般状態、体重、血液学的検査、  
臓器重量(肝臓、腎臓、副腎、脾臓)および剖検所見に異常は認められなかった。これら  
の予備試験の結果から、本試験では化審法ガイドラインの上限である 1000mg/kg を高  
用量とし、以下公比 5 で 200, 40 および 8 mg/kg の計 4 用量群を設定した。さらに  
溶媒(0.1%Tween80 添加 0.5%CMC-Na 水溶液)のみを投与する対照群を設けた。投与  
液量は 10 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

被験物質は 0.1%Tween80 添加 0.5%CMC-Na 水溶液(Tween80 : 東京化成工業株、ロ  
ット番号 GH01, CMC-Na : 関東化学株、ロット番号 007G1484)に懸濁調製した。投  
与液の調製は週 1 回行い、投与に供するまで冷蔵・暗所に保存し、調製後 8 日以内  
に使用した。投与液中の被験物質の冷蔵保存条件下での 8 日間の安定性および均一  
性は、投与開始前に 0.4 および 200mg/mL の濃度で確認した(添付資料 1)。また、初  
回調製時に各用量群の投与液を分析し、被験物質の濃度が設定濃度の±10%以内で  
あることを確認した(添付資料 2)。

対照群、200 および 1000mg/kg 群の一部の動物に、投与期間終了後 14 日間の回復  
期間を設けた。

## 5. 群構成

群名	投与期間終了時解剖 <sup>1)</sup>		回復期間終了時解剖 <sup>2)</sup>	
	雄	雌	雄	雌
対照	6 <sup>3)</sup> (10101-10106) <sup>4)</sup>	6 (50101-50106)	6 (10107-10112)	6 (50107-50112)
8 mg/kg 群	6 (10201-10206)	6 (50201-50206)	—	—
40 mg/kg 群	6 (10301-10306)	6 (50301-50306)	—	—
200 mg/kg 群	6 (10401-10406)	6 (50401-50406)	6 (10407-10412)	6 (50407-50412)
1000 mg/kg 群	6 (10501-10506)	6 (50501-50504 50506, 50507)	6 (10507-10512)	5 (50508-50512)

1), 第 29 日に解剖; 2), 第 43 日に解剖; 3), 動物数; 4), 動物番号

## 6. 観察・測定項目

下記の項目を検査した。なお、日と週の表記は投与開始日を第1日、第1～7日を第1週とした。また、第29日以降を回復期間とした。

### 6.1 一般状態

投与期間は1日2回(投与前、後)、その他の期間は1日1回午前中に観察した。

### 6.2 体重

全例の体重を電子上皿天秤(EB-3200S、株島津製作所)を用いて週1回測定した。

### 6.3 摂餌量

各ケージ毎に風袋込み重量を電子上皿天秤(EB-3200S、株島津製作所)を用いて週1回測定し、1匹あたりの1日平均摂餌量を算出した。

### 6.4 血液学的検査

第29日および第43日の計画解剖時に全対象動物を非絶食条件下で、チオペンタールナトリウム(ラボナール、田辺製薬㈱)を腹腔内投与して麻酔し、後大静脈より採血し、下記の項目を測定した。(9)、(10)の測定には凝固阻止剤として3.2%クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し、遠心分離して得られた血漿を用いた。その他の項目の測定には、凝固阻止剤EDTA-2Kで処理した血液を用いた。

項目	方法
(1) 赤血球数(RBC)	シースフローDCインピーダンス検出法
(2) ヘモグロビン濃度(Hb)	SLSヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値(Ht)	赤血球パルス波高値検出法
(4) 平均赤血球容積(MCV)	(1), (3)より算出
(5) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1), (2)より算出
(6) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(2), (3)より算出
(7) 細赤血球数	アルゴンレーザーを用いたワーサトメトリ-法
(8) 血小板数	シースフローDCインピーダンス検出法
(9) プロトロンビン時間(PT)	Quick一段法
(10) 活性化部分トロボプラスチン時間(APTT)	活性化セファロプラスチン法
(11) 白血球数(WBC)	RF/DCインピーダンス検出法
(12) 白血球百分率	Wright染色塗抹標本について測定
測定機器	
(1)～(3), (8), (11)	: NE-4500, シスメックス㈱
(7)	: R-2000, シスメックス㈱
(9), (10)	: KC 10A, アメリング社
(12)	: MICROX HEG-70A, オムロン㈱

### 6.5 血液化学的検査

計画解剖時に採取した血液の一部を室温で約30分間静置後遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。また、残余の血清は、試験終了まで冷凍保存した。

項目	方法
(1) ASAT (GOT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
(2) ALAT (GPT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
(3) $\gamma$ GT	$\gamma$ -グリタミル-p-ニトロアセト基質法 (SSCC 改良法)
(4) ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 改良法)
(5) 総ビリルビン	酵素法 (BOD 法)
(6) 尿素窒素	酵素-UV 法 (Urease-GLDH 法)
(7) クレアチニン	Jaffé 法
(8) グルコース	酵素-UV 法 (GlcK-G6PDH 法)
(9) 総コレステロール	酵素法 (CES-CO-POD 法)
(10) トリグリセライド	酵素法 (LPL-GK-G3PO-POD 法)
(11) 総蛋白	Biuret 法
(12) アルブミン	BCG 法
(13) A/G 比	(11)および(12)より算出
(14) カルシウム	OCPC 法
(15) 無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD 法)
(16) ナトリウム (Na)	イオン選択電極法
(17) カリウム (K)	イオン選択電極法
(18) クロール (Cl)	イオン選択電極法

測定機器： 日立 736-10 形, (株)日立製作所

## 6.6 尿検査

各群雌雄 6 匹の新鮮尿を第 27 日に採取して、下記の項目を測定した。検査の結果、被験物質投与の影響を疑わせる変化が認められなかったため、その他の検査項目と回復期間の尿検査は実施しなかった。

項目	方法
(1) pH	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(2) 蛋白	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(3) グルコース	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(4) ケトン体	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(5) ビリルビン	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(6) 潜血	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))
(7) ウロビリノーゲン	試験紙法 (マルティスティックス, バイエル・三共(株))

測定機器： クリニテック 100, バイエル・三共(株)

## 6.7 病理学的検査

### 1) 器官重量

計画解剖動物の下記の器官重量を電子上皿天秤 (AEG-120, (株)島津製作所) を用いて測定した。また、解剖日の体重に基づいて相対重量 (対体重比) を算出した。なお、下垂体および甲状腺重量はホルマリン固定後に測定した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巢、卵巣、子宮、精巢上体、下垂体、甲状腺

## 2) 病理解剖検査

計画解剖動物は採血後、腹大動脈を切断・放血し、安樂死させた後剖検した。

## 3) 病理組織学的検査

全動物の下記器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。ただし、眼球とハーダー腺はダビドソン液で、精巣および精巣上体はブアン液で固定した。

脳、脊髄、下垂体、眼球およびハーダー腺(両側)、リンパ節(下頸・腸間膜)、胸腺、気管、肺および気管支、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、甲状腺および上皮小体(両側)、心臓、肝臓、脾臓、腎臓(両側)、副腎(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、精嚢、前立腺腹葉、卵巣(両側)、子宮、大腿骨および骨髓(片側)、大腿筋および坐骨神経、鼻腔、その他肉眼的異常部位

投与期間終了時に採取した対照群と1000mg/kg群の雌雄全例の下記器官・組織ならびに対照群を含む全動物の肉眼的異常部位は常法に従ってヘマトキシリン・エオジン(H.E)染色標本を作製し、鏡検した。

胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、精嚢、卵巣

さらに各種検査の結果、以下のように追加検査を実施した。①投与期間終了後解剖動物の8, 40および200mg/kg群ならびに回復期間終了後解剖動物の全群の雌雄肝臓、②投与期間および回復期間終了後解剖動物全群の雌雄の胃および鼻腔、③投与期間終了後解剖動物全群の雄の下垂体。

## 7. 統計学的解析

計量データは、多重比較検定法で統計学的有意性を検討した。すなわち Bartlett法で等分散の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。群間に有意な差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較検定を行った。計数データは、 $a \times b$  の  $\chi^2$  検定を行い、有意差が認められた場合は Armitage の  $\chi^2$  検定で対照群と各用量群を比較した。

統計学的解析の対象項目は下記の通りである。一般状態、病理解剖学的検査については、統計学的解析を実施しなかった。

多重比較検定 : 体重、摂餌量、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量

$\chi^2$  検定 : 尿検査(pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜

血, ウロビリノーゲン), 病理組織学的検査

## 結 果

### 1. 一般状態 (Table 1)

投与期間中(day20)に、雌の 1000mg/kg 群の 1 例(動物番号 50505)が瀕死状態に陥り、瀕死期殺した。この個体は day4 および day11 と day15 から day18 まで継続してラッセル音が、また day19 および 20 には自発運動の減少、緩徐呼吸および腹部膨満が認められた。ラッセル音は他にも雌の 1000mg/kg 群の 2 例でも一時的に認められた。

投与後流涎が雌雄とも 200 および 1000mg/kg 群の全例で、腹臥位が雌の 1000mg/kg 群の 2 例で認められた。投与前流涎が雌の 200mg/kg 群で 1 例(動物番号 50404)及び 1000mg/kg 群で 1 例(動物番号 50509)に認められた。投与前流涎は、各用量で 12 例中 1 例のみで認められ、他の個体では認められなかったこと、症状の発現状況が一時的なことから、被験物質投与とは関連のない、特定の個体のみの条件反射的な症状と判断した。これらの症状は投与終了とともに消失した。

### 2. 体重 (Figure 1, Table 2)

雄の 1000 mg/kg 群で第 8 日から第 29 日まで有意な低値が認められた。回復期間に有意差は消失した。

### 3. 摂餌量 (Table 3)

投与期間中の第 8 日に 1000 mg/kg 群の雌雄、第 22 日に雌の 1000 mg/kg 群で低値がみられた。回復期間に有意差は認められなかった。

### 4. 血液学的検査 (Table 4)

投与期間終了時および回復期間終了時の検査で、被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

投与期間終了時に、1000mg/kg 群の雄で平均赤血球容積(MCV)および平均赤血球血色素量(MCH)の低値と血小板数の高値がみられ、同群の雌ではプロトロンビン時間(PT)の延長が認められたが、これらの変化はいずれも軽微な変化であることから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

回復期間終了時には、変化は認められなかった。

### 5. 血液化学的検査 (Table 5)

投与期間終了時に尿素窒素の低値が 200mg/kg 群の雄で、総コレステロールの低値が 1000mg/kg 群の雄で認められた。γGT の高値とグルコースの低値が 1000mg/kg 群の雌で、総コレステロールの低値が 40mg/kg 群以上の雌で認められた。しかし、尿素窒素の低値はその発現状況から、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

回復期間終了時にクロールの高値が 200mg/kg 群の雌で認められた。しかし、この変化は投与期間終了時にはみられないことから、被験物質投与と関連のない変化と判断した。

### 6. 尿検査 (Table 6)

投与期間中の検査で、被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかつた。

### 7. 器官重量 (Table 7, 8)

投与期間終了時に下垂体絶対重量の低値が 40, 200 および 1000mg/kg 群の雄で、相対重量の低値が 8, 40 および 200mg/kg 群の雄で認められた。肝臓絶対重量の高値が 1000mg/kg 群の雌で、相対重量の高値が 1000mg/kg 群の雌雄と 200mg/kg 群の雌で認められた。副腎相対重量の高値が 200 および 1000mg/kg 群の雌で、脳相対重量の高値が 1000mg/kg 群の雄で認められた。

回復期間終了時に、心臓相対重量の高値が 1000mg/kg の雄で、肝臓と副腎の相対重量の高値が 1000mg/kg の雌で認められた。

これらの変化のうち、回復期間終了時に認められた、心臓相対重量の高値は、投与期間終了時に変化はみられないことから、被験物質投与と関連のない変化と判断した。また、投与期間終了時に認められた脳相対重量の高値は、同群で体重の有意な低値が認められていることと、絶対重量に変化は認められなかったことから、体重の低値に伴う二次的変化と判断した。

### 8. 剖検所見 (Table 9, 10, 11)

被験物質に起因すると思われる変化が、胃に認められた。

投与期間終了後解剖動物において、境界縁の壁の肥厚が 40mg/kg 群の雄 1 例、200mg/kg 群の雌雄各 3 例、および 1000mg/kg 群の雄 3 例、雌 6 例に認められた。また、腺胃壁の赤色化が 1000mg/kg 群の雄 2 例、雌 5 例、前胃壁の肥厚が 1000mg/kg 群の雄 2 例、雌 2 例にそれぞれ認められた。

回復期間終了後解剖動物において、境界縁の壁の肥厚が 200mg/kg 群の雌雄各 1 例、1000mg/kg 群の雄 2 例、雌 4 例で認められ、腺胃壁の赤色化が 200mg/kg 群の雄の 1 例と 1000mg/kg 群の雌の 2 例に認められた。

投与期間中に瀕死状態に陥ったため、安楽死させた 1000mg/kg 群の雌 1 例では、全身の削瘦、胃および腸管全域の膨満(ガス貯留)、境界縁の壁の肥厚、腺胃壁のびらん、肝臓、脾臓、胸腺の小型化、副腎の赤色斑が認められた。

その他、投与期間および回復期間終了後解剖動物で種々の変化が認められた、いずれも本系統ラットに自然発生性に認められる変化であり、その発現状況に一定の傾向が認められないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

#### 9. 病理組織所見 (Table 12, 13, 14)

被験物質に起因すると思われる変化が胃および肝臓で認められた。

投与期間終了後解剖動物において、1000mg/kg 群の雌雄全例で胃の境界縁の過形成が認められ、そのうち雄 2 例、雌 1 例では程度の増強が認められた。また、1000mg/kg 群の雄 2 例、雌 3 例では前胃粘膜の過形成、同群の雌雄各 2 例では前胃の潰瘍が認められた。肝臓では小葉中心性の肝細胞肥大が 200mg/kg 群の雌雄各 2 例、1000mg/kg 群の雌雄各 4 例に認められており、その中で 1000mg/kg 群の雄 2 例、雌 3 例で程度の増強が認められた。下垂体では、雄で器官重量の変化が認められたため、組織学的検査を実施したが、いずれの個体にも変化は認められず、器官重量の変化は偶発的なものと判断した。また、1000mg/kg 群の雄 1 例で、鼻腔内の出血を伴った炎症性細胞浸潤が認められた。

回復期間終了後解剖動物において、1000mg/kg 群の雌雄各 1 例で、胃境界縁の軽度の過形成が認められた。また、1000mg/kg 群の雄 2 例、雌 1 例で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。

投与期間中に瀕死期殺した 1000mg/kg 群の雌 1 例では胃の境界縁の過形成、前胃粘膜の過形成および前胃の潰瘍、腺胃粘膜の出血、および副腎のうっ血、肝細胞、

白脾臓、胸腺、卵巢、小腸粘膜の萎縮が認められた。なお、剖検所見で消化管のガス膨満が認められ、鼻腔閉鎖が疑われたため、鼻腔の組織学的検査を行ったが、変化は認められなかった。

投与期間および回復期間終了後解剖動物で、剖検時に腹胃の赤色化が認められたが、組織学的検査では対応する変化は認められなかつた。また、剖検時に胃境界縁の壁の肥厚が認められた。投与期間終了後解剖動物の 40mg/kg 群の雄 1 例、200mg/kg 群の雌雄各 3 例、および回復期間終了後解剖動物の 200mg/kg 群の雌雄各 1 例、1000mg/kg 群の雄 1 例、雌 3 例では、組織学的検査では変化は認められず、被験物質投与とは関連のないものと判断した。

その他に種々の変化が認められたが、いずれも本系統のラットに自然発生性に認められる変化であり、その発現状況に一定の傾向が認められないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

病理組織学的検査の統計学的検査の結果、投与期間終了後解剖動物の 1000mg/kg 群の雌雄で認められた胃の境界縁の過形成が  $p<0.01$  で有意、小葉中心性の肝細胞肥大が  $p<0.05$  で有意であった。

## 考察および結論

(ヒドロキシフェニル)メチルフェノールを 0, 8, 40, 200 および 1000 mg/kg の用量で雌雄の SD 系ラットに 28 日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

投与期間中に 1000mg/kg 群の雌 1 例で一般状態の悪化(自発運動の減少、腹臥位、緩徐呼吸、腹部膨満)が認められたため、瀕死期解剖した。剖検所見で消化管全体の膨満(ガス貯留)や各種の衰弱性の変化が認められた。本物質の単回投与試験<sup>4)</sup>では 2000mg/kg 群の死亡動物で肉眼的および組織学的に鼻道内および鼻粘膜に病変が認められており、今回の一般状態および剖検所見も類似していたが、鼻腔に組織学的变化は認められず、原因は不明であった。

流涎が雄の 200mg/kg 群で投与 3 日から 1000mg/kg 群で投与 2 日から、雌では 200mg/kg 群で投与 2 日から、1000mg/kg 群で投与 1 日から認められた。発現状況はほとんどの個体が投与後のみに発現する一時的なもので、頻度も断続的な個体が多くた。この流涎は、被験物質の刺激性に起因する変化であり、毒性学的意義はない判断し、NOEL の推定根拠から除外した。投与期間中に一時的にラッセル音、自発運動の低下、腹臥位が認められた個体が雌の 1000mg/kg 群で少数例みられたが、剖検ではそれに関連する変化は認められなかった。

体重の低値が雄の 1000mg/kg 群で day8 から day29 まで認められた。同群では day8 に摂餌量の低値が認められていることから、被験物質投与の影響が考えられた。雌では day8 と day22 に摂餌量の低値が認められたが、体重に有意差は認められなかつた。

投与期間終了後解剖動物の雄の 1000mg/kg 群で、総コレステロールの低値、同じく雌では 40, 200 および 1000mg/kg 群で総コレステロールの低値、1000mg/kg 群でグルコースの低値が認められた。これら一連の変化からは被験物質投与により、動物が低栄養状態に陥ったことが示唆された。

肝臓の器官重量測定では、投与期間終了時の雄の 1000mg/kg 群で相対重量の高値、雌の 200mg/kg 群で相対重量の高値、雌の 1000mg/kg 群で絶対重量および相対重量の高値が認められた。これらの肝臓の病理組織学的検査では小葉中心性の肝細胞の肥大が認められており、薬物代謝酵素の誘導による生体の適応反応と思われた<sup>5) 6)</sup>。また本変化に関連すると考えられる、γ GT の高値が雌の 1000mg/kg 群で認められた。

肝細胞の肥大は、回復期間終了時には発現例数の減少および程度の軽減が認められ、回復性が認められた。

肝臓で誘導された薬物代謝酵素は、特に雄ラットで視床下部－下垂体－甲状腺の内分泌機構に影響すると理解されている<sup>7)</sup>。投与期間終了時に、雄の下垂体絶対重量および相対重量の低値が認められたため組織学的検査を実施したが、変化は認められなかつたこと、絶対重量および相対重量は、いずれも生理的変動範囲内の変化であったこと(添付資料3参照)、甲状腺の器官重量は正常であったことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

胃で被験物質の粘膜に対する刺激性を示唆する変化が認められた。病理解剖検査で雌雄の1000mg/kg群で腺胃壁の赤色化、前胃壁の肥厚、境界縁の壁の肥厚が認められた。これらの変化のうち、境界縁の壁の肥厚は雄の40mg/kg群で1例、200mg/kg群で3例、雌の200mg/kg群で3例にも認められたが、この変化に対応する組織学的変化が認められず、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。対応する変化は雌雄の1000mg/kg群でのみ認められた。投与期間終了時の1000mg/kg群で、前胃粘膜の過形成が雄2例、雌3例で、境界縁の過形成が雌雄全例で、前胃の潰瘍が雄2例、雌2例で認められた。境界縁の過形成のうち雄2例および雌1例はその程度の増強が認められた。これらの変化は、回復期間終了時には境界縁の過形成が1000mg/kg群の雌雄各1例で軽度に認められたのみで、他の所見は認められず、頻度および程度も軽減していたことから、明らかな回復性が認められた。

器官重量測定で認められた、副腎相対重量の高値(投与期間終了時の雌200、1000mg/kg群は、血液化学的検査で総コレステロール値の低値が認められていることから、それに関連した変化と考えられた。

尿検査では、被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。以上、被験物質投与に起因すると考えられる変化として、雄は投与期間終了時の200mg/kg群で肝臓における小葉中心性の肝細胞肥大が、雌は投与期間終了時の40mg/kg群で総コレステロール値の低値が認められた。従って、本試験条件下における無影響量(NOEL)は、雄は40mg/kg、雌は8mg/kgと判断した。

## 参考文献

- 1) 有機化合物辞典, 東京, 1985, 講談社, pp741-742.
- 2) 新化学インデックス, 東京, 1993, 化学工業日報社, p499.
- 3) 製品安全データシート, 1997, 三井化学(株).
- 4) (ヒドロキシフェニル)メチルフェノールのラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験, 株式会社三菱化学安全科学研究所(報告書作成中)
- 5) Gopinath, C., Prentice, D. E. and Lewis, D. J. (1987) : The liver, "Atlas of experimental toxicological pathology" edited by Gopinath, C., Prentice, D. E. and Lewis, D. J., pp.43-60. MTP Press Limited, Lancaster.
- 6) Greaves, P. (1990) : Chapter VIII, Digestive System, Liver, "Histopathology of preclinical toxicity studies" , pp. 393-440, Elsevier, Amsterdam.
- 7) Capen, C. C., DeLellis, R. A. and Yarrington, J. T. (1991) : Endocrine System, Thyroid Follicular Cells, "Handbook of Toxicologic Pathology" edited by Hascheck, W. M. and Rousseaux, C. G., pp. 711-736, Academic Press, San Diego.

## 図および群別表

Figure 1	体重	.....	1
Table 1	一般状態	.....	3
Table 2	体重	.....	8
Table 3	摂餌量	.....	10
Table 4	血液学的検査	.....	12
Table 5	血液化学的検査	.....	18
Table 6	尿検査	.....	22
Table 7	器官重量（絶対重量）	.....	26
Table 8	器官重量（相対重量）	.....	30
Table 9	剖検所見（投与期間終了時）	.....	34
Table 10	剖検所見（回復期間終了時）	.....	36
Table 11	剖検所見（瀕死期殺動物）	.....	37
Table 12	病理組織所見（投与期間終了時）	.....	39
Table 13	病理組織所見（回復期間終了時）	.....	44
Table 14	病理組織所見（瀕死期殺動物）	.....	46

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

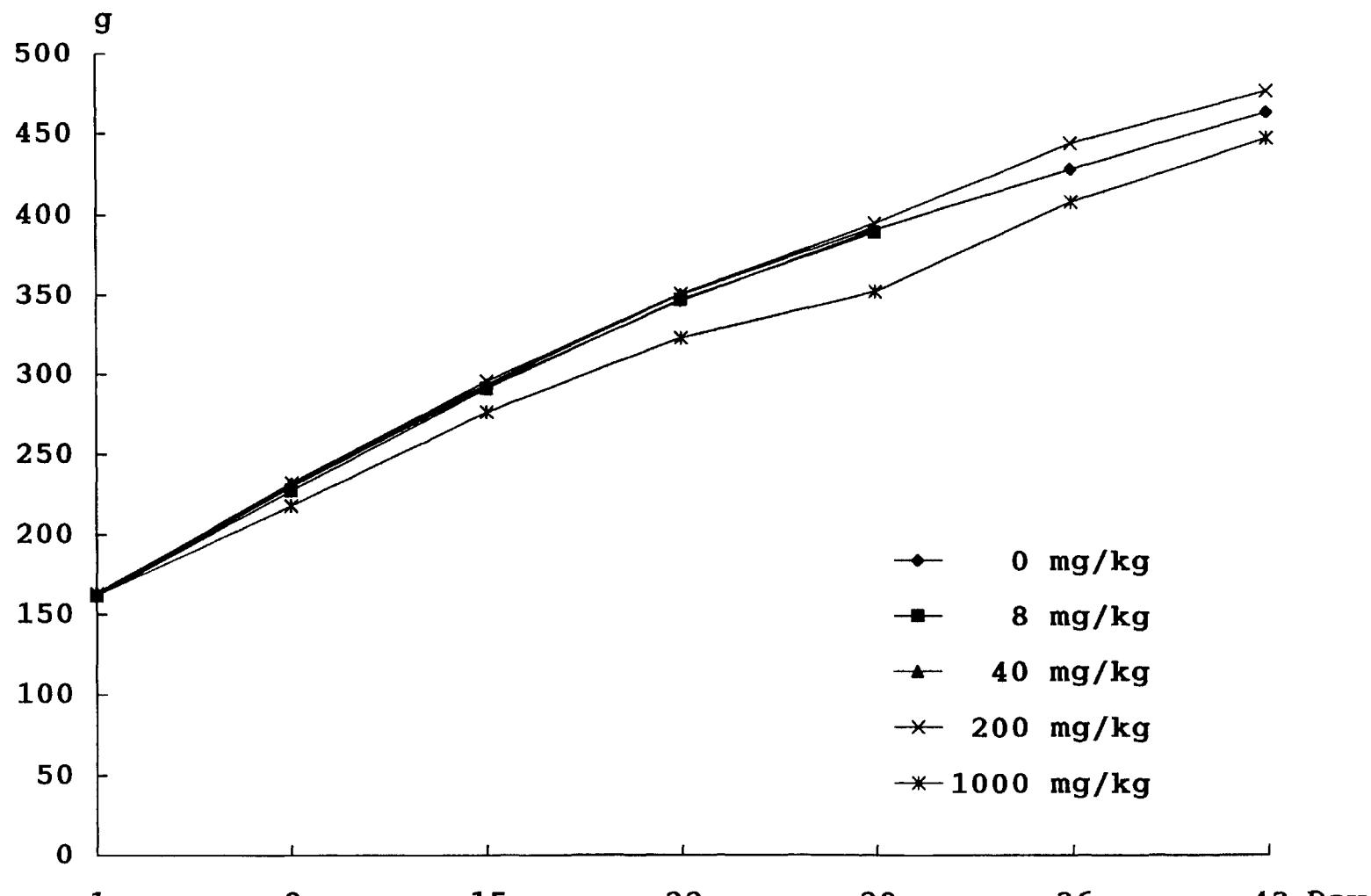


Figure 1 Body Weight (Male)

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

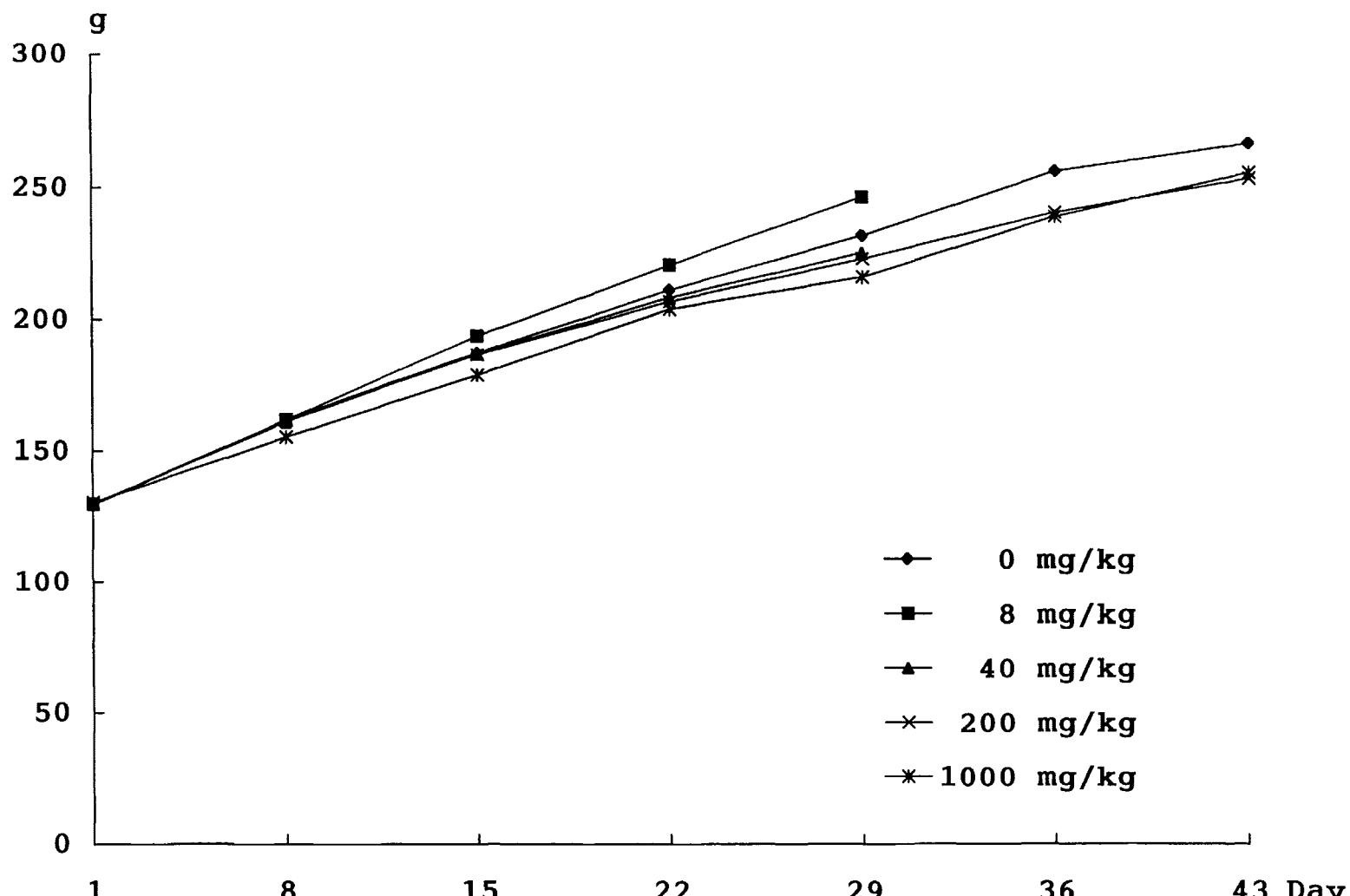


Figure 1 Body Weight (Female)

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

Study No. 81659

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	Male																									
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20				
DHDPM 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
DHDPM 8	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
DHDPM 40	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
DHDPM 200	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	11	12	12	12	12	12	10	12	11	12	8	12	9	12		
	Salivation	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	1	0	4	0	4	0	3		
DHDPM 1000	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	No Abnormality		12	12	12	12	11	12	11	12	9	12	12	6	12	9	12	8	12	7	12	10	12	4	12	9	12	
	Salivation	1	0	0	0	1	0	1	0	3	0	6	0	3	0	4	0	5	0	2	0	8	0	0	8	0	3	
Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40			
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20		
DHDPM 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
DHDPM 8	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 40	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 200	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	9	12	10	12	8	12	10	12	7	12	8	12	8	12	7	12	8	12	5	12	7	12	6	6	
	Salivation	1	0	3	0	2	0	4	0	2	0	5	0	4	0	4	0	5	0	4	0	7	0	5	0	0	0	
DHDPM 1000	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	No Abnormality		12	7	12	5	12	4	12	5	12	5	12	5	12	8	12	7	12	3	12	5	12	4	12	6	6	6
	Salivation	1	0	5	0	7	0	8	0	7	0	7	0	7	0	4	0	5	0	9	0	7	0	8	0	0	0	0

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

Time 10 , Just before dose; Time 20 , Just after dose;

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

Study No. 8L659

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	41	42	43
DHDPM 0	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
DHDPM 8	Number of Animals				
	No Abnormality				
DHDPM 40	Number of Animals				
	No Abnormality				
DHDPM 200	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
	Salivation	1	0	0	0
DHDPM 1000	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
	Salivation	1	0	0	0

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

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

Study No. 8L659

Female

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

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

Time 10, Just before dose; Time 20, Just after dose;

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

Study No. 8L659

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20		
DHDPM 0	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	
	No Abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	
DHDPM 8	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 40	Number of Animals		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	No Abnormality		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 200	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6	
	No Abnormality		12	8	11	7	11	7	12	4	12	6	12	6	12	9	12	7	12	5	12	7	12	6	6	6
	Salivation		1	0	4	1	5	1	5	0	8	0	6	0	6	0	3	0	5	0	7	0	5	0	0	0
DHDPM 1000	Number of Animals		12	f2	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5	5	5	5	5	
	No Abnormality		10	6	10	7	11	6	11	6	11	3	11	6	11	6	11	6	11	7	11	5	11	7	11	5
	Moribundity		+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position		+	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity		1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea		+	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Rale		+	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation		1	0	4	0	4	0	5	0	5	0	7	0	5	0	5	0	4	0	6	0	4	0	0	0
	Abdominal distention		+	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

† . Present;    1 . Slight;    2 . Moderate;    3 . Severe;

Time 10 . Just before dose;    Time 20 . Just after dose;

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

Study No. 8L659

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	41	42	43
			6	6	6
DHDPM 0	Number of Animals				
	No Abnormality		6	6	6
DHDPM 8	Number of Animals				
	No Abnormality				
DHDPM 40	Number of Animals				
	No Abnormality				
DHDPM 200	Number of Animals		6	6	6
	No Abnormality		6	6	6
	Salivation	1	0	0	0
DHDPM 1000	Number of Animals		5	5	5
	No Abnormality		5	5	5
	Moribundity	†	0	0	0
	Prone position	†	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0
		2	0	0	0
		3	0	0	0
	Bradypnea	†	0	0	0
	Rale	†	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0
	Abdominal distention	†	0	0	0

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

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

Study No. 8L659  
 Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male					
		1	8	15	22	29	36
DHDPM 0	Mean	162.2	228.5	292.6	346.3	390.4	427.8
	S. D.	4.5	7.1	10.2	14.4	15.5	15.7
	n	12	12	12	12	6	6
DHDPM 8	Mean	161.7	227.0	291.0	347.2	388.8	
	S. D.	8.1	12.5	18.9	25.9	31.0	
	n	6	6	6	6	6	
DHDPM 40	Mean	163.8	231.2	293.7	350.2	392.0	
	S. D.	6.6	15.0	19.6	25.6	29.0	
	n	6	6	6	6	6	
DHDPM 200	Mean	163.0	231.8	295.6	350.7	394.5	443.3
	S. D.	5.1	9.1	14.2	19.2	23.0	26.3
	n	12	12	12	12	6	6
DHDPM 1000	Mean	162.2	217.6*	276.3*	322.9*	351.8**	407.3
	S. D.	4.3	8.9	14.4	21.3	23.9	27.1
	n	12	12	12	12	6	6

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

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

Study No. 8L659  
 Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Female					
		1	8	15	22	29	36
DHDPM 0	Mean	129.4	161.6	186.8	210.8	231.3	255.7
	S. D.	4.7	7.4	11.2	16.5	18.4	14.2
	n	12	12	12	12	6	6
DHDPM 8	Mean	129.8	161.3	193.2	220.2	246.0	
	S. D.	6.5	10.5	16.4	13.6	17.9	
	n	6	6	6	6	6	
DHDPM 40	Mean	129.7	160.8	186.3	208.0	224.8	
	S. D.	7.4	12.4	14.3	17.4	13.7	
	n	6	6	6	6	6	
DHDPM 200	Mean	129.8	161.4	186.1	206.4	222.5	240.2
	S. D.	3.6	7.2	10.3	12.5	14.3	21.2
	n	12	12	12	12	6	6
DHDPM 1000	Mean	130.3	155.0	178.3	203.5	215.7	238.6
	S. D.	5.4	7.5	10.7	11.1	11.8	18.4
	n	12	12	12	11	11	5

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

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

Study No. 8L659  
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male					
		8	15	22	27	36	43
DHDPM 0	Mean	22.22	25.55	27.27	28.07	28.47	28.13
	S. D.	0.91	0.90	1.15	0.92	0.93	1.08
	n	6	6	6	6	3	3
DHDPM 8	Mean	21.30	25.20	27.37	27.80		
	S. D.	1.25	1.85	2.58	2.43		
	n	3	3	3	3		
DHDPM 40	Mean	21.63	25.27	26.83	27.63		
	S. D.	1.34	1.23	1.24	0.83		
	n	3	3	3	3		
DHDPM 200	Mean	22.48	25.70	27.58	28.22	29.43	28.80
	S. D.	1.26	1.51	1.84	1.71	1.33	1.25
	n	6	6	6	6	3	3
DHDPM 1000	Mean	19.12**	23.98	26.50	26.72	30.40	30.10
	S. D.	0.75	1.27	1.14	1.53	2.18	2.91
	n	6	6	6	6	3	3

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

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

Study No. 8L659  
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Female					
		8	15	22	27	36	43
DHDPM 0	Mean	15.53	16.28	18.10	18.28	19.07	18.43
	S. D.	0.78	0.78	0.80	1.19	1.11	1.63
	n	6	6	6	6	3	3
DHDPM 8	Mean	15.23	17.20	18.33	18.93		
	S. D.	1.07	0.44	1.00	0.81		
	n	3	3	3	3		
DHDPM 40	Mean	15.37	16.53	17.17	17.43		
	S. D.	0.67	0.81	0.87	0.99		
	n	3	3	3	3		
DHDPM 200	Mean	15.47	15.68	17.08	17.22	18.83	18.73
	S. D.	0.85	1.12	1.22	1.75	1.92	2.65
	n	6	6	6	6	3	3
DHDPM 1000	Mean	13.15**	14.97	16.05*	16.92	20.93	19.50
	S. D.	0.97	0.95	1.62	2.01	2.44	2.08
	n	6	6	6	6	3	3

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

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

Study No. 8L659

Male																			
Test Substance Dose (mg/kg)	RBC		Hb		Ht		MCV		MCH		MCHC		Reticulocyte Ratio %		PLT		PT		
	x10 <sup>4</sup> / μl	g/dl	%	fl	pg	%	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	x10 <sup>4</sup> / μl	sec	Week 5	Week 7	
DHDPM	Mean	754.5	799.7	15.15	15.60	43.67	43.22	57.88	54.08	20.07	19.50	34.70	36.12	30.65	24.53	97.15	89.62	15.02	14.85
0	S. D.	19.8	37.7	0.44	0.62	1.47	1.62	0.62	1.51	0.37	0.82	0.53	0.71	3.47	2.33	6.71	9.54	0.50	0.84
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM	Mean	728.8		14.90		42.63		58.53		20.45		34.97		34.18		89.97		14.88	
8	S. D.	24.9		0.43		1.20		1.54		0.43		0.44		3.79		2.22		0.30	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM	Mean	754.0		14.97		43.02		57.10		19.87		34.80		32.70		101.75		14.45	
40	S. D.	25.7		0.30		0.77		1.93		0.69		0.22		1.87		14.20		0.34	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM	Mean	758.8	796.8	15.12	15.70	43.38	43.83	57.18	55.07	19.92	19.73	34.83	35.85	31.90	24.88	115.70	89.13	15.05	14.70
200	S. D.	24.3	41.6	0.59	0.38	1.68	1.45	1.48	1.57	0.47	0.80	0.18	0.47	1.87	0.97	17.81	6.67	0.26	0.45
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM	Mean	770.7	807.8	14.60	14.83	42.02	41.97	54.53*	52.03	18.95*	18.38	34.75	35.33	38.57	29.15	119.90*	95.20	15.48	14.68
1000	S. D.	14.4	30.7	0.75	1.15	2.30	3.25	2.93	4.76	1.02	1.69	0.64	0.67	9.08	5.58	9.34	6.43	0.46	0.40
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Significantly different from control

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

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

Study No. SL659

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
		Week 5	Week 7
DHDPM 0	Mean	17.73	17.35
	S. D.	1.63	1.54
	n	6	6
DHDPM 8	Mean	16.85	
	S. D.	0.94	
	n	6	
DHDPM 40	Mean	16.93	
	S. D.	1.36	
	n	6	
DHDPM 200	Mean	16.88	16.60
	S. D.	0.54	1.13
	n	6	6
DHDPM 1000	Mean	16.47	17.12
	S. D.	1.23	1.57
	n	6	6

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L659

Test Substance Dose(mg/kg)	Male														
	WBC		Lymphocyte		Neutrophilic Segmented		Neutrophilic Band		Eosinophil		Basophil		Monocyte		
	x10 <sup>2</sup> / $\mu$ l	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
DHDPM 0	Mean	102.22	113.55	85.7	85.5	8.3	7.5	0.5	0.5	0.7	0.7	0.0	0.0	4.8	5.8
	S. D.	23.60	19.48	3.9	4.6	4.1	3.4	0.5	0.5	0.8	1.2	0.0	0.0	3.0	2.1
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 8	Mean	106.47		84.8		9.0		0.2		1.0		0.0		5.0	
	S. D.	27.06		5.5		4.5		0.4		0.9		0.0		2.3	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 40	Mean	114.67		84.5		7.5		0.5		1.0		0.0		6.5	
	S. D.	8.29		6.3		2.6		0.8		0.9		0.0		4.1	
	n	6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 200	Mean	130.68	118.30	88.2	84.8	6.8	7.8	0.2	0.0	0.7	1.0	0.0	0.0	4.2	6.3
	S. D.	22.45	10.95	2.4	2.2	2.8	2.0	0.4	0.0	0.8	1.1	0.0	0.0	0.8	1.8
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 1000	Mean	127.65	128.17	85.2	83.5	9.7	9.2	0.2	0.2	0.7	0.7	0.0	0.0	4.3	6.5
	S. D.	43.35	12.36	8.0	7.1	6.3	6.1	0.4	0.4	0.8	1.0	0.0	0.0	1.6	2.9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L659

Test Substance Dose (mg/kg)	Female																		
	RBC $\times 10^4 / \mu\text{l}$		Hb g/dl		Ht %		MCV fl		MCH pg		MCHC %		Reticulocyte Ratio %		PLT $\times 10^4 / \mu\text{l}$		PT sec		
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
DHDPM 0	Mean	739.7	759.3	14.77	15.12	41.47	41.18	56.10	54.27	19.98	19.93	35.62	36.73	21.33	96.63	81.80	15.35	14.62	
	S. D.	26.4	38.9	0.50	0.41	1.41	1.71	1.86	1.15	0.66	0.62	0.21	0.83	5.77	4.70	23.17	7.62	0.66	0.51
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 8	Mean	722.0		14.58		41.13		56.97		20.20		35.45		25.30		93.70		14.93	
	S. D.	27.2		0.57		1.54		1.26		0.50		0.33		4.81		11.12		0.42	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 40	Mean	730.5		14.62		41.10		56.33		20.07		35.60		25.23		86.28		15.30	
	S. D.	44.0		0.39		1.84		1.99		0.90		0.71		3.05		7.96		0.70	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 200	Mean	741.7	735.7	14.55	14.70	40.68	40.55	54.92	55.22	19.63	20.05	35.78	36.27	21.70	20.48	88.52	71.82	16.05	14.95
	S. D.	38.3	46.2	0.56	0.40	1.54	1.41	1.94	2.36	0.58	1.06	0.52	0.66	4.68	4.39	6.81	33.69	0.69	0.27
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 1000	Mean	753.5	776.6	14.60	14.70	41.18	40.94	54.63	52.72	19.38	18.92	35.47	35.92	25.57	19.80	108.33	90.74	16.65**	14.90
	S. D.	24.4	23.7	0.47	0.57	1.82	2.06	1.34	1.45	0.47	0.31	0.65	0.47	4.09	4.49	10.11	6.92	0.65	0.43
	n	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	5	

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

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

Study No. 8L659

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
		Week 5	Week 7
	sec		
DHDPM	Mean	14.98	15.42
0	S. D.	0.97	0.96
	n	6	6
DHDPM	Mean	13.93	
8	S. D.	1.33	
	n	6	
DHDPM	Mean	14.20	
40	S. D.	0.64	
	n	6	
DHDPM	Mean	15.62	14.48
200	S. D.	2.15	0.99
	n	6	6
DHDPM	Mean	14.27	15.74
1000	S. D.	1.17	1.70
	n	6	5

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L659

Test Substance Dose (mg/kg)	Female													
	WBC		Lymphocyte		Neutrophilic Segmented		Neutrophilic Band		Eosinophil		Basophil		Monocyte	
	x10 <sup>2</sup> / μl	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%		
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7		
DHDPM 0	Mean 89.33	80.20	86.7	87.7	7.2	5.3	0.2	0.5	1.2	1.2	0.0	0.0	4.8	5.3
	S. D. 14.17	13.91	6.5	2.7	3.9	0.8	0.4	0.5	0.8	1.0	0.0	0.0	2.8	2.7
	n 6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 8	Mean 91.53		84.7		8.8		0.2		0.3		0.0		6.0	
	S. D. 12.53		4.1		4.0		0.4		0.8		0.0		2.2	
	n 6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 40	Mean 77.22		86.3		7.3		0.2		1.5		0.0		4.7	
	S. D. 22.75		4.7		2.7		0.4		0.5		0.0		2.3	
	n 6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 200	Mean 82.40	90.87	89.3	89.2	5.8	5.0	0.2	0.7	0.7	0.8	0.0	0.0	4.0	4.3
	S. D. 18.49	20.99	3.3	4.4	2.9	4.2	0.4	1.0	0.8	0.8	0.0	0.0	0.9	2.1
	n 6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 1000	Mean 96.68	83.08	83.8	87.6	9.2	6.2	0.5	0.6	1.2	1.6	0.0	0.0	5.3	4.0
	S. D. 21.81	13.68	5.5	7.4	4.2	6.6	0.5	0.5	1.2	1.1	0.0	0.0	2.7	1.0
	n 6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L659

Male																	
Test Substance Dose (mg/kg)	ASAT (GOT) U/l		ALAT (GPT) U/l		$\gamma$ GT U/l		ALP U/l		Total Bilirubin mg/dl	Urea Nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl	Glucose mg/dl		Total Cholesterol mg/dl			
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
DHDPM 0	Mean	81.5	94.8	37.0	36.0	0.0	0.0	857.2	642.8	0.00	0.00	18.12	18.43	0.47	0.48	145.3	142.2
	S. D.	10.0	16.3	5.7	4.9	0.0	0.0	79.8	121.7	0.00	0.00	2.22	2.10	0.05	0.04	7.5	5.3
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 8	Mean	77.3		38.0		0.0		893.7		0.00		17.43		0.45		146.8	
	S. D.	6.7		8.0		0.0		243.9		0.00		1.05		0.05		8.7	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 40	Mean	83.0		38.2		0.2		920.0		0.00		18.72		0.45		138.2	
	S. D.	10.9		4.6		0.4		188.8		0.00		1.08		0.05		4.4	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 200	Mean	68.7	82.7	33.8	36.0	0.2	0.0	880.0	648.8	0.00	0.00	14.27**	18.50	0.42	0.50	141.7	151.2
	S. D.	3.8	9.7	2.8	5.3	0.4	0.0	153.2	126.5	0.00	0.00	0.95	0.85	0.04	0.00	13.9	9.1
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 1000	Mean	81.8	94.0	41.5	37.0	0.3	0.0	913.0	777.2	0.00	0.00	16.23	16.88	0.42	0.50	134.7	147.2
	S. D.	17.2	6.9	2.9	2.9	0.5	0.0	222.2	147.8	0.00	0.00	2.09	1.87	0.04	0.00	7.1	9.1
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L659

Test Substance Dose (mg/kg)	Male																		
	Triglyceride mg/dl		Total Protein g/dl		Albumin g/dl		A/G Ratio		Calcium mg/dl		Inorganic Phosphorus mg/dl		Na mmol/l		K mmol/l		Cl mmol/l		
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
DHDPM 0	Mean	118.3	145.2	6.58	6.95	3.38	3.55	1.060	1.047	9.87	9.92	7.98	8.50	143.5	142.5	4.37	4.47	98.5	95.5
	S. D.	50.6	57.8	0.33	0.35	0.10	0.12	0.052	0.051	0.26	0.25	0.48	0.46	0.8	0.5	0.21	0.25	1.4	1.6
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 8	Mean	119.3		6.80		3.40		1.000		10.00		7.92		143.8		4.27		98.2	
	S. D.	42.3		0.18		0.11		0.046		0.32		0.23		0.8		0.10		1.5	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 40	Mean	124.0		6.75		3.45		1.050		10.13		8.10		143.5		4.53		98.2	
	S. D.	72.1		0.33		0.10		0.084		0.22		0.30		1.2		0.31		1.2	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 200	Mean	184.0	151.0	6.80	6.92	3.45	3.50	1.033	1.028	9.75	9.98	7.78	8.60	143.3	143.0	4.58	4.47	97.7	95.0
	S. D.	47.1	42.6	0.26	0.26	0.10	0.06	0.079	0.067	0.24	0.15	0.26	0.31	0.8	0.6	0.16	0.14	1.4	0.9
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
DHDPM 1000	Mean	130.8	138.5	6.87	6.85	3.47	3.53	1.020	1.070	9.90	9.83	8.15	8.50	142.7	143.2	4.65	4.52	96.8	96.8
	S. D.	47.9	46.4	0.21	0.30	0.10	0.10	0.041	0.081	0.28	0.25	0.37	0.60	0.8	0.8	0.28	0.28	2.2	2.5
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L659

Female																			
Test Substance Dose (mg/kg)	ASAT (GOT) U/l		ALAT (GPT) U/l		$\gamma$ GT U/l		ALP U/l		Total Bilirubin mg/dl	Urea Nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl	Glucose mg/dl	Total Cholesterol mg/dl						
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5						
DHDPM 0	Mean	76.5	90.7	31.7	27.2	0.2	0.0	481.2	426.2	0.00	0.02	17.00	20.77	0.52	0.55	152.3	149.3	79.0	65.2
	S. D.	16.3	21.9	3.0	3.8	0.4	0.0	172.6	145.8	0.00	0.04	1.91	7.43	0.04	0.05	8.4	12.8	9.7	8.7
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 8	Mean	78.2		29.8		0.7		551.5		0.00		16.62		0.52		151.2		70.3	
	S. D.	8.5		3.7		0.5		85.7		0.00		4.19		0.04		10.0		14.3	
	n	6		5		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 40	Mean	79.7		28.3		0.3		519.7		0.00		16.10		0.53		161.3		64.7*	
	S. D.	7.9		5.3		0.5		135.2		0.00		3.07		0.05		31.3		8.4	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 200	Mean	77.7	80.5	30.5	31.8	0.5	0.2	662.0	386.2	0.00	0.03	17.95	24.05	0.48	0.58	140.2	160.5	43.3**	65.8
	S. D.	4.7	15.1	3.4	4.7	0.5	0.4	134.4	41.3	0.00	0.05	4.53	1.74	0.04	0.08	7.3	16.5	4.6	14.3
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 1000	Mean	75.8	85.0	36.3	27.2	2.3**	0.0	691.5	410.0	0.00	0.00	22.18	17.48	0.50	0.54	136.8*	154.4	39.0**	76.0
	S. D.	9.2	16.9	7.2	4.3	1.0	0.0	209.7	97.7	0.00	0.00	5.80	2.45	0.00	0.05	6.8	10.9	7.2	9.4
	n	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L659

Test Substance Dose (mg/kg)	Female																		
	Triglyceride mg/dl		Total Protein g/dl		Albumin g/dl		A/G Ratio		Calcium mg/dl		Inorganic Phosphorus mg/dl		Na mmol/l		K mmol/l		Cl mmol/l		
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
DHDPM 0	Mean	34.8	57.5	6.90	7.00	3.55	3.70	1.063	1.127	9.70	9.50	7.23	7.57	142.5	142.3	4.03	4.03	97.8	96.5
	S. D.	23.1	54.0	0.29	0.31	0.16	0.11	0.057	0.077	0.28	0.23	0.44	0.60	0.8	1.0	0.23	0.24	1.3	2.1
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 8	Mean	31.0		6.68		3.53		1.123		9.67		7.63		142.3		4.38		98.5	
	S. D.	9.4		0.28		0.15		0.050		0.32		0.38		0.5		0.15		1.6	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 40	Mean	14.7		6.62		3.43		1.082		9.42		7.47		143.2		4.08		99.2	
	S. D.	4.5		0.40		0.16		0.060		0.58		0.45		1.5		0.34		1.8	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM 200	Mean	69.3	48.2	6.87	6.85	3.52	3.65	1.053	1.147	9.53	9.63	7.40	8.03	143.3	143.2	4.18	4.15	99.0	99.0*
	S. D.	65.6	41.9	0.35	0.30	0.16	0.14	0.060	0.085	0.45	0.19	0.45	0.74	1.0	1.0	0.31	0.88	2.2	1.1
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM 1000	Mean	38.2	65.6	6.77	6.98	3.43	3.70	1.032	1.128	9.50	9.72	7.77	8.12	142.5	142.2	4.27	4.22	97.7	97.2
	S. D.	16.3	35.5	0.18	0.40	0.05	0.25	0.059	0.036	0.37	0.24	0.43	0.33	1.0	0.8	0.16	0.19	1.2	1.1
	n	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L659

Test Substance Dose (mg/kg)	Male																																
	pH		Protein		Glucose		Ketones		Bilirubin		Occult Blood																						
	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>9	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+				
	Week 4									Week 4					Week 4					Week 4				Week 4				Week 4					
DHDPM 0	n	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	1	5	0	0	5	1	0	0	6	0	0	0	0	
DHDPM 8	n	0	0	0	0	0	0	2	4	0	0	0	4	2	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0
DHDPM 40	n	0	0	0	0	0	1	4	1	0	0	0	2	4	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0
DHDPM 200	n	0	0	0	0	1	0	2	3	0	0	0	2	4	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0
DHDPM 1000	n	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	1	3	2	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	6	0	0	0	6	0	0	0	0

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

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

Study No. 8L659

Male

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

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

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

Study No. 8L659

Test Substance Dose (mg/kg)	pH								Protein				Glucose				Ketones				Bilirubin				Occult Blood					
	Week 4								Week 4				Week 4				Week 4				Week 4				Week 4					
	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	-	+/-	1+	2+	3+	
DHDPM 0	n	0	0	0	1	0	0	2	2	1	2	1	2	1	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0
DHDPM 8	n	0	0	0	0	0	0	1	5	0	1	3	2	0	0	6	0	0	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0
DHDPM 40	n	0	0	0	0	0	0	1	4	1	2	2	0	2	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0
DHDPM 200	n	0	0	0	0	1	0	1	3	1	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0
DHDPM 1000	n	0	0	0	0	2	1	0	4	2	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	2	4	0	0	0	6	0	0	0	0

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L659

Female

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

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

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

Study No. 8L659

Male																			
Test Substance Dose (mg/kg)	Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen		
	g		g		mg		mg		mg		g		g		g		g		
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	
DHDPM	Mean	391.8	462.3	2.043	2.058	15.23	15.47	24.80	26.30	676.3	610.2	1.445	1.522	1.320	1.408	15.385	16.833	0.823	0.828
0	S. D.	18.1	20.0	0.053	0.050	1.92	1.20	5.97	3.49	114.3	96.2	0.079	0.097	0.061	0.092	1.082	0.635	0.062	0.078
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM	Mean	388.8		2.033		13.32		25.42		770.0		1.462		1.250		15.387		0.810	
8	S. D.	31.0		0.064		1.14		4.61		204.6		0.117		0.152		1.612		0.078	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM	Mean	392.0		2.022		12.67*		25.02		749.7		1.493		1.412		15.295		0.875	
40	S. D.	29.0		0.105		1.22		2.57		107.8		0.138		0.247		2.349		0.078	
	n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM	Mean	386.7	475.5	2.002	2.077	13.08*	15.27	26.80	24.30	726.5	533.7	1.407	1.607	1.342	1.405	16.757	16.603	0.803	0.860
200	S. D.	25.8	33.9	0.087	0.091	1.21	1.71	2.79	5.35	126.9	95.0	0.123	0.061	0.125	0.099	1.980	1.355	0.092	0.073
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM	Mean	345.7*	446.5	1.997	2.022	12.70*	14.60	23.47	26.37	555.0	482.3	1.300	1.532	1.223	1.525	15.987	16.932	0.810	0.885
1000	S. D.	25.4	34.0	0.074	0.054	1.40	1.07	4.14	1.44	89.1	104.3	0.073	0.084	0.124	0.126	2.155	2.281	0.085	0.092
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L659

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides	
			mg		g		g	
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5
DHDPM 0	Mean	2.898	2.917	59.05	57.45	3.048	3.483	0.813
	S. D.	0.239	0.162	7.54	4.51	0.133	0.230	0.096
	n	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 8	Mean	2.732		55.70		2.943		0.843
	S. D.	0.284		10.10		0.154		0.097
	n	6		6		6		6
DHDPM 40	Mean	2.762		52.25		3.158		0.823
	S. D.	0.253		3.42		0.323		0.106
	n	6		6		6		6
DHDPM 200	Mean	2.812	3.005	51.17	59.55	2.933	3.325	0.813
	S. D.	0.145	0.252	6.10	10.59	0.237	0.236	0.074
	n	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 1000	Mean	2.650	2.968	52.33	52.25	3.037	3.167	0.778
	S. D.	0.203	0.280	4.81	5.06	0.240	0.175	0.050
	n	6	6	6	6	6	6	6

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

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

Study No. 8L659

		Female																	
Test Substance Dose (mg/kg)	Final Body Weight g	Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen			
		Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	mg	Week 5	mg	Week 5	mg	Week 5	g	Week 5	g	Week 5	g	Week 5	g	
		n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	
DHDPM	0	Mean	228.3	266.2	1.868	1.898	14.17	15.45	17.97	19.30	525.8	475.5	1.110	1.177	0.863	0.917	8.017	8.370	
		S. D.	24.2	15.9	0.051	0.044	2.08	1.84	1.72	2.34	128.9	107.1	0.064	0.088	0.068	0.067	1.451	0.909	
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM	8	Mean	246.0		1.852		15.67		16.92		565.5		1.118		0.870		8.538		0.545
		S. D.	17.9		0.061		1.44		1.21		167.8		0.055		0.078		1.024		0.052
		n	6		6		6		6		6		6		6		6		6
DHDPM	40	Mean	224.8		1.898		14.55		18.18		477.2		1.098		0.830		7.688		0.535
		S. D.	13.7		0.092		2.17		2.59		97.8		0.101		0.049		0.693		0.054
		n	6		6		6		6		6		6		6		6		6
DHDPM	200	Mean	223.5	253.0	1.897	1.933	14.65	16.23	17.60	21.67	536.2	426.5	1.077	1.077	0.797	0.932	8.808	8.093	0.517
		S. D.	10.4	24.3	0.055	0.073	1.88	3.41	2.26	3.28	81.8	57.9	0.049	0.099	0.075	0.069	0.530	0.842	0.047
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM	1000	Mean	215.2	255.2	1.805	1.904	11.58	15.84	18.23	19.76	382.0	440.0	1.035	1.132	0.785	0.902	9.575*	9.394	0.515
		S. D.	12.7	21.4	0.040	0.019	1.04	2.23	2.71	1.01	33.7	69.6	0.051	0.070	0.035	0.071	0.926	1.295	0.059
		n	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L659

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Kidneys		Adrenals		Ovaries		Uterus	
	g		mg		mg		g	
	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7	Week 5	Week 7
DHDPM 0	Mean	1.635	1.772	56.55	62.77	84.12	90.08	0.568
	S. D.	0.172	0.065	3.66	7.64	4.57	14.20	0.210
	n	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 8	Mean	1.708		63.77		91.38		0.402
	S. D.	0.104		5.57		7.90		0.085
	n	6		6		6		6
DHDPM 40	Mean	1.672		68.47		94.53		0.523
	S. D.	0.132		7.26		11.52		0.214
	n	6		6		6		6
DHDPM 200	Mean	1.752	1.707	70.70	69.07	82.48	96.95	0.757
	S. D.	0.089	0.117	13.22	7.45	10.07	11.92	0.325
	n	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 1000	Mean	1.605	1.712	66.62	73.86	90.95	86.92	0.377
	S. D.	0.133	0.135	7.50	12.73	17.59	16.27	0.094
	n	6	5	6	5	6	5	6

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L659

		Male																		
Test Substance Dose (mg/kg)		Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen		
		g	%	Week 5	Week 7	x10 <sup>-3</sup> %	Week 5	Week 7	x10 <sup>-3</sup> %	Week 5	Week 7	x10 <sup>-3</sup> %	Week 5	Week 7	%	Week 5	Week 7	%	Week 5	Week 7
DHDPM	0	Mean	391.8	462.3	0.523	0.447	3.88	3.35	6.32	5.70	172.57	132.18	0.368	0.330	0.337	0.303	3.923	3.645	0.210	0.180
		S. D.	18.1	20.0	0.022	0.024	0.33	0.26	1.44	0.74	27.93	21.36	0.017	0.018	0.023	0.008	0.149	0.161	0.015	0.018
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM	8	Mean	388.8		0.527		3.42*		6.50		197.47		0.375		0.322		3.953		0.208	
		S. D.	31.0		0.033		0.10		0.80		47.00		0.022		0.019		0.200		0.012	
		n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM	40	Mean	392.0		0.520		3.25**		6.40		190.95		0.382		0.358		3.888		0.223	
		S. D.	29.0		0.046		0.25		0.62		21.00		0.023		0.045		0.387		0.023	
		n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM	200	Mean	386.7	475.5	0.520	0.438	3.38**	3.18	6.95	5.08	187.30	112.67	0.362	0.338	0.348	0.297	4.322	3.493	0.208	0.183
		S. D.	25.8	33.9	0.039	0.038	0.30	0.20	0.82	0.95	25.03	20.80	0.025	0.023	0.039	0.010	0.225	0.129	0.020	0.020
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM	1000	Mean	345.7*	446.5	0.580*	0.455	3.68	3.30	6.77	5.95	160.32	107.83	0.377	0.343	0.355	0.345*	4.610**	3.778	0.235	0.200
		S. D.	25.4	34.0	0.040	0.036	0.23	0.38	0.95	0.75	21.40	21.25	0.021	0.022	0.031	0.027	0.352	0.246	0.018	0.017
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	

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

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

Study No. 8L659

Test Substance Dose (mg/kg)		Male							
		Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides	
		% Week 5	% Week 7	$\times 10^{-3}$ % Week 5	$\times 10^{-3}$ % Week 7	% Week 5	% Week 7	% Week 5	% Week 7
DHDPM 0	Mean	0.738	0.632	15.05	12.43	0.778	0.753	0.208	0.235
	S. D.	0.040	0.027	1.67	1.32	0.038	0.029	0.031	0.008
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 8	Mean	0.700		14.38		0.760		0.218	
	S. D.	0.026		2.60		0.053		0.028	
	n	6		6		6		6	
DHDPM 40	Mean	0.703		13.33		0.805		0.210	
	S. D.	0.044		0.77		0.079		0.043	
	n	6		6		6		6	
DHDPM 200	Mean	0.730	0.635	13.32	12.53	0.763	0.703	0.212	0.238
	S. D.	0.040	0.054	2.10	2.04	0.097	0.077	0.026	0.038
	n	6	6	6	6	6	6	6	6
DHDPM 1000	Mean	0.767	0.665	15.17	11.77	0.882	0.713	0.227	0.233
	S. D.	0.019	0.045	0.94	1.58	0.080	0.062	0.014	0.020
	n	6	6	6	6	6	6	6	6

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

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

Study No. 8L659

Test Substance Dose(mg/kg)		Female																		
		Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen		
		g	%	Week 5	Week 7	x10 <sup>-3</sup> %	Week 5	Week 7	x10 <sup>-3</sup> %	Week 5	Week 7	x10 <sup>-3</sup> %	Week 5	Week 7	%	Week 5	Week 7	%	Week 5	Week 7
DHDPM	0	Mean	228.3	266.2	0.827	0.717	6.30	5.85	7.93	7.22	231.83	177.92	0.490	0.442	0.380	0.345	3.488	3.140	0.233	0.207
		S. D.	24.2	15.9	0.081	0.046	1.34	0.94	1.19	0.49	61.54	33.20	0.030	0.031	0.038	0.027	0.266	0.220	0.021	0.039
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM	8	Mean	246.0		0.753		6.40		6.93		227.88		0.457		0.353		3.468		0.222	
		S. D.	17.9		0.041		0.70		0.90		57.66		0.019		0.026		0.298		0.017	
		n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM	40	Mean	224.8		0.848		6.47		8.12		212.63		0.490		0.372		3.413		0.238	
		S. D.	13.7		0.065		0.81		1.28		44.11		0.037		0.016		0.139		0.017	
		n	6		6		6		6		6		6		6		6		6	
DHDPM	200	Mean	223.5	253.0	0.850	0.768	6.55	6.47	7.85	8.65	239.97	169.12	0.483	0.428	0.357	0.368	3.942*	3.203	0.230	0.210
		S. D.	10.4	24.3	0.043	0.056	0.71	1.59	0.84	1.71	34.87	23.04	0.027	0.050	0.040	0.017	0.175	0.200	0.021	0.022
		n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
DHDPM	1000	Mean	215.2	255.2	0.840	0.750	5.37	6.22	8.48	7.76	177.63	174.54	0.482	0.444	0.367	0.352	4.445**	3.668**	0.242	0.230
		S. D.	12.7	21.4	0.054	0.060	0.22	0.92	1.21	0.46	13.74	37.44	0.029	0.026	0.022	0.011	0.271	0.212	0.018	0.027
		n	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6	5	5	

Significantly different from control

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

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

Study No. 8L659

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Kidneys		Adrenals		Ovaries		Uterus	
	% Week 5 Week 7		x10 <sup>-3</sup> % Week 5 Week 7		x10 <sup>-3</sup> % Week 5 Week 7		% Week 5 Week 7	
	Mean	S. D.	Mean	S. D.	Mean	S. D.	Mean	S. D.
DHDPM 0	0.718	0.667	25.07	23.70	37.03	34.00	0.252	0.180
	0.037	0.042	3.55	3.40	2.72	5.98	0.095	0.065
	n 6	n 6	n 6	n 6	n 6	n 6	n 6	n 6
DHDPM 8	0.697		25.98		37.35		0.162	
	0.059		2.00		4.40		0.029	
	n 6		n 6		n 6		n 6	
DHDPM 40	0.742		30.50		42.13		0.233	
	0.043		3.35		5.21		0.098	
	n 6		n 6		n 6		n 6	
DHDPM 200	0.787	0.677	31.72*	27.37	36.88	38.78	0.337	0.188
	0.043	0.039	6.18	2.52	3.99	7.21	0.140	0.048
	n 6	n 6	n 6	n 6	n 6	n 6	n 6	n 6
DHDPM 1000	0.745	0.672	30.93*	28.84*	42.23	34.02	0.175	0.190
	0.053	0.043	2.87	3.54	7.50	5.13	0.042	0.075
	n 6	n 5	n 6	n 5	n 6	n 5	n 6	n 5

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 9 Necropsy Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	:		Male		
	Test Substance	:	DHDPM	DHDPM	DHDPM	DHDPM
	Dose (mg/kg)	:	0	8	40	200
	Number of Animals	:	6	6	6	6
Spleen						
Nodule			1	0	0	0
Lung						
Brown patch			0	2	0	1
Stomach						
Reddish, glandular stomach			0	0	0	0
Thickening of wall, forestomach			0	0	0	2
Thickening of wall, limiting ridge			0	0	1	3
Kidney						
Cyst			0	0	1	2
Scar			0	0	0	1
White patch			0	0	0	0

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 9      Necropsy Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	:		Female	
	Test Substance	:	DHDPM	DHDPM	DHDPM
	Dose (mg/kg)	:	0	8	40
	Number of Animals	:	6	6	6
	Number of Animals Examined	:	<6>	<6>	<6>
<b>Stomach</b>					
Reddish, glandular stomach			0	0	0
Thickening of wall, forestomach			0	0	0
Thickening of wall, limiting ridge			0	0	3
<b>Kidney</b>					
Scar			1	0	1
				0	0

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 10 Necropsy Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	:	Male		Female	
	Test Substance	:	DHDPM	DHDPM	DHDPM	DHDPM
	Dose (mg/kg)	:	0	200	1000	0
	Number of Animals	:	6	6	6	6
	Number of Animals Examined	:	<6>		<6>	
Mandibular lymph node						
Blood absorption			0	0	1	0
Stomach						
Reddish, glandular stomach			0	1	0	0
Thickening of wall, limiting ridge			0	1	2	1
Liver						
Hepatodiaphragmatic nodule			0	0	0	1
Kidney						
Cyst			1	0	0	0
Scar			2	0	0	0
Brain						
Dilatation, cerebral ventricle			0	0	0	1

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table II Necropsy Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	:	DHDPM	DHDPM	Female	DHDPM	DHDPM
	Test Substance	:	0	8	DHDPM	200	1000
	Dose (mg/kg)	:	0	0	DHDPM	0	1
	Number of Animals	:	<0>	<0>	DHDPM	<0>	<1>
Thymus Small			0	0	0	0	1
Spleen Small			0	0	0	0	1
Stomach Distention			0	0	0	0	1
Erosion, glandular stomach			0	0	0	0	1
Thickening of wall, limiting ridge			0	0	0	0	1
Duodenum Distention			0	0	0	0	1
Jejunum Distention			0	0	0	0	1
Ileum Distention			0	0	0	0	1
Cecum Distention			0	0	0	0	1
Colon Distention			0	0	0	0	1
Rectum Distention			0	0	0	0	1
Liver Small			0	0	0	0	1
Adrenal Red patch			0	0	0	0	1

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table II Necropsy Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	:	Female			
	Test Substance	:	DHDPM	DHDPM	DHDPM	DHDPM
	Dose (mg/kg)	:	0	8	40	200
	Number of Animals	:	0	0	0	0
	Number of Animals Examined :		<0>	<0>	<0>	<1>
Whole body Emaciation			0	0	0	1

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 12      Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	:	DHDPM	DHDPM	Male	
	Test Substance	:	0	8	DHDPM	DHDPM
	Dose (mg/kg)	:	40	200	1000	
	Number of Animals	:	6	6	6	6
Heart			< 6	< 0	< 0	< 6
Thymus			< 6	< 0	< 0	< 6
Spleen			< 6	< 0	< 0	< 6
Nasal cavity			< 6	< 6	< 6	< 6
Inflammatory cell infiltration, respiratory epithelium	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0
Lung			< 0	< 2	< 0	< 1
Hemorrhage, focal	1			2		1
	2			0		0
	3			0		0
Stomach			< 6	< 6	< 6	< 6
Hyperplasia, squamous, forestomach, diffuse	1	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	2
	3	0	0	0	0	0
Hyperplasia, squamous, limiting ridge	1	0	0	0	0	4**
	2	0	0	0	0	2
	3	0	0	0	0	0
Ulcer, forestomach			1	0	0	0
	2	0	0	0	0	2
	3	0	0	0	0	0
Liver			< 6	< 6	< 6	< 6
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	1	0	0	0	2	2*
	2	0	0	0	0	2
	3	0	0	0	0	0

◇ . Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 12 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Male		
				DHDPM 0	DHDPM 8	DHDPM 40
Liver				< 6>	< 6>	< 6>
Inflammatory cell infiltration, focal			1	0	1	0
			2	0	0	0
			3	0	0	0
Microgranuloma			1	3	5	5
			2	1	1	1
			3	0	0	0
Kidney				< 6>	< 0>	< 1>
Basophilic tubule, distal			1	2	0	2
			2	0	0	0
			3	0	0	0
Cyst			1	0	0	0
			2	0	0	2
			3	0	0	0
Dilatation, tubule, distal			1	0	0	0
			2	0	0	0
			3	0	0	0
Fibrosis, focal			1	0	0	2
			2	0	1	0
			3	0	0	0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal			1	5	1	0
			2	1	0	2
			3	0	0	0
Testis				< 6>	< 0>	< 0>
Epididymis				< 6>	< 0>	< 0>
Seminal vesicle				< 6>	< 0>	< 0>
						< 6>

◇ . Number of animals examined

1 . Slight; 2 . Moderate; 3 . Severe

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 12      Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	:	DHDPM	DHDPM	Male	DHDPM	DHDPM
	Test Substance	:	0	8	40	200	1000
	Dose (mg/kg)	:	6	6	6	6	6
	Number of Animals	:					
Pituitary			< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Adrenal			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>

◇ . Number of animals examined

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 12 Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	:	DHDPM	DHDPM	Female	DHDPM	DHDPM
	Test Substance	:	0	8	DHDPM	200	1000
	Dose (mg/kg)	:	6	6	6	6	6
	Number of Animals	:					
Heart			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>
Thymus			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>
Spleen			< 6>	< 0>	< 0>	< 0>	< 6>
Nasal cavity			< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Stomach			< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Hyperplasia, squamous, forestomach, diffuse		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	3
		3	0	0	0	0	0
Hyperplasia, squamous, limiting ridge		1	0	0	0	0	5**
		2	0	0	0	0	1
		3	0	0	0	0	0
Ulcer, forestomach		1	0	0	0	0	1
		2	0	0	0	0	1
		3	0	0	0	0	0
Liver			< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>
Hyper trophy, hepatocyte, cenrilobular		1	0	0	0	2	1*
		2	0	0	0	0	3
		3	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal		1	1	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Microgranuloma		1	5	6	5	6	5
		2	0	0	1	0	0
		3	0	0	0	0	0

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 12 Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 5)

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	:	DHDPM Dose (mg/kg)	DHDPM Number of Animals	Female		
	Test Substance	:			DHDPM	DHDPM	DHDPM
Liver			< 6>		< 6>	< 6>	< 6>
Vacuolation, hepatocyte			1 0		0	0	1
			2 0		0	0	0
			3 0		0	0	0
Kidney			< 6>		< 0>	< 1>	< 0>
Basophilic tubule, distal			1 3			1	1
			2 0			0	0
			3 0			0	0
Dilatation, tubule, distal			1 1			0	0
			2 0			0	0
			3 0			0	0
Fibrosis, focal			1 1			1	0
			2 1			0	0
			3 0			0	0
Ovary			< 6>		< 0>	< 0>	< 0>
Adrenal			< 6>		< 0>	< 0>	< 6>

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 13      Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Number of Animals	Male	DHDPM	DHDPM	DHDPM	Female	DHDPM	DHDPM
					0	200	1000	0	200	1000	
Mandibular lymph node					< 0>	< 0>	< 1>	< 0>	< 0>	< 0>	
Blood absorption				1			1				
				2			0				
				3			0				
Nasal cavity					< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 5>	
Inflammatory cell infiltration, respiratory epithelium, focal				1	0	0	1	0	0	0	
				2	0	0	0	0	0	0	
				3	0	0	0	0	0	0	
Stomach					< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 5>	
Hyperplasia, squamous, limiting ridge				1	0	0	1	0	0	1	
				2	0	0	0	0	0	0	
				3	0	0	0	0	0	0	
Liver					< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 6>	< 5>	
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular				1	0	0	2	0	0	1	
				2	0	0	0	0	0	0	
				3	0	0	0	0	0	0	
Microgranuloma				1	6	5	3	3	5	4	
				2	0	0	2	0	1	1	
				3	0	0	0	0	0	0	
Proliferation, bile duct				1	0	0	0	0	1	0	
				2	0	0	0	0	0	0	
				3	0	0	0	0	0	0	
Kidney					< 2>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	
Basophilic tubule, distal				1	2						
				2	0						
				3	0						
Cyst				1	1						
				2	0						
				3	0						

◇ . Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 13 Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 7)

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	:	DHDPM	Male	DHDPM	DHDPM	Female	DHDPM	DHDPM
	Test Substance	:		DHDPM			0		
	Dose (mg/kg)	:	0	6	6	6	6	6	5
	Number of Animals	:							
Kidney			< 2>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Fibrosis, focal			1 2 3	1 0 0					
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal			1 2 3	1 1 0					
Cerebrum			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 0>	
Dilatation, cerebral ventricle			1 2 3				0 1 0		

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

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

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 14      Histological Findings - Summary      Death or Moribund Sacrifice

Study No. SL659

Organ Findings	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Female		
				DHDPM	DHDPM	DHDPM
			0	8	40	200
			0	0	0	1000
						1
Heart			< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Thymus			< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Atrophy, acute	1					1
	2					0
	3					0
Spleen			< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Atrophy, white pulp	1					0
	2					1
	3					0
Nasal cavity			< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Stomach			< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Hemorrhage, glandular stomach, diffuse	1					1
	2					0
	3					0
Hyperplasia, squamous, forestomach, diffuse	1					0
	2					1
	3					0
Hyperplasia, squamous, limiting ridge	1					1
	2					0
	3					0
Ulcer, forestomach	1					0
	2					1
	3					0
Duodenum			< 0>	< 0>	< 0>	< 1>
Atrophy, mucosa	1					1
	2					0
	3					0

◇ , Number of animals examined  
 1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Twenty-eight-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DHDPM in Rats  
 Table 14 Histological Findings - Summary Death or Moribund Sacrifice

Study No. 8L659

Organ Findings	Sex	Test Substance	Dose (mg/kg)	Female		
				DHDPM	DHDPM	DHDPM
			0	8	40	200
			Number of Animals	0	0	1000
Jejunum				< 0>	< 0>	< 0>
Atrophy, mucosa			1			< 1>
			2			1
			3			0
Ileum				< 0>	< 0>	< 0>
Atrophy, mucosa			1			< 1>
			2			1
			3			0
Hyperplasia, lymphoid tissue			1			< 1>
			2			0
			3			0
Cecum				< 0>	< 0>	< 0>
Colon				< 0>	< 0>	< 0>
Rectum				< 0>	< 0>	< 0>
Liver				< 0>	< 0>	< 0>
Atrophy, hepatocyte			1			< 1>
			2			1
			3			0
Kidney				< 0>	< 0>	< 0>
Ovary				< 0>	< 0>	< 0>
Atrophy			1			< 1>
			2			1
			3			0
Adrenal				< 0>	< 0>	< 0>
Congestion			1			< 1>
			2			0
			3			1
						0

◇ . Number of animals examined

1 . Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe