

厚生省生活衛生局 殿

## 最終報告書

ジシクロペンチルシランジオールのラットを用いた

経口投与による 90 日間の反復投与毒性試験

(試験番号 : 8L661)

2000 年 7 月 12 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

## 目 次

要 約 .....	9
緒 言 .....	11
材料および方法 .....	12
1. 被験物質 .....	12
2. 試験動物 .....	12
3. 動物飼育 .....	13
4. 投 与 .....	13
5. 群構成 .....	14
6. 觀察・測定項目 .....	14
6.1 一般状態 .....	14
6.2 体 重 .....	14
6.3 摂餌量 .....	14
6.4 血液学的検査 .....	15
6.5 血液化学的検査 .....	15
6.6 尿検査 .....	16
6.7 眼科学的検査 .....	16
6.8 病理学的検査 .....	16
7. 統計学的解析 .....	17
結果 .....	19
1. 一般状態 .....	19
2. 体 重 .....	19
3. 摂餌量 .....	19
4. 血液学的検査 .....	19
5. 血液化学的検査 .....	20
6. 尿検査 .....	20
7. 眼科学的検査 .....	20
8. 器官重量 .....	21
9. 剖検所見 .....	21

10. 病理組織所見 .....	21
考察および結論 .....	23
参考文献 .....	25

図および群別表

## 要 約

ジシクロペンチルシランジオールを 0, 40, 200 および 1000 mg/kg の用量で雌雄の SD 系ラットに 90 日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

一般状態において、一過性の変化として歩行失調と流涎が 200 および 1000 mg/kg 群の雌雄に、自発運動の低下が 1000 mg/kg 群の雌雄に認められた。また、1000 mg/kg 群の雌では自発運動の低下時に緩徐呼吸および側臥位を伴うものがみられた。これらの変化は投与の休止により消失した。

体重の低値が 1000 mg/kg 群の雌で投与期間末期（第 78 日から第 90 日）に認められた。回復期間中には、対照群の体重と差はみられなかった。

血液化学的検査において、総コレステロールの高値が 200 および 1000 mg/kg 群の雌に、A/G 比の低値が 1000 mg/kg 群の雌に認められた。これらの変化は回復期間終了時にはみられず、回復性が認められた。

器官重量において、肝臓絶対・相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌に、肝臓相対重量の高値が 200 および 1000 mg/kg 群の雄に、腎臓相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雄に認められた。回復期間終了時には肝臓相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌にみられたが、投与期間終了時に比べその程度は軽減し、腎臓相対重量の変動は消失した。これらの変化は、回復性が認められた。

剖検において、肝臓の腫大と暗褐色化が 1000 mg/kg 群の雌に認められた。これらの変化は回復期間終了時にはみられず、回復性が認められた。

病理組織学的検査において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が 200 mg/kg 群の雌と 1000 mg/kg 群の雌雄に、甲状腺のびまん性の濾胞上皮細胞の肥大が 1000 mg/kg 群の雌雄に、腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴発現の増強が 1000 mg/kg 群の雄に認められた。回復期間終了時解剖動物では、これらの変化の発現は例数が減少するかまたは消失し、回復性が認められた。

摂餌量、血液学的検査、尿検査および眼科学的検査の結果には、被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上、雌雄いずれも 200 および 1000 mg/kg 群で被験物質投与に起因すると考えられる変化が認められた。200 mg/kg 群では、一般状態において雌雄に歩行失調および流涎、器官重量において雄に肝臓相対重量の高値、血液化学的検査において雌に総コレステロー

ルの高値、病理組織学的検査において雌に肝臓の肝細胞の肥大がみられたことから、本試験条件下におけるジシクロペンチルシランジオールの無影響量 (NOEL) は、雌雄いずれも 40 mg/kg と判断した。

## 緒 言

既存化学物質の安全性点検調査事業の一環として、ラットを用いてジシクロペンチルシランジオールの90日間の反復投与毒性試験を実施し、生体への毒性学的影響について検討したので報告する。

## 材料および方法

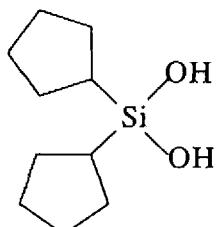
### 1. 被験物質

が製造したジシクロペンチルシランジオール(略称:DCPSDO, ロット番号 純度 >99wt%)を使用した。被験物質は下記の化学名、構造式および分子量を有する融点 140°C(分解)、加熱により分子間脱水縮合反応を起こす、水に不溶、対アセトン溶解度 15 wt%以上、対 DMSO 溶解度 5 wt%以上、対メタノール溶解度 15 wt%以上の白色粉状固体である。なお、不純物は分析不可能である。被験物質は室温条件下で保存した。

被験物質の安定性は、被験物質製造元より保証する資料を入手し、確認した。

化学名： dicyclopentylsilanediol

構造式：



分子量： 200.35

### 2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)(生産場所：厚木)から1999年6月16日に雄67匹、1999年6月2日に雌62匹のCrj:CD(SD)IGSラット(SPF)を入手した。

動物入荷後、雄は6日間、雌は9日間検疫・馴化し、いずれの動物も健康状態が良好であることを確認した。投与開始前日に、体重層別化無作為抽出法によって各群の体重がほぼ均一となるように群分けし、雌雄各60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146～166g、雌が115～145g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、被験物質名、試験種、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  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$  (許容範囲  $19\sim 25^{\circ}\text{C}$ )、相対湿度  $55 \pm 15\%$  (許容範囲  $35\sim 75\%$ )、換気約 12 回／時 (オールフレッシュエア一供給)、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。温湿度の実測値はそれぞれ  $21\sim 24^{\circ}\text{C}$ 、 $51\sim 77\%$  (R.H.) 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 または 4 匹 (同性)、群分け以降はケージあたり 2 匹 (同性) 収容し、スチール製架台 (トキワ科学器械株) 上に配置して飼育した。ケージの配置場所は週 1 回ローテーションした。給餌には滅菌済ステンレス製固型飼料用給餌器 (トキワ科学器械株) を、給水には滅菌済ポリカーボネート製給水瓶 (700 mL, トキワ科学器械株) を使用した。ケージ (含床敷)、給餌器および給水瓶は週 1 回交換した。

動物には、実験動物用固型飼料 (MF、オリエンタル酵母工業株) と、 $5 \mu\text{m}$  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 OECD ガイドラインに従い経口投与とした。投与期間は 90 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。

本試験の高用量は OECD ガイドラインの上限である  $1000 \text{ mg/kg}$  とし、以下公比 5 で 200 および  $40 \text{ mg/kg}$  の計 3 用量群を設定した。さらに溶媒 ( $0.1\%$  Tween 80 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  $10 \text{ mL/kg}$  とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。ただし、最終投与日の体重は、投与液量の算出に使用しなかった。

被験物質を  $0.1\%$  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 岩井化学薬品株、ロット番号 041210) で懸濁調製した。

投与液の調製は週 1 回以上行い、投与に供するまで冷蔵保存し、調製後 8 日以内に使用した。投与液中の被験物質の均一性および冷蔵保存条件下での 8 日間の安定性は、投与開始前に 0.4 から 200 mg/mL の範囲で確認した（添付資料 1）。また、被験物質のロット毎に各用量群の投与液を分析し、設定濃度の±10%以内であることを確認した（添付資料 2）。なお、投与液の分析は当社の北九州研究所（福岡県北九州市八幡西区黒崎城石 1 番 1 号）にて行った。

対照群と 1000 mg/kg 群の一部の動物に、投与期間終了後 28 日間の回復期間を設けた。

## 5. 群構成

群名	濃度 (mg/mL)	投与期間終了時解剖 <sup>1)</sup>		回復期間終了時解剖 <sup>2)</sup>	
		雄	雌	雄	雌
対照群	0	10 <sup>3)</sup> (10101-10110) <sup>4)</sup>	10 (50101-50110)	10 (10111-10120)	10 (50111-50120)
40 mg/kg 群	4	10 (10201-10210)	10 (50201-50210)	-	-
200 mg/kg 群	20	10 (10301-10310)	10 (50301-50310)	-	-
1000 mg/kg 群	100	10 (10401-10410)	10 (50401-50410)	10 (10411-10420)	10 (50411-50420)

1), 第 91 日に解剖；2), 第 119 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 91 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-5000、株島津製作所）を用いて週 1 回測定した。

また、解剖日とその前日にも測定した。

### 6.3 摂餌量

各ケージ毎の風袋込み重量を電子上皿天秤（EB-5000、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 91 日および第 119 日の計画解剖時に全対象動物を前日の夕方より 20 時間以上絶食した後、チオペンタールナトリウム（ラボナール、田辺製薬株）を腹腔内投与して麻酔し、後大静脈より採血して下記の項目を測定した。(9), (10)の測定には凝固阻止剤として 3.2% クエン酸三ナトリウム水溶液を使用し、遠心分離して得られた血漿を用いた。その他の項目の測定には、凝固阻止剤 EDTA-2K で処理した血液を用いた。

項目	方法
(1) 赤血球数 (RBC)	シースフローDC インピーダンス検出法
(2) ヘモグロビン濃度 (Hb)	SLS ヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値 (Ht)	赤血球パルス波高値検出法
(4) 平均赤血球容積 (MCV)	(1), (3)より算出
(5) 平均赤血球血色素量 (MCH)	(1), (2)より算出
(6) 平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	(2), (3)より算出
(7) 網赤血球数	アルゴンレーザーを用いたフローサイトメトリ-法
(8) 血小板数 (PLT)	シースフローDC インピーダンス検出法
(9) プロトロンビン時間 (PT)	Quick 一段法
(10) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	活性化セファロプラスチン法
(11) 白血球数 (WBC)	RF/DC インピーダンス検出法
(12) 白血球百分率	Wright 染色塗抹標本について測定
測定機器	
(1)～(3), (8), (11)	: NE-4500, シスメックス(株)
(7)	: R-2000, シスメックス(株)
(9), (10)	: KC 10A, アメリング社
(12)	: MICROX HEG-50, オムロン(株)

#### 6.5 血液化学的検査

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

項目	方法
(1) ASAT (GOT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
(2) ALAT (GPT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
(3) γ-gt	γ-グリセミル-p-ニトロアニリド 基質法 (SSCC 改良法)
(4) ALP	p-ニトロフェニルリン酸基質法 (JSCC 改良法)
(5) 総ビリルビン	酵素法 (BOD 法)
(6) 尿素窒素	酵素-UV 法 (Urease-GLDH 法)
(7) クレアチニン	Jaffé 法
(8) グルコース	酵素-UV 法 (GlcK-G6PDH 法)
(9) 総コレステロール	酵素法 (CES-CO-POD 法)
(10) トリグリセライド	酵素法 (LPL-GK-G3PO-POD 法)
(11) 総蛋白	Biuret 法
(12) アルブミン	BCG 法
(13) A/G 比	(11)および(12)より算出
(14) カルシウム	OCPC 法

(15)	無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD 法)
(16)	ナトリウム (Na)	イオン選択電極法
(17)	カリウム (K)	イオン選択電極法
(18)	クロール (Cl)	イオン選択電極法

測定機器： 日立 736-10 形, (株)日立製作所

## 6.6 尿検査

各群雌雄 10 匹の新鮮尿を雄は第 87 日、雌は第 88 日に採取して下記の項目を測定した。検査の結果、被験物質投与の影響を疑わせる変化が認められなかつたため、その他の検査項目と回復期間の尿検査は実施しなかつた。

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

測定機器： クリニテック 100, バイエル・三共(株)

## 6.7 眼科学的検査

検疫期間中に雄は投与開始前日、雌は投与開始 2 日前に全例、投与期間中に雄は第 88 日、雌は第 89 日に対照群および 1000 mg/kg 群の全例について、スリットランプ (SL-14, 興和(株)) と眼底カメラ (GENESIS K9L29, 興和(株)) を用い、前眼部、中間透光体および眼底を検査した。なお、中間透光体および眼底の検査は散瞳剤 (ミドリン P, 参天製薬(株)) 点眼後に行った。投与期間中の検査で被験物質投与の影響が疑われる変化が認められなかつたため、投与期間中の 40 および 200 mg/kg 群の雌雄全例および回復期間中の検査は実施しなかつた。

## 6.8 病理学的検査

### 1) 器官重量

全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、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、下垂体、甲状腺、肺

### 2) 病理解剖検査

全動物について、採血後、腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後剖検した。

### 3) 病理組織学的検査

全動物の下記器官・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(頸髄、胸髄中央部、腰髄)、下垂体、甲状腺および上皮小体(両側)、胸腺、気管と肺、心臓、大動脈、唾液腺(両側)、肝臓、脾臓、腎臓(両側)、副腎(両側)、膵臓、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺腹葉、精嚢、卵巣(両側)、子宮、膣、皮膚、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、大腿筋および坐骨神経(片側)、胸骨および骨髓、眼球およびハーダー腺(両側)、大腿骨(関節面を含む)および骨髓(片側)、外涙腺(両側)、肉眼的異常部位

投与期間終了時に採取した対照群と 1000 mg/kg 群の雌雄全例の上記器官・組織および 40 と 200 mg/kg 群の雌雄全例の肺、肝臓および腎臓、ならびに対照群を含む全動物の肉眼的異常部位を常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。検査の結果、被験物質投与に起因すると思われる変化が 1000 mg/kg 群の雌雄の肝臓および甲状腺、1000 mg/kg 群の雄の腎臓に認められた。このため、投与期間終了時解剖動物の 40 および 200 mg/kg 群の雌雄全例の甲状腺、回復期間終了時解剖動物の雌雄全例の肝臓と甲状腺および雄全例の腎臓について検査した。この他、投与期間終了時解剖動物では、肺に泡沫細胞の集簇が対照群を含む全群の雌雄で比較的高頻度にみられたため、その発現状況を把握するために回復期間終了時解剖動物の雌雄全例の肺について、また、回復期間終了時の検査で腎臓相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌にみられたため、回復期間終了時解剖動物の雌全例の腎臓について、それぞれ検査した。

## 7. 統計学的解析

計量データは、多重比較検定法で統計学的有意性を検討した。すなわち Bartlett 法で等分散の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。群間に有意な差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較検定を行った。計数データは  $a \times b$  の  $\chi^2$  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、眼科学的検査および病理解剖検査については、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、病理組織学的検査

## 結 果

### 1. 一般状態 (Table 1)

歩行失調と流涎が 200 および 1000 mg/kg 群の雌雄に、自発運動の低下が 1000 mg/kg 群の雌雄に認められた。

歩行失調は 200 mg/kg 群の雄 2 例と雌 3 例、1000 mg/kg 群の雄 12 例と雌全例で投与後に発現し、翌日までに回復した。本変化は 200 と 1000 mg/kg 群の雌雄で投与開始日からみられ、投与期間が進むに従って発現例数は減少した。流涎は 200 mg/kg 群の雄 3 例と雌 2 例、1000 mg/kg 群の雌雄全例で投与直後あるいは投与前に認められた。自発運動の低下は 1000 mg/kg 群の雄 3 例と雌 2 例で認められた。本変化は雄で第 3 週、雌で第 6 週以降のいずれも投与後に散発的にみられたが、発現の翌日までに回復した。また、1000 mg/kg 群の雌 1 例 (動物番号 50405) では、自発運動の低下時に緩徐呼吸あるいは側臥位を伴う時もあった。これらの変化は、回復期間中にはみられなかった。

この他、前肢の脱毛が対照群の雄 3 例および 1000 mg/kg 群の雌 1 例で、胸部の腫瘍が 40 mg/kg 群の雌 1 例にみられた。これらの変化については、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。

### 2. 体 重 (Figure 1, Table 2)

体重の低値が投与期間中の第 78, 85, 90 日に 1000 mg/kg 群の雌でみられた。この他の被験物質投与群では、対照群と同様に推移した。

### 3. 摂餌量 (Figure 2, Table 3)

いずれの被験物質投与群においても、対照群と同様に推移した。

### 4. 血液学的検査 (Table 4)

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

投与期間終了時の検査で、MCV および MCH の低値が 200 mg/kg 群の雄にみられた。しかし、これらは軽微な変化であり、1000 mg/kg 群ではみられないことから、

被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

### 5. 血液化学的検査 (Table 5)

投与期間終了時の検査で、総コレステロールの高値が 200 および 1000 mg/kg 群の雌に、トリグリセライドの低値が 1000 mg/kg 群の雄に、A/G 比の低値が 1000 mg/kg 群の雌に認められた。これらの変化は回復期間終了時の検査ではみられなかった。

この他、回復期間終了時の検査で、尿素窒素の高値が 1000 mg/kg 群の雄に、カリウムの高値が 1000 mg/kg 群の雌にみられた。しかし、これらは軽微な変化であり、投与期間終了時の検査ではみられないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

### 6. 尿検査 (Table 6)

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

投与期間中の検査で pH の上昇が全被験物質投与群の雄でみられた。しかし、本変化は軽微な正常範囲内の変動（添付資料 3）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。

### 7. 眼科学的検査 (Table 7, 8)

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。

投与開始前および投与期間中の被験物質投与群では、前眼部に強膜の充血、中間透光体に硝子体動脈遺残、眼底に血管蛇行およびループ形成がみられた。しかし、これらの変化は、その発現状況から被験物質投与に関連のない変化と判断した。また、投与期間中の検査で、前眼部に虹彩の貧血および眼底に網膜の貧血が 1000 mg/kg 群の雌 1 例（動物番号：50411）にみられたが、1 例のみの片側性の変化であることから、これらについても被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

### 8. 器官重量 (Table 9, 10)

投与期間終了時の検査で、肝臓絶対・相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌に、肝臓相対重量の高値が 200 および 1000 mg/kg 群の雄に、腎臓相対重量および精巣上体相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雄に認められた。回復期間終了時の検査では、これらの変化のうち肝臓相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌にみられたが、投与期間終了時に比べその程度は軽減した。また、回復期間終了時の検査で、腎臓相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌にみられた。

この他、投与期間終了時の検査で、下垂体絶対・相対重量の高値が 40 mg/kg 群の雄に、下垂体相対重量の高値が 200 mg/kg 群の雄にそれぞれみられたが、これらは軽微な変化であり、1000 mg/kg 群ではみられないことから、被験物質投与とは関連のない変化と判断した。

### 9. 割検所見 (Table 11, 12)

投与期間終了時の検査で、肝臓の腫大が 1000 mg/kg 群の雌 9 例に、肝臓の暗褐色化が 1000 mg/kg 群の雌 1 例にみられた。これらの変化は回復期間終了時の検査ではみられなかった。

この他、投与期間終了時および回復期間終了時の検査で、被験物質投与群に肺の褐色斑と白色斑、舌の腺胃の赤色斑と漿膜の白色斑、肝臓の黄色化と黄色斑、腎臓の瘢痕、卵巣の嚢胞、子宮の膨満、下垂体の嚢胞と腫大、皮膚の脱毛、皮下織の囊胞が認められた。しかし、これらの変化の発現に一定の傾向がみられないことから、被験物質投与に起因した変化ではないと判断した。なお、一般状態で 40 mg/kg 群の雌 1 例にみられた胸部の腫瘤に対応する変化は皮下織のう胞であった。

### 10. 病理組織所見 (Table 13, 14)

被験物質投与に起因する変化として、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺のびまん性の濾胞上皮細胞の肥大と腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴発現の増強が認められた。

投与期間終了時解剖動物の検査で、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は 200 mg/kg 群の雌 2 例、1000 mg/kg 群の雄 8 例と雌全例に、甲状腺のびまん性の濾胞上皮細胞の肥大は 1000 mg/kg 群の雄 3 例と雌 7 例に認められた。腎臓の近位尿細管上皮の硝子

滴は、雄の対照、40, 200 および 1000 mg/kg 群の順に、軽度の発現が 5, 7, 6 および 3 例に、中等度の発現が 1, 0, 0 および 6 例であり、1000 mg/kg 群の雄では、中等度の発現が他の被験物質投与群の雄より多くみられた。回復期間終了時解剖動物では、これらの変化のうち甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が 1000 mg/kg 群の雄 1 例に、腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴の軽度の発現が対照群の雄 7 例と 1000 mg/kg 群の雄 4 例にみられた。

投与期間終了時解剖動物で肺の泡沫細胞の集簇が全群の雌雄で比較的高頻度にみられたため、回復期間終了時解剖動物の雌雄全例の肺についても検査したが、その発現状況から本変化は被験物質投与の影響ではないと判断した。また、回復期間終了時の検査で、腎臓相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌にみられたため、回復期間終了時解剖動物の雌の腎臓について検査したが、被験物質投与の影響と考えられる変化はみられなかった。

投与期間および回復期間終了時解剖動物の被験物質投与群では、この他に心臓の心筋の変性／線維化巣、腸間膜リンパ節のマクロファージ浸潤、脾臓のヘモジデリンの沈着と赤芽球系髓外造血、肺の線維化巣、炎症性細胞浸潤巣および骨化生、胃の表皮囊胞様病変と胃腺の拡張、盲腸のびまん性炎症性細胞浸潤、肝臓の肝細胞の脂肪化巣、肝細胞の門脈周囲性脂肪化、小肉芽腫および紫斑症、胰臓の腺房の萎縮巣と炎症性細胞浸潤巣、腎臓の近位の好塩基性尿細管、硝子円柱、囊胞、線維化巣と間質のリンパ球浸潤巣、精巣上体の炎症性細胞浸潤巣、前立腺の炎症性細胞浸潤巣、卵巣の囊胞、子宮の腔拡張、下垂体の前葉の囊胞、甲状腺の異所性胸腺組織と鰓囊遺残、副腎の空胞化皮質細胞の巣状増生と束状帶の脂肪滴の増加、皮膚の毛胞の拡張と炎症性細胞浸潤巣、皮下織の肉芽腫性炎、ハーダー腺の炎症性細胞浸潤巣、外涙腺の腺房の萎縮巣とリンパ球浸潤巣がみられた。しかし、いずれもラットを用いた毒性試験でしばしば自然発生性に認められる変化であり、その発現に用量との関連がないことから、被験物質投与とは無関係と判断した。なお、一般状態で 40 mg/kg 群の雌 1 例にみられた胸部の腫瘍に対応する変化は皮下織の肉芽腫性炎であり、乳管の拡張と分泌物の周囲組織への脱出によって引き起こされたものであった。

## 考察および結論

DCPSDO を 0, 40, 200 および 1000 mg/kg の用量で雌雄の SD 系ラットに 90 日間反復経口投与し、その毒性と回復性を検討した。

一般状態において、投与期間中に歩行失調と流涎が 200 および 1000 mg/kg 群の雌雄で、自発運動の低下が 1000 mg/kg 群の雌雄で認められた。また、1000 mg/kg 群の雌では自発運動の低下時に緩徐呼吸および側臥位を伴うものがみられた。歩行失調については、投与後に一過性の中枢神経系障害が起こったためと考えられるが、病理組織学的検査で中枢神経系の変化は認められなかった。また、投与期間が進むに従って本変化の発現例数は減少した。流涎については、主に投与後短時間に発現する一過性の変化であり、被験物質の直接的な口腔粘膜刺激による可能性が考えられるが、歩行失調がみされることから、中枢神経障害に起因する可能性も否定できない。自発運動の低下、緩徐呼吸および側臥位は投与後一過性の変化であった。これらの変化は投与の休止により消失した。

体重の低値が 1000 mg/kg 群の雌で投与期間末期（第 78 日から第 90 日）に認められた。回復期間中には、対照群の体重と差はみられなかった。

肝臓では、絶対・相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌に、相対重量の高値が 200 および 1000 mg/kg 群の雄に認められた。剖検で暗褐色化と腫大が 1000 mg/kg 群の雌に、病理組織学的検査で小葉中心性の肝細胞肥大が 200 mg/kg 群の雌および 1000 mg/kg 群の雌雄に認められた。小葉中心性の肝細胞肥大は、肝臓の薬物代謝酵素が誘導された場合の生体の適応反応として発現することが知られている<sup>1)</sup>。回復期間終了時の検査では、相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌にみられたが、投与期間終了時に比べその程度は軽減し、剖検および病理組織学的検査では異常は消失して、これらの変化には回復性が認められた。

甲状腺では、濾胞上皮細胞の肥大が 1000 mg/kg 群の雌雄で認められた。本変化は、肝細胞肥大に伴ってしばしば引き起こされることが知られている<sup>2)</sup>。回復期間終了時解剖動物では、1000 mg/kg 群の雄で本変化がみられたが、その発現例数は減少し、回復性が認められた。

腎臓では、病理組織学的検査で近位尿細管上皮の硝子滴発現の増強が 1000 mg/kg 群の雄に認められた。雄ラットにおける特異的な変化として、各種の薬物や化学物

質の投与により近位尿細管上皮の硝子滴発現の沈着が増強する  $\alpha_{2u}$  グロブリン腎症が知られている<sup>3,4)</sup>。本試験で認められた変化も雄のみの発現であったことから  $\alpha_{2u}$  グロブリン腎症に類似した変化と考えられる。また、1000 mg/kg 群の雄では腎臓相対重量の高値もみられた。回復期間終了時解剖動物では、これらの変化はみられず、回復性が認められた。

血液化学的検査において、総コレステロールの高値が 200 および 1000 mg/kg 群の雌で、トリグリセライドの低値が 1000 mg/kg 群の雄で認められた。これらの変化については、関連する変化が認められないことから、毒性学的意義の低い変化と思われる。これらの変化は回復期間終了時にはみられず、回復性が認められた。

この他、投与期間終了時の検査で、血液化学的検査において A/G 比の低値が 1000 mg/kg 群の雌で認められたが、総蛋白およびアルブミンに変動はみられないことから、毒性学的意義のない変化と判断した。また、器官重量において、精巣上体相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雄で、回復期間終了時の検査で、腎臓相対重量の高値が 1000 mg/kg 群の雌でみられた。しかし、病理組織学的には変化はみられず、絶対重量に変動はないことから、被験物質投与とは関連のない偶発変化と判断した。

摂餌量、血液学的検査、尿検査および眼科学的検査の結果には、被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上、雌雄いずれも 200 および 1000 mg/kg 群で被験物質投与に起因すると考えられる変化が認められた。200 mg/kg 群では、一般状態において雌雄に歩行失調および流涎、器官重量において雄に肝臓相対重量の高値、血液化学的検査において雌に総コレステロールの高値、病理組織学的検査において雌に肝臓の肝細胞の肥大がみられたことから、本試験条件下における DCPSDO の無影響量 (NOEL) は、雌雄いずれも 40 mg/kg と判断した。

## 参 考 文 献

- 1) Greaves, P. (1990): Chapter VIII Digestive System 2, Liver, "Histopathology of preclinical toxicity studies" edited by P. Greaves, pp.393-441, Elsevier, Amsterdam.
- 2) Gopinath, C., Prentice, D. E. and Lewis, D. J. (1987): The Endocrine Glands, "Atlas of experimental toxicological pathology" edited by C. Gopinath, D. E. Prentice, and D. J. Lewis, pp.104-121, MTP Press, Lancaster.
- 3) Greaves, P. (1990): Chapter IX, Urinary Tract, Kidney, "Histopathology of preclinical toxicity studies" edited by P. Greaves, pp.497-554, Elsevier, Amsterdam.
- 4) Swenberg, J. A., Short, B., Borghoff, S., Strasser, J., and Charbonneau, M. (1989): The comparative pathobiology of  $\alpha_{2u}$ -globulin nephropathy, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **97**, 35-46.

## 図および群別表

Figure 1	体重	1
Figure 2	摂餌量	3
Table 1	一般状態	5
Table 2	体重	19
Table 3	摂餌量	21
Table 4	血液学的検査	23
Table 5	血液化学的検査	29
Table 6	尿検査	33
Table 7	眼科学的検査（検疫期間）	37
Table 8	眼科学的検査（投与期間中）	39
Table 9	器官重量（絶対重量）	41
Table 10	器官重量（相対重量）	45
Table 11	剖検所見（投与期間終了時）	49
Table 12	剖検所見（回復期間終了時）	51
Table 13	病理組織所見（投与期間終了時）	53
Table 14	病理組織所見（回復期間終了時）	65

## Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats

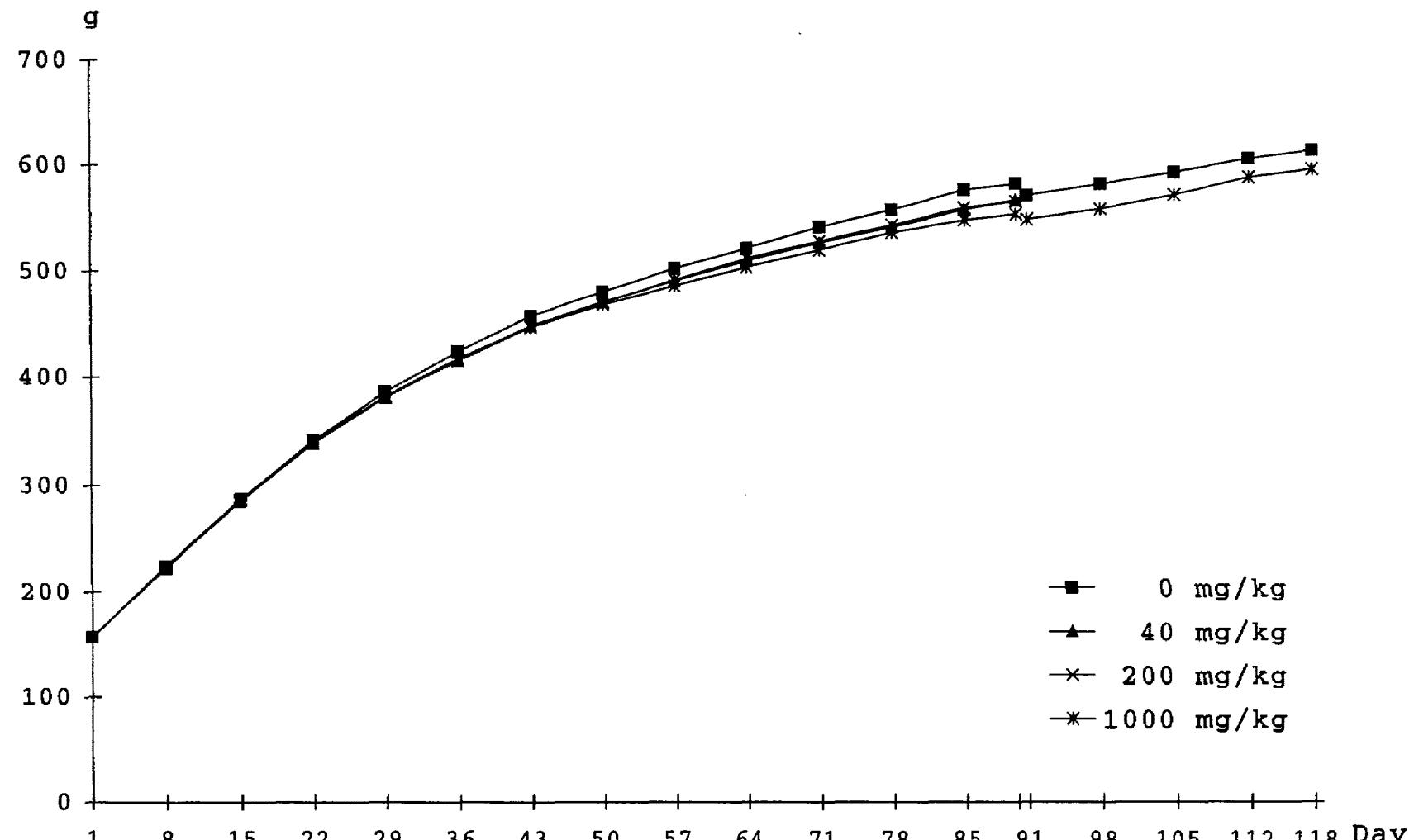


Figure 1 Body Weight (Male)

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats

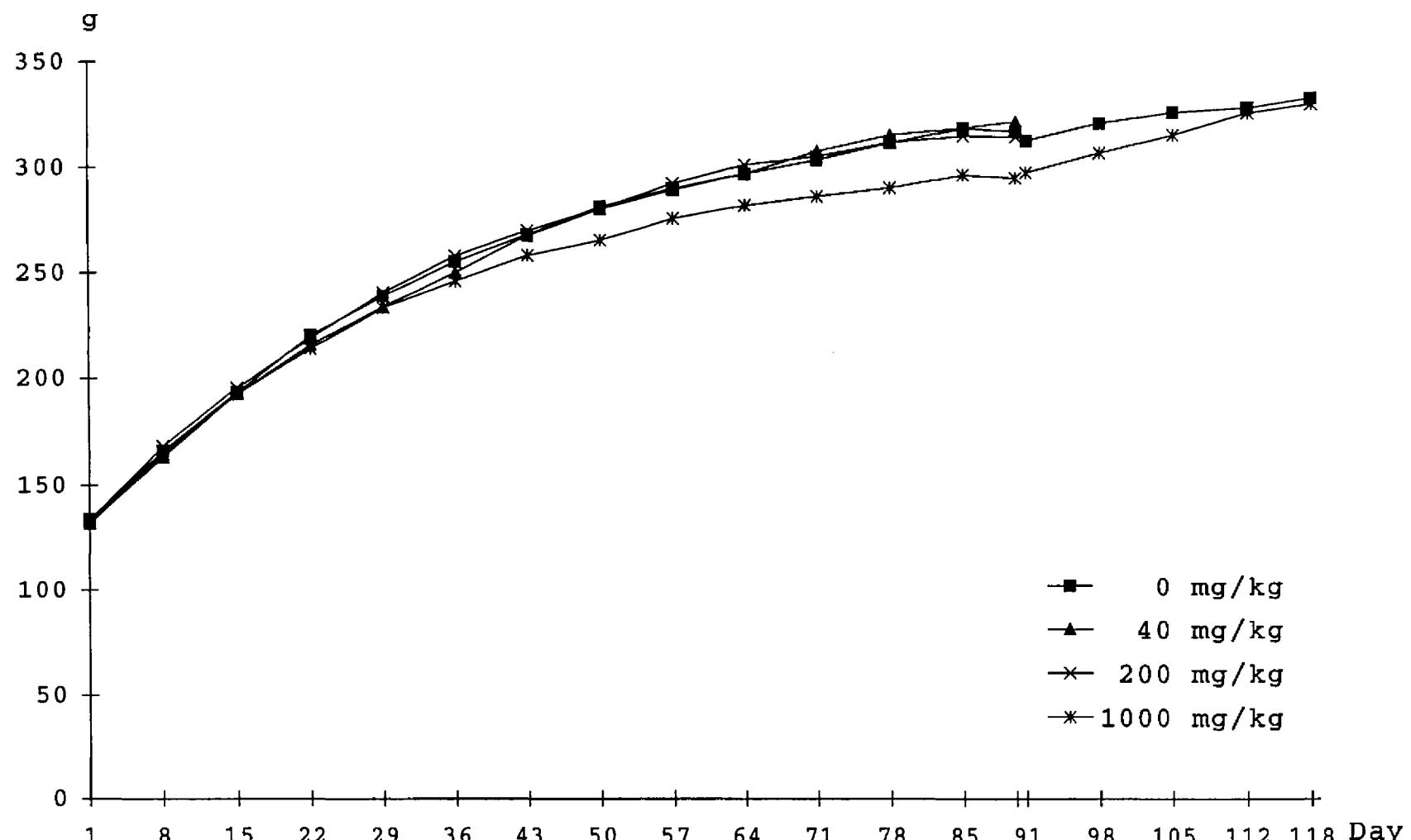
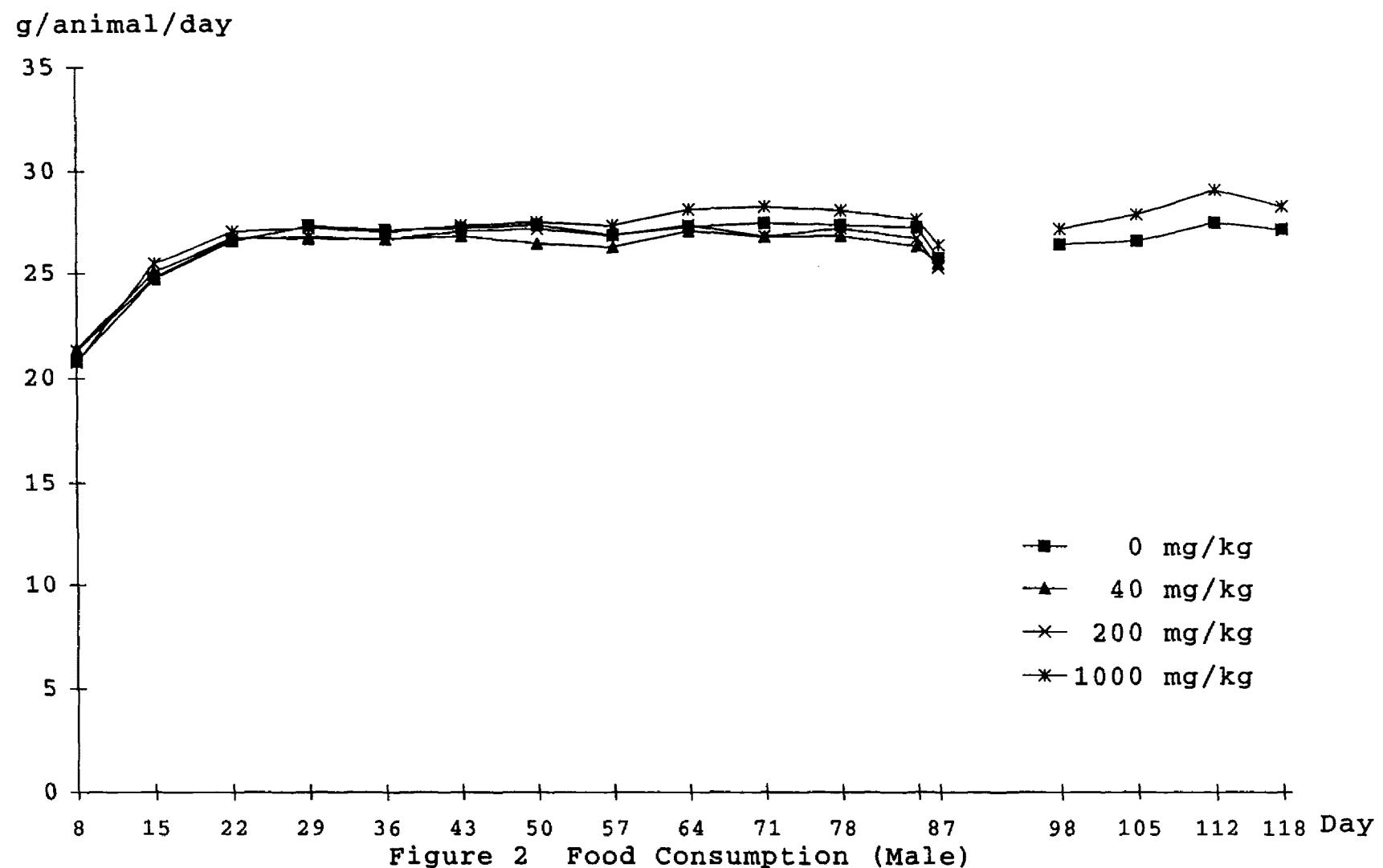


Figure 1 Body Weight (Female)

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats



## Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSD0 in Rats

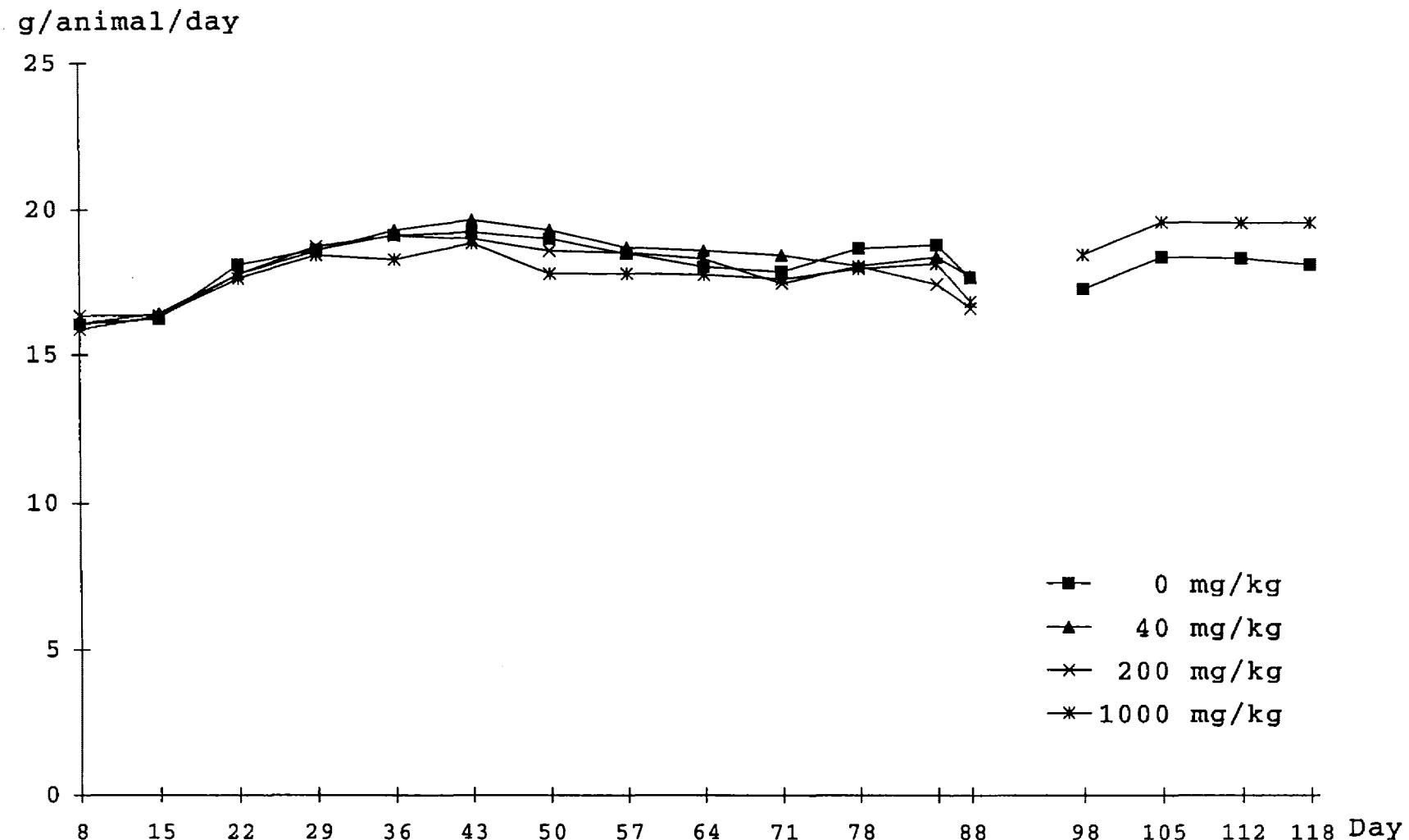


Figure 2 Food Consumption (Female)

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSD0 in Rats  
Table 1 Clinical Signs - Summary

Study No. 8L661

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
DCPSDO 0	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSDO 40	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSDO 200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Ataxic gait		+	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation		1	0	0	0	0	0	1	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSDO 1000	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	11	20	19	20	20	18	20	16	20	18	20	19	20	15	20	17	20
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxic gait		+	0	9	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	Salivation		1	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	0	1	0	1	0	4

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

Time 10, Before dose; Time 20, After dose;

11. Forelimb; 50. Right forelimb;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSD0 in Rats  
Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10
DCPSD0 0	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSD0 40	Number of Animals		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Ataxic gait		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSD0 200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Salivation		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSD0 1000	Number of Animals		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Decrease in locomotor activity		20	14	20	13	20	13	20	12	20	11	20	12	20	14	20	15	20
DCPSD0 1000	Ataxic gait		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation		+	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			1	0	4	0	7	0	7	0	8	0	8	0	8	0	6	0	5

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

Time 10, Before dose.; Time 20, After dose.;

11, Forelimb; 50, Right forelimb;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	Male																						
			35 10	36 20	37 10	38 20	39 10	40 20	41 10	42 20	43 10	44 20	45 10	46 20	47 10	48 20	49 10	50 20	51 10	51 20					
DCPSDO 0	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	20
	Loss of fur	11	+	0	0	1	1	1	i	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSDO 40	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSDO 200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Ataxic gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSDO 1000	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		19	14	20	12	20	13	20	11	20	11	20	13	20	15	20	12	20	16	20	14	20	15	20
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxic gait	+	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	1	6	0	8	0	7	0	9	0	7	0	5	0	8	0	4	0	4	0	5	0	7	0

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

Time 10, Before dose.; Time 20, After dose.;

ll, Forelimb; 50, Right forelimb;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	Male																						
			52 10	53 20	54 10	55 20	56 10	57 20	58 10	59 20	60 10	61 20	62 10	63 20	64 10	65 20	66 10	67 20	68 10	69 20					
DCPSDO 0	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSDO 40	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSDO 200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Ataxic gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSDO 1000	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	12	20	12	20	15	20	9	20	8	20	9	19	12	20	10	19	12	20	9	20	7	19
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxic gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	8	0	8	0	5	0	11	0	12	0	11	1	8	0	10	1	7	0	11	0	13	1

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

Time 10, Before dose.; Time 20, After dose.;

11, Forelimb; 50, Right forelimb;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10
DCPSDO 0	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19	19
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		50	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
DCPSDO 40	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSDO 200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Ataxic gait		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation		1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSDO 1000	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	11	20	9	20	13	20	14	20	11	20	14	20	9	20	11	20
	Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Ataxic gait		+	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Salivation		1	0	9	0	11	0	6	0	6	0	9	0	6	0	11	0	13

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

Time 10, Before dose; Time 20, After dose;

11. Forelimb: 50. Right forelimb:

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time		86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114					
		10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20						
DCPSDO 0	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20						
	No Abnormality	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18						
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
		50	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
DCPSDO 40	Number of Animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10					
	No Abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10					
DCPSDO 200	Number of Animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10				
	No Abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10				
	Ataxic gait	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Salivation	1	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		
DCPSDO 1000	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20				
	No Abnormality	20	7	20	12	20	8	20	13	20	12	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10			
	Decrease in locomotor activity	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	
	Ataxic gait	+	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	
	Salivation	1	0	13	0	8	0	12	0	7	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

Time 10, Before dose.; Time 20, After dose.;

!! , Forelimb; 50, Right forelimb;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	115	116	117	118	119
			115	116	117	118	119
DCPSDO 0	Number of Animals		10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0
DCPSDO 40	Number of Animals		50	+	0	0	0
	No Abnormality						
DCPSDO 200	Number of Animals						
	No Abnormality						
	Ataxic gait			+			
DCPSDO 1000	Salivation			+			
	Number of Animals		10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0
	Ataxic gait	+	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0	0	0

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

11, Forelimb; 50, Right forelimb;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	Female																				
			10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	
DCPSO 0	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
DCPSO 40	Number of Animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSO 200	Number of Animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Ataxic gait	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSO 1000	Number of Animals	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality	20	3	20	10	20	18	20	19	20	17	20	14	20	18	20	15	20	11	20	13	20	10
	Lateral position	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	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	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxic gait	+	0	17	0	10	0	2	0	1	0	0	0	2	0	0	2	0	1	0	5	0	1
	Bradypnea	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	5	0	2	0	3	0	7	0	6	0	5

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

Time 10, Before dose.; Time 20, After dose.;

11, Forelimb; 51, Left forelimb; 07, Chest;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDD in Rats  
Table 1 Clinical Signs - Summary

Study No. 8L661

### Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	18 10	19 20	20 10	20 20	21 10	22 20	23 10	24 20	25 10	26 20	27 10	28 20	29 10	30 20	31 10	32 20	33 10	34 20
DCPSDO 0	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
DCPSDO 40	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSDO 200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	9	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Ataxic gait		+	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DCPSDO 1000	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	11	20	11	20	11	20	13	20	12	20	12	20	12	20	12	20	14
	Lateral position		+	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
			2	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
	Ataxic gait		+	0	2	0	3	0	2	0	0	3	0	2	0	1	0	2	0	2
	Bradypnea		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation		1	0	7	0	8	0	7	0	7	0	5	0	6	0	8	0	7	0

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

Time 10. Before dose. : Time 20. After dose. :

TIME 10 , Before dose. ; TIME 20 , After dose. ;  
11 . Forelimb: 51 . Left forelimb: 07 . Chest:

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	Day Time	Female																									
			35 10	36 20	37 10	38 20	39 10	40 20	41 10	42 20	43 10	44 20	45 10	46 20	47 10	48 20	49 10	50 20	51 10	20								
DCPSDO 0	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20		
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20		
DCPSDO 40	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
DCPSDO 200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	Ataxic gait		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	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	0	0	0	0		
DCPSDO 1000	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20		
	No Abnormality		19	7	20	10	20	10	20	13	20	9	20	7	20	11	20	11	20	7	20	10	20	7	20	9	20	
	Lateral position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	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	0	0	0	0	0	1	0	
	Ataxic gait		+	0	2	0	1	0	3	0	2	0	3	0	1	0	1	0	1	0	4	0	5	0	3	0	4	0
	Bradypnea		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		51	+	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		1	1	12	0	9	0	9	0	5	0	10	0	12	0	8	0	8	0	11	0	7	0	9	0	10	
																								0	11	0		
																								8	0	6		

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

Time 10, Before dose.; Time 20, After dose.;

11, Forelimb; 51, Left forelimb; 07, Chest;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	Female																								
			52 10	53 20	54 10	55 20	56 10	57 20	58 10	59 20	60 10	61 20	62 10	63 20	64 10	65 20	66 10	67 20	68 10	69 20							
DCPSDO 0	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
DCPSDO 40	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DCPSDO 200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No Abnormality		10	10	10	9	10	10	10	9	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10	
	Ataxic gait		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Salivation		1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
DCPSDO 1000	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	No Abnormality		20	13	20	14	20	12	20	13	20	14	20	10	20	11	20	12	20	11	20	10	20	9	20	12	20
	Lateral position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Ataxic gait		+	0	3	0	3	0	2	0	2	0	1	0	2	0	2	0	3	0	1	0	2	0	0	3	
	Bradypnea		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		51	+	0	0	0	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	6	0	5	0	5	0	9	0	8	0	6	0	8	0	8	0	7	0	

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

Time 10, Before dose.; Time 20, After dose.;

11, Forelimb; 51, Left forelimb; 07, Chest;

## Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats

Table I Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85
		Time	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10
DCPSDO 0	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
DCPSDO 40	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mass	07	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
DCPSDO 200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	No Abnormality		10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10	9	10	10	10	9
	Ataxic gait		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation		1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
DCPSDO 1000	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	No Abnormality		20	9	20	10	20	11	20	11	20	10	20	14	20	10	20	11	20
	Lateral position		+	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
			2	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
	Ataxic gait		+	0	0	0	1	1	0	1	0	2	0	2	0	1	0	1	0
	Bradypnea		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		51	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Salivation		1	0	11	0	9	0	8	0	8	0	5	0	8	0	14	0	11	0

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

Time 10. Before dose. : Time 20. After dose. :

Time 10, Before dose; Time 20, After dose;  
11, Forelimb; 51, Left forelimb; 07, Chest;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day Time	Female																																						
			86 10	87 20	88 10	89 20	90 10	91 20	92 10	93 10	94 10	95 10	96 10	97 10	98 10	99 10	100 10	101 10	102 10	103 10	104 10	105 10	106 10	107 10	108 10	109 10	110 10	111 10	112 10	113 10	114 10										
DCPSDO 0	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10									
	No Abnormality		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10									
DCPSDO 40	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10									
	No Abnormality		9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9									
	Mass	07	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1								
DCPSDO 200	Number of Animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10								
	No Abnormality		10	9	10	8	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10																							
	Ataxic gait		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							
	Salivation		1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0																								
DCPSDO 1000	Number of Animals		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10						
	No Abnormality		19	12	19	8	19	11	19	10	19	10	19	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10						
	Lateral position		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	0	0	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	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	Ataxic gait		+	0	3	0	2	0	5	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	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	0		
	Loss of fur	11	+	1	1	1	1	1	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		
		51	+	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	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		
	Salivation		1	0	5	0	9	0	5	0	9	0	7	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

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

Time 10, Before dose.; Time 20, After dose.;

11, Forelimb; 51, Left forelimb; 07, Chest;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 1 Clinical Sign - Summary

Study No. 8L661

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Findings	Day	115	116	117	118	119
			10	10	10	10	10
DCPSDO 0	Number of Animals						
	No Abnormality		10	10	10	10	10
DCPSDO 40	Number of Animals						
	No Abnormality						
DCPSDO 200	Mass	07	+				
	Number of Animals						
DCPSDO 1000	No Abnormality						
	Ataxic gait		+				
DCPSDO 200	Salivation		1				
	Number of Animals						
DCPSDO 1000	No Abnormality		10	10	10	10	10
	Lateral position	+	0	0	0	0	0
DCPSDO 1000	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
DCPSDO 1000		3	0	0	0	0	0
	Ataxic gait	+	0	0	0	0	0
DCPSDO 1000	Bradypnea	+	0	0	0	0	0
	Loss of fur	11	+	0	0	0	0
DCPSDO 1000		51	+	0	0	0	0
	Salivation	1	0	0	0	0	0

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

11, Forelimb; 51, Left forelimb; 07, Chest;

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 2 Body Weight - Summary

Study No. 8L661  
 Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male														
		1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	90	91
DCPSDO 0	Mean	157.2	224.2	286.5	340.6	385.5	422.6	456.0	478.7	500.3	519.2	539.2	554.8	573.3	579.2	567.9
	S. D.	4.6	6.9	10.5	17.1	23.7	28.1	34.5	40.4	42.6	46.4	48.1	50.2	52.1	54.5	55.8
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10
DCPSDO 40	Mean	157.7	222.2	284.9	337.9	380.1	415.6	446.6	468.9	488.7	507.5	524.2	538.7	554.5	564.0	
	S. D.	5.8	9.3	15.2	23.5	27.8	31.8	34.6	36.1	38.9	39.7	44.0	47.6	48.4	50.1	
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
DCPSDO 200	Mean	157.0	223.8	286.7	339.7	381.2	413.9	445.5	468.4	489.5	509.7	525.8	540.7	556.5	562.3	
	S. D.	5.2	10.3	13.7	16.5	17.4	20.2	23.1	25.1	27.2	28.3	29.2	31.5	34.0	35.8	
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
DCPSDO 1000	Mean	157.2	222.1	285.4	339.3	381.2	416.3	445.3	466.2	483.9	501.4	517.6	533.7	545.1	550.6	545.5
	S. D.	4.5	8.4	12.3	17.9	22.6	26.3	31.4	34.2	35.1	37.5	39.6	42.8	43.6	43.3	59.8
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10
Test Substance Dose (mg/kg)	Day	98	105	112	118											
		Mean	578.6	588.9	601.2	608.9										
DCPSDO 0	S. D.	60.2	62.2	62.3	62.3											
	n	10	10	10	10											
DCPSDO 40	Mean															
	S. D.															
	n															
DCPSDO 200	Mean															
	S. D.															
	n															
DCPSDO 1000	Mean	555.2	568.3	584.2	591.2											
	S. D.	58.4	60.5	63.8	67.5											
	n	10	10	10	10											

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSD0 in Rats  
Table 2 Body Weight - Summary

Study No. 8L661  
Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Female																								
		1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	90	91										
DCPSD0 0	Mean	133.8	165.8	193.0	219.9	238.6	254.6	267.3	280.5	288.9	295.8	302.3	310.3	316.8	315.3	311.0										
	S. D.	6.0	9.2	9.9	16.8	17.0	19.6	21.2	24.5	27.4	26.2	26.8	23.8	27.3	27.2	26.2										
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10										
DCPSD0 40	Mean	131.8	163.1	192.4	215.4	233.4	249.5	267.0	279.3	288.3	295.9	306.5	313.9	317.0	319.9											
	S. D.	8.7	12.4	14.5	16.3	18.7	21.0	23.5	22.9	27.6	29.8	29.6	30.3	31.3	32.6											
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10											
DCPSD0 200	Mean	133.1	168.1	195.3	218.6	240.2	257.3	269.3	279.6	291.3	300.2	304.1	310.4	313.3	312.8											
	S. D.	7.4	12.7	13.6	17.2	19.9	20.1	21.1	23.3	25.4	25.9	26.1	27.9	26.9	28.6											
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10											
DCPSD0 1000	Mean	133.0	164.6	192.3	213.7	232.9	245.5	257.5	264.6	274.7	280.8	285.0	288.9*	294.8*	293.3*	295.9										
	S. D.	7.2	9.5	13.7	16.5	18.7	18.6	20.1	20.4	21.6	20.2	20.0	21.4	19.9	20.6	21.8										
	n	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	10										
Test Substance Dose (mg/kg)	Day	98	105	112	118																					
		Mean	319.1	324.1	326.1	330.4																				
DCPSD0 0	S. D.	31.1	35.8	32.8	36.0																					
	n	10	10	10	10																					
	Mean																									
DCPSD0 40	S. D.																									
	n																									
	Mean																									
DCPSD0 200	S. D.																									
	n																									
	Mean																									
DCPSD0 1000	S. D.																									
	n																									

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 3 Food Consumption - Summary

Study No. 8L661  
 Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Male													87	98	105
		8	15	22	29	37	43	50	57	64	71	78	85				
DCPSO 0	Mean	20.81	24.72	26.58	27.32	27.10	27.18	27.31	26.81	27.20	27.37	27.25	27.13	25.60	26.26	26.40	
	S. D.	0.48	0.82	1.49	1.91	2.03	2.21	2.18	2.18	2.26	2.13	2.06	1.85	1.97	2.81	2.36	
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	
DCPSO 40	Mean	21.42	25.04	26.76	26.70	26.66	26.80	26.40	26.22	27.00	26.70	26.72	26.20	25.32			
	S. D.	0.68	1.40	1.94	2.41	2.39	2.19	2.07	2.39	2.27	2.41	2.69	2.47	1.74			
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
DCPSO 200	Mean	21.32	24.78	26.72	26.80	26.64	27.04	27.12	26.78	27.28	26.72	27.08	26.60	25.12			
	S. D.	0.93	0.84	0.98	0.89	1.00	1.31	0.93	1.33	0.85	0.80	0.91	1.11	1.45			
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			
DCPSO 1000	Mean	20.76	25.47	27.06	27.23	27.01	27.30	27.45	27.26	28.05	28.17	27.97	27.51	26.25	27.02	27.70	
	S. D.	0.99	1.20	1.52	1.66	1.39	1.45	1.74	1.49	1.37	1.83	1.88	1.95	2.17	2.43	2.75	
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	
Test Substance Dose (mg/kg)		Day	112	118													
DCPSO 0	Mean	27.30	26.96														
	S. D.	2.60	2.03														
	n	5	5														
DCPSO 40	Mean																
	S. D.																
	n																
DCPSO 200	Mean																
	S. D.																
	n																
DCPSO 1000	Mean	28.90	28.10														
	S. D.	3.08	3.07														
	n	5	5														

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
Table 3 Food Consumption - Summary

Study No. 8L661  
Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	Day	Female														
		8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	88	98	105
DCPSDO 0	Mean	16.05	16.23	18.08	18.58	19.08	19.18	18.93	18.41	17.95	17.77	18.55	18.67	17.55	17.16	18.24
	S. D.	0.30	0.64	0.94	0.90	1.12	1.37	1.62	1.32	1.52	1.38	1.45	1.83	1.82	1.11	1.42
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5
DCPSDO 40	Mean	16.06	16.42	17.76	18.54	19.26	19.60	19.24	18.62	18.50	18.34	17.96	18.26	17.60		
	S. D.	1.42	0.83	1.21	1.79	1.85	1.75	2.07	1.59	1.56	1.19	1.37	1.21	0.98		
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
DCPSDO 200	Mean	16.34	16.34	17.76	18.70	19.06	18.94	18.52	18.44	18.22	17.38	17.94	17.34	16.50		
	S. D.	1.39	0.62	0.75	0.74	0.73	0.72	0.76	0.61	0.62	0.89	0.73	0.68	0.49		
	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
DCPSDO 1000	Mean	15.87	16.31	17.62	18.39	18.24	18.79	17.73	17.72	17.68	17.53	17.86	18.03	16.72	18.32	19.44
	S. D.	0.92	0.94	1.08	1.09	1.07	1.03	1.24	1.58	1.41	1.30	1.49	1.54	0.88	1.73	1.34
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5
Test Substance Dose (mg/kg)		112	118													
DCPSDO 0	Mean	18.18	17.96													
	S. D.	1.14	1.53													
	n	5	5													
DCPSDO 40	Mean															
	S. D.															
	n															
DCPSDO 200	Mean															
	S. D.															
	n															
DCPSDO 1000	Mean	19.40	19.40													
	S. D.	0.92	0.88													
	n	5	5													

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

Ninety-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DCPSO in Rats  
Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)	Male																		
	RBC $\times 10^4 / \mu\text{l}$		Hb g/dl		Ht %		MCV		MCH		MCHC		Reticulocyte Ratio %		PLT $\times 10^4 / \mu\text{l}$		PT sec		
	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	
DCPSO	Mean	885.6	903.0	16.00	15.68	44.78	44.46	50.61	49.31	18.08	17.39	35.74	35.28	20.81	17.57	98.24	101.64	15.35	16.51
	S. D.	38.7	41.3	0.51	0.51	1.74	1.26	1.73	1.66	0.51	0.61	0.89	0.56	3.83	2.24	12.03	6.78	0.44	1.55
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
DCPSO	Mean	889.6		15.62		44.23		49.76		17.57		35.31		20.28		99.85		15.10	
	S. D.	35.9		0.59		1.86		2.18		0.63		0.41		2.54		7.49		0.76	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSO	Mean	904.9		15.71		43.98		48.64*		17.37*		35.72		19.67		105.03		15.10	
	S. D.	44.7		0.59		1.52		1.30		0.37		0.56		3.42		11.47		0.50	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSO	Mean	893.0	927.7	16.33	16.02	45.81	45.54	51.33	49.11	18.28	17.27	35.65	35.18	18.47	18.83	99.64	107.47	15.53	16.43
	S. D.	28.8	40.3	0.40	0.68	1.19	1.86	1.28	1.38	0.54	0.45	0.60	0.34	3.57	2.38	8.57	8.04	1.24	1.59
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Significantly different from control

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

Ninety-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L661

Male

Test Substance Dose(mg/kg)	APTT		
		Week 13	Week 17
DCPSO 0	Mean	16.78	18.26
	S. D.	0.52	2.16
	n	10	10
DCPSO 40	Mean	16.87	
	S. D.	2.08	
	n	10	
DCPSO 200	Mean	16.13	
	S. D.	1.45	
	n	10	
DCPSO 1000	Mean	17.33	19.24
	S. D.	2.56	1.69
	n	10	10

Significantly different from control

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

Ninety-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DCPSD0 in Rats  
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)	WBC $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Male													
		Lymphocyte		Neutrophilic Segmented		Neutrophilic Band		Eosinophil		Basophil		Monocyte			
		Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17		
DCPSD0 0	Mean	103.00	99.55	89.0	82.2	4.9	10.9	1.1	0.8	1.0	0.7	0.0	0.1	4.0	5.3
	S. D.	20.94	11.12	3.5	4.0	2.8	3.3	1.4	0.8	1.2	1.1	0.0	0.3	2.0	1.8
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
DCPSD0 40	Mean	98.47		88.6		5.5		0.6		1.3		0.0		4.0	
	S. D.	28.24		5.0		2.5		0.5		1.2		0.0		2.7	
	n	10		10		10		10		10		10		10	
DCPSD0 200	Mean	98.74		85.0		8.6		0.5		1.6		0.0		4.3	
	S. D.	20.29		5.0		3.7		0.7		1.2		0.0		2.2	
	n	10		10		10		10		10		10		10	
DCPSD0 1000	Mean	103.00	100.76	88.5	85.3	7.2	8.9	1.0	0.4	1.1	1.0	0.0	0.0	2.2	4.4
	S. D.	12.39	22.80	4.8	5.1	3.4	3.2	0.9	0.5	1.3	0.7	0.0	0.0	1.0	2.5
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L661

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 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17			
DCPSO	Mean	802.6	820.8	15.06	15.18	42.05	42.95	52.40	52.37	18.76	18.51	35.82	35.35	16.73	19.38	90.99	89.50	15.43	15.30
0	S. D.	26.1	39.8	0.46	0.47	1.14	1.42	1.00	1.69	0.31	0.54	0.59	0.61	3.80	4.29	9.45	7.54	0.66	0.59
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
DCPSO	Mean	790.4		15.03		41.51		52.58		19.03		36.20		18.24		87.37		14.74	
40	S. D.	34.3		0.50		1.07		1.95		0.79		0.51		2.88		12.40		0.66	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSO	Mean	786.7		14.88		41.42		52.71		18.93		35.94		16.77		94.30		14.91	
200	S. D.	42.5		0.56		1.98		1.85		0.53		0.76		2.18		9.74		0.20	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSO	Mean	794.3	810.3	15.09	15.05	41.70	42.70	52.52	52.71	19.02	18.59	36.19	35.27	17.56	21.47	88.76	95.50	14.84	15.55
1000	S. D.	23.9	29.9	0.46	0.42	1.11	1.70	1.28	1.62	0.50	0.43	0.53	0.73	2.84	3.35	7.77	6.91	0.41	0.43
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L661

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	APTT		
		Week 13	Week 17
DCPSO 0	Mean	13.67	14.15
	S. D.	1.10	1.18
	n	10	10
DCPSO 40	Mean	13.10	
	S. D.	0.79	
	n	10	
DCPSO 200	Mean	13.90	
	S. D.	1.07	
	n	10	
DCPSO 1000	Mean	13.95	14.27
	S. D.	2.10	1.33
	n	10	10

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 4 Hematology - Summary

Study No. 8L661

		Female											
Test Substance Dose (mg/kg)	WBC $\times 10^2 / \mu\text{l}$	Lymphocyte		Neutrophilic Segmented		Neutrophilic Band		Eosinophil		Basophil		Monocyte	
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
		Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17
DCPSO	Mean	59.71	52.89	88.5	90.5	5.7	5.4	0.8	0.5	1.2	0.9	0.0	0.0
0	S. D.	14.66	12.76	4.1	2.6	2.5	1.9	1.0	0.5	1.8	0.9	0.0	1.1
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSO	Mean	51.64		88.0		4.7		0.6		1.6		0.0	5.1
40	S. D.	12.80		3.5		2.3		0.7		1.4		0.0	1.8
	n	10		10		10		10		10		10	
DCPSO	Mean	60.04		91.6		4.0		0.5		1.2		0.0	2.7
200	S. D.	9.22		4.2		2.2		0.5		1.8		0.0	1.8
	n	10		10		10		10		10		10	
DCPSO	Mean	52.17	52.67	90.6	87.9	4.1	6.2	0.8	1.0	1.1	1.2	0.1	3.3
1000	S. D.	11.41	10.48	3.5	3.6	1.9	3.2	0.8	1.5	1.4	1.1	0.3	1.6
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Significantly different from control

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

Ninety-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose(mg/kg)	Male																
	ASAT(GOT) U/l		ALAT(GPT) U/l		γGT U/l		ALP U/l		Total Bilirubin mg/dl	Urea Nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl		Glucose mg/dl		Total Cholesterol mg/dl		
	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	
DCPSDO 0	Mean	78.3	79.5	26.5	34.9	0.0	0.0	249.2	242.6	0.00	0.00	16.78	15.99	0.45	0.49	134.7	124.1
	S. D.	14.7	15.6	5.1	11.7	0.0	0.0	67.1	81.4	0.00	0.00	2.41	1.40	0.05	0.06	12.8	10.7
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
DCPSDO 40	Mean	78.1		27.2		0.0		229.7		0.02		19.00		0.47		133.3	
	S. D.	14.0		3.5		0.0		36.8		0.04		2.76		0.05		14.2	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSDO 200	Mean	79.2		31.2		0.0		224.0		0.00		18.30		0.44		136.6	
	S. D.	26.2		10.6		0.0		35.1		0.00		2.44		0.05		6.5	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSDO 1000	Mean	82.6	83.8	30.9	28.6	0.1	0.1	210.2	268.3	0.01	0.00	17.97	18.12*	0.44	0.51	129.6	128.6
	S. D.	12.8	18.0	5.3	5.8	0.3	0.3	42.6	61.2	0.03	0.00	2.28	2.65	0.05	0.03	19.5	5.5
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

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

Ninety-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DCPSO in Rats  
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L66!

Test Substance Dose (mg/kg)	Male																
	Triglyceride		Total Protein		Albumin		A/G Ratio		Calcium		Inorganic Phosphorus		Na		K		
	mg/dl	g/dl	g/dl	g/dl	mg/dl	mg/dl	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l		
	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	
DCPSO 0	Mean	64.4	63.5	7.07	7.25	3.46	3.61	0.963	0.995	9.48	9.36	6.71	6.15	144.0	143.5	4.33	4.42
	S. D.	29.3	29.0	0.32	0.27	0.08	0.13	0.077	0.063	0.35	0.25	0.35	0.21	1.3	1.4	0.27	0.15
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSO 40	Mean	53.2		7.08		3.41		0.930		9.45		6.52		143.9		4.25	
	S. D.	17.8		0.19		0.13		0.038		0.22		0.29		0.9		0.19	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSO 200	Mean	66.0		6.95		3.38		0.953		9.31		6.75		143.7		4.39	
	S. D.	32.9		0.34		0.10		0.091		0.21		0.31		1.2		0.20	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSO 1000	Mean	34.4*	43.1	7.20	7.36	3.52	3.62	0.956	0.972	9.59	9.24	6.75	6.26	143.8	143.4	4.33	4.55
	S. D.	13.6	14.4	0.28	0.24	0.14	0.11	0.029	0.069	0.26	0.21	0.37	0.26	1.2	2.1	0.17	0.14
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)	Female																
	ASAT(GOT) U/l		ALAT(GPT) U/l		γGT U/l		ALP U/l		Total Bilirubin mg/dl	Urea Nitrogen mg/dl	Creatinine mg/dl		Glucose mg/dl		Total Cholesterol mg/dl		
	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	
DCPSO 0	Mean	86.7	76.0	21.6	24.6	0.0	0.0	119.8	110.9	0.03	0.06	18.99	18.49	0.52	0.59	123.7	135.0
	S. D.	14.4	10.4	3.2	5.9	0.0	0.0	17.7	41.9	0.05	0.05	4.72	2.86	0.04	0.07	16.0	14.7
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
DCPSO 40	Mean	92.6		23.2		0.0		131.5		0.04		19.65		0.57		124.5	
	S. D.	17.8		7.9		0.0		27.5		0.05		5.95		0.11		16.2	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSO 200	Mean	87.0		23.3		0.0		123.2		0.03		18.15		0.53		130.9	
	S. D.	21.2		7.6		0.0		21.6		0.05		3.36		0.07		10.2	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSO 1000	Mean	80.7	73.3	27.7	21.9	0.0	0.0	112.5	130.0	0.00	0.04	17.68	20.36	0.54	0.54	118.8	132.7
	S. D.	20.9	12.1	6.8	4.3	0.0	0.0	27.7	38.6	0.00	0.05	4.23	1.53	0.05	0.08	11.7	15.1
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
Table 5 Blood Chemistry - Summary

Study No. 8L661

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 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17			
DCPSDO 0	Mean	31.1	28.2	7.11	7.32	3.49	3.82	0.965	1.094	9.33	9.41	6.34	5.45	144.2	143.1	4.03	3.92	102.2	101.4
	S. D.	22.4	11.5	0.42	0.29	0.22	0.12	0.040	0.034	0.25	0.40	0.65	0.77	1.6	1.1	0.21	0.34	1.3	1.2
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
DCPSDO 40	Mean	27.2		7.18		3.53		0.969		9.32		6.12		143.8		3.99		102.6	
	S. D.	9.0		0.42		0.21		0.063		0.29		0.65		1.5		0.36		1.3	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSDO 200	Mean	35.7		7.44		3.56		0.917		9.54		6.21		143.6		3.92		101.6	
	S. D.	18.0		0.50		0.26		0.048		0.28		0.40		1.3		0.30		1.3	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSDO 1000	Mean	29.9	25.7	7.43	7.18	3.53	3.72	0.908*	1.078	9.56	9.46	6.19	5.77	143.7	143.1	3.87	4.19†	102.2	102.2
	S. D.	10.7	8.3	0.36	0.33	0.13	0.15	0.041	0.042	0.19	0.34	0.75	0.55	1.6	1.0	0.34	0.18	2.3	1.3
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)	Male																												
	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 13									Week 13					Week 13				Week 13				Week 13						
DCPSO 0	n	0	0	0	0	0	0	7	3	0	0	0	2	8	0	10	0	0	0	0	3	7	0	0	0	10	0	0	0
DCPSO 40	n	0	0	0	0	0	0	1	6	3	0	1	4	5	0	10	0	0	0	0	4	6	0	0	0	10	0	0	0
DCPSO 200	n	0	0	0	0	0	0	2	7	1	0	1	4	5	0	10	0	0	0	0	4	6	0	0	0	10	0	0	0
DCPSO 1000	n	0	0	0	0	0	0	1	9	0	0	0	3	7	0	10	0	0	0	0	3	7	0	0	0	10	0	0	0

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSD0 in Rats  
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L661

Male

Test Substance Dose (mg/kg)	Urobilinogen	EU/dl	0.1	1.0	2.0	4.0	>=8
DCPSD0 0	n		5	5	0	0	0
DCPSD0 40	n		6	4	0	0	0
DCPSD0 200	n		8	2	0	0	0
DCPSD0 1000	n		7	3	0	0	0

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. BL661

Test Substance Dose (mg/kg)	Female																														
	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 13										Week 13										Week 13										
DCPSDO 0	n	0	0	0	0	0	0	8	2	4	3	3	0	0	10	0	0	0	0	4	6	0	0	0	10	0	0	0	0	0	
DCPSDO 40	n	0	0	1	0	2	0	1	3	3	2	5	3	0	0	10	0	0	0	0	5	4	1	0	0	10	0	0	0	9	0
DCPSDO 200	n	0	0	0	0	0	1	2	4	3	4	2	3	0	1	10	0	0	0	0	3	7	0	0	0	10	0	0	0	10	0
DCPSDO 1000	n	0	0	1	0	0	2	2	4	1	4	3	3	0	0	10	0	0	0	0	2	7	1	0	0	10	0	0	0	10	0

Significantly different from control

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

Significantly dose-dependent

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSD0 in Rats  
 Table 6 Urinalysis - Summary

Study No. 8L661

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Urobilinogen	EU/dl	0.1	1.0	2.0	4.0	$\geq 8$
							Week 13
DCPSD0 0	n	5	5	0	0	0	
DCPSD0 40	n	5	5	0	0	0	
DCPSD0 200	n	3	7	0	0	0	
DCPSD0 1000	n	6	4	0	0	0	

Significantly different from control : \*, P<0.05; \*\*, P<0.01.  
 Significantly dose-dependent : #, P<0.05; ##, P<0.01.

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 7 Ophthalmoscopy - Summary (Week -1)

Study No. 8L661

Structure Findings	Sex	Male			
	Test Substance	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000
	Number of Animals	20	10	10	20
	Number of Animals Examined	<20>	<10>	<10>	<20>
Anterior portion		N	N	N	N
Optic media					
Persistent hyaloid artery		20	10	10	20
Ocular fundus					
Tortuositas vasorum		6	5	3	4
Looped artery		1	0	0	1
N. Finding absent					

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 7 Ophthalmoscopy - Summary (Week -1)

Study No. 8L661

Structure Findings	Sex	Female			
	Test Substance	DCPSO	DCPSO	DCPSO	DCPSO
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000
	Number of Animals	20	10	10	20
	Number of Animals Examined	<20>	<10>	<10>	<20>
Anterior portion					
Congestion of sclera		1	0	0	1
Optic media					
Persistent hyaloid artery		20	10	10	20
Ocular fundus					
Tortuosity vasorum		2	1	2	4
Looped artery		1	0	0	1

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 8 Ophthalmoscopy - Summary (Week 13)

Study No. 8L661

Structure Findings	Sex	Male			
		DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO
	Test Substance	0	40	200	1000
	Dose (mg/kg)				
	Number of Animals	20	10	10	20
	Number of Animals Examined	<20>	<0>	<0>	<20>
Anterior portion		N		N	
Optic media					
Persistent hyaloid artery		20		20	
Ocular fundus					
Tortuositas vasorum		2		4	
Looped artery		1		1	

N. Finding absent

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 8 Ophthalmoscopy - Summary (Week 13)

Study No. 8L661

Structure Findings	Sex	Female			
	Test Substance	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000
	Number of Animals	20	10	10	20
	Number of Animals Examined	<20>	<0>	<0>	<20>
Anterior portion					
Anemia of iris		0		1	
Rough cornea		1		0	
Optic media					
Persistent hyaloid artery		20		20	
Ocular fundus					
Tortuositas vasorum		5		4	
Looped artery		1		1	
Anemia of retina		0		1	

Ninety-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
Table 9      Organ Weight - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)		Male																	
		Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen	
		g	Week 13	g	Week 13	mg	Week 13	mg	Week 13	mg	Week 13	g	Week 13	mg	Week 13	g	Week 13	g	Week 13
DCPSDO	Mean	565.2	585.4	2.185	2.240	15.52	15.85	35.74	32.52	321.3	261.6	1.669	1.730	1.624	1.620	14.265	14.577	0.868	0.901
	S. D.	48.5	60.4	0.068	0.042	0.88	1.46	6.73	5.30	72.5	46.6	0.094	0.070	0.170	0.150	2.133	2.062	0.115	0.089
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSDO	Mean	540.8		2.170		17.04*		36.41		338.7		1.660		1.520		13.778		0.846	
	S. D.	48.7		0.094		1.63		4.07		36.6		0.164		0.176		1.650		0.108	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSDO	Mean	539.6		2.167		16.83		37.74		340.6		1.674		1.671		14.619		0.821	
	S. D.	34.2		0.119		0.95		5.29		62.1		0.082		0.197		1.050		0.101	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSDO	Mean	524.3	566.7	2.137	2.212	15.92	15.65	39.90	36.24	311.9	263.8	1.673	1.745	1.661	1.696	15.445	14.678	0.880	0.879
	S. D.	22.3	60.7	0.091	0.099	1.72	1.58	8.26	8.79	51.1	75.1	0.113	0.179	0.136	0.277	1.366	2.055	0.082	0.143
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Significantly different from control

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

Ninety-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 9      Organ Weight - Summary

Study No. 8L661

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides	
		g		mg		g		g	
		Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17
DCPSDO	Mean	3.391	3.404	58.88	59.87	3.554	3.699	1.402	1.544
	S. D.	0.363	0.272	4.75	8.29	0.317	0.305	0.103	0.112
	n	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSDO	Mean	3.248		56.43		3.455		1.429	
	S. D.	0.281		8.75		0.236		0.105	
	n	10		10		10		10	
DCPSDO	Mean	3.363		59.24		3.361		1.460	
	S. D.	0.319		9.39		0.322		0.132	
	n	10		10		10		10	
DCPSDO	Mean	3.553	3.589	60.67	58.81	3.569	3.553	1.495	1.537
	S. D.	0.160	0.489	6.47	6.15	0.176	0.440	0.131	0.191
	n	10	10	10	10	10	10	10	10

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSD0 in Rats  
 Table 9 Organ Weight - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)		Female																	
		Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen	
		g	Week 13	g	Week 13	mg	Week 13	mg	Week 13	mg	Week 13	mg	Week 13	g	Week 13	g	Week 13	g	Week 13
DCPSD0	Mean	306.7	314.3	2.031	2.017	21.83	18.73	27.15	27.52	273.3	246.3	1.242	1.203	0.944	1.003	7.226	7.339	0.579	0.556
	S. D.	27.1	33.7	0.068	0.078	4.21	2.80	5.71	4.95	53.6	65.2	0.122	0.118	0.071	0.117	0.910	0.821	0.049	0.081
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSD0	Mean	305.9		1.995		19.67		25.52		279.8		1.210		0.920		7.113		0.531	
	S. D.	30.3		0.095		2.48		4.30		54.2		0.090		0.121		0.747		0.084	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSD0	Mean	300.4		1.994		21.01		26.28		314.8		1.233		0.965		7.723		0.538	
	S. D.	26.9		0.065		5.37		5.14		83.4		0.073		0.123		0.802		0.081	
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSD0	Mean	281.9	309.8	1.970	2.023	19.63	20.55	26.51	27.42	281.0	270.7	1.203	1.245	0.932	1.028	8.930**	7.951	0.532	0.580
	S. D.	20.1	28.8	0.084	0.065	2.52	4.34	4.38	4.12	72.4	50.9	0.075	0.082	0.064	0.064	0.680	0.793	0.069	0.075
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
Table 9      Organ Weight - Summary

Study No. 8L661

Female

Test Substance Dose (mg/kg)	Kidneys		Adrenals		Ovaries		Uterus	
	g		mg		mg		g	
	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17
DCPSDO 0	Mean	1.839	1.844	67.95	66.99	90.59	94.54	0.562
	S. D.	0.168	0.186	5.45	8.79	14.56	15.03	0.126
	n	10	10	10	10	10	10	0.313
DCPSDO 40	Mean	1.772		66.58		84.51		0.632
	S. D.	0.167		12.40		20.38		0.215
	n	10		10		10		10
DCPSDO 200	Mean	1.865		67.06		79.76		0.619
	S. D.	0.247		8.23		10.58		0.145
	n	10		10		10		10
DCPSDO 1000	Mean	1.841	1.999	73.58	70.37	93.23	99.90	0.758
	S. D.	0.127	0.243	12.12	7.87	17.29	15.05	0.335
	n	10	10	10	10	10	10	0.414

Significantly different from control

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

Ninety-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
Table 10 Relative Organ Weight - Summary

Study No. BL661

Male																				
Test Substance Dose (mg/kg)	Final Body Weight <sup>1</sup>		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen			
	g	%	Week 13	Week 17	x10 <sup>-3</sup> %	Week 13	Week 17	x10 <sup>-3</sup> %	Week 13	Week 17	x10 <sup>-3</sup> %	Week 13	Week 17	%	Week 13	Week 17	%	Week 13	Week 17	%
	n		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSDO	Mean	565.2	585.4	0.388	0.386	2.77	2.74	6.33	5.56	56.81	44.77	0.298	0.297	0.289	0.278	2.513	2.483	0.153	0.157	
0	S. D.	48.5	60.4	0.031	0.038	0.29	0.37	1.08	0.87	11.58	7.62	0.029	0.026	0.021	0.034	0.174	0.128	0.022	0.021	
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
DCPSDO	Mean	540.8		0.403		3.17*		6.74		62.98		0.306		0.281		2.548		0.158		
40	S. D.	48.7		0.029		0.37		0.57		7.93		0.016		0.017		0.180		0.015		
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10		
DCPSDO	Mean	539.6		0.404		3.12*		7.02		63.61		0.312		0.310		2.711*		0.153		
200	S. D.	34.2		0.038		0.18		1.02		13.56		0.020		0.041		0.139		0.019		
	n	10		10		10		10		10		10		10		10		10		
DCPSDO	Mean	524.3	566.7	0.407	0.394	3.05	2.78	7.61	6.35	59.48	46.47	0.320	0.310	0.317	0.299	2.943**	2.584	0.169	0.157	
1000	S. D.	22.3	60.7	0.022	0.032	0.33	0.27	1.53	1.19	9.33	12.40	0.020	0.015	0.024	0.031	0.192	0.106	0.014	0.025	
	n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		

Significantly different from control

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

Ninety-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of DCPSD0 in Rats  
 Table 10 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L661

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Kidneys		Adrenals		Testes		Epididymides	
		% x10 <sup>-3</sup>		%		%		%	
		Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17
DCPSD0 0	Mean	0.601	0.584	10.46	10.25	0.633	0.637	0.248	0.267
	S. D.	0.053	0.057	0.92	1.15	0.075	0.072	0.024	0.037
	n	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSD0 40	Mean	0.603		10.43		0.642		0.264	
	S. D.	0.032		1.30		0.045		0.025	
	n	10		10		10		10	
DCPSD0 200	Mean	0.625		11.01		0.625		0.272	
	S. D.	0.060		1.83		0.074		0.025	
	n	10		10		10		10	
DCPSD0 1000	Mean	0.678**	0.632	11.60	10.44	0.681	0.628	0.285**	0.271
	S. D.	0.047	0.047	1.32	1.10	0.045	0.055	0.027	0.023
	n	10	10	10	10	10	10	10	10

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
Table 10 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L661

Test Substance Dose (mg/kg)		Female																		
		Final Body Weight		Brain		Pituitary		Thyroids		Thymus		Lungs		Heart		Liver		Spleen		
		g	%	x10 <sup>-3</sup>	%															
		Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	Week 13	Week 17	
DCPSDO	0	Mean	306.7	314.3	0.667	0.647	7.14	5.99	8.91	8.74	89.78	78.14	0.407	0.385	0.309	0.321	2.362	2.339	0.191	0.177
		S. D.	27.1	33.7	0.044	0.057	1.43	0.88	2.08	1.12	19.43	17.83	0.035	0.020	0.017	0.036	0.273	0.156	0.023	0.026
		n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSDO	40	Mean	305.9		0.656		6.44		8.37		91.14		0.398		0.299		2.325		0.174	
		S. D.	30.3		0.041		0.73		1.45		13.29		0.032		0.026		0.092		0.025	
		n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSDO	200	Mean	300.4		0.668		6.97		8.73		104.57		0.413		0.320		2.573		0.179	
		S. D.	26.9		0.058		1.42		1.40		25.69		0.031		0.029		0.166		0.026	
		n	10		10		10		10		10		10		10		10		10	
DCPSDO	1000	Mean	281.9	309.8	0.701	0.655	7.02	6.64	9.49	8.90	99.59	87.69	0.430	0.404	0.331	0.332	3.171**	2.568**	0.189	0.185
		S. D.	20.1	28.8	0.048	0.051	1.19	1.33	1.92	1.50	24.53	16.53	0.031	0.025	0.020	0.025	0.194	0.124	0.016	0.014
		n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 10 Relative Organ Weight - Summary

Study No. 8L661

Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Kidneys		Adrenals		Ovaries		Uterus	
		% Week 13 Week 17		x10 <sup>-3</sup> % Week 13 Week 17		x10 <sup>-3</sup> % Week 13 Week 17		% Week 13 Week 17	
		Mean	S. D.	Mean	S. D.	Mean	S. D.	Mean	S. D.
DCPSDO	0	0.604	0.588	22.27	21.48	29.79	30.30	0.183	0.232
	n	10	10	10	10	10	10	10	10
DCPSDO	40	0.580		21.84		27.48		0.209	
	S. D.	0.034		3.92		5.40		0.079	
	n	10		10		10		10	
DCPSDO	200	0.622		22.49		26.90		0.205	
	S. D.	0.052		3.39		5.05		0.040	
	n	10		10		10		10	
DCPSDO	1000	0.654	0.643*	26.18	22.78	33.08	32.29	0.268	0.244
	S. D.	0.057	0.037	4.50	2.33	5.79	4.37	0.116	0.151
	n	10	10	10	10	10	10	10	10

Significantly different from control

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

## Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats

Study No. 8L661

Table 11 Necropsy Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Week 13)

Organ Findings	Sex	Male			
	Test Substance	DCPSL	DCPSD0	DCPSD0	DCPSD0
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000
	Number of Animals	10	10	10	10
	Number of Animals Examined	<10>	<10>	<10>	<10>
Lung					
Brown patch		0	0	0	2
White patch		0	1	1	1
Stomach					
White patch, serosa		0	0	1	1
Pituitary					
Cyst		0	1	0	0
Skin					
Loss of hair		1	0	0	0

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table II Necropsy Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Female			
	Test Substance	DCPSDO 0	DCPSDO 40	DCPSDO 200	DCPSDO 1000
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000
	Number of Animals	10	10	10	10
	Number of Animals Examined	<10>	<10>	<10>	<10>
Lung					
White patch		1	0	0	1
Liver					
Dark brownish		0	0	0	1
Enlargement		0	0	0	9
Yellowish		0	1	0	0
Yellow patch		1	2	4	0
Ovary					
Cyst		0	0	0	1
Uterus					
Distention		1	1	0	4
Pituitary					
Enlargement		0	0	1	0
Skin					
Loss of hair		0	0	0	1
Subcutis					
Cyst		0	1	0	0

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 12      Necropsy Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 17)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Male	
	Test Substance	DCPSDO	DCPSDO
	Dose (mg/kg)	0	1000
	Number of Animals	10	10
	Number of Animals Examined	<10>	<10>
Lung			
Brown patch		1	0
White patch		1	0
Liver			
Yellow patch		0	1
Kidney			
Scar		0	1

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 12      Necropsy Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 17)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Female	
	Test Substance	DCPSE	DCPSO
	Dose (mg/kg)	0	1000
	Number of Animals	10	10
Number of Animals Examined		<10>	<10>
Lung			
White patch	2	4	
Stomach			
Red patch, glandular stomach	0	1	
White patch, serosa	0	1	
Liver			
Yellow patch	0	3	
Ovary			
Cyst	1	0	
Uterus			
Distention	3	3	
Pituitary			
Enlargement	0	1	

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 13      Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Test Substance	Male			
			DCPSO Dose (mg/kg)	DCPSO Number of Animals	DCPSO 0	DCPSO 40
Heart		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>	
Myocardial degeneration/fibrosis, focal	1	6			7	
	2	2			0	
	3	0			0	
Aorta		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>	
Mandibular lymph node		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>	
Mesenteric lymph node		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>	
Inflammatory cell infiltration, macrophage	1	0			1	
	2	0			0	
	3	0			0	
Thymus		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>	
Spleen		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>	
Hemosiderin deposition	1	9			10	
	2	1			0	
	3	0			0	
Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic	1	1			1	
	2	0			0	
	3	0			0	
Bone marrow (femur)		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>	
Bone marrow (sternum)		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>	
Trachea		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>	
Lung		<10>	<10>	<10>	<10>	
Accumulation, foam cell	1	4	3	3	3	
	2	1	1	3	5	
	3	0	0	0	0	

<>, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 13 Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Test Substance	Male			
			DCPSDO Dose (mg/kg)	DCPSDO Number of Animals	DCPSDO 0	DCPSDO 40
Lung				<10>	<10>	<10>
Fibrosis, focal			1	0	1	0
			2	0	0	0
			3	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal			1	0	0	0
			2	0	0	0
			3	0	0	0
Osseous metaplasia			1	0	0	3
			2	0	0	0
			3	0	0	0
Esophagus				<10>	< 0>	< 0>
Stomach					<10>	<10>
Epidermal cyst-like lesion			1	0	1	1
			2	0	0	0
			3	0	0	0
Duodenum					<10>	<10>
Jejunum					<10>	<10>
Ileum					<10>	<10>
Cecum					<10>	<10>
Inflammatory cell infiltration, diffuse			1	0	0	1
			2	0	0	0
			3	0	0	0
Colon					<10>	<10>
Rectum					<10>	<10>
Submandibular gland					<10>	<10>

<>, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Test Substance	Male			
			DCPSDO	DCPSDO 40	DCPSDO 200	DCPSDO 1000
		Dose (mg/kg)	10	10	10	10
		Number of Animals				
Sublingual gland			<10>	< 0>	< 0>	<10>
Liver			<10>	<10>	<10>	<10>
Fatty change, hepatocyte, periportal		1	5	3	6	5
		2	1	1	0	1
		3	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular		1	0	0	0	5**
		2	0	0	0	3
		3	0	0	0	0
Microgranuloma		1	8	8	7	5
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Pancreas			<10>	< 0>	< 0>	<10>
Atrophy, acinus, focal		1	1			1
		2	0			0
		3	0			0
Atrophy, acinus, lobular		1	1			0
		2	0			0
		3	0			0
Inflammatory cell infiltration, focal		1	4			1
		2	1			0
		3	0			0
Kidney			<10>	<10>	<10>	<10>
Basophilic tubule, proximal		1	6	5	7	5
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0
Cast, hyaline		1	0	1	0	1
		2	0	0	0	0
		3	0	0	0	0

< , Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Test Substance	Male			
			DCPSDO 0	DCPSDO 40	DCPSDO 200	DCPSDO 1000
		Number of Animals	10	10	10	10
Kidney Cyst			<10>	<10>	<10>	<10>
	1	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal			1 5	7	6	3*
	2	1	0	0	0	6
	3	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal			1 2	0	1	1
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Urinary bladder			<10>	< 0>	< 0>	<10>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal			1 2	0	0	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Testis			<10>	< 0>	< 0>	<10>
Epididymis			<10>	< 0>	< 0>	<10>
Inflammatory cell infiltration, focal			1 5	0	6	0
	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Seminal vesicle			<10>	< 0>	< 0>	<10>
Prostate			<10>	< 0>	< 0>	<10>
Inflammatory cell infiltration, focal			1 6	0	5	0
	2	1	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0
Mammary gland			<10>	< 0>	< 0>	<10>

<0>, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 13 Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Male			
	Test Substance	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000
	Number of Animals	10	10	10	10
Pituitary	<10>	< 1>	< 0>	<10>	
Cyst. anterior lobe	1 0	1		1	
	2 0	0		0	
	3 0	0		0	
Thyroid	<10>	<10>	<10>	<10>	
Ectopic thymic tissue	1 0	0	0	1	
	2 0	0	0	0	
	3 0	0	0	0	
Hypertrophy, follicular cell, diffuse	1 0	0	0	3	
	2 0	0	0	0	
	3 0	0	0	0	
Ultimobranchial remnant	1 5	5	4	5	
	2 0	0	0	0	
	3 0	0	0	0	
Parathyroid	<10>	< 0>	< 0>	<10>	
Adrenal	<10>	< 0>	< 0>	<10>	
Hyperplasia, cortical cell, focal, vacuolated	1 0			1	
	2 0			0	
	3 0			0	
Increase in lipid droplet, fascicular zone	1 1			1	
	2 0			0	
	3 0			0	
Brain	<10>	< 0>	< 0>	<10>	
Spinal cord	<10>	< 0>	< 0>	<10>	
Sciatic nerve	<10>	< 0>	< 0>	<10>	

<0>. Number of animals examined

1. Slight; 2. Moderate; 3. Severe

Significantly different from control

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

## Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats

Study No. 8L661

Table 13 Histological Findings - Summary

Scheduled Sacrifice (Week 13)

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Male			
		DCPSDO 0 10	DCPSDO 40 10	DCPSDO 200 10	DCPSDO 1000 10
		<10>			
		< 0 >			
Skin					
Atrophy, hair follicle		1 1	< 0 >	< 0 >	<10> 0
		2 0			0
		3 0			0
Muscle (femoral)		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Bone (femur)		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Bone (sternum)		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Eyeball		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Harderian gland		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Inflammatory cell infiltration, focal		1 3			4
		2 0			0
		3 0			0
Extraorbital lacrimal gland		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Atrophy, acinus, focal		1 1			0
		2 0			0
		3 0			0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal		1 2			4
		2 0			0
		3 0			0

◇ : Number of animals examined

1 : Slight; 2 : Moderate; 3 : Severe

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 13      Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Female			
	Test Substance	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000
	Number of Animals	10	10	10	10
Heart		<10>	< 0>	< 0>	<10>
Myocardial degeneration/fibrosis, focal	1	3			0
	2	0			0
	3	0			0
Aorta		<10>	< 0>	< 0>	<10>
Mandibular lymph node		<10>	< 0>	< 0>	<10>
Mesenteric lymph node		<10>	< 0>	< 0>	<10>
Thymus		<10>	< 0>	< 0>	<10>
Hyperplasia, thymic epithelium	1	1			0
	2	0			0
	3	0			0
Spleen		<10>	< 0>	< 0>	<10>
Hemosiderin deposition	1	7			5
	2	3			5
	3	0			0
Bone marrow (femur)		<10>	< 0>	< 0>	<10>
Bone marrow (sternum)		<10>	< 0>	< 0>	<10>
Trachea		<10>	< 0>	< 0>	<10>
Lung		<10>	<10>	<10>	<10>
Accumulation, foam cell	1	1	4	5	4
	2	3	0	0	4
	3	0	0	0	0
Osseous metaplasia	1	1	1	2	0
	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0

<0> . Number of animals examined

1 . Slight; 2 . Moderate; 3 . Severe

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Female			
		DCPSO 0 10	DCPSO 40 10	DCPSO 200 10	DCPSO 1000 10
		<10>			
		< 0 >			
Esophagus		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1 1	1	0	0	0
	2 0	0	0	0	0
	3 0	0	0	0	0
Stomach		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Dilatation, gastric gland	1 0	0	0	1	1
	2 0	0	0	0	0
	3 0	0	0	0	0
Duodenum		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Jejunum		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Ileum		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Cecum		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Colon		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Rectum		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Submandibular gland		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Sublingual gland		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Liver		<10>	<10>	<10>	<10>
Fatty change, hepatocyte, focal	1 1	1	2	4	0
	2 0	0	0	0	0
	3 0	0	0	0	0
Fatty change, hepatocyte, periportal	1 2	2	3	7	
	2 1	0	1	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.

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 13 Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Test Substance	Female			
			DCPSO 0	DCPSO 40	DCPSO 200	DCPSO 1000
			10	10	10	10
Liver			<10>	<10>	<10>	<10>
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular			1 0	0	2	5**
			2 0	0	0	5
			3 0	0	0	0
Microgranuloma			1 8	7	8	4
			2 0	0	0	0
			3 0	0	0	0
Peliosis hepatis			1 0	1	0	0
			2 0	0	0	0
			3 0	0	0	0
Pancreas			<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Atrophy, acinus, focal			1 4			1
			2 0			0
			3 0			0
Basophilic change, focal			1 1			0
			2 0			0
			3 0			0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal			1 1			0
			2 0			0
			3 0			0
Kidney			<10>	<10>	<10>	<10>
Basophilic tubule, proximal			1 0	1	1	0
			2 0	0	0	0
			3 0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal			1 2	3	6	1
			2 0	0	0	0
			3 0	0	0	0
Urinary bladder			<10>	< 0 >	< 0 >	<10>

< , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Female			
		DCPSDO 0	DCPSDO 40	DCPSDO 200	DCPSDO 1000
		10	10	10	10
		<10>	<0>	<0>	<10>
Ovary Cyst		1 0			1
		2 0			0
		3 0			0
Uterus Dilatation, lumen		<10>	<1>	<0>	<10>
		1 2	1		4
		2 0	0		0
		3 0	0		0
Inflammatory cell infiltration, focal		1 1	0		0
		2 0	0		0
		3 0	0		0
Vagina		<10>	<0>	<0>	<10>
Mammary gland		<10>	<0>	<0>	<10>
Pituitary		<10>	<0>	<1>	<10>
Thyroid Hypertrophy, follicular cell, diffuse		<10>	<10>	<10>	<10>
		1 0	0	0	7**
		2 0	0	0	0
		3 0	0	0	0
Ultimobranchial remnant		1 5	4	8	3
		2 0	0	0	0
		3 0	0	0	0
Parathyroid		<10>	<0>	<0>	<10>
Adrenal Inflammatory cell infiltration, focal		<10>	<0>	<0>	<10>
		1 1			0
		2 0			0
		3 0			0

<0>. Number of animals examined

1. Slight; 2. Moderate; 3. Severe

Significantly different from control

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 13 Histological Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Female			
		DCPSDO 0 10	DCPSDO 40 10	DCPSDO 200 10	DCPSDO 1000 10
		<10>			
		< 0 >			
Brain		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Spinal cord		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Sciatic nerve		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Skin		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Dilatation, hair follicle	1 2 3	0 0 0			1 0 0
Inflammatory cell infiltration, focal	1 2 3	3 0 0			1 0 0
Subcutis		< 0 >	< 1 >	< 0 >	< 0 >
Granulomatous inflammation	1 2 3		1 0 0		
Muscle (femoral)		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Bone (femur)		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Bone (sternum)		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Eyeball		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Harderian gland		<10>	< 0 >	< 0 >	<10>
Inflammatory cell infiltration, focal	1 2 3	1 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.

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 13      Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 13)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Female			
	Test Substance	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO	DCPSDO
	Dose (mg/kg)	0	40	200	1000
	Number of Animals	10	10	10	10
Extraorbital lacrimal gland	<10>	< 0 >	< 0 >	<10>	
Atrophy, acinus, focal	1 2 3	0 0 0		1 0 0	
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, focal	1 2 3	1 0 0		1 0 0	

<> . Number of animals examined

1 . Slight; 2 . Moderate; 3 . Severe

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

## Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats

Table 14 Histological Findings - Summary

Study No. 8L661

Scheduled Sacrifice (Week 17)

Organ Findings	Sex Test Substance Dose (mg/kg) Number of Animals	Male	
		DCPSDO	DCPSDO
		0	1000
		10	10
Lung		<10>	<10>
Accumulation, foam cell	1	3	3
	2	3	6
	3	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	1	0
	2	0	0
	3	0	0
Osseous metaplasia	1	1	0
	2	0	0
	3	0	0
Liver		<10>	<10>
Fatty change, hepatocyte, focal	1	0	1
	2	0	0
	3	0	0
Fatty change, hepatocyte, periportal	1	5	4
	2	1	0
	3	0	0
Microgranuloma	1	9	10
	2	0	0
	3	0	0
Kidney		<10>	<10>
Basophilic tubule, proximal	1	7	10
	2	0	0
	3	0	0
Cyst	1	1	1
	2	0	0
	3	0	0

&lt;&gt; . Number of animals examined

1 . Slight; 2 . Moderate; 3 . Severe

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 14      Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 17)

Study No. SI.661

Organ Findings	Sex	Test Substance	Male	
			DCPSDO	DCPSDO
	Dose (mg/kg)		0	1000
	Number of Animals		10	10
Kidney			<10>	<10>
Dilatation, tubule, distal			1 2 3	0 0 0
Fibrosis, focal			1 2 3	0 0 0
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal			1 2 3	7 0 0
Inflammatory cell infiltration, focal			1 2 3	1 0 0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal			1 2 3	0 0 0
Thyroid			<10>	<10>
Hypertrophy, follicular cell, diffuse			1 2 3	0 0 0
Ultimobranchial remnant			1 2 3	1 0 0

< . Number of animals examined

1 . Slight; 2 . Moderate; 3 . Severe

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSDO in Rats  
 Table 14      Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 17)

Study No. 8L661

Organ Findings	Sex	Female	
	Test Substance	DCPSDO	DCPSDO
	Dose (mg/kg)	0	1000
	Number of Animals	10	10
Lung		<10>	<10>
Accumulation, foam cell	1	4	4
	2	1	3
	3	0	0
Osseous metaplasia	1	0	1
	2	0	0
	3	0	0
Stomach		< 0>	< 2>
Epidermal cyst-like lesion	1		1
	2		0
	3		0
Liver		<10>	<10>
Fatty change, hepatocyte, focal	1	0	3
	2	0	0
	3	0	0
Fatty change, hepatocyte, periportal	1	3	4
	2	0	0
	3	0	0
Microgranuloma	1	8	9
	2	0	0
	3	0	0
Necrosis, focal	1	1	0
	2	0	0
	3	0	0

<>, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

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

Ninety-Day Repeated Dose Oral Toxicity Study of DCPSO in Rats  
 Table 14 Histological Findings - Summary      Scheduled Sacrifice (Week 17)

Organ Findings	Sex	DCPSO Dose (mg/kg) Number of Animals	Female	
	Test Substance		DCPSO	DCPSO
			0	1000
Kidney		<10>	<10>	
Basophilic tubule, proximal		1 2 3	1 0 0	4 0 0
Cyst		1 2 3	0 0 0	1 0 0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, interstitium, focal		1 2 3	4 0 0	3 0 0
Ovary		< 1>	< 0>	
Cyst		1 2 3	1 0 0	
Uterus		< 3>	< 3>	
Dilatation, lumen		1 2 3	3 0 0	3 0 0
Pituitary		< 0>	< 1>	
Thyroid		<10>	<10>	
Ultimobranchial remnant		1 2 3	3 0 0	3 0 0

< , Number of animals examined

1 , Slight; 2 , Moderate; 3 , Severe

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