トリ-p-クメニルフォスフェート（CAS No.26967760）のラットにおける
２８日間経口投与および１４日間回復による反復投与毒性試験

最　終　報　告　書

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所

ＮＢＲ－１

目　　次

頁

要　約 …… 1

緒　言 …… 3

試験材料および試験方法

1．被験物質および媒体 …… 3

2．投与検体および濃度確認 …… 3

3．試験動物および飼育方法 …… 4

4．投与経路、投与方法および群構成 …… 5

5．観察および検査項目 …… 6

6．統計学的方法 …… 8

試験成績

1．一般状態 …… 9

2．体　重 …… 10

3．摂餌量 …… 10

4．摂水量 …… 10

5．尿検査 …… 10

6．血液学的検査 …… 11

7．血液化学的検査 …… 11

8．剖検所見 …… 11

9．器官重量 …… 12

10．病理組織学的検査 …… 12

考　察 …… 12

資　料 …… 14

Table (1～28) …… 18

Fig.(1～6) …… 52

Tableの目次

頁

Table 1-1 General sign of male rats during administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 18
Table 1-2 General sign of male rats during withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 19
Table 2-1 General sign of female rats during administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 20
Table 2-2 General sign of female rats during withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 21
Table 3 Body weight of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 22
Table 4 Body weight of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 23
Table 5 Food consumption of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 24
Table 6 Food consumption of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 25
Table 7 Water consumption of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 26
Table 8 Water consumption of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 27

Table 9-1 Urinalysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 28
Table 9-2 Urinalysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 29
Table 10-1 Urinalysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 30
Table 10-2 Urinalysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 31
Table 11-1 Urinalysis of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 32
Table 11-2 Urinalysis of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 33
Table 12-1 Urinalysis of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 34
Table 12-2 Urinalysis of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 35
Table 13 Hematological findings of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 36
Table 14 Hematological findings of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 37
Table 15 Hematological findings of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 38
Table 16 Hematological findings of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 39
Table 17 Blood chemical analysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 40

Table 18 Blood chemical analysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphospate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 41
Table 19 Blood chemical analysis of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 42
Table 20 Blood chemical analysis of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ···· 43
Table 21 Necropsy finding of male and female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 44
Table 22 Necropsy finding of male and female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 45
Table 23 Organ weight of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 46
Table 24 Organ weight of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 47
Table 25 Organ weight of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 48
Table 26 Organ weight of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 49
Table 27 Histopathological finding of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 50
Table 28 Histopathological finding of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 51

Fig. の目次

頁

Fig. 1 Body weight of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 52

Fig. 2 Body weight of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 53

Fig. 3 Food consumption of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 54

Fig. 4 Food consumption of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 55

Fig. 5 Water consumption of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 56

Fig. 6 Water consumption of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days ····· 57

要　　約

トリ-p-クメニルフォスフェート（CAS No.26967760）を雌雄ラットに1日1回、28日間連続して経口投与し、その毒性について検討した。また、一部の動物については14日間の回復期間を設けた。投与量は8、40、200および1000mg/kgとし、対照として媒体のコーンオイル投与群を設けた。

1．一般状態：40mg/kg以上の群の雄および200mg/kg以上の群の雌では、投与期間の中期以降に少数例～過半数例で投与後に一過性の流涎がみられた。

2．体重：投与期間中は、各投与群の雌雄とも対照群との間に有意差は認められなかった。

3．摂餌量：1000mg/kg群の雄および200mg/kg以上の群の雌では、投与1、2週には有意な低値が認められた。

4．摂水量：1000mg/kg群の雌では、投与4週と回復1週に有意な高値を示した。

5．尿検査：1000mg/kg群の雌では、投与期間終了前には尿量が有意な高値、尿比重が有意な低値を示した。当変動は、回復期間終了前には消失した。

6．血液学的検査：200mg/kg以上の群の雌雄ではヘモグロビン量が、200mg/kg以上の群の雌と1000mg/kg群の雄ではヘマトクリット値が、200mg/kg群の雌では赤血球数が、1000mg/kg群の雌では平均赤血球容積が、いずれも有意な低値を示した。これらの変動は、回復期間終了時には消失した。

7．血液化学的検査：1000mg/kg群の雌では総コレステロール量が有意な高値を示した。この変動は、回復期間終了時には消失した。

8．剖検所見：被験物質の投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

9．器官重量：1000mg/kg群の雌で、肝臓絶対重量および相対重量が有意な高値を示した。また、200mg/kg以上の雄と200mg/kg群の雌で肝臓相対重量が、1000mg/kg群の雌で腎臓相対重量が有意な高値を示した。これらの変動は、回復期間終了時には消失した。

10．病理組織学的検査：被験物質の投与に起因すると思われる組織変化はみられなかった。

以上の如く、トリ-p-クメニルフォスフェートの28日間経口投与により、一般状態の異常（流涎）が40mg/kg以上の雄と200mg/kg以上の雌で、摂餌量の低値が200mg/kg以上の雌と1000mg/kgの雄で、摂水量の高値が1000mg/kgの雌でみられた。また、血液学的検査（貧血傾向）および器官重量（肝臓）への影響が200mg/kg以上の雌雄で、尿量の高値と尿比重の低値が1000mg/kgの雌で、血液化学的検査（総コレステロール）への影響が1000mg/kgの雌で認められた。なお、これらの変動は14日間の回復期間により消失する可逆性変化であった。変化であった。

したがって、当試験条件下におけるトリ-p-クメニルフォスフェートの毒性学的無影響量は、雄では8mg/kg、雌では40mg/kgと推定された。

緒　　言

トリ-p-クメニルフォスフェートが経口的に継続して人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、化審法の毒性試験法ガイドラインに従ってトリ-p-クメニルフォスフェートを雌雄ラットに１日１回、28日間連続して経口投与し、その後一部の動物について14日間の回復期間を設けた反復投与毒性試験を実施した。

試験材料および試験方法

１．被験物質および媒体

被験物質であるトリ-p-クメニルフォスフェート（CAS No.26967760）は、分子量452、融点27～28℃、沸点255℃/1mmHgで水にきわめて溶けにくい黄色の液体である。当試験には、平成４年９月18日に　　から提供されたものを用いた［Lot No.　　規格値：純度99%、測定値：99.9%（測定日：平成４年９月10日）］。入手後は少量ずつ分割し、遮光・気密条件下で試験施設の被験物質保管室の保管庫に室温で保存した。なお、投与終了後（平成５年３月12日）に製造元に保管されていた被験物質を分析した結果、純度は99.7%であり、当試験施設での保管期間中は安定であったと思われた。

媒体として、コーンオイルを用いた。コーンオイルは平成４年11月13日および平成４年11月18日に購入し（Lot No.8250および1271、片山化学工業株式会社）、入手後は試験施設の験物質保管室の保管庫に室温で保管した。

２．投与検体および濃度確認

被験物質を秤取し、コーンオイルに溶解して必要濃度の投与検体を調製した。なお、被験物質は純度換算しないで、投与量は原体重量で表示した。また、投与後の残余検体は廃棄した。

コーンオイル中の20および0.16%のトリ-p-クメニルフォスフェートは、冷暗所保管で調製後7日間までの安定性が確認された（Attached table 1）。そこで、各濃度の投与検体の調製頻度は１週間に１回とし、調製後１日分ずつ分割して冷蔵・遮光・気密下で保存した。投与液の使用は調製後１週間以内とし、用時室温に戻して投与に用いた。

投与開始前および投与終了前の２回、調製検体液を財団法人日本食品分析センター名古屋支所に送付し被験物質濃度を測定した。その結果、40mg/kg（8mg/ml）以上の群の被験

物質濃度は表示濃度の96.3～98.3%を示し、濃度に問題はなかった。一方、低用量の8mg/kg（1.6mg/ml）群の表示濃度に対する被験物質濃度は、投与開始時は86.3%であり、投与終了前は91.9%とやや低値であった。投与開始時の濃度は適正範囲（±10%）を逸脱したが、逸脱幅がごくわずかであること、同様に調製した投与終了前には適正範囲内を示していることから、試験結果の評価に対する影響は無いものと思われた（Attached table 2、3）。

３．試験動物および飼育方法

(1) 試験動物

試験には毒性試験に一般的に用いられている動物種で、その系統維持が明らかであり、集積データも揃っているSprague-Dawley系雌雄ラット［(SPF), Crj:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社］を用いた。

ラットは、４週齢の雄および３週齢の雌を平成５年１月13日にそれぞれ73匹ずつを購入した。入手２日後の体重範囲は、雄が62～85g、雌が29～53gであった。

(2) 検疫・馴化および群分け法

入手した動物は、５日間の検疫期間およびその後、雄は６日間、雌は13日間の馴化期間を設けた。この間に雄は３回、雌は４回の体重測定および毎日一般状態の観察を行って検疫・馴化とし、一般状態および体重推移に異常の認められない約６週齢の動物を群分けして試験に用いた。

体重を層別に分けた後に、無作為抽出法により各群の平均体重および分散がほぼ等しくなるように、投与開始の前日に群分けした。一群の動物数は、雌雄各10あるいは15匹ずつとした。なお、動物の体重の変動範囲は平均値から±20%を越えていないことを確認した。群分け後の残余動物は、初回投与日にエーテルで麻酔致死後に廃棄処分した。

(3) 個体識別法

検疫・馴化期間中の動物は入手日に油性インクならびに色素による染毛法により、群分け後の動物は色素による染毛法および耳パンチ法を併用して識別した。さらに、検疫・馴化期間中の各ケージには試験番号、入手年月日、性別および馴化動物番号を記入したラベルを、群分け後の各ケージには試験番号、投与量、性別および動物番号を記入し、群ごとに色分けしたラベルを取り付けた。

(4) 動物飼育環境

動物は、室温20～24℃、湿度40～70%、明暗各12時間（照明：午前６時～午後６時）、換気回数12回／時（フィルターにより除菌した新鮮空気）に設定した動物飼育室（Ｅ棟９号室）で飼育した。

動物飼育ケージは、検疫・馴化期間中はステンレス製懸垂式ケージ（W:240xD:380xH:

200mm）を用いて１ケージあたり５匹までの群飼育とし、群分け後にはステンレス製五連ケージ（W:755xD:210xH:170mm）を用いて個別飼育した。ステンレス製懸垂式ケージおよびステンレス製五連ケージの受けm交換、給水瓶交換は１週間に２回以上、ステンレス製懸垂式ケージの交換およびステンレス製五連ケージの交換（給餌器とも）は２週間に１回以上行った。なお、動物飼育室の清掃（床の掃き掃除）および500倍希釈次亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日行った。

（5）飼料および飲料水

飼料は、入手後３カ月以内の固型飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）を給餌器に入れ、自由に摂取させた。飼料の分析結果は、財団法人日本食品分析センターおよびオリエンタル酵母工業株式会社から入手した。

飲料水は、水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。飲料水の水質検査は、ほぼ３カ月毎（４回／年）に財団法人岐阜県公衆衛生検査センターで実施した成績を入手した。

飼料および飲料水の分析の結果、いずれも検査結果は試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

４．投与経路、投与方法および群構成

（1）投与経路およびその選択理由

トリ-p-クメニルフォスフェートは継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられるため、当試験の投与経路は経口投与とした。

（2）投与方法

金属製経口胃ゾンデを取り付けたプラスチック製ディスポーザブル注射筒を用いて、強制経口投与した。

投与液量は投与日に最も近い測定日の体重を基準とし、5ml/kgで算出した。投与は、午前８時50分から11時27分までの間に行った。投与開始時の体重範囲は、雄が140～174g、雌が131～155gであった。

投与期間は、化審法のスクリーニング毒性試験法[1]に準じて１日１回で28日間反復投与とした。また、28日間の投与後に一部の動物について14日間の回復期間を設けた。なお、初回投与日を投与1日とし、最終投与日の翌日を回復1日とした。

（3）群構成および投与量

群構成は、以下の如くとした。すなわち、被験物質投与群として4群を設定し、その他に対照群を設けた。一群の動物数は、雌雄それぞれ対照群および最高用量群は投与期間終了時剖検例10匹と回復期間終了時剖検例5匹の合計15匹とした。また、被験物質の低用量、中用量および高用量群は、雌雄それぞれ投与期間終了時剖検例10匹とした。

群	投与量 （濃度）	雄（動物番号）	雌（動物番号）
第１群　対照（ｺｰﾝｵｲﾙ）	0mg/kg（ 0　%）	10*+5#(001～015)	10*+5#(051～065)
第２群 ﾄﾘ-p-ｸﾒﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	8mg/kg（ 0.16%）	10*　(101～110)	10*　(151～160)
第３群 ﾄﾘ-p-ｸﾒﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	40mg/kg（ 0.8 %）	10*　(201～210)	10*　(251～260)
第４群 ﾄﾘ-p-ｸﾒﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	200mg/kg（ 4　%）	10*　(301～310)	10*　(351～360)
第５群 ﾄﾘ-p-ｸﾒﾆﾙﾌｫｽﾌｪｰﾄ	1000mg/kg（20　%）	10*+5#(401～415)	10*+5#(451～465)

*:投与期間終了時剖検例数、#:回復期間終了時剖検例数

(4) 投与量設定の理由

雄ラットを用いた2週間経口投与による予備試験（投与段階：0、62.5、125、250、500および1000mg/kg）の結果、最高用量の1000mg/kg群で少数例に軟便がみられた以外には一般状態の異常は観察されなかった。また、体重推移および剖検でも異常はみられなかった[2)]。そこで、当試験の投与量は、化審法ガイドラインで限界用量とされている1000mg/kgを最高用量とし、以下公比５により200、40および8mg/kg群を設定した。なお、対照として被験物質と同一液量の媒体（コーンオイル）を投与する群を設けた。

５．観察および検査項目

(1) 一般状態

一般状態および死亡の有無を、投与期間中は投与前・後の１日２回（ただし、剖検日は１回のみ）ならびに回復期間中は毎日１回観察した。

(2) 体重測定

投与期間中および回復期間中とも１週間に２回測定した（剖検日と剖検前日を含む、測定日：投与1、4、8、11、15、18、22、25、28日、回復1、4、8、11、14日）。

(3) 摂餌量測定

投与期間中および回復期間中ともに１週間に１回（連続２日間量を測定して１日量を算出）測定し、摂餌量の表示は残量の測定日（測定日：投与3、10、17、24日、回復3、10日）とした。なお、剖検前日の午後４時00分～４時10分からは絶食とした。

(4) 摂水量測定

摂餌量測定と同様にして摂水量を測定した（ただし、絶食期間中は給水を行った）。

(5) 尿検査

投与期間終了前に投与期間終了時の剖検用動物を、また回復期間終了前に回復期間終了時の剖検用動物について実施した。すなわち、採尿ケージを用いて絶食・給水下で３時間

で採取した尿（３時間尿）と引き続いて給餌・給水下で21時間で採取した尿（21時間尿、合計24時間尿）について、以下の検査を実施した。なお、検査後の尿は廃棄した。

３時間尿：色調は、外観判定とした。pH、潜血、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビンは、エームスクリニテック用検査紙（マイルス・三共株式会社）に尿を滴下後に、エームス尿分析器（クリニテック200、エームス）を用いて検査した。尿沈渣は、沈渣を尿沈渣染色液で染色後に顕微鏡下で観察した。なお、３時間（投与期間中は当日の検体投与後、ほぼ午前10時～午後１時）で所定量の採尿ができない場合には、翌日に採尿した。

21時間尿：比重（S.G.）を、屈折率により屈折型比重計（ユリベット、株式会社ニコン）を用いて測定した。

24時間尿：尿量（UV）を重量により測定した。

（6）血液学的検査

最終投与の翌日および回復期間終了後に、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で、腹大動脈からカニュレーションにより血液を採取し、以下の血液学的検査を実施した。なお、残余血液は廃棄した。

プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)は、3.13%クエン酸ナトリウムで処理した血漿について、散乱光検出方式により血液凝固分析装置（コアグマスターII、三共株式会社）を用いて測定した。

赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)および血小板数(PLT)は、EDTA-2Kコーティングしたシスメックスサンプルカップに採取した血液について、Sysmex多項目自動血球計数装置（E-2000、東亜医用電子株式会社）を用いて測定した。さらに、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。

網状赤血球数(RET)は、EDTA-2K処理した血球をBrecher法により超生体染色してスライドグラスに塗抹後、Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で赤血球1000個中の数を計数した。

白血球百分率（L:リンパ球、N:好中球、E:好酸球、B:好塩基球、M:単球）は、EDTA-2K処理した血液をスライドグラスに塗抹し、May-Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で白血球100個を分類計数した。

（7）血液化学的検査

血液学的検査用の血液と同時期に採取した血液から得た血清について、以下の血液化学的検査を実施した。なお、血清は測定時までは－80℃設定の超低温冷凍庫内に保存し、測定後は最終報告書提出時まで－20℃設定の冷凍庫内に保管した。

GOTおよび GPTは Henry法、ALPは p-NPP基質法、γ-GTPはγ-G-P-NA基質法、総コレステロール(T-CHO)はCOD・DAOS法、トリグリセライド(TG)はGPO・DAOS法、総蛋白(TP)はBiuret法、尿素窒素(BUN)は酵素法、クレアチニン(CRE)は Jaffe法、総ビリルビン(T-BIL)はAzobilirubin法、ブドウ糖(GLU)はGlucose dehydrogenase法、CaはOCPC法、無機リ

ン(IP)はMolybdenum blue法により、自動分析装置（AU 500、オリンパス光学工業株式会社）を用いて測定した。

NaおよびKはイオン選択電極法により、Clは電量滴定法により、いずれも全自動電解質分析装置（EA04、株式会社A&T）を用いて測定した。

蛋白分画［アルブミン(ALB)；α_1-、α_2-、α_3-、β-、γ-グロブリン］は、自動電気泳動装置（AES 600、オリンパス光学工業株式会社）を用いて測定した。

アルブミン量(ALB)は総蛋白量および蛋白分画値から、A/G（アルブミン／グロブリン）比は蛋白分画値から算出した。

(8) 剖　　検

最終投与の翌日および回復期間終了後の剖検時に、剖検所見を記録した。すなわち、上記の(6)、(7)の項で採血した動物をさらに放血致死させた後に、器官・組織の肉眼的観察を行った。異常の認められた部位につき、代表例の写真を撮影した。

(9) 器官重量の測定

剖検時に、以下の器官重量を測定した（ただし、対器官は一括秤量）。さらに、剖検前に測定した体重を基準として、器官重量の体重比（相対重量）を算出した。

脳（大脳、小脳、延髄）、肝臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣。

(10)病理組織学的検査

以下の器官または組織を摘出して10%中性緩衝ホルマリン液（ただし、眼球はグルタールアルデヒド・ホルマリン液）で固定し、全例について常法に従ってパラフィン包埋標本を作製した。

心臓、肺、肝臓、胃、脾臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、脳（大脳、小脳、延髄）、眼球、骨髄（大腿骨）。

投与期間終了時剖検例の対照群および最高用量（1000mg/kg）群の心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎および骨髄についてH-E染色組織標本を作製し、病理組織学的検査を行った。また、剖検で異常がみられた1000mg/kg群の雌の胃および対照群の1例の胃についても病理組織標本を作製し、観察した。観察時に、代表例の写真を撮影した。

6．統計学的方法

測定値の統計学的方法は下記のように多重比較検定を行い、有意差検定は対照群とトリ-p-クメニルフォスフェートの各投与群との間で行った。いずれの検定においても、危険率5%未満を有意とし、5%未満（$p<0.05$）と1%未満（$p<0.01$）とに分けて表示した。

体重、摂餌量、摂水量、尿量、尿比重、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量（相対重量を含む）については、各群で平均値および標準偏差を算出した。多重比較検定では、Bartlett法による等分散性の検定を行い、等分散ならば一元配置法による分散分析を行い、

有意ならば対照群との群間比較はDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った。一方、等分散と認められなかった場合は、順位を利用した一元配置法による分析（Kruskal-Wallisの検定）を行い、有意ならば対照群との群間比較は順位を利用したDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った。

試 験 成 績

1．一般状態（Table 1-1～1-2、2-1～2-2、Appendix:1-1～1-7、2-1～2-7）

対照群および8mg/kg群の雌雄ならびに40mg/kg群の雌では、投与期間を通じて異常症状は観察されなかった。一方、40mg/kg群の雄および200mg/kg以上の群の雌雄では投与11～12日から最終投与日まで少数例～過半数例で流涎がみられた。当症状は投与終了直後から発現して約20分間みられたが、その後は消失した。その他には、異常症状は観察されなかった。

回復期間中には、対照群および1000mg/kg群の雌雄とも異常症状は観察されなかった。

２．体　重（Table 3、4、Fig.1、2、Appendix:3-1～3-5、4-1～4-5）

投与期間中は、各投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様の推移を示し、有意差は認められなかった。

回復期間中は、1000mg/kg群の雄の体重が対照群に比して低値であり、回復11日には有意差が認められた。

３．摂餌量（Table 5、6、Fig.3、4、Appendix:5-1～5-5、6-1～6-5）

投与期間中は、200mg/kg群の雌および1000mg/kg群の雌雄では投与１あるいは２週目には対照群に比して低値であり、投与3日には200mg/kg群の雌および1000mg/kg群の雌雄で、投与10日には1000mg/kg群の雌で有意差が認められた。200mg/kg以下の投与群の雄および40mg/kg以下の投与群の雌では、対照群とほぼ同程度であった。

回復期間中は、1000mg/kg群の雌雄とも対照群とほぼ同程度であった。

４．摂水量（Table 7、8、Fig.5、6、Appendix:7-1～7-5、8-1～8-5）

投与期間中は、1000mg/kg群の雌では投与２週目以降は対照群に比して高値であり、投与24日には有意差が認められた。200mg/kg以下の投与群の雌および各投与群の雄では、対照群とほぼ同程度であった。

回復期間中は、1000mg/kg群の雌で対照群に比してやや高値であり、回復３日には有意差が認められた。

５．尿検査

（1）投与期間終了前（Table 9-1～9-2、10-1～10-2、Appendix:9-1～9-10、10-1～10-10）

1000mg/kg群の雌では対照群に比して尿量は高値、尿比重は低値であり、いずれも有意差が認められた。200mg/kg以上の群の雄でも同様の傾向がうかがえたが、有意差は認められなかった。

色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、各投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様であった。

（2）回復期間終了前（Table 11-1～11-2、12-1～12-2、Appendix:11-1～11-4、12-1～12-4）

1000mg/kg群の雌雄の尿量および尿比重は、対照群とほぼ同程度であった。

色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、1000mg/kg群の雌雄とも対照群とほぼ同様であった。

６．血液学的検査

(1) 投与期間終了時 (Table 13、14、Appendix:13-1～13-10、14-1～14-10)

対照群に比して、各投与群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値が低値傾向であり、200mg/kg群の雌雄のヘモグロビン量、雌の赤血球数およびヘマトクリット値、ならびに1000mg/kg群の雌雄のヘモグロビン量およびヘマトクリット値に有意差が認められた。また、1000mg/kg群の雌では平均赤血球容積が有意な低値を示した。その他の検査項目には、対照群との間に有意差は認められなかった。

(2) 回復期間終了時 (Table 15、16、Appendix:15-1～15-4、16-1～16-4)

投与期間終了時に認められたヘモグロビン量およびヘマトクリット値の有意差は消失した。新たに、1000mg/kg群の雄でプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間が有意な延長を、雌で血小板数が有意な高値を示した。

７．血液化学的検査

(1) 投与期間終了時 (Table 17、18、Appendix:17-1～17-20、18-1～18-20)

対照群に比して、1000mg/kg群の雄でα_3-グロブリン比が、雌で総コレステロール値がいずれも有意な高値を示した。その他の検査項目には、対照群との間に有意差は認められなかった。

(2) 回復期間終了時 (Table 19、20、Appendix:19-1～19-8、20-1～20-8)

投与期間終了時に認められたα_3-グロブリン比および総コレステロール値の有意差は消失した。新たに、1000mg/kg群の雄でCaが有意な低値を、雌でCaが有意な高値を、*Cl*が有意な低値を示した。

８．剖検所見

(1) 投与期間終了時 (Table 21)

腺胃粘膜の白色化が1000mg/kg群の雌1例に、脾臓の白色点が200mg/kg群の雌1例にみられた。その他には、著変はみられなかった。

(2) 回復期間終了時 (Table 22)

対照群および1000mg/kg群の雌雄とも、著変はみられなかった。

9．器官重量

(1) 投与期間終了時 (Table 23、24、Appendix:21-1～21-5、22-1～22-5)

肝臓重量は各投与群の雌雄で対照群に比して高値であり、200mg/kg群の雌雄と1000mg/kg群の雄で相対重量が、1000mg/kg群の雌で絶対重量および相対重量に有意差が認められた。また、1000mg/kg群の雌では腎臓相対重量も有意な高値を示した。その他には、対照群との間に有意差は認められなかった。

(2) 回復期間終了時 (Table 25、26、Appendix:23-1～23-2、24-1～24-2)

投与期間終了時に認められた肝臓および腎臓の有意差は消失した。新たに、1000mg/kg群の雄で脳相対重量が、雌で脳絶対重量が有意な高値を示した。

10．病理組織学的検査

(1) 投与期間終了時 (Table 27、28、Appendix:25-1～25-2、26-1～26-2)

肝臓：ごく軽度～軽度の肝細胞空胞変性が対照群および1000mg/kg群の雌雄の6～10例にみられた。

腎臓：ごく軽度の腎症が対照群の雌雄および1000mg/kg群の雄の各1例にみられた。

肝臓および腎臓の組織変化には、用量依存性は認められなかった。

剖検で腺胃粘膜の白色化がみられた1000mg/kgの雌では、著変はみられなかった。また、心臓、脾臓、副腎および骨髄ならびに対照群の胃では、いずれも著変はみられなかった。なお、投与期間終了時の検査で1000mg/kg群に毒性所見が示唆されなかったため、回復群の検査を実施しなかった。

考　　察

トリ-p-クメニルフォスフェートを雌雄ラットに8、40、200および1000mg/kgの用量段階で1日1回、28日間連続して経口投与した反復投与毒性試験を実施した。また、対照群および1000mg/kg群には14日間の回復期間を設け、回復性について検討した。

投与期間中、投与期間終了前あるいは投与期間終了時にほぼ用量依存性を示し、対照群との間に有意差が認められた変化は、以下の如くであった。投与期間初期における摂餌量

の低値（200mg/kg以上の群の雌、1000mg/kg群の雄）、投与期間後期における摂水量の高値（1000mg/kg群の雌）、尿量の高値および尿比重の低値（1000mg/kg群の雌）、赤血球数の低値（200mg/kg群の雌）、ヘモグロビン量の低値（200mg/kg以上の群の雌雄）、ヘマトクリット値の低値（200mg/kg以上の群の雌、1000mg/kg群の雄）、平均赤血球容積の低値（1000mg/kg群の雌）、α_3-グロブリン比の高値（1000mg/kg群の雄）、総コレステロール値の高値（1000mg/kg群の雌）、肝臓相対重量の高値（200mg/kg以上の群の雌雄）、肝臓絶対重量の高値（1000mg/kg群の雌）、腎臓相対重量の高値（1000mg/kg群の雌）。また、一般状態では40mg/kg群の雄および200mg/kg以上の群の雌雄で、投与後に流涎が観察された。

流涎は投与期間の中期以降から最終投与日まで、少数例～過半数例でみられた。当症状は投与終了直後から発現したが、継続時間は約20分間の一過性のものであった。また、同一例で繰り返して発現する傾向がうかがえた。

摂餌量は、200mg/kg以上の群で投与期間の初期～中期にかけて低値であった。しかしながら、体重に影響を及ぼす程の変動ではなく、投与期間の後期には対照群とほぼ同程度まで回復した。

摂水量は、1000mg/kg群の雌で投与4週目で高値であり、投与期間終了前の尿検査における尿量の高値と尿比重の低値との関連性が得られた。なお、摂水量の高値は回復1週目までみられたが、その後消失した。尿量と関連する器官である腎臓は、当該群で相対重量が高値を示したものの、絶対重量には有意差は認められなかった。また、尿検査のその他の項目で異常はみられず、血液化学的検査で腎機能障害を示唆する変動はみられず、病理組織学的検査でも腎臓に著変はみられなかった。したがって、摂水量および尿検査値の変動は、機能的および器質的変化を伴わないものと思われた。

血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積などの低値が認められた。当変動の内、赤血球数には用量依存性はなかったものの、200mg/kg以上の群では貧血傾向を示したと考えられた。しかしながら、網状赤血球数に影響はなく、病理組織学的検査で骨髄に著変はなく、また肝臓および脾臓に髄外造血、褐色色素沈着などの変化はみられなかった。さらに、今回の200mg/kg以上の群の値は当社内のほぼ同週齢のラットの集積値[3]との大きな差は認められなかった。したがって、今回の試験で認められた貧血は器質的変化を伴わないごく軽度のものと思われた。

血液化学的検査では、1000mg/kg群の雌で総コレステロールが高値を示した。当検査値との関連すると思われる器官の肝臓は、絶対重量および相対重量がともに高値であった。しかしながら、血液化学的検査で他の肝機能障害を示唆する変動はみられず、病理組織学的検査でも当群に特異的な変化は認められなかった。したがって、当変動はごく軽度の機能的変化に留まるものと思われた。また、1000mg/kg群の雄ではα_3-グロブリン比に有意差が認められたが、その他の蛋白分画値には有意な変動がみられないことから、当変動は毒性学的な意義のないものと考えられた。

以上の投与期間中、投与期間終了前あるいは投与期間終了時に認められた変化は、いずれも回復期間中あるいは回復期間終了時には消失する可逆性のものであった。なお、1000mg/kg群では回復期間中あるいは回復期間終了時に対照群に比して有意差を示す検査項目

がみられたが、投与期間終了時にはいずれも有意差が認められない項目であることから、毒性学的な意義のない変動と思われた。

剖検では1000mg/kg群の雌で腺胃粘膜の白色化がみられたが、1例のみであること、病理組織学的検査で著変がみられないことから、毒性所見とは考え難かった。また、病理組織学的検査では、1000mg/kg群に被験物質の投与に起因すると思われる変化はみられなかった。

以上の如く、一般状態の異常（流涎）が40mg/kg以上の雄と200mg/kg以上の雌で、摂餌量の低値が200mg/kg以上の雌と1000mg/kgの雄で、摂水量の高値が1000mg/kgの雌でみられた。また、血液学的検査（貧血傾向）および器官重量（肝臓）への影響が200mg/kg以上の雌雄で、尿量の高値と尿比重の低値が1000mg/kgの雌で、血液化学的検査（総コレステロール）への影響が1000mg/kgの雌で認められた。したがって、当試験条件下におけるトリ-p-クメニルフォスフェートの毒性学的無影響量は、雄では8mg/kg、雌では40mg/kgと推定された。

資　　料

1)厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修、化審法　毒性試験法の解説（化学工業日報社、平成４年２月19日）から引用

2)　「トリ-p-クメニルフォスフェート（CAS No.26967760）のラットにおける28日間経口投与および14日間回復による反復投与毒性試験の予備試験」の最終報告書（試験番号：5032P）（株式会社日本バイオリサーチセンター　羽島研究所、平成５年９月17日）

3)Background Data、Hematological Findings、Male rats and Female rats 8～10 weeks、(Nihon Bioresearch Inc., Hashima Laboratory)

Table 1-1. General sign of male rats during administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)		Number of males and general sign	Days of administration																												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29#
Control	0	Number of males	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
		Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
	8	Number of males	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
		Normal	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
	40	Number of males	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
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	8	8	9	9	8	8	9	6	9	8	6	7	8	7	7	10
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	1	1	2	2	1	4	1	2	4	3	2	3	3	0
Tri-p-cumenylphosphate	200	Number of males	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
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	7	7	6	8	7	6	7	7	6	5	5	6	5	6	6	6	4	10
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	4	2	3	4	3	3	4	5	5	4	5	4	4	4	6	0
	1000	Number of males	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
		Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	6	7	8	12	8	8	8	9	6	4	5	6	5	7	7	7	5	10
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	8	7	3	7	7	7	6	9	11	10	9	10	8	8	8	10	0

#: The day of necropsy.

Table 1-2. General sign of male rats during withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)		Number of males and general sign	Days of withdrawal														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15#
Control	0	Number of males	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Tri-p-cumenylphosphate	1000	Number of males	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

#: The day of necropsy.

Table 2-1. General sign of female rats during administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)		Number of females and general sign	Days of administration																												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29#
Control	0	Number of females	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
		Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
Tri-p-cumenylphosphate	8	Number of females	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
		Normal	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
	40	Number of females	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
		Normal	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
	200	Number of females	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
		Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	8	8	8	8	8	9	7	8	7	7	8	8	7	8	7	8	8	7	10
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	1	3	2	3	3	2	2	3	2	3	2	2	3	0
	1000	Number of females	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
		Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	12	10	12	9	12	10	8	9	9	8	8	8	10	9	8	8	6	8	10
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	3	6	3	5	7	6	6	7	7	7	5	6	7	7	9	7	0

#: The day of necropsy.

Table 2-2. General sign of female rats during withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphat by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)		Number of females and general sign	Days of withdrawal														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15#
Control	0	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Tri-p-cumenylphosphate	1000	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

#: The day of necropsy.

Table 3. Body weight of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)		0	8	40	200	1000
Number of males		15	10	10	10	15
Days of administration	1	160.5 ± 6.7	160.9 ± 5.1	152.2 ± 10.0	161.1 ± 7.2	159.7 ± 6.3
	4	187.7 ± 9.1	188.5 ± 6.5	183.5 ± 9.6	187.7 ± 6.5	182.3 ± 7.6
	8	221.6 ± 11.8	220.8 ± 9.8	214.7 ± 14.1	222.0 ± 8.7	214.1 ± 8.2
	11	244.2 ± 15.0	243.3 ± 11.2	236.8 ± 15.7	244.9 ± 8.6	237.5 ± 10.3
	15	275.5 ± 19.6	274.2 ± 14.5	267.9 ± 18.3	276.6 ± 13.2	264.3 ± 12.9
	18	298.5 ± 23.1	294.6 ± 17.1	287.9 ± 20.3	298.5 ± 15.2	285.3 ± 15.7
	22	324.1 ± 26.1	321.1 ± 19.8	314.9 ± 23.2	324.8 ± 18.7	310.2 ± 19.1
	25	341.3 ± 28.8	337.7 ± 21.8	331.2 ± 23.5	342.2 ± 19.3	327.5 ± 22.2
	28	354.3 ± 30.5	353.3 ± 21.6	344.3 ± 26.4	357.4 ± 18.6	339.9 ± 21.9
Number of males		5	0	0	0	5
Days of withdrawal	1	377.6 ± 18.4	—	—	—	346.0 ± 24.6
	4	391.0 ± 18.1	—	—	—	358.0 ± 26.5
	8	409.2 ± 20.1	—	—	—	375.8 ± 31.1
	11	421.4 ± 16.9	—	—	—	383.8 ± 30.4*
	14	432.8 ± 20.1	—	—	—	394.0 ± 32.6

Each value shows mean (g) ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$).

Table 4. Body weight of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)		0	8	40	200	1000
Number of females		15	10	10	10	15
Days of administration	1	143.6 ± 4.4	144.1 ± 5.5	145.1 ± 6.2	143.2 ± 7.4	144.9 ± 5.9
	4	158.0 ± 6.8	157.5 ± 6.3	157.6 ± 6.9	156.6 ± 9.3	150.9 ± 8.1
	8	172.4 ± 10.1	174.7 ± 8.9	174.4 ± 8.2	169.8 ± 7.6	168.4 ± 8.3
	11	182.1 ± 10.2	184.9 ± 7.6	185.1 ± 8.2	179.4 ± 7.8	178.9 ± 9.6
	15	195.5 ± 11.3	196.5 ± 7.9	197.9 ± 9.5	193.2 ± 7.4	191.7 ± 11.0
	18	204.1 ± 13.4	207.9 ± 11.2	208.3 ± 10.5	204.5 ± 9.5	202.3 ± 12.1
	22	216.8 ± 14.8	220.8 ± 13.3	220.0 ± 11.4	215.8 ± 10.2	213.6 ± 14.4
	25	224.9 ± 15.3	229.2 ± 12.7	228.1 ± 12.5	223.0 ± 9.4	222.6 ± 15.0
	28	231.1 ± 15.7	235.1 ± 14.0	233.1 ± 12.9	226.3 ± 10.1	227.3 ± 16.9
Number of females		5	0	0	0	5
Days of withdrawal	1	236.6 ± 19.3	—	—	—	235.2 ± 20.7
	4	241.8 ± 18.2	—	—	—	237.4 ± 19.5
	8	247.8 ± 19.3	—	—	—	242.2 ± 21.0
	11	253.4 ± 16.7	—	—	—	251.4 ± 20.9
	14	257.4 ± 18.1	—	—	—	254.2 ± 18.7

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 5. Food consumption of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)		Control 0	Tri-p-cumenylphosphate 8	40	200	1000
Number of males		15	10	10	10	15
Days of administration	3	20.1 ± 1.0	20.6 ± 0.8	21.1 ± 1.5	20.5 ± 1.1	18.0 ± 1.4xx
	10	21.9 ± 2.3	21.3 ± 1.7	22.0 ± 2.4	22.3 ± 1.9	21.3 ± 1.4
	17	22.1 ± 2.1	21.7 ± 2.3	21.6 ± 1.7	22.6 ± 1.9	22.3 ± 1.8
	24	21.8 ± 2.1	21.6 ± 2.0	21.1 ± 2.0	22.4 ± 1.1	21.9 ± 1.8
Number of males		5	0	0	0	5
Days of withdrawal	3	23.8 ± 0.8	—	—	—	25.0 ± 1.9
	10	24.2 ± 1.3	—	—	—	25.2 ± 2.9

Each value shows mean (g/day) ± S.D.
Significantly different from control (xx: P<0.01).

Table 6. Food consumption of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of females	15	10	10	10	15
Days of administration 3	16.2 ± 1.4	15.2 ± 0.9	15.5 ± 1.6	14.5 ± 1.2*	9.5 ± 1.1**
10	15.3 ± 1.5	15.3 ± 1.1	15.2 ± 1.1	15.2 ± 1.7	13.1 ± 1.4**
17	15.9 ± 1.9	15.9 ± 1.6	14.5 ± 1.4	15.9 ± 1.4	14.8 ± 0.9
24	16.3 ± 1.7	16.5 ± 1.6	16.3 ± 1.6	16.3 ± 1.6	16.5 ± 2.1
Number of females	5	0	0	0	5
Days of withdrawal 3	18.6 ± 1.7	—	—	—	19.6 ± 0.5
10	19.0 ± 2.6	—	—	—	18.6 ± 1.1

Each value shows mean (g/day) ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$, **: $P<0.01$).

Table 7. Water consumption of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of males	15	10	10	10	15
Days of administration 3	28.7 ± 3.2	28.0 ± 1.6	30.7 ± 5.3	29.0 ± 2.5	25.2 ± 2.5
10	29.1 ± 3.9	28.2 ± 2.0	30.7 ± 5.7	31.0 ± 3.5	31.4 ± 3.5
17	32.2 ± 4.9	30.5 ± 3.7	31.8 ± 3.8	34.2 ± 2.9	35.3 ± 4.9
24	32.9 ± 5.5	31.0 ± 3.8	31.9 ± 5.6	36.3 ± 4.9	35.2 ± 6.3
Number of males	5	0	0	0	5
Days of withdrawal 3	36.4 ± 4.8	—	—	—	38.8 ± 7.1
10	37.4 ± 7.0	—	—	—	37.2 ± 8.0

Each value shows mean (ml/day) ± S.D.

Table 8. Water consumption of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of females	15	10	10	10	15
Days of administration 3	24.4 ± 2.9	24.3 ± 2.1	24.2 ± 3.3	21.5 ± 2.5	22.4 ± 6.3
10	24.7 ± 2.8	25.3 ± 3.9	26.1 ± 5.9	25.0 ± 3.7	27.7 ± 5.2
17	25.2 ± 4.1	25.3 ± 3.2	22.4 ± 2.3	23.6 ± 2.4	28.5 ± 4.2
24	26.3 ± 4.2	26.9 ± 2.8	25.5 ± 4.4	26.3 ± 3.8	32.7 ± 3.9**
Number of females	5	0	0	0	5
Days of withdrawal 3	28.2 ± 2.9	—	—	—	33.8 ± 3.3*
10	28.6 ± 5.2	—	—	—	32.4 ± 7.8

Each value shows mean (ml/day) ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$, **: $P<0.01$).

Table 9-1. Urinalysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of males	10	10	10	10	10
Volume (g): Mean±S.D.	9.45 ± 3.57	9.37 ± 3.19	10.56 ± 4.63	12.99 ± 5.12	12.68 ± 7.79
Specific gravity: Mean±S.D	1.0580 ± 0.0135	1.0550 ± 0.0185	1.0565 ± 0.0156	1.0457 ± 0.0135	1.0541 ± 0.0164
Color					
Light yellow	0	0	2	1	3
Yellow	10	10	8	9	7
pH					
5.5	0	0	1	0	0
6.0	0	1	1	0	1
6.5	0	2	0	2	0
7.0	1	0	0	0	0
7.5	1	1	0	1	0
8.0	3	0	1	1	1
8.5	2	2	1	3	2
≧9.0	3	4	6	3	6
Protein					
30 mg/dl	0	0	0	2	0
100 mg/dl	3	4	3	4	3
≧300 mg/dl	7	6	7	4	7
Glucose					
Negative	10	10	10	10	10
Ketone body					
Negative	0	0	0	3	1
5 mg/dl	1	4	3	1	4
15 mg/dl	7	2	6	5	5
40 mg/dl	2	4	1	1	0
Bilirubin					
Negative	5	4	5	7	5
Slight	5	6	5	3	5
Occult blood					
Negative	9	10	10	10	10
Moderate	1	0	0	0	0
Urobilinogen					
0.1 E.U./dl	2	1	1	3	5
1.0 E.U./dl	8	9	9	7	5

Table 9-2. Urinalysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of males	10	10	10	10	10
Urinary sediments					
Epithelial cells					
0～20 cells/100 fields	10	10	9	10	10
21～100 cells/100 fields	0	0	1	0	0
Erythrocytes					
0～20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Leukocytes					
0～20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Casts					
Not observed	10	10	10	10	10
Crystals					
Not observed	1	0	2	2	1
Observed	9	10	8	8	9

Table 10-1. Urinalysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of females	10	10	10	10	10
Volume (g): Mean±S.D.	10.32 ± 4.11	9.58 ± 4.52	8.96 ± 2.92	7.46 ± 3.18	15.50 ± 5.46*
Specific gravity: Mean±S.D	1.0497 ± 0.0161	1.0479 ± 0.0163	1.0540 ± 0.0126	1.0569 ± 0.0196	1.0282 ± 0.0104**
Color					
Light yellow	7	2	3	0	3
Yellow	3	8	7	10	7
pH					
5.5	1	0	0	1	0
6.0	0	1	0	0	0
6.5	1	1	1	1	1
7.0	1	2	0	3	1
7.5	2	0	3	1	2
8.0	1	2	0	2	2
8.5	1	2	2	2	1
≧9.0	3	2	4	0	3
Protein					
Negative	1	0	0	0	1
Trace	0	1	0	0	0
30 mg/dl	2	2	4	3	4
100 mg/dl	4	5	1	6	3
≧300 mg/dl	3	2	5	1	2
Glucose					
Negative	10	10	10	10	10
Ketone body					
Negative	3	3	3	1	4
5 mg/dl	6	7	4	7	6
15 mg/dl	1	0	3	2	0
Bilirubin					
Negative	8	6	7	7	9
Slight	2	4	3	3	1
Occult blood					
Negative	9	9	10	9	10
Trace	0	0	0	1	0
Moderate	1	1	0	0	0
Urobilinogen					
0.1 E.U./dl	4	2	3	3	3
1.0 E.U./dl	6	8	7	7	7

Significantly different from control (*: $P<0.05$, **: $P<0.01$).

Table 10-2. Urinalysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of females	10	10	10	10	10
Urinary sediments					
Epithelial cells					
0～20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Erythrocytes					
0～20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Leukocytes					
0～20 cells/100 fields	10	10	10	10	10
Casts					
Not observed	10	10	10	10	10
Crystals					
Not observed	3	3	1	1	2
Observed	7	7	9	9	8

Table 11-1. Urinalysis of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate
(mg/kg)	0	1000
Number of males	5	5
Volume (g): Mean ± S.D.	13.28 ± 2.61	11.78 ± 4.00
Specific gravity: Mean ± S.D	1.0586 ± 0.0124	1.0712 ± 0.0078
Color		
Light yellow	4	5
Yellow	1	0
pH		
7.5	2	1
8.0	1	0
8.5	0	3
≧9.0	2	1
Protein		
Trace	0	1
100 mg/dl	4	2
≧300 mg/dl	1	2
Glucose		
Negative	5	5
Ketone body		
Negative	0	1
5 mg/dl	3	1
15 mg/dl	2	3
Bilirubin		
Negative	5	5
Occult blood		
Negative	4	5
Trace	1	0
Urobilinogen		
0.1 E.U./dl	4	3
1.0 E.U./dl	1	2

Table 11-2. Urinalysis of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphat
(mg/kg)	0	1000
Number of males	5	5
Urinary sediments		
Epithelial cells		
0～20 cells/100 fields	5	5
Erythrocytes		
0～20 cells/100 fields	5	5
Leukocytes		
0～20 cells/100 fields	5	5
Casts		
Not observed	5	5
Crystals		
Not observed	0	1
Observed	5	4

Table 12-1. Urinalysis of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate
(mg/kg)	0	1000
Number of females	5	5
Volume (g): Mean± S.D.	14.24 ± 4.92	15.20 ± 7.93
Specific gravity: Mean± S.D	1.0454 ± 0.0120	1.0492 ± 0.0138
Color		
Light yellow	5	5
pH		
8.0	2	0
8.5	0	2
≧9.0	3	3
Protein		
Trace	0	2
30 mg/dl	5	3
Glucose		
Negative	5	5
Ketone body		
Negative	5	5
Bilirubin		
Negative	5	5
Occult blood		
Negative	5	5
Urobilinogen		
0.1 E.U./dl	2	4
1.0 E.U./dl	3	1

Table 12-2. Urinalysis of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphat
(mg/kg)	0	1000
Number of females	5	5
Urinary sediments		
Epithelial cells		
0～20 cells/100 fields	5	5
Erythrocytes		
0～20 cells/100 fields	5	5
Leukocytes		
0～20 cells/100 fields	5	5
Casts		
Not observed	5	5
Crystals		
Not observed	1	1
Observed	4	4

Table 13. Hematological finding of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of males	10	10	10	10	10
RBC (10^4/mm³)	800.7 ± 35.9	778.5 ± 38.6	776.7 ± 17.5	766.0 ± 31.0	772.2 ± 36.9
Hemoglobin (g/dl)	15.45 ± 0.68	15.02 ± 0.67	15.13 ± 0.56	14.70 ± 0.66*	14.66 ± 0.53*
Hematocrit (%)	46.07 ± 2.23	44.90 ± 1.66	45.02 ± 1.25	44.16 ± 1.97	43.75 ± 1.36*
MCV (μm³)	57.54 ± 1.32	57.72 ± 1.82	57.99 ± 1.71	57.64 ± 1.21	56.72 ± 2.05
MCH (Pg)	19.29 ± 0.56	19.30 ± 0.65	19.48 ± 0.74	19.18 ± 0.43	19.01 ± 0.67
MCHC (g/dl)	33.56 ± 0.70	33.46 ± 0.59	33.61 ± 0.71	33.27 ± 0.36	33.52 ± 0.59
Platelet (10^4/mm³)	113.72 ± 8.22	106.64 ± 12.15	113.22 ± 11.38	110.65 ± 14.58	110.67 ± 11.97
RET (‰)	30.9 ± 5.4	28.9 ± 4.8	27.9 ± 3.7	28.7 ± 4.3	29.7 ± 2.5
PT (sec.)	15.30 ± 1.88	14.54 ± 1.57	13.80 ± 0.73	15.34 ± 2.13	13.87 ± 2.18
APTT (sec.)	28.77 ± 2.33	27.60 ± 2.46	27.58 ± 1.79	29.55 ± 2.16	26.30 ± 3.25
WBC (10^2/mm³)	48.6 ± 14.1	50.0 ± 10.1	47.9 ± 11.7	51.9 ± 20.1	56.7 ± 13.2
Differential leukocyte (%)					
Lymphocyte	93.2 ± 3.6	95.8 ± 2.3	93.9 ± 3.1	95.0 ± 2.9	95.3 ± 2.8
Neutrophil	6.0 ± 3.4	3.5 ± 2.5	5.4 ± 2.5	4.7 ± 3.0	4.2 ± 2.5
Eosinophil	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.7	0.4 ± 0.8	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4
Basophil	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Monocyte	0.5 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.5

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$).

Table 14. Hematological finding of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		Tri-p-cumenylphosphate							
(mg/kg)	0		8		40		200		1000	
Number of females	10		10		10		10		10	
RBC (10^4/mm³)	781.8 ±	40.6	766.3 ±	34.1	755.9 ±	35.9	730.1 ±	32.7**	756.1 ±	27.4
Hemoglobin (g/dl)	14.83 ±	0.57	14.82 ±	0.53	14.41 ±	0.60	14.08 ±	0.57*	14.11 ±	0.48*
Hematocrit (%)	44.22 ±	1.56	43.55 ±	1.80	42.61 ±	1.74	41.49 ±	1.49**	41.44 ±	1.36**
MCV (μm³)	56.62 ±	1.41	56.86 ±	1.36	56.40 ±	1.40	56.87 ±	1.43	54.81 ±	0.99*
MCH (Pg)	18.98 ±	0.40	19.35 ±	0.47	19.07 ±	0.66	19.30 ±	0.58	18.67 ±	0.42
MCHC (g/dl)	33.55 ±	0.45	34.04 ±	0.36	33.83 ±	0.53	33.93 ±	0.53	34.04 ±	0.37
Platelet (10^4/mm³)	106.25 ±	11.22	116.97 ±	14.87	111.05 ±	12.64	113.24 ±	12.58	123.11 ±	19.58
RET (‰)	22.7 ±	4.2	21.6 ±	2.8	22.5 ±	3.6	21.4 ±	3.7	20.2 ±	2.1
PT (sec.)	12.37 ±	0.33	12.60 ±	0.25	12.27 ±	0.24	12.34 ±	0.34	12.04 ±	0.39
APTT (sec.)	21.80 ±	1.07	21.91 ±	1.04	22.20 ±	1.05	22.26 ±	0.71	22.92 ±	1.50
WBC (10^2/mm³)	40.8 ±	11.2	43.1 ±	15.5	37.5 ±	20.2	43.6 ±	19.1	45.8 ±	10.9
Differential leukocyte (%)										
Lymphocyte	94.7 ±	2.8	94.1 ±	2.6	94.0 ±	2.4	93.8 ±	3.2	95.0 ±	2.3
Neutrophil	4.9 ±	2.5	5.3 ±	3.0	5.3 ±	2.8	5.7 ±	2.8	4.4 ±	2.3
Eosinophil	0.2 ±	0.4	0.4 ±	0.5	0.2 ±	0.4	0.2 ±	0.4	0.4 ±	0.5
Basophil	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0
Monocyte	0.2 ±	0.4	0.2 ±	0.4	0.5 ±	0.7	0.3 ±	0.5	0.2 ±	0.4

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$, **: $P<0.01$).

Table 15. Hematological finding of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)	Control 0		Tri-p-cumenylphosphate 1000	
Number of males	5		5	
RBC (10^4/mm³)	869.4 ±	29.2	850.4 ±	52.3
Hemoglobin (g/dl)	15.90 ±	0.37	15.74 ±	0.93
Hematocrit (%)	46.82 ±	0.46	46.22 ±	2.06
MCV (μm³)	53.88 ±	1.54	54.40 ±	1.26
MCH (pg)	18.30 ±	0.19	18.50 ±	0.27
MCHC (g/dl)	33.96 ±	0.63	34.04 ±	0.61
Platelet (10^4/mm³)	109.52 ±	4.83	104.66 ±	7.79
RET (‰)	26.4 ±	3.8	25.0 ±	2.5
PT (SEC.)	12.66 ±	0.36	17.80 ±	6.23**
APTT (SEC.)	22.58 ±	1.09	26.80 ±	2.21**
WBC (10^2/mm³)	68.6 ±	14.0	64.2 ±	11.6
Differential leukocyte (%)				
Lymphocyte	96.0 ±	1.0	94.8 ±	2.8
Neutrophil	3.6 ±	0.5	4.4 ±	3.0
Eosinophil	0.2 ±	0.4	0.4 ±	0.5
Basophil	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0
Monocyte	0.2 ±	0.4	0.4 ±	0.5

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (**: P<0.01).

Table 16. Hematological finding of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)		Control 0		Tri-p-cumenylphosphate 1000	
Number of females		5		5	
RBC	(10^4/mm^3)	788.4 ±	32.5	788.0 ±	39.3
Hemoglobin	(g/dl)	15.14 ±	0.30	14.80 ±	0.48
Hematocrit	(%)	44.52 ±	0.60	43.10 ±	1.88
MCV	(μm^3)	56.54 ±	1.94	54.78 ±	2.65
MCH	(pg)	19.24 ±	0.48	18.80 ±	0.90
MCHC	(g/dl)	34.02 ±	0.47	34.34 ±	0.61
Platelet	(10^4/mm^3)	113.22 ±	6.43	123.52 ±	5.10*
RET	(‰)	25.4 ±	4.6	24.6 ±	3.4
PT	(SEC.)	12.80 ±	0.37	13.14 ±	0.23
APTT	(SEC.)	20.02 ±	1.12	19.94 ±	1.18
WBC	(10^2/mm^3)	52.8 ±	13.8	64.0 ±	8.9
Differential leukocyte (%)					
Lymphocyte		95.2 ±	2.6	96.2 ±	1.9
Neutrophil		4.2 ±	2.6	3.4 ±	1.8
Eosinophil		0.4 ±	0.5	0.2 ±	0.4
Basophil		0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0
Monocyte		0.2 ±	0.4	0.2 ±	0.4

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$).

Table 17. Blood chemical analysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)		0	8	40	200	1000
Number of males		10	10	10	10	10
GOT	(IU/l)	70.47 ± 7.57	67.41 ± 7.95	65.24 ± 5.31	63.46 ± 4.74	67.79 ± 7.24
GPT	(IU/l)	22.34 ± 3.40	21.64 ± 3.29	21.98 ± 3.17	20.78 ± 2.17	24.30 ± 2.82
ALP	(IU/l)	176.93 ± 36.30	202.72 ± 24.13	186.00 ± 23.07	187.77 ± 33.62	200.73 ± 35.46
γ-GTP	(IU/l)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
TP	(g/dl)	5.18 ± 0.23	5.05 ± 0.24	5.11 ± 0.16	4.97 ± 0.22	5.13 ± 0.18
Albumin	(g/dl)	2.946 ± 0.157	2.882 ± 0.104	2.931 ± 0.119	2.880 ± 0.072	2.926 ± 0.074
Protein fraction (%)						
Albumin		56.89 ± 2.76	57.15 ± 2.72	57.37 ± 1.81	58.03 ± 1.61	57.08 ± 1.22
α_1-glo		20.14 ± 2.39	20.67 ± 2.34	19.58 ± 1.43	18.96 ± 2.34	19.14 ± 1.31
α_2-glo		5.35 ± 0.57	5.26 ± 0.34	5.42 ± 0.53	5.47 ± 0.50	5.21 ± 0.69
α_3-glo		5.84 ± 0.27	5.71 ± 0.25	5.74 ± 0.52	5.75 ± 0.52	6.31 ± 0.42*
β-glo		9.70 ± 0.54	9.20 ± 0.72	9.70 ± 0.58	9.73 ± 0.93	10.20 ± 0.58
γ-glo		2.08 ± 0.58	2.01 ± 0.35	2.19 ± 0.52	2.06 ± 0.54	2.06 ± 0.30
A/G ratio		1.320 ± 0.157	1.332 ± 0.155	1.338 ± 0.098	1.376 ± 0.096	1.322 ± 0.064
T-BIL	(mg/dl)	0.054 ± 0.010	0.053 ± 0.011	0.053 ± 0.013	0.051 ± 0.009	0.063 ± 0.013
BUN	(mg/dl)	15.01 ± 1.41	14.62 ± 2.79	14.23 ± 1.90	14.79 ± 1.41	16.05 ± 1.81
Creatinine	(mg/dl)	0.497 ± 0.041	0.478 ± 0.029	0.493 ± 0.039	0.498 ± 0.021	0.495 ± 0.018
Glucose	(mg/dl)	122.72 ± 19.86	118.85 ± 11.98	115.77 ± 11.05	116.16 ± 7.47	121.42 ± 10.81
T-CHO	(mg/dl)	48.55 ± 11.80	49.12 ± 7.08	52.15 ± 9.78	47.49 ± 12.93	56.92 ± 7.48
TG	(mg/dl)	39.14 ± 7.28	35.58 ± 10.59	37.37 ± 9.78	30.19 ± 7.42	34.26 ± 9.28
Na	(mEq/l)	146.43 ± 1.98	145.96 ± 1.50	146.15 ± 1.19	146.81 ± 1.22	144.93 ± 1.48
K	(mEq/l)	4.374 ± 0.286	4.328 ± 0.143	4.302 ± 0.141	4.254 ± 0.204	4.469 ± 0.295
Cl	(mEq/l)	108.23 ± 2.08	107.89 ± 1.62	108.26 ± 1.81	108.57 ± 0.87	108.68 ± 1.68
Ca	(mg/dl)	10.18 ± 0.26	10.04 ± 0.30	10.04 ± 0.27	10.16 ± 0.30	10.31 ± 0.34
IP	(mg/dl)	8.49 ± 0.51	8.50 ± 0.41	8.30 ± 0.47	8.70 ± 0.49	8.75 ± 0.43

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$).

Table 18. Blood chemical analysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of females	10	10	10	10	10
GOT (IU/l)	67.56 ± 9.25	66.44 ± 8.84	67.15 ± 7.79	66.24 ± 11.45	61.70 ± 6.48
GPT (IU/l)	19.15 ± 4.74	19.42 ± 3.38	17.99 ± 2.79	22.95 ± 12.44	19.86 ± 5.33
ALP (IU/l)	153.99 ± 62.66	100.40 ± 18.69	100.98 ± 15.23	104.20 ± 14.43	93.72 ± 9.95
γ-GTP (IU/l)	0.11 ± 0.35	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.44 ± 0.57
TP (g/dl)	5.41 ± 0.41	5.44 ± 0.23	5.50 ± 0.20	5.58 ± 0.22	5.59 ± 0.22
Albumin (g/dl)	3.263 ± 0.311	3.296 ± 0.205	3.346 ± 0.186	3.209 ± 0.250	3.275 ± 0.210
Protein fraction (%)					
Albumin	60.21 ± 1.65	60.57 ± 2.14	60.84 ± 2.24	57.52 ± 4.28	58.60 ± 2.65
α_1-glo	18.44 ± 1.00	17.76 ± 1.78	17.64 ± 1.57	18.49 ± 1.85	18.53 ± 2.14
α_2-glo	4.33 ± 0.72	4.36 ± 0.70	4.62 ± 0.91	4.89 ± 0.92	4.78 ± 0.83
α_3-glo	5.34 ± 0.34	5.34 ± 0.35	5.33 ± 0.53	5.88 ± 1.24	5.84 ± 0.57
β-glo	8.91 ± 0.62	9.12 ± 0.88	8.85 ± 0.64	10.00 ± 1.37	9.70 ± 1.16
γ-glo	2.77 ± 0.62	2.85 ± 0.52	2.72 ± 0.48	3.22 ± 0.89	2.55 ± 0.56
A/G ratio	1.500 ± 0.101	1.530 ± 0.147	1.548 ± 0.158	1.360 ± 0.207	1.411 ± 0.153
T-BIL (mg/dl)	0.061 ± 0.013	0.065 ± 0.007	0.064 ± 0.013	0.056 ± 0.016	0.061 ± 0.012
BUN (mg/dl)	17.11 ± 2.70	20.06 ± 2.34	19.97 ± 4.64	18.56 ± 2.46	20.69 ± 3.05
Creatinine (mg/dl)	0.504 ± 0.031	0.517 ± 0.034	0.513 ± 0.047	0.507 ± 0.038	0.498 ± 0.032
Glucose (mg/dl)	124.50 ± 12.71	126.81 ± 12.04	122.31 ± 11.73	119.63 ± 15.68	123.60 ± 9.48
T-CHO (mg/dl)	53.56 ± 9.02	64.60 ± 14.19	55.94 ± 16.22	59.52 ± 13.38	85.43 ± 9.84**
TG (mg/dl)	27.38 ± 9.94	20.73 ± 3.31	20.93 ± 8.44	18.61 ± 5.68	20.35 ± 4.12
Na (mEq/l)	144.97 ± 0.97	144.52 ± 1.30	144.57 ± 1.32	144.74 ± 1.61	144.74 ± 1.45
K (mEq/l)	4.218 ± 0.181	4.194 ± 0.244	4.135 ± 0.151	4.172 ± 0.197	4.207 ± 0.178
Cl (mEq/l)	108.69 ± 1.53	107.35 ± 1.45	107.72 ± 1.52	109.25 ± 1.55	108.45 ± 1.39
Ca (mg/dl)	10.04 ± 0.26	10.21 ± 0.32	10.10 ± 0.32	10.16 ± 0.35	10.04 ± 0.27
IP (mg/dl)	7.75 ± 0.85	7.25 ± 0.72	7.17 ± 0.54	7.32 ± 0.81	7.22 ± 0.58

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (**: P<0.01).

Table 19. Blood chemical analysis of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control		Tri-p-cumenylphosphate	
(mg/kg)		0		1000	
Number of males		5		5	
GOT	(IU/l)	68.92 ±	6.35	70.46 ±	16.72
GPT	(IU/l)	24.44 ±	1.64	21.92 ±	5.70
ALP	(IU/l)	146.72 ±	29.87	149.98 ±	20.31
GGT	(IU/l)	0.22 ±	0.49	0.22 ±	0.49
TP	(g/dl)	5.60 ±	0.20	5.46 ±	0.30
Albumin	(g/dl)	3.000 ±	0.142	3.014 ±	0.158
Protein fraction (%)					
Albumin		53.58 ±	1.33	55.24 ±	1.96
α_1-glo		22.98 ±	1.90	21.92 ±	1.70
α_2-glo		5.00 ±	0.40	4.80 ±	0.34
α_3-glo		6.36 ±	0.51	6.26 ±	0.29
β-glo		9.66 ±	0.50	9.16 ±	0.29
γ-glo		2.42 ±	0.60	2.62 ±	0.88
A/G ratio		1.148 ±	0.068	1.232 ±	0.100
T-BIL	(mg/dl)	0.060 ±	0.007	0.056 ±	0.005
BUN	(mg/dl)	24.72 ±	4.29	19.12 ±	4.27
Creatinine	(mg/dl)	0.530 ±	0.032	0.528 ±	0.039
Glucose	(mg/dl)	133.28 ±	5.59	126.10 ±	11.04
T-CHO	(mg/dl)	51.52 ±	10.00	43.38 ±	7.35
TG	(mg/dl)	40.50 ±	7.08	41.02 ±	19.69
Na	(mEq/l)	142.40 ±	0.87	143.18 ±	1.01
K	(mEq/l)	4.700 ±	0.137	4.438 ±	0.229
Cl	(mEq/l)	104.78 ±	1.23	105.16 ±	1.44
Ca	(mg/dl)	10.18 ±	0.22	9.66 ±	0.32*
IP	(mg/dl)	7.86 ±	0.25	7.48 ±	0.33

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$).

Table 20. Blood chemical analysis of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)		Control 0	Tri-p-cumenylphosphate 1000
Number of females		5	5
GOT	(IU/l)	60.30 ± 5.18	54.34 ± 7.19
GPT	(IU/l)	17.52 ± 3.96	21.76 ± 3.65
ALP	(IU/l)	70.68 ± 16.98	78.86 ± 15.50
GGT	(IU/l)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
TP	(g/dl)	5.74 ± 0.24	5.78 ± 0.15
Albumin	(g/dl)	3.370 ± 0.201	3.334 ± 0.111
Protein fraction (%)			
Albumin		58.68 ± 2.36	57.70 ± 2.14
α_1-glo		19.80 ± 2.41	20.22 ± 1.53
α_2-glo		3.30 ± 0.31	3.44 ± 0.62
α_3-glo		5.86 ± 0.76	5.10 ± 0.49
β-glo		9.32 ± 0.65	9.60 ± 0.97
γ-glo		3.04 ± 0.42	3.94 ± 0.92
A/G ratio		1.414 ± 0.143	1.358 ± 0.128
T-BIL	(mg/dl)	0.070 ± 0.010	0.080 ± 0.012
BUN	(mg/dl)	17.48 ± 2.13	23.26 ± 6.21
Creatinine	(mg/dl)	0.472 ± 0.018	0.470 ± 0.026
Glucose	(mg/dl)	136.14 ± 13.85	129.42 ± 6.98
T-CHO	(mg/dl)	67.66 ± 11.81	68.68 ± 11.07
TG	(mg/dl)	40.18 ± 13.07	28.78 ± 4.80
Na	(mEq/l)	142.06 ± 0.39	142.04 ± 0.24
K	(mEq/l)	4.226 ± 0.096	4.220 ± 0.199
Cl	(mEq/l)	106.00 ± 1.09	104.28 ± 0.88*
Ca	(mg/dl)	10.40 ± 0.12	10.56 ± 0.09*
IP	(mg/dl)	6.20 ± 0.51	6.66 ± 0.40

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$).

Table 21. Necropsy finding of male and female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)	Control	Tri-p-cumenylphosphate			
	0	8	40	200	1000
Number of animals	10	10	10	10	10
Male					
Normal	10	10	10	10	10
Female					
Normal	10	10	10	9	9
Stomach (glandular mucosa)					
White	0	0	0	0	1 (453)
Spleen					
White dot	0	0	0	1 (351)	0

Figures in parentheses represent animal number showed the relevant findings.

Table 22. Necropsy finding of male and female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)	Control	Tri-p-cumenylphosphate
	0	1000
Number of animals	5	5
Male Normal	5	5
Female Normal	5	5

Table 23. Organ weight of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)		0	8	40	200	1000
Number of males		10	10	10	10	10
Body weight	(g)	321.8 ± 30.3	329.5 ± 20.3	322.6 ± 24.4	332.1 ± 17.5	319.5 ± 23.2
Brain	(g)	1.866 ± 0.050	1.895 ± 0.076	1.889 ± 0.066	1.909 ± 0.070	1.867 ± 0.124
	(g%)	0.584 ± 0.050	0.576 ± 0.037	0.589 ± 0.040	0.577 ± 0.030	0.585 ± 0.047
Liver	(g)	9.607 ± 1.242	10.012 ± 0.961	9.772 ± 1.150	10.557 ± 1.118	10.441 ± 1.009
	(g%)	2.975 ± 0.120	3.034 ± 0.145	3.020 ± 0.147	3.174 ± 0.229*	3.264 ± 0.143**
Kidneys	(g)	2.445 ± 0.273	2.516 ± 0.169	2.463 ± 0.325	2.514 ± 0.115	2.521 ± 0.229
	(g%)	0.759 ± 0.047	0.763 ± 0.019	0.763 ± 0.056	0.759 ± 0.028	0.789 ± 0.046
Adrenals	(mg)	52.74 ± 4.12	50.63 ± 4.37	54.98 ± 5.68	56.72 ± 6.02	53.53 ± 7.84
	(mg%)	16.52 ± 2.08	15.41 ± 1.38	17.10 ± 1.82	17.05 ± 1.42	16.80 ± 2.50
Testes	(g)	3.062 ± 0.146	3.063 ± 0.220	2.967 ± 0.245	3.018 ± 0.258	3.048 ± 0.277
	(g%)	0.958 ± 0.105	0.933 ± 0.079	0.922 ± 0.073	0.911 ± 0.088	0.958 ± 0.113

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$, **: $P<0.01$).

Table 24. Organ weight of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control	Tri-p-cumenylphosphate			
(mg/kg)		0	8	40	200	1000
Number of females		10	10	10	10	10
Body weight	(g)	213.5 ± 15.5	219.7 ± 11.4	217.8 ± 14.0	211.4 ± 10.9	207.1 ± 14.3
Brain	(g)	1.823 ± 0.058	1.803 ± 0.072	1.843 ± 0.055	1.808 ± 0.053	1.793 ± 0.061
	(g%)	0.857 ± 0.048	0.822 ± 0.045	0.849 ± 0.056	0.855 ± 0.040	0.870 ± 0.064
Liver	(g)	6.614 ± 0.758	6.983 ± 0.662	6.870 ± 0.529	7.251 ± 0.909	7.639 ± 0.564**
	(g%)	3.097 ± 0.272	3.176 ± 0.214	3.154 ± 0.138	3.427 ± 0.359*	3.691 ± 0.181**
Kidneys	(g)	1.673 ± 0.155	1.698 ± 0.107	1.743 ± 0.126	1.716 ± 0.144	1.727 ± 0.131
	(g%)	0.784 ± 0.042	0.775 ± 0.034	0.800 ± 0.033	0.811 ± 0.048	0.835 ± 0.055*
Adrenals	(mg)	60.43 ± 7.21	64.50 ± 6.66	61.38 ± 7.44	61.01 ± 7.66	57.09 ± 5.55
	(mg%)	28.33 ± 3.02	29.41 ± 3.33	28.17 ± 2.78	28.82 ± 3.14	27.57 ± 1.85
Ovaries	(mg)	84.17 ± 9.51	87.40 ± 13.04	87.06 ± 8.40	88.03 ± 12.98	77.94 ± 11.42
	(mg%)	39.63 ± 5.44	39.71 ± 5.05	40.17 ± 5.06	41.60 ± 5.28	37.73 ± 5.50

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$, **: $P<0.01$).

Table 25. Organ weight of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control	Tri-p-cumenylphosphate
(mg/kg)		0	1000
Number of males		5	5
Body weight	(g)	410.8 ± 20.1	366.0 ± 28.1*
Brain	(g)	1.998 ± 0.061	1.952 ± 0.028
	(g%)	0.486 ± 0.018	0.536 ± 0.036*
Liver	(g)	11.890 ± 0.498	10.764 ± 1.175
	(g%)	2.900 ± 0.174	2.936 ± 0.118
Kidneys	(g)	2.936 ± 0.126	2.718 ± 0.247
	(g%)	0.716 ± 0.013	0.744 ± 0.039
Adrenals	(mg)	59.12 ± 7.97	60.98 ± 11.21
	(mg%)	14.42 ± 1.88	16.72 ± 3.12
Testes	(g)	3.294 ± 0.267	3.120 ± 0.259
	(g%)	0.806 ± 0.075	0.856 ± 0.086

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$).

Table 26. Organ weight of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group (mg/kg)		Control 0	Tri-p-cumenylphosphate 1000
Number of females		5	5
Body weight	(g)	236.4 ± 16.7	237.0 ± 18.1
Brain	(g)	1.784 ± 0.054	1.898 ± 0.072*
	(g%)	0.758 ± 0.064	0.804 ± 0.061
Liver	(g)	7.082 ± 0.884	7.172 ± 0.750
	(g%)	2.988 ± 0.197	3.024 ± 0.198
Kidneys	(g)	1.714 ± 0.192	1.810 ± 0.116
	(g%)	0.726 ± 0.056	0.764 ± 0.048
Adrenals	(mg)	65.04 ± 6.31	64.66 ± 7.73
	(mg%)	27.66 ± 3.74	27.32 ± 3.06
Ovaries	(mg)	81.92 ± 21.43	82.28 ± 15.02
	(mg%)	34.38 ± 7.11	34.66 ± 5.75

Each value shows mean ± S.D.
Significantly different from control (*: $P<0.05$).

Table 27. Histopathological finding of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control					Tri-p-cumenylphosphate				
(mg/kg)		0					1000				
Number of males		10					10				
Findings	Grade	−	±	+	++	+++	−	±	+	++	+++
Liver											
Vacuolar degeneration		2	2	6	0	0	4	3	3	0	0
Kidney											
Nephropathy		9	1	0	0	0	9	1	0	0	0

− : No abnormal detect., ± : Slight, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Marked.
No remarkable changes were recognized in heart, spleen, adrenal and bone marrow(femur).
Histopathological examinations of above organs in the other dose groups of Tri-p-cumenylphosphate except 1000mg/kg group were not carried out.

Table 28. Histopathological finding of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control					Tri-p-cumenylphosphate				
(mg/kg)		0					1000				
Number of females		10					10				
Findings	Grade	−	±	+	++	+++	−	±	+	++	+++
Liver											
Vacuolar degeneration		0	5	5	0	0	3	2	5	0	0
Kidney											
Nephropathy		9	1	0	0	0	10	0	0	0	0

− : No abnormal detect., ± : Slight, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Marked.
No remarkable changes were recognized in heart, spleen, adrenal, bone marrow(femur) and stomach(animal no. 051, 453).
Histopathological examinations of above organs in the other dose groups of Tri-p-cumenylphosphate except 1000mg/kg group were not carried out.

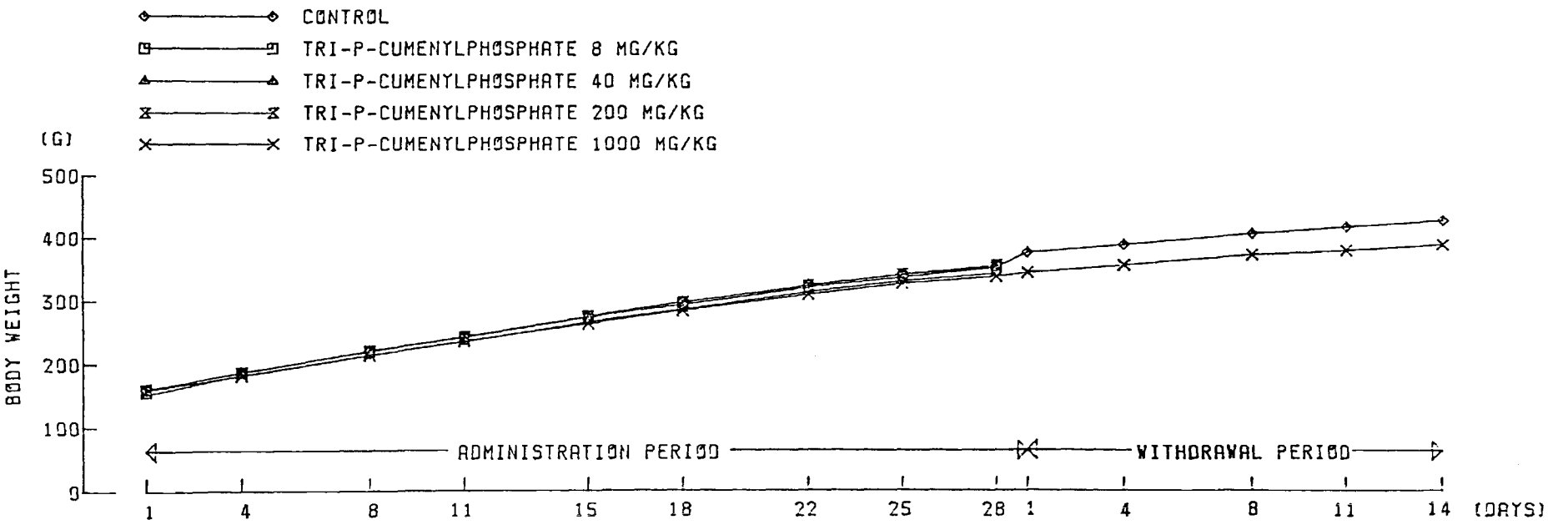

Fig. 1. Body weight of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days.

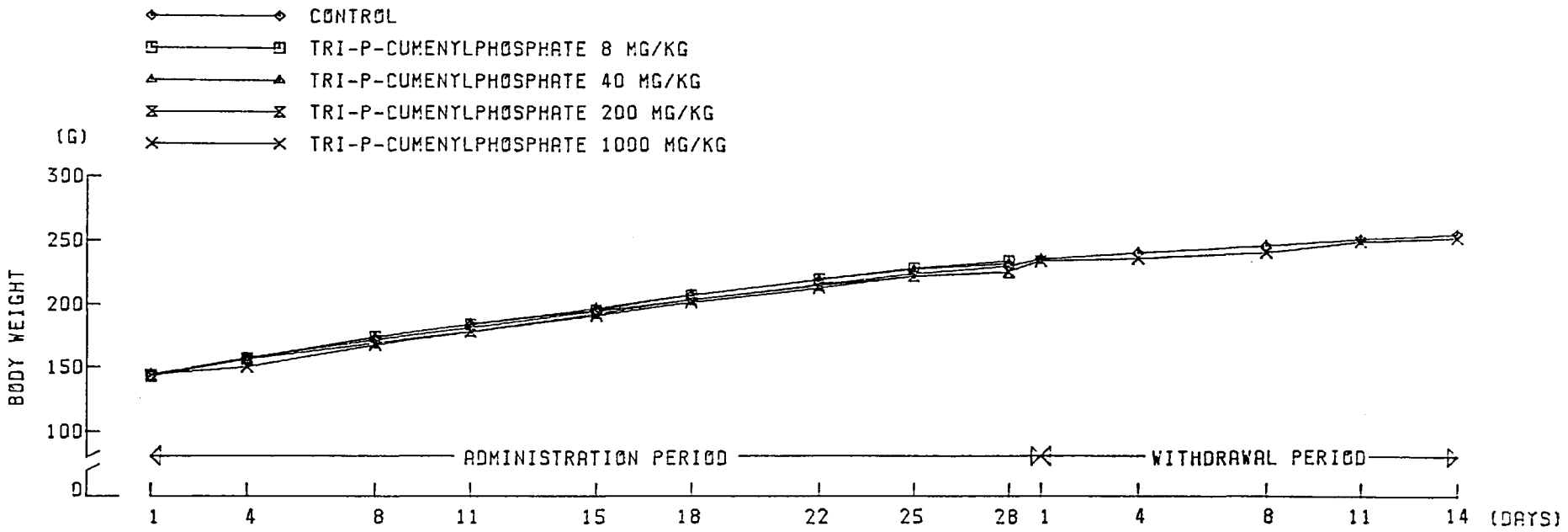

Fig. 2. Body weight of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days.

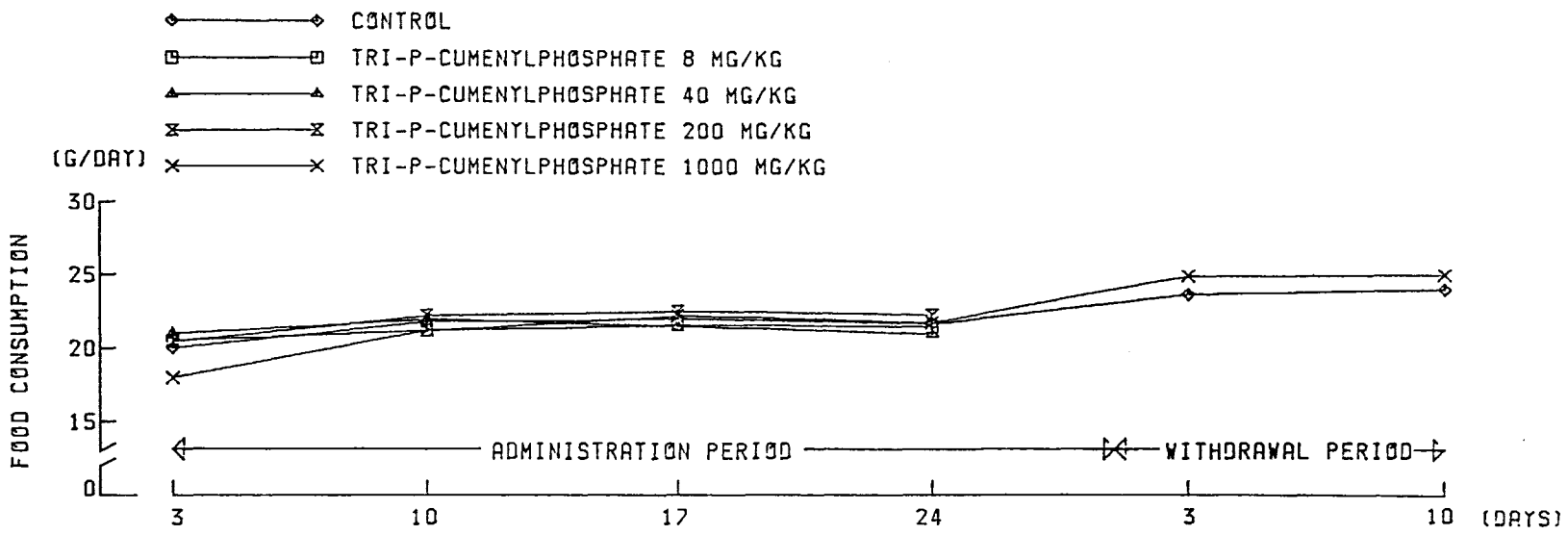

Fig. 3. Food consumption of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days.

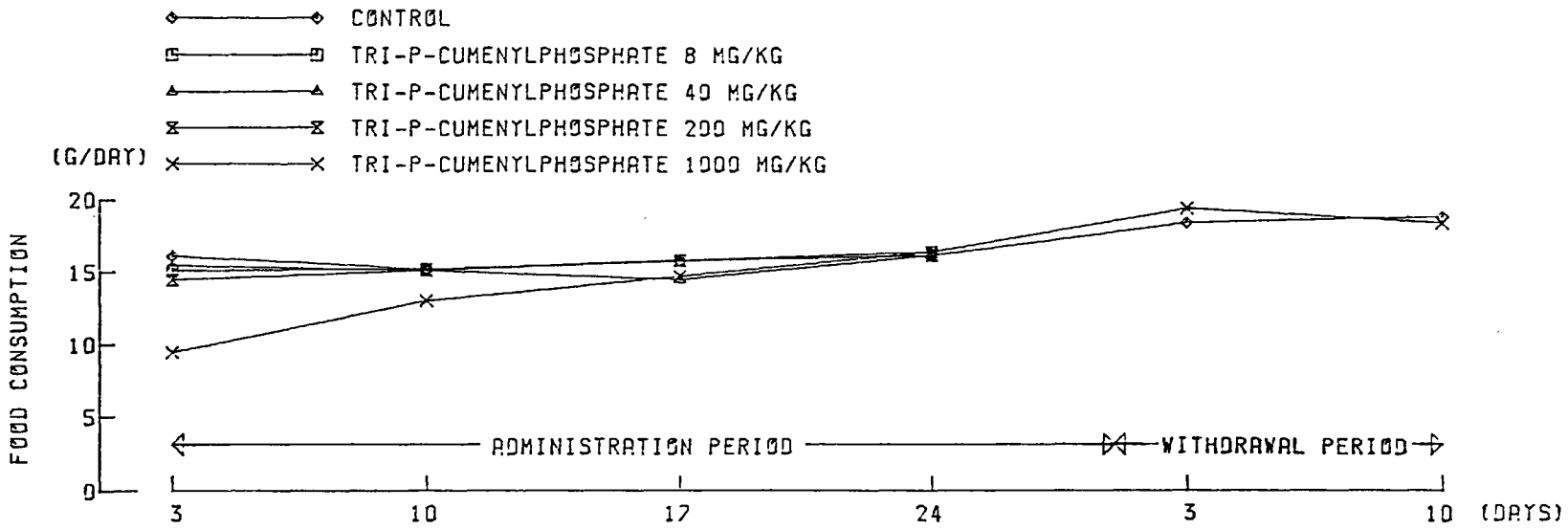

Fig. 4. Food consumption of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days.

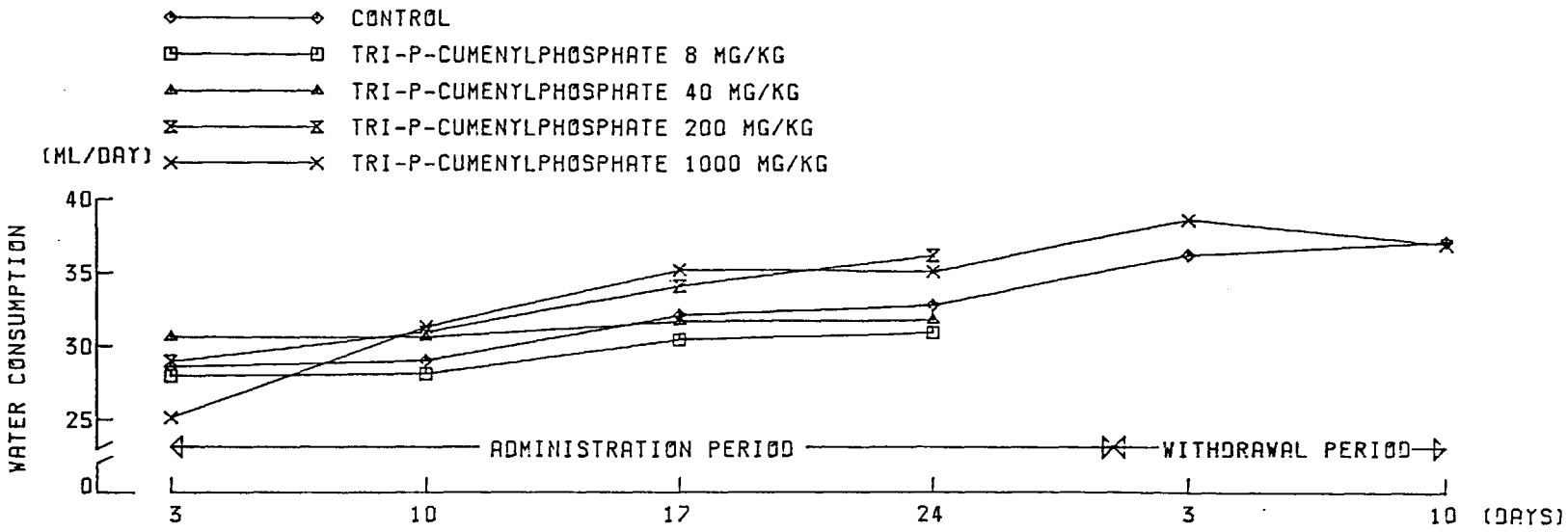

Fig. 5. Water consumption of male rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days.

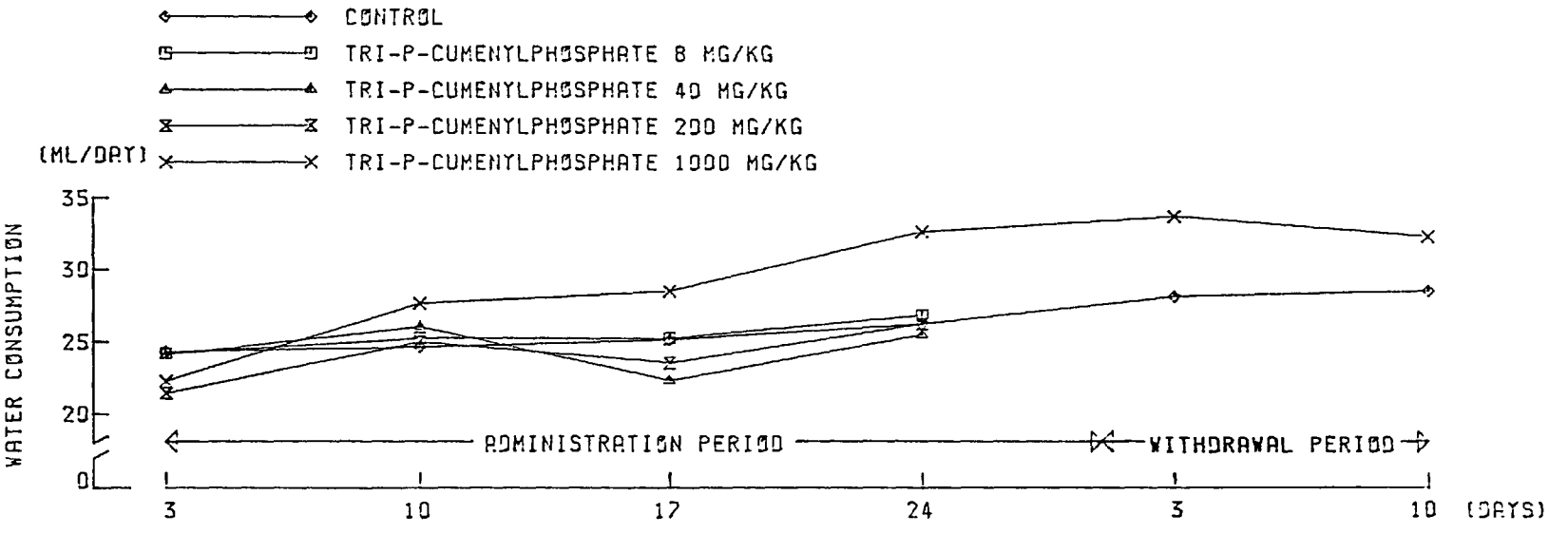

Fig. 6. Water consumption of female rats in repeated dose toxicity study of Tri-p-cumenylphosphate by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days.