

最 終 報 告 書

トリシクロデカンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

(試験番号：08-120-3)

試験の表題

トリシクロデカンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験
(試験番号 : 08-120-3)

試験委託者

名 称	国立医薬品食品衛生研究所
所 在 地	東京都世田谷区上用賀 1-18-1
委託責任者	安全性生物試験研究センター総合評価研究室

試験実施施設

名 称	財団法人 畜産生物科学安全研究所
所 在 地	神奈川県相模原市橋本台 3-7-11

目 次

要約	1 頁
目的	2
材料および方法	2
1. 被験物質	2
2. 動物および飼育条件	2
3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法	3
4. 観察および検査	4
1) 一般状態	4
2) 機能観察総合検査	4
(1) 詳細な臨床観察	4
(2) 感覚機能検査	4
(3) 握力および自発運動量	5
3) 体重および摂餌量	5
4) 尿検査	5
5) 血液学検査	5
6) 血液生化学検査	6
7) 剖検	6
8) 器官重量	7
9) 病理組織学検査	7
5. 統計解析	7
結果	9
1. 一般状態および死亡	9
2. 機能観察総合検査	9
3. 体重	9
4. 摂餌量	9
5. 尿検査	9
6. 血液学検査	10
7. 血液生化学検査	10

8. 剖検	10
9. 器官重量	10
10. 病理組織学検査	10
考察	12
文献	13

添付資料

A 図・群別平均値表

Figures 1～2	体重	1
Tables 1、2	一般状態および死亡率	3
Tables 3、4	詳細な臨床観察	5
Tables 5、6	感覚機能検査	19
Tables 7、8	握力および自発運動量	23
Tables 9、10	体重	27
Tables 11、12	摂餌量	29
Tables 13、14	尿検査	31
Tables 15、16	血液学検査	35
Tables 17、18	血液生化学検査	39
Tables 19、20	剖検	43
Tables 21、22	器官重量	45
Tables 23、24	病理組織学検査	49

要 約

トリシクロデカンの 28 日間反復経口投与毒性試験を、SD 系ラットを用いて実施した。投与量は、0（対照：被験物質の溶媒として用いたオリーブ油を投与）、40、200 および 1000 mg/kg/day とし、対照群および 1000 mg/kg 群は 14 日間の回復群として用いる雌雄各 5 匹を含む雌雄各 10 匹、40 および 200 mg/kg 群はそれぞれ雌雄各 5 匹を使用して試験を行った。

血液生化学検査において、200 mg/kg 以上の群で雄に血糖の低値、さらに 1000 mg/kg 群で雄にコリンエステラーゼの高値、雌に尿素窒素の高値が認められた。器官重量において、1000 mg/kg 群で雌に肝臓および甲状腺相対重量の高値が認められた。病理組織学検査においては、1000 mg/kg 群で雌に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

回復群においては、発現した変化はいずれも回復または回復傾向を示し、可逆的な変化であることが確認された。また、遅発毒性と考えられる変化も認められなかった。

以上の結果から、トリシクロデカンのラットへの 28 日間反復経口投与による NOEL（無影響量）は、雄では 200 mg/kg 以上の群で血糖の低値が認められたことから 40 mg/kg/day、雌では 1000 mg/kg 群で肝臓および甲状腺重量、肝臓の病理組織学的変化並びに尿素窒素の変化が認められたことから、200 mg/kg/day と推定された。

目 的

トリシクロデカンをラットに 28 日間経口投与し、本物質の反復投与毒性について検討した。

材料および方法

1. 被験物質

トリシクロデkanは、水に難溶、食物油には 2%まで溶解可能な白色結晶性粉末である。試験には、試薬（ロット番号
純度 99.9%）を購入し、冷暗所（2～6℃）・密栓下で保管し、使用した。用いた被験物質は投与終了後に分析し、使用期間中安定であったことを確認した（Appendix 1）。本物質の特性は、Appendix 1 に示す。

被験物質の投与液は局方オリーブ油（小堺製薬株式会社、ロット番号 MI-13）を溶媒とし、所定の投与用量となる濃度の溶液または懸濁液に調製した。調製した投与液は、1 日の使用量ごとに小分けし、使用時まで冷所（2～6℃）・遮光下で密栓して保管した。冷所遮光下で 7 日間、その後室温遮光下で 1 日保管した投与液中の被験物質は安定であることが確認された（Appendix 2）ので、調製後 7 日以内に使用した。初回に調製された投与液について分析し、所定の濃度で調製されていることを確認した（Appendix 3）。

2. 動物および飼育条件

動物は、SD 系 [CrI : CD(SD)]ラットを用いた。ラットは、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター（神奈川県厚木市下古沢 795）から 4 週齢のものを搬入（雄 36 匹、雌 36 匹）し、雄は 7 日間、雌は 8 日間試験環境に馴化させた。馴化期間中に検疫を行い、発育および一般健康状態が良好なものについて、投与開始前日に体重を測定し、雌雄それぞれ全動物の体重の平均値に近いものから各 30 匹を選び、体重により層別化した後、動物を無作為に各群に振り分け、各群の体重分布が均一となるようにした。試験は 5 週齢で開始した。投与開始時の平均体重(体重範囲)は、雄 167（157～176）g、雌 149（140～160）g であった。ラットは、温度 22±3℃、湿度 55±10%、換気回数 10 回以上/時（オールフレッシュエアー方式）、照明 12 時間/日(午前 7 時点灯、午後

7 時消灯)に設定したバリアーシステム動物室 (第 4 室) で、個体別にステンレス製金網ケージ [260W×380D×180 H(mm)] に収容し、これをステンレス製 5 段のラックに配置して飼育した。飼料 (固型飼料ラボ MR ストック、日本農産工業株式会社、ロット番号 20081266、20090360) および飲料水 (孔径 1 μ m のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水) は、それぞれ給餌器および自動給水装置または給水瓶 (ポリカーボネートケージの場合) により、自由に摂取させた。

動物の個体識別は、ラックおよびケージへの標識札の貼付、並びに耳パンチ法により行った。

飼育期間中、動物室の温度は 22.6~24.8℃、湿度は 48~60% の範囲で推移 (Appendix 4) した。また、飼料の分析結果 (Appendix 5) は、米国環境保護庁毒性物質規制法の「飼料および媒体の汚染物質限度 (1979)」等を参考にして当研究所が設定した許容範囲内にあり、飲料水は水道法に基づく水質基準に適合する (Appendix 6) ことが確認された。したがって、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化はなかったものと判断された。

本試験は、動物実験を科学的観点および倫理的な配慮の下に実施するために遵守すべき事項等を定めた、「財団法人 畜産生物科学安全研究所の動物実験実施規定」に従い、本施設の動物実験委員会の承認を得て行った。

3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法

投与量設定試験として、トリシクロデカンを用いた 1 群雌雄各 4 匹の SD 系 [CrI: CD(SD)] ラットに、0 (溶媒対照)、50、100、200、500 および 1000 mg/kg/day の用量で 14 日間経口投与した。その結果、500 mg/kg 以上の群で雌に血糖値の低値、さらに、1000 mg/kg 群で雄に尿素窒素および腎臓相対重量の高値が認められた。

したがって、本試験における投与量は、28 日間の反復投与により毒性影響が発現すると予測される 1000 mg/kg/day を最高用量、毒性影響が発現しないと予測される 40 mg/kg/day を最低用量とし、その間に 200 mg/kg/day の 3 用量を設定した。

試験群の構成は、①溶媒投与群 (以下、対照群)、②被験物質の 40 mg/kg/day 投与群 (40 mg/kg 群)、③同 200 mg/kg/day 投与群 (200 mg/kg 群)、④同 1000 mg/kg/day 投与群 (1000 mg/kg 群) の 4 群とした。1 群の動物数は雌雄各 5 匹とした。さらに、

対照群と最高用量群については、現れる変化の回復性を調べるためのサテライト群として、別に雌雄各 5 匹からなる回復群を設けた。

投与方法は、投与液量を体重 1kg 当たり 5 mL とし、テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて、1 日 1 回、28 日間にわたって胃内に投与した。投与は午前中（9:01～10:53）に行った。対照群には、溶媒として用いた局方オリーブ油を同様に投与した。各個体の投与液量は、至近日の測定体重を基に算出した。

4. 観察および検査

28 日間の投与期間中あるいは投与期間終了時、および 14 日間の回復期間中あるいは回復期間終了時に、次の観察および検査を行った。

1) 一般状態

全例について、毎日、投与期間においては投与前、投与直後、投与後概ね 30 分～1 時間および 4 時間以降の 4 回、回復期間においては少なくとも 1 日 1 回は主にケージサイドで、動物の生死、外観、行動等について観察した。

2) 機能観察総合検査

(1) 詳細な臨床観察

全例について、投与開始前日およびその後は週 1 回、ケージサイドでの観察に加えて、動物をケージから取り出す時およびケージ外のアルミ製オープンフィールド（370W×560D×40Hmm）で、ケージからの出し易さ、ケージから出す時の扱い易さ、体躯緊張（弛緩～強直）、皮膚（色）、毛並み、立毛、眼瞼閉鎖状態、眼球突出、流涙、眼・鼻分泌物、流涎、下腹部被毛の尿による汚れ、肛門周囲の便による汚れ、発声、呼吸、姿勢、痙攣、振戦、探索行動（覚醒度）、歩行（よろめき）、異常行動（自咬、後ろ向き歩行等）、常同行動（過度の毛繕い、反復旋回運動等）、排尿（回数）および排糞（回数）について観察し、認められた変化を評点（Appendix 7）で記録した。動物には無作為化法で観察番号を付け、観察者以外の者が群や動物番号を表示したケージの標識札を観察番号のみ表示した標識札に替え、観察者は観察番号順に観察を行うことにより、投与内容が不明な状態で観察した。

(2) 感覚機能検査

投与期間終了時屠殺動物は投与 4 週（雌雄とも投与 26 日）に、回復期間終了時屠殺

動物は回復 2 週（雌雄とも回復 13 日）に、聴覚反応（ピンセットで軽くケージを叩く音に対する反応）、視覚反応（顔面に棒を近づけた場合の接近反応）、触覚反応（腰部に触れた場合の反応）、痛覚反応（尾根部をピンセットで摘んだ場合の逃避、発声等の反応）、瞳孔反射（光に対する瞳孔の反応）および正向反射（面上で動物を背臥位にした場合の正常姿勢にもどる反応）を調べ、認められた反応を評点（Appendix 8）で記録した。

(3) 握力および自発運動量

投与期間終了時屠殺動物は、投与 4 週（雌雄とも投与 26 日）に、回復期間終了時屠殺動物は回復 2 週（雌雄とも回復 13 日）に前肢および後肢の握力（ラット・マウス用握力測定装置、MK-380R/FR、室町機械株式会社）並びに自発運動量（自発運動量測定装置、SUPERMEX、室町機械株式会社、動物が発する遠赤外線をセンサーが感知し、測定装置内の区画間の 60 分間における移動回数を測定）の測定を行った。

3) 体重および摂餌量

体重は、投与 1 日（投与開始直前）、7、14、21 および 28 日並びに回復 7 および 14 日に測定し、投与期間中および回復期間中の体重増加量を算出した。また、屠殺日に測定し、器官の相対重量の算出に用いた。

摂餌量は、毎週 1 回、雄は投与 5、12、19 および 26 日並びに回復 5 および 12 日、雌は投与 4、11、18 および 25 日並びに回復 4 および 11 日に、それぞれ翌日までの 24 時間の摂餌量（飼料消費量）を測定した。

体重および摂餌量の測定には、電子天秤（GX-2000、エー・アンド・ディ株式会社）を用いた。

4) 尿検査

投与 4 週（雌雄とも投与 22 日）に、回復群は回復 2 週（雌雄とも回復 8 日）に腰部刺激法により排尿させ、得られた新鮮尿について、色調および濁度の観察並びに試験紙法（マルティスティックス、バイエル メディカル株式会社）により、pH、潜血、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲンを検査した。

5) 血液学検査

投与期間終了時生存動物については最終投与の翌日、回復群については回復期間終了日の翌日に、エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より採血した。動物は前日の午後 5 時

より除餌し、水のみを給与した。採取した血液は3分割し、その一部はEDTA-2Kで凝固阻止処理し、多項目自動血球計数装置(XT-2000iV、シスメックス株式会社)により、赤血球数(電気抵抗検出法)、血色素量(ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法)、ヘマトクリット値(赤血球パルス高値検出法)、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度(以上、計算値)、血小板数(電気抵抗検出法)、白血球数、網状赤血球数および白血球百分率(以上、フローサイトメトリー法)を測定した。また、血液の一部を3.8%クエン酸ナトリウム液で凝固阻止処理して血漿を得、血液凝固自動測定装置(STart-4、ロシュダイアグノスティックス株式会社)により、プロトロンビン時間(Quick 一段法)および活性化部分トロンボプラスチン時間(エラジン酸活性化法)を測定した。

6) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し、生化学自動分析装置(JCA-BM8型クリナライザー、日本電子株式会社)により、総タンパク(ビュレット法)、アルブミン(BCG法)、A/G比(計算値)、血糖(GluK¹⁾-G-6-PDH²⁾法)、総コレステロール[(酵素法(CES³⁾-COD⁴⁾-POD⁵⁾系)]、トリグリセライド[酵素法(LPL⁶⁾-GK⁷⁾-GPO⁸⁾-POD⁵⁾系)]、総ビリルビン(ジアゾ法)、尿素窒素(ウレアーゼ・UV法)、クレアチニン(Jaffe法)、AST、ALT、ALP、(以上、JSCC⁹⁾法)、 γ -GTP(SSCC¹⁰⁾法) LDH(SFBC¹¹⁾法)、カルシウム(OCPC法)、無機リン[酵素法(PNP¹²⁾-XOD¹³⁾-POD⁵⁾系)]およびコリンエステラーゼ(BTC¹⁴⁾-DTNB¹⁵⁾法)を、また、電解質自動分析装置(NAKL-132、東亜ディーケーケー株式会社)により、ナトリウム、カリウムおよび塩素(以上、イオン電極法)を測定した。

- 1) : グルコキナーゼ、2) : グルコース-6-リン酸脱水素酵素、3) : コレステロールエステラーゼ、4) : コレステロールオキシダーゼ、5) : ペルオキシダーゼ、6) : リポプロテインリパーゼ、7) : グリセロールキナーゼ、8) : L- α -グリセロリン酸オキシダーゼ、9) : 日本臨床化学会、10) : スカンジナビア臨床化学会、11) : フランス臨床生物学会、12) : プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、13) : キサンチンオキシダーゼ、14) : ブチリルチオコリン、15) : 5, 5' -ジチオビス-2-ニトロ安息香酸

7) 剖検

投与期間終了時生存動物については最終投与の翌日に、回復群については回復期間終了の翌日にエーテル麻酔下で採血に続いて放血屠殺し、体表、開口部粘膜および内部諸

器官を肉眼的に観察した。

8) 器官重量

投与期間終了時生存動物および回復群の脳、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、下垂体、甲状腺、さらに雄では精巣、精巣上体、雌では卵巣を秤量（絶対重量）し、屠殺日の体重に基づいて対体重比（相対重量）を算出した。なお、対器官は左右を一括して、下垂体および甲状腺は固定後に秤量した。

9) 病理組織学検査

全例について下記器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定（精巣、精巣上体はブアン液で前固定、肺は固定液を注入した後浸漬）して保存した。

脳（大脳、小脳、橋を含む）、下垂体、眼球、甲状腺（上皮小体を含む）、脊髓（頸部、胸部、腰部）、心臓、気管、肺、肝臓、腎臓、胸腺、脾臓、副腎、胃（前胃、腺胃）、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、パイエル板を含む）、生殖器（精巣又は卵巣）、副生殖器（子宮、膈又は前立腺、精囊、精巣上体）、膀胱、坐骨神経、リンパ節（下顎リンパ節、腸間膜リンパ節）、骨髓（大腿骨）。

病理組織学検査は、対照群と 1000 mg/kg 群の上記器官・組織について実施した。その結果、被験物質の投与に起因する変化が雄の腎臓および雌の肝臓に認められたので、50 および 200 mg/kg 群並びに回復群では雄の腎臓および雌の肝臓について検査した。検査は、常法に従ってパラフィン切片を作製し、H-E 染色を施して鏡検を行った。さらに、沈着物を同定するため、対照群と 1000 mg/kg 群について、雄の一部の例の腎臓に $\alpha_2\mu$ -グロブリン免疫組織化学染色を施した。また、回復群において雄の肝臓および心臓重量、雌の胸腺重量の高値が認められたため、当該器官についても検査した。

5. 統計解析

得られた平均値あるいは頻度について、対照群との有意差（危険率 5%以下）を次の方法で検定した。

(1) パラメトリックデータ

多群間の比較については、Bartlett の分散検定を行った。分散が一樣な場合は一元配置の分散分析を行い、その結果有意差を認めた場合、Dunnett の検定法により対照群に対する各群の比較検定を行った。分散が一樣でない場合は、ノンパラメトリックデータ

に用いる検定法に従った。2 群間の比較については、F 検定を行い、その結果分散が一樣な場合は Student の t 検定を、分散が一樣でない場合は Aspin-Welch の t 検定を行った。(体重、体重増加量、摂餌量、握力、自発運動量、尿量、尿比重、血液学検査データ、血液生化学検査データ、器官重量)

(2) ノンパラメトリックデータ

多群間の比較については、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、その結果有意差を認めた場合、Dunnett 型の検定法により対照群と各群を比較した。2 群間の比較については、Mann-Whitney の U 検定を行った。(尿検査における定性的データ、白血球百分率)

(3) カテゴリカルデータ

Fisher の直接確率法を用いた (一般状態の観察、詳細な臨床観察、感覚機能検査、剖検および病理組織学検査における異常例の発現率)。なお、病理組織学検査所見のうち、グレード分けしたデータについては、Mann-Whitney の U 検定を行った。

結 果

1. 一般状態および死亡 (Tables 1、2、Appendices 9、10)

いずれの投与群とも、一般状態の変化および死亡は認められなかった。

2. 機能観察総合検査

1) 詳細な臨床観察 (Tables 3、4、Appendices 11、12)

投与開始前の観察において、200 mg/kg 群で雄の排尿回数が有意に多かったが、これは偶発的なものと判断した。投与期間中の観察では、1000 mg/kg 群で雄の投与 1 週の排尿回数が有意に多かったが、投与 2 週以降に変化は認められていないことから、偶発的な変化と判断した。回復期間中の観察および雌では、各項目に有意な変化は認められなかった。

2) 感覚機能検査 (Tables 5、6、Appendices 13、14)

投与期間中および回復期間中の検査で、各項目に変化は認められなかった。

3) 握力および自発運動量 (Tables 7、8、Appendices 15、16)

投与期間中および回復期間中の検査で、変化は認められなかった。

3. 体重 (Figures 1、2、Tables 9、10、Appendices 17、18)

投与期間および回復期間を通じて、各測定時点の体重および体重増加量に有意な変化は認められなかった。

4. 摂餌量 (Tables 11、12、Appendices 19、20)

投与期間においては、変化は認められなかった。回復期間では、雄で投与 1 週の摂餌量に有意な高値が認められたが、投与 2 週では有意な変化は認められず、体重にも変化が認められないことから、偶発的な変化と判断した。

5. 尿検査 (Tables 13、14、Appendices 21、22)

投与期間中および回復期間中の検査で、各検査項目に変化は認められなかった。

6. 血液学検査 (Tables 15、16、Appendices 23、24)

投与期間終了時の検査において、各検査項目に変化は認められなかった。

回復期間終了時の検査では、雌雄に血小板の有意な高値、さらに、雌にヘマトクリット値、平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の有意な低値が認められた。

7. 血液生化学検査 (Tables 17、18、Appendices 25、26)

投与期間終了時の検査において、200 mg/kg 群で雄にアルブミンの有意な高値、200 mg/kg 以上の群で雄に血糖の有意な低値および雄にナトリウムの有意な高値、1000 mg/kg 群で雄にコリンエステラーゼ、雌に尿素窒素の有意な高値が認められた。

回復期間終了時の検査においては、雄に γ -GTP の有意な低値、アルブミンおよび総コレステロールの有意な高値が、雌に γ -GTP および塩素の有意な高値、血糖の有意な低値が認められた。

8. 剖検 (Tables 19、20、Appendices 27、28)

投与期間終了時屠殺動物において、変化は認められなかった。回復期間終了時屠殺動物においては、雌の1匹に子宮腔水腫が認められた。

9. 器官重量 (Tables 21、22、Appendices 29、30)

投与期間終了時屠殺動物において、40 mg/kg 群で雌に脳相対重量の有意な高値が認められた。また、心臓および肝臓の絶対重量の有意な低値が認められたが、相対重量に変化はなかった。200 mg/kg 群では、雄に腎臓の絶対および相対重量の有意な高値、1000 mg/kg 群では、雄に腎臓相対重量の有意な高値、雌に脳、肝臓および甲状腺の相対重量の有意な高値並びに心臓の絶対重量の有意な低値が認められた。

回復期間終了時屠殺動物においては、雄に心臓および肝臓のいずれも絶対および相対重量の有意な高値並びに下垂体相対重量の有意な低値が、雌に胸腺の絶対および相対重量の有意な低値並びに副腎相対重量の有意な高値が認められた。

10. 病理組織学検査 (Tables 23、24、Appendices 27、28)

投与期間終了時屠殺動物において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が 1000 mg/kg 群で

雌の2匹に認められた。また、雄の腎臓では、1000 mg/kg 群で近位尿細管上皮における $\alpha_2\mu$ -グロブリン免疫染色陽性の硝子滴の増加が認められた。

器官重量で高値が認められた雌の脳、肝臓および甲状腺に、被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

回復期間終了時屠殺動物においては、投与期間終了時屠殺動物において認められた被験物質投与に起因する変化のうち、雄の腎臓で増加した近位尿細管上皮硝子滴は残存していたものの、回復傾向を示し、雌で認められた肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は認められず、回復した。

なお、器官重量で高値が認められた回復群の雄の肝臓および心臓、雌の胸腺には被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

以上の変化の他に、投与期間終了時屠殺動物および回復期間終了時屠殺動物において、対照群のみ、あるいは対照群と被験物質投与群に、肺の動脈壁鉍質沈着（雌雄）、心臓の心筋変性・線維化（雄）、肝臓の肉芽腫（雌雄）、微小肉芽腫（雌雄）および小葉周辺性肝細胞脂肪変性（雌）、腺胃の胃底腺拡張（雄）、腎臓の好塩基性尿細管（雌雄）、皮質リンパ球浸潤（雄）、線維化（雌）、孤立性嚢胞（雌雄）および皮髄境界部鉍質沈着（雌）、脾臓の髄外造血（雌雄）および褐色色素沈着（雌雄）が認められたが、発現率や変化の程度が被験物質投与群で増強する傾向は認められなかった。また、被験物質投与群にのみ、肺の泡沫細胞集簇（雌雄）、肝臓の巣状壊死（雌）、腎臓の皮質リンパ球浸潤（雌）、近位尿細管上皮好酸性小体（雄）、線維化（雄）、硝子円柱（雄）および遠位尿細管拡張（雄）、前立腺の間質リンパ球浸潤（雄）並びに剖検で 1000 mg/kg 群の雌に認められた子宮水腫の1例には子宮腔拡張（雌）が認められた。しかしながら、これらの変化はいずれも用量相関性のない少数例の発現で、ラットに背景病変として認められる変化でもあることから、被験物質の投与とは無関係な変化と判断された。

考 察

トリシクロデカンの反復投与により、肝臓および腎臓に対する影響並びに血液生化学的影響が認められた。

肝臓に対する影響について、1000 mg/kg 群で雌に肝臓の相対重量の高値が認められ、病理組織学検査では、雌に小葉中心性の肝細胞肥大が観察された。

しかしながら、血液生化学検査において肝機能の障害を示唆する変化は認められず、肝臓に対する影響としては軽度なものと考えられる。

腎臓に対する影響について、40 mg/kg 以上の群で雄に近位尿細管上皮硝子滴の増加が認められた。この硝子滴は、 α_{2u} -グロブリン免疫染色陽性で、雄ラットに特有のいわゆる α_{2u} -グロブリン腎症であることが確認された。200 mg/kg 以上の群の雄に認められた腎臓相対重量の高値は、この α_{2u} -グロブリン腎症と関連する変化と考えられる。

このような腎臓に対する影響は、ヒトの健康に対する有害性の観点からは意義のない変化と判断された。

血液生化学的影響について、200 mg/kg 以上の群で雄に用量相関的な血糖の低値、1000 mg/kg 群では雄にコリンエステラーゼの高値、雌に尿素窒素の高値が認められた。これらの変化に関連すると考えられる肝臓および腎臓の病理組織学変化は確認されなかったが、血糖および尿素窒素の変化は投与量設定試験においても認められた。本試験では、雄に尿素窒素の変化は認められなかったが、投与量設定試験では雄で腎臓相対重量の高値と共に尿素窒素の高値が認められており、尿素窒素の変化は腎臓に対する影響を示唆するものと思われる。また、コリンエステラーゼの変化は当研究所の背景データにおける基準値（Appendix 31 参照）を超える明らかな変化であった。したがって、これら血液生化学的变化は、被験物質投与による変化と考えられる。

1000 mg/kg 群で雌に認められた甲状腺相対重量の高値については、病理組織学検査で変化は認められないが、絶対重量に高値傾向が認められることから、被験物質投与による変化と考えられる。

なお、200 mg/kg 以上の群で雄に認められたナトリウムの高値については、ごく軽度な変化であった。また、200 mg/kg 群で雄に認められたアルブミンの高値についても、その個体値は、いずれも背景データにおける基準値（Appendix 31 参照）の範囲内であ

った。しかも、ナトリウムおよびアルブミンの変化に用量相関性は認められなかったことから、これらは、いずれも被験物質投与とは無関係な偶発的变化と判断された。

このような投与期間終了時の検査で認められた変化は、回復群の回復期間終了時の検査では、いずれも回復または回復傾向を示した。

回復期間終了時において、血液学検査で認められた雌雄の血小板、雌のヘマトクリット値、平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の有意な変化について、それらの各個体値は、雌の平均赤血球血色素量で 2 例が当研究所の背景データにおける基準値を僅かに下回った以外は、いずれも基準値（Appendices 31、32 参照）内であり、赤血球数、血色素量、平均赤血球血色素濃度および網状赤血球数には有意な変化は認められず、また、いずれも投与期間終了時の検査では認められていない変化であった。また、血液生化学検査で認められた雌雄の γ -GTP、雄のアルブミンおよび総コレステロール、雌の塩素および血糖の有意な変化についても、それらの各個体値は、雌の γ -GTP および血糖で各 1 例が当研究所の背景データにおける基準値を僅かに上回った以外は、いずれも基準値（Appendices 31、32 参照）内の値であり、むしろ対照群において、雄の γ -GTP は高値傾向およびアルブミンは低値傾向、雌の血糖は高値傾向であった。また、いずれの変化も投与期間終了時の検査では認められていない変化であった。

したがって、これら回復群の血液および血液生化学検査で認められた変化は、いずれも被験物質投与とは無関係な偶発的变化と判断された。

さらに、雄で認められた下垂体相対重量の低値、雌で認められた副腎相対重量の高値についても、絶対重量に変化はなく、屠殺時体重に関連した非特異的变化と判断された。

以上、本試験で発現した変化は、いずれも可逆的なものであることが確認された。また、遅発毒性と考えられる変化も認められなかった。

以上の結果から、トリシクロデカンのラットへの 28 日間反復経口投与による NOEL（無影響量）は、雄では 200 mg/kg 以上の群で血糖の低値が認められたことから 40 mg/kg/day、雌では、1000 mg/kg 群で肝臓および甲状腺重量、肝臓の病理組織学的変化並びに尿素窒素の変化が認められたことから、200 mg/kg/day と推定された。

文 献

- 1) 日本毒性病理学会編, “毒性病理学”, 日本毒性病理学会, 名古屋, 2000.

トリシクロデカンのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験

(試験番号：08-120-3)

最終報告書 添付資料A

(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

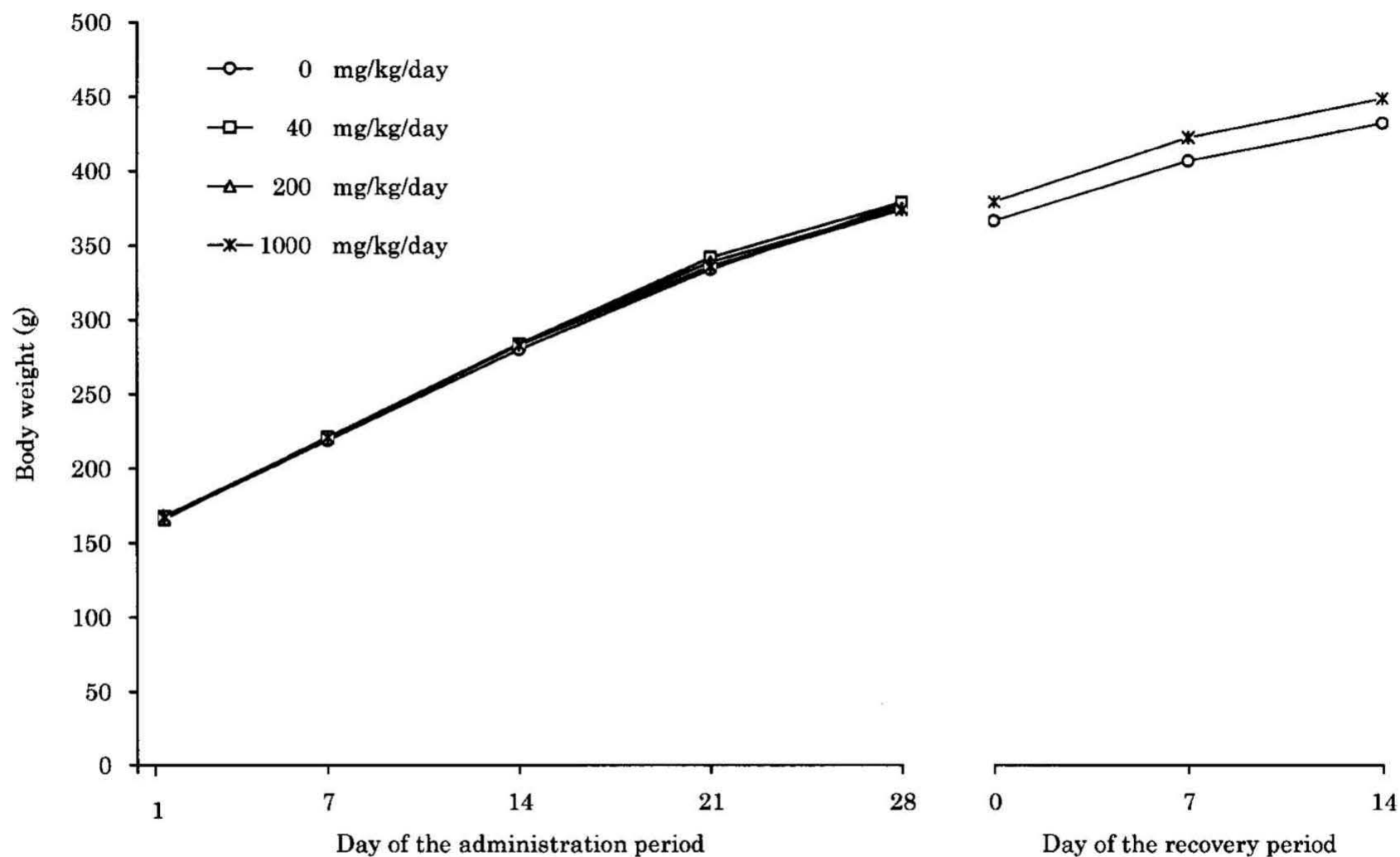


Fig.1 Body weight change of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

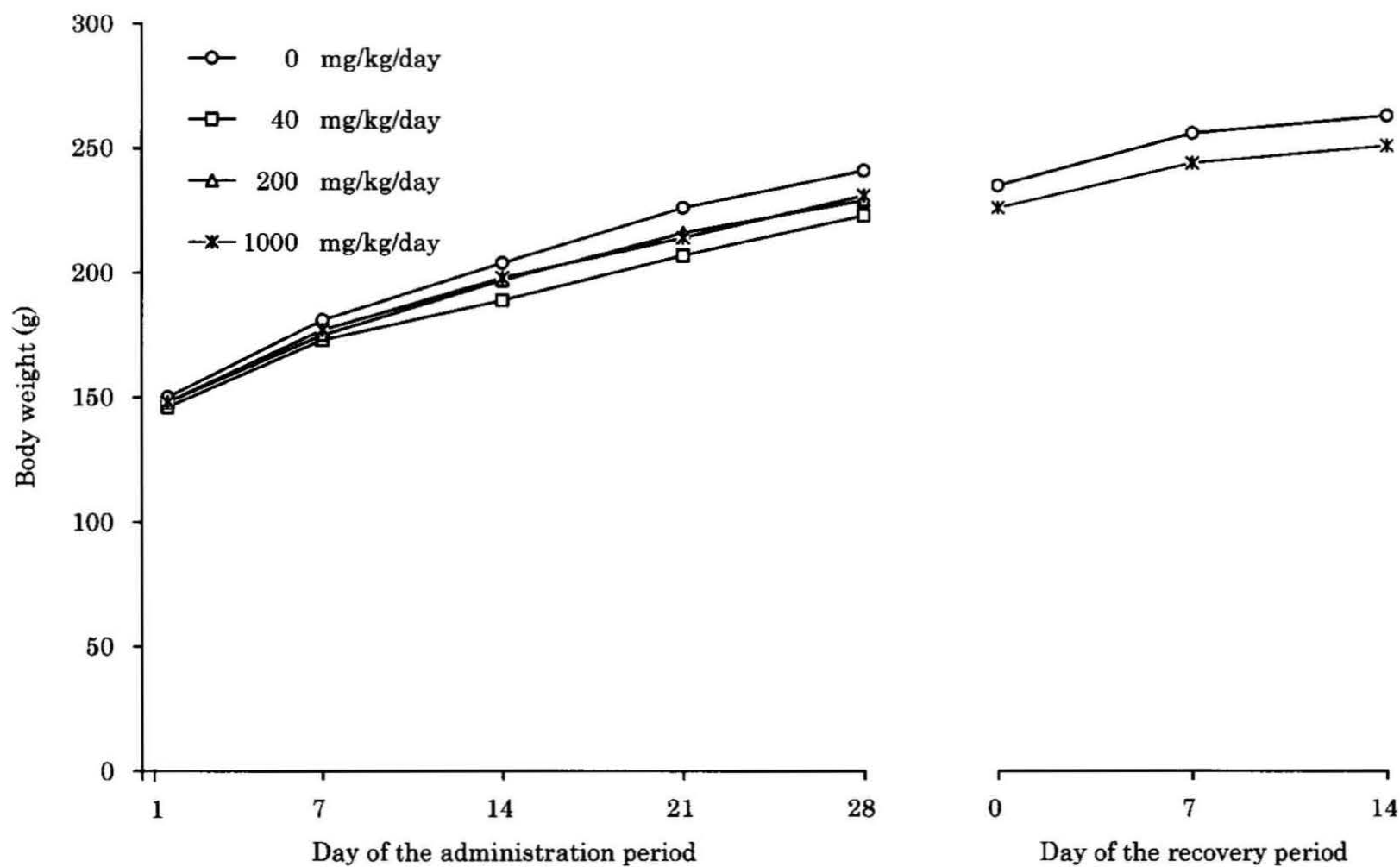


Fig.2 Body weight change of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Table 1 General conditions and mortality of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions (Clinical signs)	Dose (mg/kg/day) Fate No. of animals	Administration period								Recovery period	
		0			40	200	1000			0	1000
		KA	KR	Total	KA	KA	KA	KR	Total	KR	KR
		5	5	10	5	5	5	5	10	5	5
No abnormalities were detected		5	5	10	5	5	5	5	10	5	5
	Mortality (%)		0		0	0		0		0	0

KA : Killed by design at the end of administration period.

KR : Killed by design at the end of recovery period.

Table 2 General conditions and mortality of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions (Clinical signs)	Dose (mg/kg/day) Fate No. of animals	Administration period								Recovery period	
		0			40	200	1000			0	1000
		KA	KR	Total	KA	KA	KA	KR	Total	KR	KR
		5	5	10	5	5	5	5	10	5	5
No abnormalities were detected		5	5	10	5	5	5	5	10	5	5
	Mortality (%)	0			0	0	0			0	0

KA : Killed by design at the end of administration period.

KR : Killed by design at the end of recovery period.

Table 3-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< Before the administration period >						
Items		Dose (mg/kg/day)	0	40	200	1000
		No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Smudge around eye-nose	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	4	2	7
	2 or more		0	1	3 *	3
	Color: Pale yellow		3/3	3/3	4/4	5/5
Defecation	Not detected or 1		8	5	5	10
	2 or more		2	0	0	0
	Appearance: Normal		5/5	-	1/1	4/4

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

Table 3-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 1 of the administration period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around eye-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	4	5
	2 or more	0	0	1	5 *
	Color: Pale yellow	5/5	4/4	2/2	6/6
Defecation	Not detected or 1	6	3	4	6
	2 or more	4	2	1	4
	Appearance: Normal	4/4	3/3	1/1	4/4

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

Table 3-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of the administration period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around eye-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	2/2	3/3	-	3/3
Defecation	Not detected or 1	10	3	4	9
	2 or more	0	2	1	1
	Appearance: Normal	2/2	2/2	1/1	2/2

Table 3-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 3 of the administration period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around eye-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	9	5	5	10
	2 or more	1	0	0	0
	Color: Pale yellow	7/7	2/2	3/3	3/3
	Defecation				
	Not detected or 1	10	3	5	9
	2 or more	0	2	0	1
	Appearance: Normal	3/3	2/2	-	2/2

Table 3-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of the administration period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around eye-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	4	5	10
	2 or more	0	1	0	0
	Color: Pale yellow	3/3	2/2	2/2	4/4
Defecation	Not detected or 1	10	4	3	9
	2 or more	0	1	2	1
	Appearance: Normal	1/1	1/1	2/2	2/2

Table 3-6 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 1 of the recovery period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around eye-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Urination	Not detected or 1	4	5
	2 or more	1	0
	Color: Pale yellow	4/4	3/3
Defecation	Not detected or 1	5	4
	2 or more	0	1
	Appearance: Normal	-	1/1

Table 3-7 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of the recovery period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around eye-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Urination	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Color: Pale yellow	4/4	2/2
Defecation	Not detected or 1	5	3
	2 or more	0	2
	Appearance: Normal	1/1	3/3

Table 4-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< Before the administration period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around eye-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	9
	2 or more	0	0	0	1
	Color: Pale yellow	4/4	1/1	-	1/1
Defecation	Not detected or 1	10	5	4	10
	2 or more	0	0	1	0
	Appearance: Normal	-	-	1/1	-

Table 4-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 1 of the administration period >

Items		Dose (mg/kg/day)	0	40	200	1000
		No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Smudge around eye-nose	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Color: Pale yellow		1/1	-	3/3	3/3
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance: Normal		-	-	1/1	-

Table 4-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of the administration period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around eye-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	-	-	2/2	1/1
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance	-	-	-	-

Table 4-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 3 of the administration period >

Items		Dose (mg/kg/day)	0	40	200	1000
		No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Smudge around eye-nose	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		9	5	5	10
	2 or more		1	0	0	0
	Color: Pale yellow		1/1	-	2/2	-
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance		-	-	-	-

Table 4-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of the administration period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around eye-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	-	1/1	2/2	3/3
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance	-	-	-	-

Table 4-6 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 1 of the recovery period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around eye-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Urination	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Color: Pale yellow	1/1	-
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance	-	-

Table 4-7 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of the recovery period >

Items	Dose (mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around eye-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Urination	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Color: Pale yellow	2/2	2/2
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance	-	-

Table 5-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of the administration period >

Items	Dose (mg/kg/day)	0	40	200	1000
	No. of animals examined	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5

Table 5-2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of the recovery period >

Items	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals examined	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 6-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of the administration period >

Items	Dose (mg/kg/day)	0	40	200	1000
	No. of animals examined	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5

Table 6-2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated with ricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of the recovery period >

Items	Dose (mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals examined	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 7-1 Mean value of grip strength and motor activity of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of the administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	5	644	392	11641
		± 136	± 50	± 3723
40	5	571	366	12247
		± 81	± 49	± 2643
200	5	637	418	9547
		± 111	± 102	± 4222
1000	5	630	383	9808
		± 51	± 65	± 3376

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 7-2 Mean value of grip strength and motor activity of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of the recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	5	679	466	14416
		± 200	± 43	± 1806
1000	5	577	469	14365
		± 125	± 102	± 3307

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 8-1 Mean value of grip strength and motor activity of female rats treated with tricyclo[3.3.1.^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of the administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	5	477	358	6772
		± 81	± 74	± 1679
40	5	535	301	10655
		± 95	± 60	± 2840
200	5	555	296	7489
		± 88	± 47	± 2256
1000	5	469	303	9434
		± 88	± 72	± 2229

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 8-2 Mean value of grip strength and motor activity of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of the recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	5	649	314	17095
		± 112	± 33	± 2416
1000	5	653	296	15933
		± 79	± 35	± 1226

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 9 Body weight of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)

Dose (mg/kg/day)	Day of the administration period					Gain 1~28	Day of the recovery period			
	1	7	14	21	28		0	7	14	Gain 0~14
0	167 ± 6 (10)	219 ± 10 (10)	280 ± 14 (10)	334 ± 18 (10)	378 ± 21 (10)	212 ± 20 (10)	376 ± 31 (5)	417 ± 35 (5)	443 ± 34 (5)	67 ± 7 (5)
40	168 ± 6 (5)	221 ± 6 (5)	284 ± 12 (5)	342 ± 19 (5)	379 ± 24 (5)	211 ± 23 (5)				
200	166 ± 6 (5)	221 ± 6 (5)	284 ± 8 (5)	339 ± 13 (5)	375 ± 23 (5)	208 ± 20 (5)				
1000	167 ± 5 (10)	221 ± 6 (10)	283 ± 11 (10)	336 ± 18 (10)	374 ± 21 (10)	207 ± 22 (10)	389 ± 17 (5)	433 ± 21 (5)	460 ± 21 (5)	70 ± 7 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals.

Table 10 Body weight of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)

Dose (mg/kg/day)	Day of the administration period					Gain 1~28	Day of the recovery period				Gain 0~14
	1	7	14	21	28		0	7	14		
0	150 ± 5 (10)	181 ± 7 (10)	204 ± 10 (10)	226 ± 10 (10)	241 ± 17 (10)	91 ± 15 (10)	235 ± 13 (5)	256 ± 12 (5)	263 ± 16 (5)	28 ± 8 (5)	
40	146 ± 3 (5)	173 ± 3 (5)	189 ± 6 (5)	207 ± 9 (5)	223 ± 4 (5)	78 ± 5 (5)					
200	148 ± 6 (5)	175 ± 3 (5)	197 ± 10 (5)	216 ± 17 (5)	229 ± 20 (5)	81 ± 18 (5)					
1000	148 ± 5 (10)	177 ± 7 (10)	198 ± 10 (10)	214 ± 14 (10)	231 ± 15 (10)	83 ± 15 (10)	226 ± 7 (5)	244 ± 8 (5)	251 ± 4 (5)	25 ± 4 (5)	

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals.

Table 11 Food consumption of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Dose (mg/kg/day)	(g/rat/day)					
	Week of the administration period				Week of the recovery period	
	1	2	3	4	1	2
0	27 ± 1 (10)	29 ± 2 (10)	30 ± 2 (10)	28 ± 2 (10)	34 ± 1 (5)	35 ± 2 (5)
40	28 ± 2 (5)	31 ± 3 (5)	32 ± 5 (5)	28 ± 4 (5)		
200	26 ± 1 (5)	30 ± 2 (5)	31 ± 4 (5)	27 ± 4 (5)		
1000	28 ± 2 (10)	32 ± 1 (10)	32 ± 2 (10)	30 ± 4 (10)	37 ** ± 1 (5)	37 ± 3 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals.

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

Table 12 Food consumption of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Dose (mg/kg/day)	(g/rat/day)					
	Week of the administration period				Week of the recovery period	
	1	2	3	4	1	2
0	21 ± 1 (10)	20 ± 3 (10)	22 ± 2 (10)	21 ± 3 (10)	24 ± 2 (5)	25 ± 3 (5)
40	20 ± 0 (5)	20 ± 1 (5)	20 ± 1 (5)	20 ± 2 (5)		
200	21 ± 1 (5)	19 ± 4 (5)	20 ± 3 (5)	20 ± 2 (5)		
1000	21 ± 2 (10)	20 ± 3 (10)	21 ± 2 (10)	21 ± 3 (10)	23 ± 3 (5)	26 ± 3 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals.

Table 13 - 1 Urinary findings of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< Administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein				
		PY	C	—	1+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	1+	2+	3+
0	5	5		5					2	1	2			1	4	
40	5	5		5						5				3	2	
200	5	5		5					1	3	1			2	3	
1000	5	5		5					2	3				5		

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glucose				Ketone body				Occult blood				Urobilinogen			Bilirubin		
		—	±	1+	2+	—	±	1+	2+	—	±	1+	2+	0.1	1	2	—	1+	2+
0	5	5				5				5				5			5		
40	5	5				5				5				5			5		
200	5	5				5				5				5			5		
1000	5	5				5				5				5			5		

Color :PY(pale yellow), C(colorless)

Cloudy : —(negligible), 1+(cloudy)

Protein : —(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)

Glucose : —(negligible), ±(0.1g/dL), 1+(0.25g/dL), 2+(0.5g/dL)

Ketone body : —(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL)

Occult blood : —(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : —(negligible), 1+(slight), 2+(moderate)

Table 13 - 2 Urinary findings of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< Recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein				
		PY	C	-	1+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+	3+
0	5	5		5					1	2	2			3	2	
1000	5	5		5					1	2	2			3	2	

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glucose				Ketone body				Occult blood				Urobilinogen			Bilirubin		
		-	±	1+	2+	-	±	1+	2+	-	±	1+	2+	0.1	1	2	-	1+	2+
0	5	5				5				5				5			5		
1000	5	5				2	3			5				5			5		

Color :PY(pale yellow), C(colorless)

Cloudy : - (negligible), 1+ (cloudy)

Protein : - (negligible), ±(15~30mg/dL), 1+ (30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)

Glucose : - (negligible), ±(0.1g/dL), 1+ (0.25g/dL), 2+(0.5g/dL)

Ketone body : - (negligible), ±(5mg/dL), 1+ (15mg/dL), 2+(40mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ±(trace), 1+ (slight), 2+(moderate)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), 1+ (slight), 2+(moderate)

Table 14 - 1 Urinary findings of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< Administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein				
		PY	C	—	1+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	1+	2+	3+
0	5	5		5				2	2	1				2	3	
40	5	5		5					3	2				2	3	
200	5	5		5						4	1			3	2	
1000	5	5		5					2	1	2			2	3	

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glucose				Ketone body				Occult blood				Urobilinogen			Bilirubin		
		—	±	1+	2+	—	±	1+	2+	—	±	1+	2+	0.1	1	2	—	1+	2+
0	5	5				4	1			5				5				5	
40	5	5				4	1			5				5				5	
200	5	5				5				5				5				5	
1000	5	5				3	2			5				5				5	

Color : PY(pale yellow), C(colorless)

Cloudy : —(negligible), 1+(cloudy)

Protein : —(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)

Glucose : —(negligible), ±(0.1g/dL), 1+(0.25g/dL), 2+(0.5g/dL)

Ketone body : —(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL)

Occult blood : —(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : —(negligible), 1+(slight), 2+(moderate)

Table 14 - 2 Urinary findings of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< Recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		pH						Protein				
		PY	C	—	1+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	1+	2+	3+
0	5	5		5						4	1		1	4		
1000	5	5		5					1	4		1	1	2	1	

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glucose				Ketone body				Occult blood				Urobilinogen			Bilirubin		
		—	±	1+	2+	—	±	1+	2+	—	±	1+	2+	0.1	1	2	—	1+	2+
0	5	5				5				5				5				5	
1000	5	5				5				5				5				5	

Color :PY(pale yellow), C(colorless)

Cloudy : —(negligible), 1+(cloudy)

Protein : —(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)

Glucose : —(negligible), ±(0.1g/dL), 1+(0.25g/dL), 2+(0.5g/dL)

Ketone body : —(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL)

Occult blood : —(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : —(negligible), 1+(slight), 2+(moderate)

Table 15-1

Hematological findings of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	780 ± 65	15.5 ± 0.8	48.8 ± 1.9	63 ± 4	20.0 ± 0.9	31.8 ± 0.8	41.6 ± 8.7	15.7 ± 0.6
40	5	811 ± 31	15.3 ± 0.3	48.1 ± 0.7	59 ± 3	18.9 ± 0.7	31.9 ± 0.3	34.8 ± 1.5	15.8 ± 1.1
200	5	798 ± 51	15.7 ± 0.8	50.0 ± 2.4	63 ± 1	19.7 ± 0.3	31.4 ± 0.7	33.0 ± 7.2	15.9 ± 0.4
1000	5	784 ± 39	15.5 ± 0.8	48.5 ± 2.3	62 ± 2	19.8 ± 0.6	32.0 ± 0.4	40.4 ± 4.3	15.3 ± 0.5
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	17.7 ± 1.3	130 ± 11	92 ± 41	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.3	21.6 ± 12.1	74.3 ± 13.0	3.4 ± 1.0
40	5	16.6 ± 0.8	139 ± 14	75 ± 22	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.7	17.0 ± 2.8	78.6 ± 3.0	3.4 ± 0.7
200	5	16.7 ± 1.1	133 ± 14	67 ± 16	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.3	14.7 ± 3.2	80.3 ± 3.9	3.8 ± 1.1
1000	5	15.6 ± 1.2	138 ± 12	91 ± 26	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.2	19.0 ± 6.3	77.6 ± 6.9	2.8 ± 0.6

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 15-2 Hematological findings of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	826 ± 32	15.4 ± 0.6	46.2 ± 1.5	56 ± 1	18.7 ± 0.4	33.4 ± 0.3	29.9 ± 5.5	15.6 ± 0.3
1000	5	797 ± 26	15.4 ± 0.7	46.0 ± 2.1	58 ± 3	19.4 ± 1.1	33.5 ± 0.1	30.9 ± 8.8	15.2 ± 0.6
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	17.1 ± 1.0	120 ± 14	85 ± 10	0.0 ± 0.0	1.1 ± 0.5	12.0 ± 5.0	81.3 ± 4.9	5.6 ± 0.5
1000	5	16.7 ± 1.3	149 * ± 17	97 ± 7	0.0 ± 0.0	1.4 ± 0.5	13.4 ± 2.7	79.1 ± 2.0	6.1 ± 1.8

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 16-1 Hematological findings of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	751 ± 47	14.8 ± 0.8	45.5 ± 2.3	61 ± 2	19.8 ± 0.5	32.6 ± 0.4	24.0 ± 5.8	16.6 ± 0.8
40	5	780 ± 43	15.1 ± 0.4	46.2 ± 1.6	59 ± 2	19.4 ± 0.6	32.7 ± 0.4	22.8 ± 2.8	16.4 ± 0.4
200	5	772 ± 31	15.3 ± 0.2	46.8 ± 0.6	61 ± 3	19.9 ± 0.7	32.8 ± 0.6	21.9 ± 1.8	16.3 ± 0.9
1000	5	750 ± 46	14.8 ± 0.4	45.7 ± 1.7	61 ± 1	19.8 ± 0.7	32.4 ± 0.3	23.5 ± 2.4	16.5 ± 0.5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	16.7 ± 0.7	127 ± 10	61 ± 11	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.5	10.1 ± 4.5	86.0 ± 3.1	2.7 ± 1.2
40	5	15.9 ± 0.9	134 ± 14	58 ± 13	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.4	11.6 ± 1.8	84.2 ± 2.5	3.1 ± 1.0
200	5	16.3 ± 1.5	144 ± 22	67 ± 23	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.4	12.7 ± 5.7	83.7 ± 6.0	2.4 ± 0.4
1000	5	15.2 ± 0.7	127 ± 17	57 ± 12	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.1	13.8 ± 3.7	82.0 ± 3.5	3.3 ± 1.1

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 16-2

Hematological findings of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	801 ± 28	15.7 ± 0.5	47.6 ± 1.8	59 ± 1	19.6 ± 0.4	32.9 ± 0.5	25.0 ± 4.6	18.6 ± 0.6
1000	5	815 ± 27	15.1 ± 0.3	45.3 * ± 1.3	56 * ± 2	18.6 * ± 0.8	33.4 ± 0.4	20.8 ± 4.4	18.7 ± 0.5
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	16.4 ± 0.8	118 ± 15	65 ± 18	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.6	15.4 ± 8.1	80.0 ± 8.7	3.6 ± 0.9
1000	5	15.6 ± 0.8	146 * ± 14	48 ± 7	0.0 ± 0.0	2.1 ± 0.5	11.0 ± 3.2	82.6 ± 3.6	4.4 ± 0.8

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 17-1 Blood biochemical findings of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)
0	5	297 ± 12	64 ± 5	33 ± 4	744 ± 111	0.74 ± 0.23	37 ± 25	5.48 ± 0.23	2.75 ± 0.21	1.01 ± 0.11	61 ± 11
40	5	328 ± 39	63 ± 5	32 ± 8	647 ± 177	1.11 ± 0.48	44 ± 12	5.54 ± 0.21	2.77 ± 0.22	1.00 ± 0.10	68 ± 13
200	5	319 ± 97	62 ± 9	29 ± 4	655 ± 74	0.79 ± 0.20	52 ± 16	5.73 ± 0.18	3.06 * ± 0.06	1.15 ± 0.07	82 ± 21
1000	5	347 ± 88	68 ± 7	31 ± 5	782 ± 145	0.95 ± 0.20	103 ** ± 30	5.64 ± 0.20	2.79 ± 0.09	0.98 ± 0.06	79 ± 9
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	71 ± 33	163 ± 24	13.0 ± 2.8	0.39 ± 0.02	0.25 ± 0.02	10.3 ± 0.4	8.2 ± 0.4	146 ± 2	4.54 ± 0.46	106 ± 1
40	5	76 ± 49	156 ± 12	13.2 ± 3.0	0.36 ± 0.03	0.27 ± 0.03	10.4 ± 0.3	8.4 ± 0.3	147 ± 1	4.62 ± 0.27	107 ± 2
200	5	85 ± 44	136 * ± 13	12.4 ± 0.9	0.37 ± 0.05	0.24 ± 0.02	10.3 ± 0.2	8.6 ± 0.5	149 ** ± 1	4.81 ± 0.38	107 ± 1
1000	5	57 ± 20	127 ** ± 9	13.5 ± 1.3	0.35 ± 0.02	0.25 ± 0.02	10.2 ± 0.2	8.6 ± 0.3	148 * ± 1	4.55 ± 0.26	107 ± 0

Each value is expressed as mean±S.D.

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

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

Table 17-2 Blood biochemical findings of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)
0	5	352 ± 34	65 ± 5	35 ± 4	508 ± 148	1.25 ± 0.24	29 ± 6	5.29 ± 0.08	2.65 ± 0.08	1.01 ± 0.06	65 ± 9
1000	5	362 ± 64	80 ± 21	39 ± 10	487 ± 144	0.79 ** ± 0.14	42 ± 15	5.42 ± 0.24	2.78 * ± 0.06	1.06 ± 0.09	88 ** ± 6
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	64 ± 28	167 ± 11	17.1 ± 4.2	0.46 ± 0.05	0.28 ± 0.02	10.3 ± 0.3	8.2 ± 0.3	146 ± 1	4.54 ± 0.18	106 ± 2
1000	5	93 ± 28	177 ± 11	16.5 ± 1.4	0.41 ± 0.03	0.27 ± 0.02	10.4 ± 0.2	7.8 ± 0.3	145 ± 1	4.82 ± 0.24	105 ± 1

Each value is expressed as mean±S.D.

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

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

Table 18-1 Blood biochemical findings of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)
0	5	370 ± 55	70 ± 8	27 ± 8	483 ± 92	1.26 ± 0.39	380 ± 163	5.62 ± 0.09	3.03 ± 0.14	1.17 ± 0.08	73 ± 30
40	5	383 ± 77	65 ± 9	25 ± 1	420 ± 79	1.27 ± 0.42	378 ± 81	5.69 ± 0.18	3.07 ± 0.19	1.18 ± 0.19	81 ± 16
200	5	383 ± 42	66 ± 7	24 ± 3	454 ± 90	1.23 ± 0.24	489 ± 144	5.70 ± 0.17	3.05 ± 0.25	1.16 ± 0.15	69 ± 10
1000	5	342 ± 44	65 ± 6	24 ± 3	485 ± 73	1.20 ± 0.39	451 ± 243	5.74 ± 0.22	3.07 ± 0.27	1.16 ± 0.17	80 ± 32
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	22 ± 5	148 ± 10	13.5 ± 2.0	0.41 ± 0.02	0.26 ± 0.02	10.2 ± 0.2	6.8 ± 0.6	146 ± 1	4.34 ± 0.32	108 ± 1
40	5	55 ± 36	140 ± 31	14.3 ± 1.4	0.40 ± 0.01	0.25 ± 0.01	10.2 ± 0.4	6.8 ± 0.5	147 ± 1	4.76 ± 0.18	110 ± 1
200	5	39 ± 18	114 ± 19	16.0 ± 0.7	0.38 ± 0.02	0.25 ± 0.02	10.3 ± 0.2	7.2 ± 0.2	147 ± 2	4.73 ± 0.28	109 ± 2
1000	5	70 ± 39	121 ± 19	18.0 * ± 3.5	0.41 ± 0.04	0.26 ± 0.03	10.3 ± 0.3	7.5 ± 0.3	147 ± 1	4.62 ± 0.52	110 ± 2

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 18-2 Blood biochemical findings of female rats treated with tricyclo[3.3.1.^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)
0	5	398 ± 75	98 ± 41	33 ± 7	308 ± 80	0.95 ± 0.12	398 ± 140	5.81 ± 0.25	3.30 ± 0.13	1.33 ± 0.12	69 ± 7
1000	5	456 ± 77	118 ± 62	34 ± 7	284 ± 31	1.36 * ± 0.31	480 ± 82	5.80 ± 0.18	3.20 ± 0.19	1.23 ± 0.09	76 ± 4
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	50 ± 24	159 ± 18	16.0 ± 1.8	0.44 ± 0.03	0.27 ± 0.03	10.4 ± 0.3	7.0 ± 0.5	146 ± 2	4.72 ± 0.57	105 ± 2
1000	5	26 ± 8	133 * ± 17	16.7 ± 1.8	0.46 ± 0.03	0.26 ± 0.02	10.2 ± 0.3	6.5 ± 0.5	147 ± 2	4.55 ± 0.28	108 * ± 2

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 19 Incidence of necropsy findings of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	At end of the administration period				At end of the recovery period		
		Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000	recovery period	
							0	1000
		No.of animals	5	5	5	5	5	
	Abnormality		0	0	0	0	0	

Table 20 Incidence of necropsy findings of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At end of the administration period				At end of the recovery period		
			Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000	0	1000
			No.of animals	5	5	5	5	5	5
Uterus	: Hydrometra	-	5	5	5	5	5	4	
		+	0	0	0	0	0	1	

Grade, - : Negative; + : Slight.

Table 21-1 Absolute and relative organ weights of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididy- mis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	347 ±7	1.95 ±0.04	0.53 ±0.12	1.18 ±0.04	11.07 ±0.39	2.50 ±0.18	60.5 ±5.5	0.72 ±0.03	3.09 ±0.18	0.85 ±0.06	11.9 ±0.9	26.2 ±3.1
	40	5	340 ±25	1.92 ±0.03	0.48 ±0.08	1.19 ±0.10	11.02 ±1.17	2.51 ±0.11	61.9 ±2.7	0.70 ±0.11	3.02 ±0.16	0.81 ±0.02	11.5 ±1.2	26.5 ±3.1
	200	5	343 ±22	1.95 ±0.08	0.50 ±0.20	1.26 ±0.13	11.85 ±1.21	2.86 * ±0.27	63.8 ±6.0	0.64 ±0.08	3.02 ±0.18	0.82 ±0.06	12.4 ±1.5	25.7 ±4.7
	1000	5	328 ±11	1.91 ±0.06	0.54 ±0.10	1.13 ±0.07	11.10 ±0.84	2.74 ±0.24	63.1 ±6.5	0.69 ±0.07	3.14 ±0.15	0.81 ±0.06	11.5 ±1.6	27.1 ±2.7
Relative @	0	5	347 ±7	0.56 ±0.02	0.15 ±0.03	0.34 ±0.02	3.19 ±0.13	0.72 ±0.05	17.4 ±1.7	0.21 ±0.01	0.89 ±0.05	0.24 ±0.02	3.5 ±0.3	7.6 ±1.0
	40	5	340 ±25	0.57 ±0.04	0.14 ±0.03	0.35 ±0.02	3.23 ±0.15	0.74 ±0.04	18.2 ±1.4	0.20 ±0.02	0.89 ±0.10	0.24 ±0.02	3.4 ±0.4	7.8 ±1.2
	200	5	343 ±22	0.57 ±0.04	0.15 ±0.05	0.37 ±0.02	3.45 ±0.28	0.83 * ±0.04	18.7 ±2.5	0.19 ±0.03	0.88 ±0.03	0.24 ±0.01	3.6 ±0.3	7.5 ±1.2
	1000	5	328 ±11	0.59 ±0.03	0.17 ±0.03	0.34 ±0.01	3.39 ±0.18	0.84 ** ±0.07	19.3 ±2.3	0.21 ±0.02	0.96 ±0.06	0.25 ±0.01	3.5 ±0.4	8.3 ±0.9

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

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

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

Table 21-2 Absolute and relative organ weights of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	412 ±34	2.01 ±0.14	0.53 ±0.14	1.26 ±0.10	11.63 ±1.86	2.77 ±0.49	65.7 ±20.7	0.81 ±0.14	3.42 ±0.25	1.12 ±0.08	13.8 ±1.6	29.3 ±3.3
	1000	5	420 ±19	1.94 ±0.07	0.50 ±0.06	1.44 * ±0.07	13.83 * ±0.74	3.04 ±0.33	63.4 ±9.6	0.82 ±0.10	3.20 ±0.30	1.07 ±0.07	12.2 ±1.9	27.4 ±3.8
Relative @	0	5	412 ±34	0.49 ±0.05	0.13 ±0.03	0.31 ±0.02	2.81 ±0.22	0.67 ±0.06	15.8 ±3.4	0.20 ±0.02	0.83 ±0.06	0.27 ±0.01	3.3 ±0.2	7.1 ±0.6
	1000	5	420 ±19	0.46 ±0.04	0.12 ±0.02	0.34 ** ±0.01	3.30 ** ±0.19	0.72 ±0.06	15.1 ±2.0	0.20 ±0.02	0.77 ±0.10	0.25 ±0.03	2.9 * ±0.4	6.5 ±1.0

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

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

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

Table 22-1 Absolute and relative organ weights of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	231 ±15	1.78 ±0.10	0.56 ±0.09	0.82 ±0.03	6.93 ±0.58	1.68 ±0.20	65.2 ±9.0	0.50 ±0.06	95.3 ±13.0	14.1 ±3.2	19.0 ±3.3
	40	5	204 ±5	1.79 ±0.06	0.50 ±0.11	0.75 * ±0.02	6.07 * ±0.29	1.51 ±0.07	60.5 ±8.4	0.43 ±0.04	83.2 ±5.8	12.9 ±2.1	21.1 ±4.7
	200	5	213 ±18	1.79 ±0.06	0.53 ±0.06	0.77 ±0.04	6.54 ±0.35	1.64 ±0.19	66.3 ±8.8	0.48 ±0.09	90.5 ±10.1	12.2 ±1.8	20.2 ±3.2
	1000	5	215 ±17	1.87 ±0.06	0.47 ±0.07	0.76 * ±0.05	7.13 ±0.52	1.65 ±0.05	75.6 ±8.6	0.48 ±0.04	93.7 ±13.2	14.1 ±1.5	25.0 ±3.3
Relative @	0	5	231 ±15	0.77 ±0.03	0.24 ±0.04	0.36 ±0.01	3.01 ±0.24	0.73 ±0.08	28.2 ±2.8	0.22 ±0.02	41.2 ±4.2	6.1 ±1.4	8.2 ±0.9
	40	5	204 ±5	0.88 * ±0.04	0.24 ±0.06	0.37 ±0.01	2.97 ±0.13	0.74 ±0.03	29.6 ±4.0	0.21 ±0.02	40.8 ±3.3	6.3 ±0.9	10.3 ±2.4
	200	5	213 ±18	0.84 ±0.05	0.25 ±0.02	0.36 ±0.03	3.07 ±0.11	0.77 ±0.07	31.1 ±3.8	0.23 ±0.03	42.7 ±6.8	5.7 ±0.8	9.5 ±1.3
	1000	5	215 ±17	0.87 * ±0.07	0.22 ±0.04	0.35 ±0.03	3.31 * ±0.16	0.77 ±0.04	35.2 ±4.7	0.22 ±0.01	43.5 ±5.6	6.5 ±0.3	11.7 * ±2.3

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

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

Table 22-2 Absolute and relative organ weights of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	244 ±15	1.89 ±0.03	0.51 ±0.09	0.84 ±0.06	6.80 ±0.60	1.68 ±0.07	63.0 ±4.9	0.47 ±0.03	89.2 ±13.3	15.0 ±1.3	21.3 ±2.2
	1000	5	233 ±5	1.89 ±0.09	0.38 * ±0.07	0.84 ±0.04	6.44 ±0.40	1.69 ±0.13	68.1 ±3.5	0.45 ±0.04	89.9 ±10.4	15.5 ±1.6	21.7 ±2.2
Relative @	0	5	244 ±15	0.78 ±0.06	0.21 ±0.03	0.34 ±0.02	2.79 ±0.19	0.69 ±0.04	25.9 ±2.3	0.19 ±0.02	36.5 ±4.4	6.2 ±0.6	8.7 ±0.4
	1000	5	233 ±5	0.81 ±0.05	0.16 * ±0.03	0.36 ±0.02	2.77 ±0.14	0.72 ±0.04	29.3 * ±1.8	0.19 ±0.02	38.7 ±4.8	6.7 ±0.7	9.3 ±1.0

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

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

Table 23-1 Incidence of histopathological findings of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At end of the administration period				At end of the recovery period		
			Dose(mg/kg/day No.of animals	0	40	200	1000	0	1000
				5	5	5	5	5	5
Lung	: Accumulation, foam cell	-	5	#	#	4	#	#	
		+	0	#	#	1	#	#	
	Mineralization, artery	-	2	#	#	3	#	#	
		+	3	#	#	2	#	#	
Heart	: Myocardial degeneration/fibrosis	-	3	#	#	5	5	5	
		+	2	#	#	0	0	0	
Liver	: Granuloma	-	4	#	#	4	5	5	
		+	1	#	#	1	0	0	
	Microgranuloma	-	4	#	#	5	5	5	
		+	1	#	#	0	0	0	
Glandular stomach	: Dilatation, fundic gland	-	4	#	#	4	#	#	
		+	1	#	#	1	#	#	
Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-	0	0	0	0	0	0	
		+	5	1	0	0	5	3	
		++	0	4 *	4	1	0	2	
		+++	0	0	1 **	4 **	0	0	
	Basophilic tubule	-	3	3	2	1	1	5	
		+	2	2	3	4	4	0	

Grade, - : Negative; + : Slight.

* : Significantly different from control at 5% level of probability, ** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 23-2 Incidence of histopathological findings of male rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At end of the administration period				At end of the recovery period		
			Dose(mg/kg/day No.of animals	0	40	200	1000	0	1000
				5	5	5	5	5	5
Kidney (Continued)	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex, unilateral	-	4	5	4	4	4	4	
		+	1	0	1	1	1	1	
	Fibrosis	-	5	4	5	3	5	5	
		+	0	1	0	2	0	0	
	Cast, hyaline, unilateral	-	5	5	4	5	5	5	
		+	0	0	1	0	0	0	
	Cyst, solitary, unilateral	-	5	5	5	5	4	5	
		+	0	0	0	0	1	0	
	Dilatation, distal tubule, unilateral	-	5	4	5	5	5	5	
		+	0	1	0	0	0	0	
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-	0	#	#	0	#	#	
		+	5	#	#	5	#	#	
	Deposit, pigment, brown	-	0	#	#	0	#	#	
		+	5	#	#	5	#	#	
Prostate	: Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	-	5	#	#	4	#	#	
		+	0	#	#	1	#	#	

Grade, - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; +++ : Severe.

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, thymus, trachea, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 1000 mg/kg group.

Table 24-1 Incidence of histopathological findings of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At end of the administration period				At end of the recovery period		
			Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000	0	1000
			No.of animals	5	5	5	5	5	5
Lung	: Accumulation, foam cell	-	5	#	#	4	#	#	
		+	0	#	#	1	#	#	
	Mineralization, artery	-	3	#	#	4	#	#	
		+	2	#	#	1	#	#	
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-	5	5	5	3	5	5	
		+	0	0	0	2	0	0	
	Degeneration, fatty, hepatocyte, peripheral	-	3	5	4	4	5	5	
		+	2	0	1	1	0	0	
	Necrosis, focal	-	5	4	5	5	5	4	
		+	0	1	0	0	0	1	
	Granuloma	-	5	4	4	5	3	4	
		+	0	1	1	0	2	1	
	Microgranuloma	-	4	5	5	4	5	5	
		+	1	0	0	1	0	0	

Grade, - : Negative; + : Sligh; # : Not examined.

Table 24-2 Incidence of histopathological findings of female rats treated with tricyclo[3.3.1.1^(3,7)]decane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At end of the administration period				At end of the recovery period		
			Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000	0	1000
			No.of animals	5	5	5	5	5	5
Kidney	: Basophilic tubule	-	4	#	#	3	#	#	
		+	1	#	#	2	#	#	
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-	5	#	#	4	#	#	
		+	0	#	#	1	#	#	
	Fibrosis	-	4	#	#	4	#	#	
		+	1	#	#	1	#	#	
	Cyst, solitary, unilateral	-	4	#	#	5	#	#	
		+	1	#	#	0	#	#	
	Mineralization cortico-medullary junction, unilateral	-	4	#	#	5	#	#	
		+	1	#	#	0	#	#	
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-	0	#	#	0	#	#	
		+	5	#	#	5	#	#	
	Deposit, pigment, brown	-	0	#	#	0	#	#	
		+	5	#	#	5	#	#	
Uterus	: Dilatation, lumen	-	5	#	#	5	#	0/1 ^a	
		+	0	#	#	0	#	1/1	

Grade, - : Negative; + : Sligh; # : Not examined.

a : Examined the animal with a macroscopic abnormality.

No abnormalities were the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, thymus, trachea, heart, stomach, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, ovary, vagina, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 1000 mg/kg group.