

フタル酸ジヘプチルエステル

(CAS No. 3648-21-3)

○ラットにおける 28 日間反復投与経口毒性試験

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表題・試験番号	
要 約	5
緒 言	6
材料及び方法	6
成 績	13
考 察	18
参 考 文 献	20

Figures	別添
---------------	----

1. Body weight changes in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
2. Body weight changes in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
3. Food consumption in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
4. Food consumption in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

Tables	別添
--------------	----

1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP and 14-day recovery test in rats (SR-9434)
2. General appearance in rats of 28-day repeated dose oral toxicity study of DHP (SR-9434)
3. General appearance in rats of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
4. Body weight changes in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
5. Body weight changes in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

6. Food consumption in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
7. Food consumption in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
8. Urinary findings in male rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
9. Urinary findings in female rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
10. Urinary findings in male rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
11. Urinary findings in female rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
12. Hematological findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
13. Hematological findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
14. Hematological findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
15. Hematological findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
16. Biochemical findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
17. Biochemical findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
18. Biochemical findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
19. Biochemical findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
20. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
21. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
22. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
23. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
24. Gross findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
25. Gross findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

26. Histopathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
27. Histopathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

表 題 フタル酸ジヘプチルエステルのラットにおける28日間反復投与経口毒性試験

試験番号 SR-9434

要 約

フタル酸ジヘプチルエステル (CAS No.3648-21-3) の 62.5、250及び 1000 mg/kg/day を Crj:CD(SD) 系雌雄ラットに 28日間経口反復投与し、その毒性及び投与後 14日間休薬した際の回復性を検討し、以下の知見が得られた。

1. 体重の増加量及び増加率の減少が 1000 mg/kg群の雄で認められた。
2. 尿検査では、雌雄のフタル酸ジヘプチルエステル投与群で尿へのケトン体の排泄、1000 mg/kg群の雄で尿pHの低下、雌で蛋白陽性例の増加が認められた。
3. 血液学的検査では、雄の 250 mg/kg以上の群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、雌の 1000 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。
4. 血液化学的検査では、1000 mg/kg 群の雌雄で β -グロブリン分画の低下、雄で尿素窒素の増加、雌でアルブミン分画の上昇、アセト酢酸及び 3-デヒドロ酪酸の増加が認められた。
5. 器官重量では、1000 mg/kg群の雄で肝臓の体重重量比の上昇と2例で精巣重量及び精巣上体重量の減少が、雌では肝臓の重量の増加及び体重重量比の上昇、腎臓（左右）の体重重量比の上昇が認められた。
6. 剖検では、1000 mg/kg群の雄で小型の精巣及び精巣上体が認められた。
7. 病理組織学的検査では、1000 mg/kg群の雄で肝臓に軽度及び中等度の小葉中心性肝細胞肥大、軽度の小葉中心性肝細胞脂肪化、小葉中心帯における軽度の単細胞性肝細胞壊死が、精巣に軽度及び重度の精子形成細胞の消失が、精巣上体に重度の管内精子減少、中等度の剥離性精子形成細胞の出現が認められた。
8. 上述の変化のうち、精巣及び精巣上体の変化については14日間の休薬では回復が認められなかったが、その他の変化については多くが14日間の休薬により消失し、多くが14日間の休薬により消失した。
9. 以上のことから、雄では 250 mg/kg群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められ、1000 mg/kg群で肝臓、腎臓及び生殖器への影響が認められたこと、雌では 1000 mg/kg 群で肝臓及び腎臓への影響が認められたことから、本試験におけるフタル酸ジヘプチルエステル投与による無影響量 (NOEL) は、雄で 62.5 mg/kg/day、雌で 250 mg/kg/dayであると考えられた。

結 言

フタル酸エステルは、プラスチックの可塑剤として主として塩化ビニル樹脂に添加されており、最も多用されているジ-2-エチルヘキシルフタレートでは肝臓、腎臓及び雄性生殖器官に対する影響、催奇形性及び発がん性などを示すことが報告されている¹⁾。今回、フタル酸ジヘプチルエステル (CAS No.3648-21-3) をラットに 28 日間経口反復投与し、その毒性及び投与後14日間休薬した際の回復性を検討したので、その成績を報告する。

なお、本試験は「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設に関する基準」(昭和59年3月31日環境省令第39号環境庁企画調整局長、薬発第 229号厚生省薬務局長、59基局第85号通商産業省基礎産業局長連名通知)に従い、試験方法は「新規化学物質に係る試験の方法について」(昭和49年7月13日環境省令第5号環境庁企画調整局長、薬発第 615号厚生省薬務局長、49基局第392号通商産業省基礎産業局長連名通知)及び「新規化学物質に係る試験の方法についての一部改正について」(昭和 61年12月5日環境省第700号環境庁企画調整局長、薬発第1039号厚生省薬務局長、 61基局第 1014号通商産業省基礎産業局長連名通知)に準拠した。

材料及び方法

1. 被験物質

被験物質は、より提供されたフタル酸ジヘプチルエステル[CAS No. 3648-21-3、以下 DHP と略す。Lot番号： 製造者： 純度： 99.56%]である。被験物質は、常温で無色透明液体であり、アセトン・DMSO・芳香族炭化水素に溶けやすく、水にほとんど溶けない(被験物質参考資料、Appendix 1)。また、被験物質は、金属缶またはガラス瓶にて冷暗所で保存した。なお、投与終了後の被験物質の一部を製造者へ送付して分析した結果、試験開始前と比較して品質の変化は認められなかった(フタル酸ジヘプチルエステルの安定性試験結果、Appendix 2)。

2. 試験動物

生後4週齢の Crj:CD (SD) 系の SPF ラット (雄:48匹、体重範囲 68~77 g, 雌:48匹、体重範囲 62~74 g)を1994年11月30日に、日本チャールス・リバー株式会社から受け入れ、雌雄とも約1週間の馴化飼育を行った。馴化期間中、一般状態観察を1日1回、体重測定を2回、眼底検査を1回実施し、異常がなく、順調な発育を示した動物を試験に用いた。

3. 飼育環境条件

動物の飼育は、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数 10~15回/時間及び照明時間 12時間 (午前8時から午後8時まで点灯) に設定されたバリアシステムの飼育室 (301号室) において、ブラケット式金属製金網床ケージ (260W×380D×180H,mm) を用いて行った。ケージ当たりの収容匹数は、群分け前は5匹以内、群分け後は1匹とした。ケージの交換は群分け時に1回、その後は2週に1回の頻度で行った。

飼育室内の清掃及び床の清拭消毒は1日1回の頻度で行った。なお、消毒には塩素系消毒薬 (ヤクラックス、ヤクハン製薬株式会社) 及びヨウ素系消毒薬 (ダイヤザン、旭硝子株式会社) を1週間単位で交互に使用した。

飼料は固型飼料 (CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社) を金属製給餌器を用いて、飲料水は水道水 (札幌市水道水) を自動給水装置及び給水器を用いて、それぞれ自由に摂取させた。給餌器の交換は群分け時に1回、その後は2週に1回の頻度で、自動給水装置の水抜きは週1回の頻度で行った。

飼料の分析及び検査は財団法人日本食品分析センター (分析試験成績書: 第 47090792-001号、第 47110478-001号、Appendix 3,4) 及びオリエンタル酵母工業株式会社 [分析結果報告書: No.94G01-009 (全3頁の3)、No.94G01-011 (全3頁の3)、Appendix 5.6] で実施し、各混入物質について当社 SOPの許容範囲内であることを確認した。飲料水の水質検査は株式会社福田水文センター (水質検査結果書: 第 06521号、Appendix 7) 及び日本衛生株式会社 (水質検査結果表: No.062013、Appendix 8) で実施し、当社 SOPの水質基準の範囲内であることを確認した。

4. 試験群の設定、群分け及び個体識別

試験群は、DHPの 250、500及び 1000 mg/kg/dayを設定した 14日間反復投与経口毒性試験 (SR-9434P) の成績を参考に設定した。すなわち、肝臓及び雄性生殖器への明かな影響が認められると考えられる 1000 mg/kg/dayを高用量とし、以下公比4で 250 及び

62.5 mg/kg/dayの3群を設定し、そのほかにオリーブ油を投与する対照群を設け、計4群とした (Table 1)。

動物数は、対照群及び 1000 mg/kg群で雌雄各 14匹、62.5及び 250 mg/kg群で雌雄各 7匹とし、そのうち回復性試験のために対照群及び 1000 mg/kg 群の雌雄各 7匹をあてた。群分けは、馴化期間の最終日に各群の体重が均一になるように体重別層化無作為抽出法を用いて行った。

動物の識別は、受入時に油性フェルトペンを用いて尾部にケージ内個体識別を、群分け時に入墨による群識別を右耳に、群内個体識別を左耳に行った。ケージには性別毎に色分けし、試験番号、試験群及び動物番号を明記したカードを標示した。

5. 被験物質の調製、投与経路及び投与方法

被験物質の調製は用時に次の通り行った。被験物質を精秤し、12.5、50及び 200 mg/mlとなるように オリーブ油 (日本薬局方、Lot番号: 408002、ヤクハン製薬株式会社) に溶解した。調製液の定量は試験施設において行い、各濃度の DHP調製液が規定の濃度に調製されていることを確認した (分析証明書番号: 0309、Appendix 9)。

投与経路は、被験物質が人体に経口的に曝露される可能性があることから、経口投与とした。投与は、胃ゾンデを用いて強制的に胃内に行い、1日1回連続 28 回行った。また、回復性試験の日数は 14 日間とした。投与容量は、体重 1 kg当たり 5 mlとして投与日に最も近い日に測定した体重に基づいて算出した。なお、体重測定の当日の投与容量はその日の体重に基づいて算出した。

投与は5週齢から開始し、投与開始時の平均体重 (体重範囲) は雄で 137.7 g (130～144 g)、雌で 124.9 g (114～134 g) であった。投与時刻は午前 10時から午後 1 時の間とした。

6. 観察、測定及び検査項目

(1) 一般状態観察

投与期間及び回復期間中、全例について1日1回以上の頻度で、視診及び触診により行動、外観などを観察した。

(2) 体重測定

全例について、投与1日（投与前）、投与2、7、14、21及び28日（投与終了日）、回復1、2、7、14日及び剖検日に、電子天秤（ザルトリウス 1401 B MP7-2及び1407 MP8-1、カールツァイス株式会社）を用いて測定した。また、体重増加量〔投与28日体重－投与1日体重〕及び体重増加率〔（体重増加量／投与1日体重）× 100〕を算出した。

(3) 摂餌量測定

全例について、投与1日（投与前）、投与2、7、14、21及び28日、回復1、2、7及び14日に、電子天秤（ザルトリウス 1401 B MP7-2及び1407 MP8-1、カールツァイス株式会社）を用いて測定した。適当量をケージ毎にセットし、翌日に残量を測定し、1匹当たりの1日分の摂餌量を算出した。

(4) 尿検査

投与期間の最終週（投与23～24日）及び回復期間の最終週（回復12～13日）に全例について、ラット用代謝ケージ（KN-646 B-1型、夏目製作所）に収容して非絶食下で採尿を行った。約3時間の蓄尿の一部を用いて①～⑥の項目を検査し、21時間蓄尿を用いて⑦の項目の検査を行った。

① pH	試験紙法（マルティステイックス：バイエル・三共）
② 蛋白（Pro）	試験紙法（マルティステイックス：バイエル・三共）
③ 糖（Glu）	試験紙法（マルティステイックス：バイエル・三共）
④ ケトン体（Ket）	試験紙法（マルティステイックス：バイエル・三共）
⑤ 潜血反応（Occult blood）	試験紙法（マルティステイックス：バイエル・三共）
⑥ 沈渣（Sediment）	鏡検
⑦ 尿量（U-Vol）	容量測定

(5) 血液学的検査

投与期間及び回復期間終了の翌日に全例について、約 16 時間絶食した後、エーテル麻酔下で大腿静脈から採血し、EDTA・2K で処理した血液を用いて、①～⑧、⑫及び⑬の項目について検査を行った。さらに、⑨の項目は無処理血液を用いて、⑩、⑪の項目については腹部大動脈から採血し、クエン酸ナトリウムで処理した後、3000 rpm で 10 分間遠心分離して得られた血漿を用いて検査を行った。

①赤血球数 (RBC)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660型)
②ヘマトクリット値 (Ht)	RBC, MCV 値より算出 (コールターカウンター T660型)
③血色素量 (Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (国際法) (コールターカウンター T660型)
④平均赤血球容積 (MCV)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660型)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)	RBC, Hb 値より算出 (コールターカウンター T660型)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (コールターカウンター T660型)
⑦網赤血球率 (Ret)	Brecher 法
⑧血小板数 (Plat)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660型)
⑨凝固時間 (CT)	流体粘度変化による空気圧測定法 (グライナー社製マイクロコアグロメーター)
⑩プロトロンビン時間 (PT)	トロンボプラスチン法 (AMELUNG KC-10A バクスターKK)
⑪活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (AMELUNG KC-10A バクスターKK)
⑫白血球数 (WBC)	電気抵抗法 (コールター原理) (コールターカウンター T660型)
⑬白血球型別百分率 (Hemogram of WBC)	メイ・ギムザ染色標本鏡検

(6) 血液化学的検査

投与期間及び回復期間終了の翌日に全例について、血液学的検査のための採血後、腹部大動脈から採血し、3000 rpm で 10 分間の遠心分離して得られた血清を用いて次の検査を行った。

①GOT	IFCC法 (日立 7150形自動分析装置)
②GPT	IFCC法 (日立 7150形自動分析装置)
③アルカリフォスファターゼ (ALP)	ベッセイ・ローリー法 (日立 7150形自動分析装置)
④乳酸脱水素酵素 (LDH)	ロブレスキー・ラ・デュー法 (日立7150形自動分析装置)
⑤ γ -GTP	包接L- γ -グルタミル-p-ニトロアニリド 基質法 (日立 7150形自動分析装置)
⑥血糖 (Glu)	ヘキソキナーゼ法 (日立 7150形自動分析装置)
⑦総コレステロール (T-Cho)	酵素法 (日立 7150形自動分析装置)
⑧トリグリセリド (TG)	遊離グリセロール消去法 (日立 7150形自動分析装置)
⑨総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法 (日立7150形自動分析装置)
⑩尿素窒素 (BUN)	ウレアーゼ・インドフェノール法 (日立 7150形自動分析装置)
⑪クレアチニン (Crea)	ヤッフエ法 (日立 7150形自動分析装置)
⑫ナトリウム (Na)	炎光法 (コーニング 480型炎光光度計)
⑬カリウム (K)	炎光法 (コーニング 480型炎光光度計)
⑭クロール (Cl)	電量滴定法 (平沼 CL-6M型クロライドカウンター)
⑮カルシウム (Ca)	OCPC法 (日立 7150形自動分析装置)
⑯無機リン (P)	フィスケ・サバロー法 (日立 7150形自動分析装置)
⑰総蛋白 (TP)	ビウレット法 (日立 7150形自動分析装置)
⑱アルブミン (Alb)	BCG法 (日立 7150形自動分析装置)
⑲A/G比 (A/G)	TP, Alb値より算出する。
⑳蛋白分画	セルロースアセテート膜電気泳動法
アセト酢酸 (AcAc)	酵素法 (日立 7150形自動分析装置)
3-デヒドロ酪酸 (3-OHBA)	酵素法 (日立 7150形自動分析装置)

(7) 剖検及び器官重量測定

投与期間及び回復期間終了の翌日に全例について、体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血致死させ、全身の器官及び組織を肉眼的に観察した。摘出器官のうち、脳、下垂体、甲状腺*、肺、心臓、肝臓、腎臓*、脾臓、副腎*、胸腺、精巣*、精巣上体、精嚢（凝固腺含む）、卵巣*及び子宮の重量を電子天秤（HA-180M、エー・アンド・デイ株式会社）を用いて測定した。なお、*印の器官は左右別に測定した。また、器官体重重量比〔（器官重量／動物体重）× 100〕を算出した。

(8) 病理組織学的検査

剖検時に全例について、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳（大脳・小脳）、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、胸腺、腸間膜リンパ節、脾臓、舌、下顎リンパ節、顎下腺、舌下腺、耳下腺、乳腺、皮膚、眼球、ハーダー腺、胸骨及び大腿骨（骨髓を含む）、脊髄（頸部）、骨格筋（外側広筋）、胸部大動脈、喉頭、気管、気管支、食道、胃（前胃・腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、精巣、精巣上体、精嚢（凝固腺を含む）、前立腺、卵巣、子宮、膣及び坐骨神経を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。なお、眼球及びハーダー腺はデビッドソン液で固定し、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した。全例の摘出器官・組織についてパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色あるいは特殊染色 [Oil red O染色] 標本を作製し、病理組織学的検査を行った。精巣及び精巣上体についてはヘマトキシリン・エオジン染色標本のみで病理組織学的検査を行った。

7. 統計処理

体重、体重増加量及び体重増加率、摂餌量、飲水量、尿検査の定量的項目、血液学的検査及び血液化学的検査の各項目、器官重量及び器官体重重量比については、次の流れで検定を行った。すなわち、Bartlettの検定法により分散を検定し、その結果、等分散（ $p > 0.05$ ）を示した項目については一元配置分散分析法を用いて解析し、有意な場合（ $p \leq 0.10$ ）、Dunnett の検定法（各試料の大きさが違う場合は有効反復数を用いた）により対照群と DHP投与群との比較を行った。一方、不等分散（ $p \leq 0.05$ ）を示した項目及び尿検査の定性的項目については Kruskal-Wallis 法を用いて解析し、有意な場合（ $p \leq 0.10$ ）、Mann-WhitneyのU-検定法で対照群と DHP投与群との比較を行った。

なお、対照群との検定については、危険率5%以下を統計学的に有意とした。

成 績

1. 一般状態観察

一般状態観察の成績を Table 2、3、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-2 に示した。

(1) 投与期間

雌雄のいずれの群においても異常は認められなかった。

(2) 回復期間

雌雄のいずれの群においても異常は認められなかった。

2. 体重推移

体重推移を Figure 1、2、Table 4、5、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-4-2に示した。

(1) 投与期間

雄では対照群と比較して 1000 mg/kg 群で投与期間中の体重増加量の減少及び増加率の低下が認められた。

雌では対照群と DHP投与群との間に有意差は認められなかった。

(2) 回復期間

雌雄いずれにも対照群と DHP投与群との間に有意差は認められなかった。

3. 摂餌量

摂餌量の変化を Figure 3、4、Table 6、7、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-4-2に示した。

(1) 投与期間

雌雄いずれにも対照群と DHP投与群との間に有意差は認められなかった。

(2) 回復期間

雄では対照群と DHP投与群との間に有意差は認められなかった。

雌では対照群と比較して回復14日に 1000 mg/kg群で摂餌量の減少が認められた。

4. 尿検査

尿検査の成績を Table 8～11、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-4-2に示した。

(1) 投与期間最終週検査

雄では、DHP投与群でケトン体の排泄が認められ、対照群と比較して 250 mg/kg 以上の群で有意差が認められた。また、対照群と比較して 1000 mg/kg 群で pH の低下が認められた。

雌でも DHP投与群でケトン体の排泄が認められ、対照群と比較して 62.5 mg/kg 以上の群で有意差が認められた。また、対照群と比較して 1000 mg/kg 群で蛋白陽性例の増加が認められた。

(2) 回復期間最終週検査

雌雄いずれにも対照群と DHP投与群との間に有意差は認められなかった。

5. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 12～15、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～5-4-4に示した。

(1) 投与期間終了時検査

雄では、対照群と比較して 250 mg/kg以上の群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。

雌では、対照群と比較して 1000 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。

(2) 回復期間終了時検査

雌雄いずれにも対照群と DHP投与群との間に有意差は認められなかった。

6. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 16～19、INDIVIDUAL DATA 6-1-1～6-4-4に示した。

(1) 投与期間終了時検査

雄では、対照群と比較して 1000 mg/kg群で尿素窒素の増加、 β -グロブリン分画の低下が認められた。

雌では、対照群と比較して 1000 mg/kg群でアルブミン分画の上昇、アセト酢酸及び 3-デヒドロ酪酸の増加、 β -グロブリン分画の低下が認められた。

その他、雄の 62.5 mg/kg群でクレアチニンの減少、250 mg/kg群で総コレステロールの増加及びクレアチニンの減少が認められた。

(2)回復期間終了時検査

投与期間終了時に認められた変動のうち、アセト酢酸の増加が雌の 1000 mg/kg 群で認められた。

その他、雄の 1000 mg/kg群でアルカリフォスファターゼの減少、雌の 1000 mg/kg 群で α_1 -グロブリン分画の上昇が認められた。

7. 器官重量

器官重量及び器官体重重量比の成績を Table 20~23、INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-4-6 に示した。

(1)投与期間終了時解剖例

雄では、対照群と比較して 1000 mg/kg 群で肝臓の体重重量比の上昇が認められたほか、対照群との比較で有意差は認められないものの、2例 (No.402,405) で精巣 (左右) 及び精巣上体 (左右) の重量の減少が認められた。

雌では、対照群と比較して 1000 mg/kg 群で肝臓の重量の増加及び体重重量比の上昇、腎臓 (左右) の体重重量比の上昇が認められた。

その他、雌の 1000 mg/kg 群で心臓及び胸腺の体重重量比の上昇が認められた。

(2)回復期間終了時解剖例

雄では、1000 mg/kg群で精巣 (左右) 及び精巣上体 (左右) の重量の減少が2例 (No.410,412) に認められ、対照群と比較して精巣上体 (左) 重量の減少も認められた。

雌では、対照群と比較して 1000 mg/kg群で腎臓 (右) の体重重量比の上昇が認められた。

その他、雄の 1000 mg/kg 群で肺及び精嚢重量の減少、腎臓 (左) の体重重量比の上昇、雌の 1000 mg/kg 群で子宮の体重重量比の上昇が認められた。

8. 剖検

剖検の成績を Table 24、25、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-4-2、Photo. M-1 に示した。

(1) 投与期間終了時解剖例

小型の精巢（左右）及び精巢上体（左右）が 1000 mg/kg 群の雄 2 例（No. 402, 405）に認められた。

その他、腎臓に腎盂の拡張が対照群の雄 1 例に、大脳皮質の一部欠損が 62.5 mg/kg 群の雄 1 例に、子宮に囊胞が 62.5 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

(2) 回復期間終了時解剖例

小型の精巢（左右）及び精巢上体（左右）が 1000 mg/kg 群の雄 2 例（No. 410, 412）に認められた。

9. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 26、27、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2、Photo. H-1～H-12 に示した。

(1) 投与期間終了時解剖例

肝臓：軽度及び中等度の小葉中心性肝細胞肥大が 1000 mg/kg 群の雄 4 例に、軽度の小葉中心性肝細胞脂肪化が 1000 mg/kg 群の雄 2 例に、小葉中心帯における軽度の単細胞性肝細胞壊死が 1000 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。

精巢：軽度及び重度の精子形成細胞の消失が 1000 mg/kg 群の雄 4 例に認められた。

精巢上体：重度の管内精子減少が 1000 mg/kg 群の雄 2 例に、中等度の剥離性精子形成細胞の出現が 1000 mg/kg 群の雄 3 例に認められた。

その他、肝臓に限局性肝細胞壊死が、腎臓に近位を主とする尿細管上皮の硝子滴沈着、近位を主とする尿細管上皮の好酸体沈着、硝子円柱、遠位を主とする尿細管の拡張、乳頭における好中球を主とする細胞浸潤及び単純囊胞が、肺に限局性肺胞内泡沫細胞の増加及び血管周囲の好中球を主とする限局性細胞浸潤が、大脳に皮質の形成不全（剖検時異常所見部位）、下垂体に線毛上皮囊胞が、子宮に内膜腺腔の拡張（剖検時異常所見部位）が認められた。

(2)回復期間終了時解剖例

肝臓：軽度の小葉中心性肝細胞肥大が 1000 mg/kg群の雄 1 例に認められた。

精巣：軽度、中等度及び重度の精子形成細胞の消失が 1000 mg/kg群の雄 3 例に認められた。

精巣上体：重度の管内精子減少が 1000 mg/kg 群の雄 2 例に、中等度の剥離性精子形成細胞の出現が 1000 mg/kg群の雄 2 例に認められた。

その他、肝臓に限局性肝細胞壊死が、腎臓に近位を主とする尿細管上皮の硝子滴沈着、近位を主とする尿細管上皮の好酸体沈着、硝子円柱及び単純嚢胞が、下垂体に線毛上皮嚢胞が、顎下腺に限局性腺細胞の萎縮が、脾臓に限局性外分泌腺細胞の萎縮が、前立腺に間質におけるリンパ球を主とする細胞浸潤が、卵巣に黄体嚢胞が認められた。

考 察

DHP の 62.5、250及び 1000 mg/kg/dayを Crj:CD (SD) 系雌雄ラットに28日間経口反復投与し、その毒性及び投与後14日間休薬した際の回復性を検討した。

体重の増加量の減少及び増加率の低下が 1000 mg/kg群の雄で認められ、DHP投与による影響と考えられた。対照群と比較して摂餌量の減少が回復14日に 1000 mg/kg群の雌で認められたが、回復1、2あるいは7日と比較して低い値ではなく、DHP 投与による影響ではないと考えられた。

腎臓に対する影響として、雌の 1000 mg/kg 群で尿蛋白陽性例の増加及び腎臓の体重重量比の上昇、雄の 1000 mg/kg 群では血清尿素窒素の増加が認められ、病理組織学的に形態の変化は認められないものの腎臓への影響があるものと考えられた。

肝臓に対する影響として、雄の 250 mg/kg以上の群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、1000 mg/kg 群で血清 β -グロブリン分画の低下、体重重量比の上昇が認められ、これに関連して雄の 1000 mg/kg 群では病理組織学的検査において小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞脂肪化及び小葉中心帯における肝細胞の単細胞性壊死が認められ、DHP投与による肝臓への影響が示唆された。雌では 1000 mg/kg群で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、血清アルブミン分画の上昇と β -グロブリン分画の低下、肝臓重量の増加及び体重重量比の上昇が認められたが、病理組織学的に肝臓の異常は認められず、影響の程度に雌雄差が認められた。

雄性生殖器に対する影響として、雄の 1000 mg/kg 群で精巣及び精巣上体の重量が減少して肉眼的にこれらの器官の小型が認められ、病理組織学的検査では精巣に精子形成細胞の消失、精巣上体に管内精子減少及び剥離性精子形成細胞の出現が認められた。雄性生殖器に対する影響は他のフタル酸エステルでも認められており²⁾、DHP 投与でも同様の影響が確認された。

上記の他、雌雄の DHP投与群で尿へのケトン体の排泄が認められ、雌の 1000 mg/kg 群では血清中のアセト酢酸及び 3-デヒドロ酪酸が増加が認められた。尿へのケトン体の排泄及び血中のケトン体の増加は飢餓、糖尿病、高脂肪-低炭水化物食等の際にみられるものであるが、本試験では糖尿病等の代謝異常を示唆する変化は認められず、飢餓等の状態にもないこと、ならびに他のフタル酸エステルの代謝過程にケトン体生成が考えられること^{2,3)}から、DHP の代謝過程でケトン体が生成・排泄された可能性が高いと考えられた。

この他、雄の 1000 mg/kg群で認められたpHの低下はアセト酢酸及び3-デヒドロ酪酸が比較的強い酸であることから尿中に排泄されたケトン体に起因するものと考えられた。

上述の変化のうち、精巣及び精巣上体の変化は回復期間終了時にもほぼ同程度に認められ、14日間の休薬期間では回復は認められなかった。しかし、その他はその多くが14日間の休薬により消失し、回復傾向があるものと考えられた。

その他、血液化学的検査では、投与期間終了時に雄の 62.5 mg/kg群でクレアチニンの減少、250 mg/kg群で総コレステロールの増加及びクレアチニンの減少が認められたが、いずれにも用量依存性はなく、DHP投与との関連はないと考えられた。また、回復期間終了時に雄の 1000 mg/kg群でアルカリフォスファターゼの減少、雌の 1000 mg/kg群で α_1 -グロブリン分画の上昇が認められたが、いずれも投与期間終了時に認められない変動であり、DHP投与との関連はないと考えられた。器官重量では、投与期間終了時に雌の 1000 mg/kg群で心臓及び胸腺の体重重量比の上昇が認められたが、心臓については背景データ（Appendix 10）の範囲内であり、胸腺についても実測重量は背景データの範囲内にあり、同群の体重が対照群と比較して低い傾向にあることによるものであり、DHP投与によるものではないと考えられた。また、回復期間終了時に雄の 1000 mg/kg群で肺及び精嚢重量の減少、腎臓（左）の体重重量比の上昇、雌の 1000 mg/kg群で子宮の体重重量比の上昇が認められたが、いずれも投与期間終了時には認められない変動であり、DHP投与によるものではないと考えられた。

その他、肝臓、精巣及び精巣上体の他に剖検及び病理組織学的検査でみられた所見は、その発現頻度から DHP投与との関連はないと考えられた。

以上のことから、雄では 250 mg/kg群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められ、1000 mg/kg群で肝臓、腎臓及び生殖器への影響が認められたこと、雌では 1000 mg/kg群で肝臓及び腎臓への影響が認められたこと、尿へのケトン体排泄については被験物質の代謝産物であろうと考えられることから、本試験におけるDHP投与による無影響量（NOEL）は、雄で 62.5 mg/kg/day、雌で 250 mg/kg/dayであると考えられた。

参考文献

- 1) 和田 攻 編. 1991. 毒性試験講座 18. 産業化学物質, 環境化学物質. p.165-166.
地人書館
- 2) Woodward K.N. et al. 1986. Review of the toxicity of the esters of
o-phthalic acid(phthalate esters). Health and Safety Executive. London. 183pp.
- 3) Astill B.D. 1989. Metabolism of DEHP:Effects of prefeeding and dose
variation, and comparative studies in rodenta and the cynomolgus monkey.
Drug metabolism reviews, 21(1)35-53.

Figures

- Figure 1. Body weight changes in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
- Figure 2. Body weight changes in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
- Figure 3. Food consumption in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
- Figure 4. Food consumption in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

Tables

- Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP and 14-day recovery test in rats (SR-9434)
- Table 2. General appearance in rats of 28-day repeated dose oral toxicity study of DHP (SR-9434)
- Table 3. General appearance in rats of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
- Table 4. Body weight changes in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
- Table 5. Body weight changes in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
- Table 6. Food consumption in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
- Table 7. Food consumption in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)
- Table 8. Urinary findings in male rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
- Table 9. Urinary findings in female rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
- Table 10. Urinary findings in male rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
- Table 11. Urinary findings in female rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

- Table 12. Hematological findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
- Table 13. Hematological findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
- Table 14. Hematological findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
- Table 15. Hematological findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
- Table 16. Biochemical findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
- Table 17. Biochemical findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
- Table 18. Biochemical findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
- Table 19. Biochemical findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
- Table 20. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
- Table 21. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
- Table 22. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
- Table 23. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
- Table 24. Gross findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
- Table 25. Gross findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)
- Table 26. Histopathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)
- Table 27. Histopathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

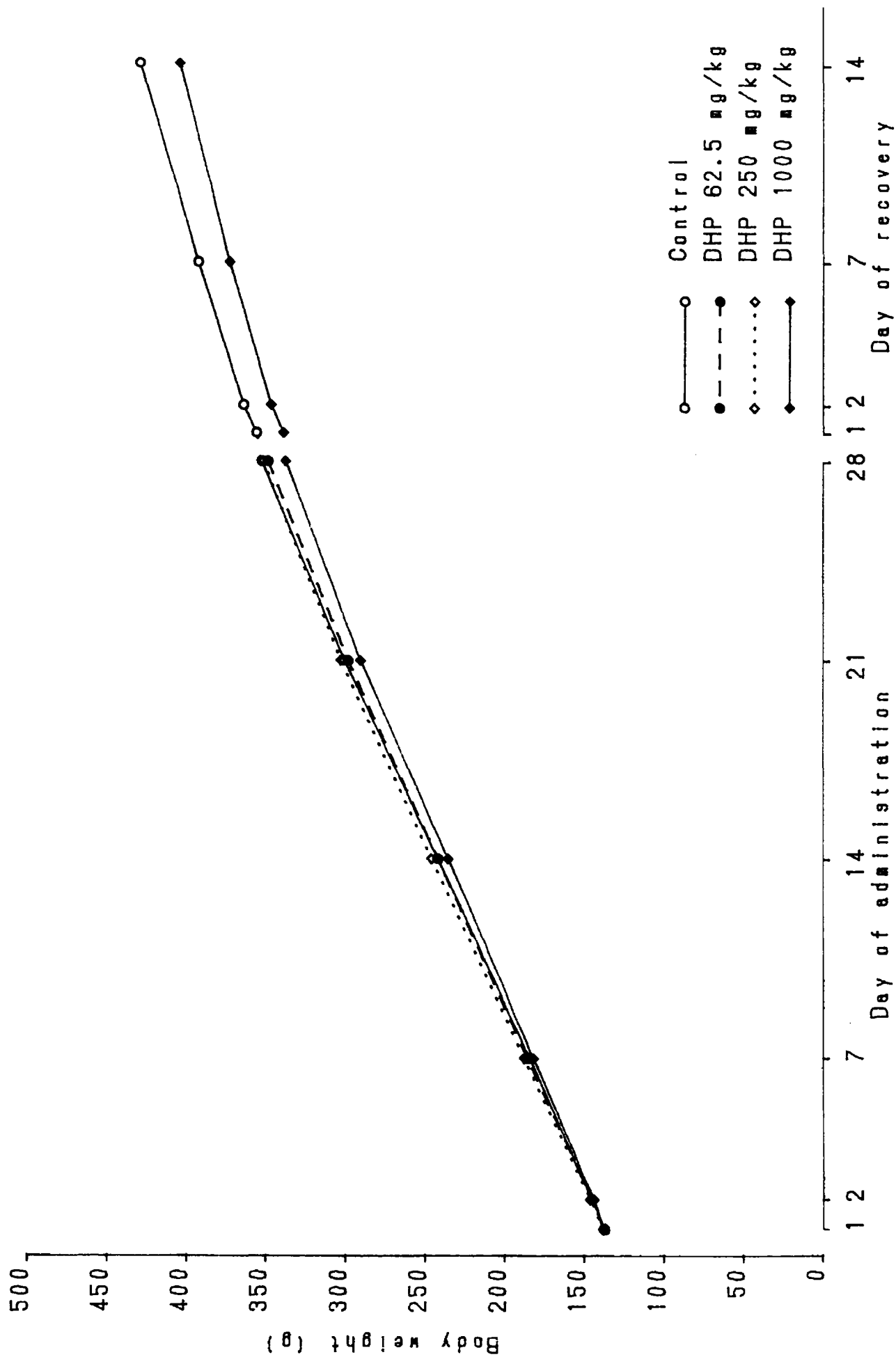


Figure 1. Body weight changes in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

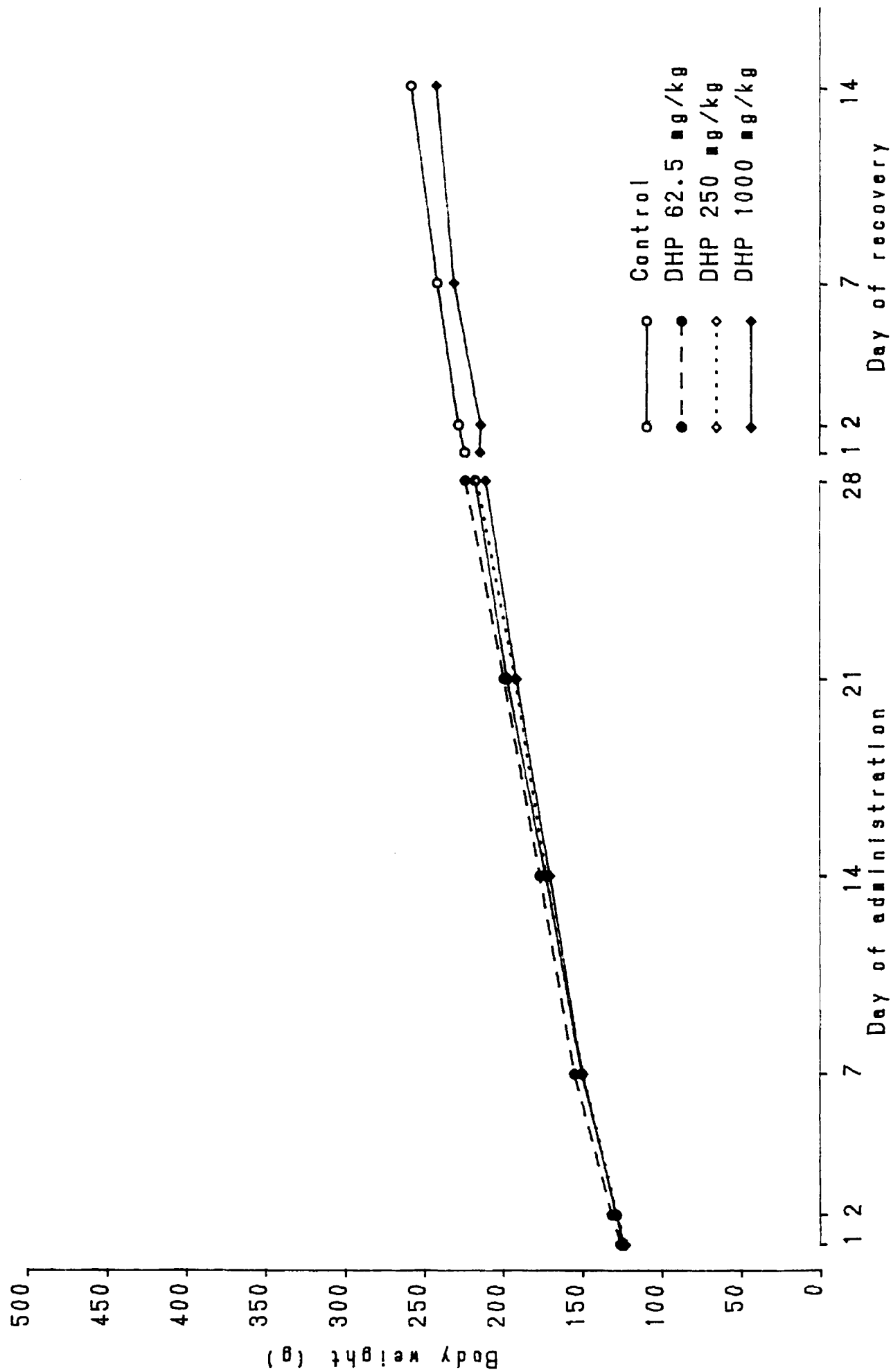


Figure 2. Body weight changes in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

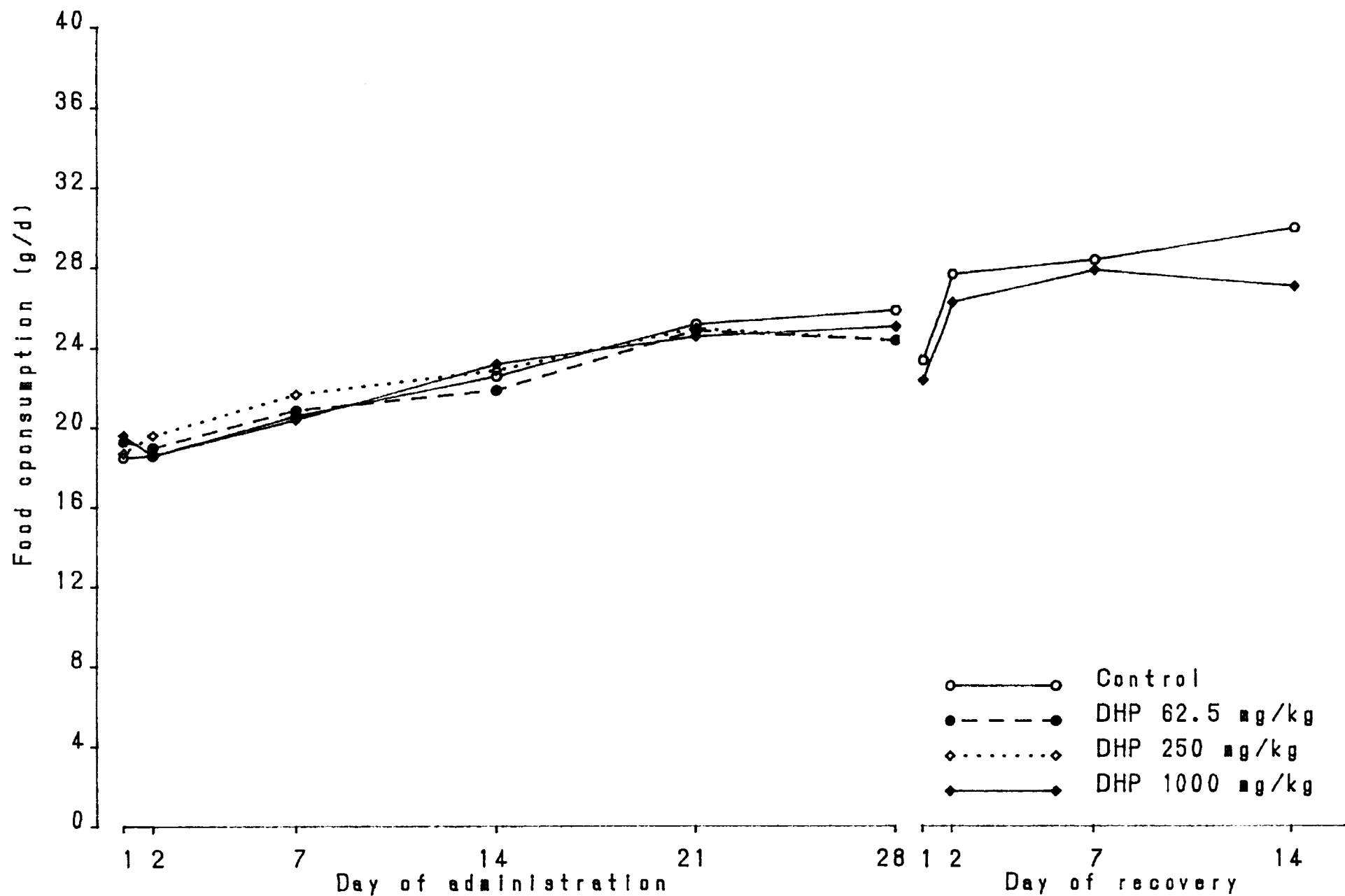


Figure 3. Food consumption in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

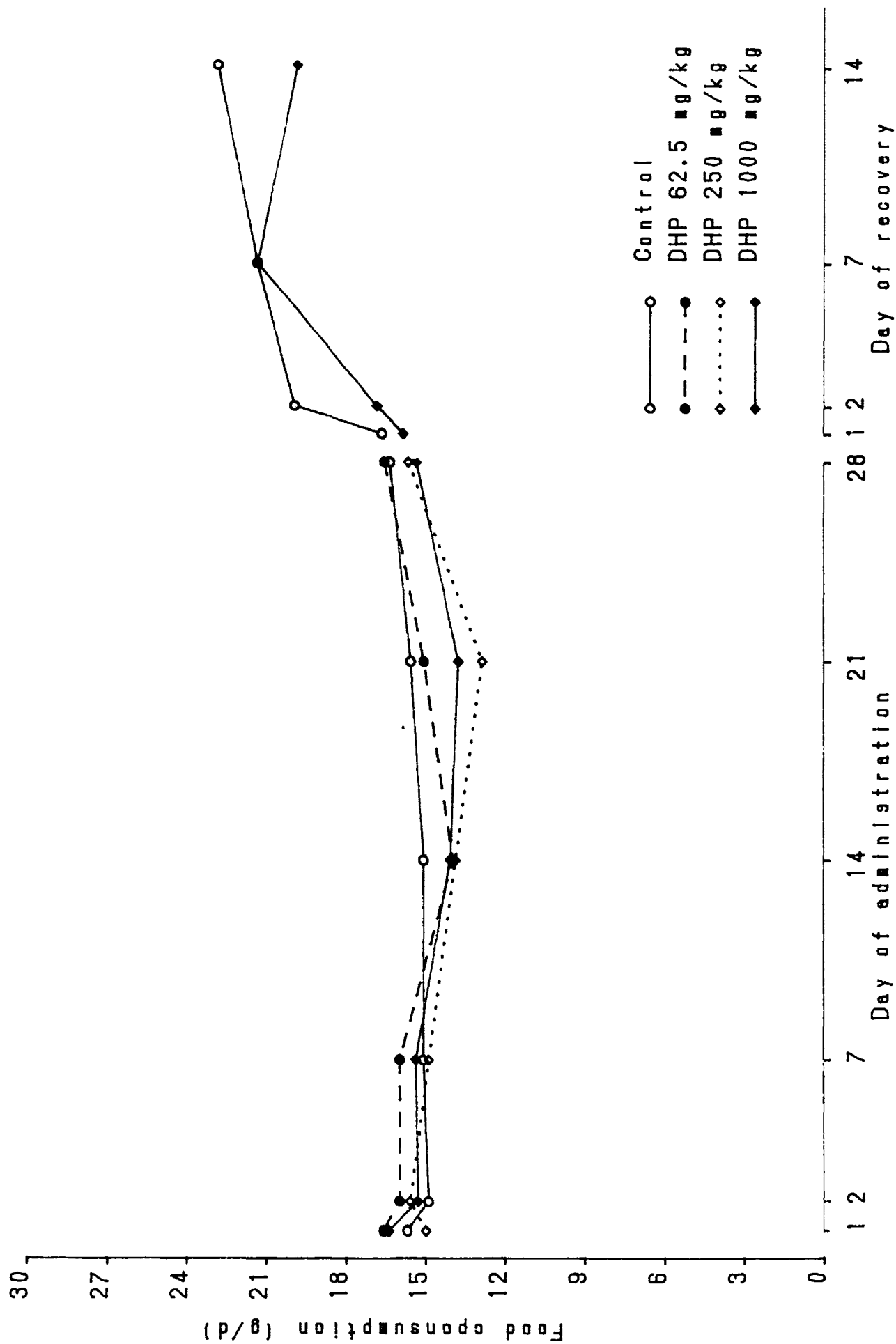


Figure 4. Food consumption in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP and 14-day recovery test in rats (SR-9434)

Group	Concentration of DHP (w/v %)	Volume (ml/kg)	No. of animals ^a					
			Total		Administration ^b		Recovery ^c	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female
^d Control	0	5	14	14	7	7	7	7
^e DHP 62.5 mg/kg	12.5	5	7	7	7	7	0	0
DHP 250 mg/kg	50	5	7	7	7	7	0	0
DHP 1000 mg/kg	200	5	14	14	7	7	7	7

a: Crj:CD(SD) rats were dosed orally for 28 days from the age of 5 weeks.

b: Killed at the end of the 28-day administration period.

c: Killed at the end of the 14-day recovery period.

d: Control was olive oil.

e: DHP (diheptyl phthalate) was dissolved in olive oil.

Table 2. General appearance in rats of 28-day repeated dose oral toxicity study of DHP (SR-9434)

Item	Male				Female			
	DHP (mg/kg)				DHP (mg/kg)			
	Control	62.5	250	1000	Control	62.5	250	1000
No. of animals examined	14	7	7	14	14	7	7	14
General appearance								
Normal	^a 14	7	7	14	14	7	7	14

a: Values are no. of animals with findings.

Table 3. General appearance in rats of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Item	Male		Female	
	Control	DHP 1000 mg/kg	Control	DHP 1000 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7
General appearance				
Normal	^a 7	7	7	7

a: Values are no. of animals with findings.

Table 4. Body weight changes in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	% a
Control	14	b							
		137.1 4.5	145.5 4.8	184.6 7.0	242.5 12.7	301.4 17.1	353.9 18.5	216.786 16.239	158.171 10.943
DHP 62.5 mg/kg	7	138.3 4.6	145.3 5.2	186.0 10.3	242.6 13.3	299.1 15.6	349.9 18.8	211.571 15.164	152.911 8.036
		DHP 250 mg/kg	7	138.0 5.0	146.6 5.6	188.1 7.9	246.4 11.5	303.7 13.2	352.9 15.0
DHP 1000 mg/kg	14			138.0 4.2	144.1 4.4	182.2 8.1	236.3 12.2	291.4 17.2	338.8 21.0
Group	No. of animals	Day of recovery				Body weight gain			
		1	2	7	14	Day 1-14	%		
Control	7	357.1 19.3	365.3 18.9	394.3 23.3	430.9 24.4	73.714 6.264	20.631 1.169		
		DHP 1000 mg/kg	7	340.1 26.8	347.7 25.5	374.4 31.4	406.1 35.6	66.000 10.017	19.341 1.853

a: (Body weight gain / body weight on day 1) × 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, expressed in gram.

*: Differs from control, p<0.05.

Table 5. Body weight changes in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	% a
Control	14	b							
		124.4 5.3	129.3 5.4	150.7 7.5	173.4 11.2	198.1 17.0	218.6 18.6	94.143 16.792	75.679 13.238
DHP 62.5 mg/kg	7	126.4 3.3	132.0 4.5	155.4 7.0	177.1 7.6	200.1 10.4	224.9 12.9	98.429 11.429	77.829 8.692
		123.1 5.8	128.9 4.7	150.1 7.9	173.3 12.7	192.9 19.6	217.6 22.9	94.429 18.356	76.374 12.958
DHP 250 mg/kg	7	123.1 5.8	128.9 4.7	150.1 7.9	173.3 12.7	192.9 19.6	217.6 22.9	94.429 18.356	76.374 12.958
		125.5 2.9	129.1 2.7	149.9 4.6	170.9 6.6	192.1 10.0	211.7 12.1	86.214 11.470	68.709 9.161
Group	No. of animals	Day of recovery				Body weight gain			
		1	2	7	14	Day 1-14	%		
Control	7	225.3 21.5	229.0 21.9	242.9 26.3	259.6 28.6	34.286 10.291	15.143 3.893		
		215.6 14.5	215.0 14.4	232.1 19.6	243.4 17.9	27.857 5.699	12.899 2.444		

a: (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, expressed in gram.

Table 6. Food consumption in male rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	a					
		18.5	18.6	20.6	22.6	25.2	25.9
		1.2	1.2	1.5	2.2	3.6	2.6
DHP 62.5 mg/kg	7	19.3	19.0	20.9	21.9	24.9	24.4
		1.4	1.3	2.2	2.3	2.2	1.9
DHP 250 mg/kg	7	18.7	19.6	21.7	22.9	25.0	24.4
		1.4	1.8	2.0	3.2	3.1	1.9
DHP 1000 mg/kg	14	19.6	18.6	20.4	23.2	24.6	25.1
		1.5	1.7	2.0	3.1	2.4	2.6

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	23.4	27.7	28.4	30.0
		3.2	1.7	3.4	2.9
DHP 1000 mg/kg	7	22.4	26.3	27.9	27.1
		2.9	2.1	2.5	2.7

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

Table 7. Food consumption in female rats dosed orally with DHP for 28 days followed by 14-day recovery period (SR-9434)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	a					
		15.7	14.9	15.1	15.1	15.6	16.4
DHP 62.5 mg/kg	7	1.0	1.4	2.0	2.2	3.3	2.9
		16.6	16.0	16.0	14.0	15.1	16.6
DHP 250 mg/kg	7	0.5	1.5	1.3	2.3	1.7	1.1
		15.0	15.6	14.9	13.9	12.9	15.7
DHP 1000 mg/kg	14	2.9	1.6	1.5	3.2	2.3	2.5
		16.4	15.3	15.4	14.1	13.8	15.4
		1.5	1.1	1.5	1.7	2.5	1.8

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	16.7	20.0	21.4	22.9
		3.9	3.1	4.7	2.4
DHP 1000 mg/kg	7	15.9	16.9	21.4	19.9*
		1.7	2.7	3.9	1.9

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 8. Urinary findings in male rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	pH						Pro				Glu	Ket					Occult blood
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	-	-	±	+	++	+++	-
Control	14	^a 1	0	0	2	3	8	0	3	8	3	14	14	0	0	0	0	14
DHP 62.5 mg/kg	7	1	1	0	0	0	5	0	2	3	2	7	4	1	1	1	0	7
DHP 250 mg/kg	7	2	0	0	2	0	3	0	1	2	4	7	[0	1	2	4	0]**	7
DHP 1000 mg/kg	14	[4	4	2	1	1	2]**	1	0	6	7	14	[0	1	1	7	5]**	14

Urinary sediments

Group	No. of animals	Epithelial cell							U-Vol ml/21hr
		RBC	WBC	Squamous		Round	Small round	Others	
		-	-	-	±	-	-	-	
Control	14	14	14	13	1	14	14	14	^b 12.64 5.99
DHP 62.5 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	10.21 4.19
DHP 250 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	10.64 4.88
DHP 1000 mg/kg	14	14	14	14	0	14	14	14	12.11 10.09

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

**: Differs from control, p<0.01.

Table 9. Urinary findings in female rats in the final week of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	pH						Pro				Glu	Ket					Occult blood
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	-	-	±	+	++	-	
Control	13	^a 3	3	1	0	4	2	2	4	7	0	13	13	0	0	0	13	
DHP 62.5 mg/kg	7	0	1	2	0	3	1	0	6	1	0	7	[3	4	0	0]*	7	
DHP 250 mg/kg	7	1	0	1	0	3	2	0	4	3	0	7	[0	2	4	1]**	7	
DHP 1000 mg/kg	14	3	2	1	4	2	2	[1	0	7	6]**	14	[0	4	5	5]**	14	

Urinary sediments

Epithelial cell

Group	No. of animals	RBC	WBC	Squamous		Round	Small round	Others	U-Vol mL/21hr
		-	-	-	±	-	-	-	
Control	13	13	13	13	0	13	13	13	(14) ^{b,c} 6.50 3.26
DHP 62.5 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	8.21 2.12
DHP 250 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	8.71 2.46
DHP 1000 mg/kg	14	14	14	12	2	14	14	14	8.25 2.81

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

c: Values in parentheses are no. of animals examined.

*: Differs from control, $p < 0.05$.**: Differs from control, $p < 0.01$.

Table 10. Urinary findings in male rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	pH		Pro			Glu	Ket	Occult blood
		8.0	8.5	±	+	++	-	-	-
Control	7	^a 3	4	2	2	3	7	7	7
DHP 1000 mg/kg	7	1	6	2	4	1	7	7	7
Urinary sediments									
Epithelial cell									
Group	No. of animals	RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Others	U-Vol	
		-	-	-	-	-	-	ml/21hr	
Control	7	7	7	7	7	7	7	^b 14.14 2.34	
DHP 1000 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	14.21 5.39	

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

Table 11. Urinary findings in female rats in the final week of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	pH					Pro			Glu	Ket	Occult blood
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	-
Control	7	a					3	1	3	7	7	7
DHP 1000 mg/kg	7	1	1	1	1	3	2	1	4	7	7	7
Urinary sediments												
Group	No. of animals	Epithelial cell							U-Vol mL/21hr			
		RBC	WBC	Squamous		Round	Small round	Others				
		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	
Control	7	7	7	7	0	7	7	7	7	7		b
DHP 1000 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	7	7		

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

Table 12. Hematological findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl
a									
Control	7	7.424 0.399	45.33 1.36	15.09 0.52	61.10 1.96	20.29 0.49	33.24 0.72	17.11 6.39	1144.4 57.3
DHP 62.5 mg/kg	7	7.190 0.448	45.20 3.32	15.13 0.68	62.83 1.91	21.03 0.72	33.47 1.14	15.26 4.46	1085.0 54.8
DHP 250 mg/kg	7	7.349 0.341	45.20 1.85	15.07 0.49	61.57 1.89	20.46 0.78	33.33 0.94	16.57 2.95	1130.3 98.2
DHP 1000 mg/kg	7	7.399 0.613	45.59 3.28	15.29 0.80	61.70 2.66	20.66 1.06	33.53 0.79	15.30 2.82	1159.4 89.1

Hemogram of WBC												
Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
						Stab. %	Seg. %					
Control	7	26.4	221.6	12.71	24.50	0.0	11.3	0.9	0.0	0.0	87.9	0.0
		3.5	27.3	0.47	0.73	0.0	2.3	1.1	0.0	0.0	2.0	0.0
DHP 62.5 mg/kg	7	27.3	201.4	12.81	24.07	0.0	9.0	0.7	0.0	0.0	90.3	0.0
		5.2	48.7	1.04	1.50	0.0	2.9	0.5	0.0	0.0	3.0	0.0
DHP 250 mg/kg	7	29.6	251.7	13.70*	29.50**	0.3	11.4	0.3	0.0	0.0	88.0	0.0
		2.5	41.8	0.98	1.50	0.5	3.0	0.5	0.0	0.0	3.1	0.0
DHP 1000 mg/kg	7	30.3	287.3	15.13**	30.77**	0.1	12.4	0.1	0.0	0.0	87.3	0.0
		6.0	129.5	3.47	4.82	0.4	2.0	0.4	0.0	0.0	2.3	0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

**: Differs from control, $p < 0.01$.

Table 13. Hematological findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /ul	Ht. %	Hb. g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /ul	Plat 10 ³ /ul
Control	7	7.776	46.20	15.53	59.46	19.93	33.56	11.34	1096.9
		0.482	2.70	0.89	1.82	0.62	0.74	2.78	70.5
DHP 62.5 mg/kg	7	7.659	46.10	15.60	60.21	20.36	33.86	12.57	1035.0
		0.497	3.02	0.44	1.03	0.77	1.34	3.14	135.8
DHP 250 mg/kg	7	7.479	45.44	15.26	60.83	20.40	33.59	12.87	1083.1
		0.533	2.81	0.66	1.78	0.70	1.15	5.14	112.3
DHP 1000 mg/kg	7	7.403	43.96	14.83	59.40	20.01	33.73	10.96	1106.6
		0.496	3.03	0.53	1.78	0.73	1.19	3.31	79.5

Hemogram of WBC													
Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Neutro.			Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
						Stab. %	Seg. %						
Control	7	20.3	255.0	12.71	22.03	0.1	11.7	1.1	1.1	0.0	0.0	87.0	0.0
		2.4	68.9	0.38	1.34	0.4	3.9	0.7	0.7	0.0	0.0	3.7	0.0
DHP 62.5 mg/kg	7	21.0	279.0	12.51	21.00	0.0	10.7	0.4	0.4	0.0	0.0	88.9	0.0
		2.0	19.6	0.70	1.44	0.0	3.3	0.5	0.5	0.0	0.0	3.5	0.0
DHP 250 mg/kg	7	21.3	236.4	12.46	23.04	0.0	14.4	0.9	0.9	0.0	0.0	84.7	0.0
		4.1	51.3	0.46	1.60	0.0	14.9	0.9	0.9	0.0	0.0	15.4	0.0
DHP 1000 mg/kg	7	21.6	220.8	12.24	24.56*	0.1	10.9	1.7	1.7	0.0	0.0	87.3	0.0
		2.1	55.2	0.43	1.67	0.4	4.2	1.4	1.4	0.0	0.0	5.5	0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

*: Differs from control, p<0.05.

Table 14. Hematological findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl
a									
Control	7	7.666 0.100	44.30 0.86	15.20 0.28	57.79 0.64	19.79 0.19	34.26 0.15	12.91 2.01	1041.6 46.1
DHP 1000 mg/kg	7	7.719 0.136	44.83 1.37	15.36 0.51	58.07 1.39	19.84 0.49	34.20 0.26	14.84 4.97	1070.4 132.5

Hemogram of WBC												
Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
						Stab. %	Seg. %					
Control	7	22.4 1.5	291.0 54.5	13.41 0.91	26.46 1.61	0.1 0.4	10.9 2.7	0.9 1.1	0.0 0.0	0.0 0.0	88.1 2.7	0.0 0.0
DHP 1000 mg/kg	7	23.7 1.9	319.1 54.3	13.50 2.00	26.59 1.99	0.0 0.0	13.9 10.9	0.3 0.5	0.0 0.0	0.0 0.0	85.9 10.9	0.0 0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 15. Hematological findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μl	Ht. %	Hb. g/dl	MCV fl	MCH pg	MCHC %	WBC 10 ³ /μl	Plat 10 ³ /μl
^a									
Control	7	8.067 0.209	47.49 1.70	15.46 0.50	58.87 0.94	19.11 0.48	32.53 0.48	10.50 2.42	1047.6 97.7
DHP 1000 mg/kg	7	7.996 0.455	46.57 2.68	15.20 0.77	58.23 1.10	18.97 0.58	32.63 0.58	10.50 3.17	1142.9 128.1

Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC						
						Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
						Stab. %	Seg. %					
Control	7	19.3	272.3	13.00	21.20	0.1	10.1	0.9	0.0	0.0	88.9	0.0
		2.6	49.5	0.63	1.68	0.4	2.7	0.9	0.0	0.0	3.1	0.0
DHP 1000 mg/kg	7	22.0	283.9	12.73	20.93	0.3	14.1	0.6	0.0	0.0	85.0	0.0
		3.9	73.9	0.43	1.97	0.5	14.3	0.8	0.0	0.0	14.4	0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 16. Biochemical findings in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin									
						α_1	α_2	β	γ						
Control	7	5.79 ^a	2.41	0.711	52.06	21.67	7.11	15.53	3.63	141.4	24.9	484.4	3705.3	1.61	0.10
		0.12	0.09	0.042	1.18	1.25	0.67	0.98	0.63	28.3	3.4	118.9	784.0	0.41	0.00
DHP 62.5 mg/kg	7	5.61	2.40	0.741	52.21	21.17	7.03	15.60	3.99	129.6	22.6	595.3	3342.3	1.91	0.10
		0.18	0.12	0.045	0.68	1.72	0.32	1.54	0.84	25.6	3.2	93.8	974.6	0.51	0.00
DHP 250 mg/kg	7	5.74	2.41	0.720	52.60	20.90	7.61	15.30	3.59	114.6	24.1	504.3	2751.7	1.97	0.10
		0.14	0.09	0.042	1.14	1.75	0.36	0.81	0.43	22.3	3.9	82.6	1028.9	0.49	0.00
DHP 1000 mg/kg	7	5.79	2.49	0.749	53.97	21.73	7.04	13.49**	3.77	148.0	27.4	442.4	3643.0	1.57	0.10
		0.20	0.11	0.040	2.28	1.95	0.69	1.01	0.57	31.5	5.1	90.9	1016.4	0.41	0.00
Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl	AcAc μ M/l	3-OHBA μ M/l		
Control	7	156.7	62.6	62.0	13.77	0.49	142.86	4.890	104.0	9.46	9.34	355.9	941.1		
		18.2	10.3	18.0	1.42	0.07	1.68	0.276	1.9	0.26	0.48	146.1	217.1		
DHP 62.5 mg/kg	7	143.9	74.9	72.0	14.59	0.40*	142.64	5.121	104.9	9.66	9.46	445.0	1118.7		
		18.1	10.4	23.3	1.22	0.06	0.24	0.212	1.1	0.35	0.51	134.5	360.3		
DHP 250 mg/kg	7	154.4	78.6*	66.4	14.01	0.40*	143.21	4.949	104.1	9.53	9.40	381.6	992.7		
		15.0	6.6	18.5	1.67	0.06	0.49	0.125	1.3	0.33	0.33	123.1	259.9		
DHP 1000 mg/kg	7	146.0	63.3	46.0	16.36**	0.43	143.00	4.984	104.3	9.49	9.29	535.1	1314.9		
		23.2	11.3	19.7	1.23	0.05	1.04	0.338	1.3	0.29	0.37	135.7	313.5		

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p < 0.05$.**: Differs from control, $p < 0.01$.

Table 17. Biochemical findings in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin									
						α_1	α_2	β	γ						
Control	7	5.76 ^a	2.50	0.764	54.96	17.57	6.93	15.61	4.93	155.0	20.6	320.1	4351.6	1.91	0.10
		0.24	0.08	0.028	1.00	1.26	0.50	0.82	0.82	26.6	2.4	129.8	997.7	0.63	0.00
DHP 62.5 mg/kg	7	5.90	2.53	0.749	53.97	19.41	6.49	15.36	4.77	143.4	20.1	309.1	3771.6	1.99	0.10
		0.25	0.13	0.050	1.29	1.32	0.61	0.79	0.64	22.9	2.3	137.0	797.5	0.63	0.00
DHP 250 mg/kg	7	5.81	2.56	0.784	55.44	18.96	6.51	14.44	4.64	166.1	19.4	231.9	4705.7	1.90	0.10
		0.21	0.08	0.057	2.25	1.60	0.47	1.15	0.74	34.4	2.2	61.2	1409.3	0.66	0.00
DHP 1000 mg/kg	7	5.73	2.60	0.827	57.93**	16.61	6.99	13.69**	4.79	158.4	23.6	310.7	4217.1	1.39	0.10
		0.26	0.13	0.050	0.95	1.69	0.54	0.95	0.55	29.3	3.6	97.5	1178.0	0.45	0.00

Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl	AcAc μ M/l	3-OHBA μ M/l
Control	7	121.9	69.3	19.6	17.16	0.49	141.79	4.546	106.6	9.33	8.31	404.6	958.9
		8.2	8.6	7.3	2.48	0.04	0.99	0.318	1.3	0.36	0.36	102.2	94.5
DHP 62.5 mg/kg	7	137.9	71.6	21.9	16.24	0.47	141.93	4.750	106.6	9.71	8.17	347.9	889.4
		16.1	10.3	6.7	1.05	0.08	0.53	0.436	1.0	0.31	0.56	99.3	246.7
DHP 250 mg/kg	7	127.1	68.4	20.6	15.83	0.46	141.43	4.633	106.6	9.51	8.41	460.6	1178.6
		12.3	11.1	10.0	2.54	0.05	0.73	0.325	2.1	0.29	0.67	110.0	315.3
DHP 1000 mg/kg	7	131.0	69.4	19.6	15.54	0.43	142.00	4.749	106.0	9.43	8.23	645.9**	1549.6**
		15.8	7.1	5.9	2.33	0.08	0.58	0.343	1.2	0.36	0.47	102.9	279.5

a: Values are means and S.D. thereunder.

**: Differs from control, $p < 0.01$.

Table 18. Biochemical findings in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin									
						α_1	α_2	β	γ						
Control	7	^a 6.07	2.44	0.671	49.63	23.00	7.47	15.97	3.93	119.4	26.0	361.3	2968.0	1.41	0.10
		0.27	0.11	0.042	1.44	1.86	0.55	0.52	0.40	25.4	3.2	38.5	1007.3	0.37	0.00
DHP 1000 mg/kg	7	6.23	2.44	0.643	47.87	24.56	7.41	16.27	3.89	111.1	23.1	298.7*	2783.1	1.31	0.10
		0.23	0.15	0.062	3.28	1.56	0.69	1.85	1.27	16.1	1.7	52.6	768.0	0.34	0.00

Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Chol mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl	AcAc μ M/l	3-OHBA μ M/l
Control	7	165.9	71.1	85.9	15.53	0.53	142.07	4.734	106.4	9.79	8.26	244.1	769.4
		18.3	15.3	31.5	2.37	0.05	1.13	0.183	1.4	0.21	0.50	50.7	131.6
DHP 1000 mg/kg	7	159.6	81.9	96.9	16.16	0.51	142.21	4.823	106.0	9.83	8.31	233.7	637.1
		10.9	9.5	44.7	1.90	0.04	0.86	0.296	1.3	0.33	0.49	25.1	114.5

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 19. Biochemical findings in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	TP g/dl	Alb g/dl	A/G	Protein fractions (%)					GOT IU/l	GPT IU/l	ALP IU/l	LDH IU/l	γ -GTP IU/l	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin									
						α_1	α_2	β	γ						
Control	7	^a 6.13	2.71	0.790	54.34	18.16	6.57	15.53	5.40	129.0	24.7	180.7	3485.0	1.89	0.10
		0.19	0.12	0.034	0.76	1.42	0.46	1.06	0.60	19.6	3.9	40.7	790.5	0.65	0.00
DHP 1000 mg/kg	7	6.24	2.61	0.717	51.20	20.84**	6.54	16.09	5.33	120.7	20.6	193.9	3112.7	1.79	0.10
		0.28	0.29	0.093	5.03	0.95	1.15	3.39	1.26	28.7	3.4	44.9	1077.4	0.27	0.00

Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Chol mg/dl	TG mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl	AcAc μ M/l	3-OHBA μ M/l
Control	7	132.1	60.3	30.3	18.29	0.50	143.50	4.506	108.1	9.73	7.30	214.7	634.0
		23.8	7.2	18.4	2.39	0.06	0.91	0.246	0.9	0.18	0.71	64.9	161.5
DHP 1000 mg/kg	7	123.4	70.9	31.1	17.93	0.47	143.07	4.753	108.4	9.59	7.56	306.9*	740.9
		11.9	12.9	11.3	2.11	0.08	1.51	0.291	1.3	0.36	0.70	88.2	157.8

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

**: Differs from control, $p < 0.01$.

Table 20. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Thyroid				Lung		Heart		Liver		
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		g	%	g	%	g	%	
							mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %							
Control	7	a 332.9	2.077	0.624	11.13	3.344	8.39	2.517	8.71	2.619	1.261	0.379	1.243	0.373	11.200	33.630	
		18.8	0.068	0.036	1.06	0.240	1.24	0.315	0.92	0.211	0.115	0.019	0.126	0.031	0.970	1.698	
DHP 62.5 mg/kg	7	327.6	1.997	0.611	12.00	3.661	9.71	2.976	8.43	2.580	1.237	0.380	1.227	0.374	10.753	32.781	
		19.3	0.133	0.056	1.45	0.369	0.87	0.348	1.33	0.420	0.047	0.022	0.074	0.017	1.061	1.852	
DHP 250 mg/kg	7	330.1	2.001	0.607	11.24	3.406	9.59	2.897	8.30	2.513	1.227	0.371	1.213	0.367	11.649	35.297	
		13.8	0.075	0.024	0.88	0.209	1.39	0.375	0.88	0.254	0.083	0.023	0.131	0.033	0.787	2.167	
DHP 1000 mg/kg	7	316.6	2.039	0.644	10.84	3.429	8.23	2.600	8.31	2.631	1.201	0.380	1.157	0.364	12.076	38.006*	
		13.5	0.082	0.033	0.93	0.325	1.43	0.441	1.61	0.538	0.069	0.018	0.103	0.021	2.039	4.828	
Group	No. of animals	Kidney				Spleen		Thymus		Adrenal				Testis			
		Right		Left		g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Right		Left	
		g	%	g	%					mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%
Control	7	1.270	0.381	1.269	0.380	0.674	0.200	694.9	208.937	24.4	7.359	26.7	8.057	1.343	0.404	1.314	0.394
		0.150	0.029	0.151	0.032	0.126	0.029	108.1	31.593	3.0	0.987	3.2	1.131	0.061	0.010	0.057	0.010
DHP 62.5 mg/kg	7	1.346	0.410	1.301	0.396	0.631	0.193	761.9	233.024	24.4	7.450	26.1	7.976	1.373	0.420	1.346	0.413
		0.150	0.034	0.127	0.031	0.082	0.024	89.8	28.523	3.2	0.813	3.1	0.749	0.114	0.033	0.110	0.029
DHP 250 mg/kg	7	1.356	0.411	1.341	0.409	0.643	0.194	742.1	224.591	24.9	7.524	27.1	8.224	1.413	0.429	1.397	0.424
		0.116	0.029	0.119	0.035	0.068	0.017	116.9	32.594	3.2	0.875	2.7	0.727	0.129	0.031	0.108	0.033
DHP 1000 mg/kg	7	1.329	0.420	1.313	0.414	0.659	0.206	779.7	244.223	23.3	7.359	25.0	7.909	1.043	0.327	1.034	0.324
		0.167	0.047	0.147	0.038	0.156	0.040	274.9	77.341	2.5	0.774	3.2	1.050	0.498	0.153	0.505	0.155

(continued)

Table 20. (continued)

Group	No. of animals	Epididymis				Seminal vesicle	
		Right		Left		g	%
		g	%	g	%		
Control	7	0.317	0.096	0.316	0.096	1.066	0.319
		0.029	0.008	0.019	0.008	0.383	0.103
DHP 62.5 mg/kg	7	0.343	0.104	0.320	0.099	1.009	0.309
		0.018	0.008	0.015	0.004	0.134	0.036
DHP 250 mg/kg	7	0.330	0.099	0.311	0.093	1.010	0.306
		0.021	0.007	0.011	0.005	0.205	0.061
DHP 1000 mg/kg	7	0.300	0.093	0.281	0.089	1.004	0.319
		0.070	0.022	0.070	0.019	0.215	0.062

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 21. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Thyroid				Lung		Heart		
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		g	%	g	%	
							mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %					
Control	7	a 202.0	1.907	0.949	13.01	6.417	6.74	3.364	5.73	2.839	0.911	0.450	0.764	0.381	
		16.0	0.049	0.059	3.14	1.295	1.33	0.759	1.07	0.490	0.061	0.025	0.057	0.022	
DHP 62.5 mg/kg	7	208.1	1.924	0.926	12.99	6.229	7.04	3.414	6.47	3.103	0.960	0.463	0.791	0.381	
		12.0	0.047	0.061	1.86	0.720	1.44	0.851	0.97	0.378	0.086	0.029	0.046	0.017	
DHP 250 mg/kg	7	202.0	1.933	0.967	12.80	6.316	7.01	3.489	6.71	3.369	0.934	0.464	0.801	0.396	
		20.3	0.042	0.110	2.13	0.584	1.06	0.550	1.36	0.837	0.081	0.024	0.075	0.010	
DHP 1000 mg/kg	7	193.6	1.906	0.989	12.50	6.459	6.47	3.347	6.11	3.157	0.916	0.474	0.783	0.406*	
		9.3	0.056	0.050	1.61	0.781	0.79	0.414	0.94	0.441	0.066	0.030	0.053	0.020	
Group	No. of animals	Liver		Kidney				Spleen		Thymus		Adrenal			
		g	%	Right		Left		g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left	
				g	%	g	%					mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	6.111	3.017	0.777	0.384	0.780	0.386	0.426	0.210	433.3	214.850	28.9	14.293	30.3	14.959
		0.841	0.246	0.080	0.021	0.081	0.022	0.073	0.025	77.1	34.734	4.7	2.010	5.2	1.906
DHP 62.5 mg/kg	7	6.570	3.160	0.820	0.394	0.807	0.387	0.449	0.217	467.4	224.400	31.3	15.067	33.9	16.303
		0.359	0.093	0.085	0.034	0.081	0.026	0.060	0.023	88.7	41.217	2.6	1.458	3.8	1.969
DHP 250 mg/kg	7	6.506	3.204	0.836	0.414	0.819	0.406	0.424	0.213	505.0	252.057	28.7	14.147	30.9	15.193
		0.998	0.212	0.084	0.024	0.090	0.024	0.069	0.035	88.0	50.127	5.3	1.611	5.9	1.753
DHP 1000 mg/kg	7	7.237*	3.741**	0.874	0.451**	0.854	0.443**	0.374	0.193	521.6	269.796*	29.7	15.327	29.4	15.179
		0.578	0.258	0.060	0.032	0.038	0.025	0.056	0.024	49.5	25.798	3.5	1.411	3.3	1.281

(continued)

Table 21. (continued)

Group	No. of animals	Ovary				Uterus	
		Right		Left		g	%
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %		
Control	7	44.1	21.794	41.6	20.490	0.410	0.204
		8.2	3.390	10.7	4.636	0.102	0.057
DHP 62.5 mg/kg	7	47.7	22.847	48.3	23.223	0.560	0.270
		8.2	3.081	7.5	3.623	0.216	0.098
DHP 250 mg/kg	7	44.6	22.160	42.9	21.107	0.536	0.266
		5.7	2.767	10.7	4.100	0.192	0.088
DHP 1000 mg/kg	7	39.6	20.423	38.4	19.816	0.569	0.294
		4.0	1.542	4.1	1.404	0.182	0.091

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

**: Differs from control, $p < 0.01$.

Table 22. Absolute and relative organ weights in male rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Thyroid				Lung		Heart		Liver		
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		g	%	g	%	g	%	
							mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %							
Control	7	^a 400.7	2.079	0.521	11.89	2.970	9.64	2.413	9.44	2.351	1.394	0.347	1.346	0.337	12.803	31.960	
		24.7	0.070	0.025	0.99	0.254	1.98	0.509	1.77	0.380	0.063	0.015	0.068	0.018	1.132	2.160	
DHP 1000 mg/kg	7	374.7	2.060	0.553	12.33	3.293	9.70	2.597	8.36	2.237	1.277*	0.341	1.306	0.351	12.084	32.273	
		32.2	0.047	0.051	1.39	0.310	2.17	0.576	1.35	0.360	0.091	0.013	0.057	0.023	1.406	2.897	
Group	No. of animals	Kidney				Spleen		Thymus		Adrenal				Testis			
		Right		Left		g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Right		Left	
		g	%	g	%					mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	7	1.391	0.349	1.393	0.346	0.744	0.187	582.6	146.573	26.0	6.474	29.7	7.407	1.494	0.376	1.487	0.373
		0.157	0.037	0.139	0.030	0.076	0.019	120.9	34.564	8.0	1.891	8.0	1.891	0.135	0.041	0.129	0.037
DHP 1000 mg/kg	7	1.440	0.384	1.410	0.376*	0.683	0.181	656.4	176.149	23.6	6.290	26.0	6.941	1.161	0.311	1.126	0.300
		0.133	0.025	0.139	0.018	0.114	0.034	54.7	19.057	3.3	0.701	3.3	0.699	0.441	0.123	0.456	0.125
Group	No. of animals	Epididymis				Seminal vesicle											
		Right		Left		g	%										
		g	%	g	%												
Control	7	0.473	0.119	0.464	0.117	1.259	0.314										
		0.047	0.017	0.045	0.014	0.135	0.041										
DHP 1000 mg/kg	7	0.387	0.104	0.360*	0.097	1.096*	0.294										
		0.117	0.033	0.100	0.031	0.098	0.033										

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 23. Absolute and relative organ weights in female rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Thyroid				Lung		Heart		
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		g	%	g	%	
							mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %					
Control	7	^a 241.6	1.954	0.816	13.96	5.840	8.21	3.439	6.63	2.794	1.027	0.426	0.920	0.381	
		25.4	0.087	0.078	1.60	0.950	2.18	1.005	1.52	0.758	0.112	0.026	0.106	0.023	
DHP 1000 mg/kg	7	226.1	1.904	0.847	14.31	6.339	7.54	3.334	6.46	2.856	1.003	0.443	0.836	0.370	
		16.3	0.074	0.061	2.75	1.190	0.97	0.376	1.23	0.538	0.053	0.017	0.072	0.019	
Group	No. of animals	Liver		Kidney				Spleen		Thymus		Adrenal			
		g	%	Right		Left		g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left	
				g	%	g	%					mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	6.731	2.780	0.843	0.350	0.829	0.344	0.476	0.199	393.0	161.377	31.9	13.194	34.3	14.194
		0.957	0.175	0.090	0.030	0.095	0.036	0.062	0.019	90.5	23.130	5.5	1.724	5.9	1.869
DHP 1000 mg/kg	7	6.640	2.937	0.899	0.399*	0.877	0.389	0.460	0.206	395.4	174.699	31.4	13.890	32.6	14.410
		0.560	0.150	0.123	0.036	0.132	0.041	0.050	0.034	101.1	43.997	4.7	1.721	4.0	1.449
Group	No. of animals	Ovary				Uterus									
		Right		Left		g	%								
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %										
Control	7	50.9	21.016	48.4	20.103	0.399	0.164								
		8.7	2.598	8.3	3.197	0.034	0.022								
DHP 1000 mg/kg	7	46.3	20.576	48.6	21.450	0.481	0.213*								
		5.3	2.988	6.6	2.246	0.124	0.053								

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p < 0.05$.

Table 24. Gross findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)

Group	Male				Female			
	Control	DHP (mg/kg)			Control	DHP (mg/kg)		
		62.5	250	1000		62.5	250	1000
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings								
Kidney : Dilation of renal pelvis	^a 1	0	0	0	0	0	0	0
Cerebrum : Partial defect of cortex	0	1	0	0	0	0	0	0
Testis : Small size	0	0	0	2	^b -	-	-	-
Epididymis : Small size	0	0	0	2	-	-	-	-
Uterus : Cyst	-	-	-	-	0	1	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

b: - = blank value.

Table 25. Gross findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Group	Male		Female	
	Control	DHP 1000 mg/kg	Control	DHP 1000 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7
Organ : Findings				
Testis : Small size	^a 0	2	^b -	-
Epididymis : Small size	0	2	-	-

a: Values are no. of animals with findings.

b: - = blank value.

Table 26. Histopathological findings in rats at the end of 28-day repeated dose oral toxicity test of DHP (SR-9434)

Item		Male				Female			
		Control	DHP (mg/kg)			Control	DHP (mg/kg)		
			62.5	250	1000		62.5	250	1000
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings	Grade								
Liver : Centrilobular hypertrophy of hepatocytes	+	0	0	0	3	0	0	0	0
	++	0	0	0	1	0	0	0	0
Centrilobular fatty change of hepatocytes	+	0	0	0	2	0	0	0	0
Single cell necrosis of hepatocytes in centrilobular zone	+	0	0	0	1	0	0	0	0
Focal necrosis of hepatocytes	+	0	0	0	1	0	0	0	0
Kidney : Hyaline droplets deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	+	3	2	6	6	0	0	0	0
Eosinophilic body deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	+	1	2	3	6	0	0	0	0
Hyaline cast	+	0	0	1	0	0	0	0	0
Dilation of tubules, mainly distal tubules	++	0	0	0	1	0	0	0	0
Infiltration of cells, mainly neutrophils in papillae	+	0	0	0	1	0	0	0	0
Simple cyst	<+>	0	0	0	0	1	0	0	0
Lung : Focal increase in foam cells in alveoli	+	0	0	0	1	0	0	0	0
Focal perivascular infiltration of cells, mainly neutrophils	+	0	0	1	0	0	0	0	0
Cerebrum : Hypoplasia of cortex	+	0	1	0	0	0	0	0	0
Pituitary gland : Ciliated epithelial cyst	<+>	1	0	1	0	0	0	0	0
Testis : Loss of spermatogenic cells	+	0	0	0	2	- ^d	-	-	-
	+++	0	0	0	2	-	-	-	-
Epididymis : Decrease in sperms in ducts	+++	0	0	0	2	-	-	-	-
Appearance of detached spermatogenic cells	++	0	0	0	3	-	-	-	-
Uterus : Dilatation of endometrial glandular lumen	+	-	-	-	-	0	1	0	0

a: There were no abnormal findings in the spleen, heart, bronchus, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, Harder's gland, thyroid, parathyroid, thymus, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, pancreas, adrenal, submandibular gland, sublingual gland, parotid gland, larynx, trachea, aorta, tongue, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, sternum, femur, mammary gland, skin, skeletal muscle, urinary bladder, seminal vesicle, ovary or vagina.

b: + = slight, ++ = moderate, +++ = severe change and <+> = detected.

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.

Table 27. Histopathological findings in rats at the end of 14-day recovery test after 28-day oral administration of DHP (SR-9434)

Item		Male		Female	
		Control	DHP 1000 mg/kg	Control	DHP 1000 mg/kg
No. of animals examined		7	7	7	7
Organ : Findings	Grade				
Liver : Centrilobular hypertrophy of hepatocytes	+	0	1	0	0
Focal necrosis of hepatocytes	+	0	1	0	0
Kidney : Hyaline droplets deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	+	1	2	0	0
Eosinophilic body deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	+	1	1	0	0
Hyaline cast	+	1	0	0	0
Simple cyst	<+>	0	0	1	0
Pituitary gland : Ciliated epithelial cyst	<+>	1	0	0	0
Submandibular gland : Focal atrophy of glandular cells	+	1	0	0	0
Pancreas : Focal atrophy of exocrine glandular cells	+	0	1	0	0
Testis : Loss of spermatogenic cells	+	0	1	- d	-
	++	0	1	-	-
	+++	0	1	-	-
Epididymis : Decrease in sperms in ducts	+++	0	2	-	-
Appearance of detached spermatogenic cells	++	0	2	-	-
Prostate : Interstitial infiltration of cells, mainly lymphocytes	+	2	1	-	-
Ovary : Lutein cyst	<+>	-	-	1	0

a: There were no abnormal findings in the spleen, heart, Lung (bronchus), cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, Harder's gland, thyroid, parathyroid, thymus, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, adrenal, sublingual gland, parotid gland, larynx, trachea, aorta, tongue, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, sternum, femur, mammary gland, skin, skeletal muscle, urinary bladder, seminal vesicle, uterus or vagina.

b: + = slight, ++ = moderate, +++ = severe change and <+> = detected.

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.