

最終報告書

表 題：p-(α,α -ジメチルベンジル)フェノールのラットにおける
28日間反復経口投与毒性試験

試験番号：SR-9893

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

頁

要約	2
緒言	4
材料および方法	4
成績	12
考察	18
参考文献	21

Figures	添付
---------------	----

1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Tables	添付
--------------	----

1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) in rats (SR-9893)
2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Administration week 4 (SR-9893)

9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Administration week 4 (SR-9893)
10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)
11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)
12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Administration week 4 (SR-9893)
13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Administration week 4 (SR-9893)
14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)
15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)
16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Administration week 4 (SR-9893)
17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Administration week 4 (SR-9893)
18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)
19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)
20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

要 約

p-(α , α -ジメチルベンジル)フェノールの0(対照群)、100、300 および 1000 mg/kg を1群雌雄各7あるいは14匹のCrj:CD(SD) IGS ラットに28日間反復経口投与してその毒性を検討し、さらに投与終了の翌日から0および1000 mg/kg 群について14日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態では、1000 mg/kg 群にのみ、雌雄のほぼ全例で投与期間中に軟便が散見され、肛門周囲の被毛の汚れ、外尿道口周囲の被毛の汚れ等も散見された。また、投与26日に雄2例、雌1例の死亡がみられ、投与28日には雄の1例が衰弱したため切迫屠殺した。
2. 体重では、1000 mg/kg 群の雄で投与7日以降に低値が認められ、体重増加量および体重増加率にも低値が認められた。一方、雌では投与期間中に変化は認められなかったが、回復期間に体重増加量および体重増加率の低値が認められた。
3. 摂餌量では、300 mg/kg 以上の投与群で雌雄ともに一過性の低値がみられ、1000 mg/kg 群の雄で投与21日以降に摂餌量の低値が認められた。
4. 尿検査では、300 mg/kg 以上の投与群で雌雄ともに沈渣中に大小不同の黒色物質が散見され、飲水量の高値もみられた。300 mg/kg 群の雌および1000 mg/kg 群の雌雄で尿量の高値、比重の低下および蛋白の減少ならびに1000 mg/kg 群の雄でpHの低下、雌でナトリウムの低値が認められた。
5. 血液学的検査では、1000 mg/kg 群にのみ、雌雄で血小板数の高値がみられ、雄で白血球数の高値、雌で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長も認められた。
6. 血液化学的検査では、1000 mg/kg 群にのみ、雌雄でGPT、アルカリホスファターゼ、 γ -GTP、無機リンに高値、トリグリセリド、尿素窒素、クレアチニンに高値あるいは高値傾向が認められた。雄でグルコース、カリウムおよびクロールに低値、総蛋白、総ビリルビン、総コレステロールおよびカルシウムに高値、雌でA/G比に低値および蛋白分画に変化が認められた。
7. 剖検では、1000 mg/kg 群の雌雄で前胃粘膜の肥厚あるいは微細隆起部がみられ、腎臓には白色斑あるいは褪色がみられた。
8. 器官重量では1000 mg/kg 群で雌雄の肝臓および腎臓に器官重量および器官体重重量比の高値が認められた。300 mg/kg 群でも雄で肝臓の器官体重重量比の高値が認められた。また、雄で回復期間終了時に副腎の器官重量および器官体重重量比の高値が認められた。
9. 病理組織学的検査では、1000 mg/kg 群の雌雄で前胃粘膜における扁平上皮過形成、腎臓における軽度～中等度の尿細管の拡張、顆粒円柱、尿細管上皮および集合管上皮の再生等、肝臓における軽度の胆管増殖が認められた。

投与期間中にみられたいずれの変化も、回復期間終了時には消失あるいは軽減し、可逆性の変化と考えられた。

以上、雌雄ともに、1000 mg/kg 群では扁平上皮過形成がみられ前胃粘膜に粘膜刺激性が、胆管増殖がみられ肝障害が、顆粒円柱等がみられ腎障害がそれぞれ認められた。300 mg/kg 群では、腎障害に関連すると考えられる飲水量の増加がみられ、雄で腎障害に関連すると考えられる尿細管上皮の再生例の増加および肝障害に関連すると考えられる肝臓の器官体重重量比の増加が認められた。これらのことから、本試験条件下における p-(α,α -ジメチルベンジル)フェノールの無影響量(NOEL)は雌雄とも 100 mg/kg/day と考えられた。

緒 言

この試験は、OECD 既存化学物質の安全性点検事業の一環として、p-(α , α -ジメチルベンジル)フェノールの 0(対照群)、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群雌雄各 7 あるいは 14 匹の Crj:CD(SD)IGS ラットに 28 日間反復経口投与してその毒性を検討し、さらに投与終了の翌日から 0 および 1000 mg/kg 群について 14 日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても併せて検討する目的で実施した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、p-(α , α -ジメチルベンジル)フェノール(p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol、以下 PCP と略す、CAS No. : 599-64-4、ロット番号： 純度：99.88%、提供者：

で、分子量 212.29、密度 1.077、融点(凝固点)72.5°C、沸点 189~191°C (10 mmHg の条件下)、引火点 176°C の可燃性固体類に属す白色結晶あるいはフレーク状の固体である。PCP は遮光気密容器に入れ、冷暗所(実測範囲 5~10°C)に保存した。被験物質サンプルとして、上記ロットについて約 1 g を採取し、試験施設の検体保存室に保存した。試験期間中の被験物質の安定性については、残余被験物質を用いて提供者である

が純度の分析を行い確認した(Appendix 1~3)。

2. 対照物質

対照物質として日本薬局方オリブ油(ロット番号：901013、902132、ヤクハン製薬株式会社)を室温で保存し、投与に使用した。また、PCP の溶媒として投与液の調製にも使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

投与量ごとに PCP を精秤し、所定の濃度となるように対照物質であるオリブ油に溶解した。調製の際にはマスクおよび手袋を着用し、作業をドラフト内で行った。調製を投与期間中 7 日毎に 5 回行い、調製液は調製後速やかに遮光気密容器に入れ、使用時まで冷蔵保存し、室温に戻してから投与に使用した。残余調製液は焼却処分とした。

(2) 投与液の化学分析

投与に先立って 0.2 mg/mL および 200 mg/mL の濃度の調製液中の PCP の安定性について分析した結果、PCP は調製液中で室温 3 時間、遮光・冷蔵(2~3°C)保存条件下で 8 日間安定であることが確認された(Appendix 4)。

投与に用いる初回調製時の各濃度の調製液について PCP の濃度を分析した結果、含有率は所定の濃度の 98.2~103% であり、調製状態は良好であると判断した (Appendix 5 および 6)。

以上の分析は、保土ヶ谷コントラクトラボ株式会社において実施された。

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センター生産の SPF Crj:CD(SD) IGS ラットを用いた。ラットはこの種の試験で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雌雄各 49 匹を 1999 年 7 月 21 日に 4 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 79~90 g、雌で 72~81 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について 6 あるいは 7 日間一般状態を 1 日 1 回観察した。さらに、期間中に体重測定を 2 回行った。検疫および馴化期間中、動物に異常はみられなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、健康な動物を雌雄各 42 匹を選抜して、5 週齢で試験に供した。検疫および馴化期間終了日 (投与前々日) の体重に基づいて層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。これらの動物の体重範囲は、雄で 123~136 g、雌で 114~131 g であり、平均体重 (雄 130.4 g、雌 122.2 g) の $\pm 20\%$ 以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外した。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は、性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物を温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 21~23 $^{\circ}\text{C}$)、湿度 $55 \pm 10\%$ (実測範囲 52~65%)、換気回数 10~15 回/時間、照明時間 12 時間 (午前 8 時点灯、午後 8 時消灯の人工照明) の動物飼育室 (307 号室) で飼育した。動物飼育室の温度および湿度を毎日監視した。

2) 飼育器材および飼育方法

雌雄別にブラケット式金属製金網床ケージ (300W×410D×200H, mm) に、検疫および馴化期間中は 4 あるいは 5 匹、群分け後は 1 匹収容した。ケージおよび給餌器は群分け時に 1 回、その後は 2 週に 1 回交換した。受皿は週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1 日 1 回の頻

度で実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を1週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製γ線照射固型飼料、CRF-Iを金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット(990203、990309)の飼料について分析した。汚染物質の分析は財団法人日本食品分析センターにおいて、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は(株)化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 7~10)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、1999年7月13日および1999年10月6日に試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社において行った。分析項目と許容値は(株)化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 11および12)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号をTable 1に示す。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

PCPの投与量は予備試験(試験番号SR-9892)¹⁾の結果に基づいて設定した。すなわち、1000 mg/kg群では、雌雄の全例で軟便が散見され、また、摂餌量では投与2日に雌雄ともに低値が認められ、投与7日以降に雄で体重増加抑制が認められた。一方、雌では体重および摂餌量に変化は認められなかった。血液学的検査では雌雄ともに白血球数の増加傾向がみられ、血液化学的検査でも雌雄に総コレステロールの高値傾向、雄に尿素窒素、総蛋白およびGPTの有意な高値、また、クロールの有意な低値、クレアチニンの高値傾向がみられ、雌にトリグリセリドの有意な高値が認められた。病理学的検査では、雌雄ともに剖検時に前胃で粘膜の微細隆起部がみられ、組織学的検査では粘膜の扁平上皮過形成が認められた。また、雌雄とも剖検時に腎臓で白色斑がみられ、組織学的検査では尿細管腔内に細胞残屑および顆粒円柱ならびに尿細管の拡張および尿細管上皮の再生が認められた。さらに、雄では剖検時に盲腸の拡張も認められた。器官重量では雌雄の肝臓に器官重量および器官体重重量比の高値がみられ、雄では腎臓および副腎に器官体重重量比の高値も認められた。

500 mg/kg群では、雌雄の数例で軟便が投与2日に認められ、また、摂餌量の低値が投

与2日に雄でみられたが、雌雄とも体重には変化は認められなかった。血液学的検査では雌雄ともに白血球数の増加傾向がみられ、血液化学的検査でも雌に総コレステロールの高値および尿素窒素の高値傾向が認められた。病理検査では雄で肝臓の器官体重重量比が高値であった他には変化は認められなかった。

250 mg/kg 群では、雌の1例で軟便が投与2日に認められ、血液学的検査で雌に白血球数の増加傾向がみられたが、その他には変化は認められなかった。

以上のことから、雌雄のラットに p -(α,α -ジメチルベンジル)フェノールの 1000 mg/kg/day を 14 日間反復経口投与した結果、前胃粘膜に被験物質の刺激性に起因すると考えられる扁平上皮過形成がみられ、また、腎毒性と考えられる近位尿細管の変化がみられ、さらに、肝重量が増加して総コレステロールの増加等が認められた。しかし、これらの変化は死亡に至るほど重篤なものではないと判断し、本試験の 28 日間反復経口投与毒性試験では高用量群には 1000 mg/kg を設定し、以下公比約 3 で除して、中用量群には 300 mg/kg を、低用量群には 100 mg/kg を、さらに、溶媒(オリーブ油)のみを同様に投与する対照群も加え、全 4 群(雌雄)を設定した。

2) 投与

PCP がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、「試験指針」に従って、1 日 1 回、28 日間、午前 9 時から正午の間に胃ゾンデを用いて胃内に強制経口投与した。ただし、尿検査日は正午から午後 0 時半の間に投与した。

投与容量は 5 mL/kg とし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

(8) 観察、測定および検査項目

1) 一般状態観察

投与開始日を投与 1 日、投与 28 日の翌日を回復 1 日としてそれぞれ起算し、投与終了時解剖例は投与 28 日の翌日の剖検日まで、回復終了時解剖例は回復 14 日の翌日の剖検日まで、個々の動物の生死、外観、行動等について、毎日の投与前および投与後の 2~3 回観察した。回復期間中は毎日 1 回観察した。なお、異常が認められる場合は、その症状ならびに症状の発現および消失が観察された時刻を記録した。死亡例(1000 mg/kg 群の雄 2 例: No. 406 および 414、雌 1 例: No. 467)は発見後速やかに、切迫屠殺例(1000 mg/kg 群の雄 1 例: No. 413)は採血後、剖検した。

2) 体重測定

個々の動物の体重を、投与 1、2、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 1、7 および 14 日ならびに各期間終了の翌日の剖検日に、電子天秤(ザルトリウス 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を用いて測定した。なお、死亡例および切迫屠殺例については、死亡発見時または屠殺日の体重を記録した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

投与期間：体重増加量＝(投与 28 日体重)－(投与 1 日体重)

体重増加率＝[(体重増加量)／(投与 1 日体重)]×100

回復期間：体重増加量＝(回復 14 日体重)－(回復 1 日体重)

体重増加率＝[(体重増加量)／(回復 1 日体重)]×100

3) 摂餌量測定

投与 1、2、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 1、7 および 14 日の摂餌量を測定した。測定前日の給与量から翌日の残量を減じて個々の動物の 1 日分の摂餌量を算出した。

測定には電子天秤(ザルトリウス 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を使用した。

4) 尿検査

投与 4 週および回復 2 週に、全例について非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646、B-1 型、夏目製作所)を用いて採尿し、約 3 時間の蓄尿で①～⑨を、また約 21 時間の蓄尿で⑩～⑭の検査を実施した。また、同時に⑮も測定した。なお、採取した尿は検査終了後に廃棄した。

検査項目および検査方法：

① pH	試験紙法(マルティスティックス、バィエル・三共)
②蛋白(Pro)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル・三共)
③糖(Glu)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル・三共)
④ケトン体(Ket)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル・三共)
⑤ウロビリノーゲン(Uro)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル・三共)
⑥ビリルビン(Bil)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル・三共)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル・三共)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨沈渣(Urinary sediments)	鏡検
⑩尿量(U-Vol)	容量測定
⑪比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計コロン-S、アタゴ)
⑫ナトリウム(U-Na)	炎光光度法 (自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑬カリウム(U-K)	炎光光度法 (自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑭クロール(U-Cl)	電量滴定法 (クロライドカウンターCL-6M、平沼産業)
⑮採尿中の飲水量(Water consumption)	給水瓶の重量測定による

5) 血液学的検査

死亡例を除く全例について、切迫屠殺例は剖検時に、生存例は約 16~20 時間絶食後、ラットをエーテル麻酔下で腹部大動脈より採血した。①~⑩については EDTA・2K (ベノジェクト II 真空採血管、テルモ株式会社) で処理した血液を用い、⑪および⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理し、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いた。しかし、切迫屠殺例については採血量が限られると判断し、3.8% クエン酸ナトリウム処理血の採血は行わなかった。なお、得られた血液および血漿は検査終了後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数 (RBC)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
②ヘマトクリット値 (Ht)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ヘモグロビン量 (Hb)	シアメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④平均赤血球容積 (MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦網赤血球数 (Ret)	Brecher 法 (鏡検)
⑧血小板数 (Plat)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨白血球数 (WBC)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑩白血球百分比 (Hemogram of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色 (鏡検)
⑪プロトロンビン時間 (PT)	トロンボプラスチン法 (血液凝固自動測定装置アメルグ KC-10A、バクスター)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (血液凝固自動測定装置アメルグ KC-10A、バクスター)

6) 血液化学的検査

死亡例を除く全例について、切迫屠殺例は剖検時に、生存例は剖検前に約 16~20 時間絶食後、エーテル麻酔下で腹部大動脈より採血した。①、④および⑥についてはヘパリンナトリウム (ヘパリンナトリウム注、1000 単位/mL、持田製薬株式会社) 約 20 単位で処理後、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管 (セパクリーン、栄研器材株式会社) に血液を採取し、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。なお、得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃で凍結保存した。

検査項目および検査方法：

① GOT	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
② GPT	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
③ アルカリホスファターゼ (ALP)	Bessey-Lowry 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
④ 乳酸脱水素酵素 (LDH)	Wróblewski & La Due 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑤ γ -GTP	包接 L- γ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑥ グルコース (Glu)	ヘキソキナーゼ法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑦ 総コレステロール (T-Cho)	酵素法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑧ トリグリセリド (TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑨ 総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑩ 尿素窒素 (UN)	ウレアーゼ・インドフェノール法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑪ クレアチニン (Crea)	Jaffé 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑫ ナトリウム (Na)	炎光光度法 (自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑬ カリウム (K)	炎光光度法 (自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑭ クロール (Cl)	電量滴定法 (クロライドカウンター CL-6M、平沼産業)
⑮ カルシウム (Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑯ 無機リン (IP)	Fiske-SubbaRow 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑰ 総蛋白 (TP)	ビウレット法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑱ 蛋白分画 (Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)
⑲ A/G 比 (A/G)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)

7) 剖検

全例について剖検を行った。死亡例は発見後速やかに、切迫屠殺例は採血後速やかに、生存例は投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日に剖検した。剖検時には、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・組織を肉眼的に観察した。全例について以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定後 70% エタノールに保存した。

脳(大腦および小脳)、下垂体、胸腺、甲状腺(左右)、上皮小体(左右)、副腎(左右)、脾臓、心臓、胸部大動脈、舌、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板含む)、盲腸、結腸、直腸、喉頭、気管、肺(気管支含む)、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、精囊(凝固腺含む、左右)、卵巢(左右)、子宮(左右角部および頸部)、膣、眼球(左右)、ハーダー腺(左右)、乳腺(原則として右腹部、雌のみ)、皮膚(腹部)、胸骨(骨髄含む)、大腿骨(骨髄含む、右)、脊髓(頸部)、骨格筋(右大腿部)、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節(左右)、顎下腺(左右)、舌下腺(左右)、耳下腺(左右)、坐骨神経(右)および剖検時に嚢胞の認められた卵管(No. 152)

8) 器官重量測定

生存例の全例について、剖検時に電子天秤(ER-180A、エー・アンド・デイ株式会社)を用いて以下の器官の重量を測定した。切迫屠殺例についても、器官重量の測定を行った。なお、左右の表示のある器官については、左右別々に測定し、その合計値を算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、副腎(左右)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体含む、左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、卵巢(左右)

個々の器官重量と剖検日に測定した動物体重に基づいて、器官体重重量比を以下の計算式により算出した。

$$\text{器官体重重量比} = (\text{器官重量} / \text{動物体重}) \times 100$$

9) 病理組織学的検査

全例について剖検時に固定・保存した全器官・組織について、パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製して鏡検した。鏡検は対照群および 1000 mg/kg 群の全例について行い、剖検時に嚢胞のみられた対照群の雌 1 例(No. 152)の卵管、萎縮のみられた 300 mg/kg 群の雄 1 例(No. 307)の精巣、黄色斑のみられた 100 mg/kg 群の雄 1 例(No. 203)の脾臓についても同様に標本作製を行って鏡検した。鏡検の結果、PCP 投与の影響と考えられる変化のみられた前胃、肝臓および腎臓については、その他の投与群についても全例鏡検した。なお、1000 mg/kg 群の雄 1 例(No. 413)の腺胃および直腸については鉍質沈着が認められたため、コッサ染色を施して確認を行った。

5. 統計学的方法

体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿検査の定量的項目、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量および器官体重重量比の成績について Bartlett の検定法によって等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合は Dunnett の検定法を用いて対照群との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。器官重量および器官体重重量比の対象器官の内左右のある器官については、その合計値についても対照群との比較を行った。

尿検査の定性的項目の成績については、Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

対照群との比較検定については、群平均および標準偏差を用い、危険率 5%以下を統計学的に有意とした。

なお、死亡例の死亡時の体重、切迫屠殺例の血液学的検査、血液化学的検査、器官重量および器官体重重量比の成績については統計学的方法の適用から除外した。

成 績

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 2 および 3、INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-2-4 に示す。

(1) 投与期間

100 および 300 mg/kg 群には雌雄とも変化は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、雌雄とも軟便が投与 2 日以降に認められ、肛門周囲の被毛の汚れも認められた。また、雌では外尿道口周囲の被毛の汚れも散見されたが、その他には異常は認められなかった。しかし、投与 26 日に雄 2 例 (No. 406、414)、雌 1 例 (No. 467) が死亡し、雄 2 例では外尿道口、肛門および口周囲の被毛の汚れが、雌 1 例では外尿道口および肛門周囲の被毛の汚れが認められた。また、投与 28 日に雄 1 例 (No. 413) に肛門および口周囲の被毛の汚れが認められ、投与後約 2 時間に自発運動の減少ならびに血尿も認められた。体重も投与 21 日と比較して 40 g 減少し、摂餌量も 0 g であったため、同例を切迫屠殺した。

(2) 回復期間

回復 1 日に 1000 mg/kg 群の雌 2 例 (No. 463、466) に軟便が認められたが、その他には雌雄とも回復期間中に異常は認められなかった。

2. 体重

体重推移を Figure 1 および 2、Table 4 および 5、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-4-2 に示す。

(1) 投与期間

100 および 300 mg/kg 群には雌雄とも変化は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、雄で投与 7 日以降に対照群と比較して有意な体重増加抑制がみられ、体重増加量および体重増加率にも有意な低値が認められた。死亡した 2 例 (No. 406、414) の死亡時の体重には著明な減少がみられ、投与 28 日に切迫屠殺した 1 例 (No. 413) でも中等度の減少を示した。また、投与 28 日に 1 例 (No. 415) で軽度の体重減少が認められた。

一方、雌には有意な変化は認められなかったが、死亡した 1 例 (No. 467) には顕著な体重減少が認められた。

(2) 回復期間

1000 mg/kg 群では、雌雄ともに平均体重に有意な変化は認められなかったが、体重増加量および体重増加率に、雄では対照群と比較して有意な高値、雌では有意な低値が認められた。

3. 摂餌量

摂餌量を Figure 3 および 4、Table 6 および 7、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-4-2 に示す。

(1) 投与期間

100 mg/kg 群では、雄で投与 7 および 28 日に対照群と比較して有意な高値が認められたが、雌では有意な変化は認められなかった。

300 mg/kg 群では、雌雄ともに投与 2 日に対照群と比較して有意な低値が認められた。一方、投与 7、14 および 28 日に雄で有意な高値もみられたが、いずれも用量依存的な変化ではなかった。

1000 mg/kg 群でも、雌雄ともに投与 2 日に有意な低値が認められた。その後、雄で投与 21 日には有意な低値、雌で投与 7、21 および 28 日に有意な高値が認められた。なお、切迫屠殺例の雄 1 例 (No. 413) では投与 28 日の摂餌量は 0 g であった。

(2) 回復期間

1000 mg/kg 群では、雌雄ともに有意な変化は認められなかった。

4. 尿検査

尿検査および採尿中の飲水量の成績を Table 8～11、Photo. U-1、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-4-4 に示す。

(1) 投与 4 週

100 mg/kg 群では、雌雄ともに異常は認められなかった。

300 mg/kg 群では、沈渣中に大小不同の黒色物質が雌雄ともに 4/7 例で散見された。雌雄ともに飲水量 (Water consumption) が対照群と比較して有意な高値を示し、雌では尿量 (U-Vol) に有意な高値、比重 (Specific gravity) に有意な低下、蛋白 (Pro) に有意な減少も認められた。

1000 mg/kg 群では、沈渣中に大小不同の黒色物質が雌雄ともに全例で散見された。また、雌雄ともに飲水量および尿量(U-Vol)に有意な高値、比重に有意な低下、蛋白に有意な減少が認められた。雄ではpHに有意な低下、雌ではナトリウム(U-Na)に有意な低値も認められた。

(2) 回復 2 週

1000 mg/kg 群では、沈渣中に大小不同の黒色物質は認められなかったが、雌雄ともに飲水量に有意な高値、雄で尿量に有意な高値ならびにカリウム(U-K)およびクロール(U-Cl)に有意な高値、雌で比重に有意な低下が認められた。

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 に示す。

(1) 投与期間終了時

100 mg/kg 群では、雌雄とも有意な変化は認められなかった。

300 mg/kg 群では、雄では変化は認められなかったが、雌ではプロトロンビン時間(PT)に対照群と比較して有意な短縮が認められた。

1000 mg/kg 群では、雌雄ともに血小板数(Plat)に有意な高値が認められ、雄では白血球数(WBC)も有意な高値を示した。雌ではプロトロンビン時間の有意な短縮、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の有意な延長が認められた。プロトロンビン時間の短縮については用量依存的な変化ではなく、臨床的意義に乏しいこと、雌のみの変化であることから、PCP 投与の影響ではないと判断した。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群では、雄で白血球百分比(Hemogram of WBC)の分葉核好中球(Seg.)に有意な高値およびリンパ球(Lymp.)に有意な低値が認められたが、雌では有意な変化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 に示す。

(1) 投与期間終了時

100 mg/kg 群では、雄で蛋白分画(Protein fraction)の β -globulinに対照群と比較して有意な高値が、雌で尿素窒素(UN)に有意な低値がそれぞれ認められたが、用量依存的な変化ではなかった。

300 mg/kg 群では、雄で蛋白分画の β -globulinに有意な高値が認められたが、用量依存的な変化ではなく、雌では有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、雌雄ともにGPT、アルカリホスファターゼ(ALP)、 γ -GTP および無機リン(IP)に有意な高値が、トリグリセリド(TG)、尿素窒素(UN)およびクレアチニン(Crea)に有意な高値あるいは高値傾向が認められた。また、雄ではグルコース(Glu)、カリウム(K)およびクロール(Cl)に有意な低値、総蛋白(TP)、総ビリルビン(T-Bil)、総コレステロール(T-Cho)およ

びカルシウム(Ca)に有意な高値がみられ、雌ではA/G比および蛋白分画のAlbuminに有意な低値がみられ、 α_1 -、 α_2 -ならびに β -globulinに有意な高値も認められた。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群では、雌雄ともに総蛋白に有意な低値が認められ、雄で蛋白分画のAlbuminおよび無機リンに有意な高値が、乳酸脱水素酵素(LDH)に有意な低値が、雌でカリウムに有意な高値が認められた。

7. 剖検

剖検所見を Table 20 および 21、Photo. M-1~M-3、INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-4-2 に示す。

(1) 死亡例および切迫屠殺例

1000 mg/kg 群の死亡例では、雄 1 例(No. 406)で、前胃粘膜に多巣性の微細隆起部がみられ、胃、十二指腸および空腸に拡張、左右の腎臓に多巣性の白色斑が認められた。他の雄 1 例(No. 414)では、十二指腸および空腸に拡張が認められたのみであった。雌 1 例(No. 467)では、胃、十二指腸および空腸に拡張がみられ、脾臓に萎縮が認められた。

1000 mg/kg 群の切迫屠殺例の雄 1 例(No. 413)では、左右の腎臓に褪色および腫大がみられ、膀胱に赤色尿貯留が認められた。

(2) 生存例：投与期間終了時

100 mg/kg 群では、PCP 投与に関連した変化は認められなかった。

300 mg/kg 群では、雌 1 例(No. 351)で盲腸に拡張が認められた。

1000 mg/kg 群では、雄 1 例(No. 404)、雌 2 例(No. 453、454)で前胃粘膜に多巣性の微細隆起部が、雌 1 例(No. 456)で前胃粘膜に肥厚が、雄 2 例(No. 402、404)、雌 5 例(No. 452、453、455、456、457)で盲腸に拡張が、雌雄各 4 例(No. 401、403、404、405、453、454、456、457)で左右の腎臓に褪色が、雄 1 例(No. 407)で左右の腎臓に微細白色斑がそれぞれ認められた。

その他、100 mg/kg 群の雄 1 例(No. 203)で脾臓に黄色斑、300 mg/kg 群の雄 1 例(No. 306)で肝臓の尾状葉に乳頭突起の小型および黄色斑、雄 1 例(No. 307)で左右の精巣に萎縮、1000 mg/kg 群の雌 1 例(No. 452)で右の子宮に嚢胞がそれぞれみられたが、いずれもその例のみの変化であり、PCP 投与との関連は認められなかった。なお、対照群の雌 1 例(No. 152)で左の卵管に嚢胞が認められた。

(3) 生存例：回復期間終了時

1000 mg/kg 群では、雄 2 例(No. 415、416)で左右の腎臓に褪色が認められたのみであった。

なお、対照群の雌 1 例(No. 164)で腺胃に白色腫瘤が認められた。

8. 器官重量および器官体重重量比

器官重量および器官体重重量比の成績を Table 22~25、INDIVIDUAL DATA 8-1-1~8-4-6 に示す。

(1) 投与期間終了時

100 mg/kg 群では、雌雄ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

300 mg/kg 群では、雄で肝臓の器官体重重量比に有意な高値が認められた。

1000 mg/kg 群では、雌雄ともに肝臓および腎臓の器官重量および器官体重重量比に有意な高値が認められた。また、雄で心臓、雌で胸腺に器官重量および器官体重重量比の有意な低値が認められた。雄で副腎の器官体重重量比に有意な変化ではなかったが用量依存的な増加傾向がみられた。

その他、300 mg/kg 群の雄で精巣の器官重量に有意な低値がみられたが、器官体重重量比には変化がなく、また用量依存的な変化でもなかった。1000 mg/kg 群の雄では肺および下垂体の器官重量が有意な低値を示したが、器官体重重量比にはいずれも有意差はみられず、脳および甲状腺の器官重量には有意差はみられなかったが、器官体重重量比がいずれも有意な高値を示した。これらは、同群の雄で剖検日体重が有意な低値を示したことに伴う変化であった。

なお、1000 mg/kg 群の切迫屠殺例の雄 1 例(No. 413)では、器官重量および器官体重重量比が、投与終了時の対照群の平均値と比較して肝臓、腎臓および副腎はいずれも高値を示し、一方、心臓、胸腺および脾臓はいずれも低値を示した。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群では、雌雄の腎臓で器官重量に有意差はみられなかったが、器官体重重量比には有意な高値がみられ、また雄の副腎の器官重量および器官体重重量比にいずれも有意な高値が認められた。

9. 病理組織学的検査

病理組織学的検査所見を Table 26 および 27、Photo. H-1~H-13、INDIVIDUAL DATA 9-1-1~9-4-2 に示す。

(1) 死亡例および切迫屠殺例

1000 mg/kg 群の死亡例では、雄 1 例(No. 406)で、前胃に粘膜および境界縁の軽度な扁平上皮過形成、肝臓に軽度な胆管増殖、腎臓に中等度な顆粒円柱、軽度~中等度な腎乳頭の好中球浸潤、軽度な尿細管上皮の再生、中等度な集合管上皮の再生が認められた。他の雄 1 例(No. 414)では、腎臓に中等度な顆粒円柱、軽度な腎乳頭の好中球浸潤、軽度な集合管上皮の再生が認められた。雌 1 例(No. 467)では、腎臓に軽度な顆粒円柱、脾臓に軽度な萎縮が認められた。なお、雄 1 例(No. 414)の下垂体に軽度な頭蓋咽頭組織の迷入が認められたが、胎生期の遺残と考えられた。また、同例の肝臓に軽度な限局性壊死がみられたが、壊死性の変化は他の例には認められないことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。

1000 mg/kg 群の切迫屠殺例の雄 1 例 (No. 413) で、前胃の境界縁に軽度な扁平上皮過形成、腎臓に中等度～重度な尿細管の拡張、中等度～重度な顆粒円柱、中等度な腎乳頭における好中球浸潤、軽度な腎乳頭壊死、中等度な尿細管上皮の再生、中等度な集合管上皮の再生が認められ、腺胃に軽度な粘膜固有層における鉍質沈着、直腸に軽度な筋層における鉍質沈着、脾臓に中等度なチモーゲン顆粒の減少もみられた。なお、同例で剖検時に精巣上体頭部に赤色部がみられたが、反応性の変化がみられず、ベルリン青染色を施しても陽性反応が認められなかったことから、血流の停滞等によるものと考えられ、被験物質との関連はないと判断した。また、同例の腺胃および直腸に認められた鉍質沈着は、コッサ染色陽性であった。

(2) 生存例：投与期間終了時

100 mg/kg 群では、腎臓に軽度な尿細管上皮の再生が雄 3/7 例、雌 1/7 例で認められたが、同変化は対照群でも雄 3/7 例に認められ、ほとんどは左右の一方に認められた変化であり、被験物質投与との関連はないと考えられた。

300 mg/kg 群では、腎臓に軽度な尿細管上皮の再生が雄 5/7 例でみられ、同変化はいずれも左右の両方にみられ、発生頻度も対照群より高頻度であり PCP 投与の影響と考えられた。

1000 mg/kg 群では、腎臓に軽度～中等度な尿細管の拡張が雄全例、雌 4/7 例、軽度～中等度な顆粒円柱が雄全例、雌 6/7 例、軽度な皮質におけるリンパ球浸潤が雄 2/6 例、雌 1/7 例、軽度な腎乳頭における好中球浸潤が雄 4/6 例、雌 1/7 例、軽度～中等度な尿細管上皮の再生が雌雄の全例、軽度な集合管上皮の再生が雄 4/6 例、雌 2/7 例でそれぞれ認められた。また、前胃に軽度な境界縁のびらんが雄 1/6 例、雌 2/7 例、軽度な境界縁の扁平上皮過形成が雄 1/6 例、雌 3/7 例、その他の前胃粘膜にも軽度な扁平上皮過形成が雄 1/6 例、雌 3/7 例でそれぞれ認められ、肝臓に軽度な胆管増殖が雌雄の全例で認められた。また、1 例 (No. 451) で脾臓に軽度なチモーゲン顆粒の減少および脾臓に軽度な萎縮がみられた。

その他、直腸に軽度な粘膜固有層における水腫、肺に軽度な泡沫細胞の集簇、軽度な骨化生、食道に筋層における肉芽形成、腎臓に軽度な近位尿細管上皮の硝子滴、嚢胞が対照群あるいは 1000 mg/kg 群の雌雄に散見されたが、いずれも用量相関性のない変化であった。

なお、剖検時に黄色斑がみられた 100 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 203) の脾臓に軽度な炎症が、尾状葉に乳頭突起の小型および黄色斑がみられた 300 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 306) の肝臓に軽度な限局性線維化が、萎縮がみられた 300 mg/kg 群の雄 1 例 (No. 307) の精巣に重度な精細管の萎縮がそれぞれ認められた。一方、嚢胞のみられた 1000 mg/kg 群の雌 1 例 (No. 452) の子宮には嚢胞がみられたのみであり、拡張のみられた 300 mg/kg 群の雌 1 例 (No. 351)、1000 mg/kg 群の雄 2 例 (No. 402、404)、雌 5 例 (No. 452、453、455、456、457) の盲腸には異常は認められなかった。

(3) 生存例：回復期間終了時

1000 mg/kg 群では、腎臓に軽度な尿細管の拡張が雄 2/5 例、軽度な顆粒円柱が雄 4/5 例、雌

1/6 例、軽度な皮質におけるリンパ球浸潤が雄 3/5 例、軽度～中等度な尿細管上皮の再生が雄全例、雌 3/6 例、軽度な集合管上皮の再生が雄 1/5 例でそれぞれ認められた。

その他、肺に軽度な泡沫細胞の集簇、軽度な骨化生、肝臓に軽度な小肉芽腫、腎臓に軽度な近位尿細管上皮の硝子滴、軽度な硝子円柱、前立腺に軽度なリンパ球浸潤が対照群あるいは 1000 mg/kg 群に散見されたが、いずれも被験物質投与との関連はないと考えられた。

なお、剖検時に白色腫瘍がみられた対照群の雌 1 例 (No. 164) の腺胃に角化表皮嚢胞が認められた。

考 察

PCP の 0 (対照群)、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群雌雄各 7 あるいは 14 匹の Crj:CD (SD) IGS ラットに 28 日間反復経口投与してその毒性を検討し、さらに投与終了の翌日から 0 および 1000 mg/kg 群について 14 日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても併せて検討した。

一般状態では、高用量 (1000 mg/kg) 群にのみ、雌雄のほぼ全例で投与期間中に軟便が散見され、肛門周囲の被毛の汚れ、外尿道口周囲の被毛の汚れ等も散見された。この症状は予備試験¹⁾および急性経口投与毒性試験²⁾においても観察され、PCP の刺激性との関連が考えられたが、剖検時に中用量 (300 mg/kg) 群の雌および高用量群の雌雄の数例に盲腸の拡張が認められていることおよび PCP が殺菌剤として用いられる³⁾ことから抗生物質等の大量投与時に認められる軟便あるいは盲腸の拡張^{4), 5)}と同様の変化がみられたものと考えられた。回復期間中にも、回復 1 日に雌の高用量群の 2 例で軟便がみられたが、PCP の便性状に対する影響は急性経口投与毒性試験²⁾においても投与の翌日まで認められていること、回復 1 日は最終投与の翌日にあたることから、この軟便は最終投与の影響と考えられた。一方、投与 26 日に高用量群の雄 2 例、雌 1 例の死亡がみられ、いずれも被毛の汚れ等に加えて顕著な体重減少を伴っていた。剖検の結果、雄 1 例で腎臓に白色斑がみられ、また投与 28 日に切迫屠殺した高用量群の雄の 1 例でも腎臓に褪色ならびに腫大が認められた。これらの例の病理組織学的検査において、顆粒円柱等の腎障害が認められたことから、死因は腎不全あるいは腎障害に伴う衰弱と考えられた。

体重では、高用量 (1000 mg/kg) 群の雄で投与 7 日以降に有意な低値がみられ、投与期間中の体重増加量および体重増加率にも有意な低値が認められた。一方、雌の高用量群では投与期間中に変化は認められなかったが、回復期間に体重増加量および体重増加率の有意な低値が認められた。これらの変化は PCP 投与による影響と考えられた。

摂餌量では、中用量 (300 mg/kg) 以上の投与群の雌雄で、投与 2 日に有意な低値がみられ、PCP の刺激等に起因した一過性の影響と考えられた。投与 7 日以降には雌雄とも摂餌量は対照群を上

回る傾向で推移したが、高用量(1000 mg/kg)群の雄では投与 21 日以降に摂餌量の低値が認められ、体重にも増加抑制が認められていることから、PCP 投与による影響であると考えられた。

尿検査では、中用量(300 mg/kg)群の雌および高用量(1000 mg/kg)群の雌雄で尿量の高値がみられ、中用量以上の投与群で雌雄ともに飲水量の高値もみられた。中用量群の雌および高用量群の雌雄では比重の低下および蛋白の減少あるいは pH の低下がみられていることから、飲水量の増加に伴って尿量も増加したものと考えられ、おそらく PCP の刺激性に伴う変化と考えられた。この飲水量および尿量の高値は、3-アミノフェノール、*m*-エチルフェノール、4-エチルフェノールあるいは 3-メチルフェノールの 28 日間反復経口投与毒性試験^{6), 7), 8), 9)}の高用量群でも認められていることから、これらのフェノール類に共通の変化と考えられた。一方、中用量以上の投与群で沈渣中に大小不同の黒色物質(Photo. U-1 参照)が散見され、この物質の起源、出現機序等については明らかでなかったものの、PCP 投与および腎障害に関連した変化と考えられ、高用量群の雌でナトリウムの有意な低値がみられたのも、腎障害に関連した変化と考えられた。これらの変化は、いずれも回復 2 週には消失あるいは軽減していることから、可逆性の変化と考えられた。

血液学的検査では、高用量(1000 mg/kg)群にのみ、雌雄で血小板数の増加が認められたが、病理組織学的検査において脾臓、骨髓等に変化は認められないことから産生性の変化とは考えられず、PCP の刺激等による炎症性の変化に伴う二次的なものと考えられた。しかし、増加程度は軽度であること、回復 2 週で認められないことから、その影響は軽度と考えられた。その他、高用量群の雄にみられた白血球数の増加は前胃での炎症性変化等との関連が考えられたが、雌にはみられないことから、その変動機序は明らかでなかった。また、高用量群の雌でみられた活性化部分トロンボプラスチン時間の延長については、肝障害に伴う可能性も考えられたが、プロトロンビン時間に変化がなく、出血性変化もないことから、PCP 投与との関連は明らかでなかった。しかし、これらの変化はいずれも回復期間終了時には認められないことから、可逆性の変化と考えられた。

血液化学的検査では、投与期間終了時に高用量(1000 mg/kg)群にのみ、雌雄ともに GPT、アルカリホスファターゼ、 γ -GTP の高値がみられ、雄で総ビリルビン、総コレステロールの高値がみられたことから肝・胆道系の異常が考えられた。同群では雌雄とも肝臓の器官重量および器官体重重量比も高値を示し、病理組織学的検査の結果、軽度ではあるが全例に胆管増殖が認められた。同群の雌雄でトリグリセリドの高値あるいは高値傾向、雄で総蛋白の高値、雌で A/G 比の低下および蛋白分画に異常がみられ、前述の胆管増殖に伴う肝機能異常に関連した変化と考えられた。肝臓の器官重量および体重重量比の高値は中用量(300 mg/kg)群の雄にもみられたが、病理組織学的変化は認められなかった。これらの変化は、回復期間終了時には認められないかあるいは軽減していることから、いずれも可逆性の変化と考えられた。

一方、高用量群にのみ、雌雄ともに無機リンの高値、尿素窒素およびクレアチニンの高値あるいは高値傾向、雄でカリウムおよびクロールの低値、カルシウムの高値が認められ、腎障害が示

唆された。同群では雌雄とも腎臓の器官重量および器官体重重量比も高値を示し、病理組織学的検査の結果、軽度～中等度な尿細管の拡張、顆粒円柱、尿細管上皮および集合管上皮の再生等がほぼ全例に認められた。尿細管上皮の再生については、他の群にも認められる変化ではあるが、中用量以上の群で例数の増加傾向が認められ、PCP 投与の影響と考えられた。しかし、これらの変化も、回復期間終了時には軽減していることから、いずれも可逆性の変化と考えられた。

剖検では、高用量(1000 mg/kg)群の雌雄で前胃粘膜の肥厚あるいは微細隆起部が認められ、病理組織学的検査の結果、扁平上皮過形成が認められた。同様の変化は、死亡例にも認められ、回復期間終了時には認められなかったことから、PCP の直接的な刺激作用に起因する変化であり、可逆性の変化と考えられた。

器官重量では、高用量(1000 mg/kg)群の雄で回復期間終了時に副腎の器官重量および器官体重重量比の高値が認められた。同群の雄では投与期間終了時にも用量依存的な増加傾向がみられており、切迫屠殺例の副腎も高値であったことから、PCP 投与の影響と考えられた。この変化は病理組織学的な異常は認められていないものの、腎障害に対する反応性の変化である可能性が考えられた。切迫屠殺例では、肝臓、腎臓および副腎の器官重量増加の他に、心臓、胸腺および脾臓の器官重量低下がみられている。胸腺および脾臓の器官重量低下は腎障害等に起因した衰弱による萎縮性の変化と考えられ、投与期間終了時に高用量群の雌でみられている胸腺の器官重量低下も同様の変化と考えられた。また、投与期間終了時に高用量群の雄の心臓は有意な低値を示し、切迫屠殺例の場合と一致したが、病理組織学的な変化を伴っていないことから、毒性学的意義については明らかでなかった。

病理組織学的検査では、死亡例の雌 1 例(No. 467)の脾臓に軽度な萎縮が、切迫屠殺例の雄 1 例(No. 413)の脾臓に中等度なチモール顆粒の減少がみられたが、これらはいずれも衰弱時にみられる変化であることから、PCP の直接の毒性ではないと判断した。これらと同様の変化が投与終了時解剖例の雌 1 例(No. 451)でもみられ、同例は体重増加率が低く、摂餌量も低値を示していることから、死亡例と同様の変化と考えられた。切迫屠殺例の雄 1 例(No. 413)の腺胃および直腸に軽度な鉍質沈着がみられたが、この変化は尿毒症時に鉍質沈着が起こることがある¹⁰⁾ことから、腎障害に伴った変化と考えられた。

以上、雌雄ともに、1000 mg/kg 群では扁平上皮過形成がみられ前胃粘膜に粘膜刺激性が、胆管増殖がみられ肝障害が、顆粒円柱等がみられ腎障害がそれぞれ認められた。300 mg/kg 群では、腎障害に関連すると考えられる飲水量の増加がみられ、雄で腎障害に関連すると考えられる尿細管上皮の再生例の増加および肝障害に関連すると考えられる肝臓の器官体重重量比の増加が認められた。これらのことから、本試験条件下における p-(α,α -ジメチルベンジル)フェノールの無影響量(NOEL)は雌雄とも 100 mg/kg/day と考えられた。

参考文献

- 1) p-(α , α -ジメチルベンジル)フェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験のための予備試験(SR-9892): 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所(1999)
- 2) p-(α , α -ジメチルベンジル)フェノールのラットにおける急性経口投与毒性試験(SR-9891): 株式会社 化合物安全性研究所(1999)
- 3) 化学工業日報社編. p-(α -クミル)フェノール. 13398 の化学商品. 化学工業日報社. p. 627. (1998)
- 4) 今井 清. 消化器系、非腫瘍性病変、消化管. 毒性試験講座. 5. 毒性病理学. 前川 昭彦、林 裕造編. 地人書館. pp. 127-135. (1991)
- 5) 伊東 信行編著. 消化器系、小腸・大腸、障害反応. 最新毒性病理学. 中山書店. pp. 144-145. (1994)
- 6) 3-アミノフェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験(SR-9889): 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所(1999)
- 7) m-エチルフェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験(SR-9897): 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所(1999)
- 8) 4-エチルフェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験(SR-9885): 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所(1999)
- 9) 3-メチルフェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験(SR-9881): 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所(1999)
- 10) H. Roger Brown and Jerry F. Hardisty. Oral Cavity, Esophagus, and Stomach. IV. Degenerative Lesions. In "Pathology of the Fischer Rat". Gary A. Boorman. et al. Eds. Academic Press. pp. 15-17. (1990)

Figures

Figure 1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Figure 2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Figure 3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Figure 4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

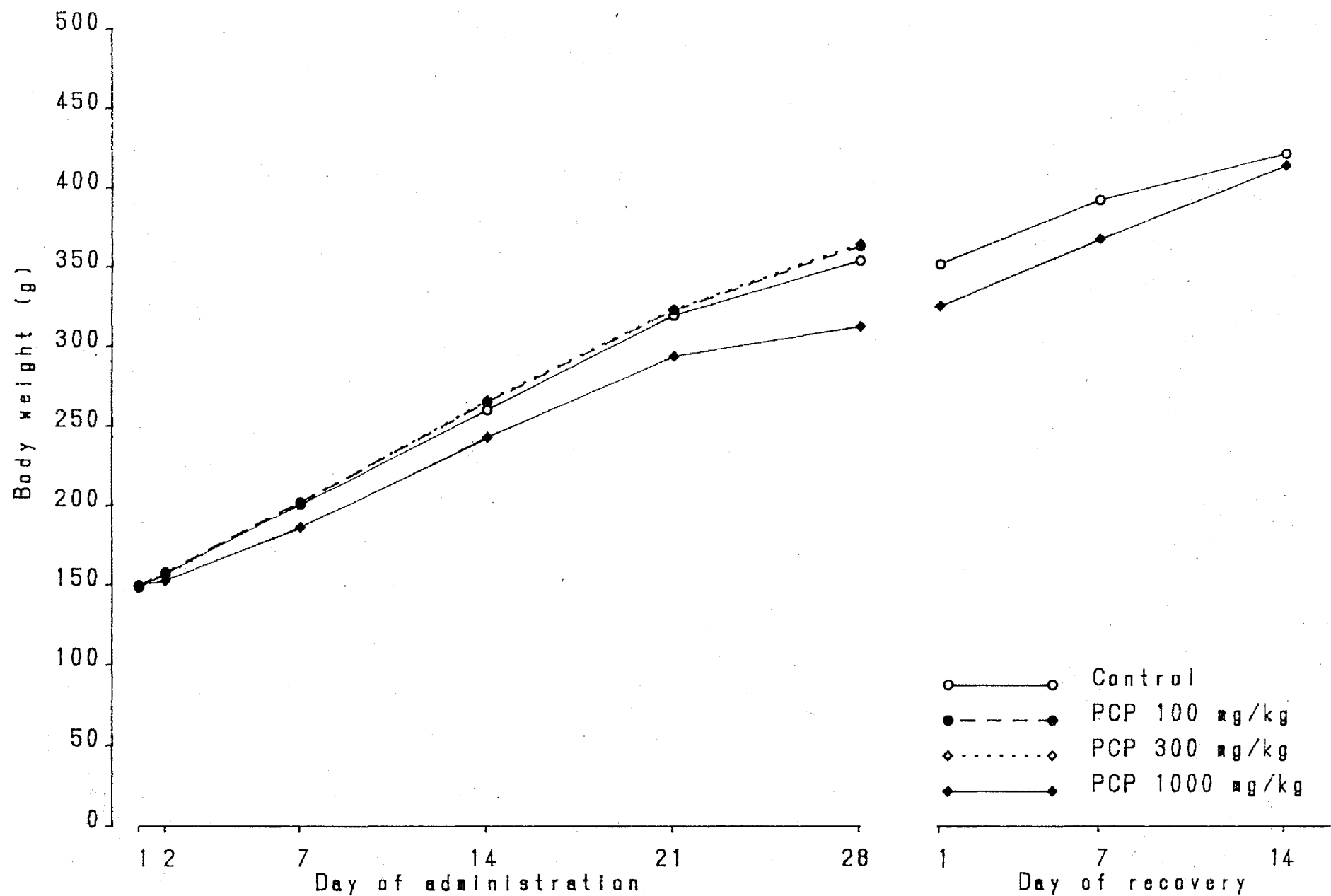


Figure 1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

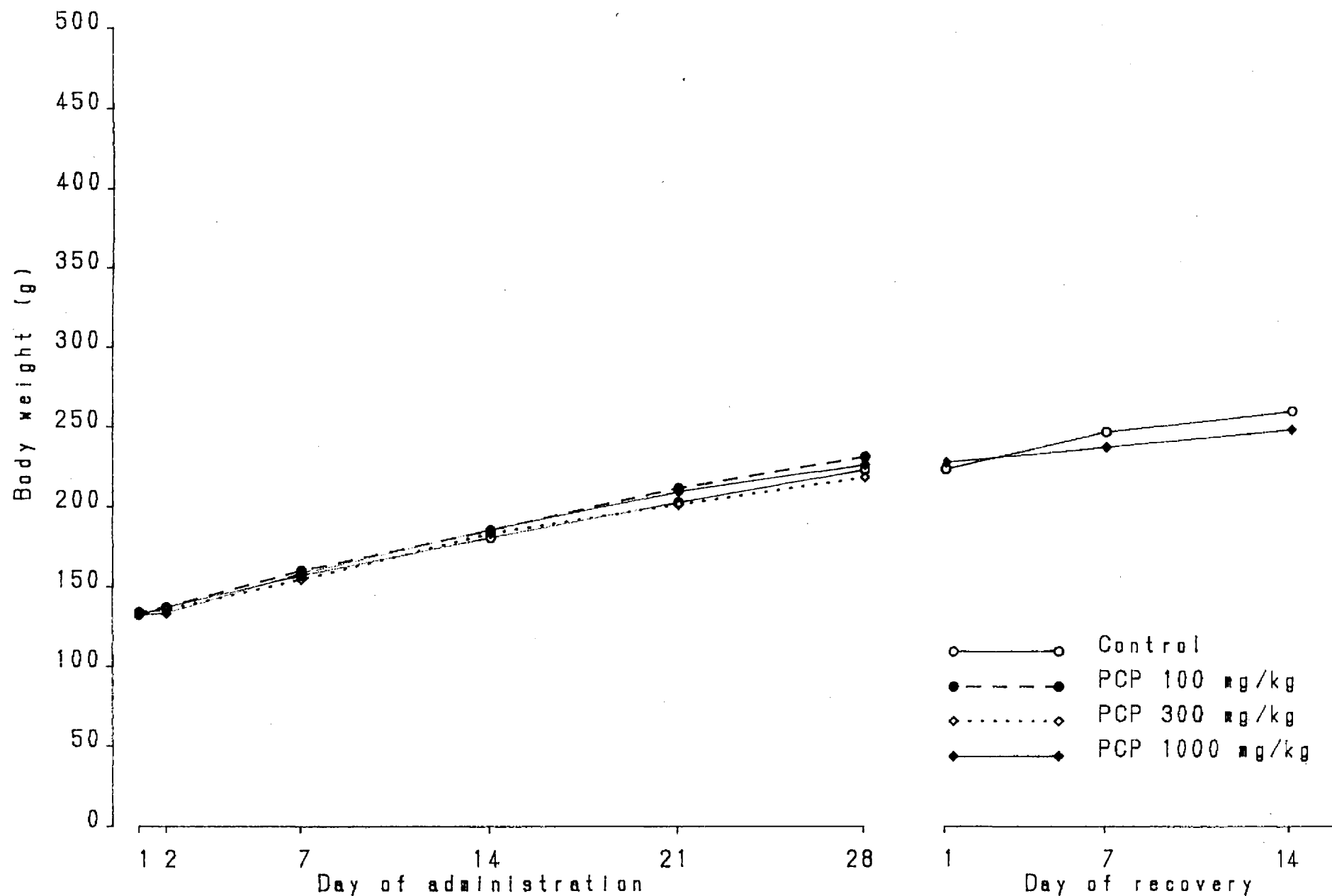


Figure 2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

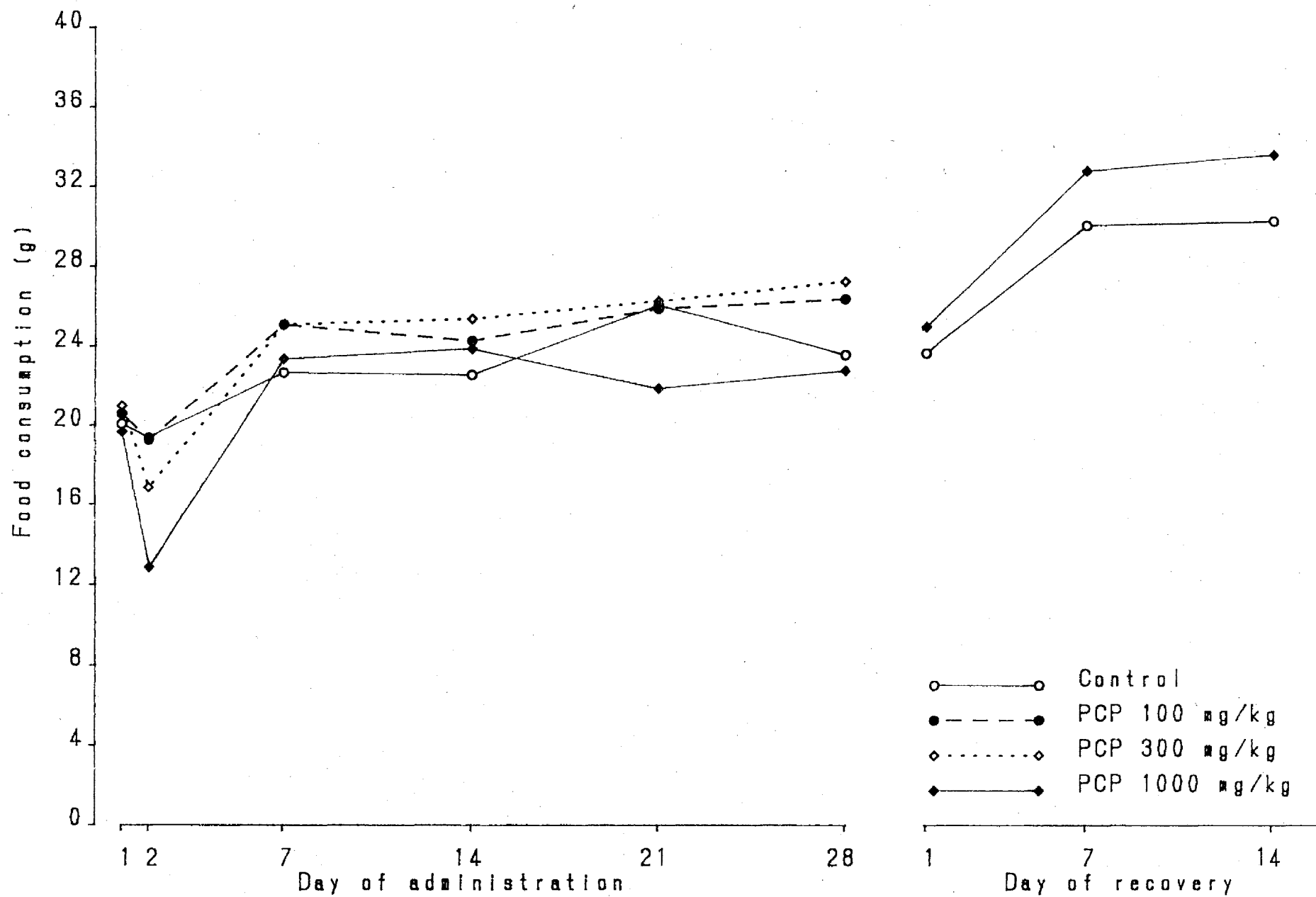


Figure 3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

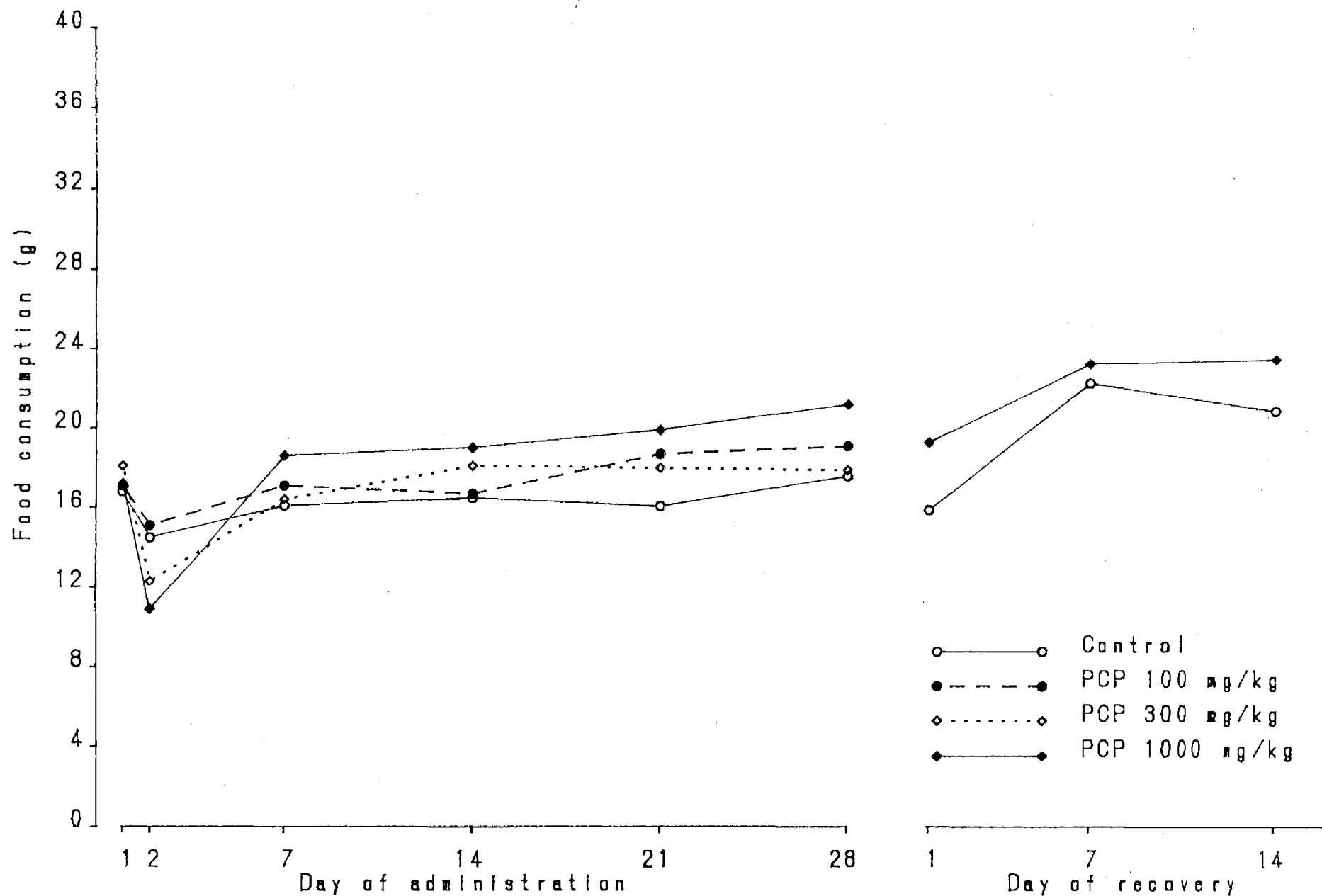


Figure 4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Tables

- Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) in rats (SR-9893)
- Table 2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Administration week 4 (SR-9893)
- Table 9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Administration week 4 (SR-9893)
- Table 10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Recovery week 2 (SR-9893)
- Table 11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Recovery week 2 (SR-9893)
- Table 12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Administration week 4 (SR-9893)
- Table 13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Administration week 4 (SR-9893)
- Table 14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Recovery week 2 (SR-9893)
- Table 15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Recovery week 2 (SR-9893)
- Table 16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Administration week 4 (SR-9893)
- Table 17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Administration week 4 (SR-9893)

- Table 18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Recovery week 2 (SR-9893)
- Table 19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Recovery week 2 (SR-9893)
- Table 20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)
- Table 27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) in rats (SR-9893)

Group	Concentration of PCP mg/mL	Volume mL/kg	No. of animals ^a (Animal No.)	
			Male	Female
<Administration period>				
Control ^b	0	5	7 (101~107)	7 (151~157)
PCP ^c 100 mg/kg	20	5	7 (201~207)	7 (251~257)
PCP 300 mg/kg	60	5	7 (301~307)	7 (351~357)
PCP 1000 mg/kg	200	5	7 (401~407)	7 (451~457)
<Recovery period>				
Control	0	5	7 (111~117)	7 (161~167)
PCP 1000 mg/kg	200	5	7 (411~417)	7 (461~467)

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

b: Rats in the control group were dosed with olive oil.

c: PCP was dissolved in olive oil.

Table 2 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

<Administration period>

		Day of administration																												Autopsy	
Group	Findings	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	day	
Control	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7	
	No abnormal findings	14 ^a	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7	
PCP 100 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
PCP 300 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	
PCP 1000 mg/kg	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	12	12	6	
	No abnormal findings	14	8	11	12	13	14	14	13	14	14	13	14	14	14	13	11	12	14	13	14	14	14	14	14	13	13	11	12	11	1
	Decrease in locomotor activity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	Hematuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	Soft feces	0	6	3	2	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	3	2	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	5	
	Soiled of perianal fur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	1	2	
	Soiled of perigenital fur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	
	Soiled of perioral fur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	

<Recovery period>

Group	Findings	Day of recovery														Autopsy day
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Control	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
PCP 1000 mg/kg	No. of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

a: Values are no. of animals with findings.

Table 3 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α,α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

<Administration period>

Group	Findings	Day of administration																												Autopsy day
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Control	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	14 ^a	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
PCP 100 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
PCP 300 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
PCP 1000 mg/kg	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	13	13	7
	No abnormal findings	14	8	4	9	10	13	12	13	12	7	10	13	12	9	4	4	9	5	8	13	10	8	4	5	7	7	9	10	0
	Soft feces	0	6	10	5	4	1	2	1	2	7	3	1	2	5	9	10	4	5	6	1	4	6	9	9	5	5	3	1	7
	Soiled of perianal fur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	4	3	2	3	0	0	0	0	3	3	4	2	1	1	3
	Soiled of perigenital fur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	7	7	1	6	0	0	0	0	3	3	2	2	1	2	3
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

<Recovery period>

Group	Findings	Day of recovery														Autopsy day
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Control	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
PCP 1000 mg/kg	No. of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No abnormal findings	4	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Soft feces	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α, α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	^a %
Control	14	^b 148.5	157.2	200.8	260.4	319.8	354.5	206.0	138.780
		5.3	5.8	8.4	13.6	21.4	25.4	23.8	15.765
PCP 100 mg/kg	7	149.7	158.0	202.4	265.6	323.3	363.7	214.0	142.804
		5.3	6.1	13.7	19.3	23.6	28.0	24.6	14.231
PCP 300 mg/kg	7	149.9	156.7	202.6	266.4	323.9	365.1	215.3	143.676
		6.8	7.5	12.5	15.1	20.0	26.0	22.3	13.279
PCP 1000 mg/kg	14	^c						(12)	(12)
		149.8	152.8	186.6**	243.5*	294.0**	313.0**	163.4**	109.368**
		4.4	4.8	12.8	15.2	18.6	29.8	29.6	20.228

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	%
Control	7	352.3	393.0	422.0	69.7	19.787
		27.1	30.6	33.6	10.3	2.535
PCP 1000 mg/kg	5	326.2	368.6	414.8	88.6*	27.476*
		36.2	30.8	38.9	17.3	6.281

a: (Body weight gain / body weight on day 1) $\times$ 100.

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

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	^a %
Control	14	^b 133.3	137.6	157.4	181.6	203.1	223.8	90.5	67.666
		5.5	6.1	12.5	14.6	18.5	20.5	16.1	10.180
PCP 100 mg/kg	7	134.7	137.9	160.6	186.1	212.3	231.7	97.0	72.016
		4.1	7.4	8.5	6.4	12.0	12.5	11.0	7.980
PCP 300 mg/kg	7	134.7	136.3	154.9	184.3	201.9	219.0	84.3	62.486
		6.5	6.2	8.1	11.3	10.7	17.1	12.8	8.314
PCP 1000 mg/kg	14						^c (13)	(13)	(13)
		132.7	133.7	158.8	186.4	209.8	226.9	94.7	71.312
		6.1	5.7	11.2	17.2	22.4	24.8	20.2	13.413

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	%
Control	7	224.3	247.6	260.9	36.6	16.354
		22.4	22.6	27.6	10.8	4.919
PCP 1000 mg/kg	6	228.3	237.7	249.2	20.8*	9.120*
		24.6	28.2	29.3	12.2	5.302

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

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

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

Table 6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
a							
Control	14	20.1 1.0	19.4 1.6	22.7 1.8	22.6 2.2	26.1 2.6	23.6 2.7
PCP 100 mg/kg	7	20.6 1.6	19.3 1.3	25.1* 2.1	24.3 1.8	25.9 2.8	26.4* 2.5
PCP 300 mg/kg	7	21.0 1.9	16.9** 1.7	25.1* 2.3	25.4* 1.5	26.3 3.9	27.3** 2.1
b							
PCP 1000 mg/kg	14	19.7 1.1	12.9** 1.7	23.4 4.5	23.9 3.0	21.9** 2.6	(12) 22.8 8.0

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	23.7	30.1	30.3
		3.5	3.4	4.5
PCP 1000 mg/kg	5	25.0	32.8	33.6
		3.8	3.6	5.7

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

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	a					
		16.8	14.5	16.1	16.5	16.1	17.6
		2.2	1.5	1.8	2.3	2.2	3.3
PCP 100 mg/kg	7	17.1	15.1	17.1	16.7	18.7	19.1
		2.3	1.7	2.3	2.9	2.0	2.3
PCP 300 mg/kg	7	18.1	12.3*	16.4	18.1	18.0	17.9
		1.2	1.7	1.6	3.0	3.1	2.9
PCP 1000 mg/kg	14	b					
		17.2	10.9**	18.6*	19.0	19.9**	(13) 21.2*
		2.0	2.5	2.6	3.2	2.1	4.4

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	15.9	22.3	20.9
		3.4	2.4	3.9
PCP 1000 mg/kg	6	19.3	23.3	23.5
		4.6	2.8	3.9

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

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Administration week 4 (SR-9893)

Group	No. of animals	pH					Pro			Glu	Ket		Uro 0.1 EU/dL	Bil	Occult blood	Color A
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	$\pm$	+	-	-	+		-	-	
Control	14	1 ^a	0	2	4	7	0	0	14	14	13	1	14	14	14	14
PCP 100 mg/kg	7	0	1	1	4	1	0	0	7	7	6	1	7	7	7	7
PCP 300 mg/kg	7	0	0	1	4	2	0	1	6	7	7	0	7	7	7	7
PCP 1000 mg/kg	14	[0	1	8	4	1]*	[2	6	6]*	14	14	0	14	14	14	14

Group	No. of animals	Urinary sediments								Specific gravity				
		RBC	WBC	Epithelial cell			Cast	Others ^b						
				Squamous	Round	Small round		-	+					
									-	-	-	-	-	+
Control	14	14	14	14	14	14	14	14	0	2	1	6	3	2
PCP 100 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	7	0	0	0	1	4	2
PCP 300 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	[3	4]*	0	2	4	1	0
PCP 1000 mg/kg	14	14	14	14	14	14	14	[0	14]**	[3	11	0	0	0]**

(continued)

Table 8. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol mL/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	Water consumption g
Control	14	^c 14.57 8.95	0.956 0.529	2.374 0.426	1.548 0.627	26.9 8.0
PCP 100 mg/kg	7	10.21 3.80	1.134 0.353	2.774 0.429	1.894 0.505	30.7 6.8
PCP 300 mg/kg	7	17.79 3.77	1.047 0.490	2.689 0.750	1.850 0.709	36.9** 4.2
PCP 1000 mg/kg	14	33.11** 6.91	0.905 0.297	2.473 0.680	1.835 0.568	46.2** 17.2

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Black substances of irregular size were scattered.

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α, α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) ; Administration week 4 (SR-9893)

Group	No. of animals	pH					Pro			Glu	Ket	Uro 0.1 EU/dL	Bil	Occult blood		Color A
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	$\pm$	+					-	$\pm$	
Control	14	1 ^a	3	2	5	3	2	8	4	14	14	14	14	14	0	14
PCP 100 mg/kg	7	1	1	0	4	1	3	3	1	7	7	7	7	7	0	7
PCP 300 mg/kg	7	0	4	1	2	0	[7	0	0]**	7	7	7	7	7	0	7
PCP 1000 mg/kg	14	1	1	7	5	0	[14	0	0]**	14	14	14	14	13	1	14

Group	No. of animals	Urinary sediments										Specific gravity				
		RBC	WBC	Epithelial cell		Small round	Cast	Others ^b								
				Squamous	Round			-	+							
										-	±	-	-	-	-	+
Control	14	14	14	12	2	14	14	14	14	0	0	0	1	7	6	
PCP 100 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	7	0	0	0	2	2	3	
PCP 300 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	[3	4]*	[1	2	3	1	0]**	
PCP 1000 mg/kg	14	14	14	12	2	14	14	14	[0	14]**	[5	9	0	0	0]**	

(continued)

Table 9. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol mL/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	Water consumption g
Control	14	^c 7.11	0.914	1.963	1.482	21.6
		1.61	0.234	0.323	0.307	3.4
PCP 100 mg/kg	7	7.50	0.810	1.711	1.306	18.7
		3.38	0.315	0.408	0.396	7.2
PCP 300 mg/kg	7	14.79**	0.691	1.756	1.356	30.6*
		8.51	0.345	0.485	0.404	13.5
PCP 1000 mg/kg	14	29.54**	0.600**	1.938	1.527	53.1**
		10.12	0.180	0.603	0.378	32.1

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Black substances of irregular size were scattered.

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)

Group	No. of animals	pH		Pro		Glu	Ket	Uro 0.1 EU/dL	Bil	Occult blood	Color A
		7.5	8.5	$\pm$	+	-	-			-	
Control	7	1 ^a	6	4	3	7	7	7	7	7	7
PCP 1000 mg/kg	5	0	5	3	2	5	5	5	5	5	5

Group	No. of animals	Urinary sediments								Specific gravity		
		RBC	WBC	Epithelial cell		Small round	Cast	Others ^b		1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050
		-	-	Squamous	Round	-	-	-	-			
				-	$\pm$							
Control	7	7	7	7	0	7	7	7	7	1	4	2
PCP 1000 mg/kg	5	5	5	4	1	5	5	5	5	2	3	0

(continued)

Table 10. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol mL/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	Water consumption g
Control	7	^c 16.00	1.167	2.926	1.689	26.1
		5.48	0.522	0.627	0.816	11.4
PCP 1000 mg/kg	5	24.90*	1.608	4.082*	2.822*	51.4**
		7.46	0.356	0.679	0.501	11.4

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Black substances of irregular size were scattered.

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)

Group	No. of animals	pH				Pro		Glu	Ket	Uro 0.1 EU/dL	Bil	Occult blood	Color A
		7.0	7.5	8.0	8.5	±	+	-	-		-	-	
Control	7	0 ^a	0	2	5	6	1	7	7	7	7	7	7
PCP 1000 mg/kg	6	1	1	2	2	6	0	6	6	6	6	6	6

Group	No. of animals	Urinary sediments								Specific gravity		
		RBC	WBC	Epithelial cell		Small round	Cast	Others ^b		1.031-1.041	1.041-1.050	<1.050
		-	-	Squamous	Round	-	-	-	-			
				±	-							
Control	7	7	7	5	2	7	7	7	7	0	6	1
PCP 1000 mg/kg	6	6	6	5	1	6	6	6	6	[2	4	0]**

(continued)

Table 11. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol mL/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr	Water consumption g
Control	7	^c 10.14	1.316	2.521	1.837	21.9
		1.21	0.192	0.295	0.290	4.9
PCP 1000 mg/kg	6	11.67	1.197	2.477	1.795	27.8*
		1.86	0.313	0.494	0.398	2.8

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Black substances of irregular size were scattered.

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Administration week 4 (SR-9893)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ / μ L	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ / μ L	Plat 10 ⁴ / μ L
a									
Control	7	781.4	45.94	15.61	58.89	20.00	33.97	115.9	117.23
		40.4	1.24	0.63	2.61	1.00	0.72	37.3	10.77
PCP 100 mg/kg	7	776.9	46.53	15.76	60.00	20.33	33.86	110.7	114.71
		44.0	1.49	0.47	2.81	1.01	0.36	21.1	11.50
PCP 300 mg/kg	7	769.1	45.79	15.60	59.53	20.30	34.09	132.9	119.09
		30.4	1.90	0.65	0.82	0.38	0.25	35.9	4.91
PCP 1000 mg/kg	6	790.3	46.15	15.53	58.40	19.67	33.68	180.7**	134.45*
		53.7	3.20	0.87	1.09	0.48	0.54	39.4	9.93

Group	No. of animals	Hemogram of WBC								
		Ret %	PT sec	APTT sec	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %
					Stab. %	Seg. %				
Control	7	30.0	15.64	24.74	1.6	7.7	0.7	0.0	1.3	88.7
		6.3	1.53	1.45	1.5	3.7	0.8	0.0	0.8	5.1
PCP 100 mg/kg	7	27.4	14.57	24.67	2.3	7.3	0.9	0.0	1.9	87.7
		4.6	1.17	1.65	1.1	1.9	1.6	0.0	1.1	3.5
PCP 300 mg/kg	7	30.9	15.24	24.40	3.4	8.1	0.9	0.0	0.7	86.9
		6.5	0.87	2.26	3.0	3.4	0.7	0.0	1.1	5.8
PCP 1000 mg/kg	6	33.5	14.52	25.18	2.3	9.5	0.5	0.0	1.0	86.7
		10.2	1.10	3.41	2.1	4.9	0.5	0.0	1.3	5.6

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Administration week 4 (SR-9893)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁴ / μ L	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ / μ L	Plat 10 ⁴ / μ L
Control	7	791.1 ^a 45.4	45.23 1.69	15.60 0.59	57.26 1.89	19.76 0.78	34.49 0.58	74.3 13.5	120.91 4.09
PCP 100 mg/kg	7	789.7 37.4	45.56 1.92	15.77 0.71	57.74 2.60	19.99 0.89	34.63 0.94	92.6 10.5	110.93 13.21
PCP 300 mg/kg	7	791.4 28.6	44.56 1.86	15.59 0.64	56.33 1.43	19.69 0.52	34.99 0.66	97.7 58.8	118.99 18.11
PCP 1000 mg/kg	7	770.6 21.8	43.56 1.22	15.09 0.38	56.53 1.55	19.59 0.46	34.64 0.44	97.7 22.1	135.50** 10.03

Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Hemogram of WBC					
					Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %
					Stab. %	Seg. %				
Control	7	26.7 4.7	13.57 0.26	18.51 1.88	2.4 2.8	7.3 4.8	2.3 1.4	0.0 0.0	1.0 1.0	87.0 7.0
PCP 100 mg/kg	7	26.7 4.6	13.17 0.24	19.31 0.75	2.7 1.6	5.3 1.6	1.1 0.7	0.0 0.0	0.3 0.5	90.6 3.2
PCP 300 mg/kg	7	26.7 5.1	12.70** 0.24	19.00 1.70	3.0 1.4	8.6 4.9	2.3 1.1	0.0 0.0	0.6 0.5	85.6 6.9
PCP 1000 mg/kg	7	26.6 5.6	13.06* 0.53	20.64* 1.71	3.4 2.0	12.1 3.5	1.0 1.2	0.0 0.0	1.0 1.0	82.4 6.2

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁴ / μ L	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² / μ L	Plat 10 ⁴ / μ L
a									
Control	7	826.6	46.69	16.13	56.47	19.51	34.54	103.0	113.70
		20.2	1.60	0.56	1.13	0.46	0.64	19.6	7.15
PCP 1000 mg/kg	5	765.4	44.60	15.16	58.38	19.84	34.00	121.2	108.64
		62.9	2.70	0.96	1.91	0.52	0.35	30.0	13.18

Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Hemogram of WBC					
					Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %
					Stab. %	Seg. %				
Control	7	24.4	14.87	24.61	3.3	5.9	1.4	0.0	0.6	88.9
		5.7	1.72	3.25	0.5	2.0	1.0	0.0	0.5	2.5
PCP 1000 mg/kg	5	31.0	14.56	21.68	6.4	13.0*	1.2	0.0	0.6	78.8*
		9.8	1.66	1.94	3.2	5.3	0.4	0.0	0.5	8.7

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

Table 15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ / μ L	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ / μ L	Plat 10 ⁴ / μ L
Control	7	780.0 ^a 23.6	43.30 1.44	15.53 0.35	55.51 1.06	19.93 0.53	35.89 0.90	88.1 11.2	99.47 8.53
PCP 1000 mg/kg	6	764.5 28.3	42.57 2.95	15.03 0.81	55.63 1.94	19.63 0.33	35.35 0.83	76.0 16.2	107.10 6.96

Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Hemogram of WBC					
					Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %
					Stab. %	Seg. %				
Control	7	27.9 6.3	13.44 0.33	18.06 0.94	3.0 1.8	7.3 4.6	1.6 1.0	0.1 0.4	0.6 0.8	87.4 5.6
PCP 1000 mg/kg	6	29.3 7.3	13.58 0.40	18.27 0.85	2.8 1.3	9.7 3.9	2.0 2.0	0.0 0.0	0.3 0.5	85.2 3.7

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

Table 16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP): Administration week 4 (SR-9893)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.34 ^a	1.201	54.70	22.87	8.49	12.89	1.06	62.0	21.3	439.6	380.1	0.26	0.046	156.0
		0.14	0.044	0.89	0.86	0.90	0.69	0.38	5.3	1.0	89.6	95.8	0.11	0.008	13.4
PCP 100 mg/kg	7	5.33	1.226	55.10	21.29	8.40	14.16**	1.06	63.9	23.4	468.9	341.1	0.24	0.056	147.1
		0.16	0.097	1.97	1.70	0.46	0.69	0.47	3.0	4.3	117.8	90.4	0.13	0.008	22.3
PCP 300 mg/kg	7	5.44	1.071	51.56	22.13	8.89	15.71**	1.71	65.7	24.6	418.9	389.3	0.23	0.047	142.6
		0.17	0.163	4.06	2.20	1.57	3.12	1.15	6.8	4.3	66.2	43.5	0.14	0.005	12.8
PCP 1000 mg/kg	6	5.73**	1.258	55.73	21.23	8.37	13.80	0.87	65.0	51.2**	633.7*	349.3	3.68**	0.068**	102.0**
		0.10	0.093	1.80	1.59	0.54	0.67	0.31	5.3	17.6	154.2	53.9	2.18	0.010	21.5

Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	55.0	52.9	15.51	0.401	142.57	4.947	105.1	9.30	8.80
		9.7	12.7	0.93	0.052	0.79	0.170	0.4	0.20	0.75
PCP 100 mg/kg	7	55.6	49.4	14.71	0.396	142.36	4.770	106.0	9.36	8.37
		7.5	22.3	1.00	0.070	1.18	0.149	1.3	0.29	0.64
PCP 300 mg/kg	7	43.7	58.1	15.24	0.381	142.64	4.977	104.7	9.43	9.26
		9.8	17.9	1.29	0.034	0.94	0.244	1.5	0.26	0.51
PCP 1000 mg/kg	6	68.8*	68.7	21.52**	0.495**	142.25	4.330**	102.7**	9.85**	10.03**
		8.4	26.3	2.48	0.034	1.08	0.247	0.8	0.39	0.80

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α, α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Administration week 4 (SR-9893)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.50 ^a	1.343	57.39	19.47	6.89	14.17	2.09	62.6	19.9	289.9	350.1	0.71	0.053	121.1
		0.32	0.074	1.31	1.43	0.40	0.53	0.76	8.1	3.2	69.1	92.5	0.20	0.011	12.2
PCP 100 mg/kg	7	5.54	1.349	57.44	19.73	7.20	13.81	1.81	60.3	18.1	295.9	318.3	0.79	0.053	123.9
		0.36	0.105	1.80	1.91	0.77	1.55	0.55	3.8	2.9	96.4	49.3	0.16	0.010	14.3
PCP 300 mg/kg	7	5.56	1.313	56.81	20.04	6.89	13.96	2.30	62.6	21.0	311.0	339.4	0.89	0.050	114.6
		0.26	0.100	1.81	1.97	0.63	0.75	0.50	5.7	4.5	97.4	48.2	0.30	0.010	14.6
PCP 1000 mg/kg	7	5.79	1.063**	51.37**	23.16**	8.07*	15.76*	1.64	69.1	36.1**	451.4**	347.4	1.81**	0.063	122.1
		0.31	0.159	3.59	1.96	0.90	1.46	0.84	10.2	18.0	89.2	41.9	0.89	0.010	19.6

Group	No. of animals	T-Chol mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	60.0	13.4	20.14	0.470	141.29	4.564	107.6	8.96	7.07
		8.9	5.3	2.26	0.035	1.44	0.273	1.3	0.21	0.57
PCP 100 mg/kg	7	54.0	13.7	17.41*	0.423	141.07	4.619	107.3	9.14	7.06
		6.2	4.5	1.23	0.036	1.72	0.276	1.0	0.25	0.88
PCP 300 mg/kg	7	60.6	18.9	18.50	0.451	141.00	4.660	107.0	9.16	7.16
		10.1	7.7	1.67	0.027	1.66	0.444	1.2	0.30	0.82
PCP 1000 mg/kg	7	56.6	36.4**	23.87	0.510	140.21	4.837	107.0	9.29	8.17*
		15.8	18.5	5.96	0.065	2.46	0.451	2.2	0.35	0.94

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.54 ^a	1.093	52.24	23.94	7.80	14.20	1.81	62.7	24.9	334.3	376.9	0.64	0.059	168.1
		0.16	0.078	1.73	2.11	0.57	0.76	0.69	4.6	3.0	79.7	54.6	0.21	0.009	19.7
PCP 1000 mg/kg	5	5.34*	1.196	54.54*	21.60	8.38	13.88	1.60	57.8	21.4	322.6	289.6*	0.78	0.068	144.6
		0.11	0.084	1.80	1.49	0.42	0.46	0.47	5.8	2.2	65.3	75.8	0.18	0.008	21.1

Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	61.1	57.6	18.06	0.453	142.79	4.941	105.7	9.27	7.04
		14.3	40.0	3.75	0.034	0.76	0.293	1.3	0.19	0.32
PCP 1000 mg/kg	5	64.0	59.2	19.58	0.454	143.20	4.876	106.0	9.30	7.98**
		8.3	26.3	3.36	0.053	0.57	0.381	1.2	0.31	0.41

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP); Recovery week 2 (SR-9893)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.69 ^a	1.377	57.91	19.79	6.56	13.16	2.59	61.9	20.6	180.6	316.9	0.74	0.091	130.9
		0.33	0.113	2.07	0.98	0.47	0.82	1.16	3.6	1.6	42.3	52.3	0.17	0.019	20.5
PCP 1000 mg/kg	6	5.32*	1.297	56.57	19.97	6.75	14.18	2.53	64.0	18.2	174.5	387.3	0.75	0.080	129.8
		0.08	0.061	1.18	1.54	0.33	0.97	1.21	5.8	2.7	22.2	77.1	0.24	0.011	12.5
Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL					
Control	7	62.6	16.9	18.67	0.533	141.36	4.781	107.3	9.26	6.26					
		14.9	11.1	2.86	0.067	1.21	0.192	1.1	0.34	0.57					
PCP 1000 mg/kg	6	63.3	15.3	20.27	0.488	141.67	4.987*	108.0	9.03	6.27					
		15.3	6.6	3.01	0.035	1.81	0.126	2.0	0.15	0.53					

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

Table 20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	PCP (mg/kg)			Control	PCP 1000 mg/kg
		100	300	1000		
Total no. of animals examined	7	7	7	9 ^a	7	5
Findings of dead or killed animals						
No. of animals examined	0	0	0	3	0	0
Organ : Findings						
Forestomach : Fine elevated area, mucosa	- ^b	-	-	1 ^c	-	-
Stomach : Dilatation	-	-	-	1	-	-
Duodenum : Dilatation	-	-	-	2	-	-
Jejunum : Dilatation	-	-	-	2	-	-
Kidney : Pale discoloration, bilateral	-	-	-	1	-	-
Swelling, bilateral	-	-	-	1	-	-
White patch, bilateral	-	-	-	1	-	-
Urinary bladder : Retention, red urine	-	-	-	1	-	-
Findings of surviving animals						
No. of animals examined	7	7	7	6	7	5
Organ : Findings						
Forestomach : Fine elevated area, mucosa	0	0	0	1	0	0
Cecum : Dilatation	0	0	0	2	0	0
Liver : Small size, papillary process of caudate lobe	0	0	1	0	0	0
Yellow patch	0	0	1	0	0	0
Kidney : Fine white patch, bilateral	0	0	0	1	0	0
Pale discoloration, bilateral	0	0	0	4	0	2
Testis : Atrophy, bilateral	0	0	1	0	0	0
Spleen : Yellow patch	0	1	0	0	0	0

a: Included two animals of recovery group that died or were killed during the administration period.

b: - = blank value.

c: Values are no. of animals with findings.

Table 21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	PCP (mg/kg)			Control	PCP 1000 mg/kg
		100	300	1000		
Total no. of animals examined	7	7	7	8 ^a	7	6
Findings of dead animals						
No. of animals examined	0	0	0	1	0	0
Organ : Findings						
Stomach : Dilatation	- ^b	-	-	1 ^c	-	-
Duodenum : Dilatation	-	-	-	1	-	-
Jejunum : Dilatation	-	-	-	1	-	-
Spleen : Atrophy	-	-	-	1	-	-
Findings of surviving animals						
No. of animals examined	7	7	7	7	7	6
Organ : Findings						
Forestomach : Fine elevated area, mucosa	0	0	0	2	0	0
Thickening, mucosa	0	0	0	1	0	0
Glandular stomach : White mass	0	0	0	0	1	0
Cecum : Dilatation	0	0	1	5	0	0
Kidney : Pale discoloration, bilateral	0	0	0	4	0	0
Oviduct : Cyst, unilateral	1	0	0	0	0	0
Uterus : Cyst, unilateral	0	0	0	1	0	0

a: Included one animal of recovery group that died during the administration period.

b: - = blank value.

c: Values are no. of animals with findings.

Table 22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α, α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Lung		Heart		Liver		Right		Kidney		Total		Spleen	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	334.9 ^a	2.033	0.611	1.279	0.383	1.221	0.366	10.424	3.110	1.360	0.407	1.330	0.397	2.690	0.803	0.616	0.184
		24.3	0.046	0.049	0.077	0.011	0.124	0.027	1.201	0.182	0.122	0.027	0.128	0.026	0.245	0.051	0.129	0.029
PCP 100 mg/kg	7	333.3	2.041	0.617	1.319	0.396	1.181	0.354	10.396	3.126	1.387	0.419	1.377	0.413	2.764	0.830	0.603	0.180
		26.5	0.086	0.050	0.109	0.018	0.080	0.028	0.785	0.155	0.108	0.021	0.152	0.022	0.255	0.037	0.134	0.038
PCP 300 mg/kg	7	327.3	2.041	0.624	1.213	0.373	1.110	0.340	11.260	3.441*	1.441	0.437	1.424	0.434	2.866	0.874	0.617	0.189
		23.9	0.066	0.030	0.062	0.024	0.077	0.010	0.871	0.095	0.212	0.041	0.180	0.036	0.389	0.073	0.082	0.018
PCP 1000 mg/kg	6	274.8**	1.985	0.725**	1.063**	0.388	0.910**	0.332*	11.900*	4.338**	1.562	0.570**	1.538*	0.563**	3.100*	1.132**	0.615	0.223
		14.0	0.086	0.033	0.092	0.026	0.081	0.027	0.656	0.309	0.113	0.060	0.114	0.059	0.221	0.116	0.108	0.034

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	11.39	3.419	603.1	178.760	9.37	2.810	9.19	2.751	18.56	5.557	26.7	8.006	27.7	8.297	54.4	16.301
		0.49	0.315	184.0	46.148	1.29	0.417	1.94	0.619	3.07	0.996	3.3	1.121	3.1	0.963	6.0	1.973
PCP 100 mg/kg	7	11.90	3.560	578.4	172.587	10.84	3.271	9.33	2.831	20.17	6.103	27.1	8.171	28.9	8.684	56.0	16.853
		1.72	0.335	102.9	21.333	1.60	0.560	1.69	0.638	3.04	1.147	3.8	1.154	3.0	0.920	6.6	2.033
PCP 300 mg/kg	7	10.80	3.297	557.1	170.326	9.64	2.950	8.99	2.747	18.63	5.697	27.6	8.463	28.4	8.717	56.0	17.180
		1.26	0.281	62.1	15.957	0.94	0.260	1.59	0.475	2.14	0.596	5.3	1.678	3.8	1.228	9.0	2.900
PCP 1000 mg/kg	6	9.52**	3.465	436.5	157.798	11.00	4.000**	9.47	3.447	20.47	7.447**	25.3	9.248	27.8	10.152*	53.2	19.402
		0.85	0.294	114.0	35.392	1.51	0.501	0.78	0.282	2.06	0.686	2.9	1.267	3.1	1.305	5.9	2.555

(continued)

Table 22. (continued)

Group	No. of animals	Testis						Epididymis					
		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	1.471	0.441	1.491	0.449	2.963	0.893	0.346	0.106	0.330	0.099	0.676	0.203
		0.129	0.063	0.146	0.065	0.273	0.127	0.052	0.021	0.050	0.020	0.102	0.041
PCP 100 mg/kg	7	1.449	0.436	1.441	0.433	2.890	0.867	0.371	0.111	0.357	0.109	0.729	0.219
		0.152	0.040	0.133	0.039	0.283	0.077	0.049	0.012	0.036	0.011	0.083	0.020
PCP 300 mg/kg	7	1.229*	0.380	1.213*	0.373	2.441*	0.750	0.330	0.101	0.311	0.096	0.641	0.196
		0.260	0.087	0.238	0.081	0.498	0.168	0.050	0.016	0.044	0.016	0.091	0.029
PCP 1000 mg/kg	6	1.448	0.527	1.452	0.528	2.900	1.057	0.312	0.115	0.320	0.118	0.632	0.230
		0.138	0.057	0.139	0.059	0.272	0.115	0.031	0.014	0.028	0.015	0.057	0.026

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Lung		Heart		Liver		Kidney						Spleen	
			g	%	g	%	g	%	g	%	Right		Left		Total		g	%
											g	%	g	%	g	%		
Control	7	208.9 ^a	1.879	0.904	0.980	0.470	0.759	0.364	6.117	2.929	0.813	0.390	0.803	0.389	1.616	0.779	0.411	0.199
		17.7	0.064	0.077	0.081	0.023	0.078	0.036	0.667	0.196	0.050	0.042	0.055	0.044	0.102	0.082	0.057	0.031
PCP 100 mg/kg	7	211.6	1.866	0.881	0.977	0.461	0.771	0.366	6.364	3.007	0.851	0.404	0.847	0.401	1.699	0.806	0.491	0.231
		10.5	0.066	0.049	0.056	0.025	0.060	0.023	0.383	0.114	0.036	0.025	0.052	0.027	0.077	0.048	0.078	0.027
PCP 300 mg/kg	7	200.7	1.904	0.953	0.980	0.490	0.711	0.354	6.219	3.096	0.809	0.403	0.806	0.403	1.614	0.803	0.444	0.220
		13.8	0.073	0.068	0.084	0.017	0.056	0.021	0.605	0.170	0.096	0.041	0.089	0.035	0.182	0.078	0.120	0.044
PCP 1000 mg/kg	7	199.9	1.889	0.956	0.926	0.464	0.717	0.361	7.833**	3.904**	1.097*	0.543**	1.091*	0.539**	2.189*	1.083**	0.420	0.211
		23.8	0.084	0.108	0.114	0.031	0.085	0.021	1.229	0.219	0.286	0.090	0.329	0.103	0.611	0.190	0.089	0.035
Group	No. of animals	Pituitary gland mg	Thymus		Thyroid						Adrenal							
			10 ⁻³ %	mg	Right		Left		Total		Right		Left		Total			
					mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %		
Control	7	11.60	5.576	492.3	236.437	7.83	3.723	7.07	3.359	14.90	7.080	30.3	14.576	31.6	15.141	61.9	29.720	
		1.35	0.683	45.1	21.777	1.98	0.737	2.15	0.834	4.05	1.519	1.5	1.286	2.8	1.036	3.3	1.822	
PCP 100 mg/kg	7	11.43	5.404	555.9	262.441	7.59	3.586	6.93	3.294	14.51	6.880	32.0	15.143	34.0	16.074	66.0	31.220	
		1.05	0.434	61.5	23.187	0.68	0.279	1.33	0.706	1.47	0.816	4.1	2.007	4.3	1.968	8.3	3.912	
PCP 300 mg/kg	7	12.33	6.129	466.9	230.779	7.71	3.844	6.80	3.386	14.51	7.234	30.0	14.987	31.4	15.706	61.4	30.694	
		1.64	0.552	130.9	54.811	0.76	0.299	1.13	0.532	1.83	0.807	2.2	1.226	1.7	1.140	3.8	2.331	
PCP 1000 mg/kg	7	12.39	6.206	352.1*	176.161**	7.83	3.890	7.49	3.737	15.31	7.627	30.9	15.519	32.1	16.191	63.0	31.707	
		1.77	0.614	70.2	27.298	1.44	0.342	1.33	0.407	2.65	0.643	3.8	1.677	4.5	2.221	8.2	3.857	

(continued)

Table 23. (continued)

Group	No. of animals	Ovary					
		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	42.6	20.503	36.7	17.723	79.3	38.226
		6.3	3.382	6.1	3.283	11.5	6.276
PCP 100 mg/kg	7	39.6	18.789	40.6	19.257	80.1	38.044
		3.7	2.391	6.3	3.443	8.7	5.276
PCP 300 mg/kg	7	42.1	20.973	39.9	19.853	82.0	40.826
		8.0	3.509	7.8	3.535	15.8	7.010
PCP 1000 mg/kg	7	40.9	20.346	41.9	21.023	82.7	41.369
		8.3	2.468	8.0	3.764	11.9	3.102

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α, α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Lung		Heart		Liver		Kidney						Spleen	
			g	%	g	%	g	%	g	%	Right		Left		Total		g	%
											g	%	g	%	g	%		
Control	7	385.9 ^a	2.051	0.531	1.294	0.336	1.170	0.304	11.389	2.943	1.377	0.357	1.359	0.350	2.736	0.709	0.677	0.176
		29.4	0.057	0.032	0.065	0.019	0.109	0.019	1.447	0.188	0.135	0.015	0.168	0.022	0.301	0.035	0.105	0.019
PCP 1000 mg/kg	5	374.4	2.122	0.568	1.276	0.340	1.178	0.314	11.090	2.950	1.560	0.414*	1.514	0.400*	3.074	0.814*	0.692	0.184
		31.3	0.067	0.038	0.159	0.029	0.177	0.030	1.789	0.272	0.282	0.045	0.283	0.046	0.563	0.094	0.087	0.033

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid				Adrenal							
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Total		Right		Left		Total	
						mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	12.61	3.286	502.0	130.751	10.49	2.720	8.51	2.221	19.00	4.946	27.9	7.277	29.6	7.693	57.4	14.970
		0.60	0.293	99.7	28.665	1.89	0.490	1.67	0.524	3.14	0.927	4.0	1.285	4.1	1.128	7.7	2.354
PCP 1000 mg/kg	5	12.68	3.370	545.8	145.148	11.32	3.024	10.96	2.924	22.28	5.948	33.0	8.860	36.8*	9.852**	69.8*	18.714*
		2.32	0.399	113.3	22.066	1.07	0.095	3.08	0.786	3.45	0.763	4.3	1.342	4.1	1.052	8.0	2.308

Group	No. of animals	Testis						Epididymis					
		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	1.450	0.377	1.444	0.374	2.894	0.754	0.454	0.117	0.450	0.117	0.904	0.236
		0.109	0.033	0.122	0.036	0.229	0.069	0.032	0.010	0.037	0.013	0.069	0.021
PCP 1000 mg/kg	5	1.540	0.412	1.520	0.406	3.060	0.818	0.464	0.122	0.454	0.120	0.918	0.248
		0.111	0.019	0.095	0.027	0.197	0.044	0.021	0.008	0.026	0.010	0.042	0.020

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Lung		Heart		Liver		Right		Kidney		Total		Spleen	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	239.0	1.956	0.826	1.026	0.431	0.827	0.349	6.867	2.867	0.883	0.371	0.870	0.363	1.753	0.733	0.509	0.214
		26.8	0.067	0.084	0.078	0.039	0.086	0.019	0.914	0.091	0.113	0.023	0.112	0.021	0.223	0.042	0.089	0.034
PCP 1000 mg/kg	6	224.5	1.942	0.873	0.990	0.443	0.800	0.357	6.763	3.008	0.953	0.425*	0.940	0.418**	1.893	0.843**	0.510	0.227
		24.4	0.063	0.081	0.062	0.034	0.084	0.015	1.011	0.226	0.112	0.040	0.133	0.031	0.242	0.070	0.114	0.028

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	14.06	5.881	397.4	165.486	7.93	3.301	7.11	2.981	15.04	6.281	33.9	14.323	36.1	15.293	70.0	29.616
		2.78	0.963	101.2	30.395	1.53	0.376	1.12	0.372	2.56	0.687	3.6	2.231	2.0	2.038	5.1	4.105
PCP 1000 mg/kg	6	12.82	5.725	433.2	193.320	7.85	3.498	7.88	3.487	15.73	6.987	31.2	13.928	34.0	15.130	65.2	29.058
		2.25	0.917	68.9	26.290	1.00	0.269	1.84	0.578	2.83	0.810	4.2	1.725	5.5	1.687	9.6	3.286

Group	No. of animals	Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	43.3	18.214	40.4	17.026	83.7	35.241
		7.7	3.111	7.3	3.205	12.2	5.353
PCP 1000 mg/kg	6	42.8	18.930	42.3	18.783	85.2	37.708
		9.9	2.809	6.9	1.390	15.7	3.233

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	PCP (mg/kg)			Control	PCP 1000 mg/kg
			100	300	1000		
Total no. of animals examined		7	7	7	9 ^a	7	5
Findings of dead or killed animals							
No. of animals examined		0	0	0	3	0	0
Organ : Findings ^b	Grade ^c						
Forestomach							
Limiting ridge : Hyperplasia, squamous cell	+	- ^d	-	-	2 ^e	-	-
Other part : Hyperplasia, squamous cell	+	-	-	-	1	-	-
Glandular stomach : Mineralization, lamina propria	+	-	-	-	1	-	-
Rectum : Mineralization, muscular layer	+	-	-	-	1	-	-
Pancreas : Decrease, zymogen granule	++	-	-	-	1	-	-
Liver : Proliferation, bile duct	+	-	-	-	1	-	-
Necrosis, focal	+	-	-	-	1	-	-
Kidney : Dilatation, tubule	+++	-	-	-	1	-	-
Cast, granular	Total	-	-	-	3	-	-
	++	-	-	-	2	-	-
	+++	-	-	-	1	-	-
Cellular infiltration, neutrophil, papilla	Total	-	-	-	3	-	-
	+	-	-	-	1	-	-
	++	-	-	-	2	-	-
Necrosis, papilla	+	-	-	-	1	-	-
Regeneration, tubular epithelium	Total	-	-	-	2	-	-
	+	-	-	-	1	-	-
	++	-	-	-	1	-	-
Regeneration, collecting tubular epithelium	Total	-	-	-	3	-	-
	+	-	-	-	1	-	-
	++	-	-	-	2	-	-
Pituitary gland : Aberrant craniopharyngeal tissue	+	-	-	-	1	-	-

(continued)

Table 26. (continued-1)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	PCP (mg/kg)			Control	PCP 1000 mg/kg
Total no. of animals examined		7	7	7	9	7	5
Findings of surviving animals							
No. of animals examined		7	7	7	6	7	5
Organ : Findings ^f	Grade						
Lung : Accumulation, foam cell	+	1	* ^g	*	1	1	1
Metaplasia, osseous	+	0	*	*	0	1	0
Forestomach							
Limiting ridge : Erosion	+	0	0	0	1	0	0
Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	1	0	0
Other part : Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	1	0	0
Liver : Proliferation, bile duct	+	0	0	0	6	0	0
Fibrosis, focal	+	0	0	1	0	0	0
Microgranuloma	+	0	0	0	0	1	0
Kidney : Dilatation, tubule	Total	0	0	0	6	0	2
	+	0	0	0	2	0	2
	++	0	0	0	4	0	0
Cast, granular	Total	0	0	0	6	0	4
	+	0	0	0	2	0	4
	++	0	0	0	4	0	0
Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	+	0	0	0	2	0	3
Cellular infiltration, neutrophil, papilla	+	0	0	0	4	0	0
Regeneration, tubular epithelium	Total	3	3	5	6	1	5
	+	3	3	5	1	1	3
	++	0	0	0	5	0	2
Regeneration, collecting tubular epithelium	+	0	0	0	4	0	1
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	2	1	0	0	1	1
Cyst	<+>	0	1	0	0	0	0
Cast, hyaline	+	0	0	0	0	0	1

(continued)

Table 26. (continued-2)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	PCP (mg/kg)			Control	PCP
			100	300	1000		1000 mg/kg
Total no. of animals examined		7	7	7	9	7	5
Findings of surviving animals							
No. of animals examined		7	7	7	6	7	5
Organ : Findings	Grade						
Testis : Atrophy, seminiferous tubule	+++	0	*	1(1) ^h	0	0	0
Prostate : Cellular infiltration, lymphocyte	+	0	*	*	0	2	0
Spleen : Inflammation	+	0	1(1)	*	0	0	0

a: Included two animals of recovery group that died or were killed during the administration period.

b: There were no abnormal findings in the lung, trachea, larynx, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, esophagus, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, heart, thoracic aorta, urinary bladder, testis, epididymis, prostate, seminal vesicle, coagulating gland, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, spleen, thymus, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, thyroid, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, skeletal muscle, sternum, femur or skin.

c: + = slight, ++ = moderate, +++ = severe change and <+> = presence in "presence or not" basis.

d: - = blank value.

e: Values are no. of animals with findings.

f: There were no abnormal findings in the trachea, larynx, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, esophagus, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, pancreas, heart, thoracic aorta, urinary bladder, epididymis, seminal vesicle, coagulating gland, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, thymus, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, skeletal muscle, sternum, femur or skin.

g: * = not examined.

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

Table 27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-(α , α -dimethylbenzyl)phenol (PCP) (SR-9893)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	PCP (mg/kg)			Control	PCP 1000 mg/kg
			100	300	1000		
Total no. of animals examined		7	7	7	8 ^a	7	6
Findings of dead animals							
No. of animals examined		0	0	0	1	0	0
Organ : Findings ^b	Grade ^c						
Kidney : Cast, granular	+	- ^d	-	-	1 ^e	-	-
Spleen : Atrophy	+	-	-	-	1	-	-
Findings of surviving animals							
No. of animals examined		7	7	7	7	7	6
Organ : Findings ^f							
Lung : Metaplasia, osseous	+	1	* ^g	*	0	2	0
Esophagus : Granulation, muscular layer	+	1	*	*	0	0	0
Forestomach							
Limiting ridge : Erosion	+	0	0	0	2	0	0
Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	3	0	0
Other part : Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	3	0	0
Glandular stomach : Epidermal cyst, keratinizing	<+>	0	*	*	0	1	0
Rectum : Edema, lamina propria	+	0	*	*	1	0	0
Pancreas : Decrease, zymogen granule	+	0	*	*	1	0	0
Liver : Proliferation, bile duct	+	0	0	0	7	0	0
Microgranuloma	+	0	0	0	0	1	1

(continued)

Table 27. (continued)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	PCP (mg/kg)			Control	PCP 1000 mg/kg
			100	300	1000		
Total no. of animals examined		7	7	7	8	7	6
Findings of surviving animals							
No. of animals examined		7	7	7	7	7	6
Organ : Findings							
Kidney : Dilatation, tubule	Total	0	0	0	4	0	0
	+	0	0	0	2	0	0
	++	0	0	0	2	0	0
Cast, granular	Total	0	0	0	6	0	1
	+	0	0	0	5	0	1
	++	0	0	0	1	0	0
Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	+	0	0	0	1	0	0
Cellular infiltration, neutrophil, papilla	+	0	0	0	1	0	0
Regeneration, tubular epithelium	Total	0	1	0	7	1	3
	+	0	1	0	6	1	3
	++	0	0	0	1	0	0
Regeneration, collecting tubular epithelium	+	0	0	0	2	0	0
Cyst	<+>	1	0	0	0	0	0
Uterus : Cyst	<+>	0	*	*	1	0	0
Oviduct : Cyst	<+>	1(1) ^h	*	*	*	*	*
Spleen : Atrophy	+	0	*	*	1	0	0

a: Included one animal of recovery group that died during the administration period.

b: There were no abnormal findings in the lung, trachea, larynx, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, pancreas, liver, heart, thoracic aorta, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, thymus, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, skeletal muscle, sternum, femur, skin or mammary gland.

c: + = slight, ++ = moderate change and <+> = presence in "presence or not" basis.

d: - = blank value.

e: Values are no. of animals with findings.

f: There were no abnormal findings in the trachea, larynx, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, heart, thoracic aorta, urinary bladder, ovary, vagina, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, thymus, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, skeletal muscle, sternum, femur, skin or mammary gland.

g: * = not examined.

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