

テレフタロニトリル

(CAS No. 623267)

試験番号 : SR - 9327

試験名 : 1,4-ジシアノベンゼンのラットにおける 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	2
要 約	3
緒 言	4
材料及び方法	4
成 績	12
考 察	19
参 考 文 献	21
Figures and tables	別添

表 題 1,4-ジシアノベンゼンのラットにおける28日間反復投与経口毒性
試験

試験番号 SR-9327

要 約

1,4-ジシアノベンゼン (CAS No.623-26-7) の 1.25、5、20及び 80mg/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. 体重の増加抑制及び摂餌量の減少が 80mg/kg群の雌雄で認められた。
2. 肝臓に対する影響として、体重重量比の上昇が 80mg/kg群の雌雄で、小葉中心性の肝細胞肥大及び小葉中心帯に滑面小胞体の増加が 80mg/kg群の雄で認められた。また、血中のトリグリセリド、リン脂質あるいは総コレステロールの増加が 20mg/kg以上の群の雌雄で、 γ -GTPの増加傾向が 80mg/kg群の雄で認められた。
3. 甲状腺に対する影響として、体重重量比の上昇が 80mg/kg群の雌雄で、ろ胞の不整形化が 80mg/kg群の雄で、コロイドの減少が 20mg/kg以上の群の雄で認められた。
4. 腎臓に対する影響として、褪色が 5 mg/kg 以上の群の雄で認められた。組織学的には近位尿細管を主とする尿細管上皮の硝子滴沈着が認められ、その出現例数は 5 mg/kg 以上の群の雄で対照群よりも多く、程度は用量相関的に重くなる傾向が認められた。また、尿比重の低下、尿中ナトリウム、カリウム及びクロールの減少あるいはその傾向が 80 mg/kg群の雌雄で、血中のクロールの減少あるいはその傾向が 20mg/kg 以上の群の雄及び 80mg/kg群の雌で、血中のカルシウムの増加あるいはその傾向、無機リンの減少が 80mg/kg群の雌雄で認められた。
5. その他に 80mg/kg群では、網赤血球率の上昇、分節好中球率の上昇、脾臓に重量の減少及びリンパろ胞の萎縮、胸腺の重量の減少、副腎の体重重量比の上昇が認められた。
6. 上述の変化はその多くが14日間の休薬により消失し、回復傾向はあるものと考えられた。
7. 以上、雄では 5 mg/kg 群で腎臓の褪色及び尿細管上皮の硝子滴沈着が、雌では 20mg/kg群で血中トリグリセリドの増加が認められたことから、本試験における1,4-ジシアノベンゼン投与による無影響量 (NOEL) は雄で 1.25mg/kg/day、雌で 5 mg/kg/day であると考えられた。

結 言

1,4-ジシアノベンゼン (CAS No.623-26-7) は、燻蒸剤、すなわち、ガス状あるいは揮発性の殺菌・殺虫用化学物質である¹⁾。今回、著者らは、日本における既存化学物質の安全性の点検事業の一環として、1,4-ジシアノベンゼンをラットに 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日環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号通達)並びに「OECD優良試験所指針C(81)30最終別添2」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59年7月13日環保業第5号、薬発第16号、59基局第392号)、「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61基局第1014号)及びOECDテストガイドラインに準拠した。

材料及び方法

1. 被験物質

被験物質は、より提供された 1,4-ジシアノベンゼン (CAS No. 623-26-7、1,4-dichlorobenzene、以下DCBと略す。Lot番号： 純度：99%以上) である。被験物質は、油溶性 (水溶解度：0.03g/100g) の白色結晶であり、室温で保存した (平成5年9月1日付書類)。また、被験物質の品質は本試験の実施期間を含め約1年間保証されている (1994年8月1日付試験表)。

2. 試験動物

生後4週齢の Crj:CD (SD) 系の SPF ラットを (雄：56匹、体重範囲 71~88g、雌：56匹、体重範囲 68~80g) を 1993年10月27日に、日本チャールス・リバー株式会社より受け入れ、雌雄とも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及び 303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回の頻度で行い、給水器は飲水量測定時のみ使用した。

飼料の分析及び検査は財団法人日本食品分析センターで実施（分析試験成績書：第 46090462-001号）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カンエイ実業株式会社（水質検査結果書：第 330261及び 330262 号）及び株式会社福田水文センター（水質検査結果書：第 05520及び 06508号）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、DCBの500、100及び20mg/kg/dayを設定した14日間反復投与経口毒性試験（SR-9326）の中間報告書（Appendix 1）を参考に設定した。すなわち、500mg/kg群で雌3例の死亡、間代性痙攣、腹臥、呼吸緩徐、易刺激性などの症状、体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球数の増加、血中 γ -GTPの上昇、腎尿細管上皮の変性及び壊死、肝細胞内好酸性封入体、脳のグリア細胞の増殖などが認められた。100mg/kg群で体重増加抑制、摂餌量の減少、血中トリグリセリドの増加、肝細胞の腫大、肝細胞内好酸性封入体、脳のグリア細胞の増殖などが認められ、死亡する可能性も考えられた。また、20mg/kg群では血中トリグリセリドの増加、肝細胞内好酸性封入体などが認められた。これらのことから、20mg/kg/day を中間用量とし、高用量を100mg/kg/dayよりも小さくかつ確実に影響の現れる量と考えられる80mg/kg/day、低用量を公比4で5mg/kg/day、また、20mg/kg群でみられた変化が5mg/kg/day 投与で出現する可能性も勘案し、最低用量を無影響

量と推測される 1.25mg/kg/dayとし、さらに1%メチルセルロース溶液（以下、1% MC溶液と略す。）を投与する対照を加えて計5群とした（Table 1）。

動物数は、対照群で雌雄各14匹、1.25、5及び20mg/kg群で雌雄各7匹、80mg/kg群で雌雄各14匹とし、そのうち回復性試験のために対照群及び80mg/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により行った。

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り群識別を右耳に、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たカードに試験番号、試験群及び動物番号を明記して標示した。

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。0.05、0.2及び0.8w/v%の濃度は、被験物質を精秤し、1% MC溶液（MC：品名メトロース、SM-15、Lot No.305024及び305029、信越化学工業株式会社、日本薬局方精製水：Lot No.38A、ヤクハン製薬株式会社）で懸濁して調製した。0.0125%は0.05%調製液を1% MC溶液で希釈して調製した。なお、DCBの各濃度の調製液が規定の濃度であり、かつ均一であることが昭和電工株式会社により確認されている（平成5年10月29日付書類）。

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1kg当たり10ml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139.8g（130～151g）、雌で129.0g（117～142g）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。発現した症状についてはその種類を記録した。

(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 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社）を用いて測定した。

(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 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) 飲水量測定

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 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日分の飲水量を算出した。

(5) 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⑦～⑪の項目の検査を行った。

①pH	試験紙法（マルティスティックス：マイルス・三共）
②蛋白（Pro）	試験紙法（マルティスティックス：マイルス・三共）
③糖（Glu）	試験紙法（マルティスティックス：マイルス・三共）
④ケトン体（Ket）	試験紙法（マルティスティックス：マイルス・三共）
⑤潜血反応（Occult blood）	試験紙法（マルティスティックス：マイルス・三共）
⑥沈渣（Sediment）	鏡検
⑦尿量（U-Vol）	容量測定
⑧比重（Grav）	屈折計法（アタゴ製ユリコン）
⑨ナトリウム（U-Na）	炎光法（コーニング 480型炎光光度計）
⑩カリウム（U-K）	炎光法（コーニング 480型炎光光度計）
⑪クロール（U-Cl）	電量滴定法（平沼 CL-6M型クロライドカウンタ）

(6) 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より採血し、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より採血し、クエン酸ナトリウムで処理した後、3000rpm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 |

(7) 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、腹部大動脈より採血し、3000rpm 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)

⑱ A/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
㉑ リン脂質 (PL)	酵素法 (日立 7150形自動分析装置)
㉒ クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK)	GSCC法 (日立 7150形自動分析装置)

(8) 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*及び卵巣*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。

(9) 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 (骨髄を含む)、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、陰及び坐骨神経を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 [GFAP 免疫染色、ルクソール・ファスト青-ボディアン重染色及び鉄 (ベルリン青) 染色] 標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

(10) 電子顕微鏡検査

剖検時に投与期間終了時解剖例及び回復期間終了時解剖例のうち、対照群及び 80 mg/kg 群の雌雄各 2 例について、肝臓の一部を採取し、グルタルアルデヒドとオスミウム酸の二重固定をし、アセトン系列にて脱水後、エポキシ樹脂に包埋し、超薄切片を作製して、酢酸ウラニルとクエン酸鉛の二重染色を行い、電子顕微鏡 (JEM-T8、日本電子株式会社) を用いて観察した。

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により解析し、有意な場合 ($p < 0.10$)、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 DCB投与群との比較を行った。一方、不等分散 ($p < 0.05$) を示した項目及び尿検査の定性的項目については Kruskal-Wallis 法により解析し、有意な場合 ($p < 0.10$)、Mann-WhitneyのU-検定法により対照群と DCB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 1-1-1~1-4-2 に示した。

(1) 投与期間

頸部に外傷、痂皮あるいは脱毛が5及び80mg/kg群の雄各1例で投与9~28日あるいは15日~28日に認められ、剖検日には両例ともに脱毛のみが認められた。

雌では、異常は認められなかった。

(2) 回復期間

雌雄ともに、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80mg/kg群で投与7~28日に体重の減少、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、対照群と比較して80mg/kg群で投与2~28日に体重の減少、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。

(2) 回復期間

雄では、対照群と比較して80mg/kg群で回復1及び2日に体重の減少、回復期間中の体重増加量の増加及び増加率の上昇が認められた。

雌では、対照群と比較して80mg/kg群で回復1日に体重の減少、回復期間中の体重増加量の増加及び増加率の上昇が認められた。

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

雄では、対照群と比較して80mg/kg群で投与2~28日に摂餌量の減少が認められた。

雌では、対照群と比較して80mg/kg群で投与2及び7日に摂餌量の減少が認められた。

(2)回復期間

雄では、対照群と比較して 80mg/kg群で回復 1 日に摂餌量の減少が認められた。

雌では、対照群と比較して 80mg/kg群で回復 2 日に摂餌量の増加が認められた。

4. 飲水量

飲水量の変化を Figure 5、6、Table 8、9、INDIVIDUAL DATA 4-1-1~4-4-2に示した。

(1)投与期間

雌雄ともに、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2)回復期間

雄では、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

雌では、対照群と比較して 80mg/kg群で回復 2 日に飲水量の増加が認められた。

5. 尿検査

尿検査の成績を Table 10~13、INDIVIDUAL DATA 5-1-1~5-4-4に示した。

(1)投与期間最終週検査

雄では、対照群と比較して 80mg/kg群で尿比重の低下、カリウム及びクロールの減少が認められた。また、統計学的に有意な差はみられなかったが、80mg/kg 群でナトリウムの減少傾向が認められた。

雌では、対照群と比較して 80mg/kg群で尿比重の低下、ナトリウム、カリウム及びクロールの減少が認められた。

(2)回復期間最終週検査

雌雄ともに、対照群と比較して有意な差は認められなかった。

6. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 14~17、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 80mg/kg群で分節好中球率の上昇が認められた。

雌では、対照群と比較して 80mg/kg群で網赤血球率の上昇が認められた。

(2)回復期間終了時検査

雄では、対照群と比較して 80mg/kg群で分節好中球率の上昇及びリンパ球率の低下が認められた。

雌では、対照群と比較して 80mg/kg群で網赤血球率及び分節好中球率の上昇、リン

パ球率の低下が認められた。

その他、雌の 80mg/kg群で赤血球数の減少及び血小板数の増加が認められたが、いずれも背景データ (Appendix 3) の範囲内の変動であり、DCB投与との関連はないと考えられた。

7. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 18~21、INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-4-4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 20mg/kg群でトリグリセリド及びリン脂質の増加、クロールの減少が、80mg/kg 群でアルカリフォスファターゼの減少、トリグリセリド及びリン脂質の増加、クロール及び無機リンの減少が認められた。また、統計学的に有意な差はみられなかったものの、80mg/kg 群で γ -GTP及びカルシウムの増加傾向が認められた。

雌では、対照群と比較して 5 mg/kg群で尿素窒素の減少が、20mg/kg群でトリグリセリドの増加、尿素窒素の減少が、80mg/kg群で β -グロブリン分画の上昇、総コレステロール、トリグリセリド及びリン脂質の増加、尿素窒素及びクレアチニンの減少、カルシウムの増加、無機リンの減少が認められた。また、統計学的に有意な差はみられなかったものの、80mg/kg群でクロールの増加傾向が認められた。

その他、雄の 5 及び 20mg/kg群でナトリウムの減少、雌の 5 mg/kg群で GPTの減少が認められたが、用量依存性はなく、背景データ (Appendix 4) の範囲内の変動であり、DCB投与との関連はないと考えられた。

(2) 回復期間終了時検査

雄では、対照群と比較して、80mg/kg群で γ -GTPの増加、クレアチニンの減少が認められた。

雌では、対照群と比較して 80mg/kg群でクロールの減少が認められた。

その他、雄の 80mg/kg群で α_2 -グロブリン分画の低下が認められたが、背景データ (Appendix 4) の範囲内の変動であり、DCB投与との関連はないと考えられた。

8. 器官重量

器官重量及び器官体重重量比の成績を Table 22~25、INDIVIDUAL DATA 8-1-1~8-4-4 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 20mg/kg群で腎臓（左）重量の増加、腎臓（左右）の体重重量比の上昇が、80mg/kg群で腎臓（左）重量の増加、腎臓（左右）及び甲状腺（左右）の体重重量比の上昇、胸腺重量の減少、肝臓の体重重量比の上昇、脾臓重量の減少、副腎（左右）の体重重量比の上昇が認められた。

雌では、対照群と比較して 80mg/kg群で腎臓（左右）の体重重量比の上昇、甲状腺（右）重量の増加、甲状腺（右）の体重重量比の上昇、肝臓の体重重量比の上昇、脾臓重量の減少が認められた。

その他、雄の 80mg/kg群で脳及び下垂体の体重重量比の上昇、心臓及び肺の重量の減少、精巣（左右）の体重重量比の上昇、雌の 80mg/kg群で脳の体重重量比の上昇、肺重量の減少が認められたが、いずれも病理組織学的検査において異常は認められず、解剖時体重の低値に伴う変動と考えられた。

(2) 回復期間終了時解剖例

雄では、対照群と比較して 80mg/kg群で腎臓（左右）の体重重量比の上昇、脾臓重量の減少、脾臓の体重重量比の低下が認められた。

雌では、対照群と比較して 80mg/kg群で甲状腺（左）重量の増加、甲状腺（左）の体重重量比の上昇、肝臓の体重重量比の上昇が認められた。

その他、雄の 80mg/kg群で下垂体の体重重量比の上昇が認められたが、解剖時体重の低値に伴う変動と考えられた。

9. 剖検

剖検の成績を Table 26、27、INDIVIDUAL DATA 9-1-1~9-4-2、Photo. M-1 に示した。

(1) 投与期間終了時解剖例

腎臓（左右）の褪色が 5 mg/kg群の雄 1 例、20及び80mg/kg群の雄各 6 例に認められた。また、下顎リンパ節の腫大が 5 及び 80mg/kg群の雄各 1 例に認められ、両例は一般状態観察で頸部に外傷などが、剖検で同部位に脱毛がみられた例であった。

その他、肝臓に黄色腫瘍が 80mg/kg群の雄 1 例、甲状腺（左）の無形成が対照群の雄 1 例に認められた。

(2)回復期間終了時解剖例

雌雄ともに、異常は認められなかった。

10. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 28、29、INDIVIDUAL DATA 10-1-1~10-4-2、Photo.H-1~H-19 に示した。

(1)投与期間終了時解剖例

肝臓：小葉中心性の肝細胞肥大が 80mg/kg群の雄 5例に認められた。

腎臓：近位尿細管を主とする尿細管上皮の硝子滴沈着が対照群及び 5 mg/kg 以上の群の雄で認められた。その出現例数は DCB投与群で多く、程度は用量相関的に重くなる傾向が認められた [対照群：1例（軽度）、1.25mg/kg群：0例、5 mg/kg群：5例（軽度）、20mg/kg群：4例（軽度）及び3例（中等度）、80mg/kg群：5例（中等度）及び2例（重度）]。このうち、80mg/kg 群の雄 2例で遠位を主とする尿細管の拡張及び尿細管上皮の萎縮が伴って認められた。

脾臓：軽度のリンパ球の萎縮が 80mg/kg群の雄 2例に認められた。

甲状腺：軽度の濾胞の不整形化が 80mg/kg群の雄 3例、軽度のコロイドの減少が 20 mg/kg群の雄 1例及び 80mg/kg群の雄 3例に認められた。

一般状態観察で頸部に外傷などが認められた 5 及び 80mg/kg群の雄各 1例では、以下の所見が認められた。

下顎リンパ節（剖検時異常部位）：軽度の髄索内形質細胞の増加が 5 及び 80mg/kg群の雄各 1例に認められた。

胸骨及び大腿骨：軽度の顆粒球系細胞の増加が 80mg/kg群の雄 1例に認められた。

頸部皮膚：軽度の真皮における膿瘍、軽度の表皮の肥厚、軽度のリンパ球を主とする細胞浸潤、軽度の潰瘍、軽度の痂皮、軽度の皮下織の水腫、軽度の真皮における肉芽形成が 5 mg/kg 群の雄 1例に、軽度の皮筋の萎縮、軽度の真皮における膿瘍、軽度のリンパ球及び好中球を主とする細胞浸潤、中等度の潰瘍、軽度の痂皮、軽度の皮下織の水腫が 80mg/kg 群の雄 1例に認められた。

その他、出現した例数及び用量から DCB投与との関連のない所見は以下の通りであった。

肝臓：被包性の肝細胞壊死（剖検時異常部位）が 80mg/kg群の雄 1例に認められた。

腎臓：近位尿細管を主とする尿細管上皮の好酸体沈着が 5mg/kg群の雄 2例及び 20mg/kg群の雄 3例、限局性の尿細管上皮の再生が対照群の雄 1例、1.25mg/kg群の雄 3例、5及び 80mg/kg群の雄各 1例に認められた。

肺：肉芽腫が対照群の雄 1例、血管壁における石灰沈着が対照群の雌 1例及び 20mg/kg群の雄 2例、類骨形成が 5mg/kg群の雌 1例に認められた。

眼球（左）：網膜の萎縮が 5mg/kg群の雌雄各 1例、角膜の線維化が 20mg/kg群の雌 1例に認められた。

脾臓：限局性の腺細胞の萎縮が 1.25mg/kg群の雌 1例に認められた。

精巣（左）：尿細管の拡張が 80mg/kg群の雄 1例に認められた。

前立腺：リンパ球を主とする細胞浸潤が対照群の雄 1例、1.25mg/kg群の雄 2例、5mg/kg群の雄 1例に認められた。

(2)回復期間終了時解剖例

腎臓：近位尿細管を主とする尿細管上皮の硝子滴沈着が対照群の雄 1例、80mg/kg群の雄 4例、限局性の尿細管上皮の再生が対照群の雄 1例、80mg/kg群の雄 5例に認められた。

その他、出現した例数及び用量から DCB投与との関連のない所見は以下の通りであった。

肝臓：肉芽腫が対照群の雌 1例に認められた。

腎臓：近位尿細管を主とする尿細管上皮の好酸体沈着が対照群の雄 1例、80mg/kg群の雄 2例に認められた。

肺：血管壁における石灰沈着が 80mg/kg群の雄 1例、類骨形成が対照群の雌 1例に認められた。

前立腺：リンパ球を主とする細胞浸潤が対照群の雄 1例に認められた。

11. 電子顕微鏡検査

電子顕微鏡検査の成績を Table 30、31、INDIVIDUAL DATA 11、Photo.E-1～E-4 に示した。

(1)投与期間終了時解剖例

肝臓の小葉中心帯における滑面小胞体の増加が 80mg/kg群の雄 2例に認められた。

(2)回復期間終了時解剖例

雌雄ともに、異常は認められなかった。

考 察

DCB の 1.25、5、20及び 80mg/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。

体重の増加抑制及び摂餌量の減少が 80mg/kg群の雌雄で認められ、DCB 投与による影響と考えられた。

肝臓に対する影響として、体重重量比の上昇が 80mg/kg群の雌雄で、小葉中心性の肝細胞肥大及び小葉中心帯に滑面小胞体の増加が 80mg/kg群の雄で認められ、DCB 投与による薬物代謝酵素誘導²⁾³⁾が示唆された。血液化学的検査では、トリグリセリド、リン脂質あるいは総コレステロールの増加が 20mg/kg以上の群の雌雄で、 γ -GTPの増加傾向及びアルカリフォスファターゼの減少が 80mg/kg 群の雄で、 β -グロブリン分画の上昇が 80mg/kg群の雌で認められた。同様の変化は、14日間投与試験における 100mg/kg 群でも認められており、DCBの肝臓・胆道系への影響が示唆された。

甲状腺に対する影響として、体重重量比の上昇が 80mg/kg群の雌雄で、ろ胞の不整形化が 80mg/kg群の雄で、コロイドの減少が 20mg/kg以上の群の雄で認められた。外来物質によって引き起こされた酵素誘導は体内の性ホルモンや甲状腺ホルモンなどの分解を促進する場合があると報告されており³⁾、本試験でも肝臓の酵素誘導により甲状腺ホルモンレベルが低下し、TSH の作用によって甲状腺の機能が亢進し、二次的に増生性の変化が生じたもの⁴⁾と考えられた。

腎臓に対する影響として、肉眼的に褪色が 5 mg/kg 以上の群の雄で認められた。組織学的には近位尿細管を主とする尿細管上皮の硝子滴沈着が認められ、その出現例数は 5 mg/kg以上の群で対照群よりも多く、程度は用量相関的に重くなる傾向が認められた。すなわち、この硝子滴は、自然発生で見られるものと同様であるものの、20mg/kg 以上の群ではほぼ全ての近位尿細管上皮にみられ、80mg/kg 群では滴が大型化し、滴の癒合も認められた。また、14 日間の休薬により、80mg/kg群でみられた硝子滴は自然発生と同じ程度にまで回復したものの、尿細管上皮に限局性の再生像が対照群よりも多数例に認められた。通常、尿細管上皮の硝子滴は、上皮細胞において再吸収された蛋白質で、再利用される前にライソソームに一時蓄えられたものである。しかし、化学物質がライソソーム内へ蓄積したり、ライソソーム酵素を阻害すると、一時蓄えられた蛋白質の異化が障害され、蛋白質のライソソーム内への蓄積を引き起こす場合があり、また、蓄積の持続によって上皮細胞

は壊死に陥るといわれる³⁾。DCB も前述のような機序で尿細管上皮への硝子滴の蓄積を引き起こし、腎臓へ障害を与えたことが考えられた。腎機能の低下を示唆する所見としては、尿比重の低下、尿中のナトリウム、カリウム及びクロールの減少あるいはその傾向が80mg/kg群の雌雄で、血中のクロールの減少あるいはその傾向が20mg/kg以上の群の雄及び80mg/kg群の雌で、血中のカルシウムの増加あるいはその傾向及び無機リンの減少が80mg/kg群の雌雄で認められた。このうち、カルシウムの変動については、大量の甲状腺ホルモン投与によって骨組織中の蛋白質の異化が促進され、血中のカルシウムが増加すること⁵⁾から、DCBの甲状腺への影響との関連も考えられた。なお、雌では、血中尿素窒素の減少が5mg/kg以上の群で、血中クレアチニンの減少が80mg/kg群で認められたが、いずれも背景データ範囲内のわずかな変動(Appendix 4)であることから、DCB投与との関連はないと考えられた。

その他に、網赤血球率の上昇が80mg/kg群の雌で認められた。DCB投与により赤血球の生成亢進状態であったことが示唆されたが、赤血球数には変化は認められなかった。また、分節好中球率の上昇が80mg/kg群の雄で認められた。同変化は、100mg/kgの14日間投与でも認められており、DCB投与による影響と考えられたが、その機序については不明であった。前述以外の器官では、脾臓に重量の減少及びリンパ球の萎縮、胸腺に重量の減少、副腎に体重重量比の上昇が80mg/kg群で認められ、体重増加抑制が同群で認められていることを考慮すると、これらの変化はDCB投与による全身的な影響を示唆するものと考えられた。なお、5及び80mg/kg群の雄で頸部皮膚に潰瘍や水腫などが認められたが、投与操作時に被験物質が付着したため生じたDCBの刺激に対する反応性の変化と考えられた。

上述の変化はその多くが14日間の休薬により消失し、回復傾向はあるものと考えられた。

以上、雄では5mg/kg群で腎臓の褪色及び尿細管上皮の硝子滴沈着が、雌では20mg/kg群で血中トリグリセリドの増加が認められたことから、本試験におけるDCB投与による無影響量(NOEL)は、雄で1.25mg/kg/day、雌で5mg/kg/dayであると考えられた。

参考文献

- 1) N.Irving Sax : p-Benzenedinitrile. In N.Irving Sax (Ed.) Dangerous Properties of Industrial Materials. Sixth Edition. p364, Van Nostrand Reinhold Company Inc., New York, 1984.
- 2) 長瀬 すみら : “実験動物の臨床生化学データー - 病理組織像との関連” 株式会社ソフトサイエンス社, pp 345~352, 1976.
- 3) 高橋 道人 : “毒性病理学の基礎” 株式会社ソフトサイエンス社, 1992.
- 4) Hosokawa S., Nakamura J., Murakami M. et al :
Effects of diethofencarb on thyroid function and hepatic UDP-glucuronyltransferase activity in rats. J. Tox. Sci., 17, 155~166, 1992.
- 5) 中野 昭一ら : “主要疾患の病態生理” 株式会社南山堂 pp 337-338, 1981.

Figures

- Figure 1. Body weight changes of male rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Figure 2. Body weight changes of female rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Figure 3. Food consumption of male rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Figure 4. Food consumption of female rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Figure 5. Water consumption of male rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period
- Figure 6. Water consumption of female rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

Tables

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

- Table 12. Urinary findings in male rats in the final week of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB
- Table 13. Urinary findings in female rats in the final week of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB
- Table 14. Hematological findings in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB
- Table 15. Hematological findings in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB
- Table 16. Hematological findings in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB
- Table 17. Hematological findings in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB
- Table 18. Biochemical findings in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB
- Table 19. Biochemical findings in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB
- Table 20. Biochemical findings in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB
- Table 21. Biochemical findings in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB
- Table 22. Absolute and relative organ weights in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB
- Table 23. Absolute and relative organ weights in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB
- Table 24. Absolute and relative organ weight in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB
- Table 25. Absolute and relative organ weight in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB
- Table 26. Gross findings in rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB
- Table 27. Gross findings in rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB
- Table 28. Histopathological findings in rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB
- Table 29. Histopathological findings in rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB
- Table 30. Electron-microscopic findings in rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB
- Table 31. Electron-microscopic findings in rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

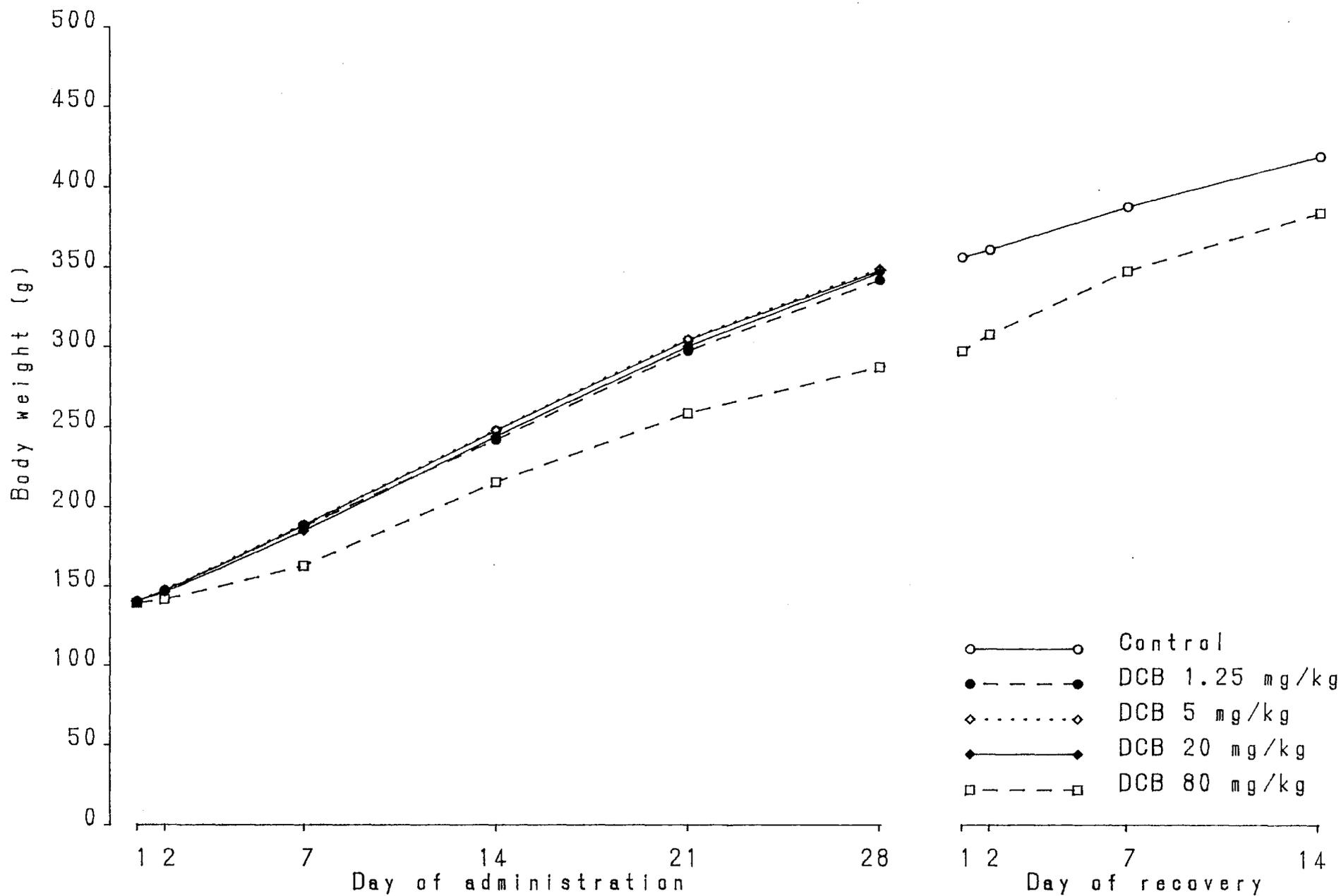


Figure 1. Body weight changes of male rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

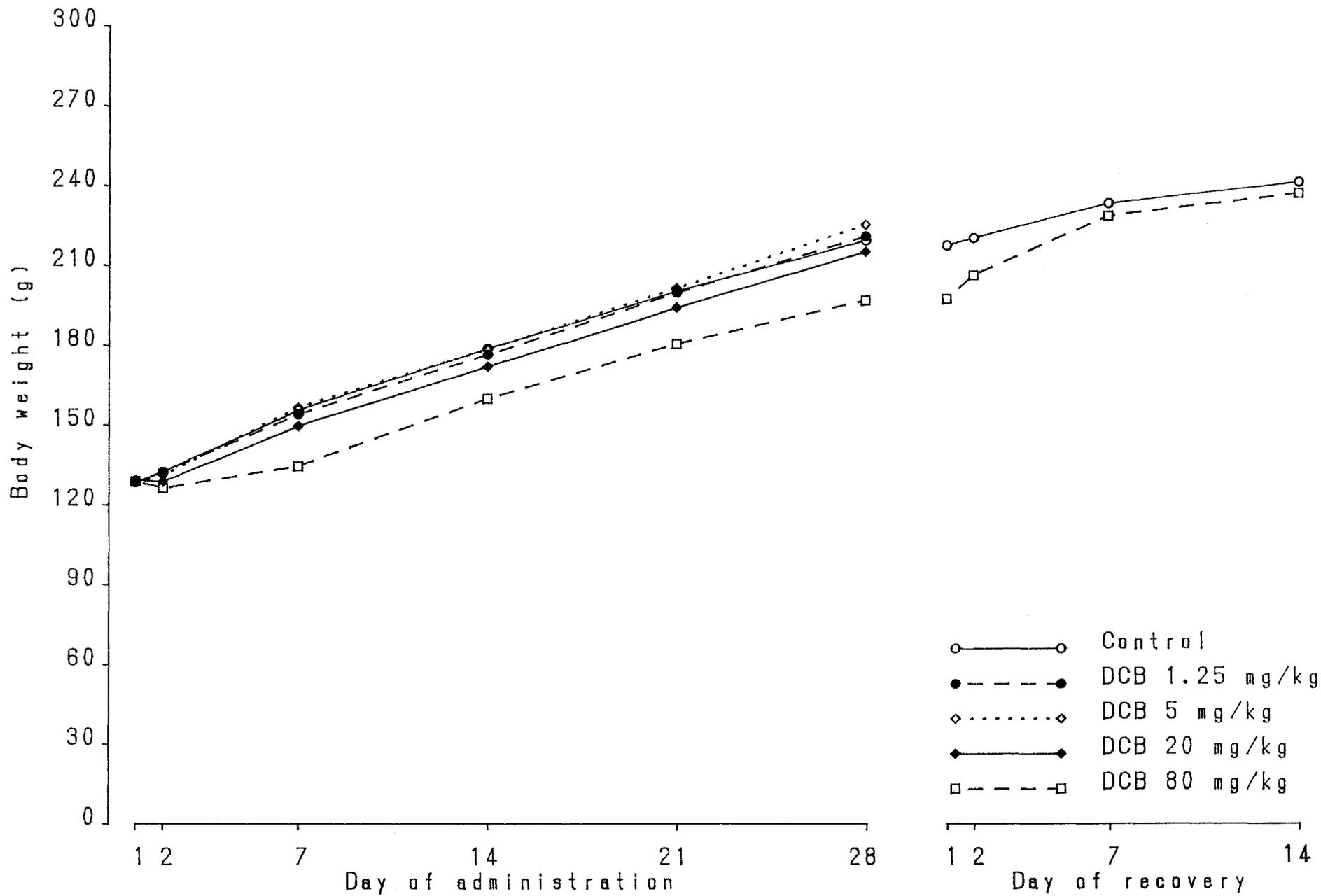


Figure 2. Body weight changes of female rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

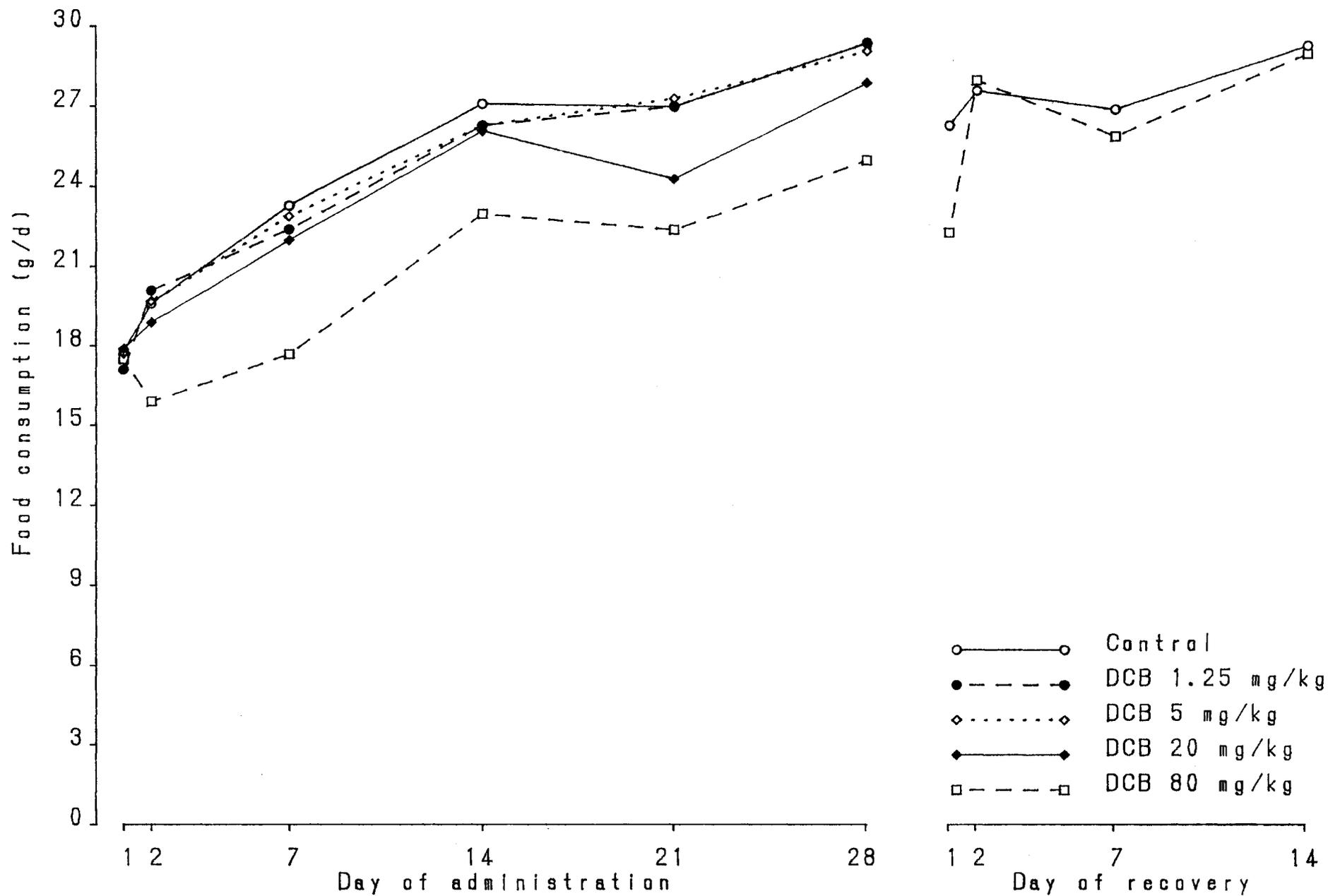


Figure 3. Food consumption of male rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

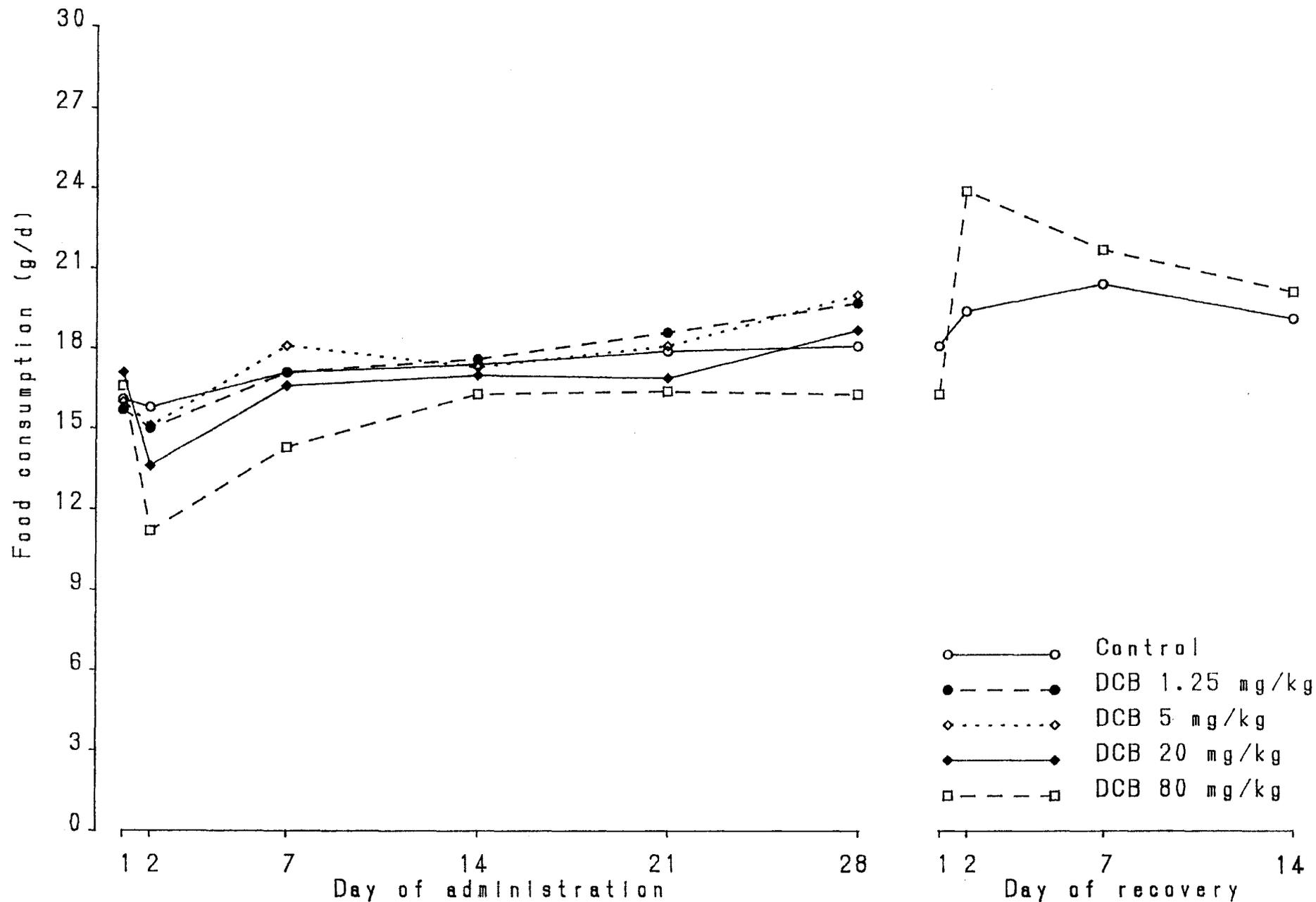


Figure 4. Food consumption of female rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

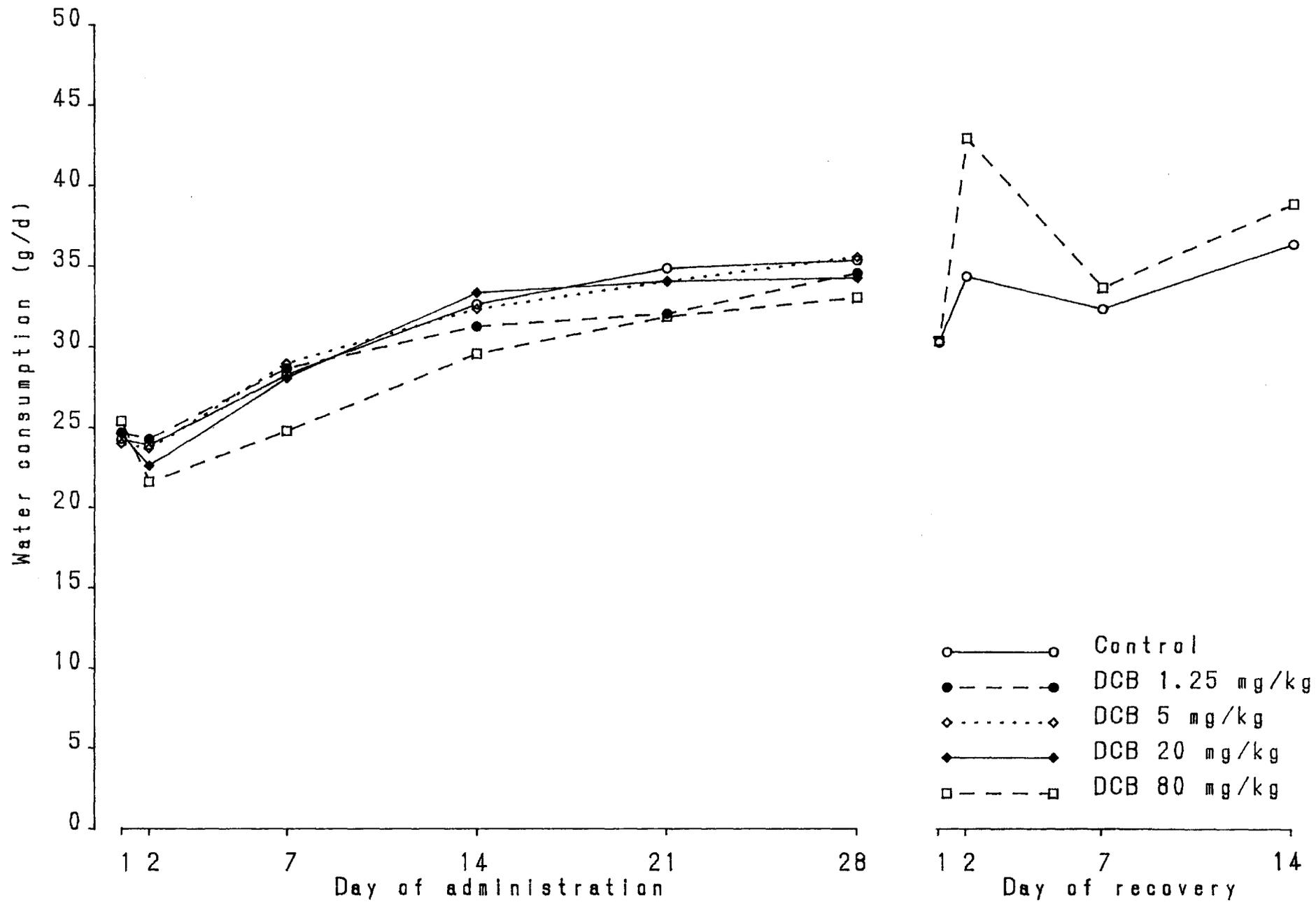


Figure 5. Water consumption of male rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

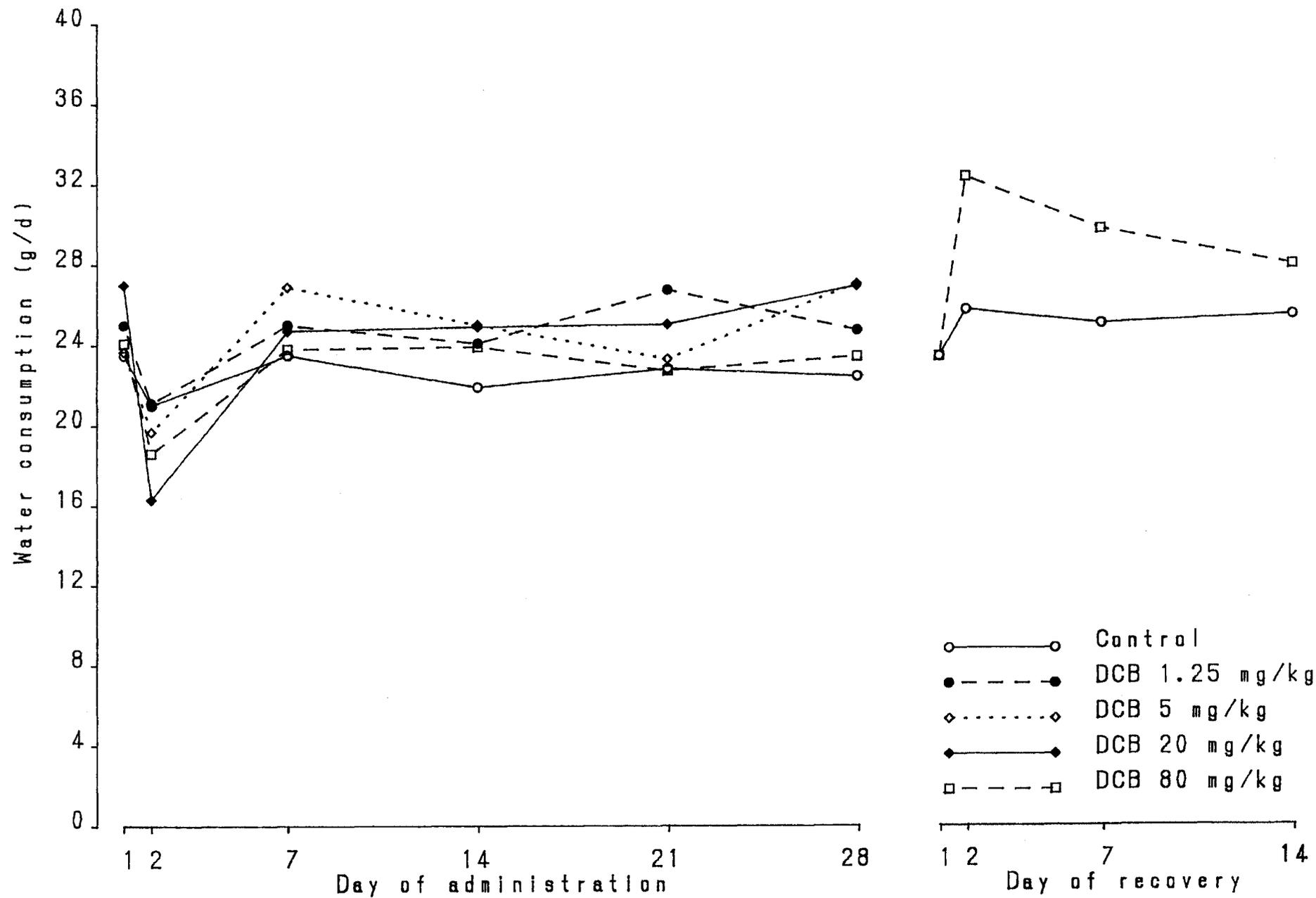


Figure 6. Water consumption of female rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

Table 1. Experimental design for the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB and the 14-day recovery study in rats

Group	Concentration of DCB (w/v %)	Volume (ml/kg)	No. of animals ^a					
			Total		Administration ^b		Recovery ^c	
			Male	Female	Male	Female	Male	Female
^d Control	0	10	14	14	7	7	7	7
^e DCB 1.25 mg/kg	0.0125	10	7	7	7	7	0	0
DCB 5 mg/kg	0.05	10	7	7	7	7	0	0
DCB 20 mg/kg	0.2	10	7	7	7	7	0	0
DCB 80 mg/kg	0.8	10	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 1% methylcellulose dissolved in purified water.

e: DCB (1,4-dicyanobenzene) was suspended in control solution.

Table 2. General appearance of rats during the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

Item	Male					Female				
	Control	DCB (mg/kg)				Control	DCB (mg/kg)			
		1.25	5	20	80		1.25	5	20	80
No. of animals examined	14	7	7	7	14	14	7	7	7	14
Findings :										
Trauma, scab or loss of hair in cervical region	^a 0	0	1	0	1	0	0	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 3. General appearance of rats during the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

Item	Male		Female	
	Control	DCB 80 mg/kg	Control	DCB 80 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7

^a
Findings :

a: There were no abnormal findings during the period.

Table 4. Body weight changes of male rats dosed orally with DCB for 28 days followed by 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	% a
Control	14	b							
		140.4 4.9	147.2 5.9	188.4 10.1	247.7 17.9	304.2 24.7	347.8 29.8	207.357 26.398	147.431 15.901
DCB 1.25 mg/kg	7	139.0 7.2	147.4 7.2	187.9 11.9	242.3 18.7	297.4 26.3	341.7 26.8	202.714 23.606	145.914 16.479
		140.3 4.6	147.9 5.1	188.7 5.7	248.1 11.7	304.7 18.1	348.9 20.0	208.571 18.876	148.767 13.746
DCB 20 mg/kg	7	140.6 5.7	146.0 7.0	184.9 12.1	244.1 18.4	300.3 16.2	346.6 20.2	206.000 15.362	146.444 7.168
		139.1 5.5	141.5 6.4	162.9** 8.0	215.4** 11.4	258.4** 16.6	287.3** 22.1	148.214** 19.116	106.512** 12.541

Group	No. of animals	Day of recovery				Body weight gain	
		1	2	7	14	Day 1-14	%
Control	7	356.3 36.1	360.7 37.2	387.7 43.7	418.7 45.7	62.429 9.981	17.447 1.288
		297.1** 10.6	307.4** 10.3	347.4 13.5	383.7 21.6	86.571** 13.402	29.086** 3.978

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

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

** : Differs from control, p<0.01.

Table 5. Body weight changes of female rats dosed orally with DCB for 28 days followed by 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	% a
Control	14	b							
		128.7	132.7	155.9	178.8	200.3	219.2	90.500	70.387
		5.3	5.7	8.2	7.8	8.3	10.7	8.609	6.917
DCB 1.25 mg/kg	7	128.9	132.7	154.3	176.7	199.6	220.9	92.000	71.216
		3.9	5.3	7.6	11.3	15.5	19.5	16.482	11.250
DCB 5 mg/kg	7	128.7	131.4	156.9	178.6	201.4	225.3	96.571	75.026
		6.2	6.2	5.8	8.1	11.6	16.2	12.869	9.456
DCB 20 mg/kg	7	129.6	128.9	149.9	172.0	194.0	215.0	85.429	65.994
		6.5	4.7	9.1	13.2	12.8	18.1	15.988	12.344
DCB 80 mg/kg	14	129.1	126.5*	134.8**	160.0**	180.6**	196.6**	67.571**	52.232**
		6.4	6.9	8.2	9.9	12.5	15.5	10.624	7.069

Group	No. of animals	Day of recovery				Body weight gain	
		1	2	7	14	Day 1-14	%
Control	7	217.3	220.1	233.0	240.9	23.571	10.860
		12.3	13.3	13.1	14.0	4.721	2.202
DCB 80 mg/kg	7	197.0*	206.1	228.3	236.6	39.571**	20.233**
		14.6	15.0	16.1	16.6	10.814	5.675

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

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

*: Differs from control, p<0.05.

** : Differs from control, p<0.01.

Table 6. Food consumption of male rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	a					
		17.8	19.6	23.3	27.1	27.0	29.4
		1.3	0.9	1.4	3.1	3.0	3.1
DCB 1.25 mg/kg	7	17.1	20.1	22.4	26.3	27.0	29.4
		1.9	1.6	1.5	2.8	4.8	2.2
DCB 5 mg/kg	7	17.7	19.7	22.9	26.3	27.3	29.1
		0.8	1.6	0.9	1.8	3.0	2.0
DCB 20 mg/kg	7	17.9	18.9	22.0	26.1	24.3	27.9
		1.8	1.1	2.7	3.3	2.9	3.1
DCB 80 mg/kg	14	17.5	15.9**	17.7**	23.0**	22.4**	25.0**
		1.5	1.6	2.7	2.6	2.1	1.9

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	26.3	27.6	26.9	29.3
		3.7	3.6	4.7	4.3
DCB 80 mg/kg	7	22.3*	28.0	25.9	29.0
		2.1	2.6	2.0	2.8

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

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

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

Table 7. Food consumption of female rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	a					
		16.1	15.8	17.1	17.4	17.9	18.1
		1.9	1.4	1.9	1.9	1.7	2.9
DCB 1.25 mg/kg	7	15.7	15.0	17.1	17.6	18.6	19.7
		1.6	2.1	1.9	1.5	2.6	2.7
DCB 5 mg/kg	7	16.0	15.1	18.1	17.3	18.1	20.0
		2.8	1.7	0.9	1.1	2.0	2.4
DCB 20 mg/kg	7	17.1	13.6	16.6	17.0	16.9	18.7
		1.3	3.7	2.6	2.7	3.0	2.4
DCB 80 mg/kg	14	16.6	11.2**	14.3**	16.3	16.4	16.3
		2.1	2.2	3.2	2.8	2.3	2.3

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	18.1	19.4	20.4	19.1
		3.0	2.8	2.5	3.2
DCB 80 mg/kg	7	16.3	23.9**	21.7	20.1
		2.0	2.5	2.9	1.5

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

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

Table 8. Water consumption of male rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	a					
		24.3 3.6	23.9 3.1	28.3 3.5	32.7 4.8	34.9 5.7	35.4 6.3
DCB 1.25 mg/kg	7	24.7 3.4	24.3 2.6	28.7 3.5	31.3 4.2	32.1 5.6	34.6 4.8
		24.0 2.2	23.7 3.9	29.0 3.2	32.4 5.3	34.1 4.5	35.6 5.9
DCB 20 mg/kg	7	24.6 3.0	22.6 3.6	28.1 5.1	33.4 9.4	34.1 10.4	34.3 9.7
		25.4 3.2	21.6 5.4	24.8 5.9	29.6 10.6	31.9 11.4	33.1 8.2

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	30.3 6.7	34.4 7.0	32.4 8.7	36.4 13.4
		30.4 4.1	43.0 13.9	33.7 2.4	38.9 4.6

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

Table 9. Water consumption of female rats dosed orally with DCB for 28 days followed by the 14-day recovery period

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	23.5 ^a	21.0	23.5	21.9	22.8	22.4
		3.8	1.9	3.5	3.8	3.7	5.8
DCB 1.25 mg/kg	7	25.0	21.1	25.0	24.1	26.7	24.7
		4.6	5.0	4.8	4.9	6.0	4.5
DCB 5 mg/kg	7	23.7	19.7	26.9	25.0	23.3	27.0
		4.3	4.9	4.3	5.0	4.2	6.1
DCB 20 mg/kg	7	27.0	16.3	24.7	24.9	25.0	26.9
		4.8	7.2	5.0	5.0	7.3	5.3
DCB 80 mg/kg	14	24.1	18.6	23.8	23.9	22.7	23.4
		3.8	8.0	5.0	4.6	6.1	4.1

Group	No. of animals	Day of recovery			
		1	2	7	14
Control	7	23.4	25.7	25.0	25.4
		4.6	4.2	4.5	4.7
DCB 80 mg/kg	7	23.4	32.3*	29.7	27.9
		4.7	6.3	7.0	3.3

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

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

Table 10. Urinary findings in male rats in the final week of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

Group	No. of animals	pH					Pro	Glu	Ket	Occult blood
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	±	-	-	-
Control	14	^a 1	0	0	4	9	14	14	14	14
DCB 1.25 mg/kg	7	0	0	1	0	6	7	7	7	7
DCB 5 mg/kg	7	0	0	1	4	2	7	7	7	7
DCB 20 mg/kg	7	0	1	1	3	2	7	7	7	7
DCB 80 mg/kg	14	0	0	0	7	7	14	14	14	14

Urinary sediments													
Group	No. of animals	Epithelial cell							Specific gravity				
		RBC	WBC	Squamous		Round	Small round	Others	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<
		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-
Control	14	14	14	14	0	14	14	14	0	2	5	7	0
DCB 1.25 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	0	2	3	0	2
DCB 5 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	0	0	2	4	1
DCB 20 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	1	1	2	3	0
DCB 80 mg/kg	14	14	14	13	1	14	14	14	[2	5	4	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
		b			
Control	14	14.00 2.06	0.7954 0.3104	3.1624 0.7701	1.3554 0.4395
DCB 1.25 mg/kg	7	14.64 4.18	0.8726 0.3501	3.0851 0.9639	1.3770 0.5276
DCB 5 mg/kg	7	13.50 3.59	1.0271 0.3915	3.3967 0.8889	1.4986 0.5134
DCB 20 mg/kg	7	16.64 3.38	0.7624 0.2789	3.0264 0.6835	1.2681 0.3587
DCB 80 mg/kg	14	15.32 6.08	0.5191 0.2406	2.1291** 0.6942	0.8690* 0.3848

a: Values are no. of animals with findings.

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

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

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

Table 11. Urinary findings in female rats in the final week of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

Group	No. of animals	pH					Pro		Glu	Ket	Occult blood
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	-	-	-
Control	14	^a 0	5	0	4	5	8	6	14	14	14
DCB 1.25 mg/kg	7	0	0	0	3	4	4	3	7	7	7
DCB 5 mg/kg	7	0	1	1	2	3	5	2	7	7	7
DCB 20 mg/kg	7	0	0	1	3	3	5	2	7	7	7
DCB 80 mg/kg	14	1	0	2	6	5	11	3	14	14	14

Urinary sediments													
Group	No. of animals	Epithelial cell							Specific gravity				
		RBC	WBC	Squamous		Round	Small round	Others	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<
		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-
Control	14	14	14	14	0	14	14	14	0	0	7	6	1
DCB 1.25 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	0	1	3	3	0
DCB 5 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	1	1	2	2	1
DCB 20 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	0	1	4	1	1
DCB 80 mg/kg	14	14	14	14	0	14	14	14	[3	5	3	3	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
Control	14	^b 11.36	0.6843	2.5085	1.2399
		3.31	0.1427	0.4289	0.2164
DCB 1.25 mg/kg	7	11.71	0.7236	2.4126	1.1926
		3.01	0.3339	0.7615	0.4719
DCB 5 mg/kg	7	15.64	0.7809	2.6590	1.2451
		5.26	0.3538	0.7050	0.4595
DCB 20 mg/kg	7	13.07	0.5224	2.3371	1.0509
		4.06	0.2490	0.3835	0.1981
DCB 80 mg/kg	14	13.39	0.3611**	1.4764**	0.6138**
		5.72	0.2005	0.5620	0.2872

a: Values are no. of animals with findings.

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

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

Table 12. Urinary findings in male rats in the final week of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

Group	No. of animals	pH			Pro	Glu	Ket	Occult blood
		7.5	8.0	8.5	±	-	-	-
Control	7	^a 0	1	6	7	7	7	7
DCB 80 mg/kg	7	1	0	6	7	7	7	7

Urinary sediments												
Group	No. of animals	Epithelial cell							Specific gravity			
		RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Others	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<	
Control	7	7	7	6	1	7	7	7	0	0	4	3
DCB 80 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	2	2	2	1

(continued)

Table 12. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol ml/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr
Control	7	^b 12.21	0.9409	3.7447	1.6420
		3.17	0.3147	0.4127	0.2945
DCB 80 mg/kg	7	15.36	0.6751	2.9729	1.1026
		6.23	0.3275	1.0286	0.5919

a: Values are no. of animals with findings.

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

Table 13. Urinary findings in female rats in the final week of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

Group	No. of animals	pH				Pro		Glu	Ket	Occult blood	
		6.5	7.0	8.0	8.5	-	±	-	-	-	±
Control	7	^a 2	0	1	4	2	5	7	7	6	1
DCB 80 mg/kg	7	1	2	1	3	3	4	7	7	7	0

Urinary sediments												
Group	No. of animals	Epithelial cell							Specific gravity			
		RBC	WBC	Squamous		Round	Small round	Others	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<
Control	7	7	7	5	2	7	7	7	1	2	3	1
DCB 80 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	2	2	3	0

(continued)

Table 13. (continued)

Group	No. of animals	U-Vol mL/21hr	U-Na mEq/21hr	U-K mEq/21hr	U-Cl mEq/21hr
Control	7	^b 13.57	0.8234	2.6381	1.2816
		6.62	0.1266	0.2945	0.1300
DCB 80 mg/kg	7	12.21	0.6741	1.9617	0.9317
		5.67	0.3690	0.8687	0.4617

a: Values are no. of animals with findings.

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

Table 14. Hematological findings in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

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
Control	7	7.690 ^a	47.71	15.67	62.04	20.34	32.81	14.13	1148.0
		0.285	2.53	0.79	1.48	0.62	0.97	4.05	143.8
DCB 1.25 mg/kg	7	7.826	48.13	15.79	61.50	20.13	32.79	15.30	1216.1
		0.361	2.90	0.72	2.04	0.58	0.87	3.37	70.0
DCB 5 mg/kg	7	7.774	47.97	15.70	61.71	20.19	32.73	17.44	1148.7
		0.421	2.61	0.40	1.68	0.90	1.17	5.71	210.9
DCB 20 mg/kg	7	8.029	49.60	16.19	61.79	20.14	32.61	16.21	1137.4
		0.426	2.62	0.65	2.08	0.61	0.69	4.89	45.8
DCB 80 mg/kg	7	7.819	50.07	16.06	64.09	20.50	32.04	16.23	1247.4
		0.385	2.13	0.62	1.91	0.40	0.93	7.97	204.1

(continued)

Table 14. (continued)

Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC						
						Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
						Stab. %	Seg. %					
Control	7	26.7	177.0	12.87	24.86	0.3	12.0	1.1	0.0	0.0	86.6	0.0
		3.5	19.8	1.01	2.44	0.5	2.6	1.1	0.0	0.0	2.8	0.0
DCB 1.25 mg/kg	7	27.4	185.7	12.84	23.14	0.0	12.0	1.0	0.0	0.0	87.0	0.0
		2.9	33.9	0.64	2.75	0.0	3.2	1.0	0.0	0.0	3.9	0.0
DCB 5 mg/kg	7	29.9	188.4	12.51	23.01	0.1	12.4	0.6	0.0	0.0	86.9	0.0
		2.3	48.7	0.52	2.11	0.4	5.3	0.8	0.0	0.0	5.3	0.0
DCB 20 mg/kg	7	27.7	182.5	12.80	23.99	0.3	15.3	1.1	0.0	0.0	83.3	0.0
		2.1	49.5	1.20	3.16	0.5	7.0	0.7	0.0	0.0	7.3	0.0
DCB 80 mg/kg	7	30.9	199.8	13.06	23.20	0.1	23.7*	0.7	0.0	0.0	75.4	0.0
		5.9	38.9	0.75	3.25	0.4	13.6	0.8	0.0	0.0	13.7	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 15. Hematological findings in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

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
Control	7	7.984 ^a	48.26	15.94	60.46	19.93	33.00	11.90	1140.3
		0.359	2.20	0.49	1.65	0.73	0.86	2.52	114.6
DCB 1.25 mg/kg	7	8.077	49.80	16.34	61.69	20.19	32.79	13.30	1060.0
		0.373	2.30	0.53	1.35	0.59	0.61	4.48	70.9
DCB 5 mg/kg	6	7.907	49.25	16.03	62.32	20.27	32.53	11.10	1142.0
		0.361	2.05	0.47	1.39	0.47	0.63	2.47	119.8
DCB 20 mg/kg	7	8.069	50.16	16.19	62.17	20.03	32.23	10.11	1162.0
		0.227	1.46	0.27	1.30	0.49	0.90	3.37	88.4
DCB 80 mg/kg	7	7.867	49.19	15.84	62.56	20.07	32.16	8.73	1187.4
		0.136	1.48	0.32	2.35	0.58	0.61	3.44	110.4

(continued)

Table 15. (continued)

Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC							
						Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %	Others %	
						Stab. %	Seg. %						
Control	7	19.6	184.9	12.50	20.24	0.1	9.1	0.9	0.0	0.0	89.9	0.0	
		1.0	29.3	0.54	1.38	0.4	1.6	1.1	0.0	0.0	1.6	0.0	
DCB 1.25 mg/kg	7	20.7	209.4	12.60	21.53	0.0	8.0	1.7	0.0	0.0	90.3	0.0	
		1.9	76.1	0.40	3.06	0.0	1.9	0.5	0.0	0.0	1.7	0.0	
DCB 5 mg/kg	6	21.3	214.7	12.38	20.57	0.0	9.8	1.0	0.0	0.0	89.2	0.0	
		2.7	62.0	0.29	1.10	0.0	1.7	1.1	0.0	0.0	2.5	0.0	
DCB 20 mg/kg	7	21.4	219.9	12.69	21.20	0.1	10.9	1.3	0.0	0.0	87.7	0.0	
		2.6	44.1	0.60	1.47	0.4	1.6	1.4	0.0	0.0	1.5	0.0	
DCB 80 mg/kg	7	(6)b	28.6**	222.7	12.83	19.69	0.3	11.4	1.0	0.0	0.0	87.3	0.0
			2.4	50.6	0.50	1.82	0.5	4.0	0.8	0.0	0.0	4.4	0.0

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

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

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

Table 16. Hematological findings in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

Group	No. of animals	RBC	Ht.	Hb.	MCV	MCH	MCHC	WBC	Plat
		10 ⁶ /μl	%	g/dl	fl	pg	%	10 ³ /μl	10 ³ /μl
Control	7	^a 7.873	46.24	15.16	58.71	19.20	32.76	16.19	1131.4
		0.752	4.74	1.48	1.70	0.60	0.37	5.59	133.8
DCB 80 mg/kg	7	7.823	47.24	15.33	60.44	19.56	32.41	13.30	1216.3
		0.343	1.90	0.53	1.96	0.61	0.29	2.58	90.7

Group	No. of animals	Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC						
						Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %	Others %
						Stab. %	Seg. %					
Control	7	29.4	204.9	12.89	24.69	0.1	10.6	1.1	0.0	0.0	88.1	0.0
		9.2	40.5	0.65	1.90	0.4	2.1	0.9	0.0	0.0	1.9	0.0
DCB 80 mg/kg	7	28.9	178.6	12.57	24.16	0.3	19.0*	0.6	0.0	0.0	80.1*	0.0
		2.4	64.8	0.16	2.04	0.5	9.1	0.5	0.0	0.0	9.3	0.0

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

*: Differs from control, p<0.05.

Table 17. Hematological findings in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

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	Hemogram of WBC									
										Ret. %	CT sec.	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %
										Stab. %	Seg. %								
Control	7	8.146 ^a	48.19	16.06	59.17	19.67	33.30	10.51	1021.1										
		0.098	1.33	0.37	1.25	0.35	0.49	2.13	119.8										
DCB 80 mg/kg	7	7.929*	47.50	15.71	59.91	19.79	33.04	11.20	1144.1*										
		0.174	0.83	0.28	0.63	0.29	0.53	2.12	86.3										

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

*: Differs from control, p<0.05.

Table 18. Biochemical findings in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

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	CPK IU/L	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin										
						α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.56 ^a	2.34	0.726	52.56	20.26	7.34	15.39	4.46	132.7	27.4	510.9	2850.9	1.39	747.4	0.10
		0.11	0.10	0.054	1.82	1.62	0.52	1.20	0.80	22.0	2.1	125.6	750.8	0.40	228.0	0.00
DCB 1.25 mg/kg	7	5.60	2.31	0.700	52.01	20.37	6.91	15.70	5.00	136.6	29.7	515.7	2942.0	1.07	750.9	0.10
		0.22	0.07	0.041	2.15	1.49	0.73	0.94	1.04	21.5	3.4	55.3	735.0	0.43	225.3	0.00
DCB 5 mg/kg	7	5.61	2.26	0.666	49.71	21.74	6.90	16.27	5.37	135.0	25.4	499.4	3080.3	1.23	886.0	0.10
		0.11	0.08	0.035	2.58	1.45	0.95	2.30	1.03	3.5	5.7	162.1	433.6	0.35	158.3	0.00
DCB 20 mg/kg	7	5.61	2.33	0.704	51.77	19.93	7.43	16.11	4.76	145.1	27.0	437.3	3493.3	1.36	899.7	0.10
		0.09	0.08	0.047	1.51	1.51	0.63	0.96	1.26	20.0	2.2	58.0	732.2	0.42	184.1	0.00
DCB 80 mg/kg	7	5.60	2.23	0.659	49.44	20.13	8.06	17.40	4.97	142.3	30.9	345.6**	3385.6	1.87	982.7	0.10
		0.19	0.22	0.092	5.26	1.51	1.38	2.42	1.03	26.1	5.3	69.0	1052.1	0.39	278.0	0.00

Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	PL mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dl	P mg/dl
Control	7	136.9	63.4	51.6	112.1	14.86	0.47	144.64	4.603	105.6	9.57	9.37
		19.7	12.3	18.7	17.3	1.24	0.05	0.90	0.146	2.1	0.22	0.56
DCB 1.25 mg/kg	7	132.9	59.4	61.3	106.9	14.93	0.44	143.71	4.770	105.0	9.74	9.59
		23.1	7.3	19.4	10.4	1.12	0.05	0.86	0.303	1.5	0.17	0.43
DCB 5 mg/kg	7	127.3	67.1	78.7	118.3	13.93	0.43	143.36*	4.701	104.4	9.54	9.31
		23.6	12.7	36.0	20.1	1.63	0.05	0.48	0.445	1.0	0.30	0.38
DCB 20 mg/kg	7	132.1	76.9	112.4**	138.7*	13.53	0.44	143.00**	4.623	102.7**	9.67	8.76
		18.8	8.1	12.3	12.5	1.56	0.05	0.96	0.211	1.3	0.19	0.64
DCB 80 mg/kg	7	136.0	73.9	104.1*	149.1**	15.11	0.43	143.79	4.526	102.9**	9.81	8.07**
		18.1	11.7	57.9	23.3	1.32	0.05	0.91	0.310	1.6	0.27	0.54

a: Values are means and S.D. thereunder. *: Differs from control, p<0.05. **: Differs from control, p<0.01.

Table 19. Biochemical findings in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

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	CPK IU/l	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin										
						α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.80 ^a	2.47	0.739	54.61	19.31	6.47	15.14	4.46	128.6	27.6	239.4	2863.1	2.71	787.1	0.10
		0.24	0.14	0.060	1.52	0.77	0.72	0.80	1.02	23.4	4.1	68.8	887.2	0.43	312.4	0.00
DCB 1.25 mg/kg	7	5.89	2.54	0.760	55.49	17.64	6.50	15.47	4.90	133.0	23.4	229.6	2941.9	2.60	831.3	0.10
		0.24	0.10	0.064	1.31	2.02	0.80	1.27	1.26	29.5	4.4	50.6	1029.4	0.42	363.6	0.00
DCB 5 mg/kg	6	5.68	2.43	0.743	54.10	18.98	6.08	16.10	4.73	134.0	20.5*	252.3	2933.8	2.97	824.7	0.10
		0.10	0.08	0.037	2.22	1.28	0.69	0.42	0.87	8.2	2.4	17.7	398.5	0.45	137.7	0.00
DCB 20 mg/kg	7	5.86	2.51	0.749	54.40	19.79	5.84	15.59	4.39	137.0	23.6	215.1	3013.1	2.27	960.0	0.10
		0.26	0.11	0.025	2.38	0.89	0.78	0.72	1.45	37.4	3.4	61.5	1171.3	0.35	408.7	0.00
DCB 80 mg/kg	7	5.67	2.41	0.739	55.00	18.39	6.31	16.80**	3.50	154.0	22.9	181.6	4293.0	2.74	1322.4	0.10
		0.18	0.07	0.012	1.40	0.86	0.74	0.96	1.34	50.6	4.8	71.0	1980.4	0.32	641.4	0.00

Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	PL mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Control	7	112.7	64.3	16.3	129.0	18.37	0.56	142.86	4.507	107.4	9.70	8.39
		18.7	9.0	4.2	16.6	1.64	0.05	1.46	0.263	2.0	0.28	0.73
DCB 1.25 mg/kg	7	110.3	68.1	25.6	139.3	16.94	0.53	143.07	4.397	107.4	9.54	8.30
		19.7	12.0	20.5	22.1	0.87	0.08	1.27	0.210	2.0	0.25	0.74
DCB 5 mg/kg	6	126.7	73.3	27.7	150.8	15.82*	0.53	142.83	4.565	106.8	9.60	8.50
		19.4	8.1	17.3	13.2	2.36	0.10	0.93	0.498	2.5	0.21	0.52
DCB 20 mg/kg	7	103.1	67.3	31.7*	140.1	15.31**	0.53	142.79	4.303	106.6	9.64	8.03
		11.9	11.0	16.2	22.4	2.05	0.10	1.22	0.309	2.6	0.25	0.42
DCB 80 mg/kg	7	125.6	87.1**	65.1**	179.4**	15.47*	0.41**	142.86	4.593	105.1	10.13**	7.06**
		15.6	9.0	37.2	17.1	1.21	0.07	1.28	0.239	1.3	0.23	0.82

a: Values are means and S.D. thereunder. *: Differs from control, p<0.05. **: Differs from control, p<0.01.

Table 20. Biochemical findings in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

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	CPK IU/L	T-Bil mg/dl
					Alb	Globulin										
						α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.79 ^a	2.31	0.660	49.94	21.37	7.37	16.63	4.69	126.7	24.3	318.0	3027.3	1.43	818.7	0.10
		0.16	0.07	0.034	1.39	1.68	0.20	1.00	0.72	19.2	3.5	53.4	670.3	0.29	167.6	0.00
DCB 80 mg/kg	7	5.70	2.24	0.641	49.87	21.90	6.66**	16.63	4.94	132.3	30.0	309.0	3080.6	2.26**	826.3	0.10
		0.15	0.10	0.031	1.20	1.60	0.30	0.78	0.76	28.2	8.2	56.5	1066.0	0.46	274.6	0.00

Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	PL mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Control	7	146.6	58.1	54.3	107.6	15.84	0.53	143.64	4.723	106.6	9.66	8.14
		17.1	13.6	22.5	20.8	1.25	0.05	1.03	0.193	0.8	0.29	0.32
DCB 80 mg/kg	7	128.1	67.0	66.9	116.9	14.30	0.46*	144.21	4.811	106.7	9.49	8.04
		21.5	12.9	38.6	24.8	1.81	0.05	0.91	0.200	1.1	0.35	0.31

a: Values are means and S.D. thereunder. *: Differs from control, p<0.05. **: Differs from control, p<0.01.

Table 21. Biochemical findings in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

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	CPK IU/L	T-Bil mg/dl	
					Alb	Globulin										
						α_1	α_2	β								γ
Control	7	6.17 ^a	2.57	0.711	52.70	20.74	6.34	15.30	4.91	102.4	27.7	173.9	1789.6	2.36	478.9	0.10
		0.27	0.08	0.059	2.04	1.99	0.57	0.77	0.95	22.5	5.7	22.9	810.2	0.49	173.7	0.00
DCB 80 mg/kg	7	6.11	2.60	0.737	52.99	19.73	6.01	16.03	5.24	140.0	29.0	173.1	3431.0	2.40	977.6	0.10
		0.28	0.14	0.055	2.96	1.49	0.52	1.64	1.16	53.4	11.0	24.5	2292.6	0.43	672.4	0.00

Group	No. of animals	Glu mg/dl	T-Cho mg/dl	TG mg/dl	PL mg/dl	BUN mg/dl	Crea mg/dl	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dl	P mg/dl
Control	7	120.0	70.3	18.0	137.7	18.31	0.57	143.21	4.193	109.1	9.74	6.50
		15.3	8.3	12.4	19.7	2.27	0.08	1.07	0.220	1.3	0.22	0.65
DCB 80 mg/kg	7	119.4	71.4	35.1	144.6	16.31	0.54	143.14	4.334	107.3*	9.76	6.81
		18.3	15.0	22.1	26.2	1.87	0.05	1.44	0.300	1.3	0.24	0.52

a: Values are means and S.D. thereunder. *: Differs from control, p<0.05.

Table 22. Absolute and relative organ weights in male rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Kidney				Thyroid				Thymus	
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Right		Left		mg	10 ⁻³ %
							g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %		
Control	7	313.9 ^a	2.081	0.666	10.90	3.470	1.190	0.377	1.163	0.371	9.46	3.041	(6)b	(6)	661.1	210.741
		24.1	0.079	0.038	1.36	0.339	0.125	0.019	0.088	0.017	1.33	0.617	1.32	0.326	111.1	30.967
DCB 1.25 mg/kg	7	311.3	2.067	0.669	11.13	3.574	1.217	0.389	1.166	0.374	9.33	2.994	8.40	2.714	641.7	208.451
		25.8	0.033	0.065	1.51	0.397	0.139	0.025	0.128	0.025	1.34	0.330	1.30	0.472	122.4	49.502
DCB 5 mg/kg	7	317.3	2.024	0.639	12.11	3.816	1.279	0.403	1.267	0.399	9.34	2.960	9.16	2.881	658.7	207.680
		18.9	0.109	0.036	1.08	0.206	0.111	0.026	0.110	0.025	1.30	0.487	1.15	0.266	120.6	35.478
DCB 20 mg/kg	7	318.1	2.061	0.650	11.07	3.477	1.303	0.410*	1.320*	0.416*	9.46	2.976	9.29	2.914	643.1	202.129
		19.7	0.100	0.030	1.32	0.312	0.113	0.022	0.110	0.016	1.99	0.605	1.22	0.293	60.5	14.746
DCB 80mg/kg	7	262.0**	2.044	0.786**	10.77	4.106**	1.337	0.511**	1.321*	0.507**	10.19	3.924*	9.44	3.634**	466.6**	178.419
		28.0	0.062	0.080	1.45	0.258	0.170	0.061	0.119	0.048	0.77	0.477	1.26	0.602	63.6	17.922

(continued)

Table 22. (continued)

Group	No. of animals	Heart		Lung		Liver		Spleen		Adrenal				Testis			
		g	%	g	%	g	%	g	%	Right		Left		Right		Left	
										mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%
Control	7	1.166	0.370	1.214	0.389	9.367	2.979	0.607	0.196	24.4	7.783	27.0	8.586	1.366	0.434	1.324	0.421
		0.145	0.024	0.070	0.017	1.279	0.229	0.063	0.021	3.9	1.129	4.4	1.163	0.119	0.026	0.102	0.023
DCB 1.25 mg/kg	7	1.094	0.353	1.194	0.386	9.546	3.057	0.580	0.184	21.9	7.019	24.9	7.953	1.433	0.459	1.397	0.450
		0.087	0.021	0.078	0.028	1.367	0.204	0.097	0.026	4.0	1.115	4.5	1.048	0.113	0.036	0.094	0.030
DCB 5 mg/kg	7	1.104	0.351	1.214	0.384	9.830	3.099	0.677	0.214	27.0	8.544	28.9	9.124	1.396	0.443	1.370	0.434
		0.074	0.025	0.096	0.017	0.949	0.237	0.109	0.030	4.1	1.405	4.8	1.568	0.128	0.051	0.135	0.052
DCB 20 mg/kg	7	1.219	0.384	1.186	0.373	10.004	3.144	0.543	0.173	26.9	8.469	28.6	9.007	1.367	0.433	1.311	0.414
		0.099	0.024	0.108	0.026	0.664	0.125	0.060	0.015	2.7	0.967	4.0	1.344	0.083	0.037	0.081	0.032
DCB 80mg/kg	7	1.006*	0.383	1.043**	0.400	9.451	3.619**	0.434**	0.170	26.9	10.234**	29.3	11.163**	1.346	0.516**	1.396	0.534**
		0.142	0.023	0.091	0.028	0.801	0.143	0.086	0.050	3.8	0.687	4.4	0.910	0.105	0.031	0.325	0.094

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

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

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

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

Table 23. Absolute and relative organ weights in female rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Kidney				Thyroid				Thymus	
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Right		Left		mg	10 ⁻³ %
							g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %		
Control	7	201.7 ^a	1.923	0.954	12.29	6.086	0.823	0.409	0.811	0.403	6.70	3.327	6.80	3.373	514.0	256.111
		9.9	0.052	0.056	1.46	0.583	0.064	0.030	0.071	0.026	1.06	0.554	1.08	0.523	103.6	56.773
DCB 1.25 mg/kg	7	205.0	1.950	0.954	12.19	5.943	0.836	0.409	0.810	0.396	7.26	3.561	6.64	3.249	478.4	232.224
		14.9	0.059	0.061	1.32	0.467	0.061	0.013	0.072	0.016	1.32	0.764	1.57	0.803	79.0	24.368
DCB 5 mg/kg	7	206.7	1.930	0.940	13.69	6.606	0.853	0.413	0.853	0.413	7.30	3.547	7.44	3.617	536.0	257.661
		14.7	0.029	0.071	2.23	0.840	0.088	0.035	0.083	0.028	1.22	0.656	0.68	0.433	148.2	57.462
DCB 20 mg/kg	7	198.6	1.970	0.997	12.53	6.311	0.877	0.443	0.851	0.431	7.99	4.044	7.64	3.816	457.3	229.243
		16.8	0.067	0.077	1.17	0.329	0.080	0.036	0.069	0.038	1.39	0.801	2.22	0.893	99.3	40.378
DCB 80 mg/kg	7	180.6*	1.947	1.086**	11.39	6.291	0.869	0.481**	0.841	0.464**	8.87*	4.947**	6.77	3.733	392.1	219.993
		15.1	0.072	0.067	1.35	0.306	0.090	0.027	0.108	0.032	1.75	1.119	1.26	0.558	48.2	43.747

(continued)

Table 23. (continued)

Group	No. of animals	Heart		Lung		Liver		Spleen		Adrenal				Ovary			
										Right		Left		Right		Left	
		g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	0.724	0.360	0.989	0.491	6.084	3.016	0.424	0.210	30.1	14.980	31.3	15.549	49.4	24.450	46.1	22.829
		0.055	0.033	0.061	0.025	0.414	0.155	0.067	0.037	2.3	1.457	2.4	1.471	8.6	3.696	8.0	3.562
DCB 1.25 mg/kg	7	0.764	0.374	0.984	0.480	6.281	3.061	0.470	0.229	32.9	16.010	35.0	17.087	48.6	23.781	47.6	23.137
		0.076	0.023	0.106	0.029	0.597	0.134	0.060	0.020	3.8	1.118	2.6	0.743	6.8	3.723	7.7	2.936
DCB 5 mg/kg	7	0.787	0.381	1.016	0.491	6.561	3.184	0.431	0.209	33.4	16.209	35.3	17.090	47.7	23.004	44.9	21.816
		0.043	0.024	0.083	0.033	0.309	0.185	0.070	0.030	3.5	1.736	3.2	1.298	8.4	2.825	6.8	3.869
DCB 20 mg/kg	7	0.776	0.390	0.924	0.467	6.079	3.056	0.400	0.201	31.7	15.969	34.4	17.274	44.3	22.230	49.4	24.740
		0.074	0.015	0.071	0.021	0.699	0.136	0.037	0.011	5.2	2.133	6.0	1.952	7.2	2.404	10.1	3.344
DCB 80 mg/kg	7	0.701	0.387	0.867*	0.479	6.491	3.596**	0.321**	0.177	29.7	16.430	30.9	17.096	42.7	23.601	41.4	22.917
		0.075	0.014	0.100	0.017	0.632	0.138	0.033	0.014	4.5	1.787	4.7	2.177	5.9	1.945	6.7	2.764

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

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

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

Table 24. Absolute and relative organ weights in male rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Kidney				Thyroid				Thymus	
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Right		Left		mg	10 ⁻³ %
							g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %		
Control	7	390.4 ^a	2.091	0.541	12.89	3.289	1.336	0.344	1.293	0.334	9.56	2.456	9.11	2.327	548.7	141.214
		41.7	0.075	0.052	2.14	0.282	0.111	0.022	0.120	0.017	1.55	0.342	1.35	0.142	65.6	16.388
DCB 80mg/kg	7	357.7	2.086	0.584	13.00	3.639*	1.380	0.386*	1.324	0.369*	9.36	2.613	8.47	2.359	572.7	159.370
		19.5	0.051	0.035	0.70	0.193	0.129	0.031	0.118	0.025	1.25	0.298	1.32	0.251	145.9	34.114

Group	No. of animals	Heart		Lung		Liver		Spleen		Adrenal				Testis			
		g	%	g	%	g	%	g	%	Right		Left		Right		Left	
										mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%
Control	7	1.260	0.323	1.294	0.334	11.434	2.930	0.716	0.183	27.1	6.923	29.1	7.419	1.487	0.384	1.436	0.373
		0.154	0.020	0.068	0.026	1.327	0.112	0.049	0.014	4.7	0.606	5.9	0.874	0.091	0.050	0.095	0.045
DCB 80mg/kg	7	1.179	0.330	1.276	0.359	10.763	3.000	0.576**	0.160*	25.4	7.131	28.9	8.100	1.469	0.413	1.464	0.409
		0.077	0.029	0.080	0.019	1.324	0.210	0.081	0.020	1.9	0.694	2.9	1.037	0.074	0.036	0.080	0.031

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

*: Differs from control, p<0.05.

**: Differs from control, p<0.01.

Table 25. Absolute and relative organ weights in female rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

Group	No. of animals	Body weight g	Brain		Pituitary gland		Kidney				Thyroid				Thymus	
			g	%	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Right		Left		mg	10 ⁻³ %
							g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %		
Control	7	226.9 ^a	1.936	0.853	13.10	5.770	0.843	0.370	0.833	0.367	7.21	3.183	6.23	2.746	385.1	169.129
		12.7	0.056	0.039	1.76	0.643	0.057	0.031	0.063	0.033	1.20	0.521	1.02	0.425	60.5	18.244
DCB 80 mg/kg	7	221.4	1.989	0.900	14.36	6.516	0.856	0.389	0.841	0.380	7.57	3.417	7.74*	3.493**	426.1	192.156
		14.4	0.064	0.065	1.03	0.733	0.047	0.020	0.052	0.026	0.82	0.268	0.89	0.282	90.9	38.731

Group	No. of animals	Heart		Lung		Liver		Spleen		Adrenal				Ovary			
		g	%	g	%	g	%	g	%	Right		Left		Right		Left	
										mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	0.816	0.360	0.969	0.429	6.280	2.766	0.449	0.199	30.4	13.437	32.1	14.207	43.3	19.029	42.9	18.823
		0.059	0.027	0.034	0.029	0.519	0.123	0.043	0.018	3.6	1.715	5.1	2.443	7.9	3.022	8.7	3.081
DCB 80 mg/kg	7	0.837	0.377	0.996	0.451	6.484	2.933*	0.431	0.194	32.9	14.887	33.9	15.340	38.9	17.560	38.3	17.373
		0.096	0.036	0.053	0.029	0.302	0.134	0.081	0.029	5.3	2.546	3.8	1.967	5.0	2.143	6.7	3.420

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

*: Differs from control, p<0.05.

** : Differs from control, p<0.01.

Table 26. Gross findings in rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

Item	Male					Female				
	Control	DCB (mg/kg)				Control	DCB (mg/kg)			
		1.25	5	20	80		1.25	5	20	80
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings										
	^a									
Liver : Yellow mass	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Kidneys : Pale discoloration	0	0	1	6	6	0	0	0	0	0
Thyroid(left) : Aplasia	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Submandibular Lymph nodes : Swelling	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Skin of cervical region : Loss of hair	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 27. Gross findings in rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

Item	Male		Female	
	Control	DCB 80 mg/kg	Control	DCB 80 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7
Organ : Findings				

a: There were no abnormal findings in all the organs and tissues.

Table 28. Histopathological findings in rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

Item		Male					Female				
		Control	DCB (mg/kg)				Control	DCB (mg/kg)			
			1.25	5	20	80		1.25	5	20	80
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings	^a (Grade)										
Liver : Centrilobular hypertrophy of hepatocytes	(+)	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
Encapsuled necrosis of hepatocytes	(+)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Kidney (right/left) : Hyaline droplets deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	(+)	1	0	5	4	0	0	0	0	0	0
	(++)	0	0	0	3	5	0	0	0	0	0
	(+++)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Eosinophilic body deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	(+)	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0
Dilation of tubules, mainly distal tubules	(+)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Atrophy of tubular epithelium, mainly distal tubules	(+)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Focal regeneration of tubular epithelium	(+)	1	3	1	0	1	0	0	0	0	0
Spleen : Atrophy of lymph follicles	(+)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Lung : Granuloma	(+)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Calcium deposition in blood vessel wall	(+)	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1
Osteoid formation	(+)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Eyeball (left) : Atrophy of retina	(+)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Fibrosis of cornea	(+)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Thyroids : Irregularity in shape of follicles	(+)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
Decrease in colloid	(+)	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0
Submandibular lymph nodes : Increase in plasma cells in medullary cord	(+)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Pancreas : Focal atrophy of acinar cells	(+)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

(continued)

Table 28. (continued)

Item	(Grade)	Male					Female				
		Control	DCB (mg/kg)				Control	DCB (mg/kg)			
			1.25	5	20	80		1.25	5	20	80
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings											
Sternum : Increase in granulocytic series cells	(+)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Femur : Increase in granulocytic series cells	(+)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Skin of cervical region : Atrophy of cutaneous muscle	(+)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Abscess in dermis	(+)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Thickening of epidermis	(+)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Infiltration of cells, mainly lymphocytes	(+)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Infiltration of cells, mainly lymphocytes and neutrophils	(+)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Ulcer	(+)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	(++)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Scab	(+)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Subcutaneous edema	(+)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Granulation in dermis	(+)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
							d				
Testis (left) : Dilatation of tubules	(+)	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
Prostate : Interstitial infiltration of cells, mainly lymphocytes	(+)	1	2	1	0	0	-	-	-	-	-

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

b: + = slight change, ++ = moderate change and +++ = severe change.

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.

Table 29. Histopathological findings in rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

Item		Male		Female	
		Control	DCB 80 mg/kg	Control	DCB 80 mg/kg
No. of animals examined		7	7	7	7
Organ : Findings	^a (Grade) ^b				
Liver : Granuloma	(+)	^c 0	0	1	0
Kidney (right/left) : Hyaline droplets deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	(+)	1	4	0	0
Eosinophilic body deposition in tubular epithelium, mainly proximal tubules	(+)	1	2	0	0
Focal regeneration of tubular epithelium	(+)	1	5	0	0
Lung : Calcium deposition in blood vessel wall	(+)	0	1	0	0
Osteoid formation	(+)	0	0	1	0
Prostate : Interstitial infiltration of cells, mainly lymphocytes	(+)	1	0	^d -	-

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

b: + = slight change.

c: Values are no. of animals with findings.

d: - = blank value.

Table 30. Electron-microscopic findings in rats killed at the end of the administration period of the 28-day repeated dose oral toxicity study of DCB

Item	Male		Female	
	Control	DCB 80 mg/kg	Control	DCB 80 mg/kg
No. of animals examined	2	2	2	2
Organ : Findings ^a				
Liver : Centrilobular zone ; Increase in smooth endoplasmic reticulum	0 ^b	2	0	0

a: There were no abnormal findings in the periportal zone of liver.

b: Values are no. of animals with findings.

Table 31. Electron-microscopic findings in rats killed at the end of the 14-day recovery period after the 28-day oral administration of DCB

Item	Male		Female	
	Control	DCB 80 mg/kg	Control	DCB 80 mg/kg
No. of animals examined	2	2	2	2
Organ : Findings ^a				

a: There were no abnormal findings in the centrilobular zone and periportal zone of liver.