

1.4-ジエチルベンゼンのラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

試験番号：2075（115-015）

財 団 法 人  
食 品 農 医 薬 品 安 全 性 評 価 セ ン タ ー

目 次

1. 要 約	1 頁
2. 試 験 題 目	2
3. 試 験 目 的	2
9. 被 験 物 質	4
10. 試 験 材 料 お よ び 方 法	6
11. 試 験 結 果	15
12. 考 察 お よ び 結 論	19
13. 参 考 文 献	21

Figures, Tables and Reference data

Figure 1	Body weight change of male rats treated with 1,4-diethylbenzene
Figure 2	Body weight change of female rats treated with 1,4-diethylbenzene
Figure 3	Food consumption of male rats treated with 1,4-diethylbenzene
Figure 4	Food consumption of female rats treated with 1,4-diethylbenzene
Table 1	Mortality of rats treated with 1,4-diethylbenzene
Table 2-1	Body weight change of male rats treated with 1,4-diethylbenzene
Table 2-2	Body weight change of female rats treated with 1,4-diethylbenzene
Table 3-1	Food consumption of male rats treated with 1,4-diethylbenzene
Table 3-2	Food consumption of female rats treated with 1,4-diethylbenzene
Table 4	Hematology of male rats treated with 1,4-diethylbenzene
Table 5	Blood chemistry of male rats treated with 1,4-diethylbenzene
Table 6-1	Absolute and relative organ weight of male rats treated with 1,4-diethylbenzene
Table 6-2	Absolute and relative organ weight of female rats treated with 1,4-diethylbenzene

- Table 7-1 Summary of gross findings in male rats treated with 1,4-diethylbenzene (successful pregnancy)
- Table 7-2 Summary of gross findings in female rats treated with 1,4-diethylbenzene (day 4 of lactation)
- Table 7-3 Summary of gross findings in male rats treated with 1,4-diethylbenzene (not copulation)
- Table 7-4 Summary of gross findings in male rats treated with 1,4-diethylbenzene (non-pregnancy)
- Table 7-5 Summary of gross findings in female rats treated with 1,4-diethylbenzene (non-pregnancy)
- Table 8-1 Summary of histological findings in male rats treated with 1,4-diethylbenzene (successful pregnancy)
- Table 8-2 Summary of histological findings in female rats treated with 1,4-diethylbenzene (day 4 of lactation)
- Table 8-3 Summary of histological findings in male rats treated with 1,4-diethylbenzene (not copulation)
- Table 8-4 Summary of histological findings in female rats treated with 1,4-diethylbenzene (not copulation)
- Table 8-5 Summary of histological findings in male rats treated with 1,4-diethylbenzene (non-pregnancy)
- Table 8-6 Summary of histological findings in female rats treated with 1,4-diethylbenzene (non-pregnancy)
- Table 8-7 Summary of histological findings in female rats treated with 1,4-diethylbenzene (all pups died)
- Table 9 Copulation and fertility results in rats treated with 1,4-diethylbenzene
- Table 10 Findings of delivery in dams(F0) treated with 1,4-diethylbenzene
- Table 11 External observations on live pups(F1) from rats treated with 1,4-diethylbenzene
- Table 12 Body weight change of pups(F1) from rats treated with 1,4-diethylbenzene
- Table 13-1 Summary of gross findings of pups(F1) from rats treated with 1,4-diethylbenzene (sacrificed,male)
- Table 13-1 Summary of gross findings of pups(F1) from rats treated with 1,4-diethylbenzene (sacrificed,female)

## 1. 要 約 :

既存化学物質の毒性学的性質を評価するため、1,4-ジエチルベンゼンの0(溶媒対照群)、30、150 および 750 mg/kg/dayをラットの交配前14日から交配期間、妊娠期間および哺育3日まで連続経口投与し、反復投与毒性に加えて生殖・発生に及ぼす影響を検討した。

### 1) 反復投与毒性

一般状態には被験物質投与の影響は認められず、死亡例も観察されなかった。

雌雄の 750 mg/kg群で体重増加抑制が認められ、雄の 750 mg/kg群で摂餌量が投与7日まで減少し、投与28日以降増加した。

雄の血液学的検査では、被験物質投与の影響と考えられる変化はなかった。血液化学的検査では、150 および 750 mg/kg群で尿素窒素および GPT活性の増加、750 mg/kg群で総蛋白、アルブミン、クレアチニンおよび総ビリルビンの増加ならびに血糖の減少が認められ、腎臓および肝臓への影響が示唆された。

器官重量は雌雄の 750 mg/kg群で肝臓重量が増加し、さらに雄の 150 mg/kg以上の投与群で腎臓重量が増加した。

剖検所見では、肝臓の重量増加に関連して雄の 750 mg/kg群で肝臓の褐色化あるいは肥大が認められ、組織学的には肝細胞小葉中心性腫大が認められた。

### 2) 生殖発生毒性

交尾能、受胎能および性周期観察では、被験物質投与の影響は認められなかった。

分娩時観察では、妊娠動物の全例が正常に分娩し哺育期間を通じ被験物質投与の影響は認められなかった。また、新生児の外表検査でも被験物質投与によると考えられる異常はなく、体重も哺育4日まで順調に増加した。死産児、哺育4日までの死亡児および哺育4日の剖検では被験物質投与によると考えられる異常所見は観察されなかった。

以上の結果から、1,4-ジエチルベンゼンの反復投与毒性は、雄では150 mg/kg/day 以上、雌では750 mg/kg/day の投与で認められ、最大無影響量を雄で 30 mg/kg/day、雌で 150 mg/kg/day と判断した。また、雌雄の生殖に及ぼす影響および児動物の発生・発育に及ぼす影響は750 mg/kg/day 投与によっても認められず、最大無影響量とともに 750 mg/kg/day と判断した。

2. 試験題目： 1,4-ジエチルベンゼンのラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

3. 試験目的： 既存化学物質の毒性学的性質を評価する為のOECDガイドライン「反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験、Extended Steering Group Document No. 3」（1990年3月22日）に従って、ラットを用いて一般毒性学的影響に加えて生殖・発生に及ぼす影響を検討した。  
なお、試験の実施は環企研第 233号、衛生第38号、63基局第 823号（昭和63年11月18日）の「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ついて」の基準を満たすものとした。

9. 被 験 物 質 :

- 1) 被験物質名 1,4-ジエチルベンゼン
- 2) CAS No. 105-05-5
- 3) ロット番号
- 4) 純 度 97.2%
- 5) 提 供 先
- 6) 製造年月日 平成 4 年 8 月 2 日
- 7) 使用期限 6 カ月間
- 8) 保管条件 冷暗所に保管
- 9) 一 般 名 パラ-ジエチルベンゼン (P-DEB)
- 10) 化 学 名 1,4-ジエチルベンゼン
- 11) 化学構造
- CC1=CC=C(C)C=C1
- 12) 分 子 式  $C_{10}H_{14}$
- 13) 分 子 量 134.22
- 14) 物質の状態 液体
- 15) 色 無色透明
- 16) 臭 特有 (芳香性) の臭気

- 17) 融点／沸点                     $-42.9^{\circ}\text{C} / 183.8^{\circ}\text{C}$
- 18) 比                    重                     $0.863 (20^{\circ}\text{C})$
- 19) 蒸   気   圧                     $\text{Log } P = 7.00054 - 1589.273 / (t + 202.019)$   
P; mmHg , t;  $^{\circ}\text{C}$
- 20) 取り扱い上の注意                    取り扱い中は必要に応じて適切な保護メガネ、保護手袋、保護マスクを着用し、取り扱い後は手洗いおよびうがいを充分行う。
- 21) 被験物質保管および                    投与終了後、約 2g を安評センターに保管し、残りは廃棄した。  
残余被験物質の処理

なお、実測した結果は Reference data 2 に示した。

## 10. 試験材料および方法 :

### 1) 供試動物

供試したSD系ラット (Slc:SD, SPF) は、日本エスエルシー株式会社 (静岡県浜松市) から生後7週齢の雌雄各70匹を平成4年10月19日に購入した。

動物を8日間検疫・馴化飼育した後、雌雄各48匹を8週齢で群分けして試験に用いた。

群分け終了時の体重は、雄で258~285 g、雌で163~192 gであった。

### 2) 種属選択理由

OECDガイドラインにおいてラットの使用が指示されている。系統は、性周期、繁殖性および遺伝的安定性を考慮して選んだ。

### 3) 飼 育

動物は、温度22~26℃、湿度45~65%、換気回数15回/時間、照度150~300 lux、照明時間12時間 (午前7時点灯、午後7時消灯) に設定されたバリアシステムの飼育室

(W 5.7 × D 10.0 × H 2.5 m、142.5m<sup>3</sup>) で飼育した。

株式会社 東京技研サービス (東京都府中市) の自動水洗式飼育機 (W 691.0 × D 79.0 × H 195.0 cm) を使用し、アルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ (W 15.8 × D 23.8 × H 16.0 cm、飼育ケージ・スペース 6.017 cm<sup>3</sup>) に動物を1匹ずつ収容し飼育した。但し、交配期間中は、雄をアルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ (W 36.8 × D 25.0 × H 16.0 cm、飼育ケージ・スペース 14.720 cm<sup>3</sup>) に収容し飼育した。妊娠18日以降の母動物は哺育4日までアルミ製前面・床ステンレス網目飼育ケージ (W 36.8 × D 25.0 × H 16.0 cm) に哺育トレーおよび巣作り材料 (アルファードライ) を入れて飼育した。飼育ケージは隔週1回、給餌器は週1回交換した。

飼料は、オリエンタル酵母工業株式会社 (東京都中央区) 製造のNMF固型飼料 (放射線滅菌飼料) を使用し、飼育期間中自由に摂取させた。本試験に使用した飼料中の汚染物質の分析は、オリエンタル酵母工業株式会社が財団法人 日本食品分析センター (東京都渋谷区) に依頼し実施した。その分析成績書は、Reference data 3 に示した。

飲水は、水道水を自由に摂取させた。水道水の分析は1年に4回、財団法人 静岡県生活科学検査センター (静岡県浜松市) で実施しその水質検査成績書は、Reference data 4 に示した。供給した飼料、水および巣作り材料には試験に支障を来す可能性の考えられる夾雑物の混在はなかった。

なお、動物の飼育期間中、データの信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因の変化はなかった。

4) 群分け

動物はあらかじめ体重によって層別化し、無作為抽出法により各試験群を構成するように平成4年10月27日に群分けした。

動物の識別は個体別に耳パンチをするとともにケージごとに動物標識番号 (Animal ID-No.) をつけた。

5) 試験群の構成

1 対照群および 3 被験物質投与群の計 4 群とした。

性	試験群	用 量 (mg/kg)	動物数	動 物 番 号
雄	1	0 (対照群) *	12	1001 ~ 1012
	2	30	12	1101 ~ 1112
	3	150	12	1201 ~ 1212
	4	750	12	1301 ~ 1312
雌	1	0 (対照群) *	12	2001 ~ 2012
	2	30	12	2101 ~ 2112
	3	150	12	2201 ~ 2212
	4	750	12	2301 ~ 2312

\* コーンオイルのみを投与した。

6) 用量設定理由

本試験に先立って用量設定のための2週間投与試験 (用量: 0、500、750 および 1,000 mg/kg) を実施した (Reference data 7)。

その結果、雌雄の 750 mg/kg以上の投与群で肝臓の肥大が認められた。器官重量では、雌雄の 500 mg/kg以上の投与群で肝臓重量の高値または高値傾向が認められ、雄の 750 mg/kg 以上の投与群で腎臓重量の高値または高値傾向が認められた。

以上の結果から、本試験の最高用量を 750 mg/kgに設定し、以下公比5にて除し、中用量を 150 mg/kg、低用量を 30 mg/kg に設定した。

7) 被験物質の調製および濃度分析

必要量の被験物質をコーンオイル（ナカライテスク株式会社、京都府京都市）に溶解し、6、30および150 mg/mlの指定濃度に調製した。調製後は、使用時まで冷蔵庫に保存した。調製液中の被験物質はReference data 5に示した如く、2 (w/v) %溶液の場合、冷暗条件下で少なくとも7日間安定であることが確認されていることから、調製は1週間に1回以上の頻度で実施し、調製後7日以内に使用した。

投与液の濃度分析は、調製開始時に調製した各群のバッチから無作為にサンプルを抽出し実施した。その結果、Reference data 6に示した如く、90.0～94.0%の範囲で適切に調製されており問題はなかった。

8) 投与方法および投与期間

投与経路は、OECDガイドライン「反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験」で指示されている投与経路に準じて強制経口投与を選択した。

投与容量は、体重100 g当り0.5 mlとし、個体別に測定した最新体重に基づいて算出した。胃ゾンデを用いて毎日1回（7日/週）強制経口投与した。対照群にはコーンオイルのみを同様に投与した。

雄の投与期間は、交配前14日間と交配期間14日間および交配期間終了後16日間の連続44日間とした。雌の投与期間は、交配前14日間と交配期間中（交尾成立まで最長14日間）ならびに交尾成立雌の妊娠期間を通じて分娩後の哺育3日まで（40～51日間）とした。なお、交尾の成立しなかった雌は交配期間終了後の解剖前日まで44日間、妊娠不成立の雌は妊娠25日の解剖前日までの40日間とした。

9) 観察および検査項目

a. 一般状態の観察

雌雄とも、全例について試験期間中毎日観察した。

b. 体重測定

雄では、投与0（投与開始日）、7、14、21、28、35、42 および44日（剖検日）に測定した。雌では、投与0（投与開始日）、7、14 および21日に測定し、交尾の成立しなかった雌はそれ以後の投与28、35、42および44日に測定した。また、交尾成立後の雌は、妊娠0、7、14および21日に、分娩した雌は哺育0および4日に測定した。

c. 摂餌量の測定

雄では、投与 0（投与開始日）、7、14、28、35、42および43日（剖検前日）に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの間の摂餌量を求め平均1日摂餌量を算出した。雌では、投与 0（投与開始日）、7 および14日に、交尾の成立しなかった雌はそれ以降の投与 28、35および42日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め平均1日摂餌量を算出した。また、交尾成立の雌は妊娠 0、7、14および21日に、分娩した雌は哺育 0 および 4 日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの間の摂餌量を求め平均1日摂餌量を算出した。なお、交配期間中の摂餌量は測定しなかった。

d. 交 配

交配前7日間（交配開始日を含めて8日間）の性周期観察を行った雌を同群内の雄のケージに入れ1対1で最長2週間毎晩同居させた。翌朝、腔垢中の精子確認をもって交尾成立とし、その日を妊娠0日とした。

性周期観察は交尾成立日まで行い、発情期から次の発情期までの間の日数を性周期日数として平均性周期を算出した。

交配結果から、各群について交尾率  $[(\text{交尾成立動物数} / \text{同居動物数}) \times 100]$  を算出した。

e. 自然分娩時および新生児の観察

自然分娩時に分娩状態の観察を行い、分娩が完了した日を哺育0日として哺育日を起算した。また、妊娠期間（哺育0日の年月日から妊娠0日の年月日を減じた日数）、受胎率  $[(\text{受胎動物数} / \text{交尾成立動物数}) \times 100]$ 、出産率  $[(\text{生児出産雌数} / \text{妊娠雌数}) \times 100]$ 、着床率  $[(\text{着床痕数} / \text{妊娠黄体数}) \times 100]$ 、分娩率  $[(\text{出産児数} / \text{着床痕数}) \times 100]$ 、出生率  $[(\text{出產生児数} / \text{出産児数}) \times 100]$  を算出した。

新生児は出産後、出産児数（生存児+死亡児）を調べ、性別を判定するとともに外形異常の有無を調べた。また、哺育0および4日に雌雄別の同腹児重量を測定し、雌雄別1匹当りの平均重量を算出した。

哺育4日目に新生児全例を屠殺し、主要器官の肉眼観察を行った。哺育期間中の死亡児も同様に主要器官の肉眼観察を行った。また、新生児の4日生存率  $[(\text{哺育4日生児数} / \text{出產生児数}) \times 100]$  を算出した。

f. 臨床検査

各群の雄全例について剖検時に実施した。

動物を約16時間絶食させた後、エーテルで麻酔後開腹し、腹部大動脈から採血した。

・血液学的検査：

検査には初血を用いた。総合血液学検査装置 THMS H 6000 (テクニコン社、米国) を用いて下記の項目を測定した (EDTA - 3K添加血液)。

ヘマトクリット値	(HCT)	全赤血球の容積より補正
ヘモグロビン量	(HGB)	シアンメトヘモグロビン法
赤血球数	(RBC)	暗視野板法
平均赤血球容積	(MCV)	RBC, HCTより算出
平均赤血球血色素量	(MCH)	HGB, RBCより算出
平均赤血球血色素濃度	(MCHC)	HGB, HCTより算出
血小板数	(PLT)	暗視野板法
白血球数	(WBC)	暗視野板法
白血球百分率		フローサイトケミストリー法

白血球百分率は上述の機器で測定したが、別途血液塗抹標本を作製し、メイ・グリュンワルド・ギムザ染色して保管した。

網状赤血球 (RC) 比率の算定については網赤血球染色用ガラス毛細管毛キャピロット (テルモ株式会社、東京都渋谷区) で染色後、血液塗抹標本を作製した。各群とも貧血傾向が認められなかったため、鏡検は行わなかった。

・血液化学的検査：

検査にはクリーンミール (株式会社ヤトロン、東京都千代田区) に血液を採取し、30分間放置後 3,000 r. p. m. 7分間遠心分離して得た血清を用いた。多項目生化学自動分析装置 Centrifichem ENCORE II (ベーカー社、米国) および EKTACHEM 700N (コダック社、米国) を用いて下記の項目を測定した。

総蛋白	(T. protein)	ビューレット法
アルブミン	(Albumin)	B. C. G. 法
A/G	(A/G)	計算値
血糖	(Glucose)	グルコースオキシダーゼ法
尿素窒素	(BUN)	ウレアーゼ改良法
クレアチニン*	(Creatinine)	Jaffe' 法
総ビリルビン	(T-Bilirubin)	ジアゾ色素法
グルタミン酸オキザロ酢酸 トランスアミナーゼ*	(GOT)	Karmen改良法
グルタミン酸ピルビン酸 トランスアミナーゼ*	(GPT)	Karmen改良法

γ-グルタミルトランス		
ペプチダーゼ*	(Gamma-GTP)	Szasz 改法
カリウム	(Potassium)	電極法
塩素	(Chloride)	電極法
カルシウム	(Calcium)	アルセナゾⅢ色素法
無機リン	(l. phosphate)	モリブデン酸アンモニウム法

\* 印の項目は、ENCOREⅡで、他は EKTACHEM で測定した。

#### g. 剖検および器官重量

下記に該当する動物について病理解剖を実施し、器官重量を測定した。

解剖では動物の外観、口腔、鼻孔および頭蓋腔、骨格、脳および脊髄の外観と切断面、胸腔、腹腔および骨盤腔とその内臓、頸部の組織および器官を検査し、すべての肉眼的異常について、部位、大きさ、硬さなどを記録した。

雄動物：

44日間投与後、約16時間の絶食させた後エーテル麻酔後安楽死させ、主要器官の肉眼的観察を行った後、胸腺、肝臓、腎臓、精巣および精巣上体重量を測定し器官重量・体重比（相対重量）を算出した。また、全動物の胸腺、肝臓、腎臓、脳、心臓、脾臓、副腎、精囊、前立腺、下垂体および異常病変部組織（肺）を10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、精巣および精巣上体はブアン氏液で固定した。

自然分娩した雌：

哺育4日にエーテル麻酔後放血安楽死させ、主要器官の肉眼的観察を行った後、胸腺、肝臓、腎臓および卵巣重量を測定し器官重量・体重比（相対重量）を算出した。また、全動物の胸腺、肝臓、腎臓、卵巣、脳、心臓、脾臓、副腎、下垂体および異常病変部組織（腹腔内の塊）を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。なお、剖検時に黄体数および着床痕数を調べた。

交尾の成立しなかった雌：

44日間投与後、エーテル麻酔後放血安楽死させ、主要器官の肉眼的観察を行った後、皮膚、乳腺、リンパ節、唾液腺、胸骨、大腿骨（骨髄を含む）、胸腺、気管、肺および気管支、心臓、甲状腺および上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、卵巣、子宮、腔、眼球、ハーダー腺、脳、下垂体および脊髄を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

自然分娩の認められなかった雌：

妊娠25日に、エーテル麻酔後放血安楽死させ、主要器官の肉眼的観察を行った後、皮膚、乳腺、リンパ節、唾液腺、胸骨、大腿骨（骨髄を含む）、胸腺、気管、肺および気管支、心臓、甲状腺および上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、脳、下垂体および脊髄を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。着床痕が認められない動物は妊娠不成立と判定した。

全児死亡の認められた雌：

生存児すべての死亡または喰殺が確認された日にエーテル麻酔下で放血後安楽死させ、主要器官の肉眼的観察を行った後、皮膚、乳腺、リンパ節、唾液腺、胸骨、大腿骨（骨髄を含む）、胸腺、気管、肺および気管支、心臓、甲状腺および上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、脳、下垂体および脊髄を10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。剖検時に黄体数および着床痕数を調べた。

#### h. 病理組織学検査

下記に該当する動物について組織学検査を実施した。

株式会社 組織科学研究所（東京都青梅市）でパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。鏡検は安評センターで実施し、病変の種類および程度について記録した。

妊娠を成立させた雄：

対照群と高用量群全例の脳、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣および異常病変部組織（肺；1例）。なお、150 mg/kg 以上の投与群で腎臓重量が、750 mg/kg 群で肝臓重量がそれぞれ増加したため、30および150 mg/kg群の全例の肝臓および腎臓についても組織学検査を実施した。

自然分娩した雌：

対照群と高用量群全例の脳、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、卵巣および異常病変部組織（腹腔内の塊；1例）。なお、750 mg/kg 群で肝臓重量が増加し、雄で腎臓重量の増加が認められたため、30および150 mg/kg群の全例の肝臓および腎臓についても組織学検査を実施した。

交尾の成立しなかった雌雄：

全例の脳、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膣、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精囊、前立腺および下垂体。

妊娠を成立させなかった雄および妊娠不成立の雌：

全例の脳、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、腔、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精囊、前立腺および下垂体。

全児死亡の認められた雌：

皮膚、乳腺、リンパ節、唾液腺、胸骨、大腿骨（骨髄を含む）、胸腺、気管、肺および気管支、心臓、甲状腺および上皮小体、舌、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、卵巣、子宮、腔、眼球、ハーダー腺、脳、下垂体および脊髄。

10) データの記録および統計解析

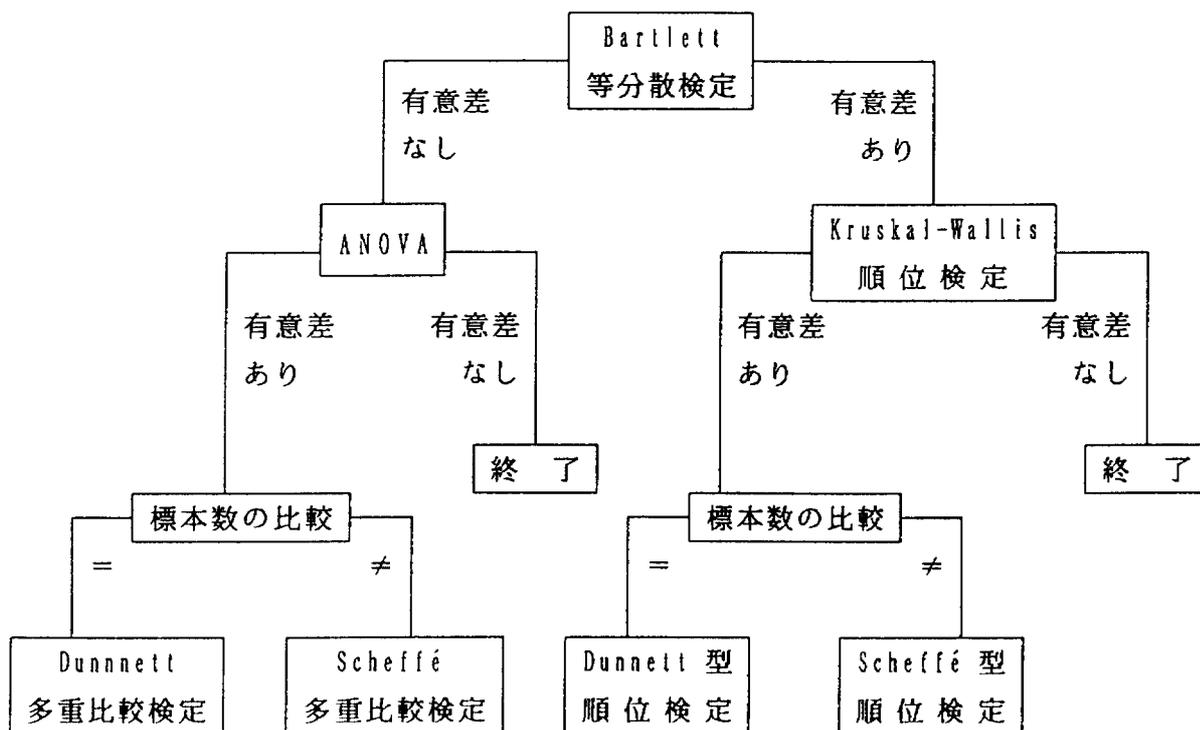
本試験の諸データは、コンピュータ・システムを用いて記録し、試験成績については下記の方法により統計解析を行った。

なお、哺育期間中の新生児に関する成績は1母体当りの平均を1標本とした。有意水準は\* :  $P < 0.05$  および\*\* :  $P < 0.01$  の2段階とした。

体重、摂餌量、黄体数、着床痕数、出産児数、性比、平均性周期、妊娠期間、着床率、分娩率、出生率、外形異常発現率、新生児の4日生存率、器官重量、器官重量・体重比（相対重量）、血液学的および血液化学的検査値については多重比較検定<sup>3)</sup>を用いた。

最初に Bartlett の等分散検定を実施した。等分散の場合は一元配置分散分析を行った。分散が有意で各群の標本数が同数の場合は Dunnett の多重比較検定、各群の標本数が異なる場合は Scheffé の多重比較検定で対照群と各投与群間の有意差を検定した。

Bartlett の等分散検定で不等分散の場合は Kruskal-Wallis の順位検定を実施した。有意で各群の標本数が同数の場合は Dunnett の順位検定、各群の標本数が異なる場合は Scheffé の順位検定で対照群と各投与群間の有意差を検定した。



出産率、交尾率および受胎率については  $X^2$  検定<sup>4, 5)</sup>を用いた。

病理学検査の異常所見頻度については Fisher の直接確率検定法<sup>5)</sup>を用いた。但し、病理組織学検査の肝細胞小葉中心性腫大については累積カイ自乗検定を実施した。

## 1.1. 試験結果:

### 1) 反復投与毒性

#### a. 死亡および一般状態 (Table 1, Appendix 1-1-1 ~ 1-2-12)

死亡例は、投与期間を通じ雌雄いずれの投与群にも観察されなかった。

一般状態の観察では、雌の 30 mg/kg 群で背部の外傷が投与3週目に1例、被毛の汚れおよび眼分泌物が哺育1日目の同一個体の1例に観察された。また、150 mg/kg 群で頭部の外傷が妊娠0から9日目に、痂皮形成が妊娠10から14日目に同一個体の一例に観察された。雄については、投与期間を通じいずれの投与群にも異常は観察されなかった。

#### b. 体重 (Figure 1 ~ 2, Table 2-1 ~ 2-2, Appendix 2-1-1 ~ 2-2-12)

雄では、750 mg/kg 群で対照群に比べて投与期間を通じ体重が減少傾向を示し、投与0から42日の体重増加量も減少傾向を示した。

雌では、30および750 mg/kg 群で対照群に比べて妊娠期間を通じ体重が減少傾向を示し、750 mg/kg 群の妊娠0から21日の体重増加量も減少傾向を示した。

#### c. 摂餌量 (Figure 3 ~ 4, Table 3-1 ~ 3-2, Appendix 3-1-1 ~ 3-2-12)

雄では、750 mg/kg 群で対照群に比べて投与7日目まで摂餌量が減少し、その後投与28から42日までは逆に増加した。同群の投与28日から43日の累計摂餌量も対照群に比べて増加した。

雌では、30 mg/kg 群で対照群に比べて妊娠14から21日で摂餌量が減少したが、150 および 750 mg/kg 群では対照群と比べて差はなかった。

#### d. 雄の血液学的検査 (Table 4, Appendix 4)

すべての被験物質投与群で、対照群に比べてヘモグロビン量、MCH および MCHC が僅かに減少したが、ほぼ対照群の変動の範囲内 (対照群の2標準偏差の範囲) であった。その他、30および150 mg/kg 群で好中球比率および好酸球比率の増加、リンパ球比率の減少が認められたが、用量に関連した変化ではなかった。なお、各投与群とも貧血傾向が認められなかったことから、網状赤血球比率の算定は行わなかった。

#### e. 雄の血液化学的検査 (Table 5, Appendix 5)

150 および 750 mg/kg 群で、対照群に比べて尿素窒素および GPT 活性の増加、 $\gamma$ -GTP 活性の減少が認められた。さらに、750 mg/kg 群で対照群に比べてクレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、A/G およびカリウムの増加、血糖値の減少が認められた。その他、30 mg/kg 群で対照群に比べて増加あるいは減少を示す項目もあったが、用量に関連した変化ではなかった。

f. 器官重量 (Table 6-1 ~ 6-2、Appendix 6-1-1 ~ 6-4-4)

雄では、150 および 750 mg/kg群で対照群に比べて腎臓の実重量または相対重量が増加し、さらに、750 mg/kg 群で、肝臓の実重量および相対重量がともに増加した。その他、750 mg/kg 群で対照群に比べて精巣上体の実重量が減少した。

雌では、750 mg/kg 群で対照群に比べて肝臓の実重量および相対重量がともに増加した。

g. 剖検所見 (Table 7-1 ~ 7-5、Appendix 7-1 ~ 7-2)

妊娠を成立させた雄：

被験物質投与による影響が示唆される所見として、肝臓の褐色化 (Photo. 1) が、750 mg/kg 群で10例中9例に観察された。また、発生数は少ないが同群の1例に肝臓の肥大が観察された。その他、自然発生性と考えられる病変として心臓の白色斑/区域が 30 mg/kg 群の1例に、胸腺の赤色斑/区域が30、150 および 750 mg/kg群のそれぞれ1例に、肺の有色斑/区域 (褐色) が 150 mg/kg群の1例に観察された。

哺育4日の母動物 (自然分娩動物)：

被験物質投与による影響が示唆される所見は観察されなかった。自然発生性と考えられる病変として、胸腺の赤色化が 750 mg/kg群の1例に、肺の有色斑/区域 (褐色) および腹腔内の塊 (脂肪壊死) が対照群の各1例に観察された。

交尾の成立しなかった雌雄：

750 mg/kg 群の雌雄各1例に認められた。生殖器系器官に異常は観察されなかったが、雄の肝臓で褐色化が観察された。

妊娠を成立させなかった雄および妊娠不成立の雌：

30 mg/kg 群で雌雄各2例、750 mg/kg 群で雌雄各1例に認められた。

750 mg/kg 群の雄1例に肝臓の褐色化および肥大が、30 mg/kg群の雌2例には妊娠不成立の原因に関連すると考えられる子宮の内腔拡大が観察された。その他、自然発生性と考えられる病変として胸腺の赤色化が 30 mg/kg 群の雌1例に観察された。

哺育期間中の全児死亡の認められた雌：

30 mg/kg群に1例認められた。剖検の結果、異常所見は観察されなかった。

h. 病理組織学検査 (Table 8-1 ~ 8-7、Appendix 8-1 ~ 8-7)

妊娠を成立させた雄：

被験物質投与の影響が示唆される所見として、肝細胞小葉中心性腫大 (Photo. 2.3) が 750 mg/kg 群の10例全例に認められた。その他の所見は、対照群との間に差異は認められず自然発生的な病変であった。すなわち、腎臓の好酸性小体および硝子滴変性の出現が全例に、脾臓の色素沈着、腎臓の尿細管好塩基性化、副腎の空胞化が多数例に、また、心臓の細胞浸潤、肝臓の脂肪化、小肉芽巣・リンパ球浸潤、腎臓の囊胞、石灰沈着、尿細管拡張、空胞化がそれぞれ軽度ながら少数例に認められた。その他の所見はいずれも単発性の発生であった。

哺育4日の母動物 (自然分娩動物)：

被験物質投与による影響が示唆される所見は観察されなかった。その他の所見は対照群との間に差異は認められず自然発生的な病変であった。すなわち、脾臓の色素沈着、腎臓の尿細管拡張が多数例に、また、心臓の細胞浸潤、脾臓の造血亢進、肝臓の小肉芽巣・髓外造血、腎臓の石灰沈着・尿細管好塩基性化・芽細胞様細胞の増生がそれぞれ軽度ながら少数例に認められた。その他の所見はいずれも単発性の発生であった。

30および150 mg/kg群で実施した肝臓および腎臓の組織学所見では、被験物質の影響が示唆される異常は認められなかった。

交尾の成立しなかった雌雄：

雌雄各1例の内、雄の750 mg/kg群の1例に前述した肝細胞小葉中心性腫大が認められた。また、雌の750 mg/kg群の1例では、子宮水腫が認められた。その他、脾臓の色素沈着や肝臓の小肉芽巣などの変化が観察された。

妊娠を成立させなかった雄および妊娠不成立の雌：

雌雄各3例の内、雄の750 mg/kg群の1例に前述した肝細胞小葉中心性腫大が認められた。また、雌の30 mg/kg群の2例に子宮水腫が認められた。その他、脾臓の色素沈着や腎臓の尿細管好塩基性化・好酸性小体、副腎の空胞化などの変化が観察された。哺育期間中の全児死亡の母動物1例では、子宮の出血・壊死・毛細血管増殖をともなった肉芽巣・細胞浸潤、乳腺の増生、肺のマクロファージ集簇、胸腺萎縮などの変化が観察された。

## 2) 生殖発生毒性

### a. 交尾および受胎能 (Table 9、Appendix 9-1-1 ~ 9-2-4)

交尾は、750 mg/kg 群を除き対照群を含むすべての群で全例成立した。750 mg/kg 群では1組が交尾不成立で、交尾率は91.7%であった。

受胎は、対照群および150 mg/kg群の交尾成立した雌の全例で成立し、30 mg/kg群では12例中10例(83.3%)、750 mg/kg 群では11例中10例(90.9%)で成立した。

性周期観察では、いずれの群もほぼ4~5日の性周期を示し、平均性周期に群間差は認められなかった。

### b. 分娩および哺育 (Table 10、Appendix 10-1 ~ 11-4)

分娩状態には異常は観察されず、出産率、分娩率および出生率にも対照群と比べて群間差は認められなかった。

妊娠期間では、750 mg/kg 群で対照群の21.3日に比べて22.0日と僅かに長く、統計学的有意差が認められた。

生後4日生存率は、対照群に比べて750 mg/kg群の雄で減少した。30 mg/kg群では対照群に比べて雌雄ともに減少傾向を示したが、生後2日までに全児死亡した1腹による数値の片寄りと考えられ、この1腹を除けば対照群と差はなかった。

### c. 新生児の形態、体重および剖検所見 (Table 11~13、Appendix 10-1 ~ 12-2-4)

新生児の外表検査では、外傷(頸部)および皮下出血(背部)が750 mg/kg群の各1例に観察されたのみで、その他の異常は観察されなかった。

哺育期間中の体重では、雌雄ともに群間差は認められなかった。

哺育4日までの死亡児の剖検では、胸腺の頸部残留が対照群および750 mg/kg群の各1例に観察されたのみであった。

哺育4日の剖検では、胸腺の頸部残留および肝臓の奇形結節(過形成)が散見された。

## 1.2. 考察および結論：

### 1) 反復投与毒性

死亡例は、投与期間を通じ雌雄いずれの投与群にも認められなかった。一般状態にも被験物質投与の影響は認められず、自然発生性の所見のみが観察された。

体重では、750 mg/kg 群の雄の投与期間および雌の妊娠期間で減少傾向が認められ、軽微ながら被験物質投与の影響と考えられた。30 mg/kg群の雌の妊娠期間で認められた体重の減少傾向は体重増加量に反映しない軽度の変化であった。摂餌量では、雄の 750 mg/kg群で投与0～7日に減少し、その後は逆に増加した。雌の30 mg/kg群において妊娠15から21日で減少したが、用量に関連して認められた被験物質投与の影響を示唆する変化とは考えられない。

雄の血液学的検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。血液化学的検査では150 および 750 mg/kg群で尿素窒素および GPT活性の増加が、さらに 750 mg/kg群で総蛋白、アルブミン、クレアチニンおよび総ビリルビンの増加、血糖の減少が認められ、腎臓および肝臓に対する被験物質投与の影響が示唆された。その他、150 および 750 mg/kg群で $\gamma$ -GTPの減少、750 mg/kg 群で、A/G およびカリウムの増加が認められたが、特定臓器における変化を示唆するものとは考えられなかった。

器官重量では、雄の 150および 750 mg/kg群で腎臓の実重量または相対重量が増加し、さらに 750 mg/kg群で肝臓の実重量および相対重量が増加した。雌では、750 mg/kg 群で肝臓の実重量および相対重量が増加した。これらの重量変化は被験物質投与に起因した変化と考えられた。その他、雄の750 mg/kg 群で精巣上体の実重量が減少したが、体重増加抑制傾向に起因する変化と考えられた。肝臓重量の増加に関連する剖検所見として、雄の 750 mg/kg 群で肝臓の褐色化あるいは肥大が観察された。組織学的には、肝細胞小葉中心性腫大として認められた。しかし、その程度は軽度であり、壊死や線維化などの強い肝障害は認められず、薬物代謝亢進に適応した変化と考えられた。これらの変化はいずれも雄の 750 mg/kg群のみに認められ、他の投与群および雌では認められなかった。なお、雄の 150 および 750 mg/kg群の腎臓重量の増加に関連する剖検所見および組織学的変化は認められなかった。

交尾および妊娠不成立の雌4例中3例に組織学所見で妊娠不成立の原因と考えられる子宮水腫が認められたが、用量に関連して認められた変化ではないことから、被験物質投与との関連はないものと考えられた。その他認められた組織学的変化は、いずれも被験物質投与に無関係な自然発生的な病変と考えられた。

以上のことから、1,4-ジエチルベンゼンの反復投与による標的器官は肝臓および腎臓と考えられ、雄では、150 mg/kg/day 以上の投与で尿素窒素および GPT活性の増加、腎臓重量の増加が、さらに、750 mg/kg/day 投与で体重増加抑制、摂餌量の減少または増加、総蛋白、アルブミン、クレアチニンおよび総ビリルビンの増加、血糖の減少、肝臓重量の増加、肝臓の褐色化あるいは肥大、肝細胞小葉中心性腫大が認められた。雌では、750 mg/kg/day 投与で体重増加抑制および肝臓重量の増加が認められた。したがって、最大無影響量は雄では 30 mg/kg/day、雌では150 mg/kg/day と判断される。

## 2) 生殖発生毒性

交尾能および受胎能に被験物質投与の影響は認められず、性周期観察でも、いずれの群もほぼ4～5日の性周期を示し、被験物質投与の影響は認められなかった。分娩時観察では妊娠動物の全例が正常に分娩した。新生児の外表検査で認められた異常はいずれも単発性であり自然発生性の所見と考えられた。妊娠期間では、750 mg/kg群で対照群の21.3日に比べて22.0日と僅かに延長したが、当センター（過去3年間：平均21.1～22.4日）と比較して差はなかった。750 mg/kg群で雄の4日生存率が減少したが、雌では対照群と比べて差はなく、毒性学的意義は小さいものとする。また、新生児の体重も哺育4日まで順調に増加し、死産児、死亡児および哺育4日の剖検でも被験物質投与による影響は認められなかった。

以上のことから、1,4-ジエチルベンゼンによる雌雄の生殖に及ぼす影響および児動物の発生・発育に及ぼす影響は、750 mg/kg/day 投与によっても認められず、最大無影響量はともに750 mg/kg/day と判断される。

13. 参 考 文 献 :

- 1) OECD guideline for testing of chemicals: Extended Steering Group Document, No. 3 (1990).
- 2) Govt. Reports Announcements & Index: Information profiles on potential occupational hazards: Glycols. NTIS/PB89-215776 (1982).
- 3) Shayne, C. G. and Carrol, S. W. : Statics and Experimental Design For Toxicologists. Telford Press (1986).
- 5) 佐久間昭 : 薬効評価 I - 計画と解析 -, 東京大学出版会 (1977) 。
- 6) 石居 進 : 生物統計学入門、培風館 (1975) 。

## Figures, Tables

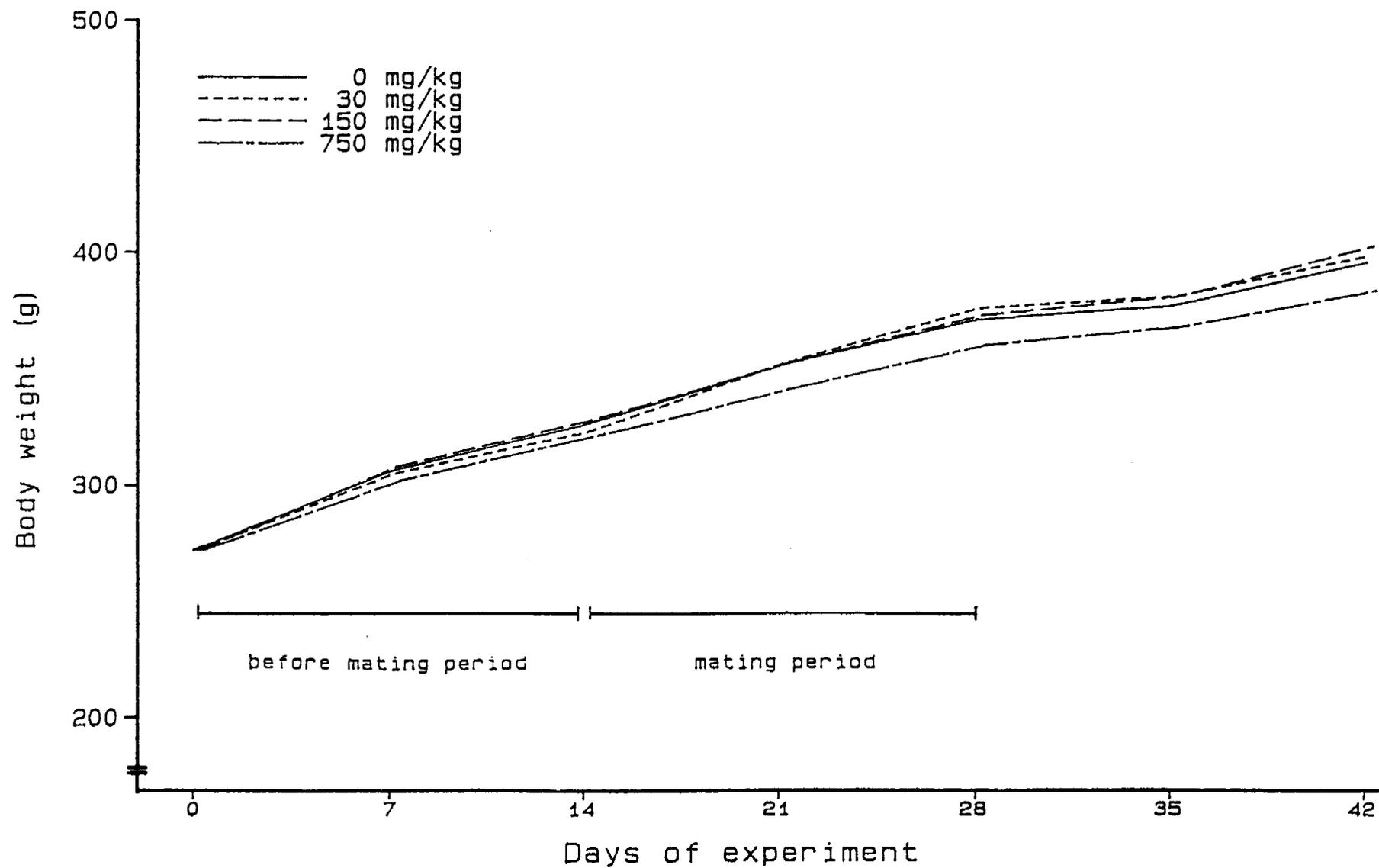


Figure 1  
Body weight change of male rats treated with 1,4-diethylbenzene

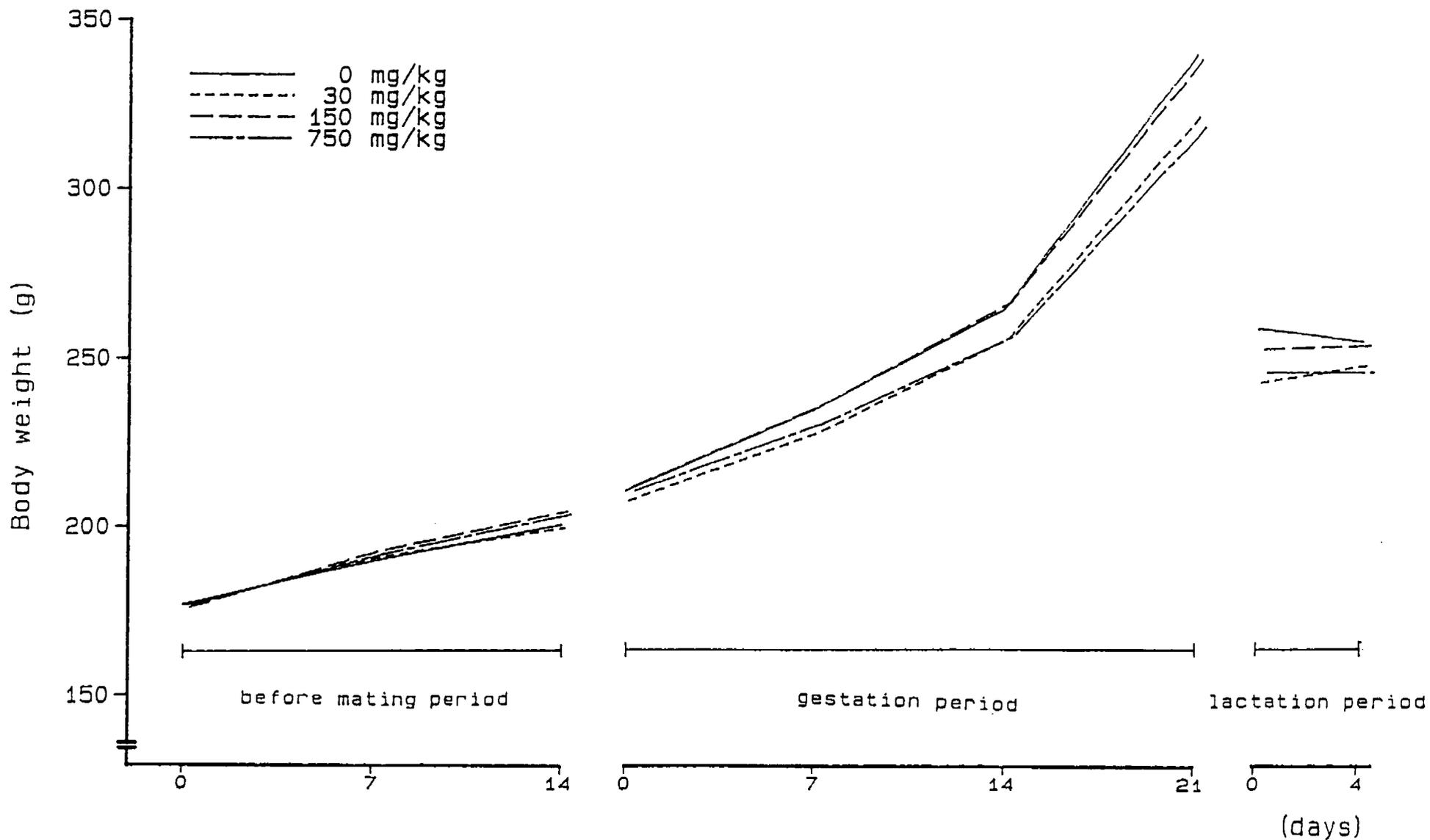


Figure 2  
 Body weight change of female rats treated with 1,4-diethylbenzene

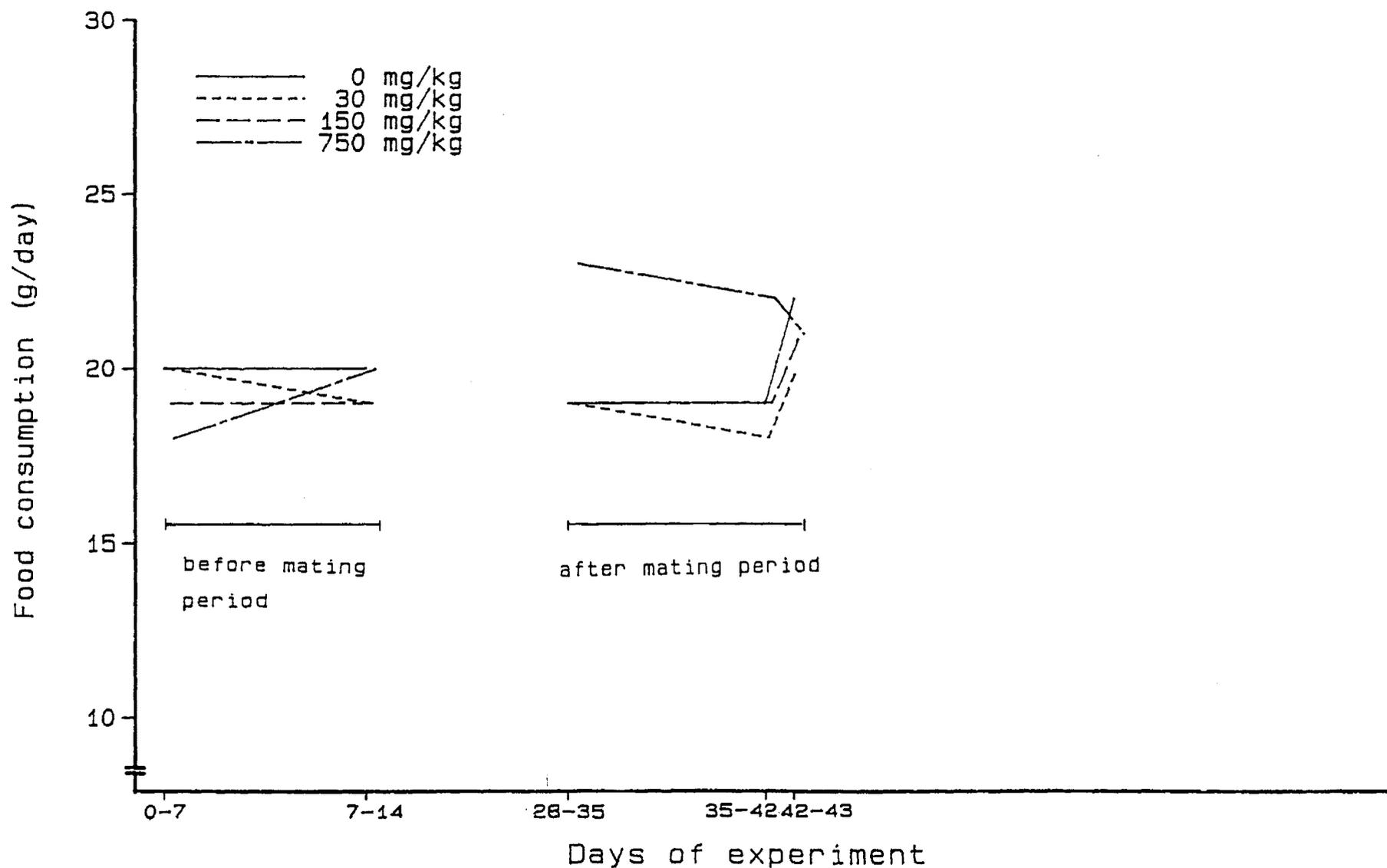


Figure 3  
 Food consumption of male rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075

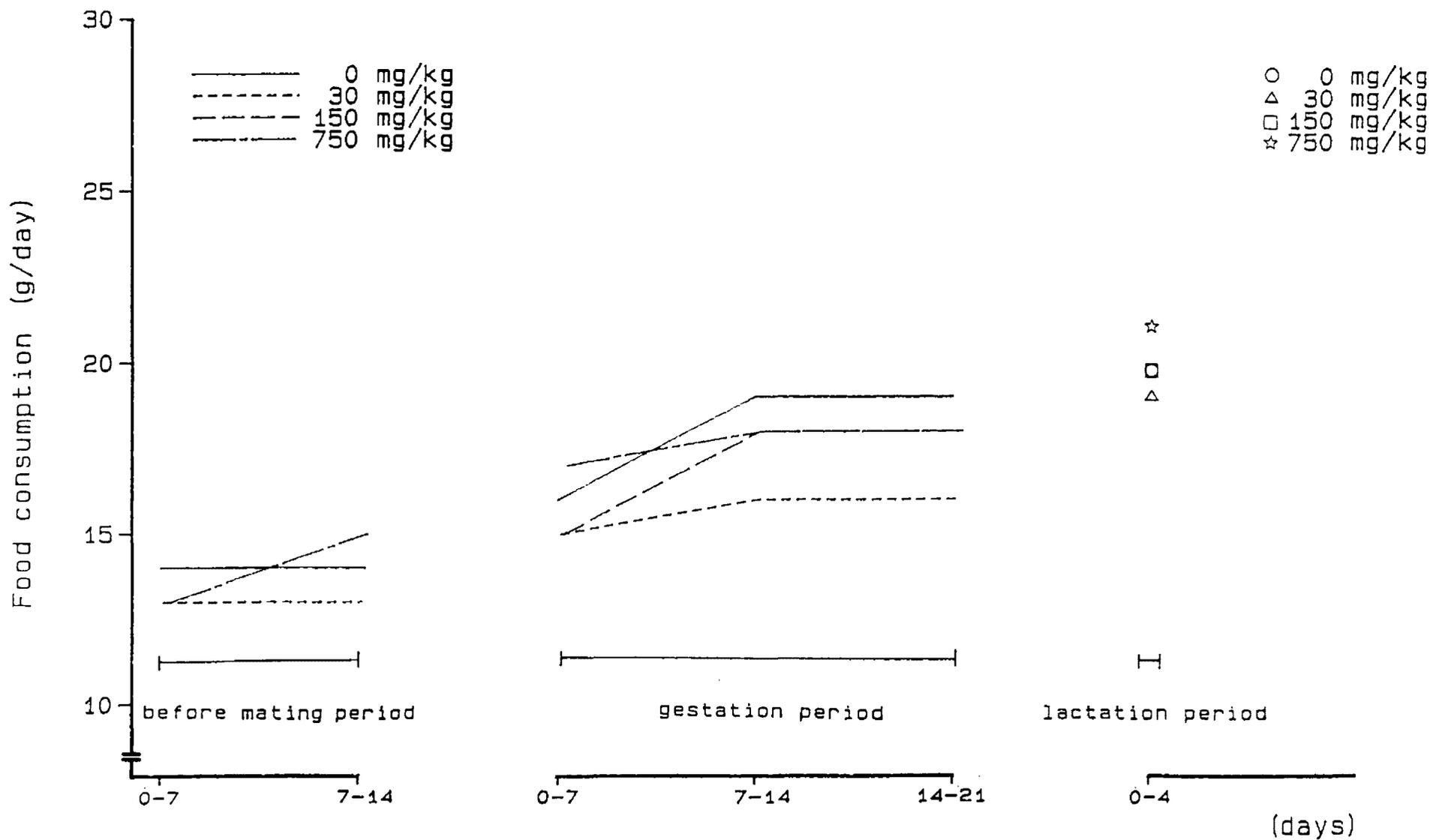


Figure 4  
Food consumption of female rats treated with 1,4-diethylbenzene



Table 2-1 Body weight change of male rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

Unit : g

Dose level	0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg	
No. of animals	12	12	12	12	
Days of experiment					
0	272 ± 7.5	272 ± 7.3	272 ± 6.7	272 ± 6.5	
7	306 ± 12.3	305 ± 11.4	308 ± 12.3	302 ± 11.7	
14	326 ± 17.3	323 ± 14.0	328 ± 17.3	321 ± 13.6	
21	351 ± 19.9	352 ± 15.3	352 ± 19.2	341 ± 13.5	
28	371 ± 22.8	376 ± 17.4	373 ± 22.8	360 ± 16.0	
35	377 ± 27.7	381 ± 21.0	381 ± 25.4	368 ± 17.2	
42	396 ± 31.1	399 ± 23.6	403 ± 27.7	384 ± 20.5	
Gain	0-42	124 ± 26.0	126 ± 19.1	131 ± 24.4	112 ± 18.1

Values are expressed as Mean±S.D.

Table 2-2 Body weight change of female rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

		Unit : g			
Dose level		0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
<b>Before mating period</b>					
No. of animals		12	12	12	12
Days of experiment	0	177 ± 5.0	177 ± 4.7	176 ± 6.3	177 ± 6.5
	7	190 ± 7.3	191 ± 8.1	193 ± 8.8	192 ± 8.3
	14	201 ± 11.7	200 ± 7.6	205 ± 14.5	204 ± 8.0
	Gain 0-14	24 ± 8.7N	23 ± 4.5	28 ± 10.4	28 ± 4.5
<hr/>					
<b>Gestation period</b>					
No. of dams		12	10	12	10
Days of gestation	0	211 ± 14.0	208 ± 11.0	212 ± 13.9	211 ± 11.8
	7	235 ± 16.4	228 ± 12.5	236 ± 19.0	231 ± 12.9
	14	265 ± 17.9	256 ± 14.4	267 ± 25.3	257 ± 15.7
	21	340 ± 19.4	322 ± 18.2	339 ± 35.1	319 ± 23.3
Gain 0-21	129 ± 8.6N	114 ± 16.2	127 ± 23.5	108 ± 16.6	
<hr/>					
<b>Lactation period</b>					
No. of dams		12	10	12	10
Days of lactation	0	259 ± 18.5	243 ± 26.3	253 ± 30.4	246 ± 15.6
	4	255 ± 14.7	248 ± 16.4 (9)	254 ± 25.2	246 ± 17.7
Gain 0-4	-5 ± 11.0	0 ± 16.4 (9)	1 ± 12.0	1 ± 7.0	

Values are expressed as Mean±S.D.

Values in parentheses are expressed number of dams measured

N : Non parametric analysis

Table 3-1

Food consumption of male rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

Unit : g/day

Dose level		0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
No. of animals		12	12	12	12
Days of experiment	0- 7	20 ± 1.7	20 ± 1.6	19 ± 2.5	18 ± 1.6 *
	7-14	20 ± 2.3	19 ± 2.1	19 ± 2.7	20 ± 1.7
	28-35	19 ± 2.6	19 ± 1.4	19 ± 1.9	23 ± 2.2 **
	35-42	19 ± 2.3	18 ± 1.7	19 ± 2.3	22 ± 2.1 *
	42-43	22 ± 2.7	20 ± 2.4	21 ± 2.6	21 ± 2.6
Cumulative consumption	0-14	275 ± 26.4	269 ± 24.7	269 ± 33.8	266 ± 19.2
	28-43	287 ± 33.9	280 ± 22.9	289 ± 29.6	332 ± 28.4 **

Values are expressed as Mean±S.D.

Significantly different from control group; \*: P&lt;0.05 \*\*: P&lt;0.01

Table 3-2

Food consumption of female rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

Unit : g/day

Dose level		0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
Before mating period					
No. of animals		12	12	12	12
Days of experiment	0- 7	14 ± 1.6	13 ± 1.2	14 ± 1.8	13 ± 1.1
	7-14	14 ± 1.7N	13 ± 0.9	14 ± 2.0	15 ± 0.9
Cumulative consumption	0-14	189 ± 20.6	180 ± 13.3	190 ± 24.8	195 ± 12.2
-----					
Gestation period					
No. of dams		12	10	12	10
Days of gestation	0- 7	16 ± 2.1N	15 ± 1.5	15 ± 2.3	17 ± 5.8
	7-14	19 ± 2.0	16 ± 1.5	18 ± 2.9	18 ± 1.3
	14-21	19 ± 1.4	16 ± 1.8 *	18 ± 2.4	18 ± 2.0
Cumulative consumption	0-21	373 ± 34.3	333 ± 28.2	358 ± 50.6	366 ± 53.8
-----					
Lactation period					
No. of dams		12	9	12	10
Days of lactation	0- 4	20 ± 5.5	19 ± 4.9	20 ± 5.5	21 ± 4.0

Values are expressed as Mean±S.D.

Significantly different from control group; \*: P&lt;0.05

N : Non parametric analysis

Table 4

Hematology of male rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

Day: 44

Dose level	0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
No. of animals	12	12	12	12
HCT(%)	47.1 ± 1.6	48.1 ± 1.2	47.9 ± 1.4	46.9 ± 1.5
HGB(g/dl)	15.3 ± 0.3	14.9 ± 0.4 *	14.8 ± 0.4 **	14.6 ± 0.5 **
RBC( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	9.22 ± 0.39	9.40 ± 0.32	9.33 ± 0.30	9.16 ± 0.34
MCV( $\mu\text{m}^3$ )	51.2 ± 1.1	51.2 ± 1.4	51.4 ± 1.0	51.3 ± 0.8
MCH(pg)	16.6 ± 0.6	15.8 ± 0.4 **	15.9 ± 0.3 **	15.9 ± 0.6 **
MCHC(%)	32.5 ± 0.8N	30.9 ± 0.3 **	30.9 ± 0.3 **	31.0 ± 0.9 **
PLT( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	1093 ± 97	1131 ± 88	1092 ± 139	1124 ± 129
WBC( $\times 10^9/\text{mm}^3$ )	5.7 ± 0.8	5.2 ± 1.0	4.8 ± 1.3	5.4 ± 0.7
Differential leukocyte counts(%)				
NEUT	19 ± 3	22 ± 4 *	25 ± 4 **	21 ± 3
LYMPH	78 ± 3	74 ± 4 *	72 ± 5 **	76 ± 4
MONO	2 ± 1	1 ± 1	2 ± 1	1 ± 1
EOSN	1 ± 0	2 ± 1 *	2 ± 1 **	2 ± 0
BASO	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
LUC	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

Values are expressed as Mean±S.D.

NEUT : Neutrophil LYMPH : Lymphocyte MONO : Monocyte EOSN : Eosinophil BASO : Basophil

LUC : Large unstained cells

Significantly different from control group; \*: P&lt;0.05 \*\*: P&lt;0.01

N : Non parametric analysis

Table 5

Blood chemistry of male rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

Day: 44

Dose level	0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
No. of animals	12	12	12	12
T.protein(g/dl)	5.74 ± 0.15	5.65 ± 0.17	5.71 ± 0.19	6.01 ± 0.15 **
Albumin(g/dl)	3.41 ± 0.09	3.41 ± 0.15	3.43 ± 0.14	3.71 ± 0.18 **
A/G	1.46 ± 0.07N	1.52 ± 0.10	1.50 ± 0.06	1.62 ± 0.13 **
Glucose(mg/dl)	153 ± 15	141 ± 10 *	146 ± 16	136 ± 13 **
BUN(mg/dl)	12.0 ± 0.6N	12.5 ± 1.6	13.6 ± 2.1 *	13.8 ± 1.8 *
Creatinine(mg/dl)	0.62 ± 0.05	0.64 ± 0.06	0.67 ± 0.06	0.81 ± 0.10 **
T.bilirubin(mg/dl)	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.04	0.12 ± 0.03	0.16 ± 0.03 **
GOT(U/l)	46 ± 7N	46 ± 5	42 ± 12	45 ± 14
GPT(U/l)	17 ± 6	18 ± 8	23 ± 7 *	25 ± 5 *
Gamma-GTP(U/l)	2.9 ± 0.4	3.0 ± 0.4	2.2 ± 0.6 **	2.1 ± 0.5 **
Potassium(mmol/l)	4.72 ± 0.22	5.01 ± 0.20 **	4.80 ± 0.26	5.13 ± 0.20 **
Chloride(mmol/l)	104.4 ± 0.9	105.6 ± 1.2 *	105.0 ± 1.4	103.8 ± 0.9
Calcium(mg/dl)	9.50 ± 0.16	9.33 ± 0.19 *	9.50 ± 0.20	9.62 ± 0.17
I.phosphate(mg/dl)	5.86 ± 0.22N	5.66 ± 0.33	5.87 ± 0.21	5.67 ± 0.46

Values are expressed as Mean±S.D.

Significantly different from control group; \*: P&lt;0.05 \*\*: P&lt;0.01

N : Non parametric analysis

Table 6-1

Absolute and relative organ weight of male rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

Dose level		0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
No. of animals examined		12	12	12	12
Body weight	(g)	377 ± 29	381 ± 22	385 ± 26	359 ± 19
Absolute organ weight					
Thymus	(mg)	383 ± 71	369 ± 75	405 ± 144	344 ± 85
Liver	(g)	11.80 ± 1.48	11.77 ± 1.01	12.08 ± 1.39	13.95 ± 1.06 **
Kidneys	(g)	2.41 ± 0.18	2.59 ± 0.23	2.76 ± 0.31 **	2.64 ± 0.18
Testes	(g)	3.33 ± 0.16	3.41 ± 0.21	3.46 ± 0.23	3.25 ± 0.12
Epididymides	(g)	1.24 ± 0.11	1.22 ± 0.11	1.19 ± 0.08	1.11 ± 0.11 **
Relative organ weight					
Thymus	(mg%)	101.942 ± 20.066	96.869 ± 20.606	105.184 ± 37.277	95.465 ± 20.538
Liver	(g%)	3.119 ± 0.215	3.083 ± 0.145	3.128 ± 0.178	3.889 ± 0.168 **
Kidneys	(g%)	0.641 ± 0.040	0.678 ± 0.049	0.715 ± 0.064 **	0.737 ± 0.047 **
Testes	(g%)	0.887 ± 0.076	0.896 ± 0.079	0.901 ± 0.089	0.909 ± 0.055
Epididymides	(g%)	0.331 ± 0.040	0.322 ± 0.032	0.309 ± 0.025	0.309 ± 0.029

Values are expressed as Mean±S.D.

Significantly different from control group; \*\*: P&lt;0.01

Table 6-2

Absolute and relative organ weight of female rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

Dose level		0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
No. of animals examined		12	9	12	10
Body weight	(g)	255 ± 15	248 ± 16	254 ± 25	246 ± 18
Absolute organ weight					
Thymus	(mg)	221 ± 47	246 ± 33	229 ± 63	168 ± 34
Liver	(g)	9.80 ± 1.10	9.09 ± 1.08	10.08 ± 1.71	11.52 ± 1.29 *
Kidneys	(g)	1.75 ± 0.15	1.67 ± 0.17	1.77 ± 0.21	1.75 ± 0.12
Ovaries	(mg)	103 ± 19	108 ± 12	113 ± 18	107 ± 16
Relative organ weight					
Thymus	(mg)	86.343 ± 16.596	99.294 ± 11.578	89.208 ± 19.337	68.263 ± 12.400
Liver	(g)	3.848 ± 0.350	3.661 ± 0.244	3.961 ± 0.443	4.674 ± 0.337 **
Kidneys	(g)	0.685 ± 0.040	0.674 ± 0.043	0.697 ± 0.050	0.712 ± 0.028
Ovaries	(mg)	40.361 ± 6.245	43.412 ± 3.448	44.655 ± 7.096	43.605 ± 6.379

Values are expressed as Mean±S.D.

Significantly different from control group; \*: P&lt;0.05 \*\*: P&lt;0.01

Table 7-1. Summary of gross findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene  
( successful pregnancy )

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Male

Dose level ( mg/kg )	0	30	150	750
No. of animals necropsied	12	10	12	10
Organ Findings				
<b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>				
heart white patch/zone	0	1	0	0
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>				
thymus red patch/zone	0	1	1	1
<b>RESPIRATORY SYSTEM</b>				
lung colored patch/zone	0	0	1	0
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>				
liver brown	0	0	0	9**
enlarged	0	0	0	1

Significantly different from control group; \*\* :  $P \leq 0.01$

Table 7-2. Summary of gross findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene  
( day 4 of lactation )

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Female

Dose level ( mg/kg )	0	30	150	750
No. of animals necropsied	12	9	12	10
Organ Findings				
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>				
thymus reddish	0	0	0	1
<b>RESPIRATORY SYSTEM</b>				
lung colored patch/zone	1	0	0	0
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>				
abdominal cavity mass	1	0	0	0

Table 7-3. Summary of gross findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene  
(not copulation)

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Male

Dose level ( mg/kg )	0	30	150	750
No. of animals necropsied	0	0	0	1
Organ Findings				
DIGESTIVE SYSTEM				
liver brown	-	-	-	1

Table 7-4. Summary of gross findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene  
( non-pregnancy )

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Male

Dose level ( mg/kg )	0	30	150	750
No. of animals necropsied	0	2	0	1
Organ Findings				
DIGESTIVE SYSTEM				
liver	-	0	-	1
brown enlarged	-	0	-	1

Table 7-5. Summary of gross findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene  
( non-pregnancy )

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Female

Dose level ( mg/kg )	0	30	150	750
No. of animals necropsied	0	2	0	1
Organ Findings				
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>				
thymus reddish	-	1	-	0
<b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>				
uterus dilated lumen	-	2	-	0

Table 8-1. Summary of histological findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene (successful pregnancy)

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Male

Dose level ( mg/kg )	0			30			150			750		
No. of animals sacrificed	12			10			12			10		
No. of animals necropsied	12			10			12			10		
No. of animals examined histologically	12			10			12			10		
Organ	Findings			T 1 2 3			T 1 2 3			T 1 2 3		
<b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>												
heart	(12)			( 0 )			( 0 )			(10)		
infiltration/cellular fibrosis	-	2	0 0	-	-	- -	-	-	- -	-	0	0 0
	-	1	0 0	-	-	- -	-	-	- -	-	0	0 0
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>												
spleen	(12)			( 0 )			( 0 )			(10)		
deposit of pigment	-	10	0 0	-	-	- -	-	-	- -	-	10	0 0
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>												
liver	(12)			(10)			(12)			(10)		
fatty change	-	1	0 0	-	2	0 0	-	1	0 0	-	0	0 0
swelling of liver cells	-	0	0 0	-	0	0 0	-	0	0 0	-	10**	0 0
granulation	-	3	0 0	-	5	0 0	-	2	0 0	-	1	0 0
lymphocytic infiltration	-	0	0 0	-	0	0 0	-	2	0 0	-	2	0 0
<b>URINARY SYSTEM</b>												
kidney	(12)			(10)			(12)			(10)		
basophilic change	-	10	0 0	-	8	0 0	-	9	0 0	-	8	0 0
cyst	-	0	0 0	-	1	0 0	-	1	0 0	-	0	0 0
deposit of calcium	-	0	0 0	-	1	0 0	-	1	0 0	-	1	0 0
eosinophilic body	-	12	0 0	-	10	0 0	-	12	0 0	-	10	0 0
hyaline droplet	-	12	0 0	-	10	0 0	-	12	0 0	-	10	0 0
tubular dilatation	-	0	0 0	-	0	0 0	-	0	0 0	-	2	0 0
vacuolic change	-	0	0 0	-	0	0 0	-	0	0 0	-	2	0 0
<b>ENDOCRINE SYSTEM</b>												
adrenal gland	(12)			( 0 )			( 0 )			(10)		
vacuolic change	-	11	0 0	-	-	- -	-	-	- -	-	10	0 0
<b>NERVOUS SYSTEM</b>												
brain	(12)			( 0 )			( 0 )			(10)		
dilated ventricle	-	1	0 0	-	-	- -	-	-	- -	-	0	0 0

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked  
 =: benign #: malignant  
 ( ): No. of animals examined microscopically at this site.  
 Significantly different from control group; \*\* :  $P \leq 0.01$

Table 8-2. Summary of histological findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene  
( day 4 of lactation )

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Female

Dose level ( mg/kg )	0				30				150				750			
	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
No. of animals sacrificed																
No. of animals necropsied																
No. of animals examined histologically																
Organ _____ Findings _____																
<b>CARDIOVASCULAR SYSTEM</b>																
heart	(12)				( 0 )				( 0 )				(10)			
infiltration/cellular	-	3	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0	0
capillary proliferation	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>																
spleen	(12)				( 0 )				( 0 )				(10)			
deposit of pigment	-	6	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	0	0
hematopoiesis, increased	-	5	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	0	0
thymus	(12)				( 0 )				( 0 )				(10)			
hemorrhage	-	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
<b>RESPIRATORY SYSTEM</b>																
lung	( 1 )				( 0 )				( 0 )				( 0 )			
congestion	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>																
liver	(12)				( 9 )				(12)				(10)			
fatty change	-	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0	-	0	0	0
granulation	-	2	0	0	-	1	0	0	-	3	0	0	-	1	0	0
extramedullary hematopoiesis	-	1	0	0	-	1	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0
peritoneum	( 1 )				( 0 )				( 0 )				( 0 )			
fat necrosis	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>URINARY SYSTEM</b>																
kidney	(12)				( 9 )				(12)				(10)			
basophilic change	-	1	0	0	-	1	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0
deposit of calcium	-	3	0	0	-	3	0	0	-	3	0	0	-	4	0	0
tubular dilatation	-	5	0	0	-	4	0	0	-	6	0	0	-	7	0	0
hyperplasia	-	0	0	0	-	1	0	0	-	0	0	0	-	1	0	0

T: tumor    1: slight    2: moderate    3: marked  
 =: benign    #: malignant  
 ( ): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 8-3. Summary of histological findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene  
( not copulation )

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Male

Dose level ( mg/kg )	0				30				150				750				
No. of animals not copulation	0				0				0				1				
No. of animals necropsied	0				0				0				1				
No. of animals examined histologically	0				0				0				1				
Organ	Findings				T 1 2 3				T 1 2 3				T 1 2 3				
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>																	
spleen													( 1 )				
	deposit of pigment	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>																	
liver													( 1 )				
	swelling of liver cells	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	granulation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
<b>URINARY SYSTEM</b>																	
kidney													( 1 )				
	basophilic change	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	eosinophilic body	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	hyaline droplet	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
<b>ENDOCRINE SYSTEM</b>																	
adrenal gland													( 1 )				
	vacuolic change	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0

T: tumor    1: slight    2: moderate    3: marked  
 =: benign    #: malignant  
 ( ): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 8-4. Summary of histological findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene  
( not copulation )

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Female

Dose level ( mg/kg )	0				30				150				750			
No. of animals not copulation	0				0				0				1			
No. of animals necropsied	0				0				0				1			
No. of animals examined histologically	0				0				0				1			
Organ	Findings				T 1 2 3				T 1 2 3				T 1 2 3			
HEMATOPOIETIC SYSTEM																
spleen	deposit of pigment				-				-				( 1 ) - 1 0 0			
DIGESTIVE SYSTEM																
liver	granulation				-				-				( 1 ) - 1 0 0			
URINARY SYSTEM																
kidney	deposit of calcium				-				-				( 1 ) - 1 0 0			
REPRODUCTIVE SYSTEM																
uterus	hydrometra				-				-				( 1 ) - 1 0 0			

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked  
 =: benign #: malignant  
 ( ): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 8-5. Summary of histological findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene  
( non-pregnancy )

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Male

Dose level ( mg/kg )	0				30				150				750			
No. of animals non-pregnancy	0				2				0				1			
No. of animals necropsied	0				2				0				1			
No. of animals examined histologically	0				2				0				1			
Organ	Findings				T 1 2 3				T 1 2 3				T 1 2 3			
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>																
spleen					( 2 )								( 1 )			
deposit of pigment	-	-	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>																
liver					( 2 )								( 1 )			
swelling of liver cells	-	-	-	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0
granulation	-	-	-	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0
<b>URINARY SYSTEM</b>																
kidney					( 2 )								( 1 )			
basophilic change	-	-	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0
eosinophilic body	-	-	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0
hyaline droplet	-	-	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0
vacuolic change	-	-	-	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0
<b>ENDOCRINE SYSTEM</b>																
pituitary gland					( 2 )								( 1 )			
cyst	-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0
adrenal gland					( 2 )								( 1 )			
vacuolic change	-	-	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked  
 =: benign #: malignant  
 ( ): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 8-6. Summary of histological findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene ( non-pregnancy )

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Female

Dose level ( mg/kg )		0				30				150				750			
No. of animals non-pregnancy		0				2				0				1			
No. of animals necropsied		0				2				0				1			
No. of animals examined histologically		0				2				0				1			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>																	
spleen						( 2)								( 1)			
	deposit of pigment	-	-	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0
thymus						( 2)								( 1)			
	hemorrhage	-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0
<b>DIGESTIVE SYSTEM</b>																	
liver						( 2)								( 1)			
	necrosis	-	-	-	-	-	0	0	0	-	-	-	-	-	1	0	0
<b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>																	
uterus						( 2)								( 1)			
	hydrometra	-	-	-	-	-	2	0	0	-	-	-	-	-	0	0	0

T: tumor 1: slight 2: moderate 3: marked  
 =: benign #: malignant  
 ( ): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 8-7. Summary of histological findings in rats treated with 1,4-diethylbenzene  
( all pups died )

Exp. No. 2075 (115-015)

Sex: Female

Dose level ( mg/kg )		0				30				150				750			
No. of animals all pups died		0				1				0				0			
No. of animals necropsied		0				1				0				0			
No. of animals examined histologically		0				1				0				0			
Organ	Findings	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3	T	1	2	3
<b>HEMATOPOIETIC SYSTEM</b>																	
spleen						( 1 )											
	deposit of pigment	-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
thymus						( 1 )											
	atrophy	-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>RESPIRATORY SYSTEM</b>																	
lung						( 1 )											
	accumulation of macrophage	-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>REPRODUCTIVE SYSTEM</b>																	
mammary gland						( 1 )											
	hyperplasia	-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
uterus						( 1 )											
	hemorrhage	-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	necrosis, focal	-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	granulation	-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	infiltration/cellular	-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-

T: tumor    1: slight    2: moderate    3: marked  
 =: benign    #: malignant  
 ( ): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 9

Copulation and fertility results in rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

Dose level	0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
No. of pairs mated	12	12	12	12
No. of pairs copulated	12	12	12	11
No. of pregnant females	12	10	12	10
Copulation index (%) a)	100	100	100	91.7
Fertility index (%) b)	100	83.3	100	90.9
Estrus cycle (days) (Mean±S.D.)	4.4±0.9	4.3±0.5	4.4±0.6	4.3±0.5

a) : (Number of animals with successful copulation / number of animals mated) x 100

b) : (Number of pregnant animals / number of animals with successful copulation) x 100

Table 10 Findings of delivery in dams(F0) treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

Dose level	0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
No. of dams observed	12	10	12	10
No. of dams delivered live pups	12	10	12	10
Duration of gestation (Mean±S.D.)	21.3±0.5N	21.5±0.5	21.5±0.5	22.0±0.0 *
No. of total corpora lutea (Mean±S.D.)	175(14.6±1.2)	147(14.7±1.8)	178(14.8±1.3)	147(14.7±1.0)
No. of total implants (Mean±S.D.)	165(13.8±1.4)	137(13.7±1.3)	171(14.3±1.4)	135(13.5±2.5)
No. of total pups born (Mean±S.D.)	149(12.4±1.4)	122(12.2±2.7)	155(12.9±2.3)	124(12.4±3.0)
No. of total live pups born (Mean±S.D.)	149(12.4±1.4)	122(12.2±2.7)	155(12.9±2.3)	124(12.4±3.0)
Male	71( 5.9±1.6)	63( 6.3±2.5) f)	79( 6.6±2.2)	56( 5.6±2.3) f)
Female	78( 6.5±1.8) f)	59( 5.9±3.0) f)	76( 6.3±1.5)	68( 6.8±2.9) f)
Sex ratio (Male/Female)	0.91( 71/ 78)N	1.07( 63/ 59)	1.04( 79/ 76)	0.82( 56/ 68)
No. of total live pups on day 4 (Mean±S.D.)				
Male	71( 5.9±1.6)	55( 5.5±3.1)	79( 6.6±2.2)	49( 4.9±2.4)
Female	76( 6.3±1.7)	48( 4.8±3.2)	75( 6.3±1.5)	66( 6.6±2.8)
No. of total dead pups born (Mean±S.D.)	0	0	0	0
Gestation index (%) a)	100	100	100	100
Implantation index (% ,Mean±S.D.) b)	94.4± 5.6N	94.5±13.5	96.2± 5.7	91.7±15.3
Delivery index (% ,Mean±S.D.) c)	90.5± 8.6	88.7±15.7	90.4±11.8	90.8±10.7
Live birth index (% ,Mean±S.D.) d)	100.0± 0.0	100.0± 0.0	100.0± 0.0	100.0± 0.0
Viability index on day 4 (% ,Mean±S.D.) e)				
Male	100.0± 0.0N	87.1±31.9	100.0± 0.0	86.2±14.5 **
Female	97.9± 5.0N	88.0±31.6	98.8± 4.1	97.2± 5.5

a) : (Number of females with live pups / number of pregnant females) x 100

b) : (Number of implants / number of corpora lutea) x 100

c) : (Number of pups born / number of implants) x 100

d) : (Number of live pups born / number of pups born) x 100

e) : (Number of live pups on day 4 after birth / number of live pups born) x 100

f) : Includes live pups died before observations

Significantly different from control group; \*: P&lt;0.05 \*\*: P&lt;0.01

N : Non parametric analysis

Table 11

External observations on live pups(F1)

Exp. No. 2075(115-015)

Dose level	0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
No. of dams	12	10	12	10
No. of live pups examined	149	122	155	124
No. of live pups with external anomalies (% , Mean $\pm$ S.D.)	0	0	0	2 ( 1.4 $\pm$ 3.0)
Type and incidence of external anomalies (%) a)				
Total	0	0	0	2
Trauma	0	0	0	1 ( 0.8)
Hypodermic hemorrhage	0	0	0	1 ( 0.8)

a) : (Number of live pups born with external anomalies / number of live pups born) x 100

Table 12 Body weight change of pups(F1) from rats treated with 1,4-diethylbenzene

Exp. No. 2075(115-015)

Unit : g

Dose level		0 mg/kg	30 mg/kg	150 mg/kg	750 mg/kg
No. of litters		12	10	12	10
Male					
Days after birth	0	5.7 ± 0.5	5.5 ± 0.6	5.6 ± 0.3	5.4 ± 0.5
	4	8.6 ± 1.3	8.4 ± 0.9 (9)	7.9 ± 0.8	8.5 ± 1.1
Female					
Days after birth	0	5.5 ± 0.5	5.2 ± 0.5	5.3 ± 0.3	5.1 ± 0.4 (9)
	4	8.3 ± 1.2	8.1 ± 1.0 (9)	7.6 ± 0.7	8.1 ± 1.2 (9)

Values are expressed as Mean±S.D.

Values in parentheses are expressed number of litters measured

Table 13-1 Summary of gross findings of pups(F1) from rats treated with 1,4-diethylbenzene (sacrificed) Exp. No. 2075(115-015)

Sex: male

Dose level (mg/kg)	0	30	150	750	
No. of pups necropsied	71	55	79	49	
Organ_____ Findings_____					
HEMATOPOIETIC SYSTEM					
thymus	thymic remnant in the neck	1	0	0	0
DIGESTIVE SYSTEM					
liver	malformative nodule	0	1	0	0

Table 13-2 Summary of gross findings of pups(F1) from rats treated with 1,4-diethylbenzene (sacrificed) Exp. No. 2075(115-015)

Sex: female

Dose level (mg/kg)	0	30	150	750
No. of pups necropsied	76	48	75	66
Organ_____ Findings_____				
HEMATOPOIETIC SYSTEM				
thymus	4	0	3	0
thymic remnant in the neck				