

---

1-メトキシナフタレンのラットを用いる  
28日間反復経口投与毒性試験および14日間回復試験

---

## 最 終 報 告 書

株式会社日本バイオリサーチセンター  
羽島研究所

NBR-1

## 目 次

|                                | 頁  |
|--------------------------------|----|
| 要 約 .....                      | 1  |
| 緒 言 .....                      | 3  |
| 方 法                            |    |
| 1. 試験物質および媒体 .....             | 3  |
| 2. 投与検体および濃度確認 .....           | 3  |
| 3. 使用動物および飼育条件 .....           | 4  |
| 4. 投与経路, 投与方法, 群構成および投与量 ..... | 5  |
| 5. 観察および検査項目 .....             | 6  |
| 6. 統計学的方法 .....                | 9  |
| 試験実施日 .....                    | 9  |
| 結 果                            |    |
| 1. 一般状態 .....                  | 10 |
| 2. 体重推移 .....                  | 10 |
| 3. 摂餌量 .....                   | 11 |
| 4. 摂水量 .....                   | 11 |
| 5. 尿検査 .....                   | 12 |
| 6. 血液学的検査 .....                | 12 |
| 7. 血液化学的検査 .....               | 13 |
| 8. 剖検 .....                    | 13 |
| 9. 器官重量 .....                  | 13 |
| 10. 病理組織学的検査 .....             | 14 |
| 考 察 .....                      | 16 |
| 文 献 .....                      | 17 |

|            |                                                                      |       |
|------------|----------------------------------------------------------------------|-------|
| Table 1-1  | General sign of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity        |       |
| ~ 1-2      | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 21~22 |
| Table 2-1  | General sign of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity      |       |
| ~ 2-2      | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 23~24 |
| Table 3    | Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity         |       |
|            | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 25    |
| Table 4    | Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity       |       |
|            | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 26    |
| Table 5    | Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity    |       |
|            | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 27    |
| Table 6    | Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity  |       |
|            | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 28    |
| Table 7    | Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity   |       |
|            | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 29    |
| Table 8    | Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity |       |
|            | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 30    |
| Table 9-1  | Urinary examination of male rats on termination of                   |       |
| ~ 9-2      | administration period in 28-day repeat dose oral toxicity            |       |
|            | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 31~32 |
| Table 10-1 | Urinary examination of female rats on termination of                 |       |
| ~ 10-2     | administration period in 28-day repeat dose oral toxicity            |       |
|            | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 33~34 |
| Table 11-1 | Urinary examination of male rats on termination of                   |       |
| ~ 11-2     | recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity                  |       |
|            | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 35~36 |
| Table 12-1 | Urinary examination of female rats on termination of                 |       |
| ~ 12-2     | recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity                  |       |
|            | test of 1-methoxynaphthalene .....                                   | 37~38 |

|          |                                                                                                                                                          |    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 13 | Hematological examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....    | 39 |
| Table 14 | Hematological examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....  | 40 |
| Table 15 | Hematological examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....          | 41 |
| Table 16 | Hematological examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....        | 42 |
| Table 17 | Blood chemical examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....   | 43 |
| Table 18 | Blood chemical examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene ..... | 44 |
| Table 19 | Blood chemical examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....         | 45 |
| Table 20 | Blood chemical examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....       | 46 |
| Table 21 | Necropsy finding of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....             | 47 |
| Table 22 | Necropsy finding of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....           | 48 |
| Table 23 | Necropsy finding of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....                   | 49 |
| Table 24 | Necropsy finding of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene .....                 | 50 |

|          |                                                                                                                                                               |    |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Table 25 | Organ weight of male rats on termination of<br>administration period in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....                | 51 |
| Table 26 | Organ weight of female rats on termination of<br>administration period in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....              | 52 |
| Table 27 | Organ weight of male rats on termination of<br>recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....                      | 53 |
| Table 28 | Organ weight of female rats on termination of<br>recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....                    | 54 |
| Table 29 | Histopathological finding of male rats on termination of<br>administration period in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....   | 55 |
| Table 30 | Histopathological finding of female rats on termination of<br>administration period in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene ..... | 56 |
| Table 31 | Histopathological finding of male rats on termination of<br>recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....         | 57 |
| Table 32 | Histopathological finding of female rats on termination of<br>recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....       | 58 |
| Fig. 1   | Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....                                                            | 59 |
| Fig. 2   | Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....                                                          | 60 |
| Fig. 3   | Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....                                                       | 61 |
| Fig. 4   | Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....                                                     | 62 |
| Fig. 5   | Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....                                                      | 63 |
| Fig. 6   | Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity<br>test of 1-methoxynaphthalene .....                                                    | 64 |

## 要 約

既存化学物質の毒性学的性質を評価するために、1-メトキシナフタレンを雌雄ラットに1日1回、28日間連続して経口投与し、その毒性について検討した。一部の動物については、14日間の回復期間を設けた。投与量は、反復投与毒性試験の限界用量とされている1000 mg/kgを最高用量とし、以下公比約3により300、100および30 mg/kgとした。なお、対照として媒体（コーンオイル）投与群を設けた。

死亡状況および一般状態：死亡は、いずれの群にも発現しなかった。100 mg/kg以上の投与群の雌雄で流涎、300 mg/kg以上の投与群の雌雄で被毛の汚れ、300 mg/kg以上の投与群の雌と1000 mg/kg投与群の雄で眼瞼下垂、300 mg/kg以上の投与群の雌で流涙がみられた。

体重：300 mg/kg以上の投与群の雌雄で体重増加の抑制がみられた。回復期間中は、1000 mg/kg投与群の雌雄とも体重は低値で推移した。

摂餌量：300 mg/kg以上の投与群の雌雄で摂餌量の減少がみられた。この変動は、回復期間中には消失した。

摂水量：300 mg/kg投与群の雌と1000 mg/kg投与群の雌雄で摂水量の増加がみられた。回復期間中は、1000 mg/kg投与群の雌で摂水量は高値で推移した。

尿検査：1000 mg/kg投与群の雌雄で尿量の高値、pHの酸性側例の増加、上皮細胞出現例の増加、雄でビリルビンの軽度および中等度例の増加がみられた。この変動は、回復期間終了前には消失した。

血液学的検査：300 mg/kg以上の投与群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCHCの低値および網状赤血球数の高値、1000 mg/kg投与群の雌雄でメトヘモグロビン値の高値がみられた。この変動は、回復期間終了時には消失した。

血液化学的検査：300 mg/kg以上の投与群の雌雄で総ビリルビンの高値、300 mg/kg以上の投与群の雄で総蛋白の低値およびKの高値、1000 mg/kg投与群の雌雄でGPTの高値、1000 mg/kg投与群の雌でKの高値がみられた。この変動は、回復期間終了時には消失した。

剖検：300 mg/kg以上の投与群の雌雄で脾臓の暗赤色化がみられたが、回復期間終了時には消失した。

器官重量：雄では、300 mg/kg以上の投与群で脾臓の絶対・相対重量および腎臓の相対重量の高値、1000 mg/kg投与群で肝臓の相対重量の高値がみられた。雌では、300 mg/kg以上の投与群で肝臓および腎臓の相対重量の高値、1000 mg/kg投与群で肝臓および腎臓の絶対重量の高値、脾臓の絶対・相対重量の高値がみられた。これらの変動は、回復期間終了時には消失した。

病理組織学的検査：雄では、100 mg/kg以上の投与群で腎臓に尿細管の硝子滴変性、300 mg/kg以上の投与群で脾臓にヘモジデリン沈着およびうっ血、肝臓にヘモジデリン沈着がみられた。雌では、100 mg/kg以上の投与群で脾臓および肝臓にヘモジデリン沈着、1000 mg/kg投与群で脾臓にうっ血がみられた。回復期間終了時には1000 mg/kg投与群で雌雄の脾臓と雌の肝臓にヘモジデリン沈着がみられた。

以上のことから、1-メトキシナフタレンは一般状態、体重、摂餌量、摂水量、血液、肝臓、脾臓および腎臓に影響を及ぼすことが示唆された。なお、当試験条件下における1-メトキシナフタレンの28日間反復経口投与による毒性学的無影響量は雌雄とも30 mg/kgと考えられる。

## 緒 言

今回、著者らは 1-メトキシナフタレンが経口的に継続して人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、「化審法のスクリーニング毒性試験の I. ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験」<sup>1)</sup>に従って 1-メトキシナフタレンを雌雄ラットに 1 日 1 回、28 日間連続して経口投与し、その毒性について検討した。なお、一部の動物については、14 日間の回復期間を設けた。

なお、当物質のラットにおける経口投与による LD<sub>50</sub> 値は雄で 2000 mg/kg 以上、雌で 2000 mg/kg 付近であった<sup>2)</sup>。

## 方 法

### 1. 被験物質および媒体

被験物質の 1-メトキシナフタレン (CAS No. 2216-69-5) は、分子量：158.20 のうすい黄色透明の液体であり、水に不溶である。当試験には、平成 6 年 11 月 11 日に

から購入したものをを用いた (製造元： Lot No.

純度：99.1 %)。入手後は少量ずつ分割し、試験施設の被験物質保管室の室温・遮光条件下の保管庫に気密容器に入れて保管した。なお、投与期間終了後に残余被験物質の一部を製造元に送付して分析した結果、純度は 99.1 % であり、使用期間中は安定であったことが確認された。

媒体として、コーンオイルを用いた。コーンオイル {片山化学工業株式会社, Lot No. 2526, 入手日：平成 7 年 2 月 27 日, 使用期限：平成 12 年 2 月 26 日 (当社規定)} は、入手後、試験施設の被験物質保管室の室温条件下の保管庫に保管した。

### 2. 投与検体および濃度確認

各濃度毎に被験物質を秤取し、コーンオイルに溶解して必要濃度の投与検体を調製した。なお、0.2, 2 および 20 % 濃度の調製液は、室温・遮光・気密条件下で 7 日間保存しても安定性に問題のないことが確認されていたため (Attached table 1), 各濃度の調製液は調製後、1 日毎に分割して室温・遮光・気密条件下で保管し、調製後 7 日以内に使用した。投与終了後の残余投与検体は廃棄した。また、被験物質は純度換算しないで、投与量は原体重量で表示した。



雄の投与開始日および雌の最終投与日に使用した各濃度の投与検体中の被験物質濃度を試験施設内で高速液体クロマトグラフを用いて測定した。その結果、被験物質濃度は表示濃度の 96.8～103.1 %で、設定した適正濃度範囲内（表示濃度の± 5 %以内）を示し、濃度に問題はなかった（Attached table 2 および 3）。

### 3. 使用動物および飼育条件

#### 1) 動物種および系統

試験には、毒性試験に一般的に用いられている動物種で、その系統維持が明らかであり、集積データも揃っているSprague-Dawley系雌雄ラット〔（SPF）, Crj:CD（SD）〕を用いた。動物は、平成 7 年 4 月 12 日に日本チャールス・リバー株式会社（日野飼育センター）から 4 週齢の雄と 3 週齢の雌を各 73 匹購入した。入手後 2 日の体重範囲は、雄が 84～96 g、雌が 40～56 gであった。

#### 2) 検疫および馴化、群分け法ならびに個体識別法

入手した動物は、5 日間の検疫期間およびその後、雄は 9 日間、雌は 16 日間の馴化期間を設けた。この間に、雄は 4 回、雌は 5 回の体重測定および毎日一般状態の観察を行って検疫・馴化とし、一般状態および体重推移に異常の認められない 6 週齢の動物を群分けして試験に用いた。

群分けは、コンピュータを用いて体重を層別に分けた後に、無作為抽出法により各群の平均体重および分散がほぼ等しく、また個々の体重が平均値の± 20 %以内になるように投与開始の前日に行った。1 群の動物数は、雌雄各 10 あるいは 15 匹とした。群分け後の残余動物は、初回投与日にエーテルで麻酔致死させた後に廃棄処分した。

動物は、検疫・馴化期間中は入手日に油性インクによる記入法および色素による染毛法により、群分け後は色素による染毛法および耳パンチ法を併用して識別した。さらに、検疫・馴化期間中の各ケージには試験番号、入手年月日、性別および馴化動物番号を記入したラベルを、群分け後の各ケージには試験番号、投与量、性別および動物番号を記入し、群ごとに色分けしたラベルを取り付けた。

#### 3) 環境条件および飼育管理

動物は、室温 20～24 °C、湿度 40～70 %、明暗各 12 時間（照明：午前 6 時～午後 6 時）、換気回数 12 回／時（フィルターにより除菌した新鮮空気）に設定した飼育室（C 棟 12 号室）で飼育した。

検疫・馴化期間中はステンレス製懸垂式ケージ（W：240 x D：380 x H：200 mm）を用いて 1 ケージあたり 5 匹までの群飼育とし、群分け後はステンレス製五連ケージ（W：755 x D：210 x H：170 mm）を用いて個別飼育した。ケージの受け皿および給水瓶の交換は 1 週間に 2 回以上、ケージおよび給餌器の交換は 2 週間に 1 回以上行った。なお、動物飼

育室の清掃（床の掃き掃除）および 0.02 % 次亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日行った。

#### 4) 飼料および飲料水

飼料は、入手後 3 カ月以内の固型飼料（CRF-1，オリエンタル酵母工業株式会社）を給餌器に入れ、自由に摂取させた。使用した飼料の分析結果は、財団法人日本食品分析センターおよびオリエンタル酵母工業株式会社から入手した。

飲料水は、水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。飲料水の水質検査結果は、ほぼ 3 カ月ごとに財団法人岐阜県公衆衛生検査センターで実施した成績を入手した。

飼料および飲料水の検査結果は、いずれも試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

### 4. 投与経路，投与方法，群構成および投与量

#### 1) 投与経路および投与方法

1-メトキシナフタレンは、継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられたため、投与経路として経口投与を選択した。

投与に際しては、金属製経口胃ゾンデを取り付けたプラスチック製ディスプレイ注射筒を用いて、強制経口投与した。投与液量は、投与日あるいは投与日に最も近い測定日の体重を基準とし、5 ml/kgで算出した。投与時刻は午前 9 時 23 分～12 時 00 分の間で、投与回数は 1 日 1 回とした。

投与期間は、「化審法のスクリーニング毒性試験の I. ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験」<sup>1)</sup> に準じて 1 日 1 回で 28 日間連続投与とした。また、28 日間の投与後に一部の動物について 14 日間の回復期間を設けた。なお、初回投与日を投与 1 日とし、最終投与日の翌日を回復 1 日とした。

投与開始日の週齢は 6 週齢であり、体重範囲は雄が 172～217 g，雌が 146～175 gであった。

#### 2) 群構成および投与量

群構成は、以下の如くとした。すなわち、被験物質投与群として 4 群を設定し、その他に対照群を設けた。1 群の動物数は、雌雄それぞれ対照群および最高用量群は投与期間終了時剖検例 10 匹と回復期間終了時剖検例 5 匹の合計 15 匹とした。また、被験物質の低用量，中用量および高用量群は、雌雄それぞれ投与期間終了時剖検例 10 匹とした。

| 群   | 試験群         | 投与量 (濃度)          | 雄 (動物番号)        | 雌 (動物番号)        |
|-----|-------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| 第1群 | 対照 (コーンオイル) | 0 mg/kg ( 0 %)    | 10*+5*(001~015) | 10*+5*(051~065) |
| 第2群 | 1-メキシシタレン   | 30 mg/kg ( 0.6 %) | 10* (101~110)   | 10* (151~160)   |
| 第3群 | 1-メキシシタレン   | 100 mg/kg ( 2 %)  | 10* (201~210)   | 10* (251~260)   |
| 第4群 | 1-メキシシタレン   | 300 mg/kg ( 6 %)  | 10* (301~310)   | 10* (351~360)   |
| 第5群 | 1-メキシシタレン   | 1000 mg/kg (20 %) | 10*+5*(401~415) | 10*+5*(451~465) |

\*:投与期間終了時剖検例数, \*:回復期間終了時剖検例数

投与量は、雄ラットを用いた 2 週間投与による予備試験（投与段階：0, 62.5, 125, 250, 500 および 1000 mg/kg, 各群 5 例）の結果により決定した。すなわち、62.5 mg/kg以上の投与群で投与直後に流涎、500 mg/kg以上の投与群で体重増加の抑制、1000 mg/kg投与群で脾臓の暗赤色化がみられたが、各群とも死亡発現はなかった<sup>3)</sup>。そこで、当試験の投与量は、ガイドラインで限界用量とされている 1000 mg/kgを最高用量とし、以下公比約 3 で 300, 100 および 30 mg/kgとした。また、対照として被験物質と同一液量の媒体（コーンオイル）を投与する群を設けた。

## 5. 観察および検査項目

### 1) 一般状態

一般状態および死亡の有無は、投与期間中には投与前・後の 1 日 2 回ならびに回復期間中には毎日 1 回観察した。

### 2) 体重測定

体重は、投与期間中および回復期間中とも 1 週間に 2 回測定した（測定日：投与 1, 5, 8, 12, 15, 19, 22, 26 および 28 日、回復 1, 5, 8, 12 および 14 日）。

### 3) 摂餌量測定

摂餌量は、投与期間中および回復期間中ともに 1 週間に 1 回測定した（残量測定日：投与 3, 10, 17 および 24 日、回復 3 および 10 日）。なお、剖検前日の午後 4 時から絶食とした。

### 4) 摂水量測定

摂餌量測定と同様にして摂水量を測定した（ただし、絶食期間中は給水を行った）。

### 5) 尿検査

投与期間終了前に投与期間終了時の剖検用動物を、回復期間終了前に回復期間終了時の

剖検用動物について実施した。すなわち、採尿ケージを用いて絶食・給水下で 3 時間で採取した尿（3 時間尿）と引き続いて給餌・給水下で 21 時間で採取した尿（21 時間尿）ならびにそれらを合計した尿（24 時間尿）について、以下の検査を実施した。なお、検査後の尿は廃棄した。

3 時間尿：色調は、外観判定とした。pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンは、エームスクリニテック用検査紙（マイルス・三共株式会社）に尿を滴下後にエームス尿分析器（クリニテック 200，マイルス・三共株式会社）を用いて検査した。尿沈渣は、沈渣を尿沈渣染色液で染色後に顕微鏡下で観察した。なお、投与期間中の採尿は、当日の検体投与後に行った。

21 時間尿：比重（S.G.）を屈折率により屈折型尿比重計（ユリベット・IID，株式会社ニコン）を用いて測定した。

24 時間尿：尿量（UV）を比重と重量から算出した。

## 6) 血液学的検査

最終投与の翌日および回復期間終了後に、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与（約 40 mg/kg）による麻酔下で腹大動脈からカニューレーションにより血液を採取し、以下の血液学的検査を実施した。なお、残余血液は廃棄した。

赤血球数（RBC）、ヘモグロビン量（HGB）、ヘマトクリット値（HCT）、血小板数（PLT）および白血球数（WBC）は、EDTA-2KコーティングしたSysmexサンプルカップに採取した血液について、多項目自動血球計数装置（Sysmex E-2000，東亜医用電子株式会社）を用いて測定した。さらに、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）および平均赤血球血色素濃度（MCHC）を算出した。

網状赤血球（RET）は、EDTA-2K処理した血液をニューメチレンブルーを用いて超生体染色して、スライドグラスに塗抹後、Giemsa染色した標本を作製し、顕微鏡下で赤血球 1000 個中の数を計数した。

白血球百分率は、EDTA-2K処理した血液をスライドグラスに塗抹し、May-Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で白血球 100 個を分類計数した。

プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）およびフィブリノーゲン濃度（FIB）は、3.13%クエン酸ナトリウムで処理した血漿について、散乱光検出方式により血液凝固分析装置（コアグマスターII，三共株式会社）を用いて測定した。

メトヘモグロ빈は、EDTA-2K処理した血液について、Evelyn-Malloy変法により、分光光度計（U-2000，株式会社日立製作所）を用いて測定した。

## 7) 血液化学的検査

血液学的検査用の血液と同時期に腹大動脈から採取した血液から遠心分離（約 4 °C，3000 rpm，15 分間）して得た血清について、以下の血液化学的検査を実施した。なお、測定用血清は測定時までは冷凍庫（-80 °C）内に保存し、保存用血清は最終報告書提出時まで冷凍庫（-80 °C）内に保管した。

GOTおよびGPTはHenry変法, ALPはp-NPP基質法,  $\gamma$ -GTPは $\gamma$ -G-P-NA基質法, 総蛋白(TP)はBiuret法, 総ビリルビン(T-BIL)はAzobilirubin法, 尿素窒素(BUN)はUrease-GlDH法, クレアチニン(CRE)はJaffé法, ブドウ糖はGlucose dehydrogenase法, 総コレステロール(T-CHO)はCOD-DAOS法, トリグリセライド(TG)はGPO-DAOS法, Caはo-CPC法, 無機リン(IP)はMolybdenum blue法により, 自動分析装置(AU 500, オリンパス光学工業株式会社)を用いて測定した。

NaおよびKはイオン選択電極法により, Clは電量滴定法により, いずれも全自動電解質分析装置(EA04, 株式会社 A & T)を用いて測定した。

蛋白分画は, 電気泳動法により自動電気泳動装置(AES 600, オリンパス光学工業株式会社)を用いて測定した。

アルブミン量は総蛋白量および蛋白分画値から, A/G(アルブミン/グロブリン)比は蛋白分画値から算出した。

#### 8) 剖検

最終投与の翌日および回復期間終了後に剖検した。すなわち, 上記の 6) および 7) の項で採血した動物をさらに放血致死させた後に器官・組織の肉眼的観察を行った。

#### 9) 器官重量の測定

剖検時に以下の器官重量を測定した(ただし, 対器官は一括秤量)。さらに, 剖検前に測定した体重を基準として器官重量の体重比(相対重量)を算出した。

脳(大脳, 小脳, 延髄), 胸腺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 精巣および精巣上体または卵巢。

#### 10) 病理組織学的検査

以下の器官または組織を摘出して 10 %中性緩衝ホルマリン液(ただし, 眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリン液)で固定し, 全例について常法に従ってパラフィン包埋標本作製した。

心臓, 肺, 肝臓, 胃, 脾臓, 胸腺, 腎臓, 膀胱, 精巣, 精巣上体, 卵巢, 下垂体, 副腎, 甲状腺(上皮小体を含む), 脳(大脳, 小脳, 延髄), 眼球, 骨髄(大腿骨)。

投与期間終了時剖検例の対照群および最高用量(1000 mg/kg)投与群の心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎および骨髄について H-E 染色組織標本作製し, 病理組織学的に検査した。さらに, 投与期間終了時の 1000 mg/kg投与群の検査で対照群と比べて異常を示す動物数に差があると考えられた肝臓, 脾臓および腎臓は 30, 100 および 300 mg/kg投与群ならびに回復期間終了時の対照群および 1000 mg/kg投与群の雌雄について同様に検査した。また, 投与期間終了時の対照群および 1000 mg/kg投与群の全例の肝臓および腎臓について胆色素染色(Hall法), 肝臓および脾臓について鉄染色(Berlin-blue法), ならびに 30, 100 および 300 mg/kg投与群の雌雄の肝臓について鉄染色(Berlin-blue法)の標本作製し, 病理組織学的に検査した。なお, 剖検時に異常のみられた器官・組織も病理組織学的に検

査した。

## 6. 統計学的方法

体重，摂餌量，摂水量，尿量，尿比重，血液学的検査，血液化学的検査，器官重量（相対重量を含む）については，各群で平均値および標準偏差を算出した．有意差検定は対照群と 1-メトキシナフタレンの各投与群との間で多重比較検定を用いて行った．いずれの検定においても，危険率 5 %未満を有意とし，5 %未満 ( $p<0.05$ ) と 1 %未満 ( $p<0.01$ ) とに分けて表示した．すなわち，Bartlett法による等分散性の検定を行い，等分散ならば一元配置法による分散分析を行い，有意ならば対照群との群間比較はDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った．一方，等分散と認められなかった場合は，順位を利用した一元配置法による分析（Kruskal-Wallisの検定）を行い，有意ならば対照群との群間比較は順位を利用したDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った．なお，病理組織学的検査において，最高用量群で毒性学的影響が示唆され他の用量群および回復群についても検査を実施した器官・組織については，対照群との群間比較を上記の順位を利用したDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った．そこで対照群との間に有意差が認められた所見については，Cochran-Armitageの傾向検定を用いて用量反応性の検定を実施した．

## 結 果

### 1. 一般状態 (Table 1-1~1-2 および 2-1~2-2, Appendix 1-1~1-5 および 2-1~2-5)

#### 1) 投与期間

死亡は、いずれの群の雌雄にも発現しなかった。

一般状態観察において、対照群および 30 mg/kg投与群の雌雄では異常はみられなかった。流涎が 100 および 300 mg/kg投与群の雌雄で投与後約 5~20 分、1000 mg/kg投与群の雌雄で投与後約 5 分~1 時間 30 分にみられた。流涎の出現開始日は、100 mg/kg投与群の雄で投与 8 日、雌で投与 2 日、300 mg/kg投与群の雄で投与 5 日、雌で投与 2 日、1000 mg/kg投与群の雌雄で投与 1 日であり、投与期間終了日までほぼ継続した。流涎の最大出現例数は、100 mg/kg投与群の雄で 6 例、雌で 4 例、300 mg/kg投与群の雄で 9 例、雌で 7 例、1000 mg/kg投与群の雌雄で各 15 例全例であった。眼瞼下垂が 300 mg/kg投与群の雌と 1000 mg/kg投与群の雌雄で投与後約 5~20 分にみられた。眼瞼下垂の出現開始日は、300 mg/kg投与群の雌で投与 1 日、1000 mg/kg投与群の雄で投与 2 日、雌で投与 1 日であり、1000 mg/kg投与群では投与期間終了日までほぼ継続した。眼瞼下垂の最大出現例数は、300 mg/kg投与群の雌で 7 例、1000 mg/kg投与群の雄で 7 例、雌で 15 例全例であった。流涙が 300 mg/kg以上の投与群の雌で投与 1 日の投与後約 5~20 分にみられた。流涙の出現例数は、300 mg/kg投与群で 4 例、1000 mg/kg投与群で 11 例であった。被毛の汚れ（鼻・口周囲、下腹部または外陰部）が 300 mg/kg投与群の雄で投与 23 日から、1000 mg/kg投与群の雄で投与 17 日から、雌で投与 3 日から投与期間終了日までほぼ継続してみられた。被毛の汚れの最大出現例数は、300 mg/kg投与群の雄で 1 例、1000 mg/kg投与群の雄で 3 例、雌で 7 例であった。その他には、1000 mg/kg投与群の雄で自発運動の低下が投与 17 ~18 日に 1 例、表皮温下降が投与 17 日に 1 例にみられた。

#### 2) 回復期間

死亡は、いずれの群の雌雄にも発現しなかった。

一般状態観察において、対照群では雌雄とも異常はみられなかった。外陰部の被毛の汚れが 1000 mg/kg投与群の雌雄で回復 1 日に各 1 例みられたが、回復 2 日以降には異常は認められなかった。

### 2. 体重推移 (Table 3 および 4, Fig.1 および 2, Appendix 3-1~3-5 および 4-1~4-5)

#### 1) 投与期間

100 mg/kg以下の投与群の雌雄では、対照群とほぼ同様の体重推移であり、いずれの測定日とも有意差はみられなかった。300 mg/kg投与群の雌雄では、対照群と比べて有意な差で

はないが、投与 5 日頃から体重増加抑制傾向がみられた。1000 mg/kg投与群の雄では、対照群と比べて投与 5 日から最終投与日まで体重の有意な低値がみられた。同群の雌では、投与 5 日から体重増加抑制がみられ、対照群と比べて投与 26 および 28 日に有意な低値が認められた。

## 2) 回復期間

1000 mg/kg 投与群の雌雄では、投与期間に引き続いて対照群と比べて回復 1 日から回復 14 日まで体重の有意な低値がみられた。

# 3. 摂餌量 (Table 5 および 6, Fig.3 および 4, Appendix 5-1~5-5 および 6-1~6-5)

## 1) 投与期間

100 mg/kg以下の投与群の雌雄では、対照群と比べていずれの測定日の摂餌量にも有意差はみられなかった。300 mg/kg投与群の雄では、対照群と比べて投与 3 および10 日に摂餌量の有意な低値がみられた。同群の雌では、対照群と比べて投与 3 日に摂餌量の有意な低値がみられた。1000 mg/kg投与群の雄では、対照群と比べて投与 3~17 日に摂餌量の有意な低値がみられた。同群の雌では、対照群と比べて投与 3 日に摂餌量の有意な低値がみられた。

## 2) 回復期間

1000 mg/kg投与群の雌雄では、対照群と比べていずれの測定日の摂餌量にも有意差はみられなかった。

# 4. 摂水量 (Table 7 および 8, Fig.5 および 6, Appendix 7-1~7-5 および 8-1~8-5)

## 1) 投与期間

300 mg/kg以下の投与群の雄および 100 mg/kg以下の投与群の雌では、対照群と比べていずれの測定日の摂水量にも有意差はみられなかった。300 mg/kg投与群の雌では、対照群と比べて投与 24 日に摂水量の有意な高値がみられた。1000 mg/kg投与群の雄では、対照群と比べて投与 3 日に摂水量の有意な低値、投与 17 および 24 日に摂水量の有意な高値がみられた。同群の雌では、対照群と比べて投与 10~24 日に摂水量の有意な高値がみられた。

## 2) 回復期間

1000 mg/kg投与群の雄では、対照群と比べていずれの測定日の摂水量にも有意差はみられなかった。同群の雌では、対照群と比べて有意な差ではないが、回復 3 および 10 日に



摂水量の高値傾向がみられた。

## 5. 尿検査

1) 投与期間終了前 (Table 9-1~9-2 および 10-1~10-2, Appendix 9-1~9-5 および 10-1~10-5)

300 mg/kg以下の投与群の雌雄では、対照群と比べて尿量および比重に有意差はみられなかった。1000 mg/kg投与群の雌雄では、対照群と比べて尿量の有意な高値がみられた。

色調, pH, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲンおよび沈渣は, 300 mg/kg以下の投与群の雌雄では対照群とほぼ同程度であった。1000 mg/kg投与群の雌雄でpHの酸性側例の増加傾向, 沈渣で上皮細胞出現例の増加傾向, 雄でビリルビンの軽度および中等度例の増加傾向がみられた。

2) 回復期間終了前 (Table 11-1~11-2 および 12-1~12-2, Appendix 11-1~11-2 および 12-1~12-2)

尿量および尿比重は, 1000 mg/kg投与群の雌雄とも対照群と比べて有意差はみられなかった。また, 色調, pH, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲンおよび沈渣は, 1000 mg/kg投与群の雌雄とも対照群とほぼ同程度であった。

## 6. 血液学的検査

1) 投与期間終了時 (Table 13 および 14, Appendix 13-1~13-5 および 14-1~14-5)

300 mg/kg以上の投与群の雌雄で対照群と比べて赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値およびMCHCの有意な低値, 網状赤血球数の有意な高値がみられた。1000 mg/kg投与群の雌雄で対照群と比べてメトヘモグロビン値の有意な高値がみられた。なお, その他に30 mg/kg以上の投与群の雄で対照群と比べてプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な短縮, 30, 100 および 300 mg/kg投与群の雌でプロトロンビン時間の有意な延長, 1000 mg/kg投与群の雌雄で血小板数の有意な高値, 同群の雌でフィブリノーゲンの有意な高値がみられたが, 当社のほぼ同週齢ラットの集積データ<sup>4)</sup>の範囲内の数値であった。

2) 回復期間終了時 (Table 15 および 16, Appendix 15-1~15-2 および 16-1~16-2)

1000 mg/kg投与群の雄で対照群と比べてMCHCの有意な低値, 同群の雌でMCVの有意な高値がみられたが, 当社のほぼ同週齢ラットの集積データ<sup>4)</sup>の範囲内の数値であった。

## 7. 血液化学的検査

### 1) 投与期間終了時 (Table 17 および 18, Appendix 17-1~17-5 および 18-1~18-5)

300 mg/kg以上の投与群の雄で対照群と比べて総蛋白,  $\alpha_1$ -グロブリン率および $\alpha_3$ -グロブリン率の有意な低値, アルブミン率,  $\beta$ -グロブリン率, A/G比, 総ビリルビンおよびKの有意な高値がみられた. 1000 mg/kg投与群の雄で対照群と比べてGPT,  $\alpha_2$ -グロブリン率の有意な高値がみられた. 300 mg/kg以上の投与群の雌で対照群と比べて $\beta$ -グロブリン率および総ビリルビンの有意な高値がみられた. 1000 mg/kg投与群の雌で対照群と比べて $\alpha_1$ -グロブリン率,  $\alpha_3$ -グロブリン率の有意な低値, GPT,  $\alpha_2$ -グロブリン率, 総コレステロールおよびKの有意な高値がみられた.

### 2) 回復期間終了時 (Table 19 および 20, Appendix 19-1~19-2 および 20-1~20-2)

1000 mg/kg投与群の雄で対照群と比べてブドウ糖の有意な低値, ALP, Kおよび無機リンの有意な高値, 同群の雌でCaの有意な低値がみられたが, 当社のほぼ同週齢ラットの集積データ<sup>4)</sup>の範囲内の数値であった.

## 8. 剖検

### 1) 投与期間終了時 (Table 21 および 22, Appendix 21-1~21-5 および 22-1~22-5)

脾臓の暗赤色化が 300 mg/kg投与群で雄 9 例と雌 10 例, 1000 mg/kg投与群で雌雄各 10 例にみられた. 脾臓の大型が 1000 mg/kg投与群で雄 1 例にみられた. その他には, 片側性の腎盂拡張が 100 および 1000 mg/kg投与群の雄で各 1 例, 腺胃粘膜の暗赤色斑が 300 mg/kg投与群の雄で 1 例と 1000 mg/kg投与群の雌で 1 例, 両側性の精巣および精巣上体の小型が 300 mg/kg投与群で 1 例にみられたが, いずれも出現率は低く, 投与量に依存したものではなかった.

### 2) 回復期間終了時 (Table 23 および 24, Appendix 23-1~23-2 および 24-1~24-2)

いずれの群の雌雄とも, 異常はみられなかった.

## 9. 器官重量

### 1) 投与期間終了時 (Table 25 および 26, Appendix 25-1~25-5 および 26-1~26-5)

雌雄とも 100 mg/kg以下の投与群では, 対照群と比べていずれの器官重量とも有意差はみられなかった.

雄では, 300 mg/kg以上の投与群で対照群と比べて脾臓の絶対・相対重量の有意な高値, 腎臓の相対重量の有意な高値, 300 mg/kg投与群で腎臓の絶対重量の有意な高値, 1000 mg/

kg投与群で肝臓の絶対重量の有意な高値，有意差はないが肝臓の絶対重量の高値傾向がみられた．その他には，300 mg/kg投与群で対照群と比べて心臓の絶対重量の有意な低値，1000 mg/kg投与群で心臓の絶対重量の有意な低値，脳，精巣および精巣上体の絶対重量の有意な高値がみられたが，絶対重量と相対重量で一定方向の変動ではないもの，もしくは軽度な差であるものであった．

雌では，300 mg/kg以上の投与群で対照群と比べて肝臓および腎臓の相対重量の有意な高値，1000 mg/kg投与群で脾臓の絶対・相対重量の有意な高値，肝臓および腎臓の絶対重量の有意な高値がみられた．その他には，1000 mg/kg投与群で対照群と比べて胸腺の絶対重量の有意な低値がみられたが，相対重量には差のない軽度な変化であった．

## 2) 回復期間終了時 (Table 27 および 28, Appendix 27-1~27-2 および 28-1~28-2)

1000 mg/kg投与群の雄では，対照群と比べて肝臓および副腎の絶対重量の有意な低値，脳，脾臓，腎臓，精巣および精巣上体の相対重量の有意な高値がみられたが，絶対重量と相対重量で一定方向の変動ではないもの，もしくは軽度な差であるものであった．同群の雌では，対照群と比べて脳，腎臓および卵巣の絶対重量の有意な低値，肝臓の相対重量の有意な高値がみられたが，絶対重量と相対重量で一定方向の変動ではないもの，もしくは軽度な差であるものであった．

## 10. 病理組織学的検査

### 1) 投与期間終了時 (Table 29 および 30, Appendix 29-1~29-5 および 30-1~30-5)

肝臓：ヘモジデリン沈着が，雄では 30 mg/kg投与群で 1 例（ごく軽度），300 mg/kg投与群で 6 例（ごく軽度），1000 mg/kg投与群で 10 例（ごく軽度）にみられ，対照群と比べて 300 mg/kg以上の投与群で有意差が認められ，また，用量相関性も確認された．この変化は，雌では 100 mg/kg投与群で 2 例（ごく軽度），300 mg/kg投与群で 7 例（ごく軽度），1000 mg/kg投与群で 8 例（ごく軽度）にみられ，対照群と比べて 300 mg/kg以上の投与群で有意差が認められ，また，用量相関性も確認された．肝細胞の空胞変性が，雄では対照群で 10 例（ごく軽度），30 mg/kg投与群で 5 例（ごく軽度），100 mg/kg投与群で 2 例（ごく軽度），300 mg/kg投与群で 1 例（ごく軽度），1000 mg/kg投与群で 5 例（ごく軽度）にみられ，対照群と比べて 100 および 300 mg/kg投与群で有意差が認められたが，用量相関性は認められなかった．この変化は，雌では対照群で 6 例（ごく軽度），30 mg/kg投与群で 5 例（ごく軽度），100 mg/kg投与群で 6 例（ごく軽度），300 mg/kg投与群で 3 例（ごく軽度）にみられ，対照群と比べて 1000 mg/kg投与群で有意差が認められたが，用量相関性は認められなかった．なお，鉄染色で 1000 mg/kg投与群では雌雄の全例が陽性であったが，胆色素染色では対照群，1000 mg/kg投与群とも全例が陰性であった．

脾臓：ヘモジデリン沈着が，雄では 300 mg/kg投与群で 9 例（ごく軽度），1000 mg/

kg投与群で 10 例（軽度）にみられ，対照群と比べて 300 mg/kg以上の投与群で有意差が認められ，用量相関性も確認された．この変化は，雌では 100 mg/kg投与群で 8 例（ごく軽度），300 mg/kg投与群で 10 例（ごく軽度～軽度），1000 mg/kg投与群で 10 例（軽度）にみられ，対照群と比べて 300 mg/kg以上の投与群で有意差が認められ，用量相関性も確認された．うっ血が，雄では 300 mg/kg投与群で 6 例（ごく軽度），1000 mg/kg投与群で 10 例（軽度）にみられ，1000 mg/kg投与群で有意差が認められ，用量相関性も確認された．この変化は，雌では 1000 mg/kg投与群で 10 例（軽度）にみられ，対照群と比べて有意差が認められ，用量相関性も確認された．なお，鉄染色で 1000 mg/kg投与群では雌雄の全例が陽性であった．

腎臓：尿細管の硝子滴変性が，雄では 30 mg/kg投与群で 1 例（ごく軽度），100 mg/kg投与群で 4 例（ごく軽度），300 mg/kg投与群で 4 例（ごく軽度），1000 mg/kg投与群で 5 例（ごく軽度）にみられ，対照群と比べて 1000 mg/kg投与群で有意差が認められたが，用量相関性は認められなかった．この変化は，雌ではいずれの群にもみられなかった．その他には，腎盂拡張が 100 mg/kg投与群で雄 1 例（ごく軽度），1000 mg/kg投与群で雄 1 例（ごく軽度），石灰沈着が 100 mg/kg投与群で雌 1 例（ごく軽度），のう胞が 1000 mg/kg投与群で雄 1 例（ごく軽度），尿細管の好塩基性化と尿細管拡張が 1000 mg/kg投与群で雄 1 例（軽度）にみられたが，投与量に依存したものではなかった．なお，胆色素染色では対照群，1000 mg/kg投与群とも全例が陰性であった．

心臓：肉芽腫が，対照群で雄 1 例（ごく軽度）にみられた．

副腎：対照群および 1000 mg/kg投与群の雌雄とも異常はみられなかった．

骨髄：対照群および 1000 mg/kg投与群の雌雄とも異常はみられなかった．

その他には，剖検時に異常の認められた 300 mg/kg投与群の精巣および精巣上体で精細管の萎縮および精巣上体管内の精子消失がみられた．なお，300 mg/kg投与群の雄の胃および 1000 mg/kg投与群の雌の胃では組織変化はみられなかった．

## 2) 回復期間終了時 (Table 31 および 32, Appendix 31-1～31-2 および 32-1～32-2)

肝臓：ヘモジリン沈着が，雌では 1000 mg/kg投与群で 4 例（ごく軽度）にみられ，対照群と比べて有意差が認められた．肝細胞の空胞変性が，対照群で雄 3 例（ごく軽度）と雌 1 例（ごく軽度）にみられた．

脾臓：ヘモジリン沈着が，雄では 1000 mg/kg投与群で 5 例（ごく軽度）にみられ，対照群と比べて有意差が認められた．この変化は，雌でも 1000 mg/kg投与群で 5 例（軽度）にみられ，対照群と比べて有意差が認められた．

1-メトキシナフタレンを雌雄ラットに 30, 100, 300 および 1000 mg/kgの投与量で 1 日 1 回, 28 日間連続して経口投与し, その毒性について検討した. 一部の動物については, 14 日間の回復期間を設けた. なお, 対照として媒体(コーンオイル)投与群を設けた. 死亡は, いずれの群にも発現しなかった.

一般状態では, 雌雄とも 100 mg/kg以上の投与で投与後約 5 分に流涎がみられた. この変化は, 高濃度の検体投与でより顕著に認められていることから, 1-メトキシナフタレン投与により生じたものと考えられる. その他に雌雄の 300 mg/kg以上の投与で被毛の汚れ, 眼瞼下垂, 流涎, 自発運動の低下または表皮温下降がみられた. 被毛の汚れは, 流涎, 摂水量の増加および多尿に伴う二次的变化と考えられる.

体重は, 雌雄とも 300 mg/kg以上の投与群で増加が抑制され, この低値は回復期間中も継続して認められた. また, 300 mg/kg以上の投与群で体重増加の抑制と関連した摂餌量の減少もみられた. なお, 摂餌量の減少は, 回復期間には消失した. 摂水量は, 雄では 1000 mg/kg投与群で, 雌では 300 mg/kg以上の投与群で増加し, この変化は雌の 1000 mg/kg投与群では回復期間中も継続して認められた.

尿検査では, 雌雄とも 1000 mg/kg投与群で摂水量の増加に伴う尿量の高値がみられたが, この変化は回復期間終了前には消失した. また, 雌雄とも 1000 mg/kg投与群でpHの酸性側例の増加, 上皮細胞出現例の増加, 雄の 1000 mg/kg投与群でビリルビンの軽度および中等度例の増加がみられた. これらの変化は, 回復期間終了前には消失した.

血液学的検査では, 投与期間終了時に雌雄とも 300 mg/kg以上の投与群で貧血を示唆する赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値およびMCHCの低値, 網状赤血球数の高値がみられた. また, 雌雄の 1000 mg/kg投与群で組織への酸素供給の低下を示すメトヘモグロビンの高値がみられた. 一方, 脾臓においては, 雌雄とも 300 mg/kg以上の投与で暗赤色化, 重量増加, ヘモジデリン沈着またはうっ血がみられている. なお, 脾臓のヘモジデリン沈着は雌では 100 mg/kg投与群でもみられている. 肝臓においても, 重量増加が雌で 300 mg/kg投与から, 雄で 1000 mg/kg投与で, ヘモジデリン沈着が雌雄とも 300 mg/kg以上の投与でみられている. これらのことは, 脾臓において貧血を補うために, 赤血球を生産する一方で赤血球が大量に破壊されていることを示唆していると考えられる. このように, 1-メトキシナフタレンは造血系に影響を及ぼすことが窺われた. なお, 回復期間終了時には脾臓のヘモジデリン沈着は認められるもののその程度は雄において軽減していること, また, 貧血傾向, 脾臓および肝臓の重量変化は回復していることから, 休薬により造血系への影響は回復傾向にあると考えられる.

血液化学的検査において, 雌雄とも 300 mg/kg以上の投与で総ビリルビンの高値, 総蛋白の低値がみられた. 総ビリルビンは, 1000 mg/kg投与群の雄で尿中排泄量も増加しているが, 肝臓および腎臓の胆色素染色では, 1000 mg/kg投与群と対照群との間に差はみられなかった. また, 総蛋白の低値は, A/G比の高値がみられていることから, グロブリン分画

の減少によるものと考えられ、雌雄とも $\alpha_1$ および $\alpha_3$ グロブリン分画の減少が顕著であった。組織学的検査において、肝臓にはヘモジデリン沈着がみられたものの、その他には1-メトキシナフタレン投与によると考えられる変化は認められないことから、肝臓への影響は軽度なものと考えられる。腎臓への影響を示唆する変化として、Kの高値、腎臓重量の増加、摂水量および尿量の増加、沈渣での上皮細胞の増加が300 または 1000 mg/kg投与の雌雄でみられた。また、組織学的検査でも用量相関性はないものの、尿細管の硝子滴変性が雄の100 mg/kg以上の投与でほぼ半数例に認められた。しかし、これらの変化は、回復期間終了時には消失した。なお、30 mg/kg投与群の雄でみられた腎臓の尿細管の硝子滴変性は、1例のみであること、ならびにこの変化は同週齢のラットの対照群でしばしば観察されることから、偶発的所見であると考えられる。

以上のことから、1-メトキシナフタレンは一般状態、体重、摂餌量、摂水量、血液、肝臓、脾臓および腎臓に影響を及ぼすことが示唆された。なお、当試験条件下における1-メトキシナフタレンの28日間反復経口投与による毒性学的無影響量は雌雄とも30 mg/kgと考えられる。

## 文 献

- 1) 厚生省生活衛生局企画課生活化学安全対策室監修，化審法 毒性試験法の解説（改訂版）（化学工業日報社，平成4年2月19日）から引用
- 2) 「1-メトキシナフタレンのラットを用いる単回経口投与毒性試験（試験番号：402114）の最終報告書」（平成8年4月16日）（株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所）
- 3) 「1-メトキシナフタレンのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験の予備試験（試験番号：501014P）の最終報告書」（平成8年4月16日）（株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所）
- 4) Background Data, Blood chemical analyses, Male and Female Rats, 8~10 weeks, (1994.5.Nihon Bioresearch Inc. Hashima Laboratory)

Table 1-1 General sign of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)     |      | Number of males<br>and general sign | Days of administration |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------------|------|-------------------------------------|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                      |      |                                     | 1                      | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 |    |
| Control              | 0    | Number of males                     | 15                     | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 10 |
|                      |      | Normal                              | 15                     | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 10 |
| 1-methoxynaphthalene | 30   | Number of males                     | 10                     | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                      |      | Normal                              | 10                     | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                      | 100  | Number of males                     | 10                     | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                      |      | Normal                              | 0                      | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9  | 9  | 8  | 7  | 8  | 9  | 9  | 8  | 7  | 4  | 7  | 6  | 4  | 7  | 6  | 5  | 6  | 6  | 4  | 5  | 5  | 10 |    |
|                      |      | Salivation                          | 0                      | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 2  | 3  | 2  | 1  | 1  | 2  | 3  | 6  | 3  | 4  | 6  | 3  | 4  | 5  | 4  | 4  | 6  | 5  | 5  | 0  |    |
|                      | 300  | Number of males                     | 10                     | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                      |      | Normal                              | 10                     | 10 | 10 | 10 | 9  | 9  | 6  | 3  | 4  | 1  | 1  | 6  | 6  | 3  | 3  | 5  | 4  | 6  | 6  | 3  | 4  | 4  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 9  |    |
|                      |      | Salivation                          | 0                      | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 4  | 7  | 6  | 9  | 9  | 4  | 4  | 7  | 7  | 5  | 6  | 4  | 4  | 7  | 6  | 6  | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  | 7  | 0  |    |
|                      |      | Staining hair                       | 0                      | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  |
|                      | 1000 | Number of males                     | 15                     | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 10 |
|                      |      | Normal                              | 12                     | 9  | 6  | 2  | 3  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 8  |
|                      |      | Decrease in locomotor activity      | 0                      | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                      |      | Salivation                          | 3                      | 6  | 7  | 13 | 12 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 14 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 0  |
|                      |      | Staining hair                       | 0                      | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 3  | 2  |    |
| Hypothermia          |      | 0                                   | 0                      | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |    |
| Ptosis               |      | 0                                   | 2                      | 4  | 5  | 3  | 3  | 3  | 3  | 4  | 3  | 3  | 2  | 3  | 4  | 3  | 4  | 7  | 6  | 6  | 5  | 5  | 5  | 6  | 7  | 7  | 5  | 4  | 3  | 0  |    |    |

Table 1-2 General sign of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)     |      | Number of males<br>and general sign | Days of recovery |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |
|----------------------|------|-------------------------------------|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
|                      |      |                                     | 1                | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| Control              | 0    | Number of males                     | 5                | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  |
|                      |      | Normal                              | 5                | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  |
| 1-methoxynaphthalene | 1000 | Number of males                     | 5                | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  |
|                      |      | Normal                              | 4                | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  |
|                      |      | Staining hair                       | 1                | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |



Table 2-1 General sign of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)     |      | Number of females<br>and general sign | Days of administration |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|----------------------|------|---------------------------------------|------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|                      |      |                                       | 1                      | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 |
| Control              | 0    | Number of females<br>Normal           | 15                     | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 10 |
|                      |      |                                       | 15                     | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 10 |
| 1-methoxynaphthalene | 30   | Number of females<br>Normal           | 10                     | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                      |      |                                       | 10                     | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                      | 100  | Number of females<br>Normal           | 10                     | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                      |      |                                       | 0                      | 9  | 10 | 10 | 9  | 10 | 9  | 10 | 9  | 9  | 8  | 9  | 9  | 10 | 9  | 7  | 7  | 7  | 6  | 7  | 8  | 8  | 7  | 7  | 6  | 9  | 7  | 7  | 10 |
|                      |      | Salivation                            | 0                      | 1  | 0  | 0  | 1  | 0  | 1  | 0  | 1  | 1  | 2  | 1  | 1  | 0  | 1  | 3  | 3  | 3  | 4  | 3  | 2  | 2  | 3  | 3  | 4  | 1  | 3  | 3  | 0  |
|                      |      |                                       | 10                     | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
|                      | 300  | Number of females<br>Normal           | 3                      | 9  | 9  | 8  | 9  | 7  | 7  | 8  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 7  | 5  | 5  | 5  | 5  | 4  | 4  | 5  | 4  | 3  | 4  | 5  | 4  | 3  | 4  | 10 |
|                      |      |                                       | 0                      | 1  | 1  | 2  | 1  | 3  | 3  | 2  | 6  | 5  | 4  | 3  | 2  | 3  | 5  | 5  | 5  | 5  | 6  | 6  | 5  | 6  | 7  | 6  | 5  | 6  | 7  | 6  | 0  |
|                      |      | Lacrimation                           | 4                      | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                      |      | Ptosis                                | 7                      | 1  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                      | 1000 | Number of females<br>Normal           | 15                     | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 10 |
|                      |      |                                       | 0                      | 11 | 5  | 11 | 8  | 7  | 3  | 6  | 2  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 4  |
|                      |      | Salivation                            | 6                      | 2  | 8  | 2  | 7  | 5  | 12 | 9  | 13 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 0  |
|                      |      | Lacrimation                           | 11                     | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |
|                      |      | Staining hair                         | 0                      | 0  | 3  | 3  | 3  | 6  | 6  | 6  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 1  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 4  | 7  | 7  | 7  | 6  |
|                      |      | Ptosis                                | 15                     | 2  | 1  | 0  | 0  | 2  | 2  | 2  | 3  | 4  | 4  | 3  | 3  | 4  | 4  | 6  | 7  | 9  | 5  | 5  | 6  | 6  | 5  | 4  | 5  | 4  | 1  | 1  | 0  |

Table 2-2 General sign of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)     |      | Number of females<br>and general sign | Days of recovery |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |
|----------------------|------|---------------------------------------|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
|                      |      |                                       | 1                | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| Control              | 0    | Number of females                     | 5                | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  |
|                      |      | Normal                                | 5                | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  |
| 1-methoxynaphthalene | 1000 | Number of females                     | 5                | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  |
|                      |      | Normal                                | 4                | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  | 5  |
|                      |      | Staining hair                         | 1                | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |

Table 3 Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)            | Control      |  | 1-methoxynaphthalene |              |              |                |
|-----------------------------|--------------|--|----------------------|--------------|--------------|----------------|
|                             | 0            |  | 30                   | 100          | 300          | 1000           |
| Number of males             | 15           |  | 10                   | 10           | 10           | 15             |
| Days of admin-<br>istration |              |  |                      |              |              |                |
| 1                           | 204.1 ± 7.3  |  | 203.0 ± 5.6          | 205.2 ± 7.8  | 204.0 ± 7.9  | 200.7 ± 11.0   |
| 5                           | 239.8 ± 8.7  |  | 236.3 ± 8.9          | 236.3 ± 7.7  | 229.6 ± 8.6  | 212.8 ± 11.4** |
| 8                           | 264.1 ± 9.8  |  | 262.6 ± 8.9          | 261.9 ± 7.8  | 252.7 ± 8.9  | 235.0 ± 12.6** |
| 12                          | 297.9 ± 11.8 |  | 296.9 ± 12.8         | 295.6 ± 12.1 | 281.9 ± 10.4 | 261.4 ± 15.4** |
| 15                          | 319.0 ± 15.3 |  | 320.2 ± 16.6         | 319.4 ± 14.0 | 303.9 ± 11.7 | 278.1 ± 18.4** |
| 19                          | 344.9 ± 18.3 |  | 344.7 ± 21.9         | 344.5 ± 14.2 | 326.6 ± 12.5 | 293.3 ± 27.6** |
| 22                          | 362.4 ± 21.7 |  | 361.9 ± 24.1         | 363.0 ± 14.8 | 341.5 ± 13.9 | 305.4 ± 25.8** |
| 26                          | 384.5 ± 23.8 |  | 383.9 ± 30.7         | 383.7 ± 16.3 | 361.4 ± 15.0 | 324.9 ± 26.9** |
| 28                          | 395.5 ± 25.2 |  | 390.6 ± 28.4         | 391.8 ± 18.1 | 369.1 ± 15.9 | 328.7 ± 27.5** |
| Number of males             | 5            |  | 0                    | 0            | 0            | 5              |
| Days of reco-<br>very       |              |  |                      |              |              |                |
| 1                           | 418.4 ± 16.7 |  | —                    | —            | —            | 326.8 ± 15.5** |
| 5                           | 432.0 ± 21.7 |  | —                    | —            | —            | 346.2 ± 23.4** |
| 8                           | 447.2 ± 19.9 |  | —                    | —            | —            | 366.6 ± 18.6** |
| 12                          | 461.6 ± 23.5 |  | —                    | —            | —            | 389.2 ± 22.1** |
| 14                          | 465.8 ± 21.9 |  | —                    | —            | —            | 389.8 ± 21.5** |

Each value shows mean (g) ± S.D.

Significantly different from control (\*\*: P<0.01).

Table 4 Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)       | Control      |  | 1-methoxynaphthalene |              |              |                |
|------------------------|--------------|--|----------------------|--------------|--------------|----------------|
|                        | 0            |  | 30                   | 100          | 300          | 1000           |
| Number of females      | 15           |  | 10                   | 10           | 10           | 15             |
| Days of administration |              |  |                      |              |              |                |
| 1                      | 158.3 ± 7.9  |  | 157.3 ± 5.5          | 159.8 ± 6.4  | 159.0 ± 7.6  | 158.7 ± 7.6    |
| 5                      | 171.8 ± 9.7  |  | 172.1 ± 7.0          | 172.7 ± 6.9  | 167.2 ± 7.4  | 163.3 ± 9.0    |
| 8                      | 183.5 ± 11.5 |  | 182.2 ± 8.7          | 182.9 ± 7.9  | 177.9 ± 8.9  | 173.3 ± 10.7   |
| 12                     | 197.9 ± 14.0 |  | 196.7 ± 10.2         | 195.1 ± 10.3 | 190.4 ± 10.6 | 186.5 ± 12.7   |
| 15                     | 208.3 ± 13.7 |  | 204.6 ± 13.9         | 203.5 ± 10.7 | 199.4 ± 10.0 | 195.1 ± 11.8   |
| 19                     | 220.5 ± 14.7 |  | 219.1 ± 16.1         | 218.1 ± 13.9 | 211.4 ± 12.3 | 207.4 ± 12.0   |
| 22                     | 225.1 ± 16.0 |  | 225.6 ± 17.4         | 223.3 ± 15.0 | 215.5 ± 13.2 | 209.9 ± 12.8   |
| 26                     | 238.0 ± 18.1 |  | 237.8 ± 15.9         | 234.5 ± 12.7 | 226.2 ± 14.1 | 217.3 ± 13.4*  |
| 28                     | 242.6 ± 18.2 |  | 240.5 ± 16.6         | 238.0 ± 14.8 | 228.8 ± 13.5 | 222.3 ± 12.5*  |
| Number of females      | 5            |  | 0                    | 0            | 0            | 5              |
| Days of recovery       |              |  |                      |              |              |                |
| 1                      | 249.2 ± 12.5 |  | —                    | —            | —            | 220.8 ± 10.4** |
| 5                      | 259.4 ± 12.6 |  | —                    | —            | —            | 230.0 ± 12.8** |
| 8                      | 265.6 ± 16.0 |  | —                    | —            | —            | 236.0 ± 12.6*  |
| 12                     | 273.2 ± 17.3 |  | —                    | —            | —            | 244.4 ± 15.7*  |
| 14                     | 269.4 ± 11.2 |  | —                    | —            | —            | 246.8 ± 16.9*  |

Each value shows mean (g) ± S.D.

Significantly different from control (\*: P&lt;0.05, \*\*: P&lt;0.01).

Table 5 Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)            | Control |            | 1-methoxynaphthalene |  |            |  |              |              |
|-----------------------------|---------|------------|----------------------|--|------------|--|--------------|--------------|
|                             | 0       |            | 30                   |  | 100        |  | 300          | 1000         |
| Number of males             | 15      |            | 10                   |  | 10         |  | 10           |              |
| Days of admin-<br>istration | 3       | 25.1 ± 1.6 | 24.4 ± 1.8           |  | 23.3 ± 1.6 |  | 20.7 ± 0.8*  | 15.1 ± 2.9** |
|                             | 10      | 25.3 ± 1.3 | 25.0 ± 1.3           |  | 24.6 ± 1.9 |  | 21.8 ± 1.8** | 20.7 ± 1.7** |
|                             | 17      | 25.7 ± 2.0 | 25.2 ± 2.9           |  | 25.5 ± 1.8 |  | 23.8 ± 1.8   | 21.7 ± 5.3*  |
|                             | 24      | 24.6 ± 2.2 | 23.6 ± 2.6           |  | 23.7 ± 1.3 |  | 22.3 ± 1.7   | 24.4 ± 3.4   |
| Number of males             | 5       |            | 0                    |  | 0          |  | 0            |              |
| Days of reco-<br>very       | 3       | 26.6 ± 1.5 | —                    |  | —          |  | —            |              |
|                             | 10      | 28.6 ± 1.9 | —                    |  | —          |  | —            |              |

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).

Table 6 Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)       | Control |            | 1-methoxynaphthalene |            |             |              |  |  |
|------------------------|---------|------------|----------------------|------------|-------------|--------------|--|--|
|                        | 0       |            | 30                   | 100        | 300         | 1000         |  |  |
| Number of females      | 15      |            | 10                   | 10         | 10          | 15           |  |  |
| Days of administration | 3       | 16.1 ± 1.6 | 16.1 ± 1.4           | 15.9 ± 1.3 | 13.7 ± 1.3* | 11.1 ± 2.4** |  |  |
|                        | 10      | 16.4 ± 1.7 | 16.4 ± 1.6           | 15.3 ± 1.3 | 15.1 ± 1.0  | 14.9 ± 1.9   |  |  |
|                        | 17      | 15.7 ± 1.6 | 17.5 ± 2.1           | 16.3 ± 2.5 | 16.7 ± 2.2  | 15.2 ± 1.8   |  |  |
|                        | 24      | 17.5 ± 1.4 | 17.0 ± 2.2           | 17.6 ± 2.0 | 17.8 ± 1.8  | 16.3 ± 1.2   |  |  |
| Number of females      | 5       |            | 0                    | 0          | 0           | 5            |  |  |
| Days of recovery       | 3       | 19.2 ± 1.5 | —                    | —          | —           | 19.6 ± 1.5   |  |  |
|                        | 10      | 20.4 ± 0.9 | —                    | —          | —           | 19.8 ± 2.2   |  |  |

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).

Table 7 Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)            | Control |            | 1-methoxynaphthalene |  |            |  |            |  |              |  |  |  |
|-----------------------------|---------|------------|----------------------|--|------------|--|------------|--|--------------|--|--|--|
|                             | 0       |            | 30                   |  | 100        |  | 300        |  | 1000         |  |  |  |
| Number of males             | 15      |            | 10                   |  | 10         |  | 10         |  | 15           |  |  |  |
| Days of admin-<br>istration | 3       | 33.1 ± 3.7 | 32.2 ± 2.7           |  | 30.8 ± 4.1 |  | 28.6 ± 4.5 |  | 27.4 ± 5.8*  |  |  |  |
|                             | 10      | 34.3 ± 3.3 | 35.0 ± 3.4           |  | 34.9 ± 6.0 |  | 33.6 ± 4.0 |  | 39.7 ± 7.9   |  |  |  |
|                             | 17      | 36.9 ± 5.7 | 38.5 ± 4.7           |  | 37.0 ± 5.4 |  | 39.0 ± 3.3 |  | 43.1 ± 11.8* |  |  |  |
|                             | 24      | 36.1 ± 7.2 | 37.6 ± 5.3           |  | 38.9 ± 8.6 |  | 39.5 ± 3.8 |  | 49.7 ± 9.7** |  |  |  |
| Number of males             | 5       |            | 0                    |  | 0          |  | 0          |  | 5            |  |  |  |
| Days of reco-<br>very       | 3       | 39.6 ± 8.4 | —                    |  | —          |  | —          |  | 45.2 ± 6.3   |  |  |  |
|                             | 10      | 43.2 ± 8.8 | —                    |  | —          |  | —          |  | 37.0 ± 3.2   |  |  |  |

Each value shows mean (ml/day) ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).

Table 8 Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)            | Control |            | 1-methoxynaphthalene |            |              |              |     |  |      |  |
|-----------------------------|---------|------------|----------------------|------------|--------------|--------------|-----|--|------|--|
|                             | 0       |            | 30                   |            | 100          |              | 300 |  | 1000 |  |
| Number of females           | 15      |            | 10                   |            | 10           |              | 10  |  | 15   |  |
| Days of admin-<br>istration | 3       | 25.3 ± 4.8 | 24.1 ± 2.3           | 24.0 ± 3.2 | 23.8 ± 5.5   | 23.3 ± 7.3   |     |  |      |  |
|                             | 10      | 24.9 ± 3.4 | 24.9 ± 2.8           | 26.9 ± 5.3 | 32.1 ± 6.5   | 38.4 ± 7.9** |     |  |      |  |
|                             | 17      | 25.7 ± 4.2 | 27.8 ± 3.3           | 31.3 ± 7.2 | 35.1 ± 8.7   | 42.1 ± 6.3** |     |  |      |  |
|                             | 24      | 28.6 ± 6.7 | 28.4 ± 3.9           | 32.5 ± 6.9 | 40.6 ± 8.1** | 42.2 ± 6.4** |     |  |      |  |
| Number of females           | 5       |            | 0                    |            | 0            |              | 0   |  | 5    |  |
| Days of reco-<br>very       | 3       | 32.4 ± 8.4 | —                    | —          | —            | 45.8 ± 14.6  |     |  |      |  |
|                             | 10      | 32.2 ± 6.2 | —                    | —          | —            | 42.6 ± 13.5  |     |  |      |  |

Each value shows mean (ml/day) ± S.D.

Significantly different from control (\*\*: P<0.01).



Table 9-1 Urinary examination of male rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)            | Control         |                 | 1-methoxynaphthalene |                 |                 |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|
|                             | 0               | 30              | 100                  | 300             | 1000            |
| Number of males             | 10              | 10              | 10                   | 10              | 10              |
| Volume (ml): Mean±S.D.      | 12.55 ± 3.42    | 12.40 ± 5.74    | 12.17 ± 5.47         | 15.70 ± 2.68    | 21.20 ± 4.82**  |
| Specific gravity: Mean±S.D. | 1.0485 ± 0.0075 | 1.0496 ± 0.0116 | 1.0530 ± 0.0120      | 1.0478 ± 0.0081 | 1.0448 ± 0.0104 |
| Color                       |                 |                 |                      |                 |                 |
| Light yellow                | 8               | 6               | 3                    | 6               | 0               |
| Yellow                      | 2               | 4               | 7                    | 4               | 10              |
| pH                          |                 |                 |                      |                 |                 |
| 5.0                         | 0               | 0               | 0                    | 1               | 1               |
| 5.5                         | 1               | 0               | 0                    | 0               | 1               |
| 6.0                         | 0               | 1               | 0                    | 0               | 2               |
| 6.5                         | 0               | 0               | 1                    | 0               | 2               |
| 7.0                         | 2               | 0               | 1                    | 6               | 2               |
| 7.5                         | 2               | 2               | 4                    | 2               | 2               |
| 8.0                         | 0               | 4               | 3                    | 1               | 0               |
| 8.5                         | 3               | 2               | 1                    | 0               | 0               |
| ≥ 9.0                       | 2               | 1               | 0                    | 0               | 0               |
| Protein                     |                 |                 |                      |                 |                 |
| Negative                    | 0               | 0               | 0                    | 1               | 0               |
| Trace                       | 2               | 1               | 0                    | 1               | 1               |
| 30 mg/dl                    | 4               | 5               | 4                    | 7               | 8               |
| 100 mg/dl                   | 3               | 3               | 3                    | 1               | 1               |
| ≥ 300 mg/dl                 | 1               | 1               | 3                    | 0               | 0               |
| Glucose                     |                 |                 |                      |                 |                 |
| Negative                    | 10              | 10              | 10                   | 10              | 10              |
| Ketone body                 |                 |                 |                      |                 |                 |
| Negative                    | 3               | 1               | 2                    | 8               | 9               |
| 5 mg/dl                     | 2               | 4               | 4                    | 2               | 1               |
| 15 mg/dl                    | 3               | 5               | 4                    | 0               | 0               |
| 40 mg/dl                    | 2               | 0               | 0                    | 0               | 0               |
| Bilirubin                   |                 |                 |                      |                 |                 |
| Negative                    | 9               | 6               | 5                    | 9               | 0               |
| Slight                      | 1               | 4               | 5                    | 1               | 7               |
| Moderate                    | 0               | 0               | 0                    | 0               | 3               |
| Occult blood                |                 |                 |                      |                 |                 |
| Negative                    | 8               | 10              | 10                   | 10              | 10              |
| Trace                       | 2               | 0               | 0                    | 0               | 0               |
| Urobilinogen                |                 |                 |                      |                 |                 |
| 0.1 E.U./dl                 | 5               | 3               | 3                    | 8               | 4               |
| 1.0 E.U./dl                 | 5               | 7               | 7                    | 2               | 6               |

Significantly different from control (\*\*: P<0.01).

Table 9-2 Urinary examination of male rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)         | Control | 1-methoxynaphthalene |     |     |      |
|--------------------------|---------|----------------------|-----|-----|------|
|                          | 0       | 30                   | 100 | 300 | 1000 |
| Number of males          | 10      | 10                   | 10  | 10  | 10   |
| Urinary sediments        |         |                      |     |     |      |
| Epithelial cells         |         |                      |     |     |      |
| 0~20 cells/100 fields    | 7       | 9                    | 9   | 7   | 1    |
| 21~100 cells/100 fields  | 3       | 1                    | 1   | 3   | 7    |
| 101~200 cells/100 fields | 0       | 0                    | 0   | 0   | 2    |
| Erythrocytes             |         |                      |     |     |      |
| 0~20 cells/100 fields    | 10      | 10                   | 10  | 10  | 10   |
| Leukocytes               |         |                      |     |     |      |
| 0~20 cells/100 fields    | 10      | 10                   | 10  | 10  | 10   |
| Casts                    |         |                      |     |     |      |
| Not observed             | 10      | 10                   | 10  | 10  | 10   |
| Crystals                 |         |                      |     |     |      |
| Not observed             | 3       | 5                    | 3   | 3   | 5    |
| Observed                 | 7       | 5                    | 7   | 7   | 5    |

Table 10-1 Urinary examination of female rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)           | Control         |                 | 1-methoxynaphthalene |                 |                 |  |
|----------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|--|
|                            | 0               | 30              | 100                  | 300             | 1000            |  |
| Number of females          | 10              | 10              | 10                   | 10              | 10              |  |
| Volume (ml): Mean±S.D.     | 8.95 ± 3.02     | 9.40 ± 3.41     | 10.15 ± 5.60         | 15.79 ± 9.72    | 26.82 ± 6.62**  |  |
| Specific gravity: Mean±S.D | 1.0464 ± 0.0158 | 1.0480 ± 0.0104 | 1.0458 ± 0.0153      | 1.0365 ± 0.0102 | 1.0337 ± 0.0097 |  |
| Color                      |                 |                 |                      |                 |                 |  |
| Light yellow               | 10              | 9               | 5                    | 3               | 3               |  |
| Yellow                     | 0               | 1               | 5                    | 7               | 7               |  |
| pH                         |                 |                 |                      |                 |                 |  |
| 5.5                        | 0               | 0               | 0                    | 1               | 1               |  |
| 6.0                        | 0               | 0               | 2                    | 0               | 5               |  |
| 6.5                        | 0               | 0               | 0                    | 2               | 3               |  |
| 7.0                        | 0               | 1               | 2                    | 1               | 1               |  |
| 7.5                        | 0               | 4               | 2                    | 4               | 0               |  |
| 8.0                        | 2               | 2               | 3                    | 1               | 0               |  |
| 8.5                        | 6               | 3               | 1                    | 1               | 0               |  |
| ≥ 9.0                      | 2               | 0               | 0                    | 0               | 0               |  |
| Protein                    |                 |                 |                      |                 |                 |  |
| Negative                   | 0               | 3               | 4                    | 4               | 9               |  |
| Trace                      | 1               | 1               | 3                    | 4               | 0               |  |
| 30 mg/dl                   | 7               | 5               | 2                    | 2               | 1               |  |
| 100 mg/dl                  | 2               | 1               | 1                    | 0               | 0               |  |
| Glucose                    |                 |                 |                      |                 |                 |  |
| Negative                   | 10              | 10              | 10                   | 10              | 10              |  |
| Ketone body                |                 |                 |                      |                 |                 |  |
| Negative                   | 6               | 8               | 9                    | 9               | 10              |  |
| 5 mg/dl                    | 4               | 2               | 1                    | 1               | 0               |  |
| Bilirubin                  |                 |                 |                      |                 |                 |  |
| Negative                   | 10              | 6               | 5                    | 3               | 6               |  |
| Slight                     | 0               | 4               | 5                    | 7               | 4               |  |
| Occult blood               |                 |                 |                      |                 |                 |  |
| Negative                   | 10              | 10              | 10                   | 10              | 10              |  |
| Urobilinogen               |                 |                 |                      |                 |                 |  |
| 0.1 E.U./dl                | 5               | 5               | 8                    | 3               | 9               |  |
| 1.0 E.U./dl                | 5               | 5               | 2                    | 7               | 1               |  |

Significantly different from control (\*\*: P<0.01).

Table 10-2 Urinary examination of female rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)         | Control | 1-methoxynaphthalene |     |     |      |
|--------------------------|---------|----------------------|-----|-----|------|
|                          | 0       | 30                   | 100 | 300 | 1000 |
| Number of females        | 10      | 10                   | 10  | 10  | 10   |
| Urinary sediments        |         |                      |     |     |      |
| Epithelial cells         |         |                      |     |     |      |
| 0~20 cells/100 fields    | 10      | 9                    | 10  | 9   | 4    |
| 21~100 cells/100 fields  | 0       | 1                    | 0   | 1   | 5    |
| 101~200 cells/100 fields | 0       | 0                    | 0   | 0   | 1    |
| Erythrocytes             |         |                      |     |     |      |
| 0~20 cells/100 fields    | 10      | 10                   | 10  | 10  | 10   |
| Leukocytes               |         |                      |     |     |      |
| 0~20 cells/100 fields    | 10      | 10                   | 10  | 10  | 10   |
| Casts                    |         |                      |     |     |      |
| Not observed             | 10      | 10                   | 10  | 10  | 10   |
| Crystals                 |         |                      |     |     |      |
| Not observed             | 1       | 3                    | 2   | 4   | 3    |
| Observed                 | 9       | 7                    | 8   | 6   | 7    |

Table 11-1 Urinary examination of male rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)           | Control         | 1-methoxynaphthalene |
|----------------------------|-----------------|----------------------|
|                            | 0               | 1000                 |
| Number of males            | 5               | 5                    |
| Volume (ml): Mean±S.D.     | 22.10 ± 6.23    | 22.62 ± 12.46        |
| Specific gravity: Mean±S.D | 1.0232 ± 0.0029 | 1.0302 ± 0.0140      |
| <hr/>                      |                 |                      |
| Color                      |                 |                      |
| Light yellow               | 5               | 5                    |
| pH                         |                 |                      |
| 8.0                        | 1               | 0                    |
| 8.5                        | 1               | 1                    |
| ≥ 9.0                      | 3               | 4                    |
| Protein                    |                 |                      |
| Trace                      | 0               | 1                    |
| 30 mg/dl                   | 4               | 2                    |
| 100 mg/dl                  | 1               | 2                    |
| Glucose                    |                 |                      |
| Negative                   | 5               | 5                    |
| Ketone body                |                 |                      |
| Negative                   | 1               | 4                    |
| 5 mg/dl                    | 2               | 1                    |
| 15 mg/dl                   | 2               | 0                    |
| Bilirubin                  |                 |                      |
| Negative                   | 5               | 5                    |
| Occult blood               |                 |                      |
| Negative                   | 5               | 4                    |
| Trace                      | 0               | 1                    |
| Urobilinogen               |                 |                      |
| 0.1 E.U./dl                | 4               | 5                    |
| 1.0 E.U./dl                | 1               | 0                    |

Table 11-2 Urinary examination of male rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)        | Control | 1-methoxynaphthalene |
|-------------------------|---------|----------------------|
|                         | 0       | 1000                 |
| Number of males         | 5       | 5                    |
| Urinary sediments       |         |                      |
| Epithelial cells        |         |                      |
| 0~20 cells/100 fields   | 3       | 3                    |
| 21~100 cells/100 fields | 2       | 2                    |
| Erythrocytes            |         |                      |
| 0~20 cells/100 fields   | 5       | 5                    |
| Leukocytes              |         |                      |
| 0~20 cells/100 fields   | 5       | 5                    |
| Casts                   |         |                      |
| Not observed            | 5       | 5                    |
| Crystals                |         |                      |
| Not observed            | 1       | 1                    |
| Observed                | 4       | 4                    |

Table 12-1 Urinary examination of female rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)                  | Control             | 1-methoxynaphthalene |
|-----------------------------------|---------------------|----------------------|
|                                   | 0                   | 1000                 |
| Number of females                 | 5                   | 5                    |
| Volume (ml): Mean $\pm$ S.D.      | 12.52 $\pm$ 4.17    | 14.60 $\pm$ 4.10     |
| Specific gravity: Mean $\pm$ S.D. | 1.0406 $\pm$ 0.0169 | 1.0364 $\pm$ 0.0108  |
| <hr/>                             |                     |                      |
| Color                             |                     |                      |
| Light yellow                      | 5                   | 5                    |
| pH                                |                     |                      |
| 8.0                               | 1                   | 1                    |
| 8.5                               | 3                   | 3                    |
| $\geq 9.0$                        | 1                   | 1                    |
| Protein                           |                     |                      |
| Negative                          | 4                   | 3                    |
| Trace                             | 0                   | 1                    |
| 30 mg/dl                          | 1                   | 1                    |
| Glucose                           |                     |                      |
| Negative                          | 5                   | 5                    |
| Ketone body                       |                     |                      |
| Negative                          | 5                   | 5                    |
| Bilirubin                         |                     |                      |
| Negative                          | 5                   | 5                    |
| Occult blood                      |                     |                      |
| Negative                          | 5                   | 5                    |
| Urobilinogen                      |                     |                      |
| 0.1 E.U./dl                       | 4                   | 4                    |
| 1.0 E.U./dl                       | 1                   | 1                    |

Table 12-2 Urinary examination of female rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)        | Control | 1-methoxynaphthalene |
|-------------------------|---------|----------------------|
|                         | 0       | 1000                 |
| Number of females       | 5       | 5                    |
| Urinary sediments       |         |                      |
| Epithelial cells        |         |                      |
| 0~20 cells/100 fields   | 4       | 4                    |
| 21~100 cells/100 fields | 1       | 1                    |
| Erythrocytes            |         |                      |
| 0~20 cells/100 fields   | 5       | 5                    |
| Leukocytes              |         |                      |
| 0~20 cells/100 fields   | 5       | 5                    |
| Casts                   |         |                      |
| Not observed            | 5       | 5                    |
| Crystals                |         |                      |
| Not observed            | 1       | 1                    |
| Observed                | 4       | 4                    |



Table 13 Hematological examination of male rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)                | Control  |       | 1-methoxynaphthalene |        |          |        |          |        |          |         |
|---------------------------------|----------|-------|----------------------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|---------|
|                                 | 0        |       | 30                   |        | 100      |        | 300      |        | 1000     |         |
| Number of males                 | 10       |       | 10                   |        | 10       |        | 10       |        | 10       |         |
| RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )      | 802.4 ±  | 31.5  | 806.5 ±              | 24.3   | 783.3 ±  | 35.6   | 743.6 ±  | 34.0** | 741.8 ±  | 33.5**  |
| Hemoglobin (g/dl)               | 15.45 ±  | 0.73  | 15.44 ±              | 0.60   | 15.08 ±  | 0.69   | 13.97 ±  | 0.60** | 14.24 ±  | 0.63**  |
| Hematocrit (%)                  | 46.56 ±  | 2.06  | 46.03 ±              | 1.88   | 44.82 ±  | 2.01   | 43.28 ±  | 1.43** | 43.91 ±  | 1.81**  |
| MCV ( $\mu\text{m}^3$ )         | 58.04 ±  | 1.82  | 57.07 ±              | 1.53   | 57.25 ±  | 2.08   | 58.30 ±  | 2.95   | 59.24 ±  | 1.92    |
| MCH (pg)                        | 19.28 ±  | 0.59  | 19.15 ±              | 0.48   | 19.27 ±  | 0.67   | 18.81 ±  | 0.97   | 19.19 ±  | 0.45    |
| MCHC (g/dl)                     | 33.20 ±  | 0.41  | 33.55 ±              | 0.40   | 33.64 ±  | 0.58   | 32.27 ±  | 0.52** | 32.44 ±  | 0.59**  |
| Platelet ( $10^4/\text{mm}^3$ ) | 115.09 ± | 18.66 | 117.17 ±             | 8.39   | 119.46 ± | 8.96   | 128.28 ± | 12.91  | 132.87 ± | 10.44** |
| RET (%)                         | 27.1 ±   | 6.7   | 22.4 ±               | 4.2    | 31.2 ±   | 9.0    | 62.8 ±   | 14.4** | 67.3 ±   | 22.6**  |
| PT (SEC.)                       | 16.74 ±  | 1.42  | 13.89 ±              | 0.38*  | 13.55 ±  | 0.39** | 13.30 ±  | 0.40** | 13.43 ±  | 0.59**  |
| APTT (SEC.)                     | 28.92 ±  | 2.08  | 26.43 ±              | 1.36** | 24.69 ±  | 1.51** | 24.09 ±  | 1.31** | 25.37 ±  | 1.94**  |
| Fibrinogen (mg/dl)              | 257.3 ±  | 18.3  | 247.1 ±              | 13.9   | 255.1 ±  | 21.6   | 249.3 ±  | 13.4   | 246.3 ±  | 16.4    |
| Methemoglobin (%)               | 0.462 ±  | 0.259 | 0.311 ±              | 0.156  | 0.441 ±  | 0.208  | 0.785 ±  | 0.688  | 1.034 ±  | 0.275** |
| WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )      | 59.7 ±   | 11.6  | 60.0 ±               | 13.7   | 68.8 ±   | 30.5   | 66.4 ±   | 16.0   | 73.4 ±   | 25.8    |
| Differential leukocyte (%)      |          |       |                      |        |          |        |          |        |          |         |
| Lymphocyte                      | 91.8 ±   | 3.8   | 92.8 ±               | 3.5    | 93.7 ±   | 2.9    | 91.1 ±   | 2.4    | 91.8 ±   | 7.4     |
| Neutrophil                      | 7.3 ±    | 3.9   | 6.2 ±                | 3.4    | 5.5 ±    | 2.9    | 8.3 ±    | 2.8    | 7.3 ±    | 7.1     |
| Eosinophil                      | 0.4 ±    | 0.5   | 0.5 ±                | 0.7    | 0.2 ±    | 0.4    | 0.1 ±    | 0.3    | 0.3 ±    | 0.5     |
| Basophil                        | 0.0 ±    | 0.0   | 0.0 ±                | 0.0    | 0.0 ±    | 0.0    | 0.0 ±    | 0.0    | 0.0 ±    | 0.0     |
| Monocyte                        | 0.5 ±    | 0.5   | 0.5 ±                | 0.7    | 0.6 ±    | 0.7    | 0.5 ±    | 0.7    | 0.6 ±    | 0.7     |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ).

Table 14 Hematological examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)                | Control  |       | 1-methoxynaphthalene |        |          |        |          |        |          |         |  |  |
|---------------------------------|----------|-------|----------------------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|---------|--|--|
|                                 | 0        |       | 30                   |        | 100      |        | 300      |        | 1000     |         |  |  |
| Number of females               | 10       |       | 10                   |        | 10       |        | 10       |        | 10       |         |  |  |
| RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )      | 772.2 ±  | 33.1  | 759.9 ±              | 24.8   | 727.9 ±  | 19.7   | 660.4 ±  | 25.6** | 638.9 ±  | 77.9**  |  |  |
| Hemoglobin (g/dl)               | 14.75 ±  | 0.61  | 14.67 ±              | 0.27   | 14.03 ±  | 0.53   | 12.51 ±  | 0.26** | 12.39 ±  | 1.18**  |  |  |
| Hematocrit (%)                  | 43.68 ±  | 1.73  | 43.36 ±              | 0.97   | 41.48 ±  | 1.63   | 38.39 ±  | 0.70** | 38.42 ±  | 3.46**  |  |  |
| MCV ( $\mu\text{m}^3$ )         | 56.61 ±  | 1.77  | 57.10 ±              | 1.31   | 56.99 ±  | 1.49   | 58.18 ±  | 1.65   | 60.34 ±  | 2.53**  |  |  |
| MCH (pg)                        | 19.11 ±  | 0.64  | 19.33 ±              | 0.57   | 19.28 ±  | 0.47   | 18.97 ±  | 0.53   | 19.44 ±  | 0.57    |  |  |
| MCHC (g/dl)                     | 33.77 ±  | 0.25  | 33.85 ±              | 0.49   | 33.82 ±  | 0.32   | 32.59 ±  | 0.42** | 32.25 ±  | 0.54**  |  |  |
| Platelet ( $10^4/\text{mm}^3$ ) | 111.44 ± | 8.74  | 117.33 ±             | 13.49  | 115.84 ± | 12.77  | 122.44 ± | 11.24  | 129.67 ± | 13.35** |  |  |
| RET (%)                         | 25.4 ±   | 5.6   | 24.7 ±               | 5.7    | 30.3 ±   | 6.6    | 54.1 ±   | 14.3** | 86.2 ±   | 28.9**  |  |  |
| PT (SEC.)                       | 12.56 ±  | 0.38  | 13.12 ±              | 0.26** | 13.28 ±  | 0.23** | 13.00 ±  | 0.25*  | 12.88 ±  | 0.42    |  |  |
| APTT (SEC.)                     | 23.38 ±  | 3.95  | 21.82 ±              | 1.66   | 21.93 ±  | 1.40   | 22.13 ±  | 1.32   | 24.51 ±  | 2.64    |  |  |
| Fibrinogen (mg/dl)              | 197.3 ±  | 12.2  | 207.2 ±              | 16.6   | 201.3 ±  | 15.6   | 205.1 ±  | 11.9   | 224.6 ±  | 25.6**  |  |  |
| Methemoglobin (%)               | 0.377 ±  | 0.239 | 0.318 ±              | 0.265  | 0.354 ±  | 0.245  | 0.390 ±  | 0.270  | 0.865 ±  | 0.467** |  |  |
| WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )      | 49.1 ±   | 9.1   | 54.2 ±               | 14.9   | 52.2 ±   | 16.9   | 42.3 ±   | 8.9    | 48.7 ±   | 16.2    |  |  |
| Differential leukocyte (%)      |          |       |                      |        |          |        |          |        |          |         |  |  |
| Lymphocyte                      | 94.2 ±   | 2.3   | 92.7 ±               | 4.2    | 94.6 ±   | 1.6    | 94.2 ±   | 3.0    | 89.7 ±   | 11.6    |  |  |
| Neutrophil                      | 5.2 ±    | 2.4   | 6.4 ±                | 3.5    | 4.8 ±    | 1.4    | 5.3 ±    | 2.9    | 9.7 ±    | 11.1    |  |  |
| Eosinophil                      | 0.3 ±    | 0.5   | 0.5 ±                | 0.8    | 0.2 ±    | 0.4    | 0.4 ±    | 0.5    | 0.2 ±    | 0.4     |  |  |
| Basophil                        | 0.0 ±    | 0.0   | 0.0 ±                | 0.0    | 0.0 ±    | 0.0    | 0.0 ±    | 0.0    | 0.0 ±    | 0.0     |  |  |
| Monocyte                        | 0.3 ±    | 0.7   | 0.4 ±                | 0.5    | 0.4 ±    | 0.5    | 0.1 ±    | 0.3    | 0.4 ±    | 0.7     |  |  |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ).

Table 15 Hematological examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)                | Control  |       | 1-methoxynaphthalene |       |
|---------------------------------|----------|-------|----------------------|-------|
|                                 | 0        |       | 1000                 |       |
| Number of males                 | 5        |       | 5                    |       |
| RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )      | 849.0 ±  | 33.7  | 823.6 ±              | 34.6  |
| Hemoglobin (g/dl)               | 15.56 ±  | 0.28  | 15.28 ±              | 0.50  |
| Hematocrit (%)                  | 45.96 ±  | 0.96  | 46.18 ±              | 1.83  |
| MCV ( $\mu\text{m}^3$ )         | 54.18 ±  | 1.29  | 56.10 ±              | 1.98  |
| MCH (Pg)                        | 18.32 ±  | 0.58  | 18.56 ±              | 0.83  |
| MCHC (g/dl)                     | 33.86 ±  | 0.26  | 33.10 ±              | 0.53* |
| Platelet ( $10^4/\text{mm}^3$ ) | 104.72 ± | 6.43  | 114.38 ±             | 9.75  |
| RET (%)                         | 26.0 ±   | 5.2   | 22.0 ±               | 3.7   |
| PT (SEC.)                       | 13.98 ±  | 1.13  | 13.34 ±              | 1.52  |
| APTT (SEC.)                     | 27.66 ±  | 3.09  | 24.16 ±              | 6.75  |
| Fibrinogen (mg/dl)              | 228.6 ±  | 7.9   | 236.2 ±              | 21.0  |
| Methemoglobin (%)               | 0.470 ±  | 0.176 | 0.592 ±              | 0.127 |
| WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )      | 67.8 ±   | 11.6  | 79.0 ±               | 21.0  |
| Differential leukocyte (%)      |          |       |                      |       |
| Lymphocyte                      | 95.6 ±   | 2.5   | 96.0 ±               | 2.1   |
| Neutrophil                      | 3.6 ±    | 1.9   | 3.6 ±                | 2.1   |
| Eosinophil                      | 0.4 ±    | 0.9   | 0.0 ±                | 0.0   |
| Basophil                        | 0.0 ±    | 0.0   | 0.0 ±                | 0.0   |
| Monocyte                        | 0.4 ±    | 0.5   | 0.4 ±                | 0.5   |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*:  $P < 0.05$ ).

Table 16 Hematological examination of female rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)                | Control      |           | 1-methoxynaphthalene |       |
|---------------------------------|--------------|-----------|----------------------|-------|
|                                 | 0            |           | 1000                 |       |
| Number of females               | 5            |           | 5                    |       |
| RBC ( $10^9/\text{mm}^3$ )      | 787.2 $\pm$  | 71.6      | 799.0 $\pm$          | 19.3  |
| Hemoglobin (g/dl)               | 14.84 $\pm$  | 1.27      | 15.72 $\pm$          | 0.54  |
| Hematocrit (%)                  | 43.40 $\pm$  | 3.04      | 46.58 $\pm$          | 1.44  |
| MCV ( $\mu\text{m}^3$ )         | 55.20 $\pm$  | 1.50      | 58.34 $\pm$          | 2.59* |
| MCH (pg)                        | 18.88 $\pm$  | 0.31      | 19.68 $\pm$          | 0.86  |
| MCHC (g/dl)                     | 34.14 $\pm$  | 0.76      | 33.74 $\pm$          | 0.68  |
| Platelet ( $10^4/\text{mm}^3$ ) | 108.04 $\pm$ | 40.56     | 123.28 $\pm$         | 8.34  |
| RET (%)                         | 23.4 $\pm$   | 5.6       | 20.6 $\pm$           | 4.5   |
| PT (SEC.)                       | 12.45 $\pm$  | 0.31 (4)  | 12.22 $\pm$          | 0.37  |
| APTT (SEC.)                     | 22.03 $\pm$  | 1.66 (4)  | 22.52 $\pm$          | 1.49  |
| Fibrinogen (mg/dl)              | 200.0 $\pm$  | 14.3 (4)  | 204.6 $\pm$          | 9.9   |
| Methemoglobin (%)               | 0.398 $\pm$  | 0.013 (4) | 0.428 $\pm$          | 0.258 |
| WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )      | 55.2 $\pm$   | 16.4      | 66.0 $\pm$           | 38.5  |
| Differential leukocyte (%)      |              |           |                      |       |
| Lymphocyte                      | 96.0 $\pm$   | 1.9       | 94.2 $\pm$           | 3.0   |
| Neutrophil                      | 3.2 $\pm$    | 1.6       | 4.8 $\pm$            | 2.8   |
| Eosinophil                      | 0.2 $\pm$    | 0.4       | 0.4 $\pm$            | 0.5   |
| Basophil                        | 0.0 $\pm$    | 0.0       | 0.0 $\pm$            | 0.0   |
| Monocyte                        | 0.6 $\pm$    | 0.5       | 0.6 $\pm$            | 0.5   |

Each value shows mean  $\pm$  S.D.

Significantly different from control (\*:  $P < 0.05$ ).

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 17 Blood chemical examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)     | Control        |  | 1-methoxynaphthalene |  |                |  |                 |                 |
|----------------------|----------------|--|----------------------|--|----------------|--|-----------------|-----------------|
|                      | 0              |  | 30                   |  | 100            |  | 300             |                 |
| Number of males      | 10             |  | 10                   |  | 10             |  | 10              |                 |
| GOT (IU/l)           | 64.88 ± 4.86   |  | 66.94 ± 7.54         |  | 66.93 ± 2.56   |  | 71.83 ± 8.33    | 70.46 ± 6.80    |
| GPT (IU/l)           | 21.20 ± 2.56   |  | 20.21 ± 3.35         |  | 20.78 ± 2.41   |  | 23.25 ± 3.99    | 27.27 ± 5.14**  |
| ALP (IU/l)           | 159.65 ± 23.43 |  | 175.90 ± 38.68       |  | 158.14 ± 19.52 |  | 170.86 ± 26.98  | 174.70 ± 49.02  |
| γ-GTP (IU/l)         | 0.00 ± 0.00    |  | 0.00 ± 0.00          |  | 0.00 ± 0.00    |  | 0.00 ± 0.00     | 0.00 ± 0.00     |
| TP (g/dl)            | 5.25 ± 0.29    |  | 5.13 ± 0.18          |  | 5.05 ± 0.28    |  | 4.89 ± 0.17**   | 4.72 ± 0.29**   |
| Albumin (g/dl)       | 2.930 ± 0.112  |  | 2.890 ± 0.130        |  | 2.829 ± 0.105  |  | 2.844 ± 0.127   | 2.765 ± 0.142   |
| Protein fraction (%) |                |  |                      |  |                |  |                 |                 |
| Albumin              | 55.89 ± 1.99   |  | 56.31 ± 1.42         |  | 56.08 ± 1.89   |  | 58.17 ± 1.84*   | 58.63 ± 1.81**  |
| α <sub>1</sub> -glo  | 20.78 ± 1.86   |  | 20.03 ± 1.50         |  | 19.78 ± 1.81   |  | 17.34 ± 1.15**  | 15.45 ± 1.77**  |
| α <sub>2</sub> -glo  | 6.01 ± 0.65    |  | 6.35 ± 0.55          |  | 6.37 ± 0.45    |  | 6.55 ± 0.63     | 7.93 ± 1.41**   |
| α <sub>3</sub> -glo  | 5.58 ± 0.47    |  | 5.44 ± 0.52          |  | 5.32 ± 0.33    |  | 4.85 ± 0.41**   | 4.54 ± 0.56**   |
| β-glo                | 10.04 ± 0.63   |  | 10.08 ± 0.78         |  | 10.52 ± 0.71   |  | 11.12 ± 0.38**  | 11.55 ± 0.53**  |
| γ-glo                | 1.70 ± 0.29    |  | 1.79 ± 0.33          |  | 1.93 ± 0.52    |  | 1.97 ± 0.38     | 1.90 ± 0.45     |
| A/G ratio            | 1.271 ± 0.102  |  | 1.290 ± 0.075        |  | 1.280 ± 0.103  |  | 1.394 ± 0.106*  | 1.421 ± 0.106** |
| T-BIL (mg/dl)        | 0.048 ± 0.009  |  | 0.054 ± 0.010        |  | 0.064 ± 0.013  |  | 0.120 ± 0.018** | 0.183 ± 0.042** |
| BUN (mg/dl)          | 13.18 ± 1.66   |  | 14.01 ± 1.33         |  | 13.18 ± 1.32   |  | 13.95 ± 1.44    | 13.59 ± 4.13    |
| Creatinine (mg/dl)   | 0.509 ± 0.062  |  | 0.539 ± 0.081        |  | 0.476 ± 0.033  |  | 0.502 ± 0.030   | 0.501 ± 0.038   |
| Glucose (mg/dl)      | 123.24 ± 13.64 |  | 134.71 ± 20.06       |  | 116.28 ± 7.55  |  | 116.95 ± 12.71  | 117.33 ± 9.41   |
| T-CHO (mg/dl)        | 42.70 ± 6.51   |  | 42.79 ± 7.81         |  | 44.55 ± 7.47   |  | 41.37 ± 8.98    | 47.68 ± 9.71    |
| TG (mg/dl)           | 42.07 ± 11.57  |  | 39.26 ± 8.28         |  | 38.65 ± 11.83  |  | 31.38 ± 6.14    | 33.72 ± 7.28    |
| Na (mEq/l)           | 145.92 ± 1.29  |  | 145.40 ± 1.11        |  | 145.58 ± 1.14  |  | 145.59 ± 0.89   | 144.54 ± 0.94   |
| K (mEq/l)            | 4.528 ± 0.164  |  | 4.694 ± 0.231        |  | 4.654 ± 0.158  |  | 5.007 ± 0.236** | 5.212 ± 0.298** |
| Cl (mEq/l)           | 105.44 ± 1.12  |  | 105.64 ± 0.96        |  | 106.39 ± 1.02  |  | 105.80 ± 1.37   | 106.19 ± 2.07   |
| Ca (mg/dl)           | 10.15 ± 0.38   |  | 9.84 ± 0.36          |  | 10.01 ± 0.44   |  | 9.93 ± 0.35     | 10.10 ± 0.35    |
| IP (mg/dl)           | 8.61 ± 0.83    |  | 8.54 ± 0.77          |  | 8.28 ± 0.47    |  | 8.42 ± 0.78     | 8.19 ± 0.52     |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).

Table 18 Blood chemical examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)     | Control  |       | 1-methoxynaphthalene |       |          |       |          |         |          |         |  |  |
|----------------------|----------|-------|----------------------|-------|----------|-------|----------|---------|----------|---------|--|--|
|                      | 0        |       | 30                   |       | 100      |       | 300      |         | 1000     |         |  |  |
| Number of females    | 10       |       | 10                   |       | 10       |       | 10       |         | 10       |         |  |  |
| GOT (IU/l)           | 59.35 ±  | 10.96 | 62.11 ±              | 10.35 | 58.37 ±  | 6.30  | 58.59 ±  | 7.90    | 59.56 ±  | 14.71   |  |  |
| GPT (IU/l)           | 15.33 ±  | 3.19  | 17.00 ±              | 3.16  | 16.37 ±  | 2.27  | 15.60 ±  | 2.79    | 24.53 ±  | 6.49**  |  |  |
| ALP (IU/l)           | 96.55 ±  | 15.81 | 99.38 ±              | 15.77 | 106.12 ± | 21.23 | 91.12 ±  | 20.25   | 114.52 ± | 43.30   |  |  |
| γ-GTP (IU/l)         | 0.34 ±   | 1.08  | 0.68 ±               | 1.46  | 0.00 ±   | 0.00  | 0.00 ±   | 0.00    | 0.26 ±   | 0.55    |  |  |
| TP (g/dl)            | 5.75 ±   | 0.21  | 5.55 ±               | 0.23  | 5.39 ±   | 0.31  | 5.49 ±   | 0.26    | 5.68 ±   | 0.70    |  |  |
| Albumin (g/dl)       | 3.516 ±  | 0.201 | 3.350 ±              | 0.218 | 3.253 ±  | 0.167 | 3.376 ±  | 0.224   | 3.479 ±  | 0.406   |  |  |
| Protein fraction (%) |          |       |                      |       |          |       |          |         |          |         |  |  |
| Albumin              | 61.11 ±  | 2.20  | 60.34 ±              | 2.14  | 60.40 ±  | 2.40  | 61.45 ±  | 1.49    | 61.27 ±  | 0.86    |  |  |
| α <sub>1</sub> -glo  | 15.74 ±  | 1.99  | 16.32 ±              | 2.15  | 15.87 ±  | 1.60  | 13.95 ±  | 0.86    | 13.41 ±  | 1.52*   |  |  |
| α <sub>2</sub> -glo  | 5.20 ±   | 0.49  | 5.15 ±               | 0.47  | 5.32 ±   | 0.47  | 5.82 ±   | 0.81    | 7.04 ±   | 1.46**  |  |  |
| α <sub>3</sub> -glo  | 4.82 ±   | 0.44  | 5.04 ±               | 0.36  | 5.15 ±   | 0.33  | 4.51 ±   | 0.60    | 3.88 ±   | 0.36**  |  |  |
| β-glo                | 9.98 ±   | 0.94  | 9.63 ±               | 0.63  | 10.13 ±  | 0.62  | 10.89 ±  | 0.92*   | 11.77 ±  | 0.77**  |  |  |
| γ-glo                | 3.15 ±   | 0.67  | 3.52 ±               | 0.88  | 3.13 ±   | 0.80  | 3.38 ±   | 0.43    | 2.63 ±   | 0.48    |  |  |
| A/G ratio            | 1.579 ±  | 0.143 | 1.528 ±              | 0.139 | 1.533 ±  | 0.148 | 1.598 ±  | 0.101   | 1.582 ±  | 0.058   |  |  |
| T-BIL (mg/dl)        | 0.071 ±  | 0.013 | 0.076 ±              | 0.011 | 0.101 ±  | 0.022 | 0.127 ±  | 0.019** | 0.225 ±  | 0.056** |  |  |
| BUN (mg/dl)          | 14.98 ±  | 2.04  | 15.48 ±              | 1.65  | 14.36 ±  | 1.94  | 14.85 ±  | 2.54    | 15.56 ±  | 5.13    |  |  |
| Creatinine (mg/dl)   | 0.504 ±  | 0.053 | 0.477 ±              | 0.032 | 0.472 ±  | 0.040 | 0.467 ±  | 0.051   | 0.479 ±  | 0.053   |  |  |
| Glucose (mg/dl)      | 135.92 ± | 18.33 | 128.87 ±             | 16.68 | 133.77 ± | 14.81 | 123.58 ± | 16.73   | 124.75 ± | 14.28   |  |  |
| T-CHO (mg/dl)        | 58.71 ±  | 8.64  | 48.87 ±              | 9.67  | 51.55 ±  | 10.14 | 58.52 ±  | 5.91    | 76.30 ±  | 15.28** |  |  |
| TG (mg/dl)           | 25.29 ±  | 5.55  | 23.91 ±              | 4.93  | 20.40 ±  | 6.23  | 26.16 ±  | 8.70    | 37.51 ±  | 12.96   |  |  |
| Na (mEq/l)           | 143.97 ± | 0.77  | 143.72 ±             | 1.07  | 144.68 ± | 1.42  | 144.69 ± | 0.82    | 143.54 ± | 3.28    |  |  |
| K (mEq/l)            | 4.289 ±  | 0.154 | 4.516 ±              | 0.271 | 4.326 ±  | 0.135 | 4.356 ±  | 0.244   | 4.569 ±  | 0.230*  |  |  |
| Cl (mEq/l)           | 107.28 ± | 2.22  | 107.25 ±             | 1.78  | 107.32 ± | 0.98  | 107.23 ± | 1.49    | 107.08 ± | 2.66    |  |  |
| Ca (mg/dl)           | 10.46 ±  | 0.25  | 10.24 ±              | 0.17  | 10.25 ±  | 0.20  | 10.26 ±  | 0.21    | 10.57 ±  | 0.72    |  |  |
| IP (mg/dl)           | 7.14 ±   | 1.10  | 7.50 ±               | 0.73  | 7.70 ±   | 0.81  | 7.64 ±   | 0.65    | 7.72 ±   | 0.62    |  |  |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).

Table 19 Blood chemical examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)     | Control  |       | 1-methoxynaphthalene |         |
|----------------------|----------|-------|----------------------|---------|
|                      | 0        |       | 1000                 |         |
| Number of males      | 5        |       | 5                    |         |
| GOT (IU/l)           | 61.56 ±  | 5.16  | 59.42 ±              | 5.50    |
| GPT (IU/l)           | 20.34 ±  | 3.13  | 19.80 ±              | 1.92    |
| ALP (IU/l)           | 116.46 ± | 7.91  | 178.34 ±             | 91.90*  |
| γ-GTP (IU/l)         | 0.00 ±   | 0.00  | 0.00 ±               | 0.00    |
| TP (g/dl)            | 5.18 ±   | 0.16  | 5.04 ±               | 0.18    |
| Albumin (g/dl)       | 2.808 ±  | 0.098 | 2.846 ±              | 0.111   |
| Protein fraction (%) |          |       |                      |         |
| Albumin              | 54.22 ±  | 2.18  | 56.44 ±              | 2.18    |
| α <sub>1</sub> -glo  | 21.40 ±  | 2.80  | 19.78 ±              | 1.19    |
| α <sub>2</sub> -glo  | 5.98 ±   | 0.65  | 6.00 ±               | 0.45    |
| α <sub>3</sub> -glo  | 5.64 ±   | 0.21  | 5.24 ±               | 0.51    |
| β-glo                | 10.08 ±  | 0.51  | 10.02 ±              | 0.65    |
| γ-glo                | 2.68 ±   | 0.86  | 2.52 ±               | 0.57    |
| A/G ratio            | 1.188 ±  | 0.103 | 1.300 ±              | 0.110   |
| T-BIL (mg/dl)        | 0.064 ±  | 0.021 | 0.058 ±              | 0.008   |
| BUN (mg/dl)          | 14.34 ±  | 1.57  | 14.06 ±              | 1.72    |
| Creatinine (mg/dl)   | 0.536 ±  | 0.046 | 0.490 ±              | 0.048   |
| Glucose (mg/dl)      | 140.32 ± | 15.86 | 119.50 ±             | 4.53*   |
| T-CHO (mg/dl)        | 37.30 ±  | 3.11  | 40.70 ±              | 8.96    |
| TG (mg/dl)           | 44.98 ±  | 12.04 | 31.70 ±              | 8.74    |
| Na (mEq/l)           | 144.54 ± | 0.63  | 144.78 ±             | 1.27    |
| K (mEq/l)            | 4.246 ±  | 0.068 | 4.450 ±              | 0.088** |
| Cl (mEq/l)           | 104.78 ± | 0.64  | 105.64 ±             | 0.77    |
| Ca (mg/dl)           | 9.74 ±   | 0.21  | 9.74 ±               | 0.05    |
| IP (mg/dl)           | 7.30 ±   | 0.19  | 8.24 ±               | 0.29**  |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).

Table 20 Blood chemical examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)     | Control  |       | 1-methoxynaphthalene |       |
|----------------------|----------|-------|----------------------|-------|
|                      | 0        |       | 1000                 |       |
| Number of females    | 5        |       | 5                    |       |
| GOT (IU/l)           | 67.06 ±  | 14.26 | 69.34 ±              | 18.80 |
| GPT (IU/l)           | 21.20 ±  | 5.03  | 16.38 ±              | 3.96  |
| ALP (IU/l)           | 72.08 ±  | 15.18 | 78.56 ±              | 9.72  |
| γ-GTP (IU/l)         | 0.00 ±   | 0.00  | 0.00 ±               | 0.00  |
| TP (g/dl)            | 5.80 ±   | 0.45  | 5.74 ±               | 0.38  |
| Albumin (g/dl)       | 3.362 ±  | 0.283 | 3.288 ±              | 0.161 |
| Protein fraction (%) |          |       |                      |       |
| Albumin              | 58.00 ±  | 1.63  | 57.36 ±              | 1.91  |
| α <sub>1</sub> -glo  | 19.08 ±  | 1.15  | 19.50 ±              | 2.51  |
| α <sub>2</sub> -glo  | 3.90 ±   | 0.38  | 4.18 ±               | 0.59  |
| α <sub>3</sub> -glo  | 4.86 ±   | 0.44  | 4.64 ±               | 0.34  |
| β-glo                | 10.72 ±  | 0.66  | 10.06 ±              | 0.50  |
| γ-glo                | 3.44 ±   | 0.80  | 4.26 ±               | 1.01  |
| A/G ratio            | 1.382 ±  | 0.091 | 1.348 ±              | 0.109 |
| T-BIL (mg/dl)        | 0.070 ±  | 0.022 | 0.064 ±              | 0.011 |
| BUN (mg/dl)          | 19.68 ±  | 2.98  | 16.66 ±              | 2.51  |
| Creatinine (mg/dl)   | 0.566 ±  | 0.118 | 0.508 ±              | 0.034 |
| Glucose (mg/dl)      | 167.58 ± | 80.97 | 118.72 ±             | 10.68 |
| T-CHO (mg/dl)        | 55.74 ±  | 6.18  | 58.38 ±              | 3.35  |
| TG (mg/dl)           | 32.28 ±  | 7.40  | 24.38 ±              | 7.51  |
| Na (mEq/l)           | 143.26 ± | 1.92  | 144.92 ±             | 1.83  |
| K (mEq/l)            | 5.264 ±  | 1.274 | 4.378 ±              | 0.362 |
| Cl (mEq/l)           | 105.90 ± | 2.02  | 106.78 ±             | 1.86  |
| Ca (mg/dl)           | 10.64 ±  | 0.65  | 9.96 ±               | 0.21* |
| IP (mg/dl)           | 7.78 ±   | 2.83  | 6.48 ±               | 0.85  |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05).



Table 21 Necropsy finding of male rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group                     | Control | 1-methoxynaphthalene |     |     |      |
|---------------------------|---------|----------------------|-----|-----|------|
| (mg/kg)                   | 0       | 30                   | 100 | 300 | 1000 |
| Number of males           | 10      | 10                   | 10  | 10  | 10   |
| Normal                    | 10      | 10                   | 9   | 0   | 0    |
| Spleen                    |         |                      |     |     |      |
| Dark red                  | 0       | 0                    | 0   | 9   | 10   |
| Large                     | 0       | 0                    | 0   | 0   | 1    |
| Kidney                    |         |                      |     |     |      |
| Pyelectasia               | 0       | 0                    | 1   | 0   | 1    |
| Testis                    |         |                      |     |     |      |
| Small                     | 0       | 0                    | 0   | 1   | 0    |
| Epididymis                |         |                      |     |     |      |
| Small                     | 0       | 0                    | 0   | 1   | 0    |
| Stomach(glandular mucosa) |         |                      |     |     |      |
| Dark red spot             | 0       | 0                    | 0   | 1   | 0    |

Table 22 Necropsy finding of female rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)          | Control | 1-methoxynaphthalene |     |     |      |
|---------------------------|---------|----------------------|-----|-----|------|
|                           | 0       | 30                   | 100 | 300 | 1000 |
| Number of females         | 10      | 10                   | 10  | 10  | 10   |
| Normal                    | 10      | 10                   | 10  | 0   | 0    |
| Spleen                    |         |                      |     |     |      |
| Dark red                  | 0       | 0                    | 0   | 10  | 10   |
| Stomach(glandular mucosa) |         |                      |     |     |      |
| Dark red spot             | 0       | 0                    | 0   | 0   | 1    |

Table 23 Necropsy finding of male rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group           | Control | 1-methoxynaphthalene |
|-----------------|---------|----------------------|
| (mg/kg)         | 0       | 1000                 |
| Number of males | 5       | 5                    |
| Normal          | 5       | 5                    |

Table 24 Necropsy finding of female rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group             | Control | 1-methoxynaphthalene |
|-------------------|---------|----------------------|
| (mg/kg)           | 0       | 1000                 |
| Number of females | 5       | 5                    |
| Normal            | 5       | 5                    |

Table 25 Organ weight of male rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg) | Control  |         | 1-methoxynaphthalene |         |          |         |          |         |          |         |         |  |
|------------------|----------|---------|----------------------|---------|----------|---------|----------|---------|----------|---------|---------|--|
|                  | 0        |         | 30                   |         | 100      |         | 300      |         | 1000     |         |         |  |
| Number of males  | 10       |         | 10                   |         | 10       |         | 10       |         | 10       |         |         |  |
| Body weight (g)  | 362.5 ±  | 23.4    | 363.0 ±              | 29.0    | 365.1 ±  | 15.3    | 339.9 ±  | 15.0    | 301.7 ±  | 31.8**  |         |  |
| Brain (g)        | 1.905 ±  | 0.032   | 1.919 ±              | 0.047   | 1.932 ±  | 0.058   | 1.922 ±  | 0.046   | 1.844 ±  | 0.087   |         |  |
|                  | (g%)     | 0.527 ± | 0.032                | 0.531 ± | 0.038    | 0.529 ± | 0.020    | 0.565 ± | 0.025    | 0.616 ± | 0.052** |  |
| Thymus (g)       | 0.537 ±  | 0.122   | 0.527 ±              | 0.106   | 0.520 ±  | 0.101   | 0.479 ±  | 0.064   | 0.416 ±  | 0.096   |         |  |
|                  | (g%)     | 0.149 ± | 0.035                | 0.143 ± | 0.024    | 0.142 ± | 0.026    | 0.142 ± | 0.019    | 0.139 ± | 0.031   |  |
| Heart (g)        | 1.335 ±  | 0.089   | 1.300 ±              | 0.098   | 1.285 ±  | 0.084   | 1.194 ±  | 0.112*  | 1.109 ±  | 0.125** |         |  |
|                  | (g%)     | 0.369 ± | 0.030                | 0.358 ± | 0.023    | 0.352 ± | 0.020    | 0.349 ± | 0.024    | 0.367 ± | 0.031   |  |
| Liver (g)        | 11.072 ± | 1.242   | 10.907 ±             | 1.182   | 11.396 ± | 1.071   | 11.074 ± | 0.844   | 12.106 ± | 1.496   |         |  |
|                  | (g%)     | 3.049 ± | 0.194                | 3.000 ± | 0.160    | 3.116 ± | 0.173    | 3.258 ± | 0.205    | 4.011 ± | 0.238** |  |
| Spleen (g)       | 0.644 ±  | 0.044   | 0.661 ±              | 0.088   | 0.721 ±  | 0.157   | 0.934 ±  | 0.078** | 0.888 ±  | 0.118** |         |  |
|                  | (g%)     | 0.178 ± | 0.017                | 0.181 ± | 0.021    | 0.196 ± | 0.040    | 0.276 ± | 0.025**  | 0.296 ± | 0.036** |  |
| Kidneys (g)      | 2.631 ±  | 0.161   | 2.675 ±              | 0.187   | 2.839 ±  | 0.158   | 2.888 ±  | 0.242*  | 2.681 ±  | 0.208   |         |  |
|                  | (g%)     | 0.727 ± | 0.051                | 0.739 ± | 0.050    | 0.778 ± | 0.054    | 0.850 ± | 0.049**  | 0.893 ± | 0.066** |  |
| Adrenals (mg)    | 55.88 ±  | 8.37    | 58.24 ±              | 9.22    | 56.28 ±  | 3.57    | 51.55 ±  | 7.06    | 50.29 ±  | 6.13    |         |  |
|                  | (mg%)    | 15.41 ± | 2.08                 | 16.05 ± | 2.03     | 15.44 ± | 1.17     | 15.25 ± | 2.76     | 16.75 ± | 2.16    |  |
| Testes (g)       | 3.120 ±  | 0.179   | 3.176 ±              | 0.175   | 3.211 ±  | 0.217   | 3.117 ±  | 0.410   | 3.171 ±  | 0.227   |         |  |
|                  | (g%)     | 0.863 ± | 0.051                | 0.879 ± | 0.070    | 0.881 ± | 0.074    | 0.918 ± | 0.121    | 1.058 ± | 0.121** |  |
| Epididymides (g) | 0.856 ±  | 0.070   | 0.823 ±              | 0.052   | 0.846 ±  | 0.073   | 0.821 ±  | 0.111   | 0.818 ±  | 0.070   |         |  |
|                  | (g%)     | 0.237 ± | 0.018                | 0.227 ± | 0.025    | 0.233 ± | 0.019    | 0.244 ± | 0.034    | 0.272 ± | 0.025** |  |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).

Table 26 Organ weight of female rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)  | Control            |  | 1-methoxynaphthalene |  |               |  |                |  |                 |  |  |  |
|-------------------|--------------------|--|----------------------|--|---------------|--|----------------|--|-----------------|--|--|--|
|                   | 0                  |  | 30                   |  | 100           |  | 300            |  | 1000            |  |  |  |
| Number of females | 10                 |  | 10                   |  | 10            |  | 10             |  | 10              |  |  |  |
| Body weight (g)   | 219.4 ± 18.0       |  | 223.2 ± 14.2         |  | 222.0 ± 12.1  |  | 209.7 ± 12.5   |  | 205.9 ± 15.7    |  |  |  |
| Brain (g)         | 1.813 ± 0.054      |  | 1.796 ± 0.061        |  | 1.777 ± 0.037 |  | 1.802 ± 0.077  |  | 1.781 ± 0.050   |  |  |  |
|                   | (g%) 0.831 ± 0.048 |  | 0.806 ± 0.047        |  | 0.803 ± 0.044 |  | 0.860 ± 0.056  |  | 0.871 ± 0.071   |  |  |  |
| Thymus (g)        | 0.504 ± 0.049      |  | 0.512 ± 0.105        |  | 0.516 ± 0.078 |  | 0.461 ± 0.110  |  | 0.406 ± 0.067*  |  |  |  |
|                   | (g%) 0.231 ± 0.025 |  | 0.229 ± 0.043        |  | 0.232 ± 0.038 |  | 0.220 ± 0.047  |  | 0.199 ± 0.027   |  |  |  |
| Heart (g)         | 0.800 ± 0.061      |  | 0.837 ± 0.075        |  | 0.822 ± 0.043 |  | 0.793 ± 0.088  |  | 0.760 ± 0.089   |  |  |  |
|                   | (g%) 0.366 ± 0.020 |  | 0.377 ± 0.030        |  | 0.372 ± 0.020 |  | 0.378 ± 0.035  |  | 0.371 ± 0.030   |  |  |  |
| Liver (g)         | 6.936 ± 0.539      |  | 6.996 ± 0.460        |  | 7.260 ± 0.495 |  | 7.345 ± 0.561  |  | 9.466 ± 0.700** |  |  |  |
|                   | (g%) 3.164 ± 0.128 |  | 3.139 ± 0.174        |  | 3.272 ± 0.149 |  | 3.502 ± 0.183* |  | 4.612 ± 0.372** |  |  |  |
| Spleen (g)        | 0.521 ± 0.084      |  | 0.543 ± 0.057        |  | 0.525 ± 0.063 |  | 0.575 ± 0.054  |  | 0.779 ± 0.202** |  |  |  |
|                   | (g%) 0.238 ± 0.039 |  | 0.244 ± 0.031        |  | 0.236 ± 0.027 |  | 0.273 ± 0.019  |  | 0.374 ± 0.078** |  |  |  |
| Kidneys (g)       | 1.669 ± 0.153      |  | 1.714 ± 0.114        |  | 1.784 ± 0.122 |  | 1.788 ± 0.138  |  | 1.841 ± 0.131*  |  |  |  |
|                   | (g%) 0.763 ± 0.064 |  | 0.772 ± 0.066        |  | 0.805 ± 0.070 |  | 0.853 ± 0.060* |  | 0.897 ± 0.087** |  |  |  |
| Adrenals (mg)     | 62.71 ± 4.21       |  | 64.68 ± 9.65         |  | 64.29 ± 5.40  |  | 57.81 ± 8.92   |  | 60.77 ± 7.38    |  |  |  |
|                   | (mg%) 28.68 ± 2.02 |  | 29.02 ± 4.23         |  | 29.03 ± 3.02  |  | 27.59 ± 4.25   |  | 29.67 ± 4.43    |  |  |  |
| Ovaries (mg)      | 89.10 ± 16.26      |  | 96.91 ± 11.71        |  | 95.59 ± 8.04  |  | 84.10 ± 6.73   |  | 90.48 ± 16.60   |  |  |  |
|                   | (mg%) 40.58 ± 6.61 |  | 43.52 ± 5.60         |  | 43.17 ± 4.40  |  | 40.18 ± 3.28   |  | 43.88 ± 6.92    |  |  |  |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).

Table 27 Organ weight of male rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg) |       | Control        |  | 1-methoxynaphthalene |  |
|------------------|-------|----------------|--|----------------------|--|
|                  |       | 0              |  | 1000                 |  |
| Number of males  |       | 5              |  | 5                    |  |
| Body weight      | (g)   | 428.2 ± 22.1   |  | 359.6 ± 20.4**       |  |
| Brain            | (g)   | 2.012 ± 0.049  |  | 1.964 ± 0.094        |  |
|                  | (g%)  | 0.470 ± 0.019  |  | 0.546 ± 0.023**      |  |
| Thymus           | (g)   | 0.450 ± 0.046  |  | 0.428 ± 0.051        |  |
|                  | (g%)  | 0.104 ± 0.011  |  | 0.120 ± 0.014        |  |
| Heart            | (g)   | 1.376 ± 0.127  |  | 1.222 ± 0.109        |  |
|                  | (g%)  | 0.320 ± 0.016  |  | 0.338 ± 0.029        |  |
| Liver            | (g)   | 12.136 ± 0.663 |  | 10.202 ± 0.700**     |  |
|                  | (g%)  | 2.836 ± 0.062  |  | 2.836 ± 0.076        |  |
| Spleen           | (g)   | 0.718 ± 0.058  |  | 0.672 ± 0.058        |  |
|                  | (g%)  | 0.166 ± 0.011  |  | 0.190 ± 0.010**      |  |
| Kidneys          | (g)   | 2.882 ± 0.204  |  | 2.596 ± 0.065        |  |
|                  | (g%)  | 0.674 ± 0.032  |  | 0.724 ± 0.035*       |  |
| Adrenals         | (mg)  | 67.74 ± 6.74   |  | 54.72 ± 6.68*        |  |
|                  | (mg%) | 15.84 ± 1.65   |  | 15.24 ± 1.80         |  |
| Testes           | (g)   | 3.142 ± 0.162  |  | 3.300 ± 0.208        |  |
|                  | (g%)  | 0.736 ± 0.046  |  | 0.918 ± 0.062**      |  |
| Epididymides     | (g)   | 1.090 ± 0.127  |  | 1.090 ± 0.096        |  |
|                  | (g%)  | 0.254 ± 0.026  |  | 0.302 ± 0.020*       |  |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).

Table 28 Organ weight of female rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group<br>(mg/kg)  |       | Control |       | 1-methoxynaphthalene |        |
|-------------------|-------|---------|-------|----------------------|--------|
|                   |       | 0       |       | 1000                 |        |
| Number of females |       | 5       |       | 5                    |        |
| Body weight       | (g)   | 250.2 ± | 12.2  | 218.2 ±              | 16.4** |
| Brain             | (g)   | 1.876 ± | 0.056 | 1.768 ±              | 0.088* |
|                   | (g%)  | 0.752 ± | 0.057 | 0.812 ±              | 0.057  |
| Thymus            | (g)   | 0.468 ± | 0.062 | 0.398 ±              | 0.093  |
|                   | (g%)  | 0.186 ± | 0.026 | 0.182 ±              | 0.040  |
| Heart             | (g)   | 0.898 ± | 0.041 | 0.836 ±              | 0.056  |
|                   | (g%)  | 0.360 ± | 0.016 | 0.384 ±              | 0.024  |
| Liver             | (g)   | 7.358 ± | 0.280 | 6.858 ±              | 0.630  |
|                   | (g%)  | 2.948 ± | 0.125 | 3.142 ±              | 0.121* |
| Spleen            | (g)   | 0.538 ± | 0.036 | 0.540 ±              | 0.077  |
|                   | (g%)  | 0.214 ± | 0.024 | 0.246 ±              | 0.030  |
| Kidneys           | (g)   | 1.856 ± | 0.052 | 1.704 ±              | 0.134* |
|                   | (g%)  | 0.744 ± | 0.037 | 0.780 ±              | 0.017  |
| Adrenals          | (mg)  | 66.54 ± | 6.69  | 64.38 ±              | 4.17   |
|                   | (mg%) | 26.62 ± | 2.87  | 29.60 ±              | 2.64   |
| Ovaries           | (mg)  | 96.44 ± | 9.09  | 77.04 ±              | 15.43* |
|                   | (mg%) | 38.54 ± | 2.92  | 35.10 ±              | 4.67   |

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*: P<0.01).



Table 29

Histopathological finding of male rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group                                | Control |    |   |   |    | 1-methoxynaphthalene |   |   |   |    |     |   |   |   |    |     |    |   |   |    |      |    |   |   |    |    |   |    |    |
|--------------------------------------|---------|----|---|---|----|----------------------|---|---|---|----|-----|---|---|---|----|-----|----|---|---|----|------|----|---|---|----|----|---|----|----|
| (mg/kg)                              | 0       |    |   |   |    | 30                   |   |   |   |    | 100 |   |   |   |    | 300 |    |   |   |    | 1000 |    |   |   |    |    |   |    |    |
| Number of males                      | 10      |    |   |   |    | 10                   |   |   |   |    | 10  |   |   |   |    | 10  |    |   |   |    | 10   |    |   |   |    |    |   |    |    |
| Grade                                | —       | ±  | + | ‡ | ‡‡ | —                    | ± | + | ‡ | ‡‡ | —   | ± | + | ‡ | ‡‡ | —   | ±  | + | ‡ | ‡‡ | —    | ±  | + | ‡ | ‡‡ |    |   |    |    |
| Spleen                               |         |    |   |   |    |                      |   |   |   |    |     |   |   |   |    |     |    |   |   |    |      |    |   |   |    |    |   |    |    |
| Congestion                           | 10      | 0  | 0 | 0 | 0  | 10                   | 0 | 0 | 0 | 0  | 10  | 0 | 0 | 0 | 0  |     | 4  | 6 | 0 | 0  | 0    |    | 0 | 0 | 10 | 0  | 0 | ** |    |
| Hemosiderin deposition               | 10      | 0  | 0 | 0 | 0  | 10                   | 0 | 0 | 0 | 0  | 10  | 0 | 0 | 0 | 0  |     | 1  | 9 | 0 | 0  | 0    | ** |   | 0 | 0  | 10 | 0 | 0  | ** |
| Liver                                |         |    |   |   |    |                      |   |   |   |    |     |   |   |   |    |     |    |   |   |    |      |    |   |   |    |    |   |    |    |
| Vacuolar degeneration of hepatocytes | 0       | 10 | 0 | 0 | 0  | 5                    | 5 | 0 | 0 | 0  | 8   | 2 | 0 | 0 | 0  | **  | 9  | 1 | 0 | 0  | 0    | ** |   | 5 | 5  | 0  | 0 | 0  |    |
| Hemosiderin deposition               | 10      | 0  | 0 | 0 | 0  | 9                    | 1 | 0 | 0 | 0  | 10  | 0 | 0 | 0 | 0  |     | 4  | 6 | 0 | 0  | 0    | *  |   | 0 | 10 | 0  | 0 | 0  | ** |
| Kidney                               |         |    |   |   |    |                      |   |   |   |    |     |   |   |   |    |     |    |   |   |    |      |    |   |   |    |    |   |    |    |
| Hyaline droplet degeneration         | 10      | 0  | 0 | 0 | 0  | 9                    | 1 | 0 | 0 | 0  | 6   | 4 | 0 | 0 | 0  |     | 6  | 4 | 0 | 0  | 0    |    | 5 | 5 | 0  | 0  | 0 | *  |    |
| Pyelectasia                          | 10      | 0  | 0 | 0 | 0  | 10                   | 0 | 0 | 0 | 0  | 9   | 1 | 0 | 0 | 0  |     | 10 | 0 | 0 | 0  | 0    |    | 9 | 1 | 0  | 0  | 0 |    |    |
| Cyst                                 | 10      | 0  | 0 | 0 | 0  | 10                   | 0 | 0 | 0 | 0  | 10  | 0 | 0 | 0 | 0  |     | 10 | 0 | 0 | 0  | 0    |    | 9 | 1 | 0  | 0  | 0 |    |    |
| Basophilic change of urinary tubules | 10      | 0  | 0 | 0 | 0  | 10                   | 0 | 0 | 0 | 0  | 10  | 0 | 0 | 0 | 0  |     | 10 | 0 | 0 | 0  | 0    |    | 9 | 0 | 1  | 0  | 0 |    |    |
| Dilatation of urinary tubules        | 10      | 0  | 0 | 0 | 0  | 10                   | 0 | 0 | 0 | 0  | 10  | 0 | 0 | 0 | 0  |     | 10 | 0 | 0 | 0  | 0    |    | 9 | 0 | 1  | 0  | 0 |    |    |
| Heart                                |         |    |   |   |    |                      |   |   |   |    |     |   |   |   |    |     |    |   |   |    |      |    |   |   |    |    |   |    |    |
| Granuloma                            | 9       | 1  | 0 | 0 | 0  |                      |   |   |   |    |     |   |   |   |    |     |    |   |   |    |      |    |   |   |    |    |   |    |    |
| Testis                               |         |    |   |   |    |                      |   |   |   |    |     |   |   |   |    |     |    |   |   |    |      |    |   |   |    |    |   |    |    |
| Atrophy of seminiferous tubules      |         |    |   |   |    |                      |   |   |   |    |     |   |   |   |    |     |    |   |   |    |      |    |   |   |    |    |   |    |    |
| Epididymis                           |         |    |   |   |    |                      |   |   |   |    |     |   |   |   |    |     |    |   |   |    |      |    |   |   |    |    |   |    |    |
| Absence of spermatozoa in ducts      |         |    |   |   |    |                      |   |   |   |    |     |   |   |   |    |     |    |   |   |    |      |    |   |   |    |    |   |    |    |

Grade of histopathological finding; -: No abnormality detected, ±: Slight, +: Mild, ‡: Moderate, ‡‡: Marked.

No remarkable changes were recognized in adrenal and bone marrow of control group and 1-methoxynaphthalene 1000 mg/kg group, in stomach from male no. 302 of 1-methoxynaphthalene 300 mg/kg group.

NE: Not examined.

Significantly different from control (\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ).

Table 30

Histopathological finding of female rats on termination of administration period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group                                | Control    | 1-methoxynaphthalene |            |              |               |            |            |            |            |            |            |
|--------------------------------------|------------|----------------------|------------|--------------|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| (mg/kg)                              | 0          | 30                   | 100        | 300          | 1000          |            |            |            |            |            |            |
| Number of females                    | 10         | 10                   | 10         | 10           | 10            |            |            |            |            |            |            |
| Grade                                | - ± + ‡ ‡‡ | - ± + ‡ ‡‡           | - ± + ‡ ‡‡ | - ± + ‡ ‡‡   | - ± + ‡ ‡‡    | - ± + ‡ ‡‡ | - ± + ‡ ‡‡ | - ± + ‡ ‡‡ | - ± + ‡ ‡‡ | - ± + ‡ ‡‡ | - ± + ‡ ‡‡ |
| Spleen                               |            |                      |            |              |               |            |            |            |            |            |            |
| Congestion                           | 10 0 0 0 0 | 10 0 0 0 0           | 10 0 0 0 0 | 10 0 0 0 0   | 0 0 10 0 0 ** |            |            |            |            |            |            |
| Hemosiderin deposition               | 10 0 0 0 0 | 10 0 0 0 0           | 2 8 0 0 0  | 0 2 8 0 0 ** | 0 0 10 0 0 ** |            |            |            |            |            |            |
| Liver                                |            |                      |            |              |               |            |            |            |            |            |            |
| Vacuolar degeneration of hepatocytes | 4 6 0 0 0  | 5 5 0 0 0            | 4 6 0 0 0  | 7 3 0 0 0    | 10 0 0 0 0 *  |            |            |            |            |            |            |
| Hemosiderin deposition               | 10 0 0 0 0 | 10 0 0 0 0           | 8 2 0 0 0  | 3 7 0 0 0 ** | 2 8 0 0 0 **  |            |            |            |            |            |            |
| Kidney                               |            |                      |            |              |               |            |            |            |            |            |            |
| Calcium deposition                   | 10 0 0 0 0 | 10 0 0 0 0           | 9 1 0 0 0  | 10 0 0 0 0   | 10 0 0 0 0    |            |            |            |            |            |            |

Grade of histopathological finding: -: No abnormality detected, ±: Slight, +: Mild, ‡: Moderate, ‡‡: Marked.

No remarkable changes were recognized in heart, adrenal and bone marrow of control group and 1-methoxynaphthalene 1000 mg/kg group, in stomach from female no. 451 of 1-methoxynaphthalene 1000 mg/kg group.

Significantly different from control (\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ ).

Table 31

Histopathological finding of male rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group                                | Control |   |   |   |    | 1-methoxynaphthalene |   |   |   |      |
|--------------------------------------|---------|---|---|---|----|----------------------|---|---|---|------|
| (mg/kg)                              | 0       |   |   |   |    | 1000                 |   |   |   |      |
| Number of males                      | 5       |   |   |   |    | 5                    |   |   |   |      |
| Grade                                | -       | ± | + | ⦿ | ⦿⦿ | -                    | ± | + | ⦿ | ⦿⦿   |
| Spleen                               |         |   |   |   |    |                      |   |   |   |      |
| Hemosiderin deposition               | 5       | 0 | 0 | 0 | 0  | 0                    | 5 | 0 | 0 | 0 ** |
| Liver                                |         |   |   |   |    |                      |   |   |   |      |
| Vacuolar degeneration of hepatocytes | 2       | 3 | 0 | 0 | 0  | 5                    | 0 | 0 | 0 | 0    |

Grade of histopathological finding; -: No abnormality detected, ±: Slight, +: Mild, ⦿: Moderate, ⦿⦿: Marked.  
No remarkable changes were recognized in kidney.  
Significantly different from control (\*\*:P<0.01).

Table 32

Histopathological finding of female rats on termination of recovery period  
in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

| Group                                | Control |   |   |   |    | 1-methoxynaphthalene |   |   |   |      |
|--------------------------------------|---------|---|---|---|----|----------------------|---|---|---|------|
| (mg/kg)                              | 0       |   |   |   |    | 1000                 |   |   |   |      |
| Number of females                    | 5       |   |   |   |    | 5                    |   |   |   |      |
| Grade                                | —       | ± | + | ‡ | ‡‡ | —                    | ± | + | ‡ | ‡‡   |
| Spleen                               |         |   |   |   |    |                      |   |   |   |      |
| Hemosiderin deposition               | 5       | 0 | 0 | 0 | 0  | 0                    | 0 | 5 | 0 | 0 ** |
| Liver                                |         |   |   |   |    |                      |   |   |   |      |
| Vacuolar degeneration of hepatocytes | 4       | 1 | 0 | 0 | 0  | 5                    | 0 | 0 | 0 | 0    |
| Hemosiderin deposition               | 5       | 0 | 0 | 0 | 0  | 1                    | 4 | 0 | 0 | 0 *  |

Grade of histopathological finding; —: No abnormality detected, ±: Slight, +: Mild, ‡: Moderate, ‡‡: Marked.  
No remarkable changes were recognized in kidney.  
Significantly different from control (\*: P<0.05, \*\*:P<0.01).

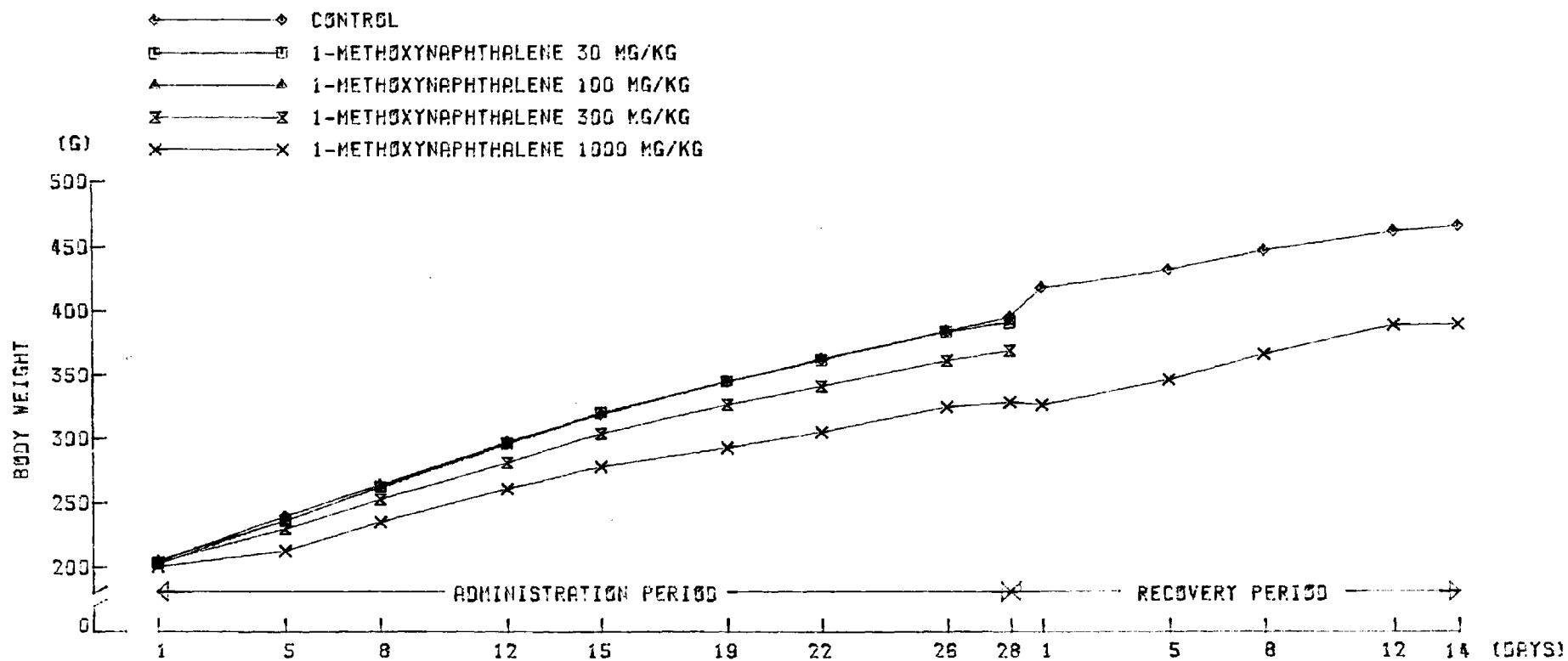


Fig. 1 Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

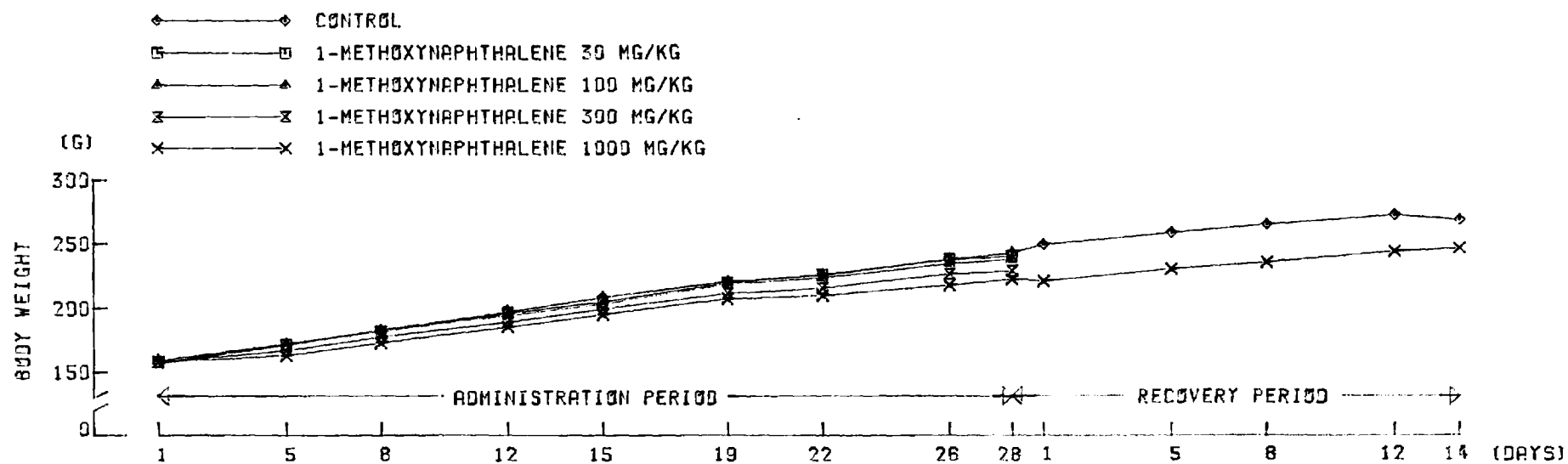


Fig. 2 Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

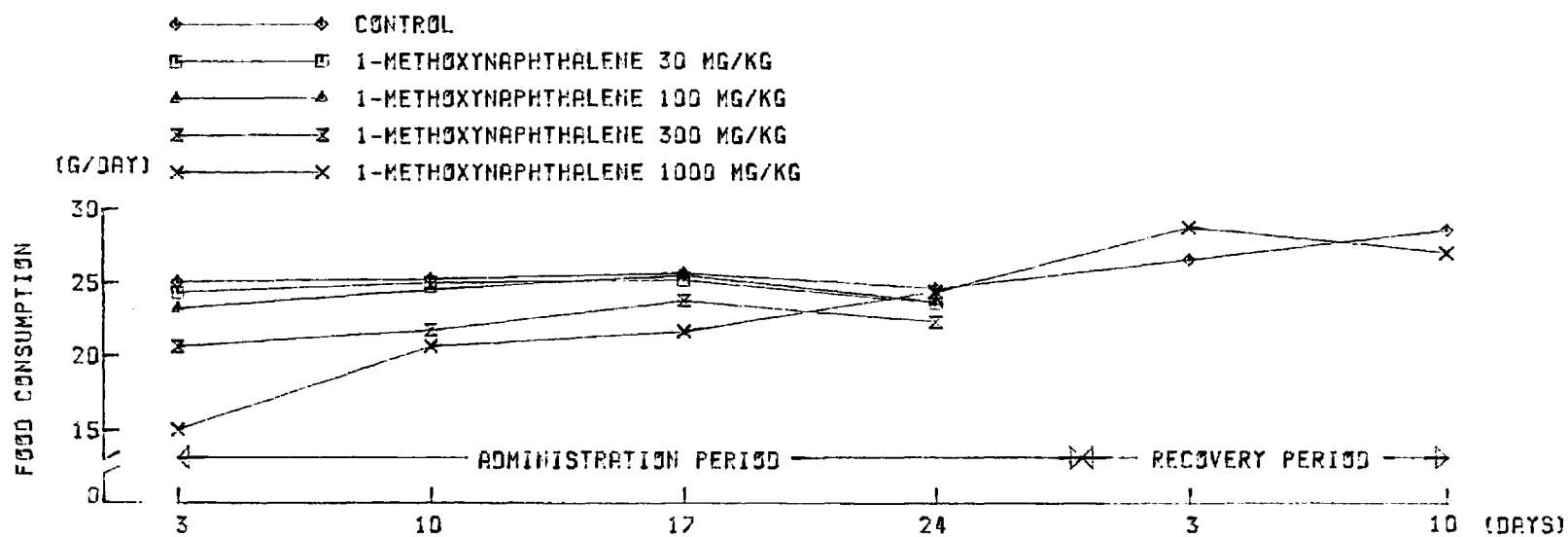


Fig. 3 Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

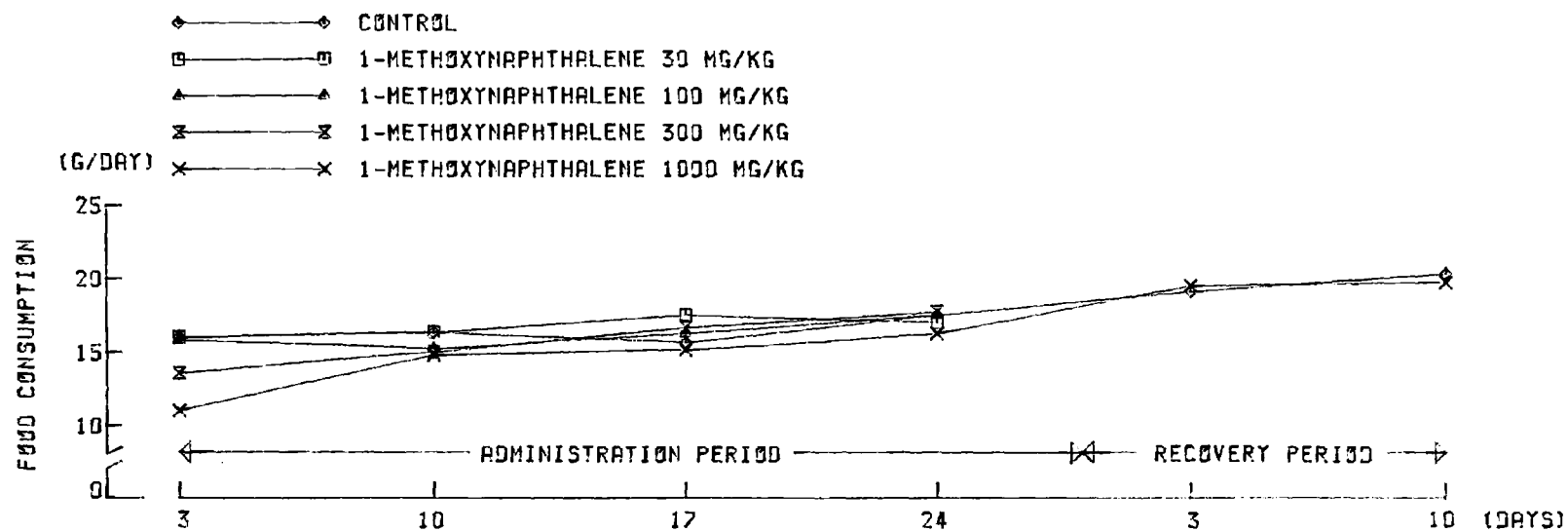


Fig. 4 Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene



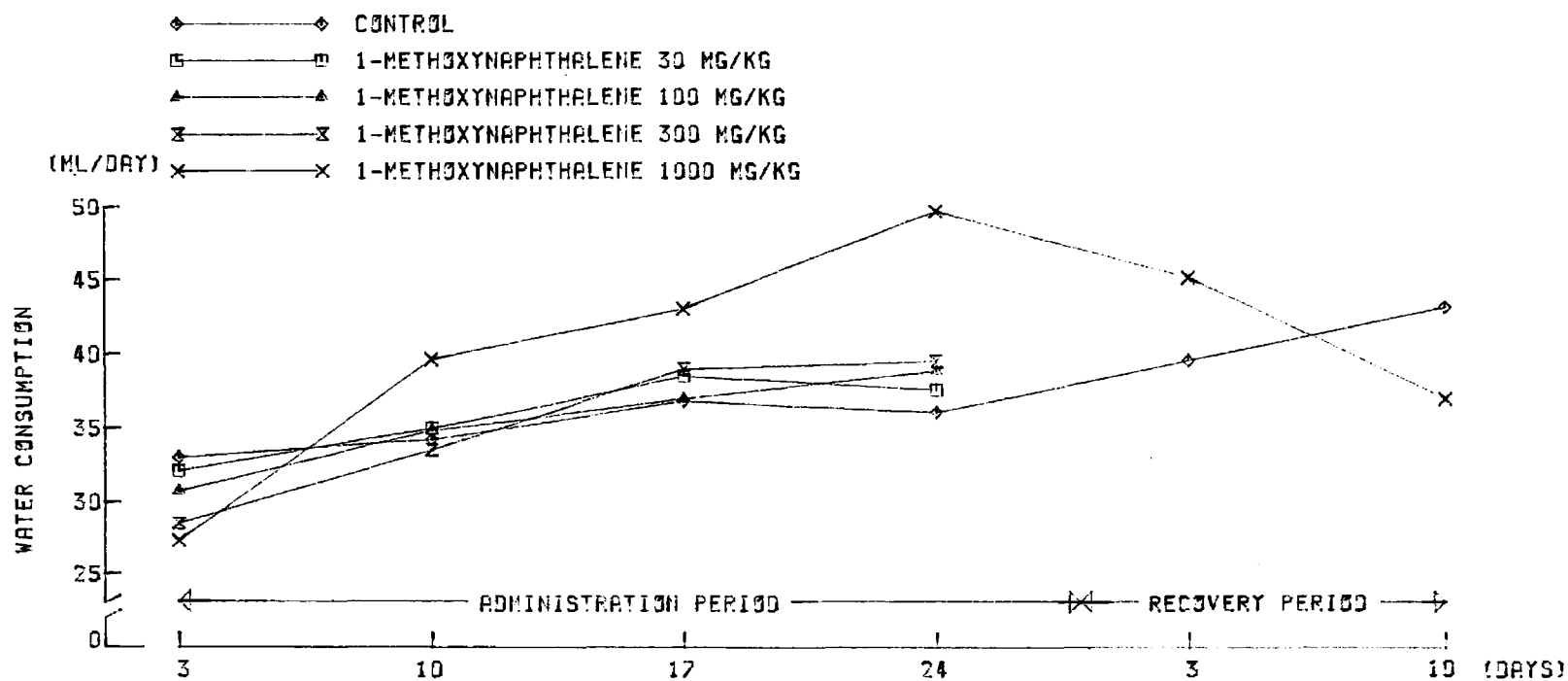


Fig. 5 Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene

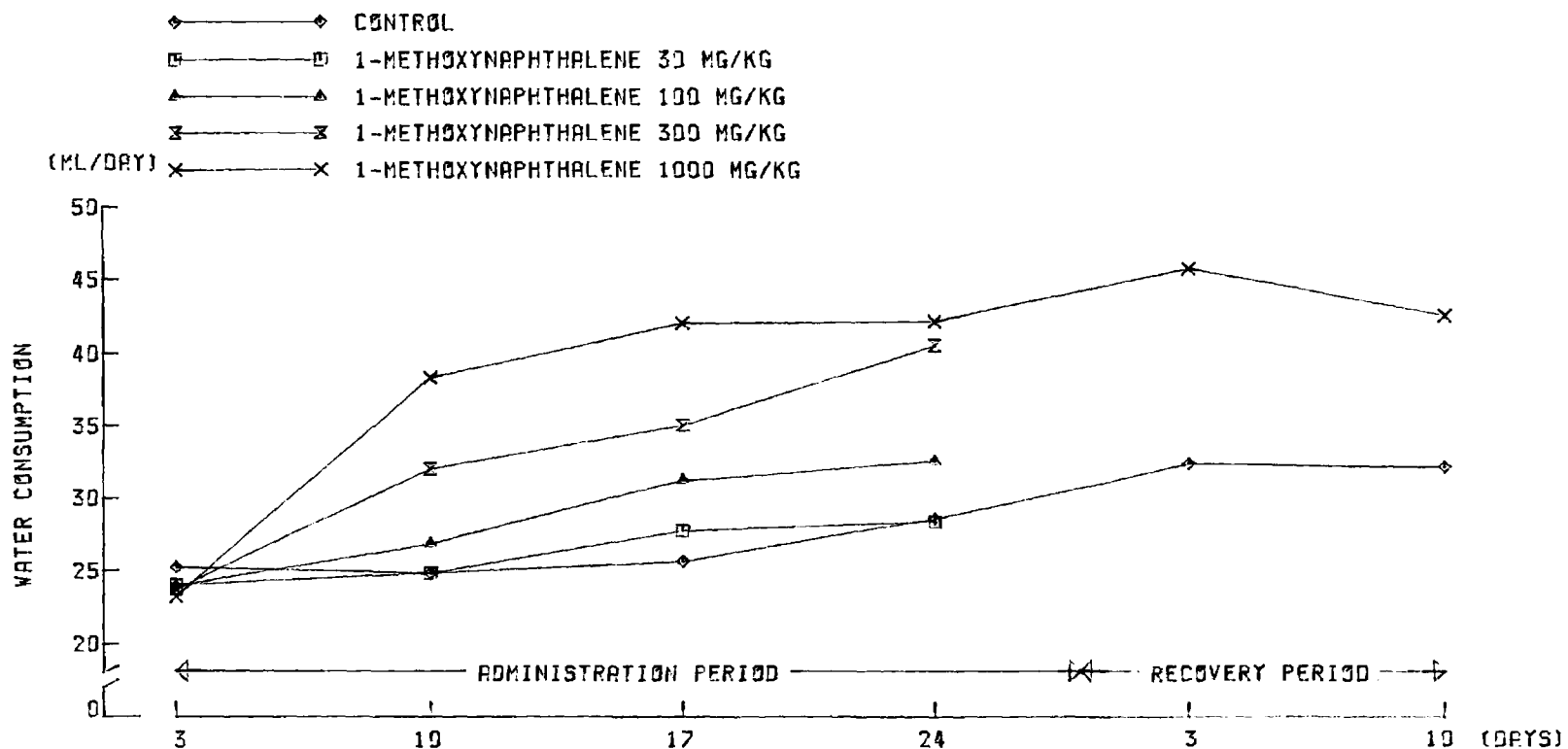


Fig. 6 Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of 1-methoxynaphthalene