

ジイソプロピルベンゼンのラットに
おける28日間反復投与毒性試験

－最終報告書－

試験委託者 : 厚生省生活衛生局長
 東京都千代田区霞ヶ関 1－2－2 (〒100-0013)

試験施設 : 株式会社パナファーム・ラボラトリーズ 安全性研究所
 熊本県宇土市栗崎町1285番地 (〒869-0425)

目 次

	頁
陳述書	i
署名欄	ii
信頼性保証書	iii
試験期間	iv
試験の実施基準	iv
試験の信頼性に悪影響を及ぼす疑いのある予期しえなかった事態 及び試験計画書からの逸脱	iv
保管物品及び保管場所	v
試験関係者	v
要 約	1
緒 言	2
試験材料及び方法	2
試験成績	7
考 察	10
参考文献	11
Fig. 1 Mean body weight changes in male rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	12
Fig. 2 Mean body weight changes in female rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	13
Fig. 3 Mean food consumption in male rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	14
Fig. 4 Mean food consumption in female rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	15
Table 1 Incidence of clinical signs in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	16
Table 2 Body weights in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	18

Table 3	Food consumption in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	19
Table 4	Urinary findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days	20
Table 5	Urinary findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	24
Table 6	Hematological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days	28
Table 7	Hematological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	31
Table 8	Biochemical findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days	34
Table 9	Biochemical findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	37
Table 10	Necropsy findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days	40
Table 11	Necropsy findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	41
Table 12	Organ weights in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days	42
Table 13	Organ weights in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	45
Table 14A	Histopathological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days	48
Table 14B	Histopathological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days	50
Table 15A	Histopathological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	52
Table 15B	Histopathological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period	53
Photo.1~4	Photographs of the liver and kidney	54

添付資料

1. 被験物質原体の分析成績書
2. 被験液の濃度確認成績書
3. 被験液の安定性試験成績書

Appendix(個別データ)

要 約

ジイソプロピルベンゼンの安全性に関する毒性試験の一環として、本被験物質を0(対照)、6、30、150及び750 mg/kgの用量で1群雌雄各6匹のCrj:CD(SD系)ラットに28日間反復経口投与する毒性試験を実施し、以下の結果を得た。なお、対照群及び750 mg/kg群にはそれぞれ雌雄各6匹の14日間回復群も設けた。

死亡はいずれの群にもみられなかった。一般状態の観察では、150及び750 mg/kg群の雌雄において、散瞳が認められた。本症状は投与後約2時間30分ないし3時間30分から発現し、発現後2時間30分以内には消失する変化であった。

体重、摂餌量、尿検査及び血液学的検査では、被験物質投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、750 mg/kg群の雌雄でクロールの減少が認められ、同群の雄でカリウムの増加が認められた。更に、750 mg/kg群の雌で総蛋白質、総コレステロール及びリン脂質の増加が認められた。

器官重量では、750 mg/kg群の雌雄で肝臓重量の増加が認められ、同群の雄で腎臓重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、150 mg/kg群の雄及び750 mg/kg群の雌雄で肝臓において小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。更に、750 mg/kg群の雄では腎臓において尿細管上皮の好酸性小体の出現頻度の増加が認められた。

回復試験では、投与期間中にみられた変化に回復性が認められた。

以上のことから、本試験条件下での無影響量は雌雄とも30 mg/kgと考えられた。

結 言

ジイソプロピルベンゼンの安全性に関する毒性試験の一環として、本被験物質を雌雄ラットに28日間反復経口投与するとともに、投与期間終了後に14日間の休薬期間を設けて、その毒性及び回復性について検討したので報告する。

試験材料及び方法

1. 被験物質

より提供されたジイソプロピルベンゼン(異性体混合物, Lot)を試験に使用した。本被験物質は純度99.8%, 分子量162.28の無色澄明な液体である(添付資料1-1)。試験期間中の被験物質の安定性については、投与期間終了後に残余の被験物質を上記の供給源にて分析することにより確認した(添付資料1-2)。媒体にはコーンオイル(ナカライテスク株式会社, Lot No. V5P5831, V6P3899)を使用した。なお、被験物質は室温、遮光下で、コーンオイルは室温でそれぞれ被験物質室の保管庫に保管した。

2. 使用動物及び飼育条件

4週齢のCrj:CD(SD系)ラット(日本チャールス・リバー株式会社)を雌雄各50匹購入し、10日間の検疫馴化を行った。この間に、全例について一般状態の観察及び体重測定を実施するとともに、雌雄各3匹を抜粋して剖検し、異常がないことを確認したのち、雌雄各42匹を選んで6週齢で試験に使用した。投与開始時の体重は、雄が195.3~223.9 g, 雌が147.1~172.4 gであった。動物は、温度 $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ (許容範囲 $21 \sim 27^{\circ}\text{C}$)、湿度 $55 \pm 10\%$ (許容範囲 $35 \sim 75\%$)、照明12時間(午前7時~午後7時)及び換気回数13~15回/時に設定したバリアーシステム飼育室(94番)でステンレススチール製ハンガーケージ(W260×H200×D380 mm)に個別に収容して飼育した。なお、試験期間中の温度の実測値は最高 25°C 、最低 21°C 、湿度の実測値は最高71%、最低53%であった。飼料は高圧蒸気滅菌処理した固型飼料(MF, オリエンタル酵母工業株式会社)を、飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加(約2 ppm)した井戸水を自動給水装置によりそれぞれ自由に摂取させた。飼料については財団法人 日本食品分析センターにて、また、飲水については株式会社鶴城 南

九科研センターにて分析を行い、いずれも許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用し、ケージは2週間に1回以上、受皿は週3回以上、ラックは4週間に1回以上交換するとともに、飼育室は毎日清掃し、消毒薬を浸したモップで清拭した。

3. 試験群構成、投与量設定の根拠及び群分け

試験群構成を下表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	性別	使用動物数	動物番号
対照群	0	♂	6 + 6 *	801～806, 807*～812*
		♀	6 + 6 *	901～906, 907*～912*
低用量群	6	♂	6	813～818
		♀	6	913～918
中間用量群 1	30	♂	6	819～824
		♀	6	919～924
中間用量群 2	150	♂	6	825～830
		♀	6	925～930
高用量群	750	♂	6 + 6 *	831～836, 837*～842*
		♀	6 + 6 *	931～936, 937*～942*

*：回復試験に使用した動物

投与量は、先に当研究所で実施した2週間反復投与毒性試験(投与量：0, 20, 100及び500 mg/kg)の結果及びベンゼン骨格を有する化合物の反復投与毒性試験の結果を基に設定した。すなわち、予備試験においては、500 mg/kg群の雌雄で散瞳、血清トリグリセライド及びリン脂質の増加、並びに肝臓重量の増加が認められたことから、本試験では明らかな毒性変化が発現すると考えられる750 mg/kgを高用量とした。一方、ベンゼン骨格を有する化合物の中には腎臓に組織学的変化を起こさせ、28日間反復投与毒性試験における無影響量が10 mg/kg以下に推定されたものも報告^{1), 2)}されていることから、本試験の低用量は10 mg/kg以下にすることを考慮し、高用量の750 mg/kgから公比

5で除した150, 30及び6 mg/kgを設定した。

試験群は、上記4用量に対照を加え計5群とした。1群当たりの動物数は、投与期間終了時の剖検例として各群とも雌雄各6匹とし、更に、対照群及び高用量群については回復期間終了時の剖検例として雌雄各6匹を設けた。

群分けは、投与開始前日に当日の体重を基に層別連続無作為化法で行い、群分け後の動物には動物番号を刻印した耳標を取り付けて個体識別した。また、各ケージには試験番号、動物番号、投与量及び性別を表示したラベルを付けて識別した。

4. 投与経路、投与方法、投与期間及び回復期間

投与経路は、化審法ガイドラインで指定されており、また、予想されるヒトへの曝露経路の一つである経口投与とした。投与には胃管を用い、1日1回投与で28日間反復投与した。投与容量は5 ml/kgとし、個体ごとの投与液量は最新の体重を基に算出した。対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

回復試験に供した動物は、投与期間終了後に14日間無処置で飼育した。

5. 被験物質と媒体との混合物調製法

被験物質を各濃度ごとに必要量秤量し、コーンオイルに溶解させ、0.12, 0.6, 3.0及び15.0 W/V%溶液を調製した。調製は週1回の頻度で行い、調製した投与液は褐色容器に入れて飼育区域内の検体保管室の保管庫にて室温保管した。また、初回調製時に、各濃度の投与液について被験物質の濃度確認を実施し、設定濃度の許容範囲(±5%以内)にあることを確認した(添付資料2)。なお、本調製法による0.1~20 W/V%溶液は、褐色容器中で室温保存下8日間安定であることが確認されている(添付資料3)。

6. 観察、検査、分析及び測定の頻度及び方法

1) 一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定

投与期間中は毎日投与前及び投与後約2時間~5時間に、回復期間中は毎日午前及び午後に一般状態及び死亡の有無を観察した。また、体重及び摂餌量を投与期間及び回復期間を通して週2回の頻度で測定し、更に、体重は投与開始日の投与前及び剖検日にも測定した。

2) 尿検査

投与4週目及び回復2週目に、すべての動物を代謝ケージに個別収容し、絶食、給水下で午前8時から12時までの時間帯に採取した新鮮尿について、比色試験紙(プレテスト8a, 和光純薬工業株式会社)を用いてpH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血及びウロビリノーゲンを検査した。更に、新鮮尿は1500回転/分で5分間遠心分離し、得られた尿沈渣について鏡検した。また、新鮮尿採取後に給餌、給水下で採取した24時間蓄積尿について、尿量, 色調, 浸透圧(氷点降下法; OSMOMETER OM801, VOGEL社)及び比重(屈折率法; 尿屈折計, 株式会社アタゴ)を測定した。

3) 血液学的検査

投与期間終了後及び回復期間終了後に、すべての動物を18時間以上絶食させたのち、ペントバルビタール・ナトリウム30 mg/kgを腹腔内投与して麻酔し、開腹後、腹部大静脈から採血を行った。採取した血液の一部はEDTA-2K処理(EDTA-2K加血液)して多項目自動血球計数装置(Sysmex CC-780, 東亜医用電子株式会社)を用いて、白血球数(電気抵抗検出方式), 赤血球数(電気抵抗検出方式), ヘモグロビン量(オキシヘモグロビン法), ヘマトクリット値(血球パルス波高値検出方式)及び血小板数(電気抵抗検出方式)を測定し、赤血球数, ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の測定結果を基にWintrobeの赤血球恒数[平均赤血球容積(MCV), 平均赤血球血色素量(MCH)及び平均赤血球血色素濃度(MCHC)]を算出した。更に、血液の一部は塗抹標本とし、May-Grünwald-Giemsa染色を施して白血球百分比を算出するとともに、網状赤血球率検査用のニューメチレンブルー超生体染色標本を作製して保管した。また、3.8%クエン酸ナトリウム加血液を3000回転/分で15分間遠心分離し、得られた血漿を用いて全自動血液凝固測定装置(Sysmex CA-5000, 東亜医用電子株式会社)により、プロトロンビン時間(散乱光検出方式)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT, 散乱光検出方式)を測定した。

4) 血液生化学的検査

血液学的検査と同時に採取したすべての動物の血液を室温で約60分間放置後、3000回転/分で10分間遠心分離し、得られた血清を用いて自動分析装置(736-10, 株式会社日立製作所)により、総蛋白質(T.protein, ビウレット法), アルブミン(BCG法),

A/G比(総蛋白質及びアルブミンより算出), 総ビリルビン(T.bilirubin, アルカリアゾビリルビン法), GOT(Karmen法), GPT(Wróblewski-La Due法), γ -グルタミルトランスアミナーゼ(γ -GTP, L- γ -グルタミル-DBHA基質法), アルカリ性フォスファターゼ(ALP, p-ニトロフェニルリン酸基質法), コリンエステラーゼ(ヨウ化ブチリルチオコリン基質法), アセチルコリンエステラーゼ(アセチルコリン基質法), 総コレステロール(T.cholesterol, COD-DAOS法), トリグリセライド(GPO-DAOS法・グリセリン消去法), リン脂質(酵素法・DAOS発色法), グルコース(グルコキナーゼ・G-6-PDH法), 尿素窒素(BUN, ウレアーゼ-G δ DH法), クレアチニン(Jaffé法), 無機リン(IP, モリブデン酸直接法)及びカルシウム(Ca, OCPC法)を測定した。また, 電解質分析装置(PVA- α III, 株式会社 アナリティカル・インスツルメンツ)によりナトリウム(Na, 電極法), カリウム(K, 電極法)及びクロール(Cl, 電量滴定法)を測定した。

5) 剖検, 器官重量の測定及び病理組織学的検査

投与期間終了後及び回復期間終了後に, すべての動物について採血を行ったのち, 外側腸骨動脈を切断して放血死させ, 解剖して諸器官及び組織の肉眼的観察を行った。剖検後, 脳, 心臓, 肺(気管支を含む), 胸腺, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 精巣及び卵巣を摘出して器官重量(絶対重量)を測定するとともに, 剖検日の体重を基に体重比器官重量(相対重量)を算出した。重量測定器官に加え, 下垂体, 脊髄, 眼球, 甲状腺(上皮小体を含む), 膵臓, 胃, 膀胱, 大腿骨(骨髄を含む)及び肉眼的異常部位を採取して10%中性緩衝ホルマリン溶液に固定した。なお, 10%中性緩衝ホルマリン溶液による固定に先だって, 眼球は2.5%グルタルアルデヒド溶液で, また, 精巣はブアン液でそれぞれ前固定した。投与期間終了時の対照群及び高用量群の心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎及び肉眼的異常部位については, 常法に従ってパラフィン切片を作製し, ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を施して光学顕微鏡下で観察した。更に, 肝臓及び腎臓では, 被験物質投与に関連したと考えられる変化が高用量群で認められたため, 投与期間終了時には順次低い用量群まで, また, 回復期間終了時には対照群及び高用量群について同様の観察を行った。なお, 腎臓についてはPAS染色も行った。

7. 統計学的処理

体重, 摂餌量, 尿検査(定性反応は除く), 血液学的検査, 血液生化学的検査, 器官重

量及び体重比器官重量について、各群ごとに平均値と標準偏差を求め、Bartlett法により分散の均一性を検定した。分散が均一な場合はDunnettの多重比較検定を用いて、分散が不均一な場合はSteelの多重比較検定を用いて対照群との比較を行った。また、病理組織学的検査においてみられた所見については、Mann-WhitneyのU検定を実施した。なお、いずれの場合も有意水準は5%とした。

試 験 成 績

1. 一般状態

一般状態の観察結果をTable 1並びにAppendix 1及び2に示した。

すべての群で死亡例はなく、対照群並びに6及び30 mg/kg群では観察期間を通して一般状態の変化も認められなかった。

150及び750 mg/kg群では、散瞳が認められた。散瞳は、150 mg/kg群の雄及び750 mg/kg群の雌雄では投与8日以降に、150mg/kg群の雌では投与14日以降に認められ、総発現例数は、150 mg/kg群の雌雄では各2例、750 mg/kg群の雄では10例、雌では全例であった。また、発現時間は投与後約2時間30分ないし3時間30分からであり、発現後2時間30分以内には消失した。回復期間において、750 mg/kg群の雌雄では変化は認められなかった。

2. 体重

体重推移をFig. 1及び2, Table 2並びにAppendix 3及び4に示した。

投与期間又は回復期間を通して、ジイソプロピルベンゼン各群は対照群とほぼ同様な推移を示した。

3. 摂餌量

摂餌量をFig. 3及び4, Table 3並びにAppendix 5及び6に示した。

投与期間又は回復期間を通して、ジイソプロピルベンゼン各群は対照群とほぼ同様な推移を示した。

4. 尿検査

投与4週目の検査結果をTable 4及びAppendix 7及び8に、回復2週目の検査結果をTable 5及びAppendix 9及び10に示した。

投与4週目の検査では、750 mg/kg群の雌で尿量の増加が認められ、同様の傾向が150 mg/kg群の雌でも認められたが、いずれも生理学的な変動範囲内(下表)の変化であった。

回復2週目の検査では、750 mg/kg群の雌雄で変化は認められなかった。

10週齢Crj:CD(SD)ラットの背景データ

性	項目	動物数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
雌	尿量(ml/24hr)	97	7.8	3.8	2.0	20.5

5. 血液学的検査

投与期間終了時の検査結果をTable 6並びにAppendix 11及び12に、回復期間終了時の検査結果をTable 7並びにAppendix 13及び14に示した。

投与期間終了時及び回復期間終了時いずれの検査においても、ジイソプロピルベンゼン各群で変化は認められなかった。

6. 血液生化学的検査

投与期間終了時の検査結果をTable 8並びにAppendix 15及び16に、回復期間終了時の検査結果をTable 9並びにAppendix 17及び18に示した。

投与期間終了時の検査では、750 mg/kg群の雄でカリウムの増加及びクロールの減少が認められ、同群の雌で総蛋白質、総コレステロール及びリン脂質の増加並びにクロールの減少が認められた。そのほか、6 mg/kg群の雄でクロールの増加、150 mg/kg群の雌でグルコースの増加がみられたが、投与量と変化の程度に一定の傾向が認められないことから、被験物質投与と関連性のない変化と考えられた。

回復期間終了時の検査では、750 mg/kg群の雄で γ -GTPの増加及びアセチルコリンエステラーゼの減少、同群の雌で総ビリルビンの減少がみられたが、いずれも軽度な変化

であり、投与期間終了時には認められなかった変化であった。

7. 剖検

投与期間終了時の検査結果をTable 10並びにAppendix 19及び20に、回復期間終了時の検査結果をTable 11並びにAppendix 21及び22に示した。

投与期間終了時の検査では、対照群の雌1例で肺の灰白色斑が認められた。

回復期間終了時の検査では、対照群及び750 mg/kg群ともに変化は認められなかった。

8. 器官重量

投与期間終了時の検査結果をTable 12並びにAppendix 23及び24に、回復期間終了時の検査結果をTable 13並びにAppendix 25及び26に示した。

投与期間終了時の検査では、750 mg/kg群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められ、更に同群の雄では腎臓の絶対及び相対重量の増加及び脾臓の絶対重量の減少が認められた。

回復期間終了時の検査では、750 mg/kg群の雌で肝臓の相対重量の増加が認められたが、変化の程度は投与期間終了時と比べて軽減した。そのほか、750 mg/kg群の雄で肺の相対重量の増加が認められた。

9. 病理組織学的検査

投与期間終了時の検査結果をTable 14A(グレード別出現例数)及びTable 14B(総出現例数)並びにAppendix 27及び28に、回復期間終了時の検査結果をTable 15A(グレード別出現例数)及びTable 15B(総出現例数)並びにAppendix 29及び30に示した。また、肝臓及び腎臓の光学顕微鏡写真をPhoto. 1～4に示した。

投与期間終了時の剖検例において、肝臓では、小葉中心性の肝細胞肥大が150 mg/kg群の雄1例及び750 mg/kg群の雄1例と雌4例に認められ、対照群と750 mg/kg群の雌の発現頻度には有意な差が認められた。腎臓では、近位尿細管上皮の好酸性小体が6, 30及び150 mg/kg群の雄各1例並びに750 mg/kg群の雄全例に認められ、対照群と750 mg/kg群の発現頻度には有意な差がみられた。そのほか、対照群の雄1例では肉眼的に肺の灰白色斑がみられた部位で泡沫細胞の集簇が認められた。このほかに検査を行った心臓、脾臓及び副腎では変化は認められなかった。

回復期間終了時の剖検例において、投与期間終了時と同様な変化として、腎臓では近位尿細管上皮の好酸性小体が750 mg/kg群の雄1例に認められたが、同様な変化は対照群でも雄1例に認められ、対照群と750 mg/kg群の発現頻度に差は認められなかった。なお、750 mg/kg群では近位尿細管上皮の好酸性小体が認められた雄1例で、近位尿細管の顆粒性円柱及び好塩基性変化も認められたが、これらは尿細管の再生に関連した変化であり、投与期間終了時の変化には回復性が認められた。更に、投与期間終了時に変化がみられた肝臓では変化は認められなかった。

考 察

ジイソプロピルベンゼンの安全性に関する毒性試験の一環として、本被験物質の0, 6, 30, 150及び750 mg/kgを雌雄ラットに28日間反復経口投与し、その毒性及び回復性について検討した。

いずれの群でも死亡例は認められなかった。一般状態の観察では、150及び750 mg/kg群の雌雄で散瞳が認められ、被験物質投与に関連した変化と考えられた。本症状は150 mg/kg群の雌では投与14日以降に、150 mg/kg群の雄及び750 mg/kg群の雌雄では投与8日以降にみられ、発現時間は投与後約2時間30分ないし3時間30分からであり、発現したのち2時間30分以内には消失する変化であった。

体重、摂餌量、尿検査及び血液学的検査では、被験物質投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学的検査では、750 mg/kg群の雌雄でクロールの減少、同群の雄でカリウムの増加が認められた。また、750 mg/kg群の雌では、総蛋白質、総コレステロール及びリン脂質の増加が認められた。これらの変化は後述の病理学的検査で述べるような被験物質の腎臓及び肝臓に対する影響に関連した変化のように考えられた。

病理学的検査では、750 mg/kg群の雌雄で肝臓重量の増加が認められ、組織学的には150 mg/kg群の雄及び750 mg/kg群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。小葉中心性の肝細胞肥大は薬物代謝酵素の誘導に起因した変化³⁾と考えられ、同様な変化は類似化合物でも報告^{4), 5)}されている。また、750 mg/kg群の雄では腎臓重量の増加が認められ、組織学的には尿細管上皮の好酸性小体の発現頻度に増加が認められた。尿細管上皮の好酸性小体は、雄ラットでは自然発生的にみられる変化⁶⁾であるが、750 mg/kg群の雄では被

験物質投与の影響で変化が増強されたと考えられた。なお、150 mg/kg以下の群の雄の少数例にも尿細管上皮の好酸性小体が認められたが、発現頻度が低く、被験物質投与との関連性はないと判断された。上述の本試験でみられた肝臓及び腎臓に対する影響について、類似化合物^{4)・5)}と比較してみると、影響が現われる投与量に明らかな差はないと考えられた。そのほか、本試験では750 mg/kg群の雄で脾臓の絶対重量に減少が認められたが、相対重量では明らかな差がなく、組織学的な変化も含め他に関連する変化は認められなかったことから、偶発的变化と考えられた。

回復試験では、上記の投与期間中にみられた変化には回復性が認められたことから、被験物質投与で生じた変化は可逆的であると考えられた。なお、回復試験において、血液生化学的検査及び器官重量では、投与期間終了時には変化が認められなかった項目で、統計学的に有意な差がみられたものがあつたが、軽度な変化あるいは他に関連する変化がないものであり、いずれも毒性学的意義はないものと考えられた。

以上のように、本試験では150及び750 mg/kg群で散瞳及び肝臓に対する影響が認められ、更に、750 mg/kg群で腎臓に対する影響が認められたことから、無影響量は雌雄とも30 mg/kgと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 伊藤 義彦, “化学物質毒性試験報告” 2, 357(1995).
- 2) 末武 和己, “化学物質毒性試験報告” 4, 511(1996).
- 3) J.R. Glaister, “Principles of Toxicological Pathology” Taylor & Francis, London and Philadelphia, 1986, pp83-85.
- 4) 萩田 孝一, “化学物質毒性試験報告” 2, 37(1995).
- 5) 井上 博之, “化学物質毒性試験報告” 4, 459(1996).
- 6) 渡辺 満利, “毒性病理学” 前川 昭彦, 林 裕造編, 地人書館, 東京, 1991, pp279.

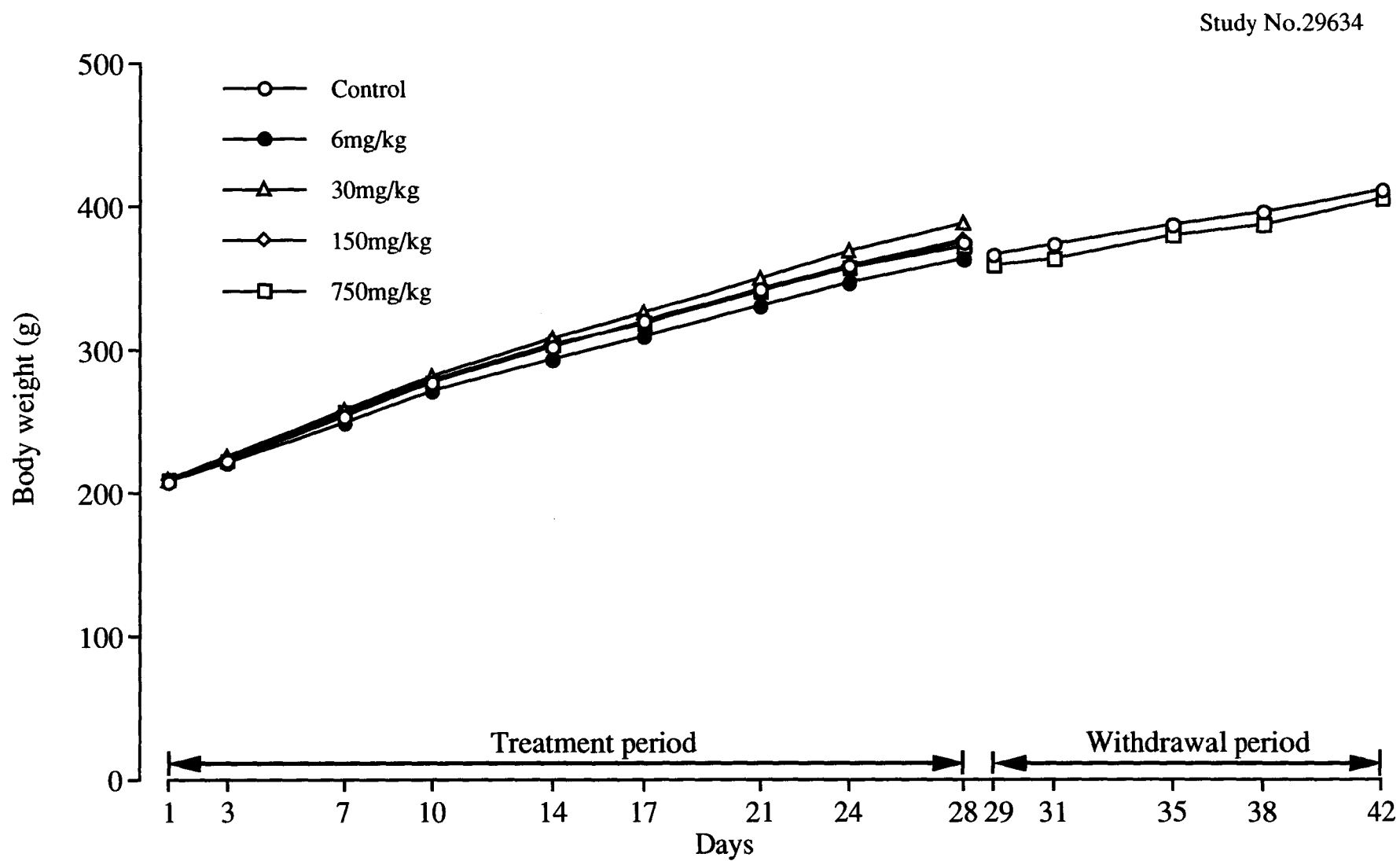


Fig.1 Mean body weight changes in male rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period.

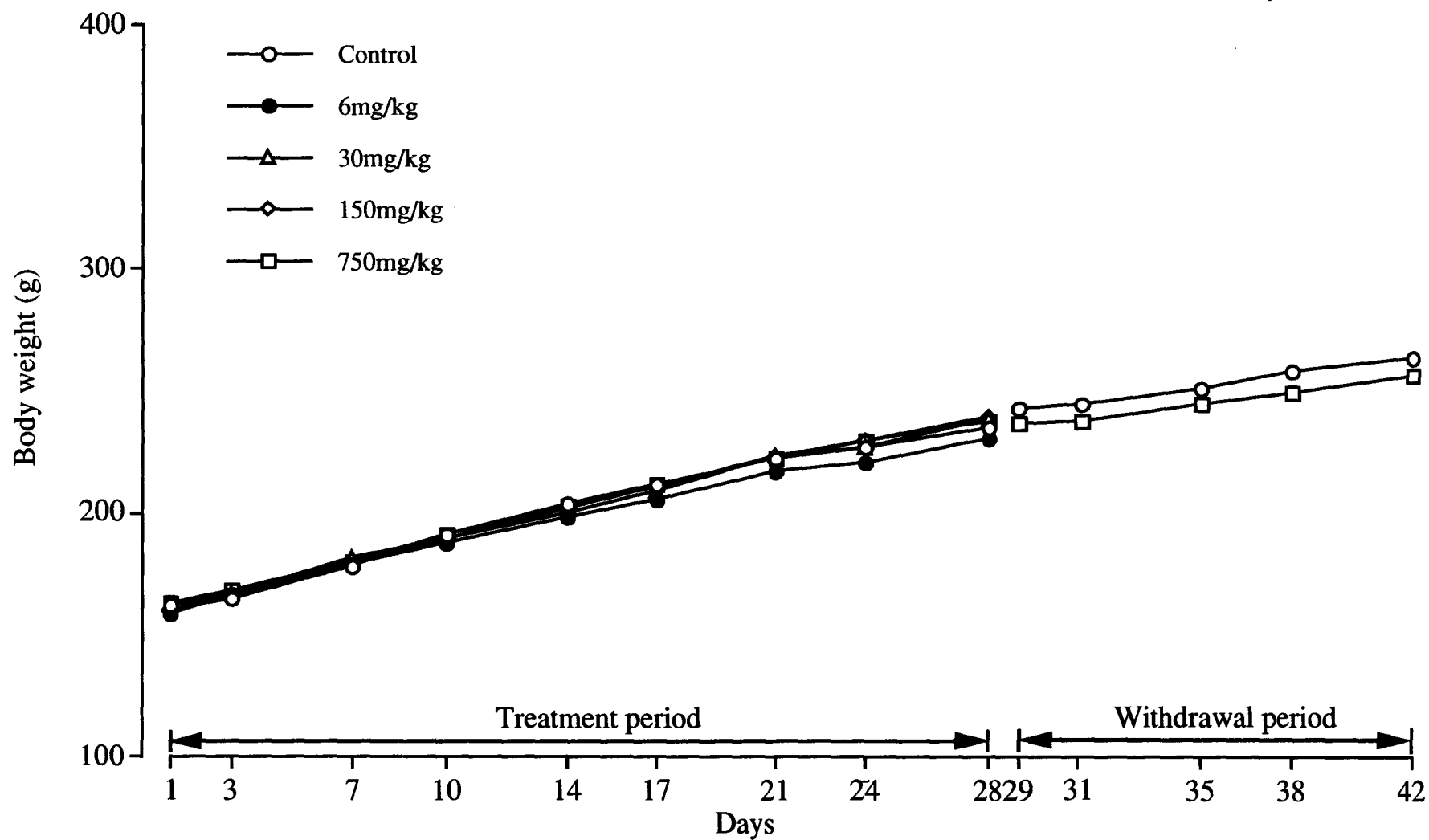


Fig.2 Mean body weight changes in female rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period.

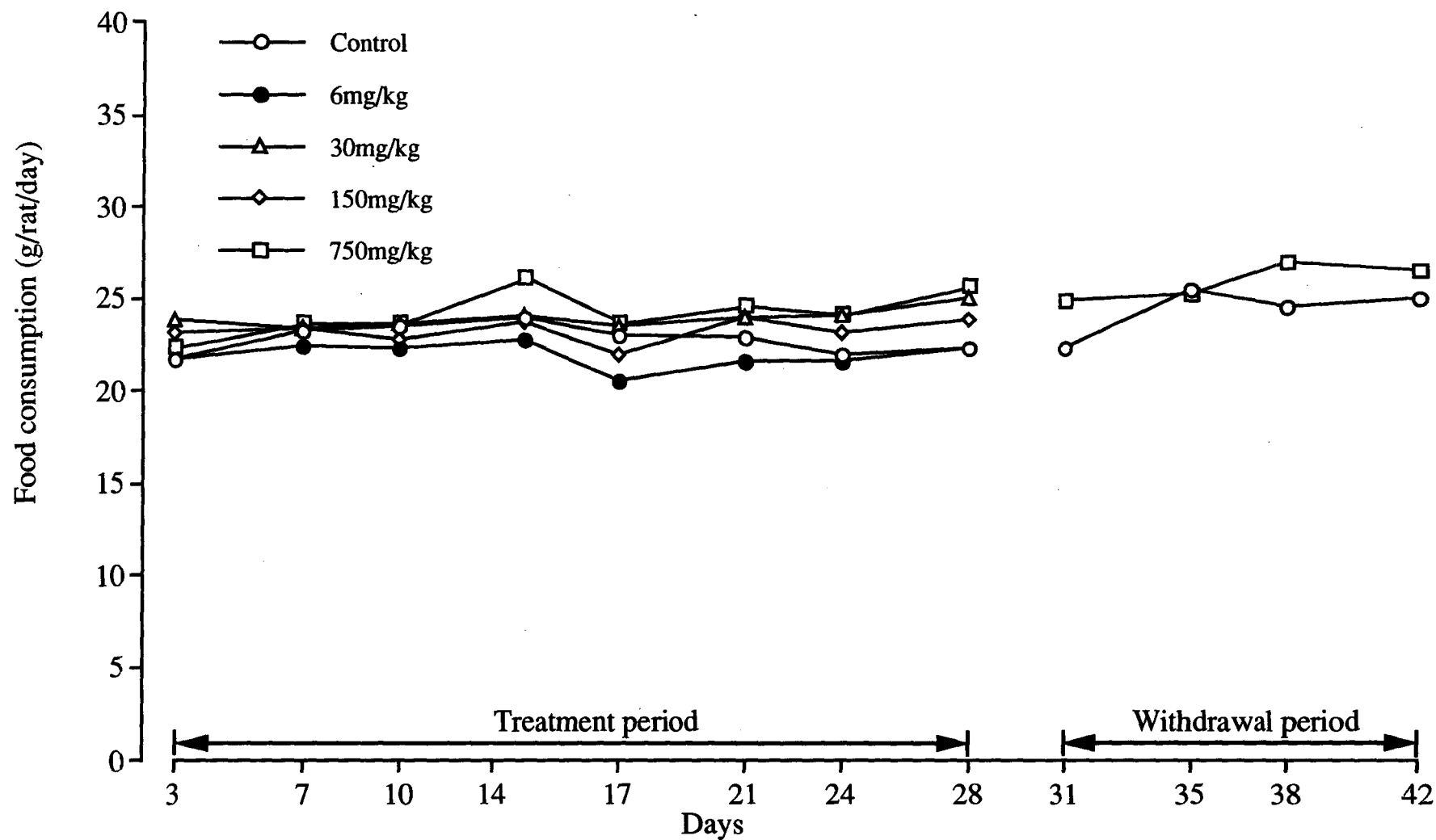


Fig.3 Mean food consumption in male rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period.

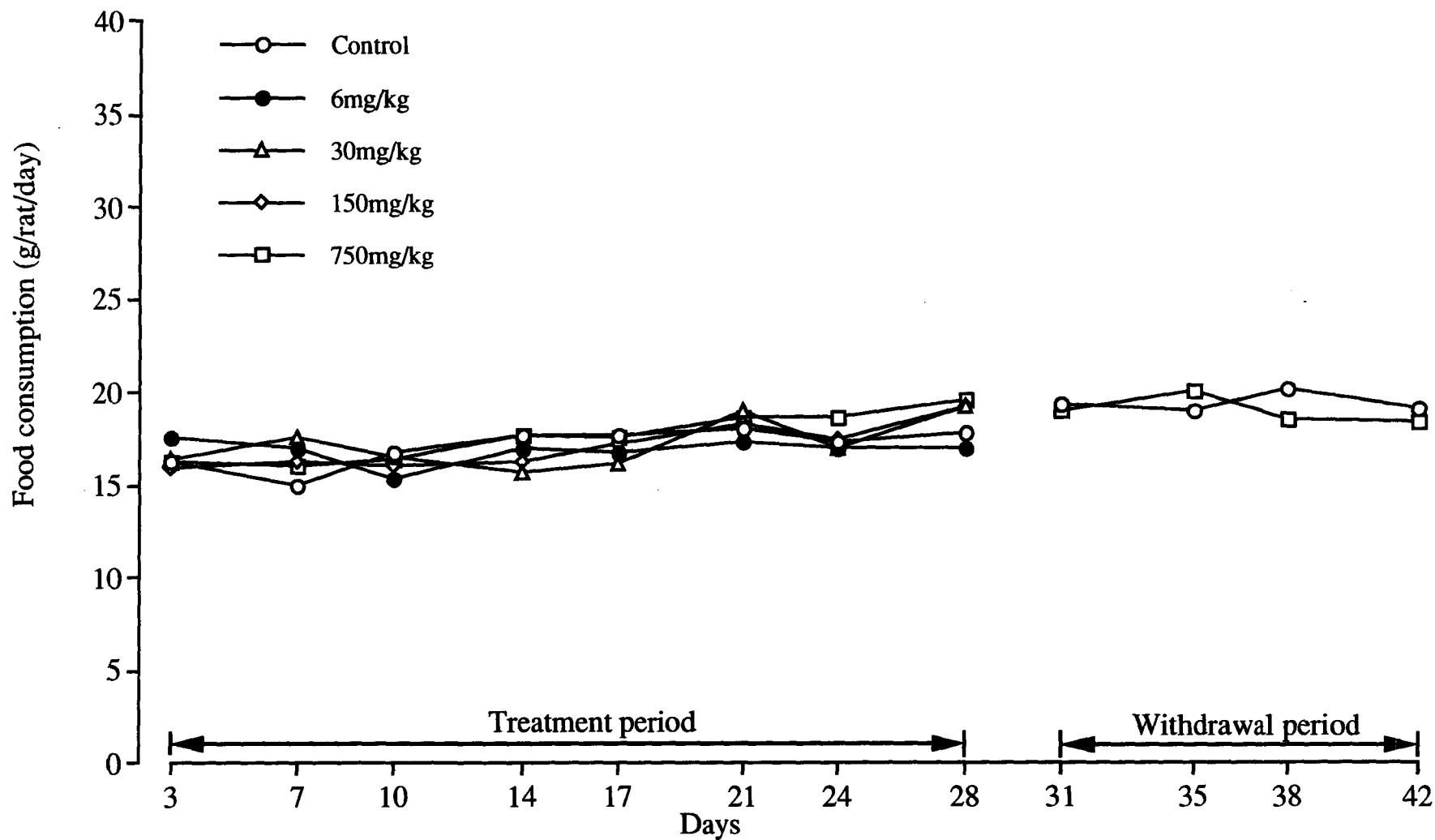


Fig.4 Mean food consumption in female rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period.

Table 1 Incidence of clinical signs in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																				
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Male	Control	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12
	6mg/kg	Number of examined No abnormality	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
	30mg/kg	Number of examined No abnormality	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
	150mg/kg	Number of examined No abnormality Mydriasis	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 1	6 5 1	6 5 1	6 5 1	6 5 1	6 5 1	6 4 2	6 5 1	6 5 1	6 4 2	6 4 2	6 4 2	6 4 2	6 5 1
	750mg/kg	Number of examined No abnormality Mydriasis	12 12 0	12 12 0	12 12 0	12 12 0	12 12 0	12 12 0	12 12 0	12 9 3	12 8 4	12 6 6	12 9 3	12 8 4	12 8 4	12 6 6	12 8 4	12 8 4	12 8 4	12 8 4	12 8 4	12 8 4	12 7 5
Female	Control	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12
	6mg/kg	Number of examined No abnormality	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
	30mg/kg	Number of examined No abnormality	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
	150mg/kg	Number of examined No abnormality Mydriasis	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 5 1	6 6 0	6 5 1	6 5 1	6 5 1	6 5 1	6 5 1	6 5 1
	750mg/kg	Number of examined No abnormality Mydriasis	12 12 0	12 12 0	12 12 0	12 12 0	12 12 0	12 12 0	12 12 0	12 8 4	12 10 2	12 7 5	12 9 3	12 9 3	12 9 3	12 6 6	12 7 5	12 7 5	12 6 6	12 6 6	12 8 4	12 6 6	12 7 5

Table 1 - continued Incidence of clinical signs in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																				
			22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
Male	Control	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
	6mg/kg	Number of examined No abnormality	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6														
	30mg/kg	Number of examined No abnormality	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6														
	150mg/kg	Number of examined No abnormality Mydriasis	6 4 2	6 5 1	6 5 1	6 4 2	6 4 2	6 4 2	6 5 1														
	750mg/kg	Number of examined No abnormality Mydriasis	12 8 4	12 8 4	12 8 4	12 7 5	12 7 5	12 8 4	12 8 4	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0
Female	Control	Number of examined No abnormality	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6
	6mg/kg	Number of examined No abnormality	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6														
	30mg/kg	Number of examined No abnormality	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6	6 6														
	150mg/kg	Number of examined No abnormality Mydriasis	6 5 1	6 4 2	6 4 2	6 4 2	6 4 2	6 4 2	6 5 1														
	750mg/kg	Number of examined No abnormality Mydriasis	12 8 4	12 8 4	12 8 4	12 7 5	12 7 5	12 7 5	12 8 4	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0	6 6 0

Table 2 Body weights in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Body weight (g) on day													
			1	3	7	10	14	17	21	24	28	29	31	35	38	42
Male	Control	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6
		Mean	207.4	221.9	253.2	276.3	301.7	319.5	341.3	358.0	373.1	365.1	371.7	385.4	393.6	409.1
		S.D.	±9.3	±10.3	±14.7	±18.0	±22.2	±24.1	±26.5	±27.4	±28.5	±27.3	±27.7	±32.8	±35.2	±35.3
	6mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
		Mean	206.8	220.1	248.5	270.6	293.3	308.6	329.8	345.5	361.6					
		S.D.	±8.3	±8.4	±10.1	±11.4	±12.8	±13.4	±14.1	±14.8	±17.4					
	30mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
		Mean	209.6	225.3	257.2	280.3	306.8	325.2	348.5	367.3	386.1					
		S.D.	±10.1	±12.1	±17.3	±20.2	±25.7	±29.2	±34.5	±37.4	±37.8					
	150mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
		Mean	208.8	223.7	255.5	278.4	303.5	317.8	340.5	357.8	375.0					
		S.D.	±8.2	±9.9	±14.2	±16.4	±20.0	±21.5	±23.8	±25.0	±27.8					
	750mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6
		Mean	209.6	222.8	255.5	277.2	303.6	318.3	339.4	356.1	370.3	357.6	362.4	377.8	385.5	402.8
		S.D.	±6.6	±8.0	±11.2	±12.8	±17.3	±20.1	±22.1	±25.5	±25.5	±26.3	±25.7	±27.4	±29.4	±29.2
Female	Control	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6
		Mean	162.3	164.8	177.7	191.0	202.9	211.4	222.2	226.4	233.8	241.7	243.5	250.2	256.8	262.7
		S.D.	±7.5	±9.0	±10.9	±10.9	±13.2	±14.3	±15.7	±15.8	±16.5	±15.5	±15.3	±13.6	±16.2	±15.7
	6mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
		Mean	158.3	166.0	178.9	187.4	198.2	205.2	216.6	220.0	229.8					
		S.D.	±6.7	±9.2	±11.4	±11.4	±13.4	±12.4	±15.1	±15.3	±14.4					
	30mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
		Mean	161.9	166.3	180.9	189.3	199.8	208.6	222.9	226.1	237.3					
		S.D.	±6.0	±7.6	±9.5	±5.7	±7.0	±4.8	±6.9	±6.6	±12.1					
	150mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
		Mean	159.9	164.1	178.9	189.0	201.3	210.4	222.7	228.8	238.9					
		S.D.	±6.3	±5.3	±5.1	±9.7	±10.2	±9.1	±11.4	±9.6	±8.2					
	750mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6
		Mean	162.7	168.0	179.7	190.8	202.3	211.7	221.8	228.6	236.7	236.2	236.8	244.1	248.0	255.2
		S.D.	±6.0	±7.4	±8.4	±11.1	±12.1	±12.5	±12.6	±13.3	±15.3	±17.0	±18.9	±22.5	±23.7	±25.9

Not significantly different from control.

Table 3 Food consumption in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Food consumption (g) on day											
			3	7	10	14	17	21	24	28	31	35	38	42
Male	Control	N	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	21.6	23.2	23.4	23.9	22.9	22.8	21.9	22.3	22.2	25.4	24.5	25.0
		S.D.	±2.2	±2.8	±2.8	±3.4	±2.8	±2.7	±2.5	±2.4	±3.8	±2.3	±2.4	±1.8
	6mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Mean	21.7	22.4	22.3	22.7	20.5	21.5	21.5	22.3				
		S.D.	±1.1	±2.4	±1.2	±1.0	±1.3	±0.9	±1.9	±3.3				
	30mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Mean	23.8	23.3	23.5	24.0	23.4	23.9	24.0	25.0				
		S.D.	±2.8	±4.3	±4.2	±4.5	±3.8	±5.1	±4.0	±4.3				
	150mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Mean	23.1	23.3	22.7	23.7	21.9	23.9	23.1	23.8				
		S.D.	±2.3	±2.6	±2.4	±3.4	±2.1	±3.7	±1.8	±2.9				
	750mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	22.4	23.7	23.6	26.1	23.7	24.6	24.1	25.7	24.8	25.2	27.0	26.5
		S.D.	±1.5	±2.7	±2.4	±2.5	±2.4	±2.0	±2.5	±3.6	±2.8	±2.0	±2.8	±1.7
Female	Control	N	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	16.3	14.9	16.7	17.6	17.7	18.0	17.3	17.8	19.3	19.0	20.1	19.1
		S.D.	±2.3	±2.8	±2.2	±2.7	±2.2	±2.8	±1.9	±3.1	±1.9	±1.8	±2.9	±2.5
	6mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Mean	17.5	17.0	15.3	16.9	16.7	17.3	17.0	17.0				
		S.D.	±2.1	±2.1	±2.3	±3.1	±1.3	±3.6	±2.5	±2.2				
	30mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Mean	16.4	17.5	16.5	15.7	16.1	18.9	16.9	19.2				
		S.D.	±1.8	±2.4	±1.7	±2.8	±2.0	±3.0	±2.6	±2.3				
	150mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Mean	15.9	16.3	16.0	16.3	17.2	18.2	17.4	19.2				
		S.D.	±1.3	±1.4	±1.4	±3.0	±2.5	±3.5	±3.0	±2.2				
	750mg/kg	N	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
		Mean	16.2	16.0	16.4	17.7	17.5	18.6	18.6	19.5	19.0	20.0	18.5	18.4
		S.D.	±1.7	±3.0	±2.6	±2.3	±2.6	±3.0	±2.1	±2.8	±3.7	±2.3	±3.5	±3.8

Not significantly different from control.

Table 4 Urinary findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Urine volume (ml/24hr)	Osmotic pressure (Osm/kg)	Specific gravity
Male	Control	12	9.7 ±4.8	1.649 ±0.420	1.058 ±0.014
	6mg/kg	6	10.6 ±3.3	1.501 ±0.419	1.052 ±0.014
	30mg/kg	6	16.4 ±12.0	1.220 ±0.299	1.044 ±0.010
	150mg/kg	6	9.2 ±4.2	1.578 ±0.375	1.057 ±0.012
	750mg/kg	12	13.1 ±3.4	1.345 ±0.307	1.056 ±0.012
Female	Control	12	4.7 ±1.5	1.908 ±0.449	1.065 ±0.014
	6mg/kg	6	3.5 ±1.6	2.169 ±0.610	1.072 ±0.018
	30mg/kg	6	5.0 ±2.9	1.824 ±0.774	1.063 ±0.025
	150mg/kg	6	7.0 ±3.6	1.707 ±0.525	1.060 ±0.016
	750mg/kg	12	7.4* ±2.8	1.714 ±0.598	1.070 ±0.029

*: P<0.05 (significantly different from control).
Values are mean±S.D.

Table 4 - continued Urinary findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Color		pH					Protein				Glucose	Ketone body	Bilirubin
			PY	Y	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	*	-	-	-
Male	Control	12	0	12	0	0	3	4	5	1	7	3	1	12	12	12
	6mg/kg	6	0	6	0	0	0	2	4	0	4	1	1	6	6	6
	30mg/kg	6	1	5	0	0	1	2	3	0	3	3	0	6	6	6
	150mg/kg	6	0	6	0	0	1	4	1	0	5	1	0	6	6	6
	750mg/kg	12	0	12	0	0	5	5	2	4	5	3	0	12	12	12
Female	Control	12	0	12	2	1	0	8	1	10	2	0	0	12	12	12
	6mg/kg	6	0	6	0	2	2	1	1	3	2	1	0	6	6	6
	30mg/kg	6	0	6	2	0	1	3	0	6	0	0	0	6	6	6
	150mg/kg	6	0	6	1	0	3	1	1	6	0	0	0	6	6	6
	750mg/kg	12	0	12	1	1	1	6	3	10	1	1	0	12	12	12

Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; *, moderate; **, severe; ***, very severe.

Table 4 - continued Urinary findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Occult blood				Urobilinogen (mg/dl)
			-	+	#	■	
Male	Control	12	10	0	0	2	12
	6mg/kg	6	6	0	0	0	6
	30mg/kg	6	3	1	1	1	6
	150mg/kg	6	5	0	1	0	6
	750mg/kg	12	12	0	0	0	12
Female	Control	12	12	0	0	0	12
	6mg/kg	6	6	0	0	0	6
	30mg/kg	6	6	0	0	0	6
	150mg/kg	6	6	0	0	0	6
	750mg/kg	12	11	0	0	1	12

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; #, moderate; ■, severe; ■, very severe.

Table 4 - continued Urinary findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment												
			Epithelial cells			Erythrocytes		Leucocytes			Casts	Crystals			
			-	+	#	-	+	-	+	#	-	-	+	#	#
Male	Control	12	12	0	0	11	1	9	2	1	12	9	2	1	0
	6mg/kg	6	6	0	0	6	0	6	0	0	6	4	2	0	0
	30mg/kg	6	5	1	0	5	1	6	0	0	6	4	1	1	0
	150mg/kg	6	6	0	0	6	0	6	0	0	6	3	0	3	0
	750mg/kg	12	3	8	1	12	0	11	1	0	12	2	6	2	2
Female	Control	12	11	1	0	12	0	12	0	0	12	12	0	0	0
	6mg/kg	6	6	0	0	6	0	6	0	0	6	5	1	0	0
	30mg/kg	6	6	0	0	6	0	5	1	0	6	5	0	1	0
	150mg/kg	6	6	0	0	6	0	6	0	0	6	5	1	0	0
	750mg/kg	12	12	0	0	11	1	11	1	0	12	11	1	0	0

Grade signs are as follows.

Epithelial cells: -, < 3/field; +, 3/field $\leq$ and < 10/field; *, 10/field $\leq$ and < 20/field; #, $\geq$ 20/field.
 Erythrocytes : -, < 10/field; +, 10/field $\leq$ and < 30/field; *, 30/field $\leq$ and < 100/field; #, countless.
 Leucocytes : -, < 3/field; +, 3/field $\leq$ and < 20/field; *, 20/field $\leq$ and < 40/field; #, $\geq$ 40/field.
 Casts : -, none; +, $\geq$ 1/all field.
 Crystals : -, < 10/field; +, 10/field $\leq$ and < 20/field; *, 20/field $\leq$ and < 30/field; #, countless.

Table 5 Urinary findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Urine volume (ml/24hr)	Osmotic pressure (Osm/kg)	Specific gravity
Male	Control	6	14.0 ±6.3	1.719 ±0.684	1.057 ±0.023
	750mg/kg	6	20.4 ±8.7	1.164 ±0.323	1.039 ±0.011
Female	Control	6	8.0 ±2.8	1.842 ±0.330	1.059 ±0.011
	750mg/kg	6	8.2 ±0.7	1.845 ±0.289	1.059 ±0.008

Not significantly different from control.
Values are mean±S.D.

Table 5 - continued Urinary findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Color		pH					Protein			Glucose	Ketone body	Bilirubin
			PY	Y	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	-	±	+	-	-	-
Male	Control	6	0	6	0	0	1	1	4	1	2	3	6	6	6
	750mg/kg	6	2	4	1	1	0	3	1	3	1	2	6	6	6
Female	Control	6	0	6	0	0	3	2	1	4	1	1	6	6	6
	750mg/kg	6	0	6	1	0	0	2	3	5	0	1	6	6	6

Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; *, moderate; **, severe; ***, very severe.

Table 5 - continued Urinary findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Occult blood	Urobilinogen (mg/dl)	
			-	<1	1
Male	Control	6	6	6	0
	750mg/kg	6	6	6	0
Female	Control	6	6	5	1
	750mg/kg	6	6	6	0

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; *, moderate; **, severe; ***, very severe.

Table 5 - continued Urinary findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment									
			Epithelial cells		Erythrocytes	Leucocytes		Casts	Crystals			
			-	+	-	-	+	-	-	+	#	#
Male	Control	6	4	2	6	6	0	6	2	2	2	0
	750mg/kg	6	3	3	6	6	0	6	2	1	2	1
Female	Control	6	5	1	6	6	0	6	3	3	0	0
	750mg/kg	6	6	0	6	5	1	6	4	2	0	0

Grade signs are as follows.

Epithelial cells: -, < 3/field; +, 3/field $\leq$ and < 10/field; *, 10/field $\leq$ and < 20/field; #, $\geq$ 20/field.
 Erythrocytes : -, < 10/field; +, 10/field $\leq$ and < 30/field; #, 30/field $\leq$ and < 100/field; #, countless.
 Leucocytes : -, < 3/field; +, 3/field $\leq$ and < 20/field; *, 20/field $\leq$ and < 40/field; #, $\geq$ 40/field.
 Casts : -, none; +, $\geq$ 1/all field.
 Crystals : -, < 10/field; +, 10/field $\leq$ and < 20/field; *, 20/field $\leq$ and < 30/field; #, countless.

Table 6 Hematological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Leucocyte ($10^2/\mu\text{l}$)	Erythrocyte ($10^4/\mu\text{l}$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	Platelet ($10^4/\mu\text{l}$)	MCV (fl)	MCH (pg)
Male	Control	6	108 ± 19	816 ± 63	15.0 ± 0.7	48.4 ± 2.7	88.7 ± 8.3	59 ± 2	18.4 ± 0.8
	6mg/kg	6	82 ± 18	824 ± 50	15.2 ± 0.7	49.1 ± 2.8	97.3 ± 13.2	60 ± 1	18.4 ± 0.5
	30mg/kg	6	102 ± 30	800 ± 37	15.2 ± 0.4	48.4 ± 1.0	92.1 ± 6.2	61 ± 2	19.0 ± 0.6
	150mg/kg	6	112 ± 23	782 ± 47	14.9 ± 0.5	47.6 ± 2.4	93.6 ± 3.9	61 ± 1	19.0 ± 0.7
	750mg/kg	6	109 ± 26	787 ± 47	14.9 ± 0.5	47.5 ± 1.7	91.2 ± 10.0	61 ± 3	18.9 ± 0.7
Female	Control	6	57 ± 13	758 ± 35	14.4 ± 0.4	45.0 ± 1.1	84.7 ± 29.3	60 ± 3	19.0 ± 0.6
	6mg/kg	6	61 ± 11	755 ± 32	14.3 ± 0.4	45.3 ± 1.2	90.6 ± 2.3	60 ± 2	19.0 ± 0.8
	30mg/kg	6	66 ± 17	740 ± 36	14.3 ± 0.6	44.6 ± 1.7	94.6 ± 5.7	60 ± 1	19.3 ± 0.4
	150mg/kg	6	57 ± 11	739 ± 35	14.2 ± 0.7	44.6 ± 2.3	102.8 ± 7.0	60 ± 1	19.3 ± 0.4
	750mg/kg	6	65 ± 20	739 ± 41	14.1 ± 0.4	44.1 ± 1.1	101.0 ± 7.1	60 ± 2	19.2 ± 0.7

Not significantly different from control.
Values are mean $\pm$ S.D.

Table 6 - continued Hematological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	MCHC (%)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
Male	Control	6	31.0 ±0.5	14.5 ±1.1	21.8 ±1.3
	6mg/kg	6	30.9 ±0.6	15.4 ±1.5	21.7 ±1.0
	30mg/kg	6	31.5 ±0.4	15.1 ±2.2	21.9 ±0.9
	150mg/kg	6	31.2 ±0.7	14.9 ±1.2	20.6 ±1.1
	750mg/kg	6	31.4 ±0.7	16.6 ±1.7	23.5 ±1.6
Female	Control	6	31.9 ±0.3	14.1 ±0.3	18.6 ±0.9
	6mg/kg	6	31.6 ±0.3	14.1 ±0.6	18.2 ±1.0
	30mg/kg	6	32.0 ±0.4	13.8 ±0.4	18.8 ±0.8
	150mg/kg	6	31.9 ±0.4	13.8 ±0.5	18.5 ±0.9
	750mg/kg	6	32.1 ±0.3	13.6 ±0.9	18.3 ±1.0

Not significantly different from control.
Values are mean±S.D.

Table 6 - continued Hematological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Differential leucocyte count					
			Eosinophil (%)	Neutro-Stab. (%)	Neutro-Seg. (%)	Lymphocyte (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)
Male	Control	6	0.2 ±0.4	0.0 ±0.0	12.0 ±7.4	85.8 ±7.7	0.0 ±0.0	2.0 ±1.7
	6mg/kg	6	0.3 ±0.5	0.0 ±0.0	12.7 ±8.2	84.3 ±8.6	0.0 ±0.0	2.7 ±1.5
	30mg/kg	6	0.3 ±0.5	0.0 ±0.0	12.7 ±5.1	84.7 ±6.0	0.0 ±0.0	2.3 ±1.4
	150mg/kg	6	0.5 ±0.8	0.0 ±0.0	10.3 ±5.0	87.2 ±4.7	0.0 ±0.0	2.0 ±1.3
	750mg/kg	6	0.8 ±1.0	0.0 ±0.0	11.0 ±6.4	86.2 ±7.2	0.0 ±0.0	2.0 ±0.9
Female	Control	6	0.3 ±0.5	0.0 ±0.0	15.0 ±9.1	82.8 ±9.6	0.0 ±0.0	1.8 ±1.3
	6mg/kg	6	0.8 ±1.0	0.2 ±0.4	17.5 ±5.5	81.0 ±5.4	0.0 ±0.0	0.5 ±1.2
	30mg/kg	6	0.7 ±0.8	0.2 ±0.4	14.3 ±7.0	83.7 ±7.0	0.0 ±0.0	1.2 ±1.2
	150mg/kg	6	0.7 ±0.5	0.2 ±0.4	19.5 ±3.5	77.2 ±3.3	0.0 ±0.0	2.5 ±1.2
	750mg/kg	6	1.0 ±1.1	0.0 ±0.0	17.3 ±7.1	80.0 ±6.1	0.0 ±0.0	1.7 ±1.2

Not significantly different from control.
Values are mean±S.D.

Table 7 Hematological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Leucocyte ($10^2/\mu\text{l}$)	Erythrocyte ($10^4/\mu\text{l}$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	Platelet ($10^4/\mu\text{l}$)	MCV (fl)	MCH (pg)
Male	Control	6	95 ± 35	830 ± 25	15.0 ± 0.5	47.1 ± 1.9	90.3 ± 5.4	57 ± 2	18.0 ± 0.3
	750mg/kg	6	94 ± 22	826 ± 42	14.8 ± 0.4	47.4 ± 1.3	89.9 ± 7.9	57 ± 2	17.9 ± 0.8
Female	Control	6	49 ± 12	790 ± 21	14.2 ± 0.3	45.0 ± 0.7	96.0 ± 12.2	57 ± 1	18.0 ± 0.3
	750mg/kg	6	48 ± 14	805 ± 40	14.4 ± 0.7	45.7 ± 2.3	95.7 ± 8.4	57 ± 1	17.9 ± 0.3

Not significantly different from control.
Values are mean $\pm$ S.D.

Table 7 - continued Hematological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	MCHC (%)	Prothrombin time (sec)	APTT (sec)
Male	Control	6	31.7 ±0.7	12.8 ±1.6	22.0 ±2.5
	750mg/kg	6	31.3 ±0.2	14.0 ±1.9	23.1 ±1.8
Female	Control	6	31.6 ±0.5	11.5 ±0.4	18.5 ±1.4
	750mg/kg	6	31.6 ±0.4	11.6 ±0.4	17.3 ±1.6

Not significantly different from control.
Values are mean±S.D.

Table 7 - continued Hematological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Differential leucocyte count					
			Eosinophil (%)	Neutro-Stab. (%)	Neutro-Seg. (%)	Lymphocyte (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)
Male	Control	6	0.5 ±0.8	0.2 ±0.4	10.8 ±3.5	87.8 ±4.4	0.0 ±0.0	0.7 ±1.0
	750mg/kg	6	0.8 ±0.8	0.0 ±0.0	12.0 ±5.1	85.5 ±5.8	0.0 ±0.0	1.7 ±1.6
Female	Control	6	0.3 ±0.5	0.2 ±0.4	18.0 ±6.1	79.5 ±7.4	0.0 ±0.0	2.0 ±1.4
	750mg/kg	6	0.8 ±0.8	0.3 ±0.5	15.3 ±9.4	81.8 ±8.7	0.0 ±0.0	1.7 ±2.0

Not significantly different from control.
Values are mean±S.D.

Table 8 Biochemical findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	T.protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	T.bilirubin (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	ALP (IU/l)
Male	Control	6	5.1 ± 0.2	3.7 ± 0.1	2.66 ± 0.19	0.0 ± 0.0	82 ± 7	15 ± 1	0.1 ± 0.1	249 ± 32
	6mg/kg	6	4.9 ± 0.2	3.5 ± 0.2	2.53 ± 0.18	0.0 ± 0.0	91 ± 13	24 ± 14	0.1 ± 0.1	256 ± 63
	30mg/kg	6	5.1 ± 0.2	3.6 ± 0.1	2.48 ± 0.09	0.0 ± 0.0	88 ± 15	17 ± 2	0.0 ± 0.0	291 ± 69
	150mg/kg	6	5.1 ± 0.3	3.7 ± 0.2	2.62 ± 0.21	0.0 ± 0.0	95 ± 17	15 ± 2	0.0 ± 0.0	259 ± 96
	750mg/kg	6	5.4 ± 0.2	3.9 ± 0.2	2.47 ± 0.15	0.0 ± 0.0	98 ± 15	21 ± 13	0.2 ± 0.1	307 ± 76
Female	Control	6	5.1 ± 0.2	3.7 ± 0.2	2.82 ± 0.45	0.1 ± 0.1	100 ± 18	14 ± 1	0.2 ± 0.2	185 ± 49
	6mg/kg	6	5.0 ± 0.1	3.7 ± 0.1	2.93 ± 0.27	0.0 ± 0.0	96 ± 13	13 ± 4	0.1 ± 0.1	169 ± 58
	30mg/kg	6	5.3 ± 0.3	4.0 ± 0.2	2.94 ± 0.41	0.0 ± 0.0	85 ± 4	16 ± 2	0.1 ± 0.1	174 ± 32
	150mg/kg	6	5.2 ± 0.2	4.0 ± 0.1	3.10 ± 0.31	0.0 ± 0.1	94 ± 16	12 ± 4	0.1 ± 0.1	153 ± 48
	750mg/kg	6	5.5** ± 0.3	4.1 ± 0.3	2.83 ± 0.38	0.0 ± 0.1	94 ± 17	13 ± 1	0.1 ± 0.1	150 ± 28

** : $P < 0.01$ (significantly different from control).
Values are mean $\pm$ S.D.

Table 8 - continued Biochemical findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	Cholin-esterase (IU/l)	Acetyl cholinesterase (μPH)	T.cholesterol (mg/dl)	Triglycerides (mg/dl)	Phospholipids (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
Male	Control	6	58 ±9	0.00 ±0.00	59 ±6	56 ±17	103 ±6	108 ±20	14.6 ±2.8	0.4 ±0.1
	6mg/kg	6	49 ±12	0.00 ±0.00	58 ±15	34 ±10	97 ±14	108 ±26	17.2 ±2.7	0.5 ±0.1
	30mg/kg	6	53 ±7	0.01 ±0.01	59 ±4	56 ±31	101 ±11	103 ±14	15.1 ±3.0	0.5 ±0.2
	150mg/kg	6	62 ±20	0.00 ±0.00	63 ±11	39 ±16	103 ±17	96 ±7	15.8 ±1.0	0.4 ±0.1
	750mg/kg	6	97 ±54	0.02 ±0.04	73 ±9	55 ±13	117 ±12	89 ±19	15.7 ±2.2	0.4 ±0.1
Female	Control	6	343 ±47	0.25 ±0.05	49 ±11	18 ±3	95 ±21	81 ±12	17.6 ±0.8	0.4 ±0.0
	6mg/kg	6	371 ±112	0.28 ±0.12	55 ±15	22 ±11	108 ±29	91 ±11	18.9 ±2.6	0.4 ±0.1
	30mg/kg	6	381 ±73	0.29 ±0.07	65 ±16	20 ±4	126 ±23	95 ±9	17.6 ±0.9	0.5 ±0.1
	150mg/kg	6	456 ±140	0.36 ±0.14	61 ±10	26 ±6	115 ±13	98* ±11	16.0 ±1.6	0.4 ±0.0
	750mg/kg	6	486 ±141	0.39 ±0.15	73* ±11	36 ±30	130* ±22	79 ±9	16.3 ±1.4	0.4 ±0.1

*: P<0.05 (significantly different from control).
Values are mean±S.D.

Table 8 - continued Biochemical findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose	Number of animals	IP (mg/dl)	Ca (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Male	Control	6	7.9 ±0.6	9.6 ±0.2	146.4 ±1.0	4.03 ±0.09	105.5 ±1.3
	6mg/kg	6	8.0 ±1.0	9.5 ±0.5	147.5 ±1.4	4.27 ±0.36	107.5** ±0.9
	30mg/kg	6	8.5 ±0.8	9.7 ±0.4	147.2 ±0.6	4.20 ±0.21	105.7 ±1.1
	150mg/kg	6	7.9 ±0.4	9.6 ±0.1	147.2 ±0.3	4.22 ±0.16	106.0 ±0.8
	750mg/kg	6	7.6 ±0.4	9.9 ±0.2	147.5 ±1.2	4.31* ±0.13	103.9* ±1.0
Female	Control	6	6.0 ±0.6	9.4 ±0.3	146.3 ±0.9	3.90 ±0.27	109.0 ±1.5
	6mg/kg	6	6.7 ±0.4	9.4 ±0.1	145.6 ±1.0	3.90 ±0.18	108.7 ±1.7
	30mg/kg	6	5.5 ±0.7	9.6 ±0.3	145.7 ±0.4	3.87 ±0.11	109.0 ±1.3
	150mg/kg	6	6.2 ±0.5	9.5 ±0.2	146.1 ±0.6	4.07 ±0.19	107.8 ±1.0
	750mg/kg	6	6.4 ±1.2	9.5 ±0.3	146.7 ±1.0	4.09 ±0.24	106.8* ±1.0

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).
Values are mean±S.D.

Table 9 Biochemical findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	T.protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G ratio	T.bilirubin (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	γ -GTP (IU/l)	ALP (IU/l)
Male	Control	6	5.2 ± 0.4	3.5 ± 0.2	2.13 ± 0.27	0.1 ± 0.1	94 ± 15	20 ± 4	0.4 ± 0.2	197 ± 50
	750mg/kg	6	5.2 ± 0.3	3.5 ± 0.2	2.14 ± 0.09	0.0 ± 0.0	90 ± 15	21 ± 4	0.6* ± 0.1	214 ± 45
Female	Control	6	5.3 ± 0.3	3.8 ± 0.3	2.49 ± 0.33	0.1 ± 0.1	85 ± 17	18 ± 4	0.6 ± 0.1	143 ± 38
	750mg/kg	6	5.4 ± 0.3	3.8 ± 0.2	2.40 ± 0.23	0.0* ± 0.0	84 ± 17	15 ± 2	0.5 ± 0.2	130 ± 52

*: $P < 0.05$ (significantly different from control).
Values are mean $\pm$ S.D.

Table 9 - continued Biochemical findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	Cholin-esterase (IU/l)	Acetyl cholinesterase (pH)	T.cholesterol (mg/dl)	Triglycerides (mg/dl)	Phospholipids (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
Male	Control	6	67 ±18	0.01 ±0.01	62 ±12	57 ±21	107 ±13	131 ±16	16.0 ±1.4	0.4 ±0.1
	750mg/kg	6	53 ±13	0.00* ±0.00	63 ±9	56 ±30	110 ±14	122 ±14	15.4 ±1.5	0.4 ±0.1
Female	Control	6	402 ±142	0.33 ±0.14	66 ±15	30 ±15	133 ±24	111 ±15	19.8 ±3.1	0.5 ±0.1
	750mg/kg	6	420 ±57	0.34 ±0.05	72 ±10	29 ±9	137 ±23	99 ±14	21.8 ±1.9	0.5 ±0.1

*: P<0.05 (significantly different from control).
Values are mean±S.D.

Table 9 - continued Biochemical findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose	Number of animals	IP (mg/dl)	Ca (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
Male	Control	6	7.0 ±0.4	9.4 ±0.4	145.3 ±1.2	4.49 ±0.37	105.2 ±1.1
	750mg/kg	6	7.1 ±0.4	9.4 ±0.3	145.6 ±0.9	4.37 ±0.15	105.2 ±1.4
Female	Control	6	6.1 ±0.4	9.4 ±0.2	145.2 ±0.5	4.16 ±0.27	108.9 ±0.9
	750mg/kg	6	5.7 ±0.5	9.5 ±0.3	145.9 ±1.1	4.27 ±0.14	109.1 ±1.0

Not significantly different from control.
Values are mean±S.D.

Table 10 Necropsy findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Organs and findings	Sex	Male					Female				
	Group and dose	Control	6mg/kg	30mg/kg	150mg/kg	750mg/kg	Control	6mg/kg	30mg/kg	150mg/kg	750mg/kg
	Number of animals	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Respiratory system											
Lung											
Light gray macule		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 11 Necropsy findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Organs and findings	Sex	Male		Female	
	Group and dose	Control	750mg/kg	Control	750mg/kg
	Number of animals	6	6	6	6
All organs and tissues		NR	NR	NR	NR

NR: no remarkable change.

Table 12 Organ weights in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose		Final Body Weight (g)	Brain		Heart		Lungs	
				(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	360.8	2.11	0.59	1.27	0.35	1.26	0.35
		S.D.	±24.2	±0.04	±0.04	±0.18	±0.04	±0.08	±0.02
	6mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	340.7	2.10	0.62	1.23	0.36	1.17	0.34
		S.D.	±16.0	±0.07	±0.03	±0.10	±0.04	±0.21	±0.06
	30mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	364.1	2.16	0.60	1.42	0.39	1.28	0.36
		S.D.	±35.3	±0.10	±0.07	±0.11	±0.02	±0.10	±0.04
	150mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	352.3	2.07	0.59	1.21	0.35	1.20	0.34
		S.D.	±24.3	±0.04	±0.04	±0.07	±0.02	±0.11	±0.04
	750mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	361.3	2.09	0.58	1.34	0.37	1.17	0.32
		S.D.	±10.7	±0.09	±0.02	±0.13	±0.03	±0.14	±0.04
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	216.5	2.02	0.94	0.84	0.39	1.12	0.52
		S.D.	±13.1	±0.06	±0.06	±0.06	±0.02	±0.26	±0.09
	6mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	215.7	1.94	0.90	0.87	0.40	1.04	0.48
		S.D.	±14.8	±0.19	±0.09	±0.07	±0.03	±0.09	±0.02
	30mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	222.3	1.98	0.90	0.84	0.38	1.03	0.46
		S.D.	±10.8	±0.07	±0.05	±0.04	±0.01	±0.07	±0.03
	150mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	223.5	1.97	0.89	0.82	0.37	1.00	0.45
		S.D.	±8.8	±0.04	±0.03	±0.07	±0.03	±0.09	±0.03
	750mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	220.1	2.01	0.91	0.88	0.40	0.99	0.45
		S.D.	±13.4	±0.09	±0.03	±0.08	±0.03	±0.07	±0.03

Not significantly different from control.

Table 12 - continued Organ weights in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose		Thymus		Liver		Spleen		Kidneys	
			(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.56	0.16	10.89	3.01	0.73	0.20	2.52	0.70
		S.D.	±0.26	±0.08	±1.24	±0.18	±0.02	±0.02	±0.25	±0.06
	6mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.41	0.12	10.29	3.02	0.64	0.19	2.47	0.72
		S.D.	±0.12	±0.04	±0.67	±0.18	±0.11	±0.02	±0.15	±0.04
	30mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.53	0.15	10.91	2.99	0.72	0.20	2.64	0.73
		S.D.	±0.15	±0.04	±1.72	±0.22	±0.09	±0.02	±0.15	±0.04
	150mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.44	0.12	11.06	3.13	0.69	0.20	2.49	0.71
		S.D.	±0.17	±0.04	±1.55	±0.29	±0.11	±0.02	±0.17	±0.05
	750mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.55	0.15	13.15*	3.64**	0.62*	0.17	2.81*	0.78*
		S.D.	±0.10	±0.03	±0.65	±0.14	±0.08	±0.02	±0.10	±0.05
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.40	0.19	6.75	3.12	0.52	0.24	1.65	0.76
		S.D.	±0.09	±0.04	±0.65	±0.16	±0.07	±0.03	±0.14	±0.03
	6mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.43	0.20	6.77	3.14	0.51	0.24	1.69	0.78
		S.D.	±0.12	±0.05	±0.80	±0.22	±0.06	±0.02	±0.18	±0.06
	30mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.51	0.23	6.79	3.05	0.53	0.24	1.67	0.75
		S.D.	±0.07	±0.03	±0.55	±0.10	±0.07	±0.04	±0.09	±0.02
	150mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.45	0.20	7.20	3.23	0.53	0.24	1.68	0.75
		S.D.	±0.05	±0.02	±0.37	±0.17	±0.04	±0.02	±0.12	±0.03
	750mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.40	0.18	8.16**	3.71**	0.53	0.24	1.67	0.76
		S.D.	±0.14	±0.06	±0.69	±0.23	±0.09	±0.03	±0.08	±0.02

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

Table 12 - continued Organ weights in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Sex	Group and dose		Adrenals		Testes		Ovaries	
			(mg)	(mg/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6		
		Mean	53.2	14.8	2.97	0.83		
		S.D.	±4.6	±1.7	±0.22	±0.07		
	6mg/kg	N	6	6	6	6		
		Mean	47.3	13.9	2.98	0.87		
		S.D.	±4.7	±1.8	±0.20	±0.05		
	30mg/kg	N	6	6	6	6		
		Mean	51.8	14.3	2.95	0.82		
		S.D.	±6.2	±1.5	±0.21	±0.08		
	150mg/kg	N	6	6	6	6		
		Mean	51.3	14.6	3.07	0.87		
		S.D.	±3.5	±1.0	±0.27	±0.07		
	750mg/kg	N	6	6	6	6		
		Mean	50.0	13.8	3.00	0.83		
		S.D.	±6.8	±1.6	±0.38	±0.08		
Female	Control	N	6	6			6	6
		Mean	64.1	29.7			94.7	43.9
		S.D.	±5.3	±3.1			±9.6	±5.0
	6mg/kg	N	6	6			6	6
		Mean	64.1	29.6			87.3	40.5
		S.D.	±11.5	±4.1			±11.1	±4.2
	30mg/kg	N	6	6			6	6
		Mean	64.9	29.1			80.3	36.1
		S.D.	±10.9	±3.7			±8.4	±3.6
	150mg/kg	N	6	6			6	6
		Mean	64.5	28.9			98.1	43.8
		S.D.	±3.7	±1.8			±19.7	±7.4
	750mg/kg	N	6	6			6	6
		Mean	65.3	29.6			95.3	43.2
		S.D.	±8.0	±3.0			±27.3	±12.4

Not significantly different from control.

Table 13 Organ weights in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Final Body Weight	Brain		Heart		Lungs	
			(g)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	380.2	2.13	0.56	1.29	0.34	1.27	0.34
		S.D.	±34.6	±0.06	±0.04	±0.13	±0.03	±0.13	±0.02
	750mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	372.0	2.09	0.56	1.26	0.34	1.32	0.36*
		S.D.	±27.8	±0.13	±0.03	±0.13	±0.02	±0.08	±0.02
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	243.4	1.98	0.81	0.87	0.36	1.04	0.43
		S.D.	±14.4	±0.05	±0.04	±0.07	±0.02	±0.05	±0.04
	750mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	236.6	2.04	0.87	0.89	0.38	1.03	0.44
		S.D.	±21.6	±0.07	±0.09	±0.05	±0.03	±0.06	±0.03

*: P<0.05 (significantly different from control).

Table 13 - continued Organ weights in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Thymus		Liver		Spleen		Kidneys	
			(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.47	0.13	11.11	2.91	0.76	0.20	2.63	0.69
		S.D.	±0.07	±0.02	±1.65	±0.22	±0.19	±0.04	±0.27	±0.04
	750mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.44	0.12	11.35	3.04	0.76	0.20	2.68	0.72
		S.D.	±0.08	±0.02	±1.45	±0.20	±0.13	±0.03	±0.38	±0.06
Female	Control	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.37	0.15	6.87	2.82	0.55	0.23	1.70	0.70
		S.D.	±0.11	±0.04	±0.64	±0.13	±0.07	±0.03	±0.15	±0.05
	750mg/kg	N	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.36	0.15	7.26	3.07**	0.59	0.25	1.73	0.73
		S.D.	±0.08	±0.03	±0.68	±0.08	±0.06	±0.02	±0.16	±0.04

**: P<0.01 (significantly different from control).

Table 13 - continued Organ weights in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Sex	Group and dose		Adrenals		Testes		Ovaries	
			(mg)	(mg/100gB.W.)	(g)	(g/100gB.W.)	(mg)	(mg/100gB.W.)
Male	Control	N	6	6	6	6		
		Mean	51.3	13.6	3.05	0.81		
		S.D.	±4.8	±1.5	±0.13	±0.08		
	750mg/kg	N	6	6	6	6		
		Mean	48.2	13.0	3.08	0.83		
		S.D.	±8.7	±2.2	±0.26	±0.06		
Female	Control	N	6	6			6	6
		Mean	61.9	25.5			83.7	34.3
		S.D.	±5.2	±1.7			±13.1	±4.1
	750mg/kg	N	6	6			6	6
		Mean	69.2	29.3			91.8	38.9
		S.D.	±9.4	±4.1			±13.6	±5.8

Not significantly different from control.

Table 14A Histopathological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Organs and findings	Sex	Male											
	Group and dose	Control				6mg/kg				30mg/kg			
	Number of animals	6				6				6			
		-	+	*	#	-	+	*	#	-	+	*	#
Digestive system													
Liver													
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular													
Respiratory system													
Lung													
Accumulation, foam cell													
Urinary system													
Kidney													
Eosinophilic body, proximal tubule													

Grade sign: -, none; +, mild; *, moderate; #, marked.

** : P<0.01 (significantly different from control).

Figure in parentheses represents the number of animals with tissues examined histopathologically.

No remarkable changes were observed in the spleen, heart and adrenal of all animals in the control and 750mg/kg groups.

Table 14A - continued Histopathological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female															
		Control				6mg/kg				30mg/kg				150mg/kg			
		6				6				6				6			
		-	+	#	##	-	+	#	##	-	+	#	##	-	+	#	##
Digestive system																	
Liver																	
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular		6	0	0	0	(0)				6	0	0	0	6	0	0	0
Respiratory system																	
Lung																	
Accumulation, foam cell		0	1	0	0	(1)				(0)				(0)			
Urinary system																	
Kidney																	
Eosinophilic body, proximal tubule		6	0	0	0	(6)				6	0	0	0	(6)			

Grade sign: -, none; +, mild; #, moderate; ##, marked.

*: P<0.05 (significantly different from control).

Figure in parentheses represents the number of animals with tissues examined histopathologically.

No remarkable changes were observed in the spleen, heart and adrenal of all animals in the control and 750mg/kg groups.

Table 14B Histopathological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Organs and findings	Sex	Male				
	Group and dose	Control	6mg/kg	30mg/kg	150mg/kg	750mg/kg
	Number of animals	6	6	6	6	6
Digestive system						
Liver			*			
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular		0		0	1	1
Respiratory system						
Lung		*	*	*	*	*
Accumulation, foam cell						
Urinary system						
Kidney						
Eosinophilic body, proximal tubule		0	1	1	1	6

*: not examined.
No remarkable changes were observed in the spleen, heart and adrenal of all animals in the control and 750mg/kg groups.

Table 14B - continued Histopathological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days

Organs and findings	Sex Group and dose Number of animals	Female				
		Control	6mg/kg	30mg/kg	150mg/kg	750mg/kg
		6	6	6	6	6
Digestive system						
Liver			*			
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular		0		0	0	4
Respiratory system						
Lung			*	*	*	*
Accumulation, foam cell		1				
Urinary system						
Kidney						
Eosinophilic body, proximal tubule		0	0	0	0	0

*: not examined.

No remarkable changes were observed in the spleen, heart and adrenal of all animals in the control and 750mg/kg groups.

Table 15A Histopathological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Organs and findings	Sex	Male				Female			
	Group and dose	Control		750mg/kg		Control		750mg/kg	
	Number of animals	6				6			
		-	+	#	##	-	+	#	##
Digestive system									
Liver									
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular									
		6	0	0	0	6	0	0	0
		(6)				(6)			
Urinary system									
Kidney									
Eosinophilic body, proximal tubule									
		5	1	0	0	6	0	0	0
		(6)				(6)			
Basophilic tubule									
		6	0	0	0	6	0	0	0
		(6)				(6)			
Cast, granular, proximal tubule									
		6	0	0	0	6	0	0	0

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, mild; *, moderate; ■, marked.

Figure in parentheses represents the number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 15B Histopathological findings in rats treated orally with diisopropylbenzene for 28 days followed by 14-day withdrawal period

Organs and findings	Sex	Male		Female	
	Group and dose	Control	750mg/kg	Control	750mg/kg
	Number of animals	6	6	6	6
Digestive system					
Liver					
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular		0	0	0	0
Urinary system					
Kidney					
Eosinophilic body, proximal tubule		1	1	0	0
Basophilic tubule		0	1	0	0
Cast, granular, proximal tubule		0	1	0	0