

2005 年 12 月 21 日

ジエチルビフェニルの
ラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験
(回復 14 日間)

厚生労働省医薬食品局審査管理課
化学物質安全対策室 委託

財団法人食品薬品安全センター
秦野研究所

【目 次】

要約	1
試験目的	2
試験方法	3
1. 被験物質	3
2. 使用動物および飼育方法	3
3. 投与検体の調製	4
4. 投与量の設定および投与方法	5
5. 観察および検査	6
6. データの解析	9
試験結果	13
1. 死亡例	13
2. 一般状態	13
3. 詳細な症状観察	13
4. 機能検査	13
5. 体重	13
6. 摂餌量	13
7. 尿検査	13
8. 血液学検査	14
9. 血液生化学検査	14
10. 病理学検査	15
考察	16
参考文献	17

Figure 1～2

Table 1～13

【要 約】

ジエチルピフェニル (DEBP) の 28 日間反復経口投与毒性試験 (回復 14 日間) を雌雄の Sprague-Dawley 系ラットを用いて実施した。雌雄とも 15、60 および 240 mg/kg の用量の被験物質投与群ならびに媒体 (コーン油) を投与する対照群の計 4 群を設定し、28 日間の反復強制経口投与を行った。試験には雌雄とも各群 5 匹のほか、対照群および 240 mg/kg 群には回復試験として各 5 匹を加え、計 60 匹の動物を使用した。

一般状態観察では投与第 9 日以降、240 mg/kg 群の雌雄に投与直後の一過性流涎が高頻度に観察された。詳細な症状観察および機能検査に特記すべき所見はなく、体重、摂餌量に被験物質投与の影響は認められなかった。投与期間終了時検査では、血液学検査でプロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間の延長が 240 mg/kg 群の雄に認められた。器官重量では 240 mg/kg 群の肝臓で実重量の増加が雌に、相対重量の増加が雌雄に、腎臓では相対重量の増加が雄に認められた。組織学的検査では、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大、腎臓の近位尿細管での硝子滴の増強が雄の 240 mg/kg 群に観察された。

また、回復試験終了時検査では病理学的検査を含め被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下における DEBP の無作用量は雌雄とも 60 mg/kg/day であると考えられた。また、標的器官は肝臓であることが明らかとなり、被験物質投与の影響は 14 日間の投与中止により回復することが示唆された。

【試験目的】

ジエチルビフェニルは、高濃縮性、難分解性を示す化学物質で¹⁾、合成系有機熱媒体の主要成分の一つである。

今回、OECD 既存化学物質安全性点検等に係る毒性調査の一環として、ラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験を実施したのでその結果を報告する。なお、本試験は、OECD 化学物質試験法ガイドライン「[407] げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験」（1995 年 7 月 27 日採択）に準拠し、「化学物質 GLP」（平成 12 年 3 月 1 日改正、環保安第 41 号、生衛発第 268 号、平成 12・02・14 基局第 1 号）、「動物の愛護および管理に関する法律」（平成 11 年 12 月 22 日改正、法律第 221 号）および「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」（昭和 55 年 3 月 27 日、平成 14 年 5 月 28 日の一部改正、総理府告示第 6 号）を遵守して実施した。

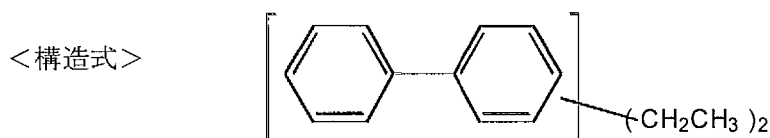
【試験方法】

1. 被験物質

ジエチルビフェニル（英名 Diethylbiphenyl、略称 DEBP）は、CAS No. 28575-17-9、分子量 210.31、分子式 $C_{16}H_{18}$ 、沸点 315°C 、密度 0.986 g/mL ($25/4^{\circ}\text{C}$)、蒸気圧 3.9 kPa (200°C)、 72.5 kPa (300°C) の淡黄色透明の液体である（構造式を下図に示す）。本試験には、

ロット番号 、含量 97.74%、を被験物質として使用した。受領した被験物質（被験入手日 2003 年 11 月 18 日）は、密閉容器に入れ冷所（冷蔵）で保管した（実測値 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ ）。

また、被験物質提供先である において動物試験前後に実施した品質試験により、被験物質が試験期間を通して安定であることを確認した（Appendix A）。



2. 使用動物および飼育方法

4 週齢の Sprague-Dawley (SD) 系 [Crj:CD (SD) IGS, SPF] の雌雄ラット（日本チャールス・リバー、厚木飼育センター）を購入し、検疫と飼育環境への馴化を兼ねて、入荷日を含め 7 日間予備飼育した。検疫・馴化期間中は毎日の一般状態観察、1 回の詳細な症状観察ならびに入荷日および検疫終了日の体重測定を実施した。その結果、雄の 1 例（入荷 No. 11）に眼周囲の汚れが認められたため群分け時にあらかじめ棄却した。その他、異常が認められた動物はいなかった。試験には雌雄各 30 匹を使用し、検疫終了時の体重をもとに、体重別に順位化し、体重のばらつきが可能な限り少なくなるように、順位の上位ないし下位の動物を棄却して、体重別層化無作為抽出法により群分けした。投与開始時の週齢は 5 週齢であった。入荷時および投与開始時の匹数および体重を以下に示した。

	日 付	匹 数	体重範囲
動物入荷日	2004 年 4 月 5 日	雄 34 匹	83.1~93.6g（平均 87.9g）
		雌 34 匹	73.2~83.4g（平均 78.3g）
投与開始日	2004 年 4 月 12 日	雄 30 匹	143.6~168.3g（平均 157.7g）
		雌 30 匹	121.4~136.7g（平均 129.9g）

群分け後の棄却動物は、供試動物と同室で回復試験終了日まで飼育した。このうち、雄 1 例雌 4 例は微生物モニタリング用として感染症の疑いが生じた場合の血清検査用に採血した後剖検し、その他の棄却動物は試験期間中に定期微生物検査および血液検査検討用採血に使用した。なお、感染症を疑う事態が発生しなかったため、血清検査は行わなかった。

群分け後の個体識別は耳パンチにより動物番号を標識した。また、識別の補助として、群ごとに色彩の異なる動物カードに、試験計画番号、性別、群（投与量）および動物番号を記入し、飼育ケージに掛けた。なお、検疫・馴化期間中の個体識別は試験計画番号および仮動物番号を記載した動物カードを、飼育ケージに掛けて行った。

動物は、許容温度 21.0～25.0℃、許容湿度 40.0～75.0%、換気回数約 15 回/時間、照明 12 時間（7 時～19 時点灯）に制御された飼育室内で、金属製金網床ケージ（220w×270d×190h mm）に 1 匹ずつ収容し、固型飼料（CE-2、日本クレア）と水道水（秦野市水道局給水）を自由に摂取させて飼育した（ただし、解剖前 18～21 時間は絶食）。なお、飼育期間中の温度は 22.5～24.5℃、湿度は 47.5～64.5%であり、いずれも許容範囲内にあった。また、供給した飼料および水道水の分析結果からは、試験に支障を来す可能性のある混入物は検出されなかった。

3. 投与検体の調製

被験物質を秤量し、メスシリンダーを用いて媒体であるコーン油（英語表記 Corn oil、ロット番号 V2P1825、製造発売元 ナカライテスク）を加えて、4.8 w/v%溶液を調製した。この 4.8 w/v%溶液を段階希釈して 1.2 および 0.3 w/v%溶液を作製した。調製後の投与検体はガラス瓶に分取し、室温・遮光で保管した。また、投与に先立ち、2.00 および 50.0 mg/mL の調製検体について安定性試験を実施した結果（Appendix B）、室温・遮光条件下における 8 日間の安定性が確認されたため、投与検体の調製は投与前 8 日以内に行った。

また、初回調製時の投与検体について含量測定を実施した結果（Appendix C）、被験物質の平均含量は所定濃度の 96.0～98.3%であり、許容範囲内（90.0～110%）であることが確認された。

調製検体中の被験物質濃度の測定は、各調製検体の 0.5 mL を採取し、アセトンで一定量とした後、アセトンで適宜希釈して試料溶液を調製した。別に、被験物質を必要量秤取り、アセトンに溶解して標準溶液（0.5、1、2 μg/mL）を調製した。試料溶液および標準

溶液を高速液体クロマトグラフ（HPLC）法により測定し、標準溶液から作成する検量線を用いて濃度を求めた。HPLC 条件を以下に示した。

分析カラム： Inertsil ODS-2
 （内径 4.6 mm、長さ 150 mm、粒子径 5 μm、ジーエルサイエンス）
 移動相： アセトニトリル／水（4:1 v/v）
 流速： 1.0 mL/min
 カラム温度： 室温
 検出波長： 250 nm
 試料注入量： 20 μL

4. 投与量の設定および投与方法

投与用量は、本試験に先立って実施した予備試験（試験計画番号 C-03-037）の結果を基に決定した。即ち、DEBP を 62.5、250 および 1000 mg/kg の用量で、雌雄各群 3 匹のラットに 7 日間反復投与した結果、1000 mg/kg 群で軽度な体重増加抑制が認められ、1000 mg/kg 投与群の雄では血液学検査において血小板数が対照群に比較して有意に増加した。剖検所見では肝臓の大型化が DEBP 投与全群で観察され、低用量群でも被験物質投与の影響が僅かに認められた。以上の結果から、投与期間が 28 日間であることを考慮し、死亡動物が認められず且つ明らかな被験物質投与の影響が認められた 250 mg/kg に近似した 240mg/kg を本試験の高用量とし、以下公比 4 で除して、中用量および低用量をそれぞれ 60 および 15 mg/kg に設定した。

投与は 1 日 1 回の頻度で、28 日間、毎日 9～12 時の間に行い、ラット用胃管を用いて強制的に経口投与した。投与方法は「OECD 化学物質試験法ガイドライン」に従って行った。投与液量は各投与時の最近時の体重を基に個体別に算出した。対照群および高用量群の動物番号の若い方から雌雄各 5 匹は投与期間終了後、14 日間の回復試験に用いた。

各群の投与量および動物番号を含めた設定を以下に示した。

群	投与物質	投与用量 (mg/kg)	濃度 (w/v%)	投与容量 (mL/kg)	動物番号		剖検時期
					雄	雌	
対照	コーン油	0	0	5	1～5	31～35	回復
					6～10	36～40	投与
低用量	DEBP	15	0.3	5	11～15	41～45	投与
中用量	DEBP	60	1.2	5	16～20	46～50	投与
高用量	DEBP	240	4.8	5	21～25	51～55	回復
					26～30	56～60	投与

回復：投与期間終了後、回復試験に用い、回復試験終了日翌日に定期解剖を行った。

投与：投与期間終了日翌日に定期解剖を行った。

なお、投与期間中の日数および週の表記は、投与開始日および投与開始週をそれぞれ投

与第 1 日および投与第 1 週とし、回復試験期間中の日数および週の表記法もこれに準じて回復第 1 日および回復第 1 週とした。

5. 観察および検査

1) 一般状態の観察

毎日（投与期間中は投与前および投与後各 1 回、回復試験期間中は 1 日 1 回）、全例について生死を含む一般状態を観察した。

2) 詳細な症状観察

検疫期間中に 1 回、投与期間および回復試験期間中は 1 週間に 1 回の頻度で、毎回 13 時～16 時に全例の詳細な症状観察を、スコアリング法を用いて行った。まず、ケージ越しでの観察（姿勢・体位、自発運動、発声、振戦、痙攣）を行った後、動物をケージから取り出して外表を観察し（取り出し易さ、扱い易さ、心拍動、体温、被毛、皮膚色、可視粘膜、流涙、眼球突出、瞳孔径、流涎）、作業台上での観察（体位・姿勢、探索行動、身づくろい、発声、挙尾反応、歩行、常同行動、奇妙な行動、振戦、痙攣、呼吸数、立毛、眼裂、排尿回数、排便回数、接触に対する反応、撤去反応、耳介反射）を行った。投与量および動物番号の情報はブラインドにして実施した。

3) 機能検査

投与第 4 週および回復第 2 週の詳細な症状観察時に全例の検査を行った。機能検査は聴覚刺激に対する反応（驚愕反応）、視覚刺激に対する反応（視覚定位、瞳孔反射）、固有感覚刺激に対する反応（正向反射）を観察した。

4) 体重測定

投与第 1 週は投与第 1、2 および 4 日、第 2 週以降回復第 2 週までは毎週 2 回の頻度でそれぞれの週の第 1 日と第 4 日のいずれも投与前に全例の体重を測定した。また、投与期間終了日（投与第 28 日）、回復試験期間終了日（回復第 14 日）および剖検日にも体重を測定した。

5) 摂餌量測定

全例について、投与第 1 週では、投与第 1 日から 2 日にかけて 1 日あたりの摂餌量を測定し、以後回復第 2 週まで毎週 1 回の頻度で、それぞれの週の第 1 日から第 2 日にかけて 1 日あたりの摂餌量を測定した。

6) 尿検査

投与第 4 週（投与後）および回復第 2 週に全例を代謝ケージに収容し、採尿開始後 4 時間の時点で尿を採取して以下の項目について検査した。

項目	測定法	使用機器
色調・濁度	視診	
pH・潜血・蛋白・ブドウ糖・ケトン体・ウレトリンゲン・ビリルビン	試験紙法	クリニテック 200+ (バイエル・三共)
沈渣	鏡検	光学顕微鏡

7) 採血

全例を、採血前（屠殺剖検前）に 18～21 時間絶食させた。その後、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で、腹部後大静脈から以下の順序で採血した。採血は可能な限り対照群から低、中、高用量群の順に各群 1 匹ずつ、動物番号の若いほうから選抜して行った。

① 血液学検査用採血（抗凝固剤：クエン酸ナトリウム）

② 血液学検査用採血（抗凝固剤：EDTA-2K）

③ 血液生化学検査用採血（抗凝固剤：ヘパリン）

8) 血液学検査

全例について、上記 7) 採血の項②で採取した血液を用い、以下の項目について検査した。ただし、プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間は、7) 項①で採取した血液から血漿を分離して測定に用いた。なお、白血球分類は、血液自動分析装置により自動的に行い、検査の補助として作製した静脈血塗抹標本(Wright-Giemsa 染色)の観察は行わなかった。また、網状赤血球比率は、採血時に標本を作製したが、赤血球数に雌雄とも変化が認められなかったことから観察は行わなかった。

項目	測定法	使用機器
赤血球数 (RBC)	電気抵抗法	血液自動分析装置 CELL-DYN3500 (ダイナボット)
白血球数 (WBC)	フローサイトメトリー・ レーザー光散乱法/電気抵抗法	同上
白血球分類	フローサイトメトリー・ レーザー光散乱法	同上
血色素量 (Hb)	吸光度法	同上
平均赤血球容積 (MCV)	電気抵抗法	同上
血小板数	同上	同上
ヘマトクリット値 (Ht)	計算 ($RBC \times MCV \times 0.001$)	
平均赤血球血色素 (MCH)	計算 ($Hb \times 1000/RBC$)	
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	計算 ($Hb \times 100/Ht$)	
網状赤血球比率	Brecher 法	光学顕微鏡
プロトロンビン時間 (PT)	光散乱検出法	全自動血液凝固測定装置 CA-1000 (東亜医用電子)
活性部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	同上	同上

9) 血液生化学検査

全例について、上記 7) 採血の項③で採取した血液から血漿を分離し、以下の項目について検査した。

項目	測定法	使用機器
総蛋白濃度	ビウレット法	生化学自動分析装置 COBAS MIRA plus(ロシュ・ダイアグノスティクス)
アルブミン濃度	BCG 法	同上
総コレステロール濃度	コレステロールオキシダーゼ・HDAOS 法	同上
トリグリセライド濃度	GPO・HDAOS (グリセリン消去) 法	同上
グルコース濃度	ヘキソキナーゼ・G-6-PD H 法	同上
尿素窒素濃度	ウレアーゼ・GIDH 法	同上
クレアチニン濃度	Jaffé 法	同上
総ビリルビン濃度	アゾビリルビン法	同上
アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性	GSCC 法	同上
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST (GOT)) 活性	IFCC 法	同上
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT (GPT)) 活性	同上	同上
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP) 活性	同上	同上

項目	測定法	使用機器
カルシウム濃度	OCPC 法	同上
無機リン濃度	モリブデン酸直接法	同上
A/G 比	計算	
ナトリウムイオン濃度	イオン電極法	全自動電解質分析装置 EA05 (エイアンドティー)
カリウムイオン濃度	同上	同上
塩素イオン濃度	同上	同上

10) 病理学検査

全例について、7) 項の採血後、必要に応じて腋窩動脈を切断して放血屠殺し、器官および組織の肉眼的観察を実施した。また、各動物の肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、胸腺、脾臓、脳および心臓の重量（実重量）を測定したほか、各器官の重量を剖検日の体重で除して比体重値（相対重量）を算出した。

肉眼的観察に引き続き、全例の肉眼的病変部*、脳*、脊髄*、胃*、小腸（十二指腸、空腸、回腸*）、大腸（結腸*、直腸）、肝臓*、腎臓*、副腎*、脾臓*、心臓*、胸腺*、甲状腺*、気管*、肺*（気管支*を含む）、生殖腺（精巣*、卵巣*）、副生殖器（精巣上体*、前立腺*、子宮*、精囊、脛）、膀胱*、リンパ節（腸間膜リンパ節*、下顎リンパ節*）、坐骨神経*（腓腹筋*を含む）、大腿骨および骨髄*、大動脈、舌、食道、脾臓*、顎下腺*、舌下腺*、下垂体*、上皮小体および眼球*を固定保存した。固定液として、精巣および精巣上体はブアン液、その他の器官・組織ならびに精巣および精巣上体の長期保存には 0.1M リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液を使用した。また、肺は、固定液を気管より注入して膨らませてから浸漬した。さらに、投与期間終了時の対照群および高用量群全例の*印を付した器官・組織をパラフィン包埋して薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した後、光学顕微鏡を用いて組織学的に検査した。この検査の結果、肝臓、腎臓に被験物質投与に起因した可能性のある変化が認められたため、回復試験群を含む雌雄全例の肝臓および腎臓の組織学的検査を実施した。さらに、雄の対照および高用量群各 2 例の腎臓（動物番号:6、7、27、29）を抗 α_{2u} グロブリン抗体（パナファーム社提供）を用い ABC 法による免疫組織染色を実施した。

6. データの解析

各検査値の解析は、以下の手順で行った。いずれの場合も有意水準は 5%とした。

1) 定量的検査値

体重、摂餌量、血液学検査および血液生化学検査値ならびに器官重量の各測定値については、群ごとに平均値および標準偏差を求めた。次に試験群の構成により手法を選択し、対照群と被験物質投与群との間の平均値の差を検定した。

投与期間および投与期間終了時の各値(対照群を含めて4群)については、まず、Bartlettの方法により分散の一樣性について検定を行った。次いで、分散が一樣であった場合には一元配置型の分散分析を行い、群間に有意性が認められた場合は、Dunnett 法により多重比較を行った。一方、分散が一樣でなかった場合は Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意性が認められた場合には、Dunnett 型の検定法で多重比較を行った。ただし、いずれかの群で分散が 0 となった場合には、Bartlett の検定は行わずに Kruskal-Wallis の順位検定を行い、同様に多重比較を行った。回復試験期間および回復試験期間終了時の各値(対照群を含めて2群)については、F 検定を行い、等分散の場合は Student の t 検定、不等分散の場合には Aspin-Welch の t 検定を行った。ただし、どちらかの群で分散が 0 となった場合、t 検定は実施しなかった。

2) 半定量的検査成績

尿の試験紙による検査成績、尿の色調および濁度については、試験群の構成により手法を選択し、対照群と被験物質投与群との間のグレードの差を検定した。ただし、全群を通して分散が 0 となった項目は検定を実施しなかった。

投与第 4 週に得られた各検査値は、下表に示す列の累積または分割表を用いる χ^2 検定を行い (pH、雄の尿蛋白については実施せず)、有意性が認められた場合には、Dunnett 型の検定法により多重比較を行った。また、 2×2 の分割表の場合、対照群および被験物質投与群、陰性 (-) および陽性 (±~++) で二分した。回復第 2 週に得られた各検査値は、下表に示す Wilcoxon の順位和検定を行った。

項 目	検 定 方 法			
	3 群以上あるとき			2 群間
	χ^2	順位化 Dunnett		Wilcoxon 順位和
色調	分割表	m×n	両側	両側
濁度	列の累積		片側	片側
試験紙				
pH	(実施せず)		両側	両側
蛋白	(実施せず)		両側	両側
雄	列の累積		片側	片側
雌	列の累積		片側	片側
ブドウ糖	分割表	2×2	片側	片側
ケトン体	列の累積		片側	片側

項目	検 定 方 法			
	3 群以上あるとき			2 群間
	χ^2	順位化 Dunnett		Wilcoxon 順位和
ビリルビン	分割表	2×2	片側	片側
潜血	分割表	2×2	片側	片側
ウロビリノーゲン	列の累積		片側	片側
沈渣	検定は実施せず			

3) 病理組織所見

グレード分けしたデータは Mann-Whitney の U 検定により、また陽性グレードの合計値は Fisher の直接確率の片側検定により、対照群と各被験物質投与群との間の有意差検定を行った。

【試験結果】

1. 死亡例

死亡および切迫屠殺例はいずれの群にもみられなかった。

2. 一般状態 (Table 1、Appendix 1)

投与第 9 日から、投与の直後に一過性の流涎が高用量群の雌雄各 8 例で観察された。回復試験期間中の一般状態には変化は認められなかった。

3. 詳細な症状観察 (Table 2、Appendix 2)

投与第 2 週に、ハンドリング時の一過性の流涎が高用量群の雄 1 例に認められた。その他、投与期間および回復試験期間ともにいずれの群にも特記すべき変化は認められず、神経毒性を示唆する所見も観察されなかった。

4. 機能検査 (Table 3、Appendix 3)

投与第 4 週および回復第 2 週の検査ともに、いずれの群においても異常は認められなかった。

5. 体重 (Fig.1、Table 4～5、Appendix 4～5)

投与期間および回復試験期間を通して、体重は雌雄とも対照群と各被験物質投与群との間で有意差は認められず、概ね順調な増加傾向を示した。

6. 摂餌量 (Fig.2、Table 6、Appendix 6)

投与期間および回復試験期間を通して、摂餌量は雌雄とも対照群と各被験物質投与群の間に明らかな差は認められなかった。

7. 尿検査 (Table 7、Appendix 7)

投与第 4 週の検査では、対照群と被験物質投与群との間に明らかな差はみられなかったが、対照群の雄 2 例(動物番号 4、5)では、軽度(+)の潜血が見られ、沈渣中に赤血球が確認された。回復試験第 2 週の検査では、対照群の雄 1 例(動物番号 2)に軽微な潜血が見

られた。また、被験物質投与群の雄 1 例（動物番号 24）に重度の潜血、沈渣中の赤血球ならびに上皮細胞が観察された。投与第 4 週の検査で、対照群の雄 2 例にみられた潜血は回復試験第 2 週時の検査では消失していたこと、さらに、これら 4 例では関連する血液、血液生化学、病理学的検査結果に著変はみられなかったことから一過性の偶発所見と判断した。

回復試験第 2 週の検査では雌の被験物質投与群で尿 pH が対照群に比較して有意に高いアルカリ性（ ≥ 9 ）を示したが、雄の対照群においても 3 例で高いアルカリ性が観察されていること、血液生化学検査所見に異常がみられないことから、毒性学的意義は極めて少ないものと判断した。

8. 血液学検査 (Table 8, Appendix 8)

投与期間終了時の検査では、高用量群の雄でプロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間に有意な延長がみられた。

白血球数は雄では用量に相関して軽度減少する傾向がみられたが、対照群 1 例（動物番号 6）の値が高値を示したことに起因して対照群の値が高かったことにより生じたもので、毒性変化ではないと判断した。赤血球数の軽度な減少が高用量群の雌で観察されたが、これは 1 例（動物番号 59）にみられた赤血球数が $348 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と低値であったことが影響して生じた変化であり、さらに、この動物を含めて関連する測定項目に異常はみられなかったことから偶発所見と判断した。血小板数は雄の低および高用量群で増加がみられたが、用量依存的变化でないことから被験物質投与に起因する変化ではないと判断した。

回復試験期間終了時の検査では、雄の被験物質投与群で赤血球数の有意な増加と平均赤血球容積の有意な減少、血小板数の有意な増加が観察されたが、片性のみに観察された変化であり、いずれの値も生理的変動範囲を著しく越えるものではないことから被験物質投与に関連する変化ではないと判断した。

なお、血小板数測定に際し、15 mg/kg 投与群雄の動物番号 13 の測定値は定量限界以上であったため希釈して測定した値に希釈倍率を乗じた値を採用した。

9. 血液生化学検査 (Table 9, Appendix 9)

投与期間終了時の検査では、総コレステロール濃度の有意な増加が雌の高用量群に観察された。尿素窒素濃度の有意な増加が雌の低および中用量群に観察されたが、これらはい

ずれも用量依存性がみられないこと、クレアチニン濃度、腎重量などに変化がみられなかったことから被験物質投与に関連する変化の可能性はきわめて少ないものと考えられる。

回復試験期間終了時検査では、総コレステロール濃度および ALP 活性値が雄では増加、雌では減少したが、これらの値は対照群に比較して差が小さく、性差が生じる原因もないことから投与を中止したことに関連する変化ではないと判断した。

10. 病理学検査

1) 器官重量 (Table 10~11、Appendix 10~11)

投与期間終了時剖検例では、肝臓において実重量の有意な増加が高用量群の雌にみられ、相対重量の有意な増加が高用量群の雌雄に観察された。

その他、腎臓の相対重量の有意な増加が高用量群の雄で認められた。

回復試験期間終了時剖検例では、実重量および相対重量ともに対照群と被験物質投与群間で明らかな差が認められる器官はなかった。

2) 剖検所見 (Table 12、Appendix 12)

雌雄の投与期間終了時および回復試験期間終了時剖検例ともに、変化は認められなかった。

3) 組織学検査所見 (Table 13、Appendix 13、Photo 1~6)

① 投与期間終了時剖検例

肝臓では、軽微な小葉中心性肝細胞肥大が雄の高用量群 3 例に認められた。このほか、軽微な門脈周囲性の脂肪化が雄では対照群 2 例および高用量群 1 例に、雌では対照群を含めた各群の 2~4 例に、軽微な微小肉芽腫が雌では対照群を含めた各群の 1~3 例に観察されたが、対照群との間で変化の程度および発生頻度に差はみられなかった。

腎臓では、雄で近位尿細管の硝子滴が対照群を含む各群に認められ、変化の程度は高用量群 2 例で中等度であったほかは軽微~軽度の変化であった。好酸性小体が雄の各被験物質投与群で観察され、高用量群の 1 例では軽度、低および中用量群の 3 例は軽微な程度であった。 α_{2u} グロブリン免疫染色を実施した対照および高用量群の 4 例では、好酸性小体の辺縁部、尿細管上皮細胞質内に顆粒状の免疫反応が観察された。このほか、中等度の好中球浸潤が雄の中用量群の 1 例に、軽微な程度を主とするリンパ球浸潤が雌雄各群に、好塩基性尿細管が雌雄各群に、皮髄境界部の軽微な鉍質沈着が雌の高用量群を除く各群に観

察されたが、いずれも対照群との間で変化の程度および発生頻度に差はみられなかった。

脾臓では髄外造血が雄で軽微～中等度、雌では軽微な程度で観察されたが雌雄とも対照群と被験物質投与群との間で発生頻度および変化の程度に差は見られなかった。

肺では肺胞内の軽微な泡沫細胞浸潤が雄の対照群 1 例に、前立腺ではリンパ球浸潤が対照および高用量群のそれぞれ 2 例に観察されたが、これらは自然発生病変としてしばしば観察されることから偶発所見と判断した。

② 回復試験期間終了時剖検例

肝臓では、雌雄ともに軽微な門脈周囲性の脂肪化が観察され、腎臓では、好塩基性尿細管、リンパ球浸潤が雌雄に、近位尿細管の硝子滴が雄に、皮髄境界部の軽微な鉍質沈着が雌にみられたが、いずれも対照群および被験物質投与群間で変化の程度および発生頻度に差はみられなかった。

【考 察】

ジエチルピフェニルを 15、60 および 240 mg/kg の用量で雌雄の Sprague-Dawley 系ラットに 28 日間にわたって強制経口投与し、その後 14 日間の回復試験期間を設けた。

一般状態観察では投与第 9 日以降投与終了日まで、240 mg/kg 投与群の雌雄では投与直後の一過性流涎が高頻度に観察された。この症状は翌日の投与時には認められず、雌雄とも回復試験期間中には観察されなかったことから被験物質の持つ何らかの刺激性に起因するものと推察される。

投与期間終了時剖検例の病理学検査では、240 mg/kg 群の雌では肝臓の実重量、同群の雌雄で肝臓の相対重量の増加が観察され、組織学的検査で 240 mg/kg 群雄の 3 例で軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が認められたことから、被験物質投与により肝臓における薬物代謝経路が活性化された可能性が考えられる。しかし、投与期間終了時検査では 240 mg/kg 群の雄でプロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間の有意な延長、雌では総コレステロール濃度の有意な増加はみられたものの ALT 活性、AST 活性などに変化がみられなかったことから、240 mg/kg 群での毒性変化は肝機能障害を生じるような重篤な変化ではないと考えられる。また、回復試験終了時の血液、血液生化学、病理学検査結果においては肝臓機能に関連した項目の変化は認められなかったことから、投与終了時に 240

mg/kg 群に観察された肝臓の変化は2週間の休薬で回復するものと考えられる。

一方、240 mg/kg 投与群の雄では腎臓の相対重量の有意な増加が観察され、組織学的検査では近位尿細管の硝子滴が2例、好酸性小体が1例にみられた。硝子滴や好酸性小体は雄ラットの自然発生性変化としてよく観察される所見であるが、D-リモネンやパラジクロルベンゼンなどの化学物質投与によっても硝子滴沈着が亢進することが知られているため⁴⁾、 α_{2u} グロブリン抗体を用いた免疫染色を実施した。その結果、対照と高用量群の腎臓ともに α_{2u} グロブリンの存在が確認されたことから、240 mg/kg 投与群雄に認められた硝子滴や好酸性小体も雄ラットにしばしば観察される自然発生性変化であると考えられる。

以上の結果から、ジエチルピフェニルの28日間反復投与によって引き起こされた毒性変化は、240 mg/kg 群の雌雄に認められた肝臓の相対重量増加および雌の実重量増加、雄で観察された小葉中心性の肝細胞肥大であった。よって、無毒性量は雌雄とも60 mg/kg/day と考えられた。

【参考文献】

- 1) 経済産業省製造産業局化学物質管理課化学物質安全室：「既存化学物質の微生物等による分解性及び魚介類の体内における濃縮性について」（平成16年11月15日）
- 2) Noto, T., Oishi Y., Fujihira, S., et al.: Spontaneous lesions in Crj:CD(SD) IGS rats versus in Jcl:SD rats used in toxicity studies -Histopathological findings. In "Biological Reference Data on CD(SD) IGS Rats-1999" Matsuzawa, T., Inoue, H., eds, CD(SD) IGS Study Group, Yokohama (1999) pp.106-118
- 3) Nagayabu, T., Kitazaki, T., Kandori, H., et al.: Background data for repeated-dose toxicity studies using Crj:CD(SD) IGS rats at the Hikari branch, Drug Safety Research Laboratories in Takeda Chemical Industries, Ltd. In "Biological Reference Data on CD(SD) IGS Rats-1999" Matsuzawa, T., Inoue, H., eds, CD(SD) IGS Study Group, Yokohama (1999) pp. 74-88
- 4) 伊東信行編著：最新毒性病理学，中山書店，東京（1994） pp. 193-209

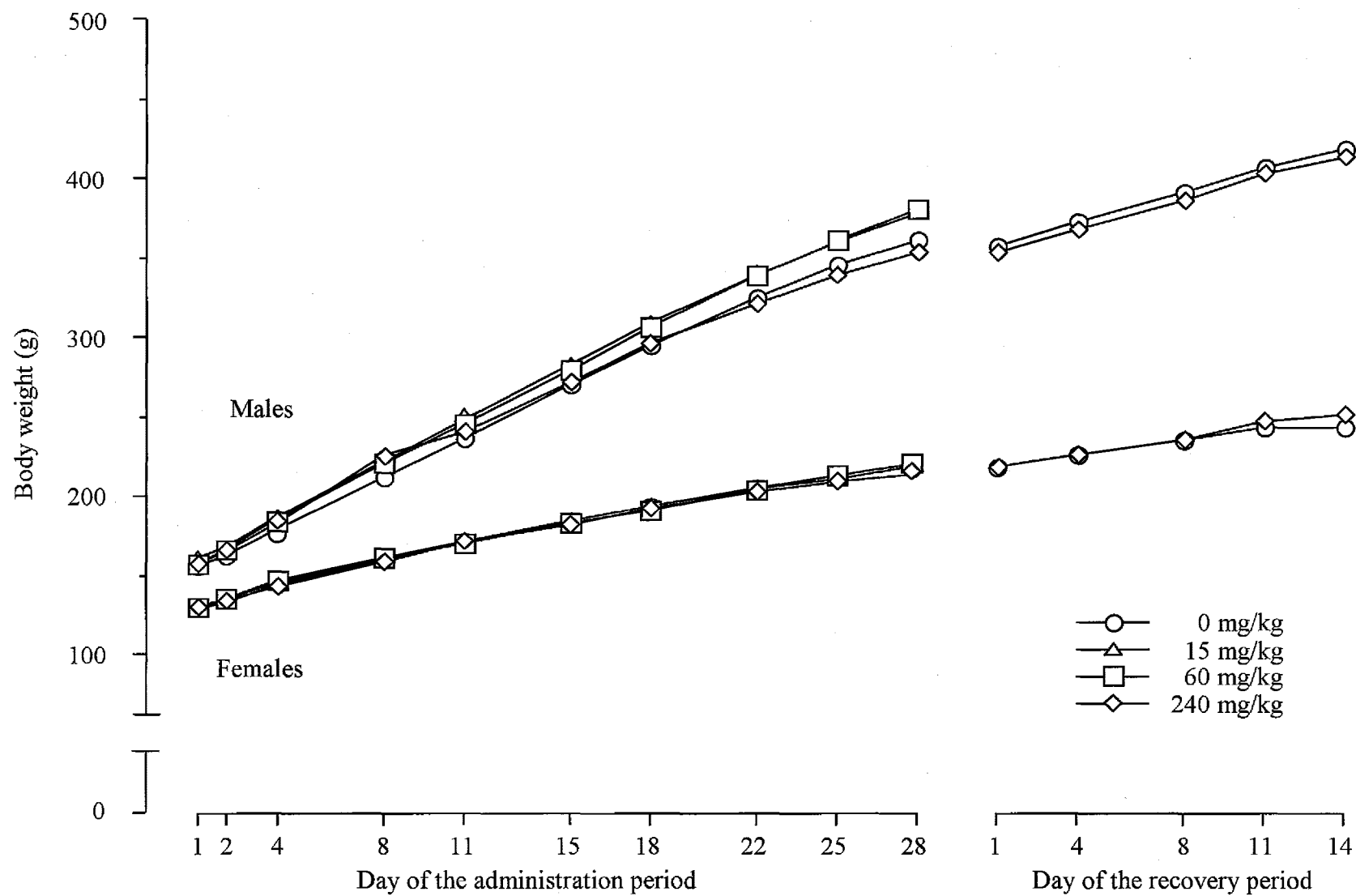


Fig. 1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats
Body weight changes in males and females

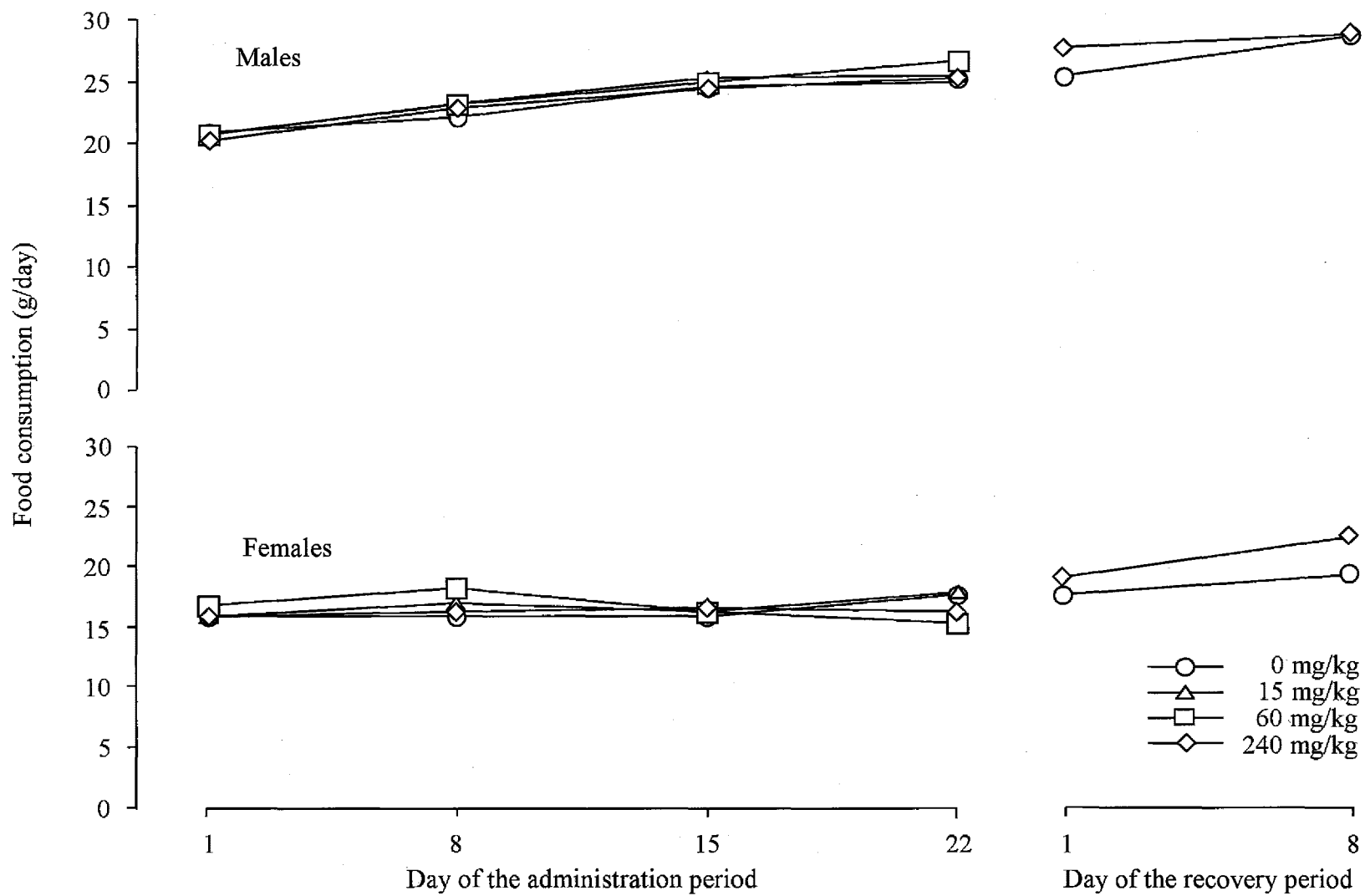


Fig. 2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats
Food consumption in males and females

Table 1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Clinical signs in males

Dose (mg/kg)	Clinical signs	Day of the dosing period																												Day of the recovery		Total
		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	1-7	8-14	
0	Number of animals	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	5	5	10
	No abnormality in general condition	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	5	5
15	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			5
	No abnormality in general condition	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			5
60	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			5
	No abnormality in general condition	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			5
240	Number of animals	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	5	5	10
	Salivation immediately after administration	0	0	0	0	0	0	0	0	4	3	5	5	4	4	7	6	6	6	5	7	6	7	5	4	5	5	5	7	0	0	8

Clinical signs in females

Dose (mg/kg)	Clinical signs	Day of the dosing period																												Day of the recovery		Total
		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	1-7	8-14	
0	Number of animals	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	5	5	10
	No abnormality in general condition	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	5	5	10
15	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			5
	No abnormality in general condition	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			5
60	Number of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			5
	No abnormality in general condition	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5			5
240	Number of animals	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	5	5	10
	Salivation immediately after administration	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	3	2	0	5	4	5	5	2	4	1	4	3	3	3	4	3	5	0	0	8

Parameter, number of animals with clinical signs

Table 2-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Detailed clinical observations in males

Observations	Score /code	Dose Period	0 mg/kg							15 mg/kg					60 mg/kg					240 mg/kg										
			Pre. ^a	D1 ^b	D2	D3	D4	R1 ^c	R2	Pre.	D1	D2	D3	D4	Pre.	D1	D2	D3	D4	Pre.	D1	D2	D3	D4	R1	R2				
Number of animals examined			10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	5	5
Home cage observations																														
Posture	O		10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	5	5	
	R		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
Locomotor	-		0	1	5	0	0	2	2	0	3	3	2	2	0	0	1	0	2	0	3	4	0	2	2	2	1			
	4		10	9	5	10	10	3	3	5	2	2	3	3	5	5	4	5	3	10	7	6	10	8	3	4				
Responses to handling																														
Behavior while removing from cage	0		7	10	10	8	9	4	4	4	5	4	5	5	5	5	5	5	5	9	9	9	10	10	5	5				
	2		3	0	0	2	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0				
	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				
Handling behavior	0		7	9	10	10	10	4	4	4	5	4	5	5	5	5	5	5	5	9	9	10	10	10	5	5				
	2		3	1	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0				
	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				
Salivation	0		10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	9	10	10	5	5				
	2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0				
Observed at the outside of home cage																														
Posture	O		10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	5	5				
	0		10	7	6	9	10	5	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	8	7	7	9	8	5	5				
Urination (frequency/30sec.)	1		0	3	4	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	2	3	3	0	2	0	0				
	2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0				
	0		7	8	8	8	9	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	8	9	7	8	10	4	5				
Defecation (frequency/30sec.)	1		3	2	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	2	0	1	0				
	2		0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0				
	4		10	10	9	10	10	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	8	10	10	4	5				
Touch response	6		0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0				

a, pre-treatment (the acclimatizing period)

Parameter, number of animals showed the signs

b, 1st week of the dosing period

c, 1st week of the recovery period

Posture: O, sitting or standing position; R, rearing

Locomotor: -, not determined due to the usual sleep; 4, normal

Behavior while removing from cage: 0, very easy; 2, easy (vocalization without resisting being picked up); 4, rat flinched

Handling behavior: 0, very low (no resistance, rat was easy to handle); 2, low (vocalizes but does not resist handling); 4, moderately low (slight resistance to being handled)

Touch response: 4, normal; 6, refused slightly

Table 2-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Detailed clinical observations in females

Observations	Score /code	Dose Period	0 mg/kg							15 mg/kg					60 mg/kg					240 mg/kg						
			Pre. ^a	D1 ^b	D2	D3	D4	R1 ^c	R2	Pre.	D1	D2	D3	D4	Pre.	D1	D2	D3	D4	Pre.	D1	D2	D3	D4	R1	R2
Number of animals examined			10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	5	5
Home cage observations																										
Posture	O		10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	5	5	
	R		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Locomotor	-		0	2	5	3	0	3	1	0	0	3	0	0	0	0	1	1	0	0	1	5	0	0	1	1
	4		10	8	5	7	10	2	4	5	5	2	5	5	5	5	4	4	5	10	9	5	10	10	4	4
Responses to handling																										
Behavior while removing from cage	0		9	9	10	10	8	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	9	10	10	10	10	5	5
	2		1	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Handling behavior	0		9	10	8	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	9	10	10	10	9	5	5
	2		1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	4		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Salivation	0		10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	5	5
	2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Observed at the outside of home cage																										
Posture	O		10	10	10	10	10	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	5	5	
Urination (frequency/30sec.)	0		9	8	8	9	9	4	3	5	4	5	5	5	4	4	4	4	5	10	9	10	10	9	5	5
	1		1	2	2	1	1	1	2	0	1	0	0	0	1	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Defecation (frequency/30sec.)	0		8	9	9	10	10	5	5	5	5	5	5	5	3	4	5	5	5	10	10	10	10	10	5	5
	1		2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Touch response	4		10	9	10	10	10	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	5	5
	6		0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a, pre-treatment (the acclimatizing period)

Parameter, number of animals showed the signs

b, 1st week of the dosing period

c, 1st week of the recovery period

Posture: O, sitting or standing position; R, rearing

Locomotor: -, not determined due to the usual sleep; 4, normal

Behavior while removing from cage: 0, very easy; 2, easy (vocalization without resisting being picked up); 4, rat flinched

Handling behavior: 0, very low (no resistance, rat was easy to handle); 2, low (vocalizes but does not resist handling); 4, moderately low (slight resistance to being handled)

Touch response: 4, normal; 6, refused slightly

Table 3
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats
Functional observations in males and females (sensory reactivity to stimuli)

		Sex		Male				Female											
		Dose (mg/kg)		0		15		60		240		0		15		60		240	
		Score	Period	D4 ^a R2 ^b		D4		D4		D4 R2		D4 R2		D4		D4		D4 R2	
				D4		D4		D4 R2		D4 R2		D4		D4		D4 R2			
Number of animals examined				10	5	5	5	10	5	10	5	10	5	5	5	10	5		
Auditory																			
Startle response	4			10	5	5	5	10	5	10	5	5	5	5	5	10	5		
Visual																			
Visual placing	4			10	5	5	5	10	5	10	5	5	5	5	5	10	5		
Pupillary reflex	4			10	5	5	5	10	5	10	5	5	5	5	5	10	5		
Proprioceptive stimuli																			
Righting reflex	4			10	5	5	5	10	5	10	5	5	5	5	5	10	5		

a, 4th week of the dosing period
b, 2nd week of the recovery period

Parameter, number of animals showed the signs Score 4, normal score

Table 4-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Body weight changes in males

Compound	Diethylbiphenyl											
Dose (mg/kg)	0 ^{a)}			15			60			240		
Day of the dosing period												
1	155.9	± 8.5	(10)	160.9	± 7.0	(5)	157.8	± 5.9	(5)	157.8	± 6.5	(10)
2	162.4	± 9.6	(10)	168.0	± 7.8	(5)	166.2	± 5.4	(5)	164.5	± 6.2	(10)
4	179.8	± 8.9	(10)	187.2	± 11.2	(5)	185.5	± 5.4	(5)	182.9	± 6.7	(10)
8	212.0	± 10.0	(10)	222.2	± 14.5	(5)	220.8	± 6.1	(5)	216.7	± 9.1	(10)
11	235.9	± 10.8	(10)	247.9	± 20.4	(5)	245.7	± 7.4	(5)	240.1	± 10.0	(10)
15	270.0	± 12.6	(10)	283.8	± 27.3	(5)	279.8	± 6.1	(5)	271.0	± 13.6	(10)
18	294.5	± 14.5	(10)	309.2	± 28.9	(5)	306.9	± 7.6	(5)	295.6	± 15.8	(10)
22	324.9	± 14.9	(10)	339.3	± 34.4	(5)	339.6	± 8.1	(5)	320.6	± 17.7	(10)
25	345.2	± 17.2	(10)	359.5	± 35.0	(5)	360.6	± 7.9	(5)	339.3	± 22.0	(10)
28	361.7	± 18.1	(10)	378.1	± 38.4	(5)	380.4	± 11.7	(5)	353.0	± 24.3	(10)
Day of the recovery period												
1	356.8	± 15.7	(5)							353.9	± 29.7	(5)
4	372.8	± 20.5	(5)							367.9	± 30.4	(5)
8	390.6	± 21.9	(5)							385.7	± 35.0	(5)
11	406.9	± 24.5	(5)							402.1	± 34.8	(5)
14	417.9	± 21.5	(5)							412.5	± 36.9	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 4-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Body weight changes in females

Compound	Diethylbiphenyl			
	0 ^{a)}	15	60	240
Day of the dosing period				
1	130.3 ± 4.1 (10)	129.3 ± 4.1 (5)	129.9 ± 3.5 (5)	129.8 ± 4.6 (10)
2	134.6 ± 4.9 (10)	132.9 ± 6.4 (5)	135.0 ± 4.0 (5)	133.7 ± 6.3 (10)
4	144.9 ± 5.2 (10)	144.5 ± 4.2 (5)	146.2 ± 5.2 (5)	143.5 ± 5.8 (10)
8	160.9 ± 7.4 (10)	159.7 ± 5.7 (5)	161.1 ± 6.1 (5)	158.6 ± 8.4 (10)
11	171.2 ± 8.8 (10)	170.2 ± 8.7 (5)	170.3 ± 8.1 (5)	171.0 ± 10.3 (10)
15	183.9 ± 11.6 (10)	183.2 ± 7.2 (5)	183.6 ± 7.1 (5)	181.3 ± 10.1 (10)
18	193.1 ± 12.0 (10)	191.6 ± 10.1 (5)	191.3 ± 3.3 (5)	191.7 ± 11.9 (10)
22	205.6 ± 13.5 (10)	205.5 ± 8.3 (5)	204.3 ± 4.4 (5)	202.8 ± 14.1 (10)
25	213.0 ± 16.2 (10)	211.1 ± 5.2 (5)	213.7 ± 5.2 (5)	209.2 ± 13.5 (10)
28	220.7 ± 13.4 (10)	220.0 ± 9.1 (5)	220.5 ± 6.6 (5)	215.8 ± 12.0 (10)
Day of the recovery period				
1	218.0 ± 19.3 (5)			218.7 ± 19.4 (5)
4	226.2 ± 18.5 (5)			226.6 ± 17.7 (5)
8	235.8 ± 20.1 (5)			235.3 ± 16.9 (5)
11	242.4 ± 22.8 (5)			246.3 ± 20.8 (5)
14	242.6 ± 26.6 (5)			250.9 ± 22.7 (5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 5-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Gain in body weight in males

Compound	Diethylbiphenyl															
Dose (mg/kg)	0 ^{a)}				15				60				240			
Day of the dosing period																
1-2	6.5	±	2.3	###	7.1	±	1.9	(5)	8.4	±	0.9	(5)	6.7	±	2.1	(10)
2-4	17.3	±	1.5	###	19.2	±	4.0	(5)	19.3	±	2.3	(5)	18.4	±	1.2	(10)
4-8	32.2	±	2.7	###	35.0	±	3.8	(5)	35.3	±	2.7	(5)	33.7	±	4.5	(10)
8-11	24.0	±	2.9	###	25.7	±	6.2	(5)	24.9	±	2.2	(5)	23.4	±	3.2	(10)
11-15	34.1	±	4.5	###	35.9	±	7.3	(5)	34.1	±	2.1	(5)	30.9	±	4.7	(10)
15-18	24.4	±	3.3	###	25.4	±	2.6	(5)	27.1	±	4.2	(5)	24.6	±	4.5	(10)
18-22	30.4	±	6.6	###	30.1	±	6.3	(5)	32.7	±	4.6	(5)	25.0	±	4.8	(10)
22-25	20.3	±	3.8	###	20.1	±	3.1	(5)	21.1	±	4.4	(5)	18.7	±	6.4	(10)
25-28	16.5	±	4.9	###	18.7	±	4.9	(5)	19.7	±	5.7	(5)	13.8	±	4.0	(10)
Day of the recovery period																
1-4	16.0	±	5.4	# #									14.0	±	2.6	(5)
4-8	17.8	±	3.0	# #									17.8	±	5.8	(5)
8-11	16.2	±	3.4	# #									16.4	±	3.7	(5)
11-14	11.0	±	6.3	# #									10.4	±	2.7	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 5-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Gain in body weight in females

Compound	Diethylbiphenyl			
	0 ^{a)}	15	60	240
Day of the dosing period				
1-2	4.3 ± 1.9 ###	3.6 ± 2.9 (5)	5.1 ± 2.1 # #	3.9 ± 2.1 (10)
2-4	10.3 ± 3.9 ###	11.6 ± 6.4 (5)	11.2 ± 1.6 # #	9.9 ± 2.6 (10)
4-8	16.0 ± 3.5 ###	15.2 ± 2.0 (5)	14.9 ± 2.6 # #	15.0 ± 3.9 (10)
8-11	10.2 ± 3.7 ###	10.5 ± 3.5 (5)	9.2 ± 5.5 # #	12.4 ± 4.4 (10)
11-15	12.8 ± 3.7 ###	13.1 ± 2.7 (5)	13.3 ± 1.9 # #	10.4 ± 1.8 (10)
15-18	9.2 ± 3.3 ###	8.3 ± 4.1 (5)	7.8 ± 6.0 # #	10.3 ± 2.9 (10)
18-22	12.6 ± 3.1 ###	13.9 ± 2.5 (5)	13.0 ± 3.7 # #	11.1 ± 2.4 (10)
22-25	7.4 ± 5.2 ###	5.7 ± 5.1 (5)	9.3 ± 2.4 # #	6.4 ± 3.3 (10)
25-28	7.7 ± 6.3 ###	8.9 ± 5.7 (5)	6.8 ± 5.2 # #	6.6 ± 5.6 (10)
Day of the recovery period				
1-4	8.2 ± 1.4 # #			8.0 ± 2.2 (5)
4-8	9.6 ± 1.7 # #			8.6 ± 1.4 (5)
8-11	6.6 ± 4.5 # #			11.0 ± 4.2 (5)
11-14	0.2 ± 5.8 # #			4.6 ± 3.8 (5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 6-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Food consumption in males

Compound	Diethylbiphenyl											
Dose (mg/kg)	0 ^{a)}		15		60		240					
Day of the dosing period												
1- 2	20.9	± 2.4	(10)	20.7	± 1.8	(5)	20.8	± 1.5	(5)	20.2	± 1.9	(10)
8- 9	22.2	± 2.2	(10)	23.2	± 3.3	(5)	23.3	± 1.1	(5)	22.9	± 1.8	(10)
15-16	24.5	± 2.4	(10)	25.2	± 3.2	(5)	25.0	± 1.3	(5)	24.4	± 2.2	(10)
22-23	25.0	± 2.4	(10)	25.4	± 2.4	(5)	26.7	± 1.9	(5)	25.3	± 3.5	(10)
Day of the recovery period												
1- 2	25.5	± 2.3	(5)							27.8	± 2.8	(5)
8- 9	28.7	± 2.2	(5)							29.0	± 1.9	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 6-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Food consumption in females

Compound	Diethylbiphenyl											
Dose (mg/kg)	0 ^{a)}		15		60		240					
Day of the dosing period												
1- 2	15.8	± 1.7	(10)	15.8	± 1.9	(5)	16.8	± 1.3	(5)	15.8	± 1.6	(10)
8- 9	15.9	± 1.6	(10)	16.9	± 1.3	(5)	18.2	± 0.8	(5)	16.3	± 1.6	(10)
15-16	15.8	± 2.1	(10)	16.3	± 2.1	(5)	16.3	± 1.2	(5)	16.6	± 1.7	(10)
22-23	17.6	± 2.2	(10)	17.8	± 1.6	(5)	15.4	± 2.8	(5)	16.3	± 2.5	(10)
Day of the recovery period												
1- 2	17.7	± 4.0	(5)							19.2	± 0.8	(5)
8- 9	19.5	± 2.4	(5)							22.6	± 3.5	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 7-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Urinalysis in males and females on day 25 of the dosing period

Sex	Compound	Dose (mg/kg)	Males				Females			
			Diethylbiphenyl				Diethylbiphenyl			
			0 ^{a)}	15	60	240	0 ^{a)}	15	60	240
Number of animals examined			10	5	5	10	10	5	5	10
Quality										
Color	ly		10	5	5	10	10	5	5	10
Turbidity	-		10	5	5	10	10	5	5	10
pH	6.0		0	0	0	0	2	0	0	3
	6.5		1	0	0	0	2	0	1	4
	7.0		2	2	1	5	2	4	3	1
	7.5		1	2	1	3	2	1	1	1
	8.0		4	1	2	0	2	0	0	0
	8.5		0	0	1	2	0	0	0	1
	≥9.0		2	0	0	0	0	0	0	0
Protein	-		0	0	0	0	5	4	3	3
	±		0	0	0	0	2	0	1	3
	+		3	2	1	4	2	1	1	4
	++		7	3	4	6	1	0	0	0
Glucose	-		10	5	5	10	10	5	5	10
Ketone	-		0	0	0	0	7	4	3	3
	±		7	1	1	6	2	1	2	5
	+		3	4	4	4	1	0	0	2
Bilirubin	-		10	5	5	10	10	5	5	10
Occult blood	-		8	5	5	10	10	5	5	10
	±		0	0	0	0	0	0	0	0
	+		2	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen	±		7	2	2	6	8	4	5	6
	+		3	3	3	4	2	1	0	4
Microscopic examination of urinary sediment										
Red blood cells	-		8	5	5	10	10	5	5	10
	±		2	0	0	0	0	0	0	0
Crystal	-		0	0	0	0	3	0	1	1
	±		9	5	5	10	7	5	4	9
	+		1	0	0	0	0	0	0	0
Cast	-		10	5	5	10	10	5	5	10
White blood cells	-		10	5	5	10	10	5	5	10
Epithelial cells	-		10	5	5	10	10	5	4	9
	±		0	0	0	0	0	0	1	1

a), vehicle control (corn oil, 5mL/kg)

Color: ly, light yellow

Turbidity, ketone, bilirubin and occult blood: -, negative; ±, trace; +, slight

Protein: -, negative; ±, trace; +, 30 mg/dL; ++, 100 mg/dL

Glucose: -, negative

Urobilinogen: ±, 0.1 EU/dL; +, 1.0 EU/dL

Red blood cells, white blood cells and Cast (count/3 visual field): -, not observed; ±, 1-9

Crystal and epithelial cells: -, not observed; ±, a few

Table 7-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Urinalysis in males and females on day 11 of the recovery period

Sex Compound Dose (mg/kg)		Males		Females	
		Diethylbiphenyl		Diethylbiphenyl	
		0 ^{a)}	240	0 ^{a)}	240
Number of animals examined		5	5	5	5
Quality					
Color	ly	5	5	5	5
Turbidity	-	5	5	5	5
pH	7.0	0	1	0	0
	7.5	0	1	0	0
	8.0	1	1	2	0
	8.5	1	2	3	1
	≥9.0	3	0	0	4*
Protein	-	0	0	3	1
	±	0	0	2	2
	+	3	3	0	2
	++	2	2	0	0
Glucose	-	5	5	5	5
Ketone	-	2	2	5	5
	±	2	0	0	0
	+	1	3	0	0
Bilirubin	-	5	5	5	5
Occult blood	-	4	4	5	5
	±	1	0	0	0
	+	0	0	0	0
	++	0	0	0	0
	+++	0	1	0	0
Urobilinogen	±	4	2	3	1
	+	1	3	2	4
Microscopic examination of urinary sediment					
Red blood cells	-	5	4	5	5
	±	0	0	0	0
	+	0	0	0	0
	++	0	1	0	0
Crystal	-	0	0	0	0
	±	5	5	5	5
Cast	-	5	5	5	5
White blood cells	-	5	5	5	5
Epithelial cells	-	5	4	5	5
	±	0	1	0	0

a), vehicle control (corn oil, 5mL/kg)

Color: ly, light yellow

Turbidity, ketone, bilirubin and occult blood: -, negative; ±, trace; +, slight; ++, moderate; +++, marked

Protein: -, negative; ±, trace; +, 30 mg/dL; ++, 100 mg/dL

Glucose: -, negative

Urobilinogen: ±, 0.1 EU/dL; +, 1.0 EU/dL

Red blood cells, white blood cells and Cast (count/3 visual field): -, not observed; ±, 1-9; +, 10-99; ++, 100-299

Crystal and epithelial cells: -, not observed; ±, a few

*, Significantly different from 0 mg/kg, p<0.05

Table 8-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats
Hematological findings in males and females at the end of the dosing period

Compound Dose (mg/kg)	Diethylbiphenyl							
	0 ^{a)}		15		60		240	
Males								
RBC (×10 ⁴ /μL)	742 ± 18	(5)	728 ± 46	(5)	722 ± 58	(5)	753 ± 26	(5)
Hemoglobin (g/dL)	15.0 ± 0.3	(5)	14.9 ± 0.5	(5)	14.6 ± 0.9	(5)	15.2 ± 0.6	(5)
Hematocrit (%)	45.1 ± 1.2	(5)	44.6 ± 1.6	(5)	44.1 ± 2.9	(5)	45.8 ± 1.8	(5)
MCV (fL)	60.7 ± 2.0	(5)	61.4 ± 2.1	(5)	61.1 ± 1.5	(5)	60.8 ± 1.8	(5)
MCH (pg)	20.2 ± 0.7	(5)	20.5 ± 0.8	(5)	20.2 ± 0.8	(5)	20.2 ± 0.6	(5)
MCHC (g/dL)	33.3 ± 0.3	(5)	33.4 ± 0.4	(5)	33.0 ± 0.5	(5)	33.2 ± 0.2	(5)
Platelet (×10 ⁴ /μL)	112.3 ± 7.3	(5)	132.1 ± 44.6	(5)	116.1 ± 8.8	(5)	122.3 ± 11.8	(5)
PT (sec)	21.5 ± 5.7	(5)	22.5 ± 4.0	(5)	20.7 ± 3.1	(5)	36.4 ± 10.7 **	(5)
APTT (sec)	22.8 ± 1.6	(5)	24.4 ± 2.5	(5)	24.8 ± 1.7	(5)	28.8 ± 2.3 **	(5)
WBC (×10 ² /μL)	112.0 ± 65.1	(5)	91.8 ± 19.8	(5)	80.9 ± 29.2	(5)	76.5 ± 25.4	(5)
Neutrophil (%)	13 ± 3	(5)	11 ± 4	(5)	14 ± 5	(5)	17 ± 10	(5)
Eosinophil (%)	1 ± 0	(5)	1 ± 0	(5)	1 ± 0	(5)	1 ± 0	(5)
Basophil (%)	0 ± 0	(5)	0 ± 0	(5)	0 ± 0	(5)	0 ± 0	(5)
Monocyte (%)	4 ± 2	(5)	3 ± 1	(5)	4 ± 1	(5)	4 ± 2	(5)
Lymphocyte (%)	82 ± 5	(5)	85 ± 5	(5)	81 ± 6	(5)	78 ± 12	(5)
Females								
RBC (×10 ⁴ /μL)	714 ± 22	(5)	709 ± 35	(5)	739 ± 32	(5)	663 ± 176	(5)
Hemoglobin (g/dL)	14.3 ± 0.2	(5)	13.6 ± 1.5	(5)	14.4 ± 0.7	(5)	14.4 ± 1.1	(5)
Hematocrit (%)	42.6 ± 0.9	(5)	42.6 ± 1.6	(5)	43.6 ± 2.6	(5)	39.9 ± 10.8	(5)
MCV (fL)	59.7 ± 1.7	(5)	60.1 ± 1.3	(5)	59.0 ± 1.4	(5)	60.1 ± 1.9	(5)
MCH (pg)	20.0 ± 0.7	(5)	19.2 ± 2.0	(5)	19.5 ± 0.2	(5)	23.4 ± 7.6	(5)
MCHC (g/dL)	33.5 ± 0.5	(5)	32.0 ± 3.2	(5)	33.0 ± 0.6	(5)	38.9 ± 12.8	(5)
Platelet (×10 ⁴ /μL)	116.3 ± 13.7	(5)	117.4 ± 12.2	(5)	113.5 ± 4.5	(5)	108.1 ± 9.6	(5)
PT (sec)	12.0 ± 0.4	(5)	12.0 ± 0.5	(5)	13.0 ± 0.6	(5)	12.3 ± 0.8	(5)
APTT (sec)	20.7 ± 1.2	(5)	19.7 ± 0.6	(5)	20.1 ± 1.6	(5)	21.0 ± 1.7	(5)
WBC (×10 ² /μL)	66.0 ± 26.4	(5)	61.0 ± 12.1	(5)	60.9 ± 22.1	(5)	59.4 ± 13.9	(5)
Neutrophil (%)	15 ± 6	(5)	11 ± 6	(5)	12 ± 3	(5)	12 ± 5	(5)
Eosinophil (%)	1 ± 0	(5)	1 ± 0	(5)	1 ± 0	(5)	1 ± 0	(5)
Basophil (%)	0 ± 0	(5)	0 ± 0	(5)	0 ± 0	(5)	0 ± 0	(5)
Monocyte (%)	3 ± 1	(5)	2 ± 1	(5)	3 ± 1	(5)	4 ± 1	(5)
Lymphocyte (%)	81 ± 6	(5)	86 ± 6	(5)	85 ± 3	(5)	84 ± 6	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)
Values represent at mean $\pm$ S.D.
Parentheses indicate the number of animals

*: significant difference from control, $p < 0.05$
**: significant difference from control, $p < 0.01$

Table 8-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats
Hematological findings in males and females at the end of the recovery period

Compound Dose (mg/kg)	Diethylbiphenyl			
	0 ^{a)}		240	
Males				
RBC (×10 ⁴ /μL)	763 ± 25	(5)	816 ± 43*	(5)
Hemoglobin (g/dL)	14.8 ± 0.4	(5)	15.3 ± 0.5	(5)
Hematocrit (%)	44.2 ± 1.3	(5)	45.7 ± 1.9	(5)
MCV (fL)	57.9 ± 0.9	(5)	56.0 ± 1.6*	(5)
MCH (pg)	19.4 ± 0.5	(5)	18.8 ± 0.5	(5)
MCHC (g/dL)	33.5 ± 0.3	(5)	33.6 ± 0.3	(5)
Platelet (×10 ⁴ /μL)	100.3 ± 3.8	(5)	109.2 ± 6.0*	(5)
PT (sec)	20.4 ± 3.2	(5)	25.9 ± 8.8	(5)
APTT (sec)	23.5 ± 1.5	(5)	26.0 ± 2.6	(5)
WBC (×10 ² /μL)	66.1 ± 18.5	(5)	62.8 ± 12.9	(5)
Neutrophil (%)	16 ± 6	(5)	15 ± 4	(5)
Eosinophil (%)	1 ± 1	(5)	1 ± 0	(5)
Basophil (%)	0 ± 0	(5)	0 ± 0	(5)
Monocyte (%)	5 ± 1	(5)	7 ± 4	(5)
Lymphocyte (%)	78 ± 7	(5)	77 ± 5	(5)
Females				
RBC (×10 ⁴ /μL)	769 ± 16	(5)	754 ± 20	(5)
Hemoglobin (g/dL)	14.7 ± 0.1	(5)	14.8 ± 0.3	(5)
Hematocrit (%)	43.8 ± 0.6	(5)	44.1 ± 0.9	(5)
MCV (fL)	57.0 ± 1.3	(5)	58.6 ± 2.6	(5)
MCH (pg)	19.1 ± 0.3	(5)	19.6 ± 0.8	(5)
MCHC (g/dL)	33.5 ± 0.4	(5)	33.5 ± 0.2	(5)
Platelet (×10 ⁴ /μL)	111.6 ± 18.5	(5)	110.6 ± 6.7	(5)
PT (sec)	12.4 ± 0.4	(5)	12.6 ± 0.8	(5)
APTT (sec)	19.7 ± 2.0	(5)	18.9 ± 2.1	(5)
WBC (×10 ² /μL)	50.1 ± 15.1	(5)	56.1 ± 14.6	(5)
Neutrophil (%)	14 ± 3	(5)	15 ± 5	(5)
Eosinophil (%)	1 ± 0	(5)	1 ± 1	(5)
Basophil (%)	0 ± 0	(5)	0 ± 0	(5)
Monocyte (%)	4 ± 2	(5)	5 ± 2	(5)
Lymphocyte (%)	81 ± 4	(5)	79 ± 4	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean $\pm$ S.D.

Parentheses indicate the number of animals

*: significant difference from control, $p < 0.05$

Table 9-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats
 Biochemical findings in males and females at the end of the dosing period

Compound	Diethylbiphenyl							
Dose (mg/kg)	0 ⁰		15		60		240	
Males								
Total protein (g/dL)	5.7 ± 0.2	(5)	5.5 ± 0.1	(5)	5.5 ± 0.2	(5)	5.8 ± 0.2	(5)
Albumin (g/dL)	3.8 ± 0.2	(5)	3.7 ± 0.2	(5)	3.7 ± 0.1	(5)	3.9 ± 0.1	(5)
A/G	2.08 ± 0.42	(5)	2.05 ± 0.32	(5)	2.07 ± 0.07	(5)	2.08 ± 0.24	(5)
BUN (mg/dL)	14 ± 2	(5)	14 ± 1	(5)	15 ± 3	(5)	14 ± 2	(5)
Creatinine (mg/dL)	0.6 ± 0.1	(5)	0.6 ± 0.1	(5)	0.6 ± 0.1	(5)	0.6 ± 0.1	(5)
Glucose (mg/dL)	173 ± 17	(5)	166 ± 18	(5)	161 ± 12	(5)	164 ± 21	(5)
Total cholesterol (mg/dL)	43 ± 10	(5)	44 ± 7	(5)	57 ± 15	(5)	53 ± 8	(5)
Triglyceride (mg/dL)	35 ± 5	(5)	40 ± 21	(5)	35 ± 13	(5)	31 ± 2	(5)
Total bilirubin (mg/dL)	0.03 ± 0.01	(5)	0.03 ± 0.00	(5)	0.04 ± 0.01	(5)	0.03 ± 0.01	(5)
Inorganic phosphorus (mg/dL)	8.2 ± 0.5	(5)	7.8 ± 1.0	(5)	7.6 ± 0.4	(5)	7.9 ± 0.8	(5)
Ca (mg/dL)	9.6 ± 0.2	(5)	9.5 ± 0.2	(5)	9.7 ± 0.3	(5)	9.6 ± 0.2	(5)
Na (mEq/L)	143.6 ± 0.4	(5)	143.2 ± 0.9	(5)	142.7 ± 0.4	(5)	142.6 ± 0.8	(5)
K (mEq/L)	3.91 ± 0.17	(5)	3.79 ± 0.23	(5)	3.70 ± 0.20	(5)	3.83 ± 0.30	(5)
Cl (mEq/L)	105.5 ± 1.2	(5)	105.9 ± 1.2	(5)	104.8 ± 1.2	(5)	105.5 ± 1.1	(5)
ALP (U/L)	370 ± 111	(5)	337 ± 48	(5)	325 ± 45	(5)	347 ± 44	(5)
ALT (U/L)	24 ± 5	(5)	25 ± 3	(5)	27 ± 6	(5)	24 ± 3	(5)
AST (U/L)	57 ± 6	(5)	60 ± 7	(5)	57 ± 4	(5)	58 ± 4	(5)
γ-GTP (U/L)	1 ± 0	(5)	1 ± 1	(5)	1 ± 1	(5)	1 ± 0	(5)
Females								
Total protein (g/dL)	5.5 ± 0.3	(5)	5.6 ± 0.2	(5)	5.5 ± 0.3	(5)	5.7 ± 0.1	(5)
Albumin (g/dL)	3.8 ± 0.1	(5)	3.7 ± 0.1	(5)	3.8 ± 0.2	(5)	3.8 ± 0.2	(5)
A/G	2.40 ± 0.30	(5)	2.04 ± 0.21	(5)	2.23 ± 0.08	(5)	2.07 ± 0.23	(5)
BUN (mg/dL)	18 ± 3	(5)	24 ± 2 **	(5)	23 ± 3*	(5)	22 ± 3	(5)
Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.0	(5)	0.6 ± 0.1	(5)	0.7 ± 0.1	(5)	0.8 ± 0.1	(5)
Glucose (mg/dL)	133 ± 12	(5)	121 ± 16	(5)	135 ± 20	(5)	131 ± 13	(5)
Total cholesterol (mg/dL)	48 ± 7	(5)	56 ± 10	(5)	48 ± 7	(5)	64 ± 5*	(5)
Triglyceride (mg/dL)	14 ± 2	(5)	13 ± 4	(5)	10 ± 2	(5)	13 ± 4	(5)
Total bilirubin (mg/dL)	0.03 ± 0.01	(5)	0.04 ± 0.02	(5)	0.04 ± 0.01	(5)	0.04 ± 0.00	(5)
Inorganic phosphorus (mg/dL)	7.9 ± 0.8	(5)	8.0 ± 0.9	(5)	8.0 ± 0.8	(5)	8.8 ± 0.8	(5)
Ca (mg/dL)	9.5 ± 0.2	(5)	9.5 ± 0.2	(5)	9.4 ± 0.2	(5)	9.3 ± 0.2	(5)
Na (mEq/L)	142.1 ± 0.7	(5)	142.6 ± 0.9	(5)	141.7 ± 0.9	(5)	141.3 ± 1.7	(5)
K (mEq/L)	3.75 ± 0.31	(5)	3.72 ± 0.19	(5)	3.71 ± 0.18	(5)	3.81 ± 0.22	(5)
Cl (mEq/L)	107.0 ± 1.2	(5)	106.9 ± 1.1	(5)	106.2 ± 2.0	(5)	106.7 ± 1.5	(5)
ALP (U/L)	194 ± 55	(5)	198 ± 31	(5)	209 ± 67	(5)	153 ± 46	(5)
ALT (U/L)	20 ± 4	(5)	19 ± 4	(5)	25 ± 9	(5)	23 ± 9	(5)
AST (U/L)	56 ± 4	(5)	58 ± 3	(5)	69 ± 12	(5)	62 ± 7	(5)
γ-GTP (U/L)	1 ± 0	(5)	3 ± 2	(5)	1 ± 0	(5)	1 ± 0	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)
 Values represent at mean ± S.D.
 Parentheses indicate the number of animals

*: significant difference from control, p<0.05

***: significant difference from control, p<0.01

Table 9-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats
 Biochemical findings in males and females at the end of the recovery period

Compound	Diethylbiphenyl			
Dose (mg/kg)	0 ^{a)}		240	
Males				
Total protein (g/dL)	5.6 ± 0.2	(5)	5.5 ± 0.2	(5)
Albumin (g/dL)	3.6 ± 0.2	(5)	3.7 ± 0.2	(5)
A/G	1.87 ± 0.21	(5)	2.06 ± 0.27	(5)
BUN (mg/dL)	18 ± 3	(5)	17 ± 2	(5)
Creatinine (mg/dL)	0.6 ± 0.1	(5)	0.6 ± 0.1	(5)
Glucose (mg/dL)	151 ± 13	(5)	160 ± 23	(5)
Total cholesterol (mg/dL)	47 ± 14	(5)	55 ± 10	(5)
Triglyceride (mg/dL)	36 ± 12	(5)	34 ± 15	(5)
Total bilirubin (mg/dL)	0.08 ± 0.01	(5)	0.08 ± 0.01	(5)
Inorganic phosphorus (mg/dL)	7.8 ± 0.4	(5)	7.9 ± 0.5	(5)
Ca (mg/dL)	9.3 ± 0.2	(5)	9.3 ± 0.1	(5)
Na (mEq/L)	144.2 ± 0.6	(5)	144.5 ± 1.1	(5)
K (mEq/L)	4.32 ± 0.10	(5)	4.12 ± 0.19	(5)
Cl (mEq/L)	106.1 ± 1.6	(5)	106.0 ± 1.2	(5)
ALP (U/L)	284 ± 44	(5)	300 ± 62	(5)
ALT (U/L)	29 ± 2	(5)	29 ± 2	(5)
AST (U/L)	64 ± 8	(5)	64 ± 2	(5)
γ-GTP (U/L)	0 ± 1	(5)	1 ± 1	(5)
Females				
Total protein (g/dL)	5.7 ± 0.3	(5)	5.5 ± 0.2	(5)
Albumin (g/dL)	3.9 ± 0.3	(5)	3.7 ± 0.2	(5)
A/G	2.22 ± 0.38	(5)	2.00 ± 0.32	(5)
BUN (mg/dL)	19 ± 2	(5)	22 ± 3	(5)
Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.1	(5)	0.7 ± 0.1	(5)
Glucose (mg/dL)	126 ± 19	(5)	117 ± 16	(5)
Total cholesterol (mg/dL)	66 ± 14	(5)	55 ± 10	(5)
Triglyceride (mg/dL)	12 ± 4	(5)	15 ± 5	(5)
Total bilirubin (mg/dL)	0.12 ± 0.03	(5)	0.11 ± 0.01	(5)
Inorganic phosphorus (mg/dL)	5.7 ± 0.8	(5)	6.1 ± 0.6	(5)
Ca (mg/dL)	8.9 ± 0.1	(5)	8.9 ± 0.2	(5)
Na (mEq/L)	144.3 ± 0.6	(5)	144.1 ± 0.7	(5)
K (mEq/L)	3.99 ± 0.17	(5)	3.93 ± 0.28	(5)
Cl (mEq/L)	108.5 ± 1.9	(5)	108.0 ± 0.8	(5)
ALP (U/L)	146 ± 46	(5)	135 ± 26	(5)
ALT (U/L)	18 ± 1	(5)	20 ± 4	(5)
AST (U/L)	57 ± 9	(5)	58 ± 6	(5)
γ-GTP (U/L)	1 ± 0	(5)	1 ± 1	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 10-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Absolute organ weights in males and females at the end of the dosing period

Compound	Diethylbiphenyl							
Dose (mg/kg)	0 ^{a)}		15		60		240	
Males								
Terminal body weight (g)	336.2 ± 16.8	(5)	347.9 ± 38.0	(5)	350.1 ± 12.2	(5)	321.7 ± 23.0	(5)
Brain (mg)	1913.5 ± 66.5	(5)	1896.8 ± 36.2	(5)	1910.0 ± 63.5	(5)	1843.7 ± 89.0	(5)
Thymus (mg)	522.9 ± 148.0	(5)	572.6 ± 172.7	(5)	662.7 ± 61.8	(5)	506.2 ± 68.0	(5)
Heart (mg)	1149.5 ± 102.4	(5)	1127.7 ± 152.3	(5)	1107.5 ± 54.6	(5)	1073.7 ± 88.3	(5)
Liver (mg)	12077.6 ± 840.3	(5)	12403.5 ± 2230.1	(5)	13187.7 ± 505.9	(5)	13517.4 ± 1335.6	(5)
Kidneys (mg)	2567.6 ± 167.5	(5)	2626.4 ± 362.7	(5)	2854.2 ± 133.0	(5)	2818.4 ± 150.7	(5)
Spleen (mg)	770.5 ± 140.9	(5)	716.9 ± 128.3	(5)	709.7 ± 34.6	(5)	639.5 ± 93.9	(5)
Adrenal glands (mg)	54.0 ± 5.8	(5)	56.5 ± 8.0	(5)	50.9 ± 7.0	(5)	48.7 ± 4.7	(5)
Testes (mg)	2903.0 ± 203.1	(5)	2905.2 ± 212.5	(5)	2898.5 ± 216.8	(5)	2985.7 ± 221.0	(5)
Epididymides (mg)	665.1 ± 21.4	(5)	649.2 ± 61.0	(5)	679.3 ± 61.1	(5)	660.0 ± 20.3	(5)
Females								
Terminal body weight (g)	206.9 ± 7.8	(5)	204.0 ± 8.8	(5)	203.3 ± 4.7	(5)	198.1 ± 10.1	(5)
Brain (mg)	1751.8 ± 64.4	(5)	1685.8 ± 76.0	(5)	1704.0 ± 69.6	(5)	1723.7 ± 59.6	(5)
Thymus (mg)	464.2 ± 113.0	(5)	421.7 ± 80.7	(5)	425.6 ± 78.4	(5)	492.4 ± 106.1	(5)
Heart (mg)	724.0 ± 61.0	(5)	723.8 ± 27.1	(5)	727.4 ± 28.8	(5)	736.6 ± 102.2	(5)
Liver (mg)	7085.9 ± 656.4	(5)	7085.6 ± 441.7	(5)	6973.5 ± 379.0	(5)	7902.3 ± 469.4*	(5)
Kidneys (mg)	1819.3 ± 201.4	(5)	1788.1 ± 170.5	(5)	1864.2 ± 74.2	(5)	1716.3 ± 179.6	(5)
Spleen (mg)	455.5 ± 40.7	(5)	491.0 ± 82.5	(5)	466.8 ± 52.2	(5)	466.2 ± 55.4	(5)
Adrenal glands (mg)	60.8 ± 5.1	(5)	56.8 ± 6.3	(5)	63.4 ± 5.8	(5)	59.2 ± 5.3	(5)
Ovaries (mg)	82.9 ± 3.7	(5)	80.3 ± 6.1	(5)	89.7 ± 10.7	(5)	75.8 ± 6.7	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

*: significant difference from control, p<0.05

Values represent at mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 10-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Absolute organ weights in males and females at the end of the recovery period

Compound Dose (mg/kg)	Diethylbiphenyl			
	0 ^{a)}		240	
Males				
Terminal body weight (g)	382.9 ± 22.7	(5)	373.8 ± 35.7	(5)
Brain (mg)	1950.0 ± 71.0	(5)	1881.1 ± 71.1	(5)
Thymus (mg)	403.9 ± 119.4	(5)	407.6 ± 66.4	(5)
Heart (mg)	1238.6 ± 91.4	(5)	1217.7 ± 131.4	(5)
Liver (mg)	11572.5 ± 1531.4	(5)	11866.2 ± 1251.9	(5)
Kidneys (mg)	2949.1 ± 333.9	(5)	2906.9 ± 444.1	(5)
Spleen (mg)	647.8 ± 40.8	(5)	683.8 ± 127.5	(5)
Adrenal glands (mg)	58.1 ± 6.0	(5)	56.6 ± 3.1	(5)
Testes (mg)	3193.6 ± 185.3	(5)	3157.4 ± 232.4	(5)
Epididymides (mg)	973.7 ± 28.8	(5)	924.2 ± 87.2	(5)
Females				
Terminal body weight (g)	221.4 ± 22.1	(5)	229.0 ± 21.0	(5)
Brain (mg)	1768.0 ± 87.4	(5)	1754.1 ± 48.9	(5)
Thymus (mg)	388.8 ± 41.5	(5)	446.0 ± 127.4	(5)
Heart (mg)	770.2 ± 67.0	(5)	762.5 ± 57.0	(5)
Liver (mg)	6569.2 ± 571.7	(5)	6544.8 ± 470.3	(5)
Kidneys (mg)	1778.2 ± 94.5	(5)	1727.6 ± 125.4	(5)
Spleen (mg)	516.8 ± 73.0	(5)	506.3 ± 62.7	(5)
Adrenal glands (mg)	66.2 ± 3.6	(5)	62.0 ± 7.9	(5)
Ovaries (mg)	79.8 ± 18.7	(5)	83.7 ± 9.2	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 11-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Relative organ weights in males and females at the end of the dosing period

Compound	Diethylbiphenyl							
Dose (mg/kg)	0 ^{a)}		15		60		240	
Males								
Terminal body weight (g)	336.2 ± 16.8	(5)	347.9 ± 38.0	(5)	350.1 ± 12.2	(5)	321.7 ± 23.0	(5)
Brain (mg/g)	5.700 ± 0.261	(5)	5.509 ± 0.664	(5)	5.457 ± 0.168	(5)	5.766 ± 0.634	(5)
Thymus (mg/g)	1.546 ± 0.387	(5)	1.625 ± 0.334	(5)	1.894 ± 0.186	(5)	1.586 ± 0.285	(5)
Heart (mg/g)	3.421 ± 0.269	(5)	3.239 ± 0.226	(5)	3.164 ± 0.146	(5)	3.344 ± 0.285	(5)
Liver (mg/g)	35.933 ± 1.796	(5)	35.449 ± 2.787	(5)	37.721 ± 2.430	(5)	41.974 ± 1.790**	(5)
Kidneys (mg/g)	7.659 ± 0.702	(5)	7.537 ± 0.442	(5)	8.163 ± 0.563	(5)	8.789 ± 0.663*	(5)
Spleen (mg/g)	2.280 ± 0.319	(5)	2.069 ± 0.356	(5)	2.029 ± 0.125	(5)	1.986 ± 0.227	(5)
Adrenal glands (mg/g)	0.161 ± 0.020	(5)	0.162 ± 0.015	(5)	0.146 ± 0.023	(5)	0.152 ± 0.017	(5)
Testes (mg/g)	8.676 ± 1.043	(5)	8.424 ± 1.032	(5)	8.290 ± 0.722	(5)	9.310 ± 0.809	(5)
Epididymides (mg/g)	1.981 ± 0.091	(5)	1.874 ± 0.164	(5)	1.942 ± 0.188	(5)	2.060 ± 0.155	(5)
Females								
Terminal body weight (g)	206.9 ± 7.8	(5)	204.0 ± 8.8	(5)	203.3 ± 4.7	(5)	198.1 ± 10.1	(5)
Brain (mg/g)	8.479 ± 0.467	(5)	8.281 ± 0.617	(5)	8.382 ± 0.313	(5)	8.710 ± 0.297	(5)
Thymus (mg/g)	2.231 ± 0.468	(5)	2.064 ± 0.364	(5)	2.094 ± 0.385	(5)	2.480 ± 0.500	(5)
Heart (mg/g)	3.501 ± 0.291	(5)	3.554 ± 0.231	(5)	3.580 ± 0.172	(5)	3.712 ± 0.411	(5)
Liver (mg/g)	34.220 ± 2.350	(5)	34.714 ± 1.210	(5)	34.289 ± 1.447	(5)	39.885 ± 1.003**	(5)
Kidneys (mg/g)	8.785 ± 0.782	(5)	8.784 ± 0.968	(5)	9.169 ± 0.289	(5)	8.653 ± 0.659	(5)
Spleen (mg/g)	2.205 ± 0.227	(5)	2.408 ± 0.396	(5)	2.301 ± 0.318	(5)	2.353 ± 0.254	(5)
Adrenal glands (mg/g)	0.294 ± 0.021	(5)	0.278 ± 0.026	(5)	0.312 ± 0.033	(5)	0.300 ± 0.033	(5)
Ovaries (mg/g)	0.401 ± 0.028	(5)	0.394 ± 0.035	(5)	0.441 ± 0.047	(5)	0.383 ± 0.033	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

*: significant difference from control, p<0.05

**: significant difference from control, p<0.01

Table 11-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Relative organ weights in males and females at the end of the recovery period

Compound Dose (mg/kg)	Diethylbiphenyl			
	0 ^{a)}		240	
Males				
Terminal body weight (g)	382.9 ± 22.7	(5)	373.8 ± 35.7	(5)
Brain (mg/g)	5.106 ± 0.349	(5)	5.079 ± 0.641	(5)
Thymus (mg/g)	1.053 ± 0.304	(5)	1.095 ± 0.184	(5)
Heart (mg/g)	3.232 ± 0.065	(5)	3.261 ± 0.233	(5)
Liver (mg/g)	30.127 ± 2.406	(5)	31.806 ± 2.646	(5)
Kidneys (mg/g)	7.684 ± 0.462	(5)	7.746 ± 0.555	(5)
Spleen (mg/g)	1.698 ± 0.170	(5)	1.818 ± 0.191	(5)
Adrenal glands (mg/g)	0.151 ± 0.007	(5)	0.153 ± 0.020	(5)
Testes (mg/g)	8.376 ± 0.861	(5)	8.498 ± 0.895	(5)
Epididymides (mg/g)	2.549 ± 0.148	(5)	2.480 ± 0.195	(5)
Females				
Terminal body weight (g)	221.4 ± 22.1	(5)	229.0 ± 21.0	(5)
Brain (mg/g)	8.026 ± 0.562	(5)	7.712 ± 0.756	(5)
Thymus (mg/g)	1.762 ± 0.164	(5)	1.930 ± 0.424	(5)
Heart (mg/g)	3.489 ± 0.256	(5)	3.341 ± 0.260	(5)
Liver (mg/g)	29.751 ± 1.887	(5)	28.639 ± 1.274	(5)
Kidneys (mg/g)	8.071 ± 0.565	(5)	7.563 ± 0.433	(5)
Spleen (mg/g)	2.341 ± 0.318	(5)	2.208 ± 0.142	(5)
Adrenal glands (mg/g)	0.302 ± 0.041	(5)	0.271 ± 0.023	(5)
Ovaries (mg/g)	0.358 ± 0.053	(5)	0.366 ± 0.028	(5)

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

Values represent at mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 12-1-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Macroscopical findings in males at the end of the dosing period

Dose (mg/kg)	0 ^{a)}		15		60		240	
Grade	-	+	-	+	-	+	-	+
(All organs)	[5]		[5]		[5]		[5]	

No remarkable change

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

-, negative; +, positive.

[], number of animals examined.

Table 12-1-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Macroscopical findings in females at the end of the dosing period

Dose (mg/kg)	0 ^{a)}		15		60		240	
Grade	-	+	-	+	-	+	-	+
(All organs)	[5]		[5]		[5]		[5]	

No remarkable change

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

-, negative; +, positive.

[], number of animals examined.

Table 12-2-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Macroscopical findings in individual males at the end of the recovery period

Dose (mg/kg)	0 ^{a)}		240	
	-	+	-	+
Grade				
(All organs)	[5]		[5]	

No remarkable change

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

-, negative; +, positive.

[], number of animals examined.

Table 12-2-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Macroscopical findings in individual females at the end of the recovery period

Dose (mg/kg)	0 ^{a)}		240	
Grade	-	+	-	+
(All organs)	[5]		[5]	

No remarkable change

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

-, negative; +, positive.

[], number of animals examined.

Table 13-1-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Histological findings in males at the end of the dosing period

Dose (mg/kg)	0 ^a						15						60						240					
Grade	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Liver)	[5]						[5]						[5]						[5]					
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	2	3	0	0	0	3
Fatty change, periportal	3	1	1	0	0	2	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	1
(Kidney)	[5]						[5]						[5]						[5]					
Hyaline droplet, proximal tubule	1	4	0	0	0	4	0	4	1	0	0	5	3	2	0	0	0	2	2	1	0	2	0	3
Eosinophilic body	5	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	2	4	1	0	0	0	1	4	0	1	0	0	1
Basophilic tubule	1	4	0	0	0	4	0	5	0	0	0	5	0	5	0	0	0	5	1	4	0	0	0	4
Cellular infiltration, lymphocyte	2	3	0	0	0	3	2	3	0	0	0	3	2	2	1	0	0	3	1	4	0	0	0	4
Cellular infiltration, neutrophil, focal	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0	1	5	0	0	0	0	0
(Spleen)	[5]																		[5]					
Hematopoiesis, extramedullary	0	0	3	2	0	5													0	1	2	2	0	5
(Prostate)	[5]																		[5]					
Cellular infiltration, lymphocyte	3	2	0	0	0	2													3	0	1	1	0	2
(Lung & Bronchus)	[5]																		[5]					
Infiltration, foamy cell, alveolus	4	1	0	0	0	1													5	0	0	0	0	0
(Heart)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Thymus)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Stomach)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Brain)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Spinal cord)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Ileum)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Colon)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Adrenal gland)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Thyroid gland)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Trachea)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Testis)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Epididymis)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Urinary bladder)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Submandibular lymphnode)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Mesenteric lymphnode)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Sciatic nerve & Gastrocnemial muscle)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Bone marrow of femur)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Pancreas)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Submandibular & sublingual gland)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Pituitary gland)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								
(Eye)	[5]																		[5]					
No remarkable change																								

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe; Pos., total of positive grade.

[], number of animals examined.

Table 13-1-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Histological findings in females at the end of the dosing period

Dose (mg/kg)		0 ^{b)}						15						60						240								
Grade		-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.			
(Liver)	[5]							[5]						[5]						[5]								
Fatty change, periportal		1	4	0	0	0	4		2	3	0	0	0	3		2	3	0	0	0	3		3	2	0	0	0	2
Microgranuloma		2	3	0	0	0	3		4	1	0	0	0	1		2	3	0	0	0	3		2	3	0	0	0	3
(Kidney)	[5]							[5]						[5]						[5]								
Basophilic tubule		3	2	0	0	0	2		2	3	0	0	0	3		1	4	0	0	0	4		1	4	0	0	0	4
Cellular infiltration, lymphocyte		4	1	0	0	0	1		3	2	0	0	0	2		2	3	0	0	0	3		3	2	0	0	0	2
Mineralization, cortico-medullary junction		4	1	0	0	0	1		3	2	0	0	0	2		3	2	0	0	0	2		5	0	0	0	0	0
(Spleen)	[5]																		[5]									
Hematopoiesis, extramedullary		0	5	0	0	0	5													1	4	0	0	0	0	4		
(Brain)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Spinal cord)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Stomach)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Pleum)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Colon)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Adrenal gland)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Heart)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Thymus)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Thyroid gland)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Trachea)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Lung & Bronchus)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Ovary)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Uterus)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Urinary bladder)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Submandibular lymphnode)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Mesenteric lymphnode)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Sciatic nerve & Gastrocnemial muscle)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Bone marrow of femur)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Pancreas)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Submandibular & sublingual gland)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Pituitary gland)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									
(Eye)	[5]																		[5]									
No remarkable change																			[5]									

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe; Pos., total of positive grade.

[], number of animals examined.

Table 13-2-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Histological findings in males at the end of the recovery period

Dose (mg/kg)	0 ^a							240						
	Grade							Grade						
	-	±	+	++	+++	Pos.		-	±	+	++	+++	Pos.	
(Liver)	[5]							[5]						
Fatty change, periportal	1	4	0	0	0	4		1	4	0	0	0	4	
(Kidney)	[5]							[5]						
Hyaline droplet, proximal tubule	2	3	0	0	0	3		2	3	0	0	0	3	
Basophilic tubule	1	4	0	0	0	4		3	2	0	0	0	2	
Cellular infiltration, lymphocyte	1	4	0	0	0	4		3	2	0	0	0	2	

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe; Pos., total of positive grade.

[], number of animals examined.

Table 13-2-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of diethylbiphenyl in rats

Histological findings in females at the end of the recovery period

Dose (mg/kg)	0 ^a							240						
	Grade							Grade						
	-	±	+	++	+++	Pos.		-	±	+	++	+++	Pos.	
(Liver)	[5]							[5]						
Fatty change, periportal	3	2	0	0	0	2		4	1	0	0	0	1	
(Kidney)	[5]							[5]						
Basophilic tubule	3	2	0	0	0	2		3	2	0	0	0	2	
Cellular infiltration, lymphocyte	2	3	0	0	0	3		3	2	0	0	0	2	
Mineralization, cortico-medullary junction	3	2	0	0	0	2		3	2	0	0	0	2	

a), vehicle control (corn oil, 5 mL/kg)

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe; Pos., total of positive grade.

[], number of animals examined.