

最終報告書

表 題：モノイソプロピルナフタレンのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号：SR05352

株式会社 化合物安全性研究所

目次

	頁
表紙-----	1
目次-----	5
要約-----	13
緒言-----	14
材料および方法-----	14
成績-----	27
考察-----	32
参考資料-----	34

Figures

1 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	36
2 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	37
3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	38
4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	39

Tables

1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	40
2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	41
3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	42

4	Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	44
5	Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	46
6	Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	48
7	Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	50
8	Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	52
9	Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	54
10	Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	55
11	Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	56
12	Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	57
13	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	58
14	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	59
15	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	60
16	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	61
17	Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	62
18	Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	63
19	Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	64
20	Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	65
21	Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) -----	66

22	Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	68
23	Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	70
24	Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	71
25	Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	72
26	Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	74
27	Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	76
28	Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	77
29	Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	78
30	Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	79
31	Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	80
32	Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	82
33	Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	84
34	Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	85
35	Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	86
36	Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352) -----	87

要 約

モノイソプロピルナフタレンの0(対照、トウモロコシ油)、10、50、250 および 1000 mg/kg を 1 群雄雌各 5 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について 1 群雄雌各 5 匹を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態では、250 mg/kg 投与群で投与期間中に雄雌に軟便、雄に流涎および外尿道口周囲の被毛汚れが散見され、1000 mg/kg 投与群では、雄雌に流涎および軟便、雄で下痢、雌で外尿道口周囲の被毛汚れが散見された。
2. 機能検査では、投与 4 週に 50 mg/kg 以上の投与群で雌に自発運動量の有意な低値が継続的に認められた。
3. 体重推移では、1000 mg/kg 投与群の雄で投与 21 および 28 日に有意な低値がみられ、投与期間中の体重増加量および増加率にも有意な低値が認められた。
4. 摂餌量では、1000 mg/kg 投与群の雄で投与 7 日に有意な低値がみられ、投与 21 および 28 日には有意な高値が認められた。
5. 尿検査では、投与 4 週に 1000 mg/kg 投与群の雄に尿 pH の有意な低下が認められた。
6. 血液学的検査では、50 mg/kg 投与群の雄にプロトロンビン時間の有意な延長、250 mg/kg 以上の投与群の雄に活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められた。
7. 血液化学的検査では、1000 mg/kg 投与群の雄雌に総ビリルビンおよび総コレステロールの有意な高値がみられ、雄には ALT および α_2 グロブリン分画比の有意な高値、雌にはトリグリセリド、総蛋白およびカルシウムの有意な高値ならびにクロールの有意な低値が認められた。
8. 剖検所見では、1000 mg/kg 投与群の雄に盲腸の内容物軟化が認められた。
9. 器官重量では、1000 mg/kg 投与群の雌で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値、また、雄に前立腺の絶対および相対重量の有意な低値が認められた。
10. 病理組織学的検査では、50 mg/kg 以上の投与群の雌で小葉周辺性脂肪化の例数低下あるいは消失、1000 mg/kg 投与群の雌で軽度な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。
11. 詳細な一般状態観察では、各投与群の雄雌ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下におけるモノイソプロピルナフタレンの無影響量(NOEL)は雄で 10 mg/kg/day、雌で 50 mg/kg/day と考えられた。

緒 言

モノイソプロピルナフタレンの0(対照、トウモロコシ油)、10、50、250 および 1000 mg/kg を 1 群雄雌各 5 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について 1 群雄雌各 5 匹を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、モノイソプロピルナフタレン[純度：96.3%(Appendix 1-1)、]を 500 mL 受入れて、使用した。受入後は、容器を密栓して冷蔵庫内(実測範囲 2~7℃、受入から最終投与日まで)に保管した。

被験物質サンプルとして、約 1 g を採取し、試験施設の資料保存室に保存した。試験操作終了後、残余の被験物質は提供者に返却し、純度の分析成績を入手して、試験期間中の保存安定性を確認した(Appendix 1-2)。

被験物質の特性情報を以下に示す。

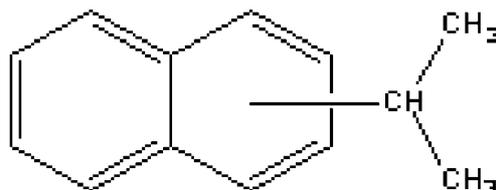
名称 : モノイソプロピルナフタレン ; Isopropyl naphthalene

別名 : ポリ(1~4)プロピルナフタレン¹⁾
(1-methylethyl)Naphthalene¹⁾

CAS No. : 29253-36-9

化審法官報公示整理番号 : (4)-961

示性式(構造式) :



分子式 : C₁₃H₁₄¹⁾

分子量 : 170.25²⁾

物理化学的性質 : 外観 ; 微黄色透明(Appendix 1-1)
 色数(APHA) ; 20(Appendix 1-1)
 比重 ; 0.987(15/4、Appendix 1-1)
 酸価 ; 0.000(KOH mg/g、Appendix 1-1)

不純物の名称およびその濃度 : 水分 ; 73(ppm、Appendix 1-1)
 その他不明成分(各成分1%未満、Appendix 1-1)

取扱上の注意 : ゴム手袋およびマスクを着用し、クリーンベンチ内で取り扱った。
 粉塵等を吸入しないよう注意し、皮膚との接触も避けた。
 着衣等に付着しないように注意した。

2. 媒体

被験物質の調製媒体は、トウモロコシ油(ロット番号 V5R8265、ナカライテスク株式会社)を使用し、また、対照群の投与液としても使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体にスターラーを用いて混和し、均一であることを確認後、投与液とした。

被験物質はクリーンベンチ内で取扱い、調製の際にはマスク、手袋等を着用し、吸入、眼、皮膚および衣類等との接触を避けた。調製液は、スターラーにて均一に混和してバイアル瓶に分注後、室温保存(実測範囲 21~24℃)し、調製後 14 日以内に投与に用いた。残余の投与液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

調製日	調製濃度 (mg/mL)	被験物質秤量値 (g)	投与液調製量 (mL)
2007年1月9日 濃度確認実施	1	0.3001	300
	5	1.5010	300
	25	7.5007	300
	100	46.0007	460
2007年1月19日	1	0.5801	580
	5	2.9003	580
	25	14.5004	580
	100	100.0009	1000
2007年1月29日 濃度確認実施	1	0.3004	300
	5	1.5000	300
	25	7.5003	300
	100	50.0016	500

(2) 投与液の化学分析

投与開始前に、被験物質の均一性および安定性を確認した。

被験物質調製液について、1、3 および 100 mg/mL の均一性ならびに 1 mg/mL の室温保存 6 日間および 15 日間 (調製日を 0 日として起算) および 100 mg/mL の室温保存 9 日間および 15 日間の安定性を確認した。その結果、1、3 および 100 mg/mL の調製液中で、上層・中層・下層における変動係数は 1.0、1.1 および 0.8% であり、また、残存率は 1 mg/mL の室温保存 6 日間で 102.0%、100 mg/mL の室温保存 9 日間で 98.1%、室温保存 15 日間ではそれぞれ 102.0 および 99.0% であった。この成績から、被験物質は調製液中で均一であり、かつ室温保存で 15 日間は安定であると判断した (Appendix 2-1~2-3)。

初回および最終回調製時のすべての投与液について、被験物質の濃度を分析した結果、1、5、25 および 100 mg/mL 調製液の含有率は、所定の濃度に対して初回調製時で 99.2、100.6、100.4 および 102.0%、最終回調製時で 104.0、104.8、105.6 および 105.0% であった。これらの投与液はいずれも規定範囲とした 90~110% の範囲内にあり、かつ変動係数も 0.6~1.7% で規定の 5% 以下であったことから、調製液の濃度は適正と判断した (Appendix 2-4 および 2-5)。

(3) 濃度分析方法

標準物質として、被験物質を用いた。

標準溶液 (約 25 μ g/mL) : モノイソプロピルナフタレンの 20.5 μ L を 20 mL 容のメスフラスコに採取し、モノイソプロピルナフタレンの重量を正確に量りとった。テトラヒドロフランで定容して約 1000 μ g/mL 溶液を調製した (標準原液)。標準原液の 1 mL を正確に 20 mL 容のメスフラスコに採取し、テトラヒドロフランで定容して約 50 μ g/mL 溶液とした (標準溶液 1)。標準溶液 1 の 2 mL を正確に 10 mL 容のメスフラスコに採取し、テトラヒドロフランで定容して約 10 μ g/mL 溶液とした (標準溶液 2)。調製および HPLC への注入は各 1 回とした。調製後は当口中に使用した。

試料溶液の調製 : 被験物質調製液の採取点数は、濃度確認試験および安定性試験については被験物質調製液の中層付近から 3 点とし、均一性試験については被験物質調製液の上、中、下層付近から各 3 点の計 9 点とした。なお、均一性試験の中層の濃度を安定性試験の調製時の分析結果とした。

各被験物質調製液を採取し、被験物質の最終濃度が 10~50 μ g/mL、対照溶媒の割合が 5% 以下となるようにテトラヒドロフランを加えたものを試料溶液とした。試料溶液の調製は 1 点につき 1 回、HPLC への注入は各 1 回とした。

HPLC システムおよび測定条件は以下の通りである。

HPLC システム

UV Detector	L-4000	株式会社 日立製作所
Intelligent Pump	L-6200	株式会社 日立製作所
Column Oven	655A-52	株式会社 日立製作所
Autosampler	AS-2000	株式会社 日立製作所
Degasser	ERC-3315 α	株式会社 イーアールシー
データ処理装置	Empower 2	日本ウォーターズ 株式会社

測定条件

カラム	: TSK-GEL ODS-80TS、4.6 mm I. D. ×250 mm、東ソー株式会社
移動相	: アセトニトリル/蒸留水 (740 : 260)
オートサンブラ洗浄液	: アセトニトリル/蒸留水 (740 : 260)
洗浄用注入液	: テトラヒドロフラン
測定波長	: 228 nm
カラム温度	: 40°C
流量	: 1 mL/min
注入量	: 10 μL
オートサンブラ温度	: 10°C
分析時間	: 24 分

Microsoft Excel 2003 を用いて標準溶液のピーク面積と濃度から Slope および Intercept を求め、各試料溶液の濃度(以下、測定濃度)を算出し、以下の式より調製液中の被験物質濃度、変動係数、含有率および残存率を算出した。

$$\text{ピーク面積} = \text{モノイソプロピルナフタレン I のピーク面積} \\ + \text{モノイソプロピルナフタレン II のピーク面積}$$

$$\text{測定濃度} (\mu\text{g/mL}) = \frac{\text{試料溶液ピーク面積} - \text{Intercept}}{\text{Slope}}$$

$$\text{被験物質濃度} (\text{mg/mL}) = \frac{\text{測定濃度} \times \text{希釈係数}}{1000}$$

$$\text{変動係数} (\%) = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \times 100$$

$$\text{含有率} (\%) = \frac{\text{被験物質濃度平均値}}{\text{調製液の表示濃度}} \times 100$$

$$\text{残存率} (\%) = \frac{\text{保存後の被験物質濃度平均値}}{\text{調製時の被験物質濃度平均値}} \times 100$$

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター生産の SPF Cr1:CD(SD) ラットを用いた。ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雄雌各 42 匹(発注数 雄雌各 40 匹)を 2006 年 12 月 22 日に 3 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 47~55 g、雌で 45~52 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について雄は馴化 18 日(受入日を馴化 1 日として起算)まで、雌は馴化 19 日まで、一般状態観察を 1 日 1 回、さらに受入日と検疫および馴化期間終了日(群分け日)を含め約 1 週に 1 回の頻度で体重測定を実施した。検疫および馴化期間中に異常は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、異常の認められない健康な動物を雄雌各 35 匹選抜して、5 週齢で試験に供した。検疫および馴化期間最終日(投与開始前々日)の体重に基づいて、層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で 171~205 g、雌で 138~164 g であり、平均体重(雄 190.0 g、雌 152.6 g)の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外して安楽死とした。なお、選抜された動物について投与開始前日に一般状態に異常がないことを確認した。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を人墨し、個体識別を行った。

飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後はさらに試験群を明記した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $22 \pm 3^\circ\text{C}$ (実測範囲 $20 \sim 23^\circ\text{C}$)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 $39 \sim 52\%$)、換気回数 $10 \sim 15$ 回/時間、照明時間 12 時間 (8:00~20:00、人工照明) の動物飼育室 (305 号室) で飼育した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ (260W×380D×180H, mm) に、検疫および馴化期間中は雄雌別に 3 匹ずつ、群分け後は 1 匹ずつ収容した。ケージおよび給餌器は群分け時および投与 7 日、その後は 2 週に 1 回交換した。受皿は週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1 日 1 回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製、 γ 線照射固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット (061005、061208) の飼料について分析した。汚染物質の分析は財団法人 日本食品分析センターにおいて、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 3-1-1~3-2-2)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。ただし、尿検査時には給水瓶を使用した。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2006 年 10 月 2 日、2007 年 1 月 9 日および 2007 年 4 月 2 日に当該飼育室と同系統配管の最末端 (301 号室) から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社が行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 4-1~4-3)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号を以下に示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
<毒性試験群>				
対照群	0	0	5 (101~105)	5 (151~155)
低用量群	10	1	5 (201~205)	5 (251~255)
中用量群	50	5	5 (301~305)	5 (351~355)
高用量群	250	25	5 (401~405)	5 (451~455)
最高用量群	1000	100	5 (501~505)	5 (551~555)
<回復性試験群>				
対照群	0	0	5 (106~110)	5 (156~160)
最高用量群	1000	100	5 (506~510)	5 (556~560)

対照群には、他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

1群につき雄雌各3匹のSD系ラットに、トウモロコシ油を媒体として30、100、300および1000 mg/kgを14日間反復経口投与した予備試験³⁾の結果、被験物質投与の影響として、300 mg/kg以上の投与群の雄雌に肝臓および腎臓の絶対および相対重量の高値傾向、雄に褐色調の尿排泄、雌に総コレステロールの高値が認められた。1000 mg/kg投与群の雄雌には、一過性の摂餌量の低下、褐色調の尿の排泄、総ビリルビンおよび総コレステロールの高値、肝臓および腎臓の絶対および相対重量の高値傾向あるいは高値、雌にトリグリセリドの高値が認められた。これらのことから、28日間反復経口投与毒性試験では、投与期間の延長による毒性発現用量の低下を考慮して、1000 mg/kg/dayを最高用量に設定し、高用量以下は公比5で10、50および250 mg/kg/dayを設定した。なお、対照群および1000 mg/kg/dayの2用量については28日間投与後14日間休薬による回復性を検討する回復性試験群を設定した。

2) 投与

被験物質がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD試験法ガイドライン(407)に従って、1日1回28日間、9:00~12:00、尿検査時は11:30~12:00の間にディスポーザブル胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて強制的に胃内に経口投与した。

投与容量は10 mL/kgとし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

(8) 観察、測定および検査項目

1) 一般状態観察

全例について個々の動物の生死、外観、行動等について、投与開始日を投与1日、投与28日の翌日を回復1日として起算し、投与1日から剖検日(投与28日あるいは回復14日の翌日)まで午前(投与前)および午後の1日2回、剖検日は午前中に1回観察した。

2) 詳細な一般状態観察

全例について、投与開始前ならびに投与7、14、21および28日、回復7および14日に、詳細な一般状態観察を行った。観察項目は、ケージ外から姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自傷について、ケージから取り出す時に取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温について、オープンフィールド内で痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動/毛繕い・匂嗅ぎ、異常行動/後方突進・発声、呼吸について、それぞれあらかじめ定めたスコアリング法を用いてスコアを記録した。

3) 機能検査

全例について、投与4週および回復2週に、機能検査および以下の測定を行った。検査台上で視覚(接近反応)、触覚(接触反応)、聴覚(音に対する反応)、痛覚(尾根部を挟む)、固有受容反応(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射についてあらかじめ定めたスコアリング法を用いて観察し、そのスコアを記録した。また、握力および自発運動量を測定した。握力はCPUゲージ(アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて前肢および後肢の握力を各3回測定し、1g単位で記録した。自発運動量は自発運動量測定装置(スーパーメックスおよびCompACT AMS、室町機械株式会社)を用いて測定し、データの収集間隔を10分として1時間測定した。

4) 体重測定

全例について、投与1、7、14、21および28日の投与前、回復7および14日ならびに剖検日に電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1g単位で記録した。

以下の式により体重増加量および体重増加率を算出した。

投与期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{投与 28 日体重(g)} - \text{投与 1 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 1 日体重(g)}} \times 100$$

回復期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{回復 14 日体重(g)} - \text{投与 28 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 28 日体重(g)}} \times 100$$

5) 摂餌量測定

全例について、投与 1、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日に、電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。投与開始前日に適当量を測定後ケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。ただし、剖検前日は残量のみを測定した。以下の式により摂餌量(g/rat/day)を算出した。

$$\text{摂餌量(g/rat/day)} = \frac{\text{給与量(g/rat)} - \text{残量(g/rat)}}{\text{測定日間の日数(day)}}$$

6) 尿検査

全例について投与 4 週および回復 2 週に、非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646、B-1 型、夏目製作所)を用いて採尿し、投与直後から約 3 時間の蓄尿で①～⑧を、また約 21 時間の蓄尿で⑨および⑩を実施し、採取した尿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①pH	試験紙法(マルティスティックス、バィエル メディカル)
②蛋白(Protein)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル メディカル)
③糖 (Glucose)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル メディカル)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル メディカル)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル メディカル)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル メディカル)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティスティックス、バィエル メディカル)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨尿量(Urine Volume)	容量測定
⑩比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計ユリコン-S、アタゴ)

7) 血液学的検査

全例について剖検時に 16～22 時間の絶食下でラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。①～⑩については EDTA・2K (ベノジェクト II 真空採血管、テルモ株式会社) で処理した血液約 1 mL を用い、⑪、⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理した血液約 1～2 mL を 3500 回転/分で 10 分間遠心分離して得られた血漿を用いた。得られた血液および血漿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数(RBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
②ヘマトクリット値(Ht)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦網赤血球数(Reticulocyte)	Brecher 法(鏡検)
⑧血小板数(Platelet)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨白血球数(WBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑩白血球百分比 (Differential count of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色(鏡検)
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (血液凝固自動測定装置 KC4 ^{テラ} 、トリニティ・バイオテック)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (血液凝固自動測定装置 KC4 ^{テラ} 、トリニティ・バイオテック)

8) 血液化学的検査

全例について剖検時に 16～22 時間絶食させたラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。検査項目のうち①および⑤については血液 1 mL あたりヘパリンナトリウム（ヘパリンナトリウム注 N「味の素」、1000 単位/mL、味の素株式会社）約 20 単位で処理後、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管（セパクリーン、栄研器材株式会社）に血液を採取し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃ 以下で凍結保存し、最終報告書提出後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

①AST	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
②ALT	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
③アルカリホスファターゼ (ALP)	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
④γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑤グルコース (Glucose)	ヘキソキナーゼ法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑥総コレステロール (T-Cho)	酵素法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑦トリグリセリド (TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑧総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑨尿素窒素 (UN)	ウレアーゼ・GLDH 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑩クレアチニン (Crea)	Jaffé 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑪ナトリウム (Na)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑫カリウム (K)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑬クロール (Cl)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑭カルシウム (Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑮無機リン (IP)	Fiske-Subba Row 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑯総蛋白 (TP)	ビウレット法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジー [®])
⑰蛋白分画 (Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (自動電気泳動装置 AES320、三島オリンパス)
⑱A/G 比 (A/G ratio)	蛋白分画より算出
⑲アルブミン (Albumin)	総蛋白と蛋白分画より算出

9) 剖検

全例について、投与 28 日の翌日および回復 14 日の翌日に剖検した。体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液に固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70% エタノールに保存した。肺については固定液を注入後浸漬固定とした。左右のある器官については、原則として左右とも固定・保存した。

器官・組織名：脳(大脳、小脳および延髄)、下垂体、脊髄、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、心臓、舌、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮、膺、眼球、ハーダー腺、大腿骨(骨髓含む、右)および坐骨神経。

10) 器官重量測定

全例について、剖検時に電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社 エー・アンド・デイ)を用いて以下の器官について重量を測定した。なお、左右のある器官については、左右合わせて測定した。

器官名：脳、下垂体、甲状腺、副腎、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、胸腺、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮

以下の式により相対重量を算出した。

$$\text{相対重量(\%)} = \frac{\text{絶対重量(g)}}{\text{剖検日体重(g)}} \times 100$$

11) 病理組織学的検査

剖検時に固定・保存した全例の全器官・組織についてパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、対照群および高用量群の全例について鏡検した。

鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化のみられた肝臓については、その他の投与群の動物についても全例鏡検した。

また、雄 1 例(No. 203)および雌 7 例(No. 151、153、154、252、253、255、354)の肝臓について Oil red O 染色標本も作製し、中性脂肪の有無を確認した。

5. 統計学的方法

投与期間中は回復群の動物を合わせて集計した。

握力、自発運動量、体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿量、血液学的検査、血液化学的検査、器官の絶対重量および相対重量の成績について平均値および標準偏差を算出し、Bartlett の検定法により等分散性を解析した。等分散 ($p > 0.05$) の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散 ($p \leq 0.05$) の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Dunnett の検定法を用いて対照群との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

詳細な一般状態観察および機能検査の観察項目、尿検査の定性的項目および尿比重の成績について Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

対照群との比較検定については、有意水準を 5% とした。なお、統計学的方法に関する表示方法を INDIVIDUAL DATA の冒頭に示す。

成 績

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-5 に示す。

[投与期間]

対照群、10 および 50 mg/kg 投与群では、雄雌ともに異常は認められなかった。

250 mg/kg 投与群では、雄 1 例 (No. 402) で流涎、雄 1 例 (No. 402) で軟便および外尿道口周囲の被毛汚れ、雌 1 例 (No. 454) で軟便が散見された。

1000 mg/kg 投与群では、雄雌に流涎 (No. 505、507、508、552、557、558、559) および軟便 (No. 501、504、505、558)、雄に下痢 (No. 504)、雌に外尿道口周囲の被毛汚れ (No. 554、555、557、559) が散見された。

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雄 1 例 (No. 508) で回復 1 日に軟便がみられた以外には、対照群および 1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに異常は認められなかった。

2. 詳細な一般状態観察

詳細な一般状態観察の成績を Table 3～8、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～4-14-2 に示す。

[投与期間]

各投与群の雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常も認められなかった。

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常も認められなかった。

3. 機能検査

機能検査の成績を Table 9～12、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～6-4-2 に示す。

[投与 4 週]

10 mg/kg 投与群では、雄雌ともに各種の機能検査、前肢と後肢の握力および自発運動量に対照群と比較して有意な差は認められなかった。

50 mg/kg 投与群では、雌に自発運動量の測定開始後 20-40 分の 2 時点および総運動量に有意な低値が認められた。雄には有意な差は認められなかった。

250 mg/kg 投与群では、雌に自発運動量の測定開始後 0-30 分の 3 時点および総運動量に有意な低値が認められた。雄には有意な差は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雌に自発運動量の測定開始後 0-40 分の 4 時点および総運動量に有

意な低値が認められた。雄には有意な差は認められなかった。

[回復 2 週]

1000 mg/kg 投与群の雄の後肢の握力に対照群と比較して有意な低値が認められた。雌には有意な差は認められなかった。

4. 体重推移

体重推移を Figure 1 および 2、Table 13 および 14、INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-2-5 に示す。

[投与期間]

10、50 および 250 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄で投与 21 および 28 日に有意な低値が認められ、投与期間中の体重増加量および増加率にも有意な低値が認められた。雌には有意な差は認められなかった。

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雄で回復期間中の体重増加量および増加率に対照群と比較して有意な高値が認められた。雌には有意な差は認められなかった。

5. 摂餌量

摂餌量を Figure 3 および 4、Table 15 および 16、INDIVIDUAL DATA 8-1-1~8-2-5 に示す。

[投与期間]

10、50 および 250 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄で投与 7 日に有意な低値がみられたが、投与 21 および 28 日には有意な高値が認められた。雌には有意な差は認められなかった。

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

6. 尿検査

尿検査の成績を Table 17~20、INDIVIDUAL DATA 9-1-1~9-4-2 に示す。

[投与 4 週]

10、50 および 250 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄で尿 pH に有意な低下が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

[回復 2 週]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

7. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 21~24、INDIVIDUAL DATA 10-1-1~10-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

10 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

50 mg/kg 投与群では、雄のプロトロンビン時間に有意な延長が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

250 および 1000 mg/kg 投与群では、雄の活性化部分トロンボプラスチン時間に有意な延長が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

8. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 25~28、INDIVIDUAL DATA 11-1-1~11-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

10 mg/kg 投与群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

50 mg/kg 投与群では、雌の AST およびアルカリホスファターゼに有意な低値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

250 mg/kg 投与群では、雄の総ビリルビンに有意な高値が認められた。雌では蛋白分画の α_1 グロブリン分画比の有意な高値が認められた。

1000 mg/kg 投与群では、雄雌に総ビリルビンおよび総コレステロールの有意な高値がみられ、加えて、雄に ALT および蛋白分画の α_2 グロブリン分画比の有意な高値、雌に総蛋白、トリグリセリドおよびカルシウムの有意な高値ならびに AST、アルカリホスファターゼおよびクロールの低値が認められた。

[回復期間終了時]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

9. 剖検

剖検所見を Table 29 および 30、INDIVIDUAL DATA 12-1-1~12-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

対照群、10、50 および 250 mg/kg 投与群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄 4 例(No. 501、503、504、505)に盲腸の内容物軟化が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

[回復期間終了時]

対照群および 1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに異常所見は認められなかった。

10. 器官重量

器官重量の成績を Table 31～34、INDIVIDUAL DATA 13-1-1～13-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

10 mg/kg 投与群では、雄の脳の相対重量に対照群と比較して有意な低値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

50 mg/kg 投与群では、雄の前立腺の絶対重量に有意な低値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

250 mg/kg 投与群では、雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄の前立腺に絶対および相対重量の有意な低値が認められた。雌には肝臓の絶対および相対重量に有意な高値が認められた。

また、雄では剖検日の体重に有意な低値がみられたことに伴って、心臓の絶対重量に有意な低値が、腎臓、脳および精巣の相対重量に有意な高値がそれぞれ認められた。

[回復期間終了時]

1000 mg/kg 投与群の雄で精嚢の絶対重量に対照群と比較して有意な低値が認められた。雌では肝臓および腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。

11. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 35 および 36、INDIVIDUAL DATA 14-1-1～14-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

肝臓：1000 mg/kg 投与群の雌 4 例 (No. 551、553、554、555) に軽度な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。雄には同様の変化は認められなかった。

また、50 mg/kg 以上の投与群の雌で小葉周辺性脂肪化の例数低下あるいは消失が用量依存的に認められた。

他には各投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

その他の器官・組織：各投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

肝臓：1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

その他の器官・組織：各投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

以下に、対照群を含めた各投与群にみられた所見を示す。

器官・ 組織名	所見名	グ レ ード	所見のみられた動物数 モノイソプロピルナフタレン(mg/kg)						
			毒性試験群					回復性試験群	
			0*	10	50	250	1000	0*	1000
〈雄〉									
肺	泡沫細胞の集簇	+	-	※	※	※	-	-	1/5
	骨化生	+	-	※	※	※	-	-	1/5
肝臓	びまん性脂肪化	+	-	1/5	-	-	-	-	-
	小肉芽腫	+	3/5	2/5	1/5	3/5	1/5	3/5	1/5
腎臓	近位尿細管上皮の硝子滴	+	-	※	※	※	-	1/5	-
	近位尿細管上皮の好酸性小体	+	-	※	※	※	-	1/5	-
	尿細管上皮の再生	+	3/5	※	※	※	3/5	1/5	3/5
	硝子円柱	+	-	※	※	※	1/5	-	-
前立腺	嚢胞	+	1/5	※	※	※	1/5	-	-
	炎症性細胞浸潤	+	-	※	※	※	-	-	2/5
〈雌〉									
肺	動脈の鉍質沈着	+	3/5	※	※	※	1/5	2/5	-
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	+	-	-	-	-	4/5	-	-
	小葉周辺性脂肪化	+	3/5	3/5	1/5	-	-	-	-
腎臓	小肉芽腫	+	4/5	2/5	3/5	4/5	4/5	4/5	4/5
	尿細管上皮の再生	+	1/5	※	※	※	-	-	-
	腎盂粘膜の鉍質沈着	+	1/5	※	※	※	-	-	-
0* : 対照群.			※ : 実施せず.			- : 該当なし.		+ : 軽度.	

考 察

モノイソプロピルナフタレンの0(対照、トウモロコシ油)、10、50、250 および 1000 mg/kg を 1 群雄雌各 5 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について 1 群雄雌各 5 匹を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

一般状態では、投与期間中に 250 mg/kg 投与群で雄雌に軟便、雄に流涎および外尿道口周囲の被毛汚れが散見され、1000 mg/kg 投与群では、雄雌に流涎および軟便、雄で下痢、雌で外尿道口周囲の被毛汚れが散見された。これらの変化は、投与終了とともに速やかに消失し、被験物質投与との関連性が考えられた。

詳細な一般状態観察では、各投与群の雄雌ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

機能検査では、投与 4 週に 50 mg/kg 以上の投与群で雌に自発運動量の有意な低値が継続的に認められ、被験物質投与に関連した変化と考えられたが、病理組織学的検査で坐骨神経の萎縮等の変化は認められなかった。

また、投与 4 週に自発運動量の有意な変化が認められていない 1000 mg/kg の雄で回復 2 週に後肢の握力の有意な低値が認められた。しかし、この握力の低値については、背景データの範囲内の値であり、被験物質投与との関連性はないと考えられた。

体重推移では 1000 mg/kg 投与群の雄で投与 21 および 28 日に有意な低値がみられ、投与期間中の体重増加量および増加率にも有意な低値が認められた。一方、摂餌量では 1000 mg/kg 投与群の雄で投与 7 日に有意な低値がみられ、投与 21 および 28 日には逆に有意な高値が認められた。対照群と比較して飼料を有意に多く摂取しているにも関わらず、体重に有意な低値が認められていることから、この体重増加抑制は被験物質投与に関連した変化と考えられた。しかし、回復期間には、体重増加量および増加率に有意な高値が認められ、この体重増加抑制は投与終了とともに速やかに回復する変化と考えられた。

尿検査では、投与 4 週に 1000 mg/kg 投与群の雄に尿 pH の有意な低下が認められたが、尿量に有意な差が認められないこと、また、病理組織学的検査で腎臓に被験物質投与に関連した変化が認められないことから、この尿 pH の低下は被験物質投与による毒性影響ではなく、被験物質の排泄経路である可能性が示唆された。

血液学的検査では、投与期間終了時に 50 mg/kg 投与群の雄にプロトロンビン時間の有意な延長、250 mg/kg 以上の投与群の雄に活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められた。これらの変化は用量依存的であり被験物質投与に関連した変化と考えられた。しかし、回復期間終了時には雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

血液化学的検査では、投与期間終了時に 250 mg/kg 投与群の雄に総ビリルビンの有意な高値、1000 mg/kg 投与群の雄雌に総ビリルビンおよび総コレステロールの有意な高値がみられ、さらに、雄には ALT および α_2 グロブリン分画比の有意な高値、雌にはトリグリセリド、総蛋白およびカルシウムの有意な高値ならびにクロールの有意な低値が認められ、被験物質投与に関連した肝臓への影響が示唆された。しかし、これらの変化は回復期間終了時には認められなかった。

一方、50 および 1000 mg/kg 投与群の雌で AST およびアルカリホスファターゼの有意な低値が認められたが、これらの項目の低値には臨床的意義が低いことから毒性学的意義はないと考えられた。また、250 mg/kg 投与群の雌に α_1 グロブリン分画比の有意な高値が認められたが、用量依存性が認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

剖検所見では、投与期間終了時に 1000 mg/kg 投与群の雄に盲腸の内容物軟化がみられ、この変化は一般状態でみられている軟便との関連性が考えられた。

器官重量では、投与期間終了時に 1000 mg/kg 投与群の雌で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値、また、雄に前立腺の絶対および相対重量の有意な低値がみられ、被験物質投与との関連性が示唆された。また、回復期間終了時には、雌の肝臓に相対重量にのみ有意な高値が認められ、軽減していることから、回復性を示すものと推察された。

一方、投与期間終了時に 1000 mg/kg 投与群の雄で心臓の絶対重量の有意な低値、腎臓、脳、精巣の相対重量の有意な高値がみられているが、この変化は剖検口の体重に有意な低値がみられていることに伴う統計上の有意差と考えられ、また、回復期間終了時にみられた雄の精囊の絶対重量の有意な低値および雌の腎臓の相対重量の有意な高値についても、毒性学的意義はないと考えられた。

病理組織学的検査では、投与期間終了時に肝臓に 1000 mg/kg 投与群の雌で軽度な小葉中心性肝細胞肥大が認められ、また、50 mg/kg 以上の投与群で雌の小葉周辺性脂肪化に例数低下あるいは消失が認められた。この変化は、肝細胞肥大により肝臓の代謝亢進が惹起され、このことから 250 mg/kg 以上の投与群で小葉周辺性脂肪化が消失している可能性が考えられた。また、器官重量における肝臓の絶対および相対重量の高値、血液化学的検査における総ビリルビンおよび総コレステロール等の有意な高値等と併せ、被験物質投与に関連した肝臓への影響と考えられた。しかし、回復期間終了時には肝臓の相対重量の有意差のみがみられ、これらの肝臓に関する変化には回復性があるものと推察された。

他には、各投与群の雄雌ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、50 mg/kg 以上の投与群で雄にプロトロンビン時間の有意な延長、雌に肝臓の小葉周辺性脂肪化の例数低下あるいは消失が認められた。

250 mg/kg 以上の投与群では雄雌に軟便が散見され、雄に活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められた。

1000 mg/kg 投与群では雄雌に流涎が散見され、総ビリルビンおよび総コレステロールの有意な高値、雄で投与 21 および 28 日に体重の有意な低値および摂餌量の有意な高値、尿 pH の有意な低下、ALT および α_2 グロブリン分画比の有意な高値、盲腸の内容物軟化、前立腺の絶対および相対重量の有意な低値、雌にトリグリセリド、総蛋白およびカルシウムの有意な高値ならびにクロールの有意な低値、肝臓の絶対および相対重量に有意な高値、肝臓の軽度な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。なお、これらの変化にはいずれも回復性が認められた。

したがって、本試験条件下におけるモノイソプロピルナフタレンの無影響量(NOEL)は雄で 10 mg/kg/day、雌で 50 mg/kg/day と考えられた。

参考資料

- 1) モノイソプロピルナフタレン. 既存化学物質安全性点検データ. 独立行政法人 製品評価技術基盤機構.
- 2) Chemfinder
- 3) モノイソプロピルナフタレンのラットにおける 14 日間反復経口投与毒性予備試験(S R 0 5 3 5 2 P) 最終報告書. 株式会社 化合物安全性研究所. (2006)

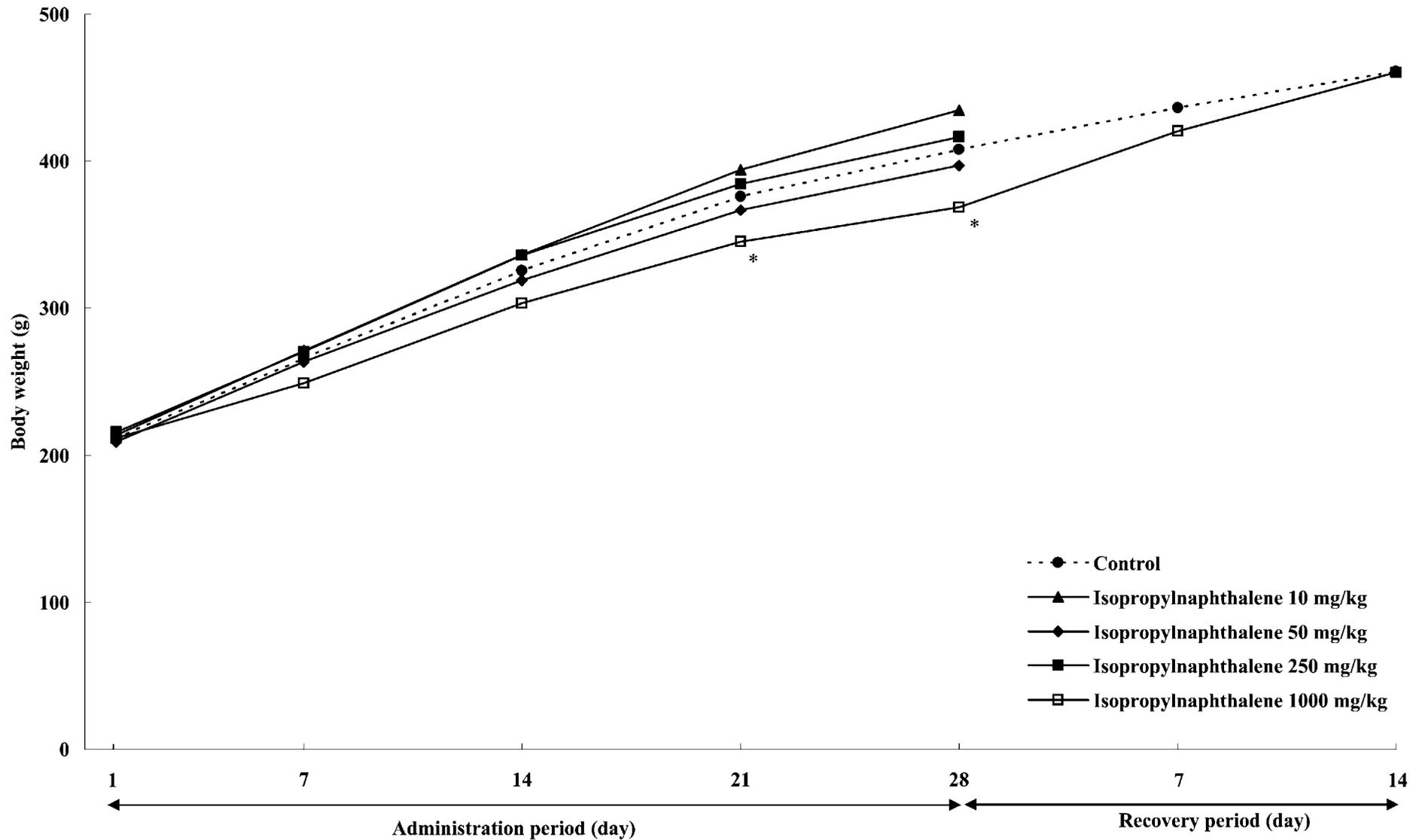


Figure 1 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure)

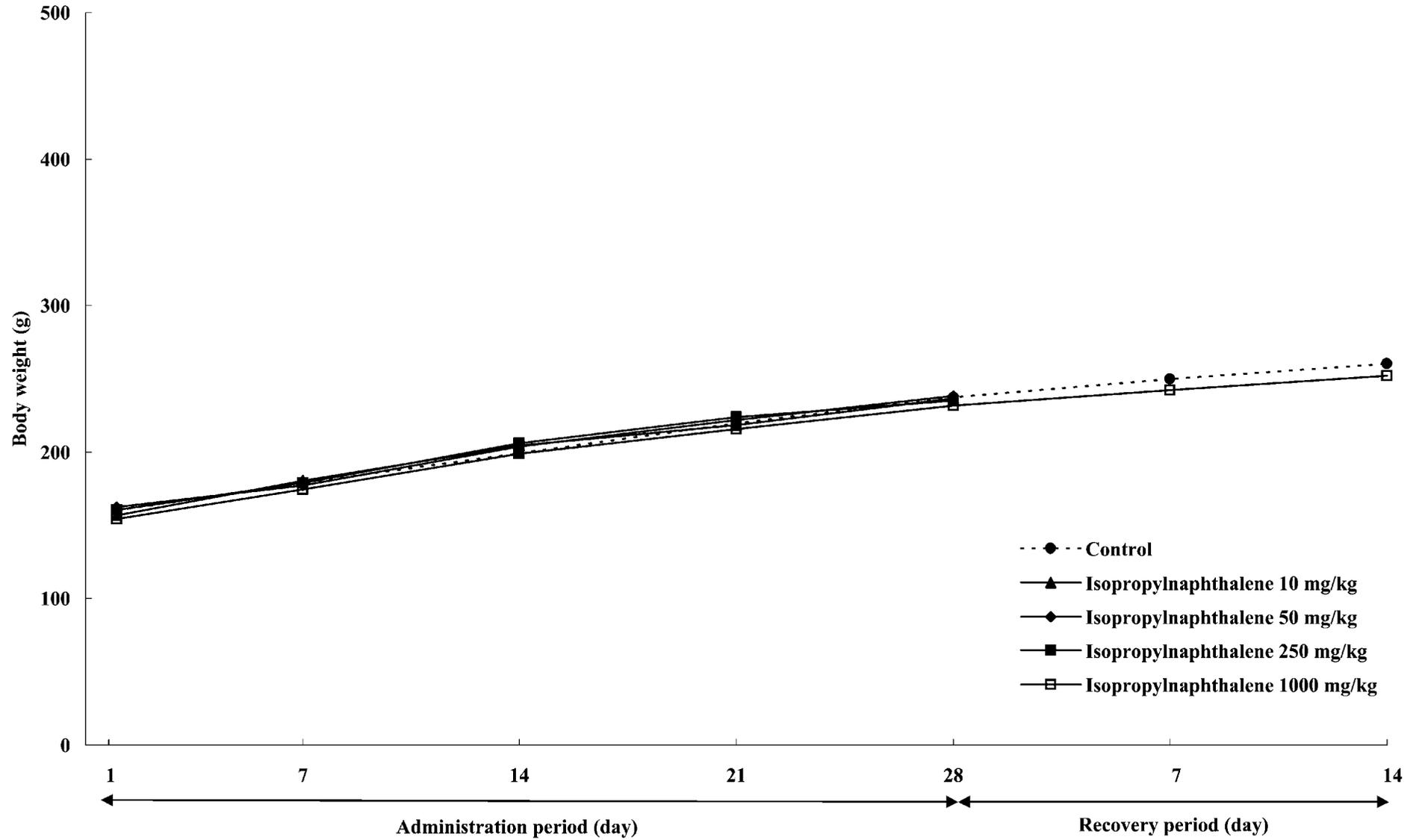


Figure 2 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

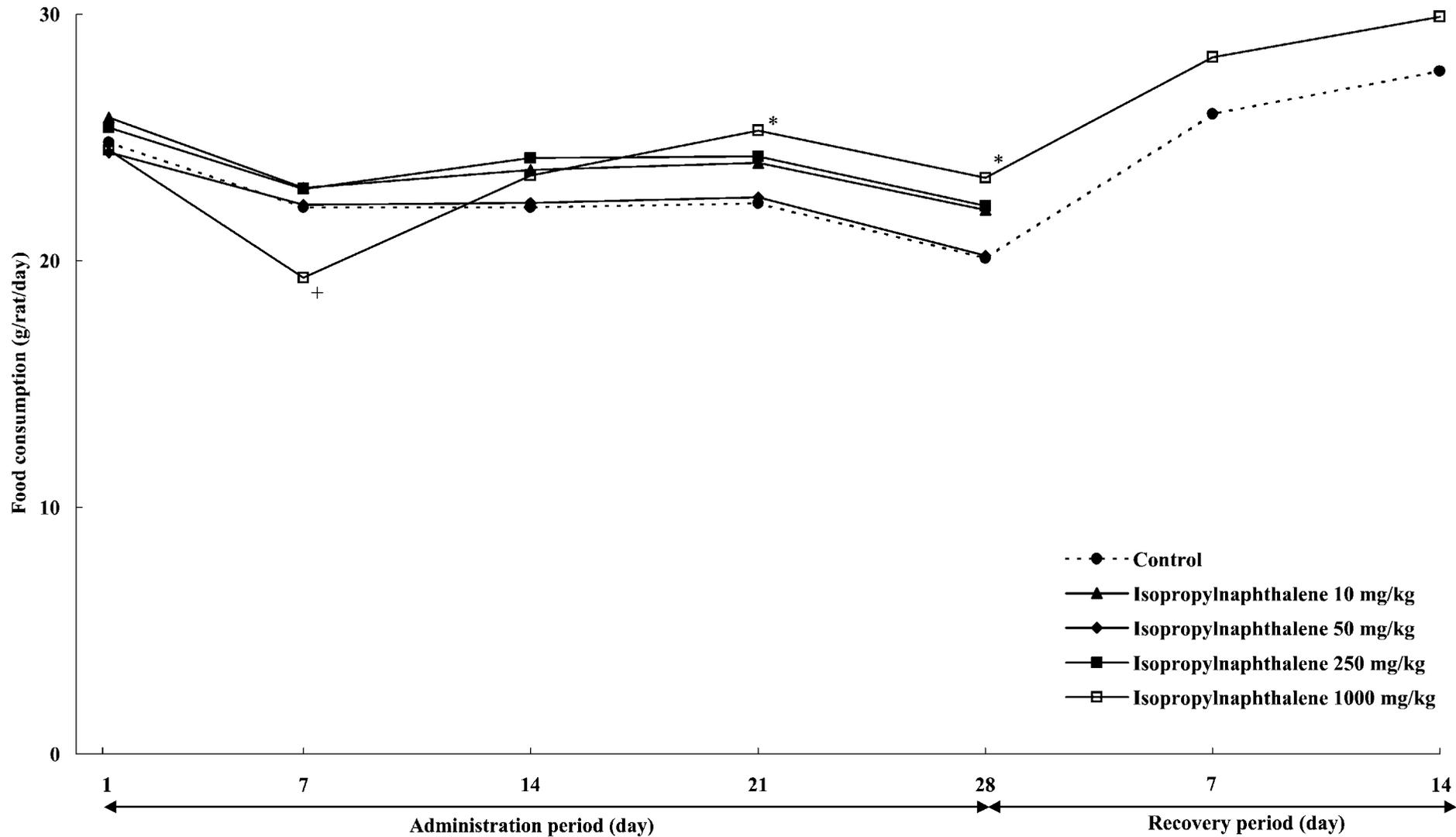


Figure 3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure)

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test)

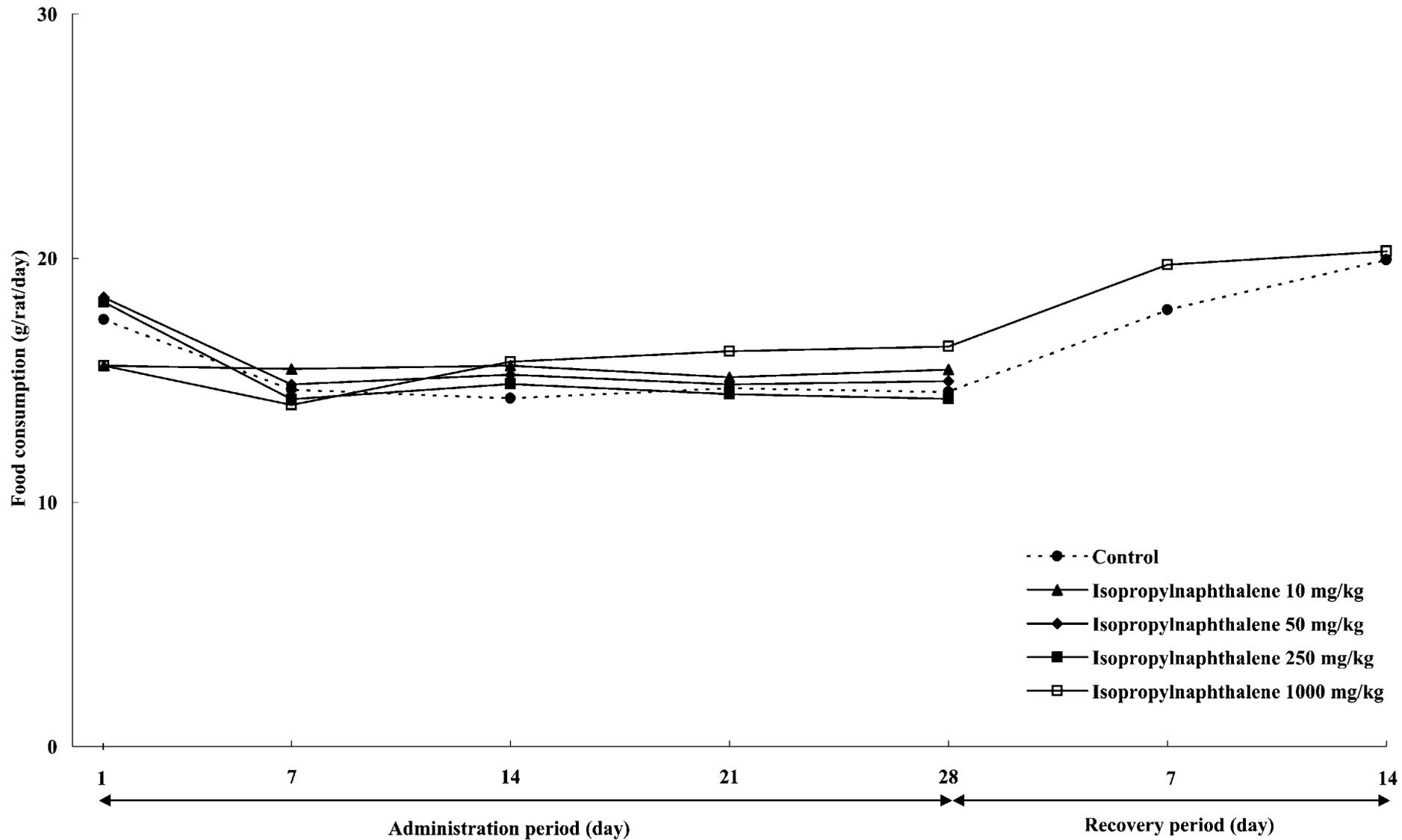


Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

Table 1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Group	Findings	Administration period (day)								Autopsy day	Recovery period (day)		Autopsy day	
		1-15	16	17-22	23	24	25	26,27	28		1	2-14		
Control	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-	
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-	
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-	
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-	
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-	
	No abnormal findings	5	4	5	4	5	5	5	4	5	-	-	-	
	Salivation	0	0	0	1	0	0	0	1	0	-	-	-	
	Soft feces	0	1	0	1	0	0	0	0	0	-	-	-	
	Soil of perigenital fur	0	0	0	1	0	0	0	0	0	-	-	-	
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	10	10	9	6	8	8	8	2	4	5	5
	Diarrhea	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	Soft feces	0	0	0	0	0	2	2	2	2	2	1	0	0

Values are number of animals with findings.

- : Blank value.

Table 2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Group	Findings	Administration period (day)												Autopsy day	Recovery period (day)	Autopsy day	
		1	2,3	4	5-14	15	16,17	18	19,20	21	22	23-27	28				
Control	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-
	Soft feces	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
	No abnormal findings	10	7	8	10	8	10	9	10	8	10	8	9	5	5	5	5
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	0	0	0
	Soft feces	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soil of perigenital fur	0	3	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Values are number of animals with findings.

- : Blank value.

Table 3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	Control	10		10	10	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10
Day 7	Control	10		10	10	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10
Day 14	Control	10		10	10	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10
Day 21	Control	10		10	10	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10
Day 28	Control	10		10	10	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10

(to be continued)

Table 3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl naphthalene (SR05352) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
R-Day 7	Control	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
R-Day 14	Control	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Period	Group	Number of animals	Handling Category	Handling	Treating	Muscle tone	Piloerection	Fur	Skin	Eyes	Pupil size	Mucous membranes	Lacrimation	Salivation		Body temperature
				1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	
Pre	Control	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
Day 7	Control	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
Day 14	Control	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
Day 21	Control	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
Day 28	Control	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10

(to be continued)

Table 4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl naphthalene (SR05352) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling	Treating	Muscle tone	Piloerection	Fur	Skin	Eyes	Pupil size	Mucous membranes	Lacrimation	Salivation		Body temperature
				1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1
R-Day 7	Control	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
R-Day 14	Control	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Period	Group	Number of animals	Convulsion Category	Gait	Arousal	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior			
						1	1	0	1	0	1	Grooming	Sniffing	Walking backward	Vocalization
Pre	Control	10		10	10	10	6	4	7	3	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	3	2	4	1	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	4	1	4	1	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	8	2	8	2	10	10	10	10	10
Day 7	Control	10		10	10	10	9	1	9	1	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10
Day 14	Control	10		10	10	10	10	0	10	0	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	2	3	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	8	2	9	1	10	10	10	10	10
Day 21	Control	10		10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	2	3	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	3	2	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	0	10	0	10	10	10	10	10
Day 28	Control	10		10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	4	1	4	1	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	0	9	1	10	10	10	10	10

(to be continued)

Table 5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) (continued)

Period	Group	Number of animals	Convulsion Category	Gait	Arousal	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior			
						1	1	0	1	0	1	Grooming	Sniffing	Walking backward	Vocalization
R-Day 7	Control	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
R-Day 14	Control	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	Control	10		10	10	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10
Day 7	Control	10		10	10	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10
Day 14	Control	10		10	10	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10
Day 21	Control	10		10	10	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10
Day 28	Control	10		10	10	10	10	10	10	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10

(to be continued)

Table 6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
R-Day 7	Control	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
R-Day 14	Control	5		5	5	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Period	Group	Number of animals	Handling Category	Handling	Treating	Muscle tone	Piloerection	Fur	Skin	Eyes	Pupil size	Mucous membranes	Lacrimation	Salivation		Body temperature
				1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	
Pre	Control	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
Day 7	Control	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
Day 14	Control	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
Day 21	Control	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	1	10
Day 28	Control	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10
	Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	10

(to be continued)

Table 7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl naphthalene (SR05352) (continued)

Period	Group	Number of animals	Handling Category	Handling	Treating	Muscle tone	Piloerection	Fur	Skin	Eyes	Pupil size	Mucous membranes	Lacrimation	Salivation		Body temperature
				1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1
R-Day 7	Control	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
R-Day 14	Control	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Period	Group	Number of animals	Convulsion Category	Gait	Arousal	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior					
						1	1	1	0	1	0	1	Grooming	Sniffing	Walking backward	Vocalization	Respiratory pattern
Pre	Control	10	10	10	10	10	0	10	0	10	10	10	10	10	10		
	Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	10	10	10	10	10	0	9	1	10	10	10	10	10	10		
Day 7	Control	10	10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10	10		
	Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	10	10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10	10		
Day 14	Control	10	10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10	10		
	Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	10	10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10	10		
Day 21	Control	10	10	10	10	10	0	10	0	10	10	10	10	10	10		
	Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	10	10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10	10		
Day 28	Control	10	10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10	10		
	Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5		
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	10	10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10	10		

(to be continued)

Table 8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) (continued)

Period	Group	Number of animals	Convulsion Category	Gait	Arousal	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		
						1	0	1	0	Grooming	Sniffing	Walking backward	Vocalization	Respiratory pattern
R-Day 7	Control	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
R-Day 14	Control	5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 9 Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 4	Control	10		10	10	10	10	10	10
	Isopropylnaphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	Isopropylnaphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	Isopropylnaphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	Isopropylnaphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
R-Week 2	Control	5		5	5	5	5	5	5
	Isopropylnaphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 10 Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 4	Control	10		10	10	10	10	10	10
	Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10
R-Week 2	Control	5		5	5	5	5	5	5
	Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 11 Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

Period	Group	Number of animals	Grip strength		Motor activity measurements (count)							
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	Control	10	Mean	1169.43	455.61	632.0	456.3	300.2	241.6	217.0	146.7	1993.8
			S.D.	106.83	54.28	218.6	129.6	129.6	93.3	80.7	104.2	575.9
	Isopropylnaphthalene 10 mg/kg	5	Mean	1154.98	542.06	488.6	368.4	231.6	189.4	121.8	111.0	1510.8
			S.D.	193.82	61.28	190.8	138.5	140.9	105.2	128.1	92.7	716.7
	Isopropylnaphthalene 50 mg/kg	5	Mean	1189.28	488.32	621.6	511.4	389.6	289.8	257.0	241.2	2310.6
			S.D.	107.08	108.21	177.2	150.0	104.9	104.8	124.4	122.6	612.9
	Isopropylnaphthalene 250 mg/kg	5	Mean	1219.34	494.26	682.6	480.4	340.4	219.4	122.0	136.2	1981.0
			S.D.	81.82	63.34	182.5	91.6	124.5	141.5	91.4	88.4	693.9
	Isopropylnaphthalene 1000 mg/kg	10	Mean	1231.26	470.86	487.3	329.8	254.7	226.8	190.3	95.2	1584.1
			S.D.	157.91	66.66	201.1	151.7	118.7	128.1	104.6	127.6	705.7
R-week 2	Control	5	Mean	1698.94	582.94	651.8	488.6	280.4	112.6	45.6	8.4	1587.4
			S.D.	297.10	60.31	139.3	143.6	162.7	102.0	49.2	18.8	534.5
	Isopropylnaphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	1487.80	468.56*	642.2	454.4	274.6	151.8	111.2	59.6	1693.8
			S.D.	255.37	85.79	129.5	127.8	81.8	120.6	99.1	66.1	553.6

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 12 Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

Period	Group	Number of animals	Grip strength		Motor activity measurements (count)							
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	Control	10	Mean	990.69	423.53	855.4	684.1	714.1	596.7	395.9	376.9	3623.1
			S.D.	54.01	84.89	256.5	123.8	441.4	366.9	209.3	280.8	1458.9
	Isopropylnaphthalene 10 mg/kg	5	Mean	955.34	460.48	798.0	677.8	587.2	488.8	427.8	376.0	3355.6
			S.D.	83.60	85.50	117.1	178.7	153.4	214.2	237.3	199.7	774.9
	Isopropylnaphthalene 50 mg/kg	5	Mean	992.60	381.72	676.6	549.2	356.2+	281.0+	221.0	223.4	2307.4+
			S.D.	37.27	86.50	86.6	100.7	139.7	132.6	83.4	129.1	492.5
	Isopropylnaphthalene 250 mg/kg	5	Mean	1098.00	433.42	564.6*	468.2*	391.2+	347.2	261.6	190.6	2223.4++
			S.D.	158.79	80.08	115.6	78.7	71.5	114.8	76.2	97.3	388.0
	Isopropylnaphthalene 1000 mg/kg	10	Mean	963.44	411.28	617.6*	514.3*	405.1+	365.5+	311.0	259.1	2472.6+
			S.D.	116.16	88.64	171.8	155.2	193.7	171.2	210.4	167.2	882.1
R-week 2	Control	5	Mean	1190.52	442.46	832.8	659.6	569.4	431.8	371.2	351.6	3216.4
			S.D.	186.53	88.48	207.7	176.9	150.9	102.2	135.1	127.1	629.7
	Isopropylnaphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	1304.80	419.00	832.0	558.6	522.8	405.0	274.8	314.2	2907.4
			S.D.	152.22	70.58	272.1	110.7	119.4	122.4	170.8	243.8	921.6

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 13 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	Body weight (g)					Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain		
		Administration period (day)					1-28		Recovery period (day)		0-14		
		1	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%	
Control	10	Mean	211.3	265.8	325.4	375.9	407.9	196.6	93.159	(5)	(5)	(5)	(5)
		S.D.	9.8	11.4	17.2	22.8	28.5	25.6	11.780	436.2	461.2	57.4	14.234
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	213.8	271.2	336.4	394.0	434.6	220.8	103.594	-	-	-	-
		S.D.	8.7	11.3	8.9	8.7	7.4	13.3	10.432	-	-	-	-
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	209.0	263.4	318.8	366.6	397.0	188.0	90.208	-	-	-	-
		S.D.	15.4	18.7	21.0	21.1	25.7	15.9	8.821	-	-	-	-
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	215.6	270.4	336.2	384.6	416.6	201.0	93.144	-	-	-	-
		S.D.	7.6	10.5	18.3	25.5	31.4	26.7	10.825	-	-	-	-
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10	Mean	211.7	248.9	303.4	345.3*	368.7*	157.0**	73.797**	(5)	(5)	(5)	(5)
		S.D.	12.2	21.7	31.7	35.9	42.5	32.7	12.422	420.4	460.4	79.0*	20.754**

Values in parentheses are number of animals.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

- : Blank value.

Table 14 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	Body weight (g)					Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain		
		Administration period (day)					1-28		Recovery period (day)		0-14		
		1	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%	
Control	10	Mean	160.2	179.0	199.2	219.7	237.2	77.0	47.940	(5)	(5)	(5)	(5)
		S.D.	8.1	10.3	15.1	18.8	22.9	18.1	10.521	249.8	260.2	19.4	8.112
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	156.8	180.6	204.6	218.2	236.6	79.8	50.514	-	-	-	-
		S.D.	10.3	12.4	17.9	30.9	31.6	23.2	12.068	-	-	-	-
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	162.6	177.4	203.8	221.8	238.4	75.8	46.472	-	-	-	-
		S.D.	9.0	10.3	13.9	17.3	20.5	13.1	6.504	-	-	-	-
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	160.6	179.0	206.2	224.0	235.2	74.6	46.438	-	-	-	-
		S.D.	5.8	10.2	10.3	12.2	15.4	12.7	7.707	-	-	-	-
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10	Mean	154.3	174.7	198.8	215.6	231.8	77.5	50.072	(5)	(5)	(5)	(5)
		S.D.	10.0	14.0	16.0	17.5	21.4	13.1	6.400	242.4	252.0	17.4	7.584

Values in parentheses are number of animals.

- : Blank value.

Table 15 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	Food consumption (g/rat/day)							
		Administration period (day)					Recovery period (day)		
		1	7	14	21	28	7	14	
Control	10	Mean	24.80	22.16	22.17	22.32	20.11	(5)	(5)
		S.D.	2.20	1.39	2.09	2.30	2.08	25.96	27.70
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	25.80	22.96	23.68	23.96	22.06	-	-
		S.D.	1.30	0.61	1.21	1.98	2.56	-	-
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	24.40	22.26	22.34	22.58	20.20	-	-
		S.D.	2.41	1.47	1.77	2.06	2.70	-	-
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	25.40	22.92	24.16	24.24	22.22	-	-
		S.D.	1.52	1.09	1.81	1.64	2.27	-	-
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10	Mean	24.50	19.32+	23.47	25.29*	23.36*	(5)	(5)
		S.D.	2.12	2.63	2.93	2.59	2.78	28.26	29.90

Values in parentheses are number of animals.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

- : Blank value.

Table 16 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	Food consumption (g/rat/day)							
		Administration period (day)					Recovery period (day)		
		1	7	14	21	28	7	14	
Control	10	Mean	17.50	14.61	14.27	14.67	14.52	(5)	(5)
		S.D.	3.37	1.39	1.74	1.97	1.84	17.88	19.94
Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	15.60	15.46	15.60	15.12	15.44	-	-
		S.D.	2.70	1.83	2.90	4.25	2.63	-	-
Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	18.40	14.84	15.22	14.84	14.98	-	-
		S.D.	1.67	1.51	1.58	1.30	2.28	-	-
Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	18.20	14.22	14.86	14.44	14.24	-	-
		S.D.	1.64	1.14	1.06	0.90	0.93	-	-
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	10	Mean	15.60	13.98	15.76	16.19	16.39	(5)	(5)
		S.D.	1.90	1.50	2.04	1.83	2.10	19.74	20.28
							1.67	1.07	

Values in parentheses are number of animals.

- : Blank value.

Table 17 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	pH						Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin	Occult blood	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++					-	±
Control	10	0	0	0	1	0	9	0	0	7	3	10	10	10	10	9	1
Isopropylnaphthalene 10 mg/kg	5	0	0	0	0	1	4	0	1	4	0	5	5	5	5	5	0
Isopropylnaphthalene 50 mg/kg	5	0	0	0	0	2	3	0	1	2	2	5	5	5	5	5	0
Isopropylnaphthalene 250 mg/kg	5	0	0	0	0	4	1	0	0	4	1	5	5	5	5	5	0
Isopropylnaphthalene 1000 mg/kg	10	[2	1	1	0	6	0]	++	0	1	2	7	10	10	10	10	0

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity					Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051 ≤	
Control	10	10	0	1	3	2	4	10.60 ± 6.10
Isopropylnaphthalene 10 mg/kg	5	5	0	0	2	0	3	10.00 ± 2.87
Isopropylnaphthalene 50 mg/kg	5	5	1	0	0	0	4	12.70 ± 10.90
Isopropylnaphthalene 250 mg/kg	5	5	0	1	0	2	2	13.80 ± 8.05
Isopropylnaphthalene 1000 mg/kg	10	10	0	1	0	6	3	16.55 ± 5.81

Values are number of animals with findings.

-; Normal, ±; Slight, +; Moderate, ++; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

[]++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 18 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	pH						Protein				Glucose -	Ketone body -	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin -	Occult blood	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++					-	±
Control	10	2	0	0	0	4	4	5	2	2	1	10	10	10	10	10	0
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5	0	0	0	0	2	3	3	0	2	0	5	5	5	5	5	0
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5	0	0	0	0	1	4	1	2	1	1	5	5	5	5	4	1
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5	0	0	0	2	2	1	3	0	1	1	5	5	5	5	5	0
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10	1	0	2	3	2	2	6	1	3	0	10	10	10	10	10	0

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity					Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.011-1.021	1.021-1.031	1.031-1.041	1.041-1.051	≥ 1.051	
Control	10	10	2	2	2	0	4	12.45 ± 11.22
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5	5	0	1	3	0	1	7.70 ± 2.22
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5	5	0	0	1	1	3	6.20 ± 1.44
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5	5	0	1	1	2	1	9.30 ± 4.04
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	10	10	0	1	6	1	2	15.90 ± 4.82

Values are number of animals with findings.
 -; Normal, ±; Slight, +; Moderate, ++; Severe.
 Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 19 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	pH		Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin	Occult blood
		8.0	8.5	-	±	+	++					
Control	5	1	4	0	2	3	0	5	5	5	5	5
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	0	5	0	0	4	1	5	5	5	5	5

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.021-1.031	1.041-1.051	≤		
Control	5	5	1	1	0	3	16.70 ± 6.66
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	5	0	1	2	2	15.40 ± 6.59

Values are number of animals with findings.

-; Normal, ±; Slight, +; Moderate, ++; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 20 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	pH			Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bili-rubin	Occult blood
		7.5	8.0	8.5	-	±	+	++					
Control	5	0	1	4	2	1	2	0	5	5	5	5	5
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	2	0	3	2	1	1	1	5	5	5	5	5

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity					Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051 ≤	
Control	5	5	0	1	1	3	0	17.30 ± 15.53
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	5	1	2	1	0	1	26.20 ± 25.43

Values are number of animals with findings.
 -; Normal, ±; Slight, +; Moderate, ++; Severe.
 Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	5	Mean	805.0	47.04	16.60	58.50	20.66	35.30	115.8	119.00
		S.D.	29.5	1.73	0.42	2.90	0.80	0.52	41.6	10.85
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	802.8	46.58	16.64	58.12	20.78	35.74	124.2	119.34
		S.D.	49.3	1.30	0.43	2.27	0.81	0.56	26.4	13.90
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	802.8	46.82	16.64	58.36	20.72	35.54	156.0	123.66
		S.D.	32.5	1.33	0.35	1.44	0.54	0.44	46.4	17.15
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	794.8	45.44	16.06	57.18	20.18	35.36	129.2	112.86
		S.D.	19.3	1.22	0.63	1.56	0.56	0.71	25.4	15.48
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	820.8	46.58	16.40	56.78	19.98	35.18	135.0	120.38
		S.D.	25.2	0.46	0.35	1.46	0.33	0.50	41.8	5.77

(to be continued)

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) (continued)

Group	Number of animals		Reticulo-cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	5	Mean	23.4	17.06	25.18	1.04	13.60	0.24	0.00	1.76	83.36	0.00
		S.D.	3.3	0.90	2.75	0.73	11.37	0.36	0.00	0.83	12.24	0.00
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	22.2	18.40	26.22	1.12	12.40	1.04	0.00	2.72	82.72	0.00
		S.D.	4.0	2.22	2.94	0.66	3.38	0.78	0.00	1.34	4.39	0.00
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	24.6	20.08+	27.76	1.36	11.44	0.96	0.00	2.32	83.92	0.00
		S.D.	3.4	1.92	3.26	0.61	3.05	0.83	0.00	0.66	2.47	0.00
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	26.8	24.32	35.12*	1.12	10.56	0.72	0.00	2.56	85.04	0.00
		S.D.	3.7	7.21	9.09	0.33	2.13	0.66	0.00	1.04	3.46	0.00
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	25.8	20.60	34.16*	0.88	10.96	0.64	0.08	2.56	84.88	0.00
		S.D.	5.8	3.39	4.26	0.33	4.64	0.78	0.18	1.28	5.14	0.00

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	5	Mean	770.8	43.94	15.88	57.04	20.62	36.14	86.2	118.38
		S.D.	28.7	1.95	0.56	2.65	0.64	0.71	24.7	5.87
Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	804.4	44.38	15.92	55.18	19.80	35.88	88.8	119.98
		S.D.	14.0	1.58	0.44	1.17	0.34	0.43	8.0	10.09
Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	772.0	43.32	15.66	56.12	20.28	36.18	89.6	117.06
		S.D.	27.3	2.01	0.70	2.06	0.60	0.48	19.9	17.27
Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	795.8	44.56	16.00	56.00	20.06	35.90	103.2	107.14
		S.D.	23.6	1.95	0.83	1.21	0.48	0.75	19.6	5.56
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	775.2	43.04	15.34	55.62	19.84	35.64	83.8	122.74
		S.D.	51.1	1.46	0.65	1.99	0.76	0.48	16.4	26.66

(to be continued)

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl naphthalene (SR05352) (continued)

Group	Number of animals		Reticulo- cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	5	Mean	24.0	16.70	20.18	1.12	12.32	1.04	0.00	1.68	83.84	0.00
		S.D.	5.6	0.43	0.82	0.33	3.78	0.83	0.00	0.87	3.75	0.00
Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	28.6	16.34	19.46	1.04	13.84	0.56	0.00	2.24	82.32	0.00
		S.D.	5.5	0.98	1.09	0.61	4.91	0.67	0.00	1.00	5.83	0.00
Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	23.6	16.68	19.94	0.56	10.96	0.56	0.08	3.12	84.72	0.00
		S.D.	4.2	0.27	1.80	0.36	5.72	0.46	0.18	1.37	7.13	0.00
Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	26.4	16.20	21.48	1.04	9.28	0.88	0.08	1.52	87.20	0.00
		S.D.	7.3	0.68	1.18	0.78	2.96	0.52	0.18	1.31	4.72	0.00
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	33.4	16.20	20.00	0.64	11.76	1.04	0.08	2.56	83.92	0.00
		S.D.	7.4	0.80	0.55	0.46	5.60	0.73	0.18	1.15	5.90	0.00

Table 23 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL	Differential count of WBC %									
											Reticulo- cyte ‰	PT sec	APTT sec	Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
Stab form	Segmented																			
Control	5	Mean	866.4	48.16	16.86	55.62	19.48	35.04	147.4	134.14	25.4	19.16	26.22	0.32	8.48	1.04	0.08	2.40	87.68	0.00
		S.D.	14.3	1.92	0.34	2.69	0.59	0.81	51.2	28.33										
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	848.6	46.50	16.24	54.84	19.14	34.94	127.2	111.68	33.0	17.04	23.80	0.96	10.96	1.04	0.00	2.16	84.88	0.00
		S.D.	56.8	2.45	0.90	0.85	0.56	0.73	30.4	7.71										

Table 24 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL	Differential count of WBC %									
											Reticulo- cyte ‰	PT sec	APTT sec	Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
Stab form	Segmented																			
Control	5	Mean	810.6	43.02	16.44	53.10	20.28	38.22	89.2	114.86										
		S.D.	21.3	0.77	0.26	1.56	0.38	0.70	23.4	6.33										
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	804.0	43.92	16.60	54.64	20.64	37.80	100.0	117.28										
		S.D.	19.5	1.32	0.49	1.36	0.34	0.62	13.8	7.58										
Control	5	Mean	29.6	16.74	19.48	0.64	8.08	0.88	0.00	1.04	89.36	0.00								
		S.D.	6.4	0.73	1.76	0.36	3.27	0.44	0.00	0.78	3.68	0.00								
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	26.0	16.84	19.44	0.64	6.48	1.36	0.00	1.20	90.32	0.00								
		S.D.	4.9	1.05	1.39	0.54	1.43	0.83	0.00	0.63	0.87	0.00								

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
Control	5	Mean	5.60	2.970	1.128	52.92	19.44	7.68	16.26	3.70	67.0	29.0	775.2	0.70	0.048
		S.D.	0.19	0.124	0.079	1.66	3.10	1.10	1.35	1.27	4.5	4.1	306.2	0.35	0.011
Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	5.70	2.986	1.104	52.46	20.72	7.68	15.94	3.20	60.2	23.8	707.8	0.80	0.042
		S.D.	0.07	0.121	0.084	1.94	2.53	0.29	0.44	0.62	4.8	4.5	200.1	0.45	0.015
Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	5.60	2.976	1.134	53.12	19.80	7.54	16.18	3.36	69.8	27.0	693.4	0.46	0.058
		S.D.	0.19	0.093	0.073	1.61	1.41	0.93	0.51	0.66	7.4	4.2	117.0	0.39	0.013
Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	5.58	2.924	1.108	52.46	21.02	7.86	15.98	2.68	60.8	28.0	728.0	0.52	0.084*
		S.D.	0.16	0.122	0.094	2.11	1.42	0.39	0.94	0.43	4.3	1.9	205.5	0.13	0.034
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	5.42	2.934	1.188	54.26	18.28	8.92*	15.66	2.88	71.4	46.4**	637.4	0.78	0.098**
		S.D.	0.29	0.136	0.098	2.04	2.29	0.64	1.23	0.66	8.3	8.6	78.5	0.64	0.013

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

(to be continued)

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	5	Mean	168.0	61.0	37.2	9.70	0.552	143.4	5.092	103.4	9.64	8.28
		S.D.	24.3	4.9	12.8	0.68	0.044	1.1	0.247	2.5	0.23	0.35
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	175.4	66.0	57.2	9.30	0.518	143.4	5.182	103.0	9.86	8.94
		S.D.	10.9	5.4	38.8	1.83	0.020	2.1	0.289	0.7	0.21	0.78
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	173.8	66.0	59.6	9.36	0.514	143.0	4.960	103.2	9.92	8.36
		S.D.	7.9	17.1	26.4	1.11	0.026	1.0	0.270	0.4	0.41	0.88
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	166.2	68.6	73.0	9.80	0.528	144.0	4.922	102.6	10.08	8.60
		S.D.	28.8	9.9	59.7	0.39	0.034	0.7	0.444	1.1	0.28	0.65
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	148.4	86.0**	32.0	10.04	0.522	143.6	4.974	103.0	9.84	8.30
		S.D.	25.5	11.7	18.0	1.41	0.016	0.5	0.275	0.7	0.42	0.54

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
Control	5	Mean	5.70	3.238	1.320	56.88	16.22	7.02	15.52	4.36	71.2	24.6	505.6	0.86	0.060
		S.D.	0.32	0.149	0.059	1.15	1.70	0.81	1.26	1.17	15.5	4.4	82.7	0.26	0.016
Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	5.78	3.222	1.264	55.74	16.42	6.62	15.96	5.26	63.6	22.8	358.2	1.00	0.048
		S.D.	0.13	0.064	0.099	1.96	1.42	0.56	1.38	0.61	2.5	1.8	55.1	0.16	0.008
Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	5.98	3.466	1.390	57.94	17.26	6.24	14.52	4.04	53.0+	21.6	300.8*	1.06	0.072
		S.D.	0.16	0.270	0.174	3.06	1.42	0.36	0.66	1.37	6.7	4.6	87.7	0.27	0.008
Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	6.02	3.366	1.266	55.84	18.94*	6.24	14.92	4.06	59.6	23.4	338.6	0.98	0.090
		S.D.	0.33	0.198	0.075	1.51	1.99	0.46	0.65	0.38	10.7	4.1	164.8	0.16	0.024
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	6.18*	3.452	1.272	55.94	18.08	7.06	15.18	3.74	53.4++	33.8	335.2*	1.50	0.170++
		S.D.	0.36	0.191	0.090	1.71	1.16	0.79	0.56	1.05	5.4	10.1	82.2	0.76	0.062

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

(to be continued)

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl naphthalene (SR05352) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	5	Mean	132.2	54.2	8.6	12.90	0.556	142.6	4.358	105.6	9.62	6.70
		S.D.	15.4	17.8	4.2	1.68	0.018	1.1	0.076	1.1	0.23	0.16
Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	143.0	56.6	9.8	12.62	0.550	143.0	4.550	106.6	9.58	6.88
		S.D.	10.5	11.0	5.5	2.58	0.035	0.7	0.166	1.5	0.22	0.67
Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	144.0	67.6	18.8	12.42	0.538	142.0	4.738	105.0	9.74	7.08
		S.D.	14.1	14.9	10.0	1.16	0.041	1.4	0.341	1.6	0.26	0.85
Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	137.2	58.0	12.4	12.66	0.534	141.4	4.604	104.8	9.70	6.98
		S.D.	25.1	11.9	6.7	3.25	0.021	0.5	0.278	1.1	0.21	0.47
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	118.4	114.6**	26.8*	10.98	0.558	141.4	4.774	103.2*	10.06*	6.76
		S.D.	14.1	22.8	17.1	2.13	0.023	1.5	0.286	1.3	0.15	0.71

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 27 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %				AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β						γ
Control	5	Mean	5.96	3.044	1.046	51.02	21.44	7.30	16.74	3.50	72.0	27.0	479.4	0.38	0.074
		S.D.	0.38	0.199	0.083	1.99	1.97	1.27	0.44	0.42	4.7	2.8	95.0	0.25	0.011
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	5.76	2.924	1.036	50.78	20.86	8.16	16.76	3.44	69.2	26.8	408.8	0.42	0.052
		S.D.	0.21	0.114	0.075	1.79	3.81	0.96	1.42	0.74	8.4	1.3	60.4	0.33	0.019

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
S.D.	14.0	3.5	25.1	2.20	0.061	1.0	0.401	1.7	0.13	0.80		
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	160.6	65.6	47.8	13.36	0.576	144.4	4.636	105.8	9.76	8.00
		S.D.	6.1	5.7	13.8	1.08	0.021	0.9	0.195	0.4	0.27	0.29

Table 28 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %				AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β						γ
Control	5	Mean	6.36	3.392	1.144	53.32	20.60	6.10	15.74	4.24	61.0	20.4	310.4	0.96	0.076
		S.D.	0.26	0.186	0.062	1.41	1.03	1.32	1.62	0.29	10.4	3.3	92.4	0.27	0.013
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	6.66	3.626	1.204	54.44	21.54	5.36	14.22	4.44	54.2	20.4	226.8	0.86	0.082
		S.D.	0.17	0.205	0.128	2.70	2.29	0.30	1.00	1.24	5.5	2.5	34.4	0.21	0.016

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
S.D.	6.7	16.7	3.2	2.20	0.034	1.3	0.340	1.5	0.14	0.20		
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	147.4	90.4	14.4	15.82	0.574	142.8	4.462	107.0	10.16	7.64
		S.D.	24.2	15.0	6.3	3.03	0.021	1.3	0.521	1.4	0.38	0.66

Table 29 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

Item	End of administration					End of recovery	
	Control	Isopropylnaphthalene (mg/kg)				Control	Isopropylnaphthalene (mg/kg)
		10	50	250	1000		1000
Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5
No abnormal findings	5	5	5	5	1	5	5
Cecum : Softening, contents	0	0	0	0	4	0	0

Values are expressed as the number of animals.

Table 30 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

Item	End of administration					End of recovery	
	Control	Isopropylnaphthalene (mg/kg)				Control	Isopropylnaphthalene (mg/kg)
		10	50	250	1000		1000
Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5
No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropylnaphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland		
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	
Control	5	Mean	392.8	13.260	3.370	2.928	0.746	0.610	0.158	1.322	0.334	2.130	0.544	11.84	3.018
		S.D.	18.8	1.360	0.222	0.221	0.048	0.066	0.022	0.081	0.018	0.096	0.009	2.13	0.563
Isopropylnaphthalene 10 mg/kg	5	Mean	412.4	13.816	3.354	2.958	0.718	0.618	0.148	1.368	0.330	2.064	0.502++	11.76	2.856
		S.D.	8.5	0.371	0.139	0.221	0.052	0.045	0.013	0.127	0.024	0.075	0.020	1.31	0.347
Isopropylnaphthalene 50 mg/kg	5	Mean	377.0	13.388	3.546	2.804	0.742	0.620	0.164	1.284	0.344	2.052	0.544	11.56	3.070
		S.D.	26.6	1.267	0.113	0.191	0.022	0.098	0.021	0.085	0.015	0.083	0.029	2.03	0.537
Isopropylnaphthalene 250 mg/kg	5	Mean	394.6	14.610	3.698	3.138	0.800	0.642	0.162	1.388	0.352	2.096	0.532	13.22	3.374
		S.D.	29.7	2.006	0.374	0.191	0.051	0.085	0.020	0.098	0.028	0.063	0.048	1.55	0.578
Isopropylnaphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	326.6**	12.514	3.804	2.740	0.840*	0.504	0.156	1.108*	0.342	1.994	0.616+	10.24	3.152
		S.D.	36.2	2.614	0.377	0.305	0.067	0.100	0.040	0.113	0.011	0.076	0.052	1.24	0.358

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

+ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

(to be continued)

Table 31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl-naphthalene (SR05352) (continued)

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	5	Mean	508.0	129.864	18.52	4.698	54.2	13.832	3.056	0.780	0.912	0.232	507.4	129.110	1.356	0.344
		S.D.	156.9	41.843	3.23	0.663	3.7	1.221	0.078	0.051	0.120	0.033	62.6	14.602	0.150	0.030
Isopropyl-naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	578.4	140.548	17.88	4.332	55.2	13.388	3.074	0.744	0.862	0.210	440.4	106.840	1.270	0.306
		S.D.	130.0	33.477	3.52	0.834	5.2	1.258	0.216	0.050	0.060	0.014	82.1	20.041	0.352	0.081
Isopropyl-naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	509.6	135.690	18.52	4.942	53.8	14.258	3.084	0.820	0.906	0.240	412.8*	109.364	1.318	0.350
		S.D.	112.2	30.166	3.18	0.968	9.9	2.417	0.223	0.041	0.051	0.012	44.3	6.605	0.164	0.045
Isopropyl-naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	626.0	159.378	17.62	4.486	48.0	12.214	3.290	0.838	0.876	0.224	439.2	112.084	1.350	0.342
		S.D.	107.5	29.167	3.09	0.874	2.3	0.992	0.260	0.091	0.025	0.015	49.6	17.019	0.321	0.073
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	445.6	134.846	16.34	5.048	48.6	14.868	3.028	0.932**	0.806	0.250	310.2**	95.402**	1.070	0.326
		S.D.	126.8	25.440	1.84	0.727	6.8	0.936	0.123	0.088	0.094	0.029	27.6	8.377	0.129	0.030

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland		
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	
Control	5	Mean	222.0	7.122	3.196	1.728	0.780	0.432	0.196	0.854	0.386	1.906	0.868	12.82	5.728
		S.D.	28.3	1.205	0.149	0.176	0.029	0.056	0.019	0.057	0.027	0.075	0.092	2.92	0.653
Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	223.0	7.120	3.194	1.702	0.768	0.460	0.208	0.822	0.368	1.898	0.864	11.88	5.424
		S.D.	30.4	1.015	0.140	0.182	0.070	0.078	0.016	0.080	0.024	0.076	0.112	1.39	1.029
Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	225.0	7.332	3.268	1.734	0.772	0.420	0.186	0.914	0.406	1.938	0.864	13.00	5.836
		S.D.	18.3	0.491	0.202	0.102	0.065	0.077	0.034	0.058	0.013	0.083	0.066	1.64	1.115
Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	223.8	7.762	3.462	1.824	0.816	0.478	0.212	0.820	0.366	1.880	0.842	12.76	5.724
		S.D.	13.5	0.925	0.254	0.178	0.075	0.070	0.024	0.056	0.011	0.094	0.073	1.72	0.899
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	208.8	9.162*	4.382**	1.770	0.848	0.398	0.192	0.812	0.390	1.846	0.890	11.52	5.554
		S.D.	21.5	1.272	0.322	0.115	0.045	0.052	0.013	0.043	0.021	0.044	0.098	1.32	0.745

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

(to be continued)

Table 32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of Isopropyl naphthalene (SR05352) (continued)

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	5	Mean	507.4	229.894	12.46	5.618	72.4	32.796	91.4	41.302	0.574	0.264
		S.D.	121.7	50.227	2.69	1.111	10.1	4.657	11.3	3.418	0.157	0.084
Isopropyl naphthalene 10 mg/kg	5	Mean	493.8	221.310	13.72	6.248	68.4	31.018	91.0	40.742	0.498	0.230
		S.D.	120.8	47.284	2.30	1.307	9.5	5.028	15.2	3.422	0.119	0.071
Isopropyl naphthalene 50 mg/kg	5	Mean	468.4	208.278	15.46	6.912	65.4	29.126	87.8	39.380	0.436	0.194
		S.D.	76.4	33.003	4.71	2.334	6.4	2.557	9.5	6.669	0.050	0.035
Isopropyl naphthalene 250 mg/kg	5	Mean	471.8	211.064	14.80	6.620	64.6	28.964	90.8	40.724	0.458	0.204
		S.D.	70.6	31.818	2.73	1.218	3.9	2.620	12.3	6.224	0.120	0.049
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	415.2	199.784	14.10	6.824	62.6	29.960	85.6	40.700	0.666	0.328
		S.D.	61.7	32.665	0.92	0.959	7.4	1.304	20.9	7.254	0.370	0.196

Table 33 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland		
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	
Control	5	Mean	426.8	12.780	2.980	3.008	0.706	0.652	0.152	1.420	0.332	2.040	0.480	14.12	3.324
		S.D.	38.1	2.158	0.253	0.263	0.034	0.128	0.033	0.142	0.035	0.064	0.054	1.18	0.361
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	422.0	12.554	2.970	2.960	0.702	0.686	0.162	1.362	0.326	2.104	0.504	13.10	3.114
		S.D.	47.7	1.661	0.186	0.294	0.040	0.183	0.028	0.206	0.021	0.067	0.047	1.78	0.392

Group	Number of animals	Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle		
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%	
Control	5	Mean	500.6	117.706	17.36	4.080	64.8	15.246	3.292	0.776	1.086	0.254	526.6	125.362	1.646	0.390
		S.D.	61.1	15.185	2.43	0.599	5.8	1.548	0.314	0.093	0.067	0.030	180.7	50.194	0.115	0.056
Isopropyl-naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	472.0	113.036	19.04	4.516	61.4	14.586	3.150	0.756	1.068	0.254	524.6	124.572	1.412*	0.338
		S.D.	49.3	17.360	4.82	1.027	13.8	2.973	0.243	0.122	0.083	0.027	97.7	19.923	0.105	0.040

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 34 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of Isopropyl naphthalene (SR05352)

Group	Number of animals	Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland		
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	
Control	5	Mean	242.2	6.914	2.854	1.714	0.708	0.454	0.190	0.884	0.366	1.944	0.804	12.70	5.266
		S.D.	16.8	0.543	0.059	0.121	0.023	0.026	0.024	0.058	0.023	0.096	0.076	1.07	0.590
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	230.8	7.314	3.168**	1.758	0.762*	0.450	0.194	0.854	0.370	1.896	0.822	13.58	5.888
		S.D.	9.1	0.342	0.141	0.128	0.039	0.038	0.021	0.069	0.023	0.077	0.037	1.42	0.622

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	5	Mean	401.0	166.584	13.22	5.474	71.0	29.414	86.8	35.862	0.650	0.272
		S.D.	45.1	26.265	1.32	0.607	11.6	5.184	9.1	3.318	0.316	0.151
Isopropyl naphthalene 1000 mg/kg	5	Mean	385.6	166.582	13.68	5.942	66.8	28.860	83.0	35.924	0.490	0.214
		S.D.	71.3	25.557	1.90	0.929	11.1	3.787	9.4	3.203	0.069	0.034

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 35 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl-naphthalene (SR05352)

	Grade	End of administration					End of recovery	
		Control	Isopropyl-naphthalene (mg/kg)				Control	Isopropyl-naphthalene (mg/kg)
			10	50	250	1000		1000
Number of animals examined		5	5	5	5	5	5	
Organ: Findings								
Lung: Accumulation, foam cell	+	0	-	-	-	0	0	
Metaplasia, osseous	+	0	-	-	-	0	0	
Liver: Fatty change, diffuse	+	0	1	0	0	0	0	
Microgranuloma	+	3	2	1	3	1	3	
Kidney: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	0	-	-	-	0	1	
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	0	-	-	-	0	1	
Regeneration, tubular epithelium	+	3	-	-	-	3	1	
Cast, hyaline	+	0	-	-	-	1	0	
Cyst	+	1	-	-	-	1	0	
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	0	-	-	-	0	0	

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

Grade; +: slight change.

Table 36 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of Isopropyl naphthalene (SR05352)

	Grade	End of administration					End of recovery	
		Control	Isopropyl naphthalene (mg/kg)				Control	Isopropyl naphthalene (mg/kg)
			10	50	250	1000		1000
Number of animals examined		5	5	5	5	5	5	
Organ: Findings								
Lung: Mineralization, artery	+	3	-	-	-	1	2	
Liver: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	+	0	0	0	0	4	0	
Fatty change, periportal	+	3	3	1	0	0	0	
Microgranuloma	+	4	2	3	4	4	4	
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	1	-	-	-	0	0	
Mineralization, renal pelvic mucosa	+	1	-	-	-	0	0	

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

Grade; +: slight change.