
ビス(1-メチルエチル)ナフタレンのラットを用いる
28日間反復経口投与毒性試験および14日間回復試験

最 終 報 告 書

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所

目次

	頁
要約	12
緒言	14
方法	
1.被験物質および媒体	14
2.投与検体および濃度確認	14
3.使用動物および飼育条件	15
4.投与経路，投与方法，群構成，投与量および投与期間	16
5.観察および検査項目	17
6.統計学的方法	20
結果	
1.一般状態	21
2.体重	22
3.摂餌量	22
4.摂水量	23
5.尿検査	23
6.血液学検査	24
7.血液生化学検査	25
8.剖検	26
9.器官重量	26
10.病理組織学検査	27
考察	30
文献	32

Table 1-1	General signs of male rats in 28-day repeat dose	
~ 1-2	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl).....	39~ 40
Table 2-1	General signs of female rats in 28-day repeat dose	
~ 2-2	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl).....	41~ 42
Table 3	Body weight of male rats in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	43
Table 4	Body weight of female rats in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	44
Table 5	Food consumption of male rats in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	45
Table 6	Food consumption of female rats in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	46
Table 7	Water consumption of male rats in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	47
Table 8	Water consumption of female rats in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	48
Table 9-1	Urinary examination of male rats on termination of	
~ 9-2	administration period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl).....	49~ 50
Table 10-1	Urinary examination of female rats on termination of	
~10-2	administration period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl).....	51~ 52

Table 11-1	Urinary examination of male rats on termination of	
~11-2	recovery period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl).....	53~ 54
Table 12-1	Urinary examination of female rats on termination of	
~12-2	recovery period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl).....	55~ 56
Table 13	Hematological examination of male rats on termination of	
	administration period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	57
Table 14	Hematological examination of female rats on termination of	
	administration period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	58
Table 15	Hematological examination of male rats on termination of	
	recovery period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	59
Table 16	Hematological examination of female rats on termination of	
	recovery period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	60
Table 17	Blood chemical examination of male rats on termination of	
	administration period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	61
Table 18	Blood chemical examination of female rats on termination of	
	administration period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	62
Table 19	Blood chemical examination of male rats on termination of	
	recovery period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	63
Table 20	Blood chemical examination of female rats on termination of	
	recovery period in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	64
Table 21	Necropsy finding of dead male rats in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	65
Table 22	Necropsy finding of dead female rats in 28-day repeat dose	
	oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	66

Table 23	Necropsy finding of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 67
Table 24	Necropsy finding of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 68
Table 25	Necropsy finding of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 69
Table 26	Necropsy finding of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 70
Table 27	Organ weight of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 71
Table 28	Organ weight of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 72
Table 29	Organ weight of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 73
Table 30	Organ weight of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 74
Table 31	Histopathological finding of dead male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 75
Table 32	Histopathological finding of dead female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 76
Table 33	Histopathological finding of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 77
Table 34	Histopathological finding of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	 78

Table 35	Histopathological finding of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	79
Table 36	Histopathological finding of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	80
Fig. 1	Chemical structure of naphthalene,bis(1-methylethyl).....	81
Fig. 2	Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	82
Fig. 3	Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	83
Fig. 4	Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	84
Fig. 5	Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	85
Fig. 6	Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	86
Fig. 7	Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)	87

要約

ビス(1-メチルエチル)ナフタレンを雌雄ラットに 28 日間経口投与し、その毒性について検討した。一部の動物については、14 日間の回復期間を設けた。投与量は、1000 mg/kg を最高用量とし、以下 300, 100 および 30 mg/kg とした。対照として媒体(コーンオイル)投与群を設けた。

一般状態および死亡状況：死亡例は、1000 mg/kg 群で雄 5/12 例と雌 6/12 例認められた。一般状態観察では、1000 mg/kg 群の雄で横臥、自発運動の低下、歩行異常、立毛、被毛の汚れが、雌で被毛の汚れがみられた。100 mg/kg 以上の群の雌雄で流涎が認められたが、毒性症状とはみなさなかった。

体重：1000 mg/kg 群の雌雄で投与期間の初期に体重増加の抑制がみられた。

摂餌量：1000 mg/kg 群の雌雄で投与期間の初期に摂餌量の低値が、雌で投与期間の中期～後期に高値がみられた。回復期間中は、1000 mg/kg 群の雌雄とも摂餌量の高値がみられた。

摂水量：300 mg/kg 群の雌で投与期間の中期～後期に摂水量の高値がみられた。1000 mg/kg 群の雌雄で投与期間の初期に摂水量の低値が、投与期間の中期～後期に摂水量の高値がみられた。回復期間中は、1000 mg/kg 群の雌雄とも摂水量の高値がみられた。

尿検査：300 mg/kg 群の雌で尿量の高値がみられた。1000 mg/kg 群の雌雄で尿量の高値および尿比重の低値傾向がみられた。回復期間終了前には、1000 mg/kg 群の雌雄で尿量の高値傾向がみられた。

血液学検査：300 mg/kg 群の雄で APTT および PT の高値あるいは高値傾向が、300 mg/kg 群の雌で APTT の高値が、1000 mg/kg 群の雄で血小板数、PT、APTT およびフィブリノーゲン濃度の高値あるいは高値傾向ならびに赤血球数およびヘマトクリット値の低値が、雌で白血球数、APTT、フィブリノーゲン濃度および好中球率の高値あるいは高値傾向ならびにリンパ球率の低値がみられた。これらの変動は、回復期間終了時にはほぼ消失したが、1000 mg/kg 群の雄で PT の高値がみられた。

血液生化学検査：30 および 100 mg/kg 群の雌で総コレステロールの高値が、300 mg/kg 群の雄で総ビリルビンの高値ならびにトリグリセライドの低値が、雌で総ビリルビンおよび総コレステロールの高値が、1000 mg/kg 群の雄で GPT、 γ -GTP、総ビリルビンおよび総コレステロールの高値あるいは高値傾向ならびにトリグリセライドの低値が、雌で GPT、 γ -GTP、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロールおよびトリグリセライドの高値あるいは高値傾向がみられた。これらの変動は、回復期間終了時には消失した。

剖検：1000 mg/kg 群の死亡例では、前胃粘膜の潰瘍が雄 1 例と雌 5 例に、腺胃粘膜の暗赤色化が雄 1 例に、腺胃粘膜の暗赤色斑が雌 5 例にみられた。生存例では、肝臓の肥大が 300 mg/kg 群の雄 5 例と雌 1 例、1000 mg/kg 群の雌雄各全例にみられた。

器官重量：100, 300 および 1000 mg/kg 群の雄ならびに 300 および 1000 mg/kg 群の雌

で肝臓の絶対および相対重量の高値がみられた。これらの変動は、回復期間終了時には 1000 mg/kg群の雄では消失したが、雌では継続して認められた。1000 mg/kg群の雄で腎臓の相対重量の高値ならびに 300 および 1000 mg/kg群の雌で腎臓の絶対および相対重量の高値あるいは高値傾向がみられた。これらの変動は、回復期間終了時には 1000 mg/kg群の雌では消失したが、雄では継続して認められた。1000 mg/kg群の雌で副腎の絶対および相対重量の高値あるいは高値傾向がみられた。これらの変動は、回復期間終了時には消失した。

病理組織学検査：1000 mg/kg群の死亡例では、肝臓において小葉全体の肝細胞肥大が雌雄各 1 例に、前胃潰瘍が雄 2 例と雌 5 例に、前胃の細胞浸潤が雄 1 例と雌 5 例に、胸腺の萎縮が雄 2 例に、脾臓の萎縮が雄 5 例と雌 6 例に、腸間膜リンパ節においてリンパ球の壊死が雌 1 例に、副腎において束状帯細胞の肥大が雌 5 例に、腎臓において乳頭壊死が雄 2 例に、乳頭部好中球浸潤が雄 2 例に、尿細管好塩基性化が雄 1 例に、尿細管拡張が雄 1 例に、精巣上体の萎縮が雄 5 例に、精巣上体管内精子減少が雄 5 例に、精嚢の萎縮が雄 4 例にみられた。

生存例では、肝臓において 300 mg/kg群で小葉中心性肝細胞肥大が雌 2 例に、1000 mg/kg群で小葉全体の肝細胞肥大が雄 2 例に、小葉中心性肝細胞肥大が雄 2 例と雌 3 例に、腎臓において 1000 mg/kg群で尿細管好塩基性化が雄 3 例に、乳頭部好中球浸潤、尿細管好塩基性化および尿細管拡張が雌 1 例にみられた。

以上のことから、ビス(1-メチルエチル)ナフタレンは肝臓、腎臓および副腎に明らかな影響を及ぼすことが示唆された。当試験条件下におけるビス(1-メチルエチル)ナフタレンの一般毒性学的無影響量は、雄では 100 mg/kg投与により肝臓の絶対および相対重量の高値が認められたことから 30 mg/kg/day、雌では 30 mg/kg投与により総コレステロールの高値が認められたことから 30 mg/kg/day未満と考えられる。

緒言

ビス(1-メチルエチル)ナフタレンが経口的に継続して人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、「新規化学物質に係る試験の方法について」の一部改正等について(スクリーニング毒性試験法の制定)の別添(ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験並びに細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験による変異原性試験)(昭和61年12月5日環保業第700号, 薬発第1039号, 61基局第1014号)に基づいて, ビス(1-メチルエチル)ナフタレンを雌雄ラットに28日間反復経口投与し, さらに一部の動物には14日間の回復期間を設けた反復投与による毒性について検討した。

方法

1. 被験物質および媒体

被験物質のビス(1-メチルエチル)ナフタレン(CAS No.38640-62-9)は, Fig.1に示す化学構造を有し, 分子量:212.34, 比重:0.957, 沸点:300℃, 水に不溶(<1 mg/L, 20℃)であり, ほとんど無臭の低粘度の無色透明な液体である。当試験には, 1997年11月27日に

から提供されたものを用いた[製造元

Lot No. 純度:98.44%, ただし, 不純物として, ビス(1-メチルエチル)テトラリン 1.10 wt%, トリス(1-メチルエチル)ナフタレン 0.48 wt%を含む]。入手後は少量ずつ分割し, 試験施設の被験物質保管室の室温・遮光条件下の保管庫に保管した。なお, 反復投与毒性試験の投与期間の終了後に当試験施設での保管分を除いた残余被験物質は提供者に返却した。その一部について分析した結果, 純度は98.23%であり, 使用期間中は安定であったことが確認された。

媒体として, コーンオイルを用いた。コーンオイル(片山化学工業株式会社, Lot No. 5727, 入手日:1997年9月9日, 使用期限:2002年9月8日)は, 入手後, 試験施設の被験物質保管室の室温条件下の保管庫に保管した。

2. 投与検体および濃度確認

ビス(1-メチルエチル)ナフタレンは, 各濃度ごとにコーンオイルで希釈して調製した。なお, 2, 20 および 200 mg/mLの調製液は, 調製後冷蔵・遮光条件下で7日間, さらに室

温・遮光条件下で 4 時間保存しても安定性に問題のないことが確認されていたため¹⁾ (Attached table 1), 各濃度の調製液は調製後, 1 日分ごとに小分けし, 冷蔵・遮光条件下で保管し, 調製後 7 日以内に使用した。投与後の残余投与検体は廃棄した。また, 被験物質は純度換算を行い, 投与量は原体重量で表示した。

雄投与開始日および雌投与終了日に使用する各濃度の投与検体中の被験物質濃度を試験施設内で高速液体クロマトグラフを用いて測定した。その結果, 被験物質濃度は表示濃度の 99.3~104.9 %であり, 濃度に問題はなかった(Attached table 2 および 3)。

3. 使用動物および飼育条件

1) 動物種および系統

試験には, 毒性試験に汎用されている Sprague-Dawley 系雌雄ラット [(SPF), Crj: CD (SD) IGS] を用いた。動物は, 1998 年 4 月 1 日に日本チャールス・リバー株式会社(日野飼育センター)から 4 週齢で雌雄各 52 匹を購入した。入手後 1 日の体重範囲は, 雄が 74~85 g, 雌が 69~79 g であった。

2) 検疫および馴化, 群分け法ならびに個体識別法

入手した動物は, 5 日間の検疫期間, その後雄は 8 日間, 雌は 10 日間の馴化期間を設けた。この間に, 4 回の体重測定および毎日一般状態の観察を行った。一般状態および体重推移に異常がみられなかった動物を群分けして試験に用いた。

群分けは, コンピュータを用いて体重を層別に分けた後に, 無作為抽出法により各群の平均体重および分散がほぼ等しくなるように投与開始日に行った。群分け後の残余動物のうち, 検疫・馴化動物番号の若い順に雄 2 例を選び, 飼育期間終了時に微生物モニタリング検査に用いた。その他の残余雄および残余雌ならびに馴化期間の体重推移に異常の認められた雄(1 例)は, 投与開始日にエーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後に廃棄処分した。

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

3) 環境条件および飼育管理

動物は, 室温 20~26 °C(実測値: 21~24 °C), 湿度 40~70 %(実測値: 44~62 %), 明暗各 12 時間(照明: 午前 6 時~午後 6 時), 換気回数 12 回/時(フィルターにより除菌した新鮮空気)に維持されている飼育室(E棟 3 号室)で飼育した。

検疫・馴化期間中はステンレス製懸垂式ケージ(W: 240 × D: 380 × H: 200 mm)を用い

て 1 ケージ当たり 5 匹までの群飼育とし、群分け後はステンレス製五連ケージ(W: 755 × D: 210 × H: 170 mm)を用いて個別飼育した。ケージの受け皿および給水瓶の交換は 1 週間に 2 回以上、ステンレス製五連ケージおよび給餌器の交換は 2 週間に 1 回以上行った。なお、動物飼育室の清掃(床の掃き掃除)および 0.02 %次亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日行った。また、飼育期間終了時に採血したモニタリング動物の血清検査において、感染を示唆するような異常はみられなかった。

4) 飼料および飲料水

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

飲料水は、水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。飲料水の水質検査結果は、ほぼ 6 カ月ごとに財団法人岐阜県公衆衛生検査センターで実施した成績を入手した。

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

4. 投与経路、投与方法、群構成、投与量および投与期間

1) 投与経路および投与方法

ビス(1-メチルエチル)ナフタレンは、継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられるため、投与経路として経口投与を選択した。

投与に際しては、金属製経口胃ゾンデを取り付けたポリプロピレン製ディスプレイ注射筒を用いて、強制経口投与した。投与液量は、投与日あるいは投与日に最も近い測定日の体重を基準とし、5 mL/kgで算出した。投与時刻は午前 9 時 12 分～午後 1 時 58 分の間で、投与回数は 1 日 1 回とした。

投与開始日の週齢は雌雄とも 6 週齢であり、体重範囲は雄が 170～196 g、雌が 143～160 gであった。

2) 群構成および投与量

群構成は、以下に示したように被験物質投与群として 4 群を設定し、その他に対照群を設けた。1 群の動物数は、対照群および 1000 mg/kg群は投与期間終了時剖検例雌雄各 6 例と回復期間終了時剖検例雌雄各 6 例の雌雄各 12 例とした。また、30, 100 および 300 mg/kg群は投与期間終了時剖検例雌雄各 6 例とした。

群	試験群	投与量	(濃度)	雄(動物番号)	雌(動物番号)
第1群	対照(コーンオイル)	0 mg/kg	(0 mg/mL)	6'+6'(001~012)	6'+6'(051~062)
第2群	ビス(1-メチルエチル)ナフタレン	30 mg/kg	(6 mg/mL)	6' (101~106)	6' (151~156)
第3群	ビス(1-メチルエチル)ナフタレン	100 mg/kg	(20 mg/mL)	6' (201~206)	6' (251~256)
第4群	ビス(1-メチルエチル)ナフタレン	300 mg/kg	(60 mg/mL)	6' (301~306)	6' (351~356)
第5群	ビス(1-メチルエチル)ナフタレン	1000 mg/kg	(200 mg/mL)	6'+6'(401~412)	6'+6'(451~462)

':投与期間終了時剖検匹数(ただし, 1000 mg/kg群では雌雄とも死亡例が発現したため, 雄 4 例および雌 3 例とした)

':回復期間終了時剖検匹数(ただし, 1000 mg/kg群では雌雄とも死亡例が発現したため, 雌雄各 3 例とした)

投与量は, 雄ラットに 14 日間反復投与した予備試験²⁾(投与段階: 0, 125, 250, 500 および 1000 mg/kg)の結果により決定した。すなわち, 125~1000 mg/kg投与において, 投与直後に流産, 1000 mg/kg投与で肝臓の肥大がみられたが, 各群とも死亡発現はなく, 体重推移にも異常は認められなかった。そこで, 当試験の投与量は, 1000 mg/kgを最高用量とし, 以下公比約 3 で除して 300, 100 および 30 mg/kgとした。また, 対照として媒体(コーンオイル)のみを投与する群を設けた。

3) 投与期間

投与期間は, 「新規化学物質に係る試験の方法について」の一部改正等について(スクリーニング毒性試験法の制定)の別添(ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験並びに細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験による変異原性試験)に準じて, 28 日間連続投与とした。また, 28 日間の投与後に一部の動物について 14 日間の回復期間を設けた。なお, 投与開始日を投与 1 日とし, 最終投与の翌日を回復 1 日とした。

5. 観察および検査項目

1) 一般状態

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

死亡例は, 発見後速やかに剖検し, 脳(大脳, 小脳, 延髄), 下垂体, 甲状腺, 胸腺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 精巣, 精巣上体および卵巣の重量を測定した。ただし, 下垂体および甲状腺は 20 %中性緩衝ホルマリンに 1 晩固定後測定した。これらの器官は, 肺, 気管, 脾臓, 唾液腺(舌下腺・顎下腺), 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結

腸，直腸，リンパ節(下顎・腸間膜)，膀胱，精囊，前立腺，子宮，腔，上皮小体，脊髄，坐骨神経，眼球，ハーダー腺，胸骨および大腿骨とともに 20 %中性緩衝ホルマリンに固定した。ただし，精巣および精巣上体はブアン液に 2~3 時間固定後 90 %アルコールに保存し，眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリンに 1 晩固定後 20 %中性緩衝ホルマリンに再固定した。また，各器官・組織は，H-E染色組織標本を作製し，病理組織学的に検査した。

2) 体重測定

体重は，投与期間中および回復期間中とも 1 週間に 2 回測定した(測定日：投与 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25 および 28日，回復 1, 4, 8, 11 および 14 日ならびに剖検日)。なお，剖検前日の午後 4 時頃からは絶食とした。

3) 摂餌量測定

摂餌量は，投与期間中および回復期間中とも 1 週間に 1 回測定した(残量測定日：投与 3, 10, 17 および 24 日，回復 3 および 10 日)。

4) 摂水量測定

摂水量は，投与期間中および回復期間中とも 1 週間に 1 回測定した(残量測定日：投与 3, 10, 17 および 24 日，回復 3 および 10 日)。

5) 尿検査

投与期間終了前に投与期間終了時の剖検用動物，回復期間終了前に回復期間終了時の剖検用動物について，採尿ケージを用いて絶食・給水下で 3 時間で採取した尿(3 時間尿)と引き続いて給餌・給水下で 21 時間で採取した尿(21 時間尿)ならびにそれらを合計した尿(24 時間尿)について，以下の検査を実施した。なお，検査後の尿は廃棄した。

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

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

24 時間尿：尿量(UV)を比重と重量から算出した。

6) 血液学検査

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

赤血球数(RBC), ヘモグロビン量(HGB), ヘマトクリット値(HCT), 血小板数(PLT)および白血球数(WBC)は, EDTA-2KコーティングしたSysmexサンプルカップに採取した血液について, 多項目自動血球計数装置(Sysmex K-4500, 東亜医用電子株式会社)を用いて測定した。さらに, 平均赤血球容積(MCV), 平均赤血球血色素量(MCH)および平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。

網状赤血球数(RET)は, EDTA-2K処理した血液をBrecher法により超生体染色してスライドグラスに塗抹後, Giemsa染色標本を作製して顕微鏡下で赤血球 1000 個中の網状赤球数を計数した。

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

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

7) 血液生化学検査

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

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

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

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

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

8) 剖検

上記の 6)および 7)で採血した動物をさらに放血致死させた後に剖検した。脳(大脳, 小脳, 延髄), 下垂体, 甲状腺, 胸腺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 精巣, 精巣上体および卵巣は重量を測定した。ただし, 下垂体および甲状腺は 20 %中性緩衝ホルマリンに 1 晩固定後測定した。これらの器官は, 肺, 気管, 脾臓, 唾液腺(舌下腺・顎下腺), 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, リンパ節(下顎・腸間膜), 膀胱, 精囊,

前立腺，子宮，腔，上皮小体，脊髄，坐骨神経，眼球，ハーダー腺，胸骨および大腿骨とともに 20 % 中性緩衝ホルマリンに固定した。ただし，精巣および精巣上体はブアン液に 2～3 時間固定後 90 % アルコールに保存し，眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリンに 1 晩固定後 20 % 中性緩衝ホルマリンに再固定した。

9) 病理組織学検査

摘出した以下の器官・組織について常法に従ってパラフィン包埋標本作製した。

投与期間終了時剖検例の対照群，300 および 1000 mg/kg 群について，心臓，肺，気管，肝臓，脾臓，唾液腺(舌下腺・顎下腺)，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，胸腺，脾臓，リンパ節(下顎・腸間膜)，腎臓，副腎，膀胱，精巣，精巣上体，精嚢，前立腺，卵巣，子宮，腔，下垂体，甲状腺，上皮小体(検査可能な動物のみ)，脳(大脳・小脳・延髄)，脊髄，坐骨神経，眼球，ハーダー腺，骨(胸骨・大腿骨)および骨髓(胸骨・大腿骨)について H-E 染色組織標本作製し，病理組織学検査を実施した。300 および 1000 mg/kg 群の検査で対照群と比べて異常を示す動物数に差があると考えられた肝臓および腎臓については，投与期間終了時の 30 および 100 mg/kg 群の雌雄，ならびに回復期間終了時の対照群および 1000 mg/kg 群の雌雄も同様に検査した。

6. 統計学的方法

有意差検定は下記に示したように，対照群とビス(1-メチルエチル)ナフタレンの各投与群の間で行い，危険率を 5 % 未満($p < 0.05$)とし，5 % 未満($p < 0.05$)と 1 % 未満($p < 0.01$)とに分けて表示した。

〈検定方法〉

体重，摂餌量，摂水量，尿量，尿比重，血液学検査成績，血液生化学検査成績および器官の絶対および相対重量は，各群で平均値および標準偏差を算出した。その後，Bartlett 法による等分散性の検定を行い，等分散の場合には一元配置法による分散分析を行い，有意ならば Dunnett 法により行った。一方，等分散と認められなかった場合は，順位を利用した一元配置法による分析(Kruskal-Wallis の検定)を行い，有意ならば順位を利用した Dunnett 型の検定法により行った。

なお，病理組織学検査において，300 および 1000 mg/kg 群で毒性学的影響が示唆され他の用量群についても検査を実施した器官・組織の所見については，対照群との群間比較を上記の順位を利用した Dunnett 型の検定法を用いて行った。そこで対照群との間に有意差が認められた場合は，Cochran・Armitage の傾向検定を用いて用量反応性の検定を行った。

結果

1. 一般状態

1) 投与期間

(1) 雄 (Table 1-1, Appendix 1-1~1-5)

死亡および瀕死例は、対照群、30、100 および 300 mg/kg群では認められなかった。1000 mg/kg群では、投与 4 日に 1 例 (No.407)、投与 6 日に 2 例 (No.411 および 412)、投与 8 日に 1 例 (No.408)、投与 11 日に 1 例 (No.406) の計 5 例が死亡した。死亡例では、自発運動の低下、立毛、被毛の汚れおよび流涎が投与 5 日から、歩行異常が投与 5 日に、横臥が投与 6 日に一部の動物でみられた。

生存例の一般状態観察において、対照群および 30 mg/kg群では観察期間を通していずれの動物にも異常はみられなかった。100 mg/kg群では、流涎が投与 14~28 日に 5 例にみられた。300 mg/kg群では、流涎が投与 5~28 日に 6 例にみられた。1000 mg/kg群では、流涎が投与 6~28 日に 7 例にみられた。なお、流涎は、100 mg/kg群では投与後約 10 分から約 10 分間、300 mg/kg群では初期には投与後約 10 分から約 10 分間、その後は投与直後から約 10 分間、1000 mg/kg群では投与直後から約 10 分間みられた。なお、投与を継続しても流涎の持続時間に変化は認められなかった。

(2) 雌 (Table 2-1, Appendix 2-1~2-5)

死亡および瀕死例は、対照群、30、100 および 300 mg/kg群では認められなかった。1000 mg/kg群では、投与 5 日に 5 例 (No.453, 454, 458, 459 および 461)、投与 6 日に 1 例 (No.451) の計 6 例が死亡した。死亡例では、流涎および被毛の汚れが投与 3 日から一部の動物でみられた。

生存例の一般状態観察において、対照群および 30 mg/kg群では観察期間を通していずれの動物にも異常はみられなかった。100 mg/kg群では、流涎が投与 12~28 日に 4 例にみられた。300 mg/kg群では、流涎が投与 3~28 日に 6 例にみられた。1000 mg/kg群では、流涎が投与 4~28 日に 6 例に、被毛の汚れが投与 4 および 5 日に 1 例にみられた。なお、流涎は、100 mg/kg群では投与後約 10 分から約 10 分間、300 mg/kg群では初期には投与後約 10 分から約 10 分間、その後は投与後約 5 分から約 15 分間、1000 mg/kg群では初期には投与後約 3 分から約 10 分間、その後は投与直後から約 15 分間みられた。なお、投与を継続しても流涎の持続時間に変化は認められなかった。

2) 回復期間

(1) 雄 (Table 1-2, Appendix 1-1 および 1-5)

死亡および瀕死例は、対照群および 1000 mg/kg群とも認められなかった。

一般状態観察において、対照群および 1000 mg/kg群とも観察期間を通していずれの動物にも異常はみられなかった。

(2) 雌(Table 2-2, Appendix 2-1 および 2-5)

死亡および瀕死例は、対照群および 1000 mg/kg群とも認められなかった。

一般状態観察において、対照群および 1000 mg/kg群とも観察期間を通していずれの動物にも異常はみられなかった。

2. 体重

1) 投与期間

(1) 雄(Table 3, Fig.2, Appendix 3-1~3-5)

30, 100 および 300 mg/kg群では、対照群と比べていずれの測定日の体重にも有意差はみられなかった。1000 mg/kg群では、対照群と比べて投与 4, 8 および 25 日に体重の有意な低値がみられた。

(2) 雌(Table 4, Fig.3, Appendix 4-1~4-5)

30, 100 および 300 mg/kg群では、対照群と比べていずれの測定日の体重にも有意差はみられなかった。1000 mg/kg群では、対照群と比べて投与 4 日に体重の有意な低値がみられた。

2) 回復期間

(1) 雄(Table 3, Fig.2, Appendix 3-1 および 3-5)

1000 mg/kg群では、対照群と比べていずれの測定日の体重にも有意差はみられなかった。

(2) 雌(Table 4, Fig.3, Appendix 4-1 および 4-5)

1000 mg/kg群では、対照群と比べて回復 1 日に体重の有意な高値がみられた。

3. 摂餌量

1) 投与期間

(1) 雄(Table 5, Fig.4, Appendix 5-1~5-5)

30, 100 および 300 mg/kg群では、対照群と比べていずれの測定日の摂餌量にも有意差はみられなかった。1000 mg/kg群では、対照群と比べて投与 3 日に摂餌量の有意な低値がみられた。

(2) 雌(Table 6, Fig.5, Appendix 6-1~6-5)

30, 100 および 300 mg/kg群では、対照群と比べていずれの測定日の摂餌量にも有意差はみられなかった。1000 mg/kg群では、対照群と比べて投与 3 日に摂餌量の有意な低値が、投与 10, 17 および 24 日に摂餌量の有意な高値がみられた。

2) 回復期間

(1) 雄 (Table 5, Fig.4, Appendix 5-1 および 5-5)

1000 mg/kg群では, 対照群と比べて回復 3 日に摂餌量の有意な高値がみられた.

(2) 雌 (Table 6, Fig.5, Appendix 6-1 および 6-5)

1000 mg/kg群では, 対照群と比べて回復 3 日に摂餌量の有意な高値がみられた.

4. 摂水量

1) 投与期間

(1) 雄 (Table 7, Fig.6, Appendix 7-1~7-5)

30, 100 および 300 mg/kg群では, 対照群と比べていずれの測定日の摂水量にも有意差はみられなかった. 1000 mg/kg群では, 対照群と比べて投与 3 日に摂水量の有意な低値が, 投与 10, 17 および 24 日に摂水量の有意な高値がみられた.

(2) 雌 (Table 8, Fig.7, Appendix 8-1~8-5)

30 および 100 mg/kg群では, 対照群と比べていずれの測定日の摂水量にも有意差はみられなかった. 300 mg/kg群では, 対照群と比べて投与 10, 17 および 24 日に摂水量の有意な高値がみられた. 1000 mg/kg群では, 対照群と比べて投与 3 日に摂水量の有意な低値が, 投与 10, 17 および 24 日に摂水量の有意な高値がみられた.

2) 回復期間

(1) 雄 (Table 7, Fig.6, Appendix 7-1 および 7-5)

1000 mg/kg群では, 対照群と比べて回復 3 日に摂水量の有意な高値がみられた.

(2) 雌 (Table 8, Fig.7, Appendix 8-1 および 8-5)

1000 mg/kg群では, 対照群と比べて回復 3 日に摂水量の有意な高値がみられた.

5. 尿検査

1) 投与期間終了前

(1) 雄 (Table 9-1 および 9-2, Appendix 9-1~9-5)

30, 100 および 300 mg/kg群では, 対照群と比べて尿量および比重に有意差はみられなかった. 1000 mg/kg群では, 対照群と比べて尿量の有意な高値が, 有意差はないが尿比重の低値傾向がみられた.

色調, pH, 蛋白, 糖, ケトン体, ビリルビン, 潜血, ウロビリノーゲンおよび沈渣は, 各投与群とも対照群とほぼ同程度であった.

(2) 雌 (Table 10-1 および 10-2, Appendix 10-1~10-5)

30 および 100 mg/kg群では, 対照群と比べて尿量および比重に有意差はみられなかった.

300 mg/kg群では、対照群と比べて尿量の有意な高値がみられた。1000 mg/kg群では、対照群と比べて尿量の有意な高値が、有意差はないが尿比重の低値傾向がみられた。

色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。

2) 回復期間終了前

(1) 雄 (Table 11-1 および 11-2, Appendix 11-1 および 11-2)

1000 mg/kg群では、対照群と比べて有意差はないが尿量の高値傾向がみられた。

比重、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、1000 mg/kg群では対照群とほぼ同程度であった。

(2) 雌 (Table 12-1 および 12-2, Appendix 12-1 および 12-2)

1000 mg/kg群では、対照群と比べて有意差はないが尿量の高値傾向がみられた。

比重、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、1000 mg/kg群では対照群とほぼ同程度であった。

6. 血液学検査

1) 投与期間終了時

(1) 雄 (Table 13, Appendix 13-1~13-5)

30 および 100 mg/kg群では、対照群と比べていずれの測定項目にも有意差はみられなかった。300 mg/kg群では、対照群と比べてAPTTの有意な高値が、有意差はないがPTの高値傾向がみられた。1000 mg/kg群では、対照群と比べて血小板数、APTTおよびフィブリノーゲン濃度の有意な高値が、赤血球数およびヘマトクリット値の有意な低値が、有意差はないがPTの高値傾向がみられた。

(2) 雌 (Table 14, Appendix 14-1~14-5)

30 および 100 mg/kg群では、対照群と比べていずれの測定項目にも有意差はみられなかった。300 mg/kg群では、対照群と比べてAPTTの有意な高値がみられた。1000 mg/kg群では、対照群と比べてAPTT、フィブリノーゲン濃度および好中球率の有意な高値が、リンパ球率の有意な低値が、有意差はないが白血球数の高値傾向がみられた。その他、300 および 1000 mg/kg群では、対照群と比べてMCHの有意な低値がみられたが、対照群との差はわずかであること、ならびに当所の背景データ (Attached table 4) の範囲内の変動であることから、投与に基づく変化ではないと判断された。

2) 回復期間終了時

(1) 雄 (Table 15, Appendix 15-1 および 15-2)

1000 mg/kg群では、対照群と比べてPTの有意な高値がみられた。

(2) 雌(Table 16, Appendix 16-1 および 16-2)

1000 mg/kg群では、対照群と比べていずれの測定項目にも有意差はみられなかった。

7. 血液生化学検査

1) 投与期間終了時

(1) 雄(Table 17, Appendix 17-1~17-5)

100 mg/kg群では、対照群と比べていずれの測定項目にも有意差はみられなかった。

300 mg/kg群では、対照群と比べて総ビリルビンの有意な高値およびトリグリセライドの有意な低値がみられた。1000 mg/kg群では、対照群と比べて γ -GTP、総ビリルビンおよび総コレステロールの有意な高値が、トリグリセライドの有意な低値が、有意差はないがGPTの高値傾向がみられた。その他、30 mg/kg群では対照群と比べて γ -グロブリン率の有意な高値が、1000 mg/kg群ではアルブミン量および α_2 -グロブリン率の有意な高値ならびに α_1 -グロブリン率の有意な低値がみられたが、いずれも対照群との差はわずかであること、ならびに当所の背景データ(Attached table 5)の範囲内の変動であることから、投与に基づく変化ではないと判断された。

(2) 雌(Table 18, Appendix 18-1~18-5)

30 および 100 mg/kg群では、対照群と比べて総コレステロールの有意な高値がみられた。300 mg/kg群では、対照群と比べて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た。1000 mg/kg群では、対照群と比べてGPT、 γ -GTP、総ビリルビン、総コレステロールおよびトリグリセライドの有意な高値が、有意差はないが尿素窒素およびクレアチニンの高値傾向がみられた。その他、30 mg/kg群では α_2 -グロブリン率の有意な高値が、100 mg/kg群ではブドウ糖の有意な低値が、300 mg/kg群では α_2 -グロブリン率の有意な高値ならびにブドウ糖およびClの有意な低値が、1000 mg/kg群では α_2 -グロブリン率および β -グロブリン率の有意な高値ならびにClの有意な低値がみられたが、いずれも対照群との差はわずかであること、ならびに当所の背景データ(Attached table 6)の範囲内の変動であることから、投与に基づく変化ではないと判断された。

2) 回復期間終了時

(1) 雄(Table 19, Appendix 19-1 および 19-2)

1000 mg/kg群では、対照群と比べていずれの測定項目にも有意差はみられなかった。

(2) 雌(Table 20, Appendix 20-1 および 20-2)

1000 mg/kg群では、対照群と比べて β -グロブリン率の有意な高値およびALPの有意な低値がみられたが、いずれも対照群との差はわずかであること、ならびに当所の背景データ(Attached table 6)の範囲内の変動であることから、投与に基づく変化ではないと判断された。

8. 剖検

1) 死亡例

(1) 雄(Table 21, Appendix 21)

1000 mg/kg群の死亡例 5 例において、前胃粘膜の潰瘍が 1 例(No.408)に、腺胃粘膜の暗赤色化が 1 例(No.406)にみられた。

(2) 雌(Table 22, Appendix 22)

1000 mg/kg群の死亡例 6 例において、前胃粘膜の潰瘍が 5 例(No.451, 453, 458, 459 および 461)に、腺胃粘膜の暗赤色斑が 5 例(No.453, 454, 458, 459 および 461)にみられた。

2) 投与期間終了時

(1) 雄(Table 23, Appendix 23-1~23-5)

対照群および 100 mg/kg群では、いずれにも異常はみられなかった。300 mg/kg群では、肝臓の肥大が 5 例にみられた。1000 mg/kg群では、肝臓の肥大が 4 例にみられた。その他、30 mg/kg群では両側精巣と両側精巣上体の萎縮が 1 例(No.104)に、300 mg/kg群では右腎盂拡張が 1 例(No.304)にみられたが、これらの変化はいずれも偶発例と判断された。

(2) 雌(Table 24, Appendix 24-1~24-5)

対照群、30 および 100 mg/kg群では、いずれにも異常はみられなかった。300 mg/kg群では、肝臓の肥大が 1 例にみられた。1000 mg/kg群では、肝臓の肥大が 3 例に、両側腎臓の肥大が 1 例(No.452)にみられた。

3) 回復期間終了時

(1) 雄(Table 25, Appendix 25-1 および 25-2)

対照群および 1000 mg/kg群とも、いずれにも異常はみられなかった。

(2) 雌(Table 26, Appendix 26-1 および 26-2)

対照群および 1000 mg/kg群とも、いずれにも異常はみられなかった。

9. 器官重量

1) 投与期間終了時

(1) 雄(Table 27, Appendix 27-1~27-5)

30 mg/kg群では、対照群と比べていずれの器官の絶対および相対重量にも有意差はみられなかった。100 および 300 mg/kg群では、対照群と比べて肝臓の絶対および相対重量の有意な高値がみられた。1000 mg/kg群では、対照群と比べて肝臓の絶対および相対重量の有意な高値が、腎臓の相対重量の有意な高値がみられた。

(2) 雌(Table 28, Appendix 28-1~28-5)

30 および 100 mg/kg群では、対照群と比べていずれの器官の絶対および相対重量にも有意差はみられなかった。300 mg/kg群では、対照群と比べて肝臓の絶対および相対重量の有意な高値が、腎臓の相対重量の有意な高値が、有意差はないが腎臓の絶対重量の高値傾向がみられた。1000 mg/kg群では、対照群と比べて肝臓の絶対および相対重量の有意な高値が、腎臓および副腎の相対重量の有意な高値が、有意差はないが腎臓および副腎の絶対重量の高値傾向がみられた。

2) 回復期間終了時

(1) 雄(Table 29, Appendix 29-1 および 29-2)

1000 mg/kg群では、対照群と比べて腎臓の相対重量の有意な高値がみられた。

(2) 雌(Table 30, Appendix 30-1 および 30-2)

1000 mg/kg群では、対照群と比べて肝臓の絶対および相対重量の有意な高値がみられた。その他、1000 mg/kg群では、対照群と比べて甲状腺および胸腺の絶対ならびに相対重量、心臓の絶対重量の有意な高値がみられたが、投与期間終了時には認められない変化であることから、投与に基づく変化ではないと判断された。

10. 病理組織学検査

1) 死亡例

(1) 雄(Table 31, Appendix 31)

肝臓：小葉全体の肝細胞肥大が 1 例にみられ(Photo 1)、その程度は軽度であった。

胃：前胃潰瘍が 2 例にみられ(Photo 2)、その程度はいずれも軽度であった。前胃の細胞浸潤が 1 例にみられ(Photo 2)、その程度はごく軽度であった。

胸腺：萎縮が 2 例にみられ(Photo 3)、その程度はいずれも中等度であった。

脾臓：萎縮が 5 例にみられ(Photo 4)、その程度はいずれも中等度であった。

腎臓：乳頭壊死が 2 例にみられ(Photo 5)、その程度はいずれも中等度であった。乳頭部好中球浸潤が 2 例にみられ(Photo 6)、その程度はいずれも軽度であった。尿細管好塩基性化が 1 例にみられ、その程度は軽度であった。尿細管拡張が 1 例にみられ、その程度は軽度であった。

精巣上体：萎縮が 5 例にみられ、その程度はいずれも中等度であった。精巣上体管内精子減少が 5 例にみられ、その程度は軽度～高度であった。

精囊：萎縮が 4 例にみられ、その程度は軽度～中等度であった。

その他には、心臓、肺、気管、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、前立腺、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髓、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨(胸骨、大腿骨)および骨髓(胸骨、大腿骨)には 5 例とも異常はみられなかった。

なお、各組織の死後変化が全例にみられ、その程度はごく軽度～中等度であった。

(2) 雌 (Table 32, Appendix 32)

肝臓：小葉全体の肝細胞肥大が 1 例にみられ、その程度は軽度であった。

胃：前胃潰瘍が 5 例にみられ、その程度はいずれも軽度であった。前胃の細胞浸潤が 5 例にみられ、その程度はいずれもごく軽度であった。

脾臓：萎縮が 6 例にみられ、その程度はいずれも中等度であった。

腸間膜リンパ節：リンパ球の壊死が 1 例にみられ、その程度は軽度であった。

副腎：束状帯細胞の肥大が 5 例にみられ、その程度はいずれもごく軽度であった。

腎臓：嚢胞が 1 例にみられたが、その程度はごく軽度であり、対照群でも通常観察される変化であり、偶発的变化と判断された。

その他には、心臓、肺、気管、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、下顎リンパ節、膀胱、卵巣、子宮、陰、下垂体、甲状腺、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨(胸骨、大腿骨)および骨髓(胸骨、大腿骨)には 6 例とも異常はみられなかった。

なお、各組織の死後変化が全例にみられ、その程度はごく軽度～中等度であった。

2) 投与期間終了時

(1) 雄 (Table 33, Appendix 33-1～33-5)

肝臓：1000 mg/kg群で小葉全体の肝細胞肥大が 2 例にみられ(Photo 7)、その程度はいずれも軽度であった。1000 mg/kg群で小葉中心性肝細胞肥大が 2 例にみられ、その程度はいずれもごく軽度であった。

腎臓：1000 mg/kg群で尿細管好塩基性化が 3 例にみられ、その程度はいずれもごく軽度であった。

なお、肝臓における肝細胞肥大および小葉中心性肝細胞肥大ならびに腎臓における尿細管好塩基性化は、1000 mg/kg群で対照群と比べて有意差が認められ、用量相関性も確認された。

その他の変化として以下に示した所見が得られた。

肺：対照群で細胞浸潤巣と出血巣が 1 例にみられた。

腎臓：300 mg/kg群で右腎盂拡張が 1 例にみられた。

甲状腺：300 および 1000 mg/kg群で異所性胸腺が各 1 例にみられた。

なお、これらの変化は、対照群でも通常観察される変化であり、また少数例であることから、偶発的变化と判断された。

その他には、対照群、300 および 1000 mg/kg群とも、心臓、気管、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、下垂体、副腎、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨(胸骨、大腿骨)および骨髓(胸骨、大腿骨)に異常はみられなかった。また、30 および 100 mg/kg群では、肝臓および腎臓に異常はみられなかった。

(2) 雌 (Table 34, Appendix 34-1~34-5)

肝臓：300 mg/kg群で小葉中心性肝細胞肥大が 2 例にみられ，その程度はいずれもごく軽度であった．1000 mg/kg群で小葉中心性肝細胞肥大が 3 例にみられ (Photo 8)，その程度はいずれも軽度であった．

腎臓：1000 mg/kg群で乳頭部好中球浸潤 (Photo 9)，尿細管好塩基性化および尿細管拡張が 1 例にみられ，その程度はいずれも軽度であった．

なお，肝臓における小葉中心性肝細胞肥大は，1000 mg/kg群で対照群と比べて有意差が認められ，用量相関性も確認された．また，腎臓における乳頭部好中球浸潤，尿細管好塩基性化および尿細管拡張は，用量相関性はみられないものの，1000 mg/kg群で対照群と比べて有意差が認められた．

その他の変化として以下に示した所見が得られた．

肝臓：対照群で微小肉芽腫が 1 例および門脈周囲肝細胞の空胞化が 3 例にみられた．

100 mg/kg群で門脈周囲肝細胞の空胞化が 1 例にみられた．

甲状腺：300 mg/kg群で異所性胸腺が 1 例にみられた．

なお，これらの変化は，対照群でも通常観察される変化であり，また少数例であることから，偶発的変化と判断された．

その他には，対照群，300 および 1000 mg/kg群とも，心臓，肺，気管，脾臓，舌下腺，顎下腺，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，胸腺，脾臓，下顎リンパ節，腸間膜リンパ節，膀胱，卵巣，子宮，腔，下垂体，副腎，上皮小体，大脳，小脳，延髄，脊髄，坐骨神経，眼球，ハーダー腺，骨 (胸骨，大腿骨) および骨髓 (胸骨，大腿骨) に異常はみられなかった．また，30 mg/kg群では肝臓および腎臓に，100 mg/kg群では腎臓に異常はみられなかった．

3) 回復期間終了時

(1) 雄 (Table 35, Appendix 35-1 および 35-2)

腎臓：1000 mg/kg群で尿細管好塩基性化が 1 例にみられ，その程度はごく軽度であった．

その他には，対照群および 1000 mg/kg群とも，肝臓に異常はみられなかった．

(2) 雌 (Table 36, Appendix 36-1 および 36-2)

腎臓：対照群で尿細管好塩基性化が 1 例にみられ，その程度は軽度であった．1000 mg/kg群で嚢胞が 1 例にみられたが，その程度はごく軽度であった．

なお，これらの変化は，対照群でも通常観察される変化であり，また少数例であることから，偶発的変化と判断された．

その他には，対照群および 1000 mg/kg群とも，肝臓に異常はみられなかった．

考察

ビス(1-メチルエチル)ナフタレンを雌雄ラットに 28 日間経口投与し、その毒性について検討した。一部の動物については、14 日間の回復期間を設けた。投与量は、1000 mg/kgを最高用量とし、以下 300, 100 および 30 mg/kgとした。対照として媒体(コーンオイル)投与群を設けた。

死亡例は、1000 mg/kg群で雄 5/12 例と雌 6/12 例に認められた。死亡例では、雄で横臥、自発運動の低下、歩行異常、立毛、被毛の汚れが、雌で被毛の汚れがみられた。また、急激な体重減少、摂餌量の減少がみられ、剖検において前胃粘膜の潰瘍および腺胃粘膜の暗赤色化が雌雄ともみられた。病理組織学検査では、小葉全体の肝細胞肥大、前胃潰瘍、前胃の細胞浸潤および脾臓の萎縮が雌雄に、胸腺の萎縮、腎臓の乳頭壊死、乳頭部好中球浸潤、尿細管好塩基性化および尿細管拡張、精巣上体の萎縮および精巣上体管内精子減少ならびに精嚢の萎縮が雄に、腸間膜リンパ節においてリンパ球の壊死ならびに副腎の束状帯細胞の肥大が雌にみられた。肝細胞肥大および腎乳頭部好中球浸潤は、1000 mg/kg群の生存例の雌雄でも認められていることから、被験物質投与に基づく変化と考えられる。腎乳頭壊死は、生存例でも認められた腎乳頭部好中球浸潤がその初期変化と考えられる。したがって、腎臓の障害が死亡の一因と考えられる。その他の胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、副腎、精巣上体および精嚢の変化は、全身状態の悪化に基づく二次的変化と考えられる。

1000 mg/kg群の雌雄で投与期間の初期に体重増加の抑制、摂餌量および摂水量の低値と関連した体重増加の抑制がみられ、ビス(1-メチルエチル)ナフタレンは 1000 mg/kg投与で死亡発現を含めて全身状態の悪化を来すと考えられる。しかし、300 mg/kg群の雌で投与期間の中期～後期に摂水量の高値が、1000 mg/kg群の雌で投与期間の中期～後期に摂餌量の高値が、1000 mg/kg群の雌雄で投与期間の中期～後期に摂水量の高値がみられ、摂餌量および摂水量は逆に増加した。また、回復期間中は、1000 mg/kg群の雌雄とも摂餌量の高値および摂水量の高値が引き続いてみられた。なお、一般状態観察において、100 mg/kg以上の群の雌雄で投与後に一過性の流涎がみられたが、流涎に関連すると考えられる他の変化はみられないことから、被験物質の刺激性に基づく変化と判断され、毒性症状とはみなさなかった。

尿検査において、300 mg/kg群の雌および 1000 mg/kg群の雌雄で認められた尿量の高値ならびに 1000 mg/kg群の雌雄で認められた尿比重の低値傾向は、摂水量の増加に基づく変化と考えられる。なお、回復期間終了前には、1000 mg/kg群の雌雄で尿量の高値傾向がみられた。

血液学検査において、300 mg/kg群の雄でAPTTおよびPTの高値あるいは高値傾向が、300 mg/kg群の雌でAPTTの高値が、1000 mg/kg群の雄で血小板数、PT、APTTおよびフィブリノーゲン濃度の高値あるいは高値傾向が、雌で白血球数、APTT、フィブリノーゲン濃度および好中球率の高値あるいは高値傾向ならびにリンパ球率の低値がみられた。したがって、300 mg/kg群の雄ならびに 1000 mg/kg群の雌雄で凝固系に影響が認められ、肝臓における

病理組織学変化との関連が窺われた。なお、1000 mg/kg群の雄では、赤血球数およびヘマトクリット値の低値が認められたが、病理組織学検査において造血器官に影響は認められなかった。回復期間終了時においても 1000 mg/kg群の雄でPTの高値がみられた。

血液生化学検査において、30 および 100 mg/kg群の雌で総コレステロールの高値が、300 mg/kg群の雄で総ビリルビンの高値ならびにトリグリセライドの低値が、雌で総ビリルビンおよび総コレステロールの高値が、1000 mg/kg群の雄でGPT、 γ -GTP、総ビリルビンおよび総コレステロールの高値あるいは高値傾向ならびにトリグリセライドの低値が、雌でGPT、 γ -GTP、総ビリルビン、総コレステロールおよびトリグリセライドの高値がみられた。また、器官重量においても、100、300 および 1000 mg/kg群の雄ならびに 300 および 1000 mg/kg群の雌で肝臓の絶対および相対重量の高値がみられた。病理組織学検査では、肝臓において 300 mg/kg群で小葉中心性肝細胞肥大が雌に、1000 mg/kg群で小葉全体の肝細胞肥大が雄に、小葉中心性肝細胞肥大が雌雄にみられており、ビス(1-メチルエチル)ナフタレンは肝臓に影響を及ぼすと考えられる。なお、上記のように、トリグリセライドは、投与により雄では減少し、雌では増加したが、この原因は不明であった。また、1000 mg/kg群の雌で尿素窒素およびクレアチニンの高値傾向がみられ、1000 mg/kg群の雄で腎臓の相対重量の高値ならびに 300 および 1000 mg/kg群の雌で腎臓の絶対および相対重量の高値あるいは高値傾向がみられた。病理組織学検査では、腎臓において 1000 mg/kg群で尿管好塩基性化が雄に、乳頭部好中球浸潤、尿管好塩基性化および尿管拡張が雌にみられた。したがって、ビス(1-メチルエチル)ナフタレンは腎臓に影響を及ぼすと考えられる。なお、今回みられた尿管好塩基性化は、雄では対照群と比べて有意差が認められていること、雌では同一動物で乳頭部好中球浸潤および尿管拡張が認められていることから、通常、自然発生性の変化として認められる尿管好塩基性化とは機序が異なるものと考えられた。なお、回復時においても、1000 mg/kg群で尿管好塩基性化が雄 1 例にみられた。

副腎重量では、1000 mg/kg群の雌で絶対および相対重量の高値あるいは高値傾向がみられた。生存例の病理組織学検査では副腎に異常はみられなかったが、死亡例の雌で束状帯細胞の肥大が認められていることから、ビス(1-メチルエチル)ナフタレンは副腎に影響を及ぼすと考えられる。

以上のことから、ビス(1-メチルエチル)ナフタレンは肝臓、腎臓および副腎に明らかな影響を及ぼすことが示唆された。当試験条件下におけるビス(1-メチルエチル)ナフタレンの一般毒性学的無影響量は、雄では 100 mg/kg投与により肝臓の絶対および相対重量の高値が認められたことから 30 mg/kg/day、雌では 30 mg/kg投与により総コレステロールの高値が認められたことから 30 mg/kg/day未満と考えられる。

文献

- 1) : 「ビス(1-メチルエチル)ナフタレンの調製液の安定性確認試験」
(試験番号：401317P)(株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所)
- 2) : 「ビス(1-メチルエチル)ナフタレンのラットを用いる 28 日間反復経口
投与毒性試験の予備試験」(試験番号：500917P)(株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所)

Table 1-1 General signs of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)		Number of males and general signs	Days of administration																													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	^a Total
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-
naphthalene, bis (1-methylethyl)	30	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	
	100	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	4	5	6	5	6	5	5	4	5	4	4	3	4	6	-
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	1	0	1	1	2	1	2	2	3	2	0	5
	300	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	4	3	1	4	4	1	1	3	2	2	2	3	3	3	3	2	1	2	1	1	1	0	0	0	6	-
		Salivation	0	0	0	0	2	3	5	2	2	5	5	3	4	4	4	3	3	3	3	4	5	4	5	5	5	6	6	6	0	6
	1000	Number of males	12	12	12	12	11	11	9	9	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	12
		Normal	12	12	12	11	8	7	1	4	4	2	2	3	1	2	0	2	1	3	3	2	2	2	0	0	0	1	0	1	7	-
		Lateral position	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		Decrease in locomotor activity	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
		Staggering gait	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		Piloerection	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
		Soiled fur	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
		Salivation	0	0	0	0	1	2	8	4	4	6	5	4	6	5	7	5	6	4	4	5	5	5	7	7	7	6	7	6	0	9
		Death	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5

#: Number of males showing abnormal signs at least once from days 1 to 29 of administration.

Table 1-2 General signs of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)		Number of males and general signs	Days of recovery													
			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
naphthalene,bis (1-methylethyl)	1000	Number of males	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Normal	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Table 2-1 General signs of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)		Number of females and general signs	Days of administration																													#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	29	
Control	0	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-
naphthalene,bis (1-methylethyl)	30	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	
	100	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	4	5	4	5	6	4	5	4	6	4	4	3	4	4	5	5	3	6	-
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	2	1	0	2	1	2	0	2	2	3	2	2	1	1	3	0	4
	300	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	5	3	3	2	3	1	1	1	1	2	1	2	2	0	1	1	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0	6	-
		Salivation	0	0	1	3	3	4	3	5	5	5	5	4	5	4	4	6	5	5	5	4	4	4	6	6	6	6	6	6	0	6
	1000	Number of females	12	12	12	12	12	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	12
		Normal	12	12	9	5	3	4	4	1	2	3	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	2	2	1	2	2	1	1	2	6
		Soiled fur	0	0	2	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
		Salivation	0	0	1	1	3	2	2	5	4	3	6	6	6	6	6	6	4	5	5	5	4	4	5	4	4	5	5	4	0	7
		Death	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6

#: Number of females showing abnormal signs at least once from days 1 to 29 of administration.

Table 2-2 General signs of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)		Number of females and general signs	Days of recovery													
			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
naphthalene,bis (1-methylethyl)	1000	Number of females	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		Normal	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Table 3 Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)				
	0		30	100	300	1000	
Number of males	12		6	6	6	12	
Days of admin- istration							
1	184.6 ± 7.1		183.7 ± 8.5	184.2 ± 7.6	184.3 ± 7.0	184.6 ± 6.5	
4	205.4 ± 7.1		204.0 ± 10.4	204.5 ± 9.2	207.2 ± 9.3	175.5 ± 17.9** (11)	
8	241.5 ± 9.6		240.2 ± 16.1	241.8 ± 12.0	246.5 ± 13.9	222.5 ± 13.9** (8)	
11	260.2 ± 12.4		259.8 ± 18.0	260.5 ± 17.8	268.8 ± 16.7	240.4 ± 19.0 (7)	
15	287.2 ± 16.6		290.2 ± 19.4	290.7 ± 21.0	300.2 ± 19.4	267.1 ± 20.5 (7)	
18	307.5 ± 17.9		310.2 ± 23.9	312.2 ± 25.7	320.0 ± 22.5	282.0 ± 23.5 (7)	
22	330.3 ± 20.7		332.2 ± 25.6	335.8 ± 30.7	343.7 ± 22.7	304.4 ± 24.1 (7)	
25	341.6 ± 23.3		327.8 ± 27.3	346.8 ± 33.8	350.7 ± 20.3	307.1 ± 28.2* (7)	
28	359.8 ± 25.0		357.3 ± 29.3	364.0 ± 34.3	364.0 ± 18.9	325.4 ± 27.2 (7)	
Number of males	6		0	0	0	3	
Days of reco- very							
1	369.0 ± 34.8		—	—	—	341.0 ± 22.7	
4	375.5 ± 39.9		—	—	—	339.3 ± 18.5	
8	395.8 ± 42.7		—	—	—	359.0 ± 15.7	
11	405.5 ± 43.0		—	—	—	373.0 ± 18.3	
14	415.3 ± 45.4		—	—	—	375.3 ± 24.5	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of males.

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

Table 4 Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)		Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)							
		0		30		100		300		1000	
Number of females		12		6		6		6		12	
Days of admin- istration											
1		151.2 ±	5.4	150.8 ±	4.7	152.0 ±	5.2	151.5 ±	5.0	151.0 ±	4.7
4		159.9 ±	7.3	160.5 ±	5.4	161.0 ±	8.8	160.5 ±	6.2	139.9 ±	15.6**
8		173.2 ±	6.8	173.7 ±	6.3	172.0 ±	10.1	176.0 ±	8.0	178.5 ±	8.4 (6)
11		183.3 ±	8.4	180.2 ±	3.6	181.2 ±	11.0	187.2 ±	5.9	189.7 ±	4.0 (6)
15		195.2 ±	10.6	189.5 ±	3.6	191.8 ±	9.7	198.5 ±	5.6	202.8 ±	6.4 (6)
18		202.6 ±	9.2	195.0 ±	2.8	199.7 ±	12.0	206.7 ±	6.0	212.2 ±	11.5 (6)
22		212.3 ±	10.8	203.2 ±	5.4	208.2 ±	13.6	215.3 ±	7.5	224.2 ±	11.1 (6)
25		215.3 ±	10.0	207.2 ±	10.1	209.8 ±	13.0	219.2 ±	12.4	229.5 ±	15.9 (6)
28		225.0 ±	10.4	219.0 ±	10.7	221.8 ±	12.5	227.2 ±	8.6	237.7 ±	13.2 (6)
Number of females		6		0		0		0		3	
Days of reco- very											
1		229.7 ±	8.8	—		—		—		247.3 ±	7.4*
4		232.0 ±	9.7	—		—		—		243.0 ±	9.5
8		247.8 ±	9.5	—		—		—		250.0 ±	14.9
11		253.0 ±	10.6	—		—		—		249.3 ±	11.0
14		254.2 ±	15.6	—		—		—		251.3 ±	12.5

Each value shows mean (g) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

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

Table 5 Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)									
	0		30		100		300		1000			
Number of males	12		6		6		6		12			
Days of admin- istration	3	21.0 ± 1.5	20.3 ± 1.8	20.7 ± 1.8	20.2 ± 1.8	12.4 ± 3.4**						
	10	22.2 ± 1.9	22.0 ± 2.5	21.7 ± 3.0	24.2 ± 3.8	20.3 ± 6.6 (8)						
	17	22.8 ± 2.9	22.8 ± 3.5	22.7 ± 4.0	23.7 ± 3.0	23.9 ± 3.3 (7)						
	24	21.8 ± 2.8	22.3 ± 2.9	21.3 ± 2.1	21.3 ± 1.0	23.9 ± 2.1 (7)						
Number of males	6		0		0		0		3			
Days of reco- very	3	23.5 ± 2.7	—	—	—	31.0 ± 3.0**						
	10	25.7 ± 2.0	—	—	—	27.7 ± 1.2						

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of males.

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

Table 6 Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)					
	0		30		100		300	1000
Number of females	12		6		6		6	12
Days of admin- istration								
3	14.8 ±	1.6	14.8 ±	0.4	14.5 ±	1.0	14.0 ±	0.9
10	15.3 ±	1.7	15.0 ±	1.8	15.8 ±	0.8	16.5 ±	1.6
17	15.2 ±	1.5	14.2 ±	1.3	14.7 ±	2.3	16.7 ±	2.1
24	15.6 ±	2.0	15.3 ±	2.0	15.8 ±	1.0	16.8 ±	2.1
Number of females	6		0		0		0	3
Days of reco- very								
3	17.2 ±	1.5	—		—		—	25.0 ±
10	19.2 ±	2.9	—		—		—	2.1

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

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

Table 7 Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)									
	0		30		100		300		1000			
Number of males	12		6		6		6		12			
Days of admin- istration	3	29.0 ± 1.8	28.2 ± 1.7		28.2 ± 2.5		27.8 ± 2.6		17.3 ± 5.6**			
	10	33.5 ± 4.9	33.5 ± 2.7		32.7 ± 3.6		36.3 ± 3.9		44.9 ± 12.2** (8)			
	17	35.0 ± 3.9	35.8 ± 4.4		35.8 ± 4.6		38.0 ± 7.4		64.4 ± 8.9** (7)			
	24	32.5 ± 4.9	36.5 ± 6.1		32.0 ± 4.1		36.8 ± 3.7		64.1 ± 9.2** (7)			
Number of males	6		0		0		0		3			
Days of reco- very	3	33.0 ± 4.7	—		—		—		67.0 ± 18.1**			
	10	36.7 ± 3.4	—		—		—		46.0 ± 12.8			

Each value shows mean (ml/day) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of males.

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

Table 8 Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)							
	0		30		100		300		1000	
Number of females	12		6		6		6		12	
Days of admin- istration										
3	22.8 ±	4.3	22.3 ±	2.2	21.7 ±	1.5	23.8 ±	6.2	16.1 ±	10.0*
10	23.0 ±	4.9	22.0 ±	2.6	25.2 ±	4.6	32.3 ±	3.7**	37.8 ±	8.6** (6)
17	24.4 ±	3.3	25.8 ±	11.7	26.2 ±	7.0	33.2 ±	8.5*	48.2 ±	6.6** (6)
24	27.6 ±	7.5	30.8 ±	13.8	25.3 ±	3.4	40.8 ±	10.5**	51.8 ±	4.7** (6)
Number of females	6		0		0		0		3	
Days of reco- very										
3	22.8 ±	1.7	—		—		—		56.7 ±	2.1**
10	23.7 ±	5.1	—		—		—		33.0 ±	10.8

Each value shows mean (ml/day) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

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

Table 9-1 Urinary examination of male rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)			
	0	30	100	300	1000	
Number of males	6	6	6	6	4	
Volume (mL): Mean $\pm$ S.D.	14.68 $\pm$ 9.62	13.20 $\pm$ 4.82	10.87 $\pm$ 1.54	14.37 $\pm$ 4.09	44.68 $\pm$ 17.97**	
Specific gravity: Mean $\pm$ S.D.	1.0428 $\pm$ 0.0219	1.0347 $\pm$ 0.0156	1.0508 $\pm$ 0.0114	1.0422 $\pm$ 0.0139	1.0183 $\pm$ 0.0067	
Color						
Light yellow	6	6	6	6	4	
pH						
6.5	0	0	1	0	0	
7.0	0	0	0	0	1	
7.5	0	1	0	0	0	
8.0	0	0	0	1	0	
8.5	1	0	2	1	3	
$\geq$ 9.0	5	5	3	4	0	
Protein						
Negative	0	1	0	1	0	
Trace	1	0	0	0	0	
30 mg/dL	1	4	4	1	3	
100 mg/dL	3	1	2	4	0	
$\geq$ 300 mg/dL	1	0	0	0	1	
Glucose						
Negative	6	6	6	6	4	
Ketone body						
Negative	0	0	0	0	2	
5 mg/dL	3	4	3	2	2	
15 mg/dL	3	2	3	4	0	
Bilirubin						
Negative	6	6	6	6	4	
Occult blood						
Negative	6	6	5	6	4	
Moderate	0	0	1	0	0	
Urobilinogen						
0.1 E.U./dL	5	5	6	5	4	
1.0 E.U./dL	1	1	0	1	0	

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

Table 9-2 Urinary examination of male rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control	naphthalene,bis(1-methylethyl)			
	0	30	100	300	1000
Number of males	6	6	6	6	4
Urinary sediments					
Epithelial cells					
0~20 cells/100 fields	6	5	6	6	3
21~100 cells/100 fields	0	1	0	0	1
Erythrocytes					
0~20 cells/100 fields	6	6	5	6	4
≥501 cells/100 fields	0	0	1	0	0
Leukocytes					
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6	4
Casts					
Not observed	6	6	6	6	4
Crystals					
Not observed	4	3	3	2	1
Observed	2	3	3	4	3

Table 10-1 Urinary examination of female rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)			
	0	30	100	300	1000	
Number of females	6	6	6	6	3	
Volume (mL): Mean $\pm$ S.D.	9.75 $\pm$ 5.22	8.47 $\pm$ 3.42	7.60 $\pm$ 1.55	17.58 $\pm$ 9.79*	23.73 $\pm$ 3.35**	
Specific gravity: Mean $\pm$ S.D.	1.0397 $\pm$ 0.0133	1.0482 $\pm$ 0.0096	1.0488 $\pm$ 0.0128	1.0328 $\pm$ 0.0187	1.0243 $\pm$ 0.0050	
Color						
Light yellow	6	6	6	6	3	
pH						
5.5	0	0	0	0	1	
6.5	0	0	0	1	0	
7.0	0	0	0	3	0	
7.5	1	4	3	1	0	
8.0	2	1	0	1	2	
8.5	2	1	2	0	0	
≥ 9.0	1	0	1	0	0	
Protein						
Negative	2	1	1	2	2	
Trace	4	2	0	2	1	
30 mg/dL	0	3	5	2	0	
Glucose						
Negative	6	6	6	6	3	
Ketone body						
Negative	5	3	2	3	3	
5 mg/dL	1	3	4	3	0	
Bilirubin						
Negative	6	6	6	6	3	
Occult blood						
Negative	6	6	6	6	3	
Urobilinogen						
0.1 E.U./dL	6	2	4	4	3	
1.0 E.U./dL	0	4	2	2	0	

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

Table 10-2 Urinary examination of female rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control	naphthalene,bis(1-methylethyl)			
	0	30	100	300	1000
Number of females	6	6	6	6	3
Urinary sediments					
Epithelial cells					
0~20 cells/100 fields	6	5	6	6	3
21~100 cells/100 fields	0	1	0	0	0
Erythrocytes					
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6	3
Leukocytes					
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6	3
Casts					
Not observed	6	6	6	6	3
Crystals					
Not observed	3	3	3	4	2
Observed	3	3	3	2	1

Table 11-1 Urinary examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group	Control	naphthalene,bis (1-methylethyl)
(mg/kg)	0	1000
Number of males	6	3
Volume (mL): Mean, $\pm$ S.D.	13.83 $\pm$ 3.70	16.60 $\pm$ 5.75
Specific gravity: Mean $\pm$ S.D.	1.0523 $\pm$ 0.0175	1.0427 $\pm$ 0.0067
Color		
Light yellow	6	3
pH		
8.5	2	2
≥ 9.0	4	1
Protein		
30 mg/dL	3	3
100 mg/dL	3	0
Glucose		
Negative	6	3
Ketone body		
5 mg/dL	4	2
15 mg/dL	2	1
Bilirubin		
Negative	6	3
Occult blood		
Negative	6	3
Urobilinogen		
0.1 E.U./dL	6	3

Table 11-2 Urinary examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group	Control	naphthalene,bis (1-methylethyl)
(mg/kg)	0	1000
Number of males	6	3
Urinary sediments		
Epithelial cells		
0~20 cells/100 fields	6	3
Erythrocytes		
0~20 cells/100 fields	6	3
Leukocytes		
0~20 cells/100 fields	6	3
Casts		
Not observed	6	3
Crystals		
Not observed	2	2
Observed	4	1

Table 12-1 Urinary examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group	Control	naphthalene,bis (1-methylethyl)
(mg/kg)	0	1000
Number of females	6	3
Volume (mL): Mean $\pm$ S.D.	10.73 $\pm$ 4.44	14.07 $\pm$ 1.50
Specific gravity: Mean $\pm$ S.D.	1.0453 $\pm$ 0.0159	1.0417 $\pm$ 0.0055
Color		
Light yellow	6	3
pH		
8.0	1	0
8.5	2	1
$\geq$ 9.0	3	2
Protein		
Negative	5	3
Trace	1	0
Glucose		
Negative	6	3
Ketone body		
Negative	5	3
5 mg/dL	1	0
Bilirubin		
Negative	6	3
Occult blood		
Negative	6	2
Trace	0	1
Urobilinogen		
0.1 E.U./dL	5	3
1.0 E.U./dL	1	0

Table 12-2 Urinary examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group	Control	naphthalene,bis (1-methylethyl)
(mg/kg)	0	1000
Number of females	6	3
Urinary sediments		
Epithelial cells		
0~20 cells/100 fields	6	2
21~100 cells/100 fields	0	1
Erythrocytes		
0~20 cells/100 fields	6	3
Leukocytes		
0~20 cells/100 fields	6	3
Casts		
Not observed	6	3
Crystals		
Not observed	1	1
Observed	5	2

Table 13 Hematological examination of male rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)							
	0		30		100		300		1000	
Number of males	6		6		6		6		4	
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	783.2 ±	27.1	801.3 ±	39.0	766.2 ±	20.1	742.5 ±	20.1	713.8 ±	31.3**
Hemoglobin (g/dl)	16.50 ±	2.71	15.87 ±	0.74	15.17 ±	0.56	15.10 ±	0.56	14.88 ±	1.74
Hematocrit (%)	45.63 ±	1.62	46.65 ±	2.51	44.75 ±	1.63	43.87 ±	1.19	42.18 ±	1.65*
MCV (μm^3)	58.27 ±	0.26	58.22 ±	1.57	58.42 ±	1.24	59.10 ±	1.73	59.13 ±	0.99
MCH (pg)	21.03 ±	3.20	19.82 ±	0.41	19.78 ±	0.66	20.33 ±	0.76	20.85 ±	2.52
MCHC (g/dl)	36.13 ±	5.53	34.02 ±	0.33	33.88 ±	0.71	34.40 ±	0.60	35.25 ±	3.84
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	111.23 ±	7.54	121.28 ±	14.35	115.38 ±	14.84	112.57 ±	13.03	142.15 ±	17.77**
RET (%)	30.7 ±	7.2	26.0 ±	6.1	28.0 ±	5.9	27.0 ±	3.3	48.0 ±	19.4
PT (SEC.)	16.52 ±	0.84	18.20 ±	2.32	17.43 ±	1.46	21.18 ±	4.27	20.28 ±	4.08
APTT (SEC.)	30.23 ±	1.97	32.77 ±	2.74	34.62 ±	3.65	41.15 ±	3.27**	43.55 ±	8.04**
Fibrinogen (mg/dl)	213.2 ±	13.0	214.5 ±	9.6	221.7 ±	11.6	218.0 ±	15.6	237.8 ±	8.3*
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	65.0 ±	5.3	73.2 ±	16.3	62.3 ±	18.0	74.7 ±	10.3	89.5 ±	28.7
Differential leukocyte (%)										
Lymphocyte	93.8 ±	3.4	94.8 ±	1.3	92.3 ±	1.4	93.5 ±	4.1	92.0 ±	1.8
Neutrophil	5.7 ±	3.3	4.5 ±	1.4	6.7 ±	1.4	6.0 ±	4.1	7.8 ±	1.5
Eosinophil	0.5 ±	0.5	0.5 ±	0.8	0.7 ±	1.0	0.2 ±	0.4	0.0 ±	0.0
Basophil	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0
Monocyte	0.0 ±	0.0	0.2 ±	0.4	0.3 ±	0.5	0.3 ±	0.5	0.3 ±	0.5

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 14 Hematological examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)									
	0		30		100		300		1000			
Number of females	6		6		6		6		3			
RBC (10 ⁶ /mm ³)	737.8 ± 53.4		765.8 ± 26.0		755.0 ± 21.9		735.2 ± 36.0		745.3 ± 50.3			
Hemoglobin (g/dL)	14.90 ± 1.32		15.22 ± 0.26		14.83 ± 0.44		14.35 ± 0.59		14.47 ± 0.76			
Hematocrit (%)	42.78 ± 3.06		44.25 ± 0.63		43.02 ± 1.65		41.62 ± 1.82		42.30 ± 2.95			
MCV (μm ³)	58.02 ± 0.99		57.82 ± 1.64		56.97 ± 1.36		56.62 ± 0.62		56.77 ± 0.23			
MCH (pg)	20.20 ± 0.53		19.88 ± 0.41		19.65 ± 0.42		19.53 ± 0.37*		19.40 ± 0.26*			
MCHC (g/dL)	34.78 ± 0.66		34.38 ± 0.45		34.52 ± 0.56		34.50 ± 0.36		34.23 ± 0.55			
Platelet (10 ⁴ /mm ³)	122.38 ± 18.18		104.12 ± 12.31		111.02 ± 10.69		112.55 ± 6.61		128.27 ± 19.39			
RET (%)	35.3 ± 25.5		26.3 ± 3.3		26.7 ± 5.7		26.3 ± 3.7		23.3 ± 3.5			
PT (SEC.)	14.52 ± 0.42		14.52 ± 0.31		14.58 ± 0.31		14.03 ± 0.27		14.83 ± 1.46			
APTT (SEC.)	23.68 ± 1.41		23.90 ± 0.63		25.10 ± 1.71		26.88 ± 2.91**		38.13 ± 4.66**			
Fibrinogen (mg/dL)	183.7 ± 14.2		191.7 ± 11.8		182.0 ± 5.4		181.2 ± 21.7		321.3 ± 101.1**			
WBC (10 ³ /mm ³)	45.8 ± 20.2		47.3 ± 22.0		47.2 ± 12.6		58.8 ± 15.2		78.0 ± 39.6			
Differential leukocyte (%)												
Lymphocyte	93.7 ± 3.4		95.2 ± 3.3		92.3 ± 2.4		92.8 ± 2.9		85.0 ± 4.6**			
Neutrophil	5.7 ± 3.5		4.2 ± 3.7		7.0 ± 3.0		6.7 ± 3.4		13.7 ± 3.1**			
Eosinophil	0.5 ± 0.8		0.5 ± 0.8		0.2 ± 0.4		0.3 ± 0.5		1.0 ± 1.0			
Basophil	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0			
Monocyte	0.2 ± 0.4		0.2 ± 0.4		0.5 ± 0.8		0.2 ± 0.4		0.3 ± 0.6			

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 15 Hematological examination of male rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group	Control		naphthalene,bis (1-methylethyl)	
(mg/kg)	0		1000	
Number of males	6		3	
RBC ($10^4 / \text{mm}^3$)	826.0 $\pm$	29.6	837.3 $\pm$	10.1
Hemoglobin (g / dL)	15.85 $\pm$	0.56	16.63 $\pm$	0.76
Hematocrit (%)	46.20 $\pm$	1.70	48.90 $\pm$	2.95
MCV (μm^3)	55.93 $\pm$	0.84	58.40 $\pm$	2.77
MCH (pg)	19.22 $\pm$	0.43	19.87 $\pm$	0.64
MCHC (g / dL)	34.33 $\pm$	0.51	34.07 $\pm$	0.51
Platelet ($10^4 / \text{mm}^3$)	112.87 $\pm$	8.74	110.17 $\pm$	11.97
RET (%)	22.2 $\pm$	4.1	23.3 $\pm$	5.7
PT (SEC.)	16.02 $\pm$	1.33	20.87 $\pm$	3.82*
APTT (SEC.)	29.95 $\pm$	2.58	30.50 $\pm$	1.15
Fibrinogen (mg / dL)	232.0 $\pm$	16.1	219.0 $\pm$	27.2
WBC ($10^3 / \text{mm}^3$)	88.2 $\pm$	25.6	78.3 $\pm$	31.9
Differential leukocyte (%)				
Lymphocyte	95.5 $\pm$	1.5	95.0 $\pm$	1.7
Neutrophil	4.2 $\pm$	1.5	4.7 $\pm$	2.1
Eosinophil	0.3 $\pm$	0.5	0.3 $\pm$	0.6
Basophil	0.0 $\pm$	0.0	0.0 $\pm$	0.0
Monocyte	0.0 $\pm$	0.0	0.0 $\pm$	0.0

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

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

Table 16 Hematological examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis (1-methylethyl)	
	0		1000	
Number of females	6		3	
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	796.0 $\pm$	35.1	749.0 $\pm$	9.2
Hemoglobin (g/dL)	15.17 $\pm$	0.60	14.57 $\pm$	0.25
Hematocrit (%)	43.53 $\pm$	1.53	42.33 $\pm$	0.42
MCV (μm^3)	54.72 $\pm$	1.42	56.53 $\pm$	0.15
MCH (Pg)	19.08 $\pm$	0.59	19.43 $\pm$	0.32
MCHC (g/dL)	34.83 $\pm$	0.35	34.40 $\pm$	0.61
Platelet ($10^6/\text{mm}^3$)	108.82 $\pm$	7.73	118.97 $\pm$	5.95
RET (%)	27.8 $\pm$	6.9	29.3 $\pm$	3.5
PT (SEC.)	14.95 $\pm$	0.51	14.70 $\pm$	0.70
APTT (SEC.)	23.87 $\pm$	1.23	24.20 $\pm$	0.72
Fibrinogen (mg/dL)	188.2 $\pm$	9.0	189.3 $\pm$	11.4
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	48.5 $\pm$	9.0	61.3 $\pm$	18.6
Differential leukocyte (%)				
Lymphocyte	93.8 $\pm$	3.1	97.3 $\pm$	0.6
Neutrophil	5.3 $\pm$	2.7	2.3 $\pm$	0.6
Eosinophil	0.5 $\pm$	0.5	0.0 $\pm$	0.0
Basophil	0.0 $\pm$	0.0	0.0 $\pm$	0.0
Monocyte	0.3 $\pm$	0.5	0.3 $\pm$	0.6

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

Table 17 Blood chemical examination of male rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)		Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)									
		0		30		100		300		1000			
Number of males		6		6		6		6		4			
GOT	(IU / L)	76.07 ±	12.63	75.95 ±	8.82	75.83 ±	25.04	72.77 ±	14.06	63.15 ±	3.62		
GPT	(IU / L)	25.20 ±	7.72	27.92 ±	2.62	34.17 ±	20.03	28.97 ±	10.19	41.18 ±	5.01		
ALP	(IU / L)	163.38 ±	42.01	181.72 ±	36.63	148.52 ±	21.78	186.18 ±	18.41	218.63 ±	45.67		
γ -GTP	(IU / L)	0.000 ±	0.000	0.000 ±	0.000	0.000 ±	0.000	0.000 ±	0.000	0.833 ±	0.555**		
TP	(g / dL)	5.30 ±	0.22	5.47 ±	0.21	5.32 ±	0.08	5.28 ±	0.31	5.60 ±	0.12		
Albumin	(g / dL)	2.957 ±	0.170	3.083 ±	0.143	2.992 ±	0.073	2.897 ±	0.157	3.213 ±	0.143*		
Protein fraction (%)													
Albumin		55.75 ±	1.56	56.42 ±	2.33	56.27 ±	1.30	54.85 ±	0.65	57.43 ±	2.91		
α ₁ -glo		21.75 ±	1.21	20.43 ±	2.13	20.60 ±	1.51	21.23 ±	0.65	17.33 ±	2.74**		
α ₂ -glo		5.25 ±	0.66	5.17 ±	0.27	5.37 ±	0.59	6.20 ±	0.84	7.18 ±	0.64**		
α ₃ -glo		5.32 ±	0.19	5.07 ±	0.24	5.38 ±	0.40	5.35 ±	0.47	5.35 ±	0.47		
β -glo		10.43 ±	0.69	10.75 ±	0.63	10.83 ±	0.66	10.93 ±	0.60	11.45 ±	0.76		
γ -glo		1.50 ±	0.35	2.17 ±	0.57*	1.55 ±	0.36	1.43 ±	0.21	1.28 ±	0.67		
A/G ratio		1.263 ±	0.081	1.302 ±	0.129	1.288 ±	0.069	1.215 ±	0.032	1.355 ±	0.172		
T-BIL	(mg / dL)	0.043 ±	0.008	0.047 ±	0.008	0.047 ±	0.008	0.060 ±	0.017*	0.093 ±	0.032**		
BUN	(mg / dL)	14.13 ±	1.63	15.67 ±	2.10	15.30 ±	0.93	14.78 ±	1.15	14.38 ±	1.76		
Creatinine	(mg / dL)	0.368 ±	0.030	0.387 ±	0.016	0.400 ±	0.022	0.400 ±	0.031	0.395 ±	0.010		
Glucose	(mg / dL)	111.73 ±	9.84	115.58 ±	14.09	109.08 ±	5.43	102.88 ±	8.62	113.03 ±	21.83		
T-CHO	(mg / dL)	52.27 ±	8.43	56.72 ±	2.93	60.52 ±	8.50	59.47 ±	13.08	96.45 ±	1.61**		
TG	(mg / dL)	53.73 ±	9.97	49.73 ±	14.11	40.45 ±	8.88	33.93 ±	16.50*	25.08 ±	8.37**		
Na	(mEq / L)	145.45 ±	2.90	145.00 ±	1.60	143.13 ±	2.47	144.32 ±	1.72	143.95 ±	1.08		
K	(mEq / L)	4.457 ±	0.188	4.407 ±	0.171	4.333 ±	0.163	4.488 ±	0.088	4.468 ±	0.082		
Cl	(mEq / L)	107.08 ±	1.24	108.00 ±	0.62	107.12 ±	1.10	106.55 ±	0.27	107.40 ±	1.67		
Ca	(mg / dL)	9.95 ±	0.31	10.03 ±	0.29	10.08 ±	0.22	9.98 ±	0.23	10.35 ±	0.13		
IP	(mg / dL)	7.63 ±	0.37	7.90 ±	0.49	7.72 ±	0.32	7.75 ±	0.64	7.03 ±	0.64		

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 18 Blood chemical examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)		Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)									
		0		30		100		300		1000			
Number of females		6		6		6		6		3			
GOT	(IU/L)	67.68 ±	7.15	62.95 ±	5.01	66.63 ±	8.05	58.47 ±	6.36	55.87 ±	4.64		
GPT	(IU/L)	18.62 ±	2.60	18.70 ±	2.73	19.57 ±	2.93	23.45 ±	3.27	34.17 ±	6.00**		
ALP	(IU/L)	90.52 ±	28.55	107.67 ±	23.38	93.57 ±	17.74	80.73 ±	11.87	79.30 ±	8.15		
γ-GTP	(IU/L)	0.000 ±	0.000	0.000 ±	0.000	0.000 ±	0.000	0.000 ±	0.000	2.220 ±	1.110**		
TP	(g/dL)	5.52 ±	0.29	5.33 ±	0.23	5.37 ±	0.33	5.35 ±	0.19	5.87 ±	0.35		
Albumin	(g/dL)	3.445 ±	0.283	3.253 ±	0.164	3.298 ±	0.218	3.308 ±	0.252	3.357 ±	0.172		
Protein fraction (%)													
Albumin		62.40 ±	2.83	60.97 ±	1.08	61.50 ±	1.53	61.78 ±	3.47	57.27 ±	2.48		
α1-glo		15.75 ±	1.39	15.95 ±	1.28	16.10 ±	1.58	15.47 ±	1.94	15.87 ±	0.81		
α2-glo		4.27 ±	0.68	5.27 ±	0.15*	5.12 ±	0.43	5.43 ±	1.02*	7.47 ±	0.15**		
α3-glo		5.70 ±	0.73	5.37 ±	0.40	5.42 ±	0.26	5.25 ±	0.61	6.47 ±	1.07		
β-glo		9.65 ±	0.95	9.87 ±	0.70	9.68 ±	0.28	9.97 ±	0.88	11.33 ±	0.98*		
γ-glo		2.23 ±	0.85	2.58 ±	0.93	2.18 ±	0.44	2.10 ±	0.59	1.60 ±	0.17		
A/G ratio		1.673 ±	0.191	1.565 ±	0.072	1.600 ±	0.099	1.633 ±	0.244	1.343 ±	0.136		
T-BIL	(mg/dL)	0.065 ±	0.010	0.062 ±	0.008	0.077 ±	0.012	0.103 ±	0.063*	0.170 ±	0.061**		
BUN	(mg/dL)	15.78 ±	1.53	14.38 ±	3.03	15.85 ±	2.48	14.08 ±	1.97	23.20 ±	14.21		
Creatinine	(mg/dL)	0.433 ±	0.016	0.400 ±	0.031	0.407 ±	0.030	0.400 ±	0.033	0.637 ±	0.307		
Glucose	(mg/dL)	129.35 ±	12.02	115.05 ±	5.97	113.27 ±	10.78*	108.10 ±	10.31**	122.03 ±	14.38		
T-CHO	(mg/dL)	55.02 ±	3.67	67.48 ±	8.45**	68.65 ±	6.22**	90.70 ±	12.07**	153.80 ±	22.31**		
TG	(mg/dL)	30.43 ±	5.71	28.05 ±	12.46	27.35 ±	11.64	26.83 ±	6.37	53.27 ±	22.26*		
Na	(mEq/L)	143.02 ±	2.36	143.83 ±	0.86	142.62 ±	1.85	142.83 ±	1.82	142.00 ±	3.61		
K	(mEq/L)	4.293 ±	0.296	3.973 ±	0.282	4.195 ±	0.246	4.110 ±	0.126	3.950 ±	0.603		
Cl	(mEq/L)	108.95 ±	0.83	108.73 ±	1.33	107.27 ±	1.13	106.50 ±	0.76**	103.97 ±	2.23**		
Ca	(mg/dL)	9.92 ±	0.25	9.87 ±	0.23	9.87 ±	0.20	10.05 ±	0.14	10.33 ±	0.65		
IP	(mg/dL)	6.22 ±	0.58	6.18 ±	0.91	6.40 ±	0.88	6.57 ±	0.83	5.97 ±	1.10		

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 19 Blood chemical examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group		Control		naphthalene,bis (1-methylethyl)	
(mg/kg)		0		1000	
Number of males		6		3	
GOT	(IU/L)	69.82 ±	4.93	82.07 ±	14.82
GPT	(IU/L)	24.02 ±	1.56	34.87 ±	10.17
ALP	(IU/L)	126.67 ±	18.32	130.13 ±	37.75
γ-GTP	(IU/L)	0.000 ±	0.000	0.370 ±	0.641
TP	(g/dL)	5.53 ±	0.25	5.40 ±	0.17
Albumin	(g/dL)	2.968 ±	0.195	3.040 ±	0.212
Protein fraction (%)					
Albumin		53.67 ±	2.28	56.30 ±	3.74
α ₁ -glo		22.58 ±	2.75	20.60 ±	2.81
α ₂ -glo		5.67 ±	0.47	5.63 ±	0.12
α ₃ -glo		5.80 ±	0.35	5.53 ±	0.50
β-glo		9.87 ±	0.31	9.67 ±	0.74
γ-glo		2.42 ±	0.57	2.27 ±	0.55
A/G ratio		1.162 ±	0.106	1.300 ±	0.191
T-BIL	(mg/dL)	0.058 ±	0.008	0.053 ±	0.015
BUN	(mg/dL)	16.40 ±	0.96	19.90 ±	4.43
Creatinine	(mg/dL)	0.448 ±	0.027	0.450 ±	0.020
Glucose	(mg/dL)	125.75 ±	4.08	119.13 ±	14.53
T-CHO	(mg/dL)	61.07 ±	12.44	53.30 ±	6.36
TG	(mg/dL)	58.30 ±	11.92	41.83 ±	4.89
Na	(mEq/L)	146.03 ±	0.94	146.80 ±	1.32
K	(mEq/L)	4.527 ±	0.270	4.570 ±	0.437
Cl	(mEq/L)	106.88 ±	1.01	107.63 ±	2.55
Ca	(mg/dL)	9.87 ±	0.12	9.90 ±	0.17
IP	(mg/dL)	6.97 ±	0.31	7.40 ±	0.26

Each value shows mean ± S.D.

Table 20 Blood chemical examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis (1-methylethyl)	
	0		1000	
Number of females	6		3	
GOT (IU/L)	64.02 ±	10.36	64.40 ±	2.80
GPT (IU/L)	19.45 ±	1.52	17.43 ±	2.51
ALP (IU/L)	75.18 ±	10.41	53.63 ±	2.84*
γ-GTP (IU/L)	0.185 ±	0.453	0.370 ±	0.641
TP (g/dL)	5.67 ±	0.14	5.73 ±	0.21
Albumin (g/dL)	3.380 ±	0.127	3.363 ±	0.239
Protein fraction (%)				
Albumin	59.62 ±	0.99	58.67 ±	2.14
α ₁ -glo	17.87 ±	1.88	17.73 ±	1.85
α ₂ -glo	4.38 ±	0.48	4.33 ±	0.06
α ₃ -glo	5.25 ±	0.22	5.33 ±	0.67
β-glo	9.52 ±	0.91	10.83 ±	0.31*
γ-glo	3.37 ±	0.73	3.10 ±	0.44
A/G ratio	1.480 ±	0.060	1.420 ±	0.121
T-BIL (mg/dL)	0.073 ±	0.012	0.077 ±	0.015
BUN (mg/dL)	19.77 ±	3.49	18.37 ±	2.97
Creatinine (mg/dL)	0.493 ±	0.032	0.507 ±	0.086
Glucose (mg/dL)	131.98 ±	6.38	122.93 ±	8.86
T-CHO (mg/dL)	67.70 ±	11.84	65.90 ±	7.63
TG (mg/dL)	30.97 ±	5.61	31.57 ±	3.35
Na (mEq/L)	143.23 ±	0.73	143.50 ±	0.44
K (mEq/L)	4.253 ±	0.195	4.113 ±	0.106
Cl (mEq/L)	106.57 ±	1.60	106.47 ±	0.40
Ca (mg/dL)	9.97 ±	0.24	9.93 ±	0.21
IP (mg/dL)	5.63 ±	0.16	5.50 ±	0.17

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 21 Necropsy finding of dead male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control	naphthalene,bis(1-methylethyl)			
	0	30	100	300	1000
Number of males	0	0	0	0	5
Findings					
Normal	-	-	-	-	3
Stomach					
Ulcer(forestomach mucosa)	-	-	-	-	1
Dark red(glandular mucosa)	-	-	-	-	1

Table 22 Necropsy finding of dead female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control	naphthalene,bis(1-methylethyl)			
	0	30	100	300	1000
Number of females	0	0	0	0	6
Findings					
Normal	-	-	-	-	0
Stomach					
Ulcer(forestomach mucosa)	-	-	-	-	5
Dark red spot(glandular mucosa)	-	-	-	-	5

Table 23 Necropsy finding of male rats on termination of administration period in
28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group	Control	naphthalene,bis(1-methylethyl)			
(mg/kg)	0	30	100	300	1000
Number of males	6	6	6	6	4
Findings					
Normal	6	5	6	1	0
Liver					
Hypertrophy	0	0	0	5	4
Kidney					
Pyelectasia	0	0	0	1	0
Testis					
Atrophy	0	1	0	0	0
Epididymis					
Atrophy	0	1	0	0	0

Table 24 Necropsy finding of female rats on termination of administration period in
28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control	naphthalene,bis(1-methylethyl)			
	0	30	100	300	1000
Number of females	6	6	6	6	3
Findings					
Normal	6	6	6	5	0
Liver Hypertrophy	0	0	0	1	3
Kidney Hypertrophy	0	0	0	0	1

Table 25 Necropsy finding of male rats on termination of recovery period in
28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group	Control	naphthalene,bis(1-methylethyl)
(mg/kg)	0	1000
Number of males	6	3
Findings Normal	6	3

Table 26 Necropsy finding of female rats on termination of recovery period in
28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group	Control	naphthalene,bis(1-methylethyl)
(mg/kg)	0	1000
Number of females	6	3
Findings Normal	6	3

Table 27 Organ weight of male rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)									
	0		30		100		300		1000			
Number of males	6		6		6		6		4			
Body weight (g)	330.8 ± 16.8		329.2 ± 23.9		342.0 ± 35.1		338.8 ± 19.9		291.8 ± 30.7			
Brain (g)	1.943 ± 0.042		1.905 ± 0.055		1.900 ± 0.084		1.940 ± 0.126		1.843 ± 0.028			
(g%)	0.588 ± 0.039		0.582 ± 0.043		0.560 ± 0.049		0.573 ± 0.010		0.635 ± 0.064			
Pituitary (mg)	12.15 ± 1.70		11.72 ± 0.84		11.72 ± 2.47		12.05 ± 1.34		9.93 ± 1.37			
(mg%)	3.67 ± 0.37		3.58 ± 0.23		3.43 ± 0.52		3.53 ± 0.23		3.43 ± 0.42			
Thyroids (mg)	18.52 ± 2.63		17.77 ± 1.69		19.48 ± 3.51		22.53 ± 3.65		20.60 ± 5.08			
(mg%)	5.60 ± 0.81		5.43 ± 0.53		5.73 ± 1.22		6.67 ± 1.12		7.13 ± 1.99			
Thymus (g)	0.578 ± 0.100		0.463 ± 0.074		0.457 ± 0.132		0.545 ± 0.074		0.425 ± 0.079			
(g%)	0.177 ± 0.035		0.142 ± 0.023		0.133 ± 0.040		0.160 ± 0.021		0.145 ± 0.021			
Heart (g)	1.243 ± 0.069		1.187 ± 0.140		1.222 ± 0.143		1.202 ± 0.054		1.110 ± 0.149			
(g%)	0.377 ± 0.036		0.363 ± 0.045		0.360 ± 0.036		0.357 ± 0.023		0.380 ± 0.022			
Liver (g)	9.978 ± 0.446		10.307 ± 0.785		11.528 ± 1.245*		11.628 ± 0.851*		13.783 ± 1.487**			
(g%)	3.018 ± 0.128		3.132 ± 0.107		3.373 ± 0.159**		3.430 ± 0.125**		4.728 ± 0.185**			
Spleen (g)	0.670 ± 0.064		0.645 ± 0.043		0.668 ± 0.114		0.732 ± 0.064		0.673 ± 0.129			
(g%)	0.202 ± 0.013		0.195 ± 0.008		0.198 ± 0.033		0.215 ± 0.023		0.230 ± 0.028			
Kidneys (g)	2.550 ± 0.155		2.527 ± 0.223		2.695 ± 0.238		2.772 ± 0.235		2.635 ± 0.209			
(g%)	0.772 ± 0.046		0.768 ± 0.026		0.792 ± 0.051		0.820 ± 0.072		0.905 ± 0.041**			
Adrenals (mg)	50.40 ± 6.42		52.98 ± 6.78		50.82 ± 4.70		47.40 ± 7.38		47.88 ± 2.49			
(mg%)	15.23 ± 1.77		16.12 ± 2.18		14.97 ± 2.05		13.95 ± 1.73		16.50 ± 1.47			
Testes (g)	2.855 ± 0.163		2.595 ± 0.930		3.062 ± 0.233		2.992 ± 0.194		2.998 ± 0.148			
(g%)	0.867 ± 0.068		0.792 ± 0.293		0.898 ± 0.044		0.887 ± 0.087		1.040 ± 0.137			
Epididymides (g)	0.853 ± 0.098		0.773 ± 0.183		0.813 ± 0.086		0.780 ± 0.048		0.880 ± 0.090			
(g%)	0.258 ± 0.031		0.235 ± 0.055		0.237 ± 0.022		0.232 ± 0.020		0.303 ± 0.025			

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 28 Organ weight of female rats on termination of administration period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)									
	0		30		100		300		1000			
Number of females	6		6		6		6		3			
Body weight (g)	208.0 ±	13.6	204.0 ±	7.9	208.2 ±	9.0	211.7 ±	9.3	204.7 ±	16.2		
Brain (g)	1.757 ±	0.060	1.780 ±	0.065	1.807 ±	0.060	1.793 ±	0.059	1.697 ±	0.057		
	0.848 ±	0.052	0.873 ±	0.048	0.867 ±	0.039	0.848 ±	0.038	0.830 ±	0.046		
Pituitary (mg)	14.23 ±	2.24	12.37 ±	1.66	13.43 ±	2.01	13.70 ±	1.82	11.50 ±	1.39		
	6.83 ±	0.97	6.07 ±	0.73	6.45 ±	0.91	6.50 ±	0.96	5.63 ±	0.85		
Thyroids (mg)	14.18 ±	3.06	16.62 ±	2.42	14.92 ±	2.93	18.52 ±	4.32	18.57 ±	1.90		
	6.82 ±	1.48	8.12 ±	1.02	7.17 ±	1.30	8.78 ±	2.12	9.13 ±	1.44		
Thymus (g)	0.422 ±	0.056	0.425 ±	0.045	0.425 ±	0.071	0.457 ±	0.048	0.360 ±	0.087		
	0.203 ±	0.028	0.207 ±	0.029	0.203 ±	0.033	0.215 ±	0.023	0.177 ±	0.031		
Heart (g)	0.745 ±	0.052	0.792 ±	0.042	0.783 ±	0.038	0.800 ±	0.055	0.800 ±	0.105		
	0.358 ±	0.029	0.387 ±	0.014	0.378 ±	0.026	0.378 ±	0.021	0.393 ±	0.038		
Liver (g)	6.198 ±	0.656	6.277 ±	0.445	6.655 ±	0.339	7.980 ±	0.459**	12.997 ±	1.542**		
	2.972 ±	0.129	3.080 ±	0.205	3.200 ±	0.169	3.770 ±	0.125**	6.337 ±	0.264**		
Spleen (g)	0.500 ±	0.059	0.502 ±	0.075	0.538 ±	0.034	0.525 ±	0.088	0.470 ±	0.101		
	0.242 ±	0.020	0.245 ±	0.034	0.258 ±	0.020	0.247 ±	0.031	0.230 ±	0.036		
Kidneys (g)	1.567 ±	0.136	1.642 ±	0.068	1.630 ±	0.119	1.782 ±	0.155	2.087 ±	0.402		
	0.752 ±	0.051	0.803 ±	0.026	0.783 ±	0.045	0.840 ±	0.059*	1.017 ±	0.172**		
Adrenals (mg)	67.35 ±	9.17	60.20 ±	8.01	63.15 ±	4.31	64.32 ±	11.56	83.30 ±	7.85		
	32.37 ±	3.68	29.45 ±	3.32	30.40 ±	2.59	30.32 ±	4.74	40.77 ±	3.79*		
Ovaries (mg)	78.12 ±	13.45	88.83 ±	13.95	78.35 ±	13.24	87.77 ±	18.28	88.37 ±	32.01		
	37.87 ±	7.94	43.52 ±	6.50	37.65 ±	6.10	41.47 ±	8.39	42.97 ±	15.07		

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 29 Organ weight of male rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis (1-methylethyl)	
	0		1000	
Number of males	6		3	
Body weight (g)	385.7 ±	44.5	345.7 ±	16.8
Brain (g)	1.970 ±	0.100	1.993 ±	0.051
(g%)	0.517 ±	0.052	0.577 ±	0.021
Pituitary (mg)	12.88 ±	2.58	11.90 ±	0.80
(mg%)	3.33 ±	0.53	3.43 ±	0.21
Thyroids (mg)	17.12 ±	2.99	19.17 ±	2.27
(mg%)	4.45 ±	0.83	5.57 ±	0.70
Thymus (g)	0.545 ±	0.092	0.533 ±	0.145
(g%)	0.142 ±	0.019	0.153 ±	0.035
Heart (g)	1.322 ±	0.130	1.243 ±	0.049
(g%)	0.343 ±	0.024	0.360 ±	0.010
Liver (g)	11.255 ±	1.668	10.017 ±	0.963
(g%)	2.913 ±	0.190	2.893 ±	0.189
Spleen (g)	0.773 ±	0.137	0.673 ±	0.097
(g%)	0.200 ±	0.028	0.193 ±	0.021
Kidneys (g)	2.728 ±	0.322	2.800 ±	0.205
(g%)	0.710 ±	0.039	0.813 ±	0.021**
Adrenals (mg)	58.97 ±	16.80	57.73 ±	6.82
(mg%)	15.18 ±	2.90	16.67 ±	1.15
Testes (g)	2.987 ±	0.257	3.177 ±	0.231
(g%)	0.783 ±	0.098	0.923 ±	0.107
Epididymides (g)	0.987 ±	0.102	0.970 ±	0.062
(g%)	0.258 ±	0.037	0.280 ±	0.030

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 30 Organ weight of female rats on termination of recovery period
in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group		Control		naphthalene,bis (1-methylethyl)	
(mg/kg)		0		1000	
Number of females		6		3	
Body weight	(g)	232.8 ±	14.1	230.3 ±	13.6
Brain	(g)	1.828 ±	0.088	1.877 ±	0.074
	(g%)	0.787 ±	0.043	0.820 ±	0.079
Pituitary	(mg)	14.67 ±	1.62	15.50 ±	5.03
	(mg%)	6.28 ±	0.55	6.73 ±	2.08
Thyroids	(mg)	15.10 ±	1.20	18.60 ±	1.93*
	(mg%)	6.47 ±	0.34	8.07 ±	0.95**
Thymus	(g)	0.387 ±	0.063	0.503 ±	0.059*
	(g%)	0.167 ±	0.025	0.223 ±	0.040*
Heart	(g)	0.818 ±	0.088	0.923 ±	0.006**
	(g%)	0.352 ±	0.034	0.400 ±	0.026
Liver	(g)	6.305 ±	0.616	7.523 ±	0.518*
	(g%)	2.703 ±	0.126	3.273 ±	0.272**
Spleen	(g)	0.517 ±	0.062	0.587 ±	0.040
	(g%)	0.223 ±	0.023	0.253 ±	0.031
Kidneys	(g)	1.690 ±	0.204	1.780 ±	0.079
	(g%)	0.725 ±	0.069	0.773 ±	0.085
Adrenals	(mg)	62.02 ±	4.03	71.77 ±	12.26
	(mg%)	26.75 ±	3.07	31.43 ±	7.27
Ovaries	(mg)	84.13 ±	10.58	99.97 ±	12.78
	(mg%)	36.22 ±	4.81	43.67 ±	7.80

Each value shows mean ± S.D.

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

Table 31

Histopathological finding of dead male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	naphthalene,bis(1-methylethyl)				
	1000				
Incidence & Grade	N	A	±	+	2+ 3+
Findings					
Post mortal change	[5]				
	0	5	1	1	3 0
Liver	[5]				
Hypertrophy, hepatocyte, lobular	4	1	0	1	0 0
Stomach	[5]				
Ulcer, forestomach	3	2	0	2	0 0
Cellular infiltration, forestomach	4	1	1	0	0 0
Thymus	[5]				
Atrophy	3	2	0	0	2 0
Spleen	[5]				
Atrophy	0	5	0	0	5 0
Kidney	[5]				
Papillary necrosis	3	2	0	0	2 0
Cellular infiltration, neutrophil, papilla	3	2	0	2	0 0
Basophilic tubules	4	1	0	1	0 0
Dilatation, renal tubules	4	1	0	1	0 0
Epididymis	[5]				
Atrophy	0	5	0	0	5 0
Decrease, sperm, lumen	0	5	0	1	1 3
Seminal vesicle	[5]				
Atrophy	1	4	0	1	3 0

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

N : No abnormality detected.

A : Abnormality detected.

[] : Examined number of males.

No remarkable changes were seen in heart, lung, trachea, pancreas, sublingual gland, submandibular gland, esophagus, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, urinary bladder, testis, prostate, pituitary, adrenal, thyroid, parathyroid, cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, harderian gland, bone(sternum, femur) and bone marrow(sternum, femur).

Table 32

Histopathological finding of dead female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene, bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	naphthalene, bis(1-methylethyl)					
	1000					
Incidence & Grade	N	A	±	+	2+	3+
Findings						
Post mortal change	[6]					
	0	6	2	2	2	0
Liver	[6]					
Hypertrophy, hepatocyte, lobular	5	1	0	1	0	0
Stomach	[6]					
Ulcer, forestomach	1	5	0	5	0	0
Cellular infiltration, forestomach	1	5	5	0	0	0
Spleen	[6]					
Atrophy	0	6	0	0	6	0
Mesenteric lymph node	[6]					
Necrosis, lymphocyte	5	1	0	1	0	0
Kidney	[6]					
Cyst	5	1	1	0	0	0
Adrenal	[6]					
Hypertrophy, zona fasciculata	1	5	5	0	0	0

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

N : No abnormality detected.

A : Abnormality detected.

[] : Examined number of females.

No remarkable changes were seen in heart, lung, trachea, pancreas, sublingual gland, submandibular gland, esophagus, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, thymus, submandibular lymph node, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, pituitary, thyroid, parathyroid, cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, harderian gland, bone(sternum, femur) and bone marrow(sternum, femur).

Table 33

Histopathological finding of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control			naphthalene,bis(1-methylethyl)											
	0			30			100			300			1000		
Incidence & Grade	N	A	± + 2+ 3+	N	A	± + 2+ 3+	N	A	± + 2+ 3+	N	A	± + 2+ 3+	N	A	± + 2+ 3+
Findings	[6]			[0]			[0]			[6]			[4]		
Lung	[6]			[0]			[0]			[6]			[4]		
Cellular infiltration, focal	5	1	1 0 0 0							6	0		4	0	
Hemorrhage, focal	5	1	1 0 0 0							6	0		4	0	
Liver	[6]			[6]			[6]			[6]			[4]		
Hypertrophy, hepatocyte, lobular	6	0		6	0		6	0		6	0		2	2	0 2 0 0 ** #
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	6	0		6	0		6	0		6	0		2	2	2 0 0 0 ** #
Kidney	[6]			[6]			[6]			[6]			[4]		
Dilatation, pelvis, right	6	0		6	0		6	0		5	1	0 1 0 0	4	0	
Basophilic tubules	6	0		6	0		6	0		6	0		1	3	3 0 0 0 ** ##
Thyroid	[6]			[0]			[0]			[6]			[4]		
Ectopic thymus	6	0								5	1	1 0 0 0	3	1	1 0 0 0

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

N : No abnormality detected.

A : Abnormality detected.

[] : Examined number of males.

No remarkable changes were seen in heart, trachea, pancreas, sublingual gland, submandibular gland, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, thymus, spleen, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, prostate, pituitary, adrenal, parathyroid, cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, harderian gland, bone(sternum, femur) and bone marrow(sternum, femur). Significantly different from control (**: P<0.01). Significantly different by dose response test (#: P<0.05, ##: P<0.01).

Table 34

Histopathological finding of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control		naphthalene,bis(1-methylethyl)									
	0		30		100		300		1000			
Incidence & Grade	N	A	±	+	2+	3+	N	A	±	+	2+	3+
Findings	[6]		[6]		[6]		[6]		[3]			
Liver	5	1	0	1	0	0	6	0	6	0	3	0
Microgranuloma	3	3	2	1	0	0	6	0	5	1	1	0
Vacuolation, hepatocyte, periportal									6	0	6	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	6	0					6	0	4	2	2	0
Kidney	[6]		[6]		[6]		[6]		[3]			
Basophilic tubules	6	0					6	0	6	0	2	1
Dilatation, renal tubules	6	0					6	0	6	0	2	1
Cellular infiltration, neutrophil, papilla	6	0					6	0	6	0	2	1
Thyroid	[6]		[0]		[0]		[6]		[3]			
Ectopic thymus	6	0					5	1	1	0	0	0

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

N : No abnormality detected.

A : Abnormality detected.

[] : Examined number of females.

No remarkable changes were seen in heart, lung, trachea, pancreas, sublingual gland, submandibular gland, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, thymus, spleen, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, pituitary, adrenal, parathyroid, cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, harderian gland, bone(sternum, femur) and bone marrow(sternum, femur).

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

Significantly different by dose response test (##: P<0.01).

Table 35

Histopathological finding of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control				naphthalene,bis(1-methylethyl)			
	0				1000			
Incidence & Grade	N	A	±	+ 2+ 3+	N	A	±	+ 2+ 3+
Findings								
Kidney	[6]				[3]			
Basophilic tubules	6	0			2	1	1	0 0 0

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

N : No abnormality detected.

A : Abnormality detected.

[] : Examined number of males.

No remarkable changes were seen in liver.

Table 36

Histopathological finding of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

Group (mg/kg)	Control					naphthalene,bis(1-methylethyl)				
	0					1000				
Incidence & Grade	N	A	±	+	2+ 3+	N	A	±	+	2+ 3+
Findings	[6]					[3]				
Kidney	5	1	0	1	0 0	3	0			
Basophilic tubules	6	0				2	1	1	0	0 0
Cyst										

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

N : No abnormality detected.

A : Abnormality detected.

[] : Examined number of females.

No remarkable changes were seen in liver.

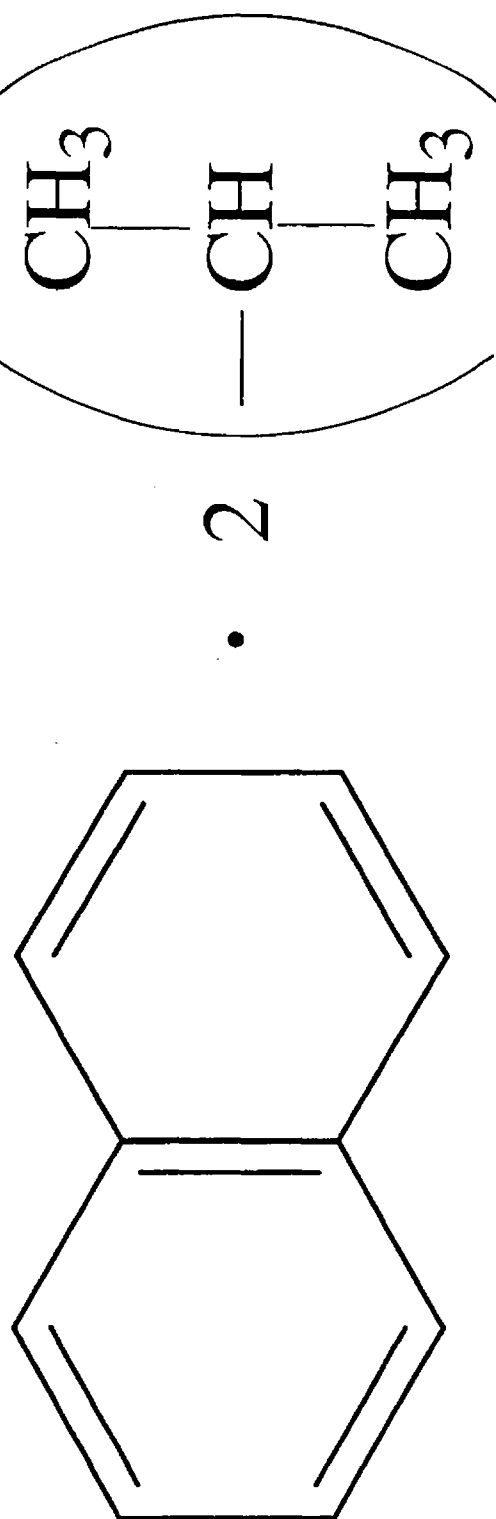


Fig. 1 Chemical structure of naphthalene, bis(1-methylethyl)

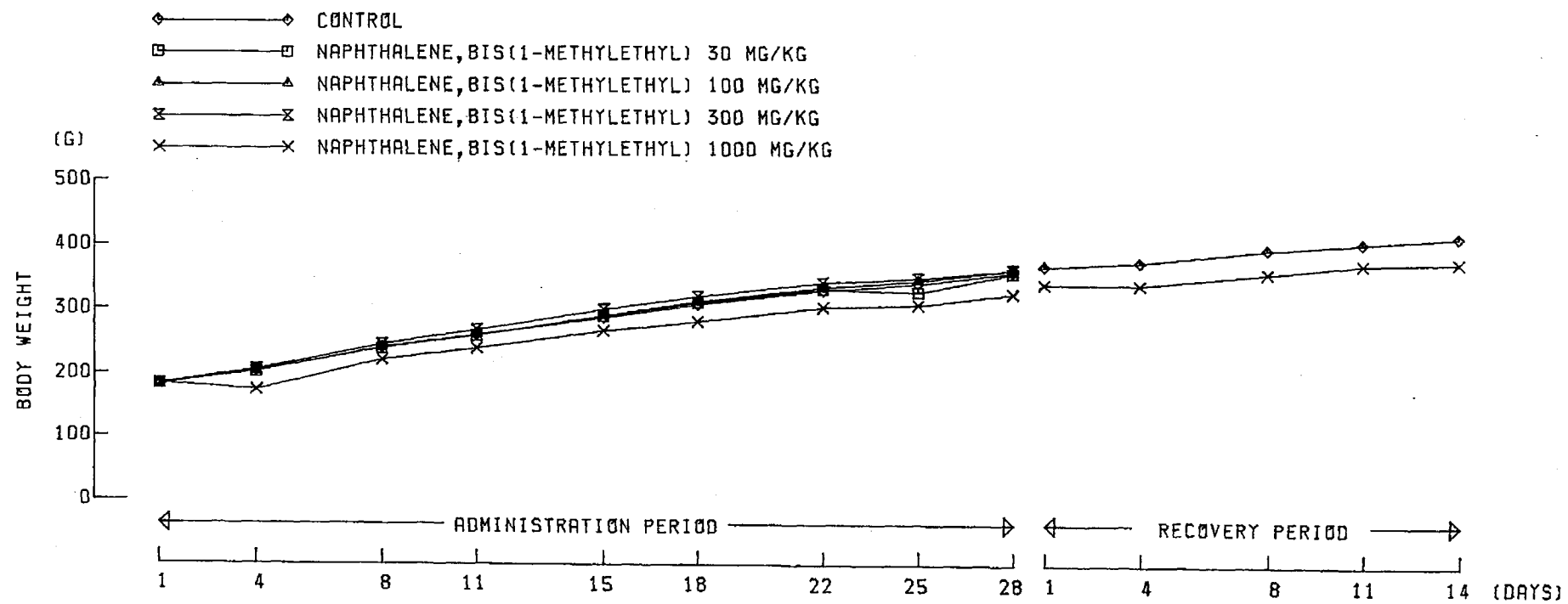


Fig. 2 Body weight of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

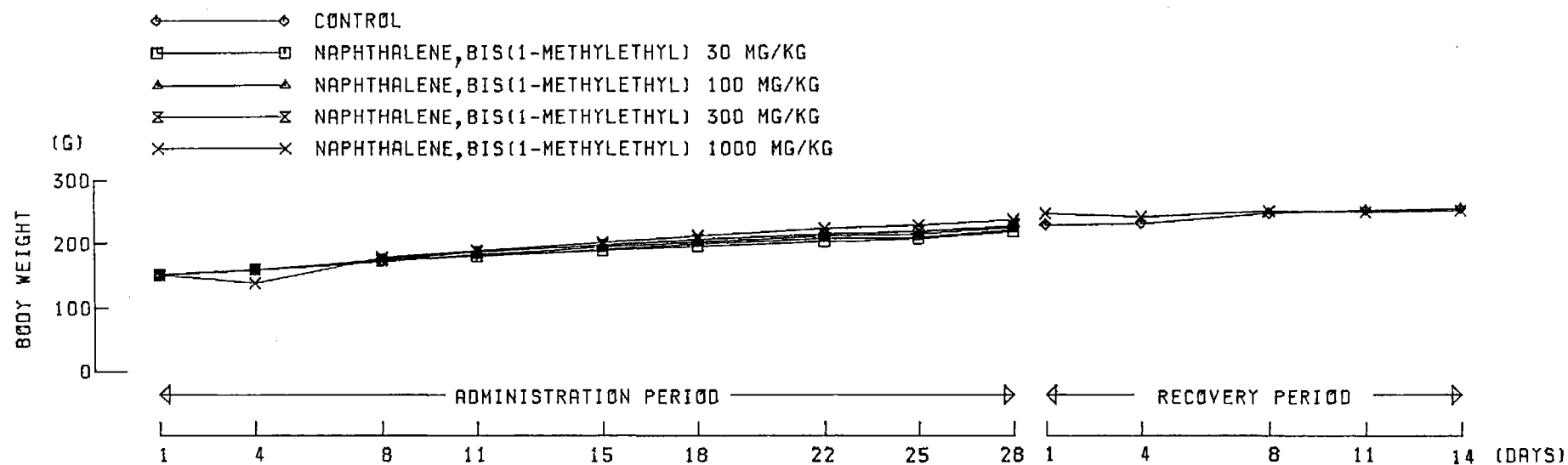


Fig. 3 Body weight of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

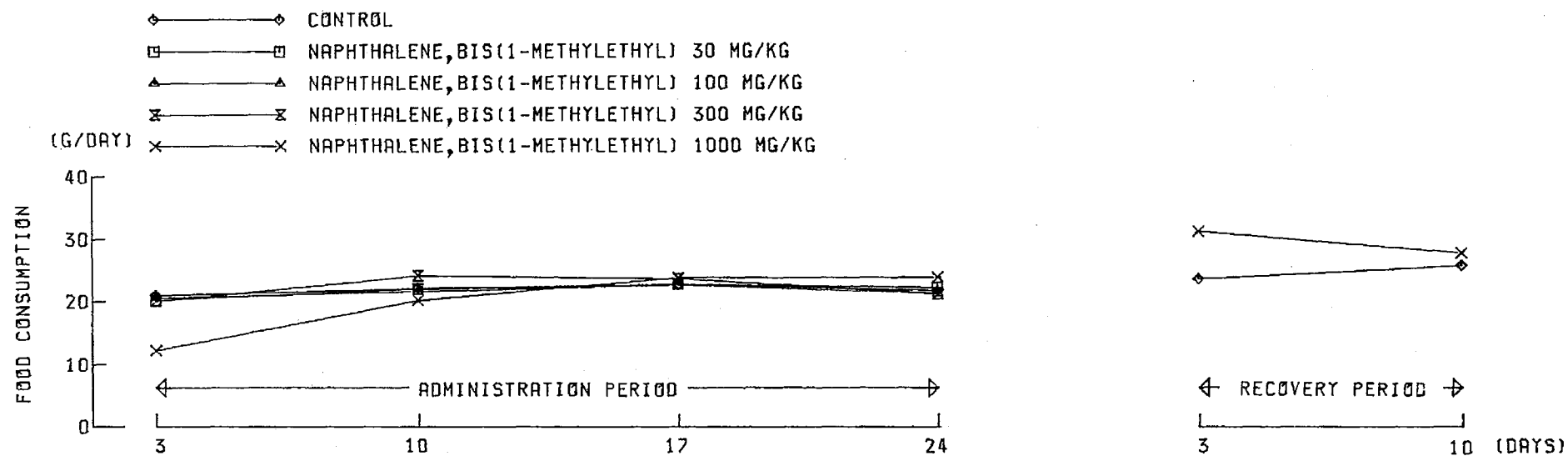


Fig. 4 Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

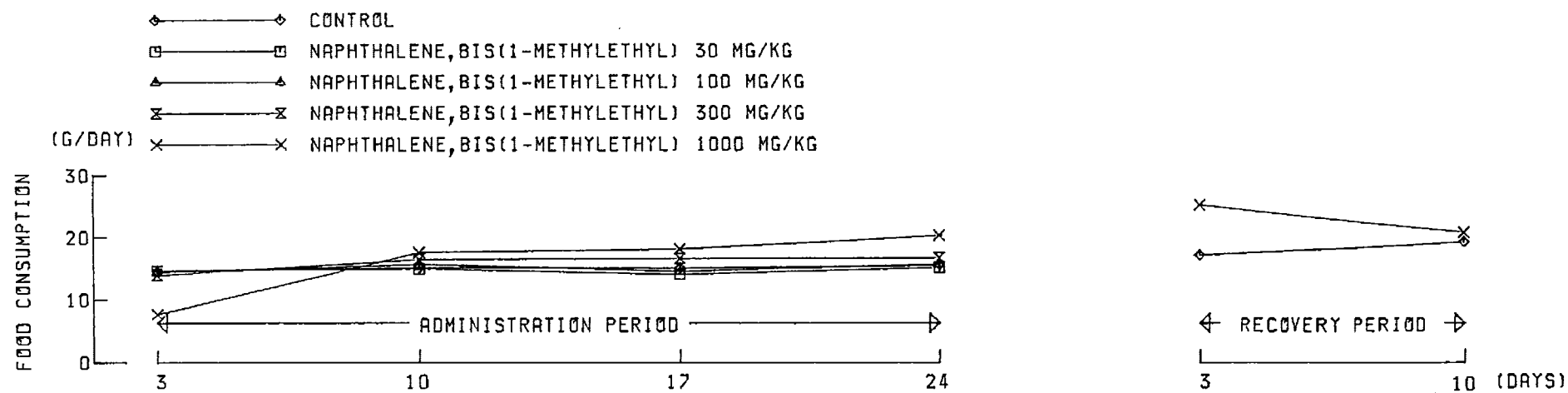


Fig. 5 Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)

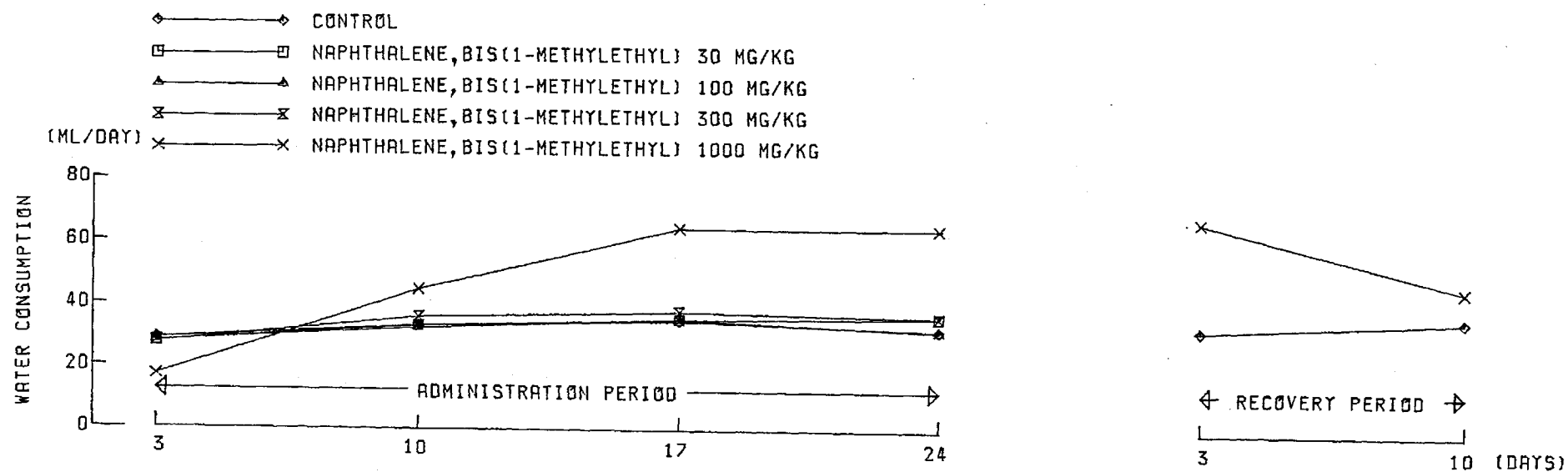


Fig. 6 Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene, bis(1-methylethyl)

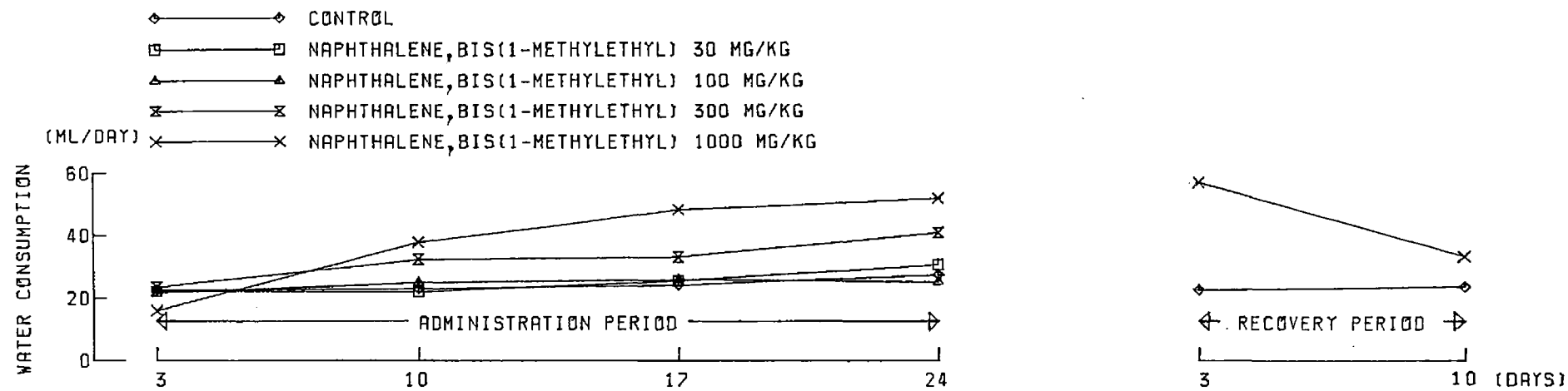


Fig. 7 Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of naphthalene,bis(1-methylethyl)