

食薬セ研第9-1928号

1999年 1月13日

4-エチル-1,1'-ビフェニルの
ラットにおける
28日間反復経口投与毒性試験
(回復14日間)

厚生省生活衛生局 委託

財団法人食品薬品安全センター

秦野研究所

【目 次】

	頁
要 約	1
緒 言	5
方 法	6
1. 被験物質および投与検体の調製法	6
2. 動物および飼育方法	6
3. 群および群分け	7
4. 投与方法	8
5. 検査項目	8
6. データ解析法	11
結 果	13
1. 切迫屠殺例および死亡例	13
2. 一般状態	13
3. 体重	14
4. 摂餌量	14
5. 摂水量	14
6. 尿検査所見	14
7. 血液学的検査所見	15
8. 血液生化学的検査所見	16
9. 病理学的検査所見	16
考 察	22
文 献	26
Fig. 1～3	27
Table 1～12	31

【要 約】

4-エチル-1,1'-ビフェニル（以下、EB）の28日間反復経口投与毒性試験（回復14日間）を雌雄の Sprague-Dawley 系ラットを用いて実施した。雌雄とも5群構成とし、1群には溶媒であるコーンオイルを、他の4群には被験物質をそれぞれ20、100、500 および 1000 mg/kg の用量で28日間にわたり強制経口投与した。雌雄とも回復試験に用いる動物を含む溶媒対照群ならびに 500 および 1000 mg/kg 投与群は各10匹、その他の群は各5匹としたが、投与期間中に死亡および切迫屠殺例があったため、溶媒対照群および雌の 500 mg/kg 投与群の各5匹、雄の 500 mg/kg 投与群の4匹、雌の 1000 mg/kg 投与群の3匹を用い、投与期間終了後、14日間投与を中止して回復試験を行った。今回の試験において認められた主な変化を以下に要約する。

1. 切迫屠殺例および死亡例

投与期間中に 1000 mg/kg 投与群の雄4例および雌1例、ならびに 500 mg/kg 投与群の雄1例の死亡を確認した。また、1000 mg/kg 投与群の雄1例および雌3例が瀕死状態に陥ったため切迫屠殺した。

2. 一般状態

500 mg/kg 以上の投与群で投与第2から6日にかけて排便量が減少し、黒色便が観察された。また、1000 mg/kg 投与群で腹臥位姿勢、皮膚色蒼白および呼吸深大等が散見され、死亡および切迫屠殺例では頻繁に認められた。この他、500 mg/kg 以上の投与群の一部で、腹部ないしその周辺部が脱毛した。また、100 mg/kg 以上の投与群で投与第2日から、被験物質の刺激性によると推測される一過性の流涎が投与直後に認められた。

3. 体重、摂餌量および摂水量

一部の期間を除き、試験期間を通して 500 mg/kg 以上の投与群では溶媒対照群と比較して体重が低かった。また、投与期間中には同群で摂餌量が減少した。摂水量は、1000 mg/kg 投与群で投与第1日に減少したが、その後増加に転じ、同群の雌では、回復試験期間中も増加した。また、500 mg/kg 投与群でも増加する傾向にあった。

4. 尿検査所見

投与期間中の検査では、500 mg/kg 以上の投与群で尿量が増加し、一部の例で混濁度+、尿蛋白++、潜血±ないし+および沈渣中の結晶+となった。また、500 mg/kg 投与群の雌1例で顆粒円柱が観察された。回復第2週の検査でも500 mg/kg 投与群の雌1例で尿蛋白が++となった。

5. 血液学的検査所見

切迫屠殺例では、赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値が低い傾向に、網状赤血球比率が高い傾向にあり、白血球比率では、分葉核好中球比率が高くリンパ球比率が低い傾向にあった。

6. 血液生化学的検査所見

投与期間終了時の検査では、500 mg/kg 以上の投与群でクレアチニン濃度が増加し、1000 mg/kg 投与群では、 γ -GTP活性、GPT活性およびLDH活性の増加ないし増加傾向がみられた。これらの変化は回復試験期間終了時の1000 mg/kg 投与群でも認められた。また、切迫屠殺例では、全体的に尿素窒素濃度が増加し、一部の個体では、A/G比、クレアチニン濃度、GPT活性および γ -GTP活性の増加がみられた。

7. 病理学的検査所見

1) 器官重量

投与期間終了時屠殺例では、500 mg/kg 以上の投与群において胸腺重量が減少し、肝臓および腎臓重量が増加した。肝臓重量は、100 mg/kg 投与群の雌でも増加した。また、肝臓および腎臓重量は回復試験期間終了時屠殺例でも500 mg/kg 以上の投与群において増加した。この他、500 mg/kg 以上の投与群の雄で、脾臓重量が減少した。

2) 肉眼所見

投与期間終了時屠殺例では、500 mg/kg 以上の投与群で、肝臓の暗色化および腫大、腎臓の変色および腫大、前胃粘膜の潰瘍等が散見された。この内、肝臓の暗色化は500 mg/kg 以上の投与群の全例で認められ、100 mg/kg 投与群でも一部の例でみられた。また、500 mg/kg 以上の投与群で腺胃粘膜の潰瘍および淡色化等が散見された。回復試験期間終了時屠殺例では、被験物質投与群で肝臓の暗色化、腎臓の淡色化および腫大、前胃部の癒着等がみられた。死亡および切迫屠殺例では、腎臓、肝臓および胃において、

投与期間終了時屠殺例と同様の所見があった他、脾臓の小型化および淡色化、出血によると推測される腸内容の暗色化、胸腺の小型化および混濁が散見された。その他、少数例で前胃と肝臓および脾臓等との癒着なども認められた。

3) 病理組織学的検査所見

投与期間終了時屠殺例では、100 mg/kg 以上の投与群で、肝細胞は肥大し、その細胞質は好酸性で顆粒状を呈しており、一部の例で肝臓の限局性壊死がみられた。また、500 mg/kg 以上の投与群では、クッパー細胞にヘモジデリンと推測される褐色色素が沈着していた。腎臓では、500 mg/kg 以上の投与群で乳頭壊死がみられ、壊死部に鉍質沈着を伴う例もあった。また、100 mg/kg 以上の投与群では、溶媒対照群と比較して皮質の好塩基性尿細管が多く、さらに、500 mg/kg 以上の投与群では、髄質にも好塩基性尿細管がみられ、皮質および髄質の尿細管拡張、蛋白性尿円柱も認められた。前胃では、500 mg/kg 以上の投与群で修復像と考えられる上皮の過形成が散見され、1000 mg/kg 投与群では、粘膜上皮のびらんおよび粘膜下組織の出血もみられた。この他、100 mg/kg 以上の投与群の一部の例で、粘膜下組織の水腫がみられた。腺胃では、100 mg/kg 以上の投与群でびらんないし潰瘍がみられ、粘膜下組織の水腫、粘膜下組織および漿膜の炎症が散見された。脾臓では、溶媒対照群と比較して 500 mg/kg 投与群の雄および 1000 mg/kg 投与群でヘモジデリンと考えられる褐色色素が多く沈着していた。胸腺では、500 mg/kg 以上の投与群で萎縮が認められた。

回復試験期間終了時屠殺例では、投与期間終了時屠殺例でみられた多くの所見が軽減ないし消失したが、腎乳頭壊死等の所見は回復傾向が認められなかった。死亡および切迫屠殺例の主な変化は投与期間終了時屠殺例と同様であったが、腎臓、前胃、腺胃、脾臓および胸腺ではより所見が強く、投与初期の剖検例の肝臓の所見はより軽度であった。

8. その他

各検査項目で前述したもの以外に、被験物質投与の影響が示唆される変化はなかった。また、骨髓像検査結果にも被験物質投与に起因すると考えられる変化はなかった。

以上のことから BB の反復投与により、100 mg/kg 以上の用量で、主として腎臓の尿細管および乳頭が障害され、1000 mg/kg の用量を投与することにより、重篤な個体は死に至ることが明らかとなった。また、100 mg/kg 以上の用量で、肝臓の代謝酵素を誘導する

一方、1000 mg/kg の用量では、肝障害作用もあることが示唆された。しかし、これらの腎臓および肝臓の変化は、腎乳頭を除き、投与中止により回復する傾向にあった。また、被験物質は刺激性を有することが示唆され、これに起因すると考えられる前胃を中心とした消化管粘膜の損傷も 100 mg/kg 以上の用量で生じた。これらのことから、本試験条件下における EB の無影響量は雌雄とも 20 mg/kg であると考えられた。

【緒 言】

今回、4-エチル-1,1'-ビフェニル（以下、EB）の安全性確認のための資料を得ることを目的として、EB のラットにおける28日間反復経口投与毒性試験および14日間回復試験を実施した。

なお、本試験は、「化審法ガイドライン—は乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験—」（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）および「化学物質 GLP」（昭和59年3月31日、環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号、改訂昭和63年11月18日、環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号）に準拠して実施した。

【方 法】

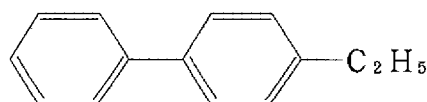
1. 被験物質および投与検体の調製法

4-エチル-1,1'-ビフェニル (4-ethyl-1,1'-biphenyl、以下、BB) は、別名 4-エチルビフェニル、CAS No. 5707-44-8、分子式 $C_{14}H_{14}$ 、分子量 182.27、融点 (凝固点) $34\sim 35.5^{\circ}\text{C}$ 、沸点 $149\sim 149.8^{\circ}\text{C}$ の白色固体である。本試験では、ら提供され
たロット番号 純度 97.998 wt% (不純物として 9-メチルフルオレンを含む) を使用した。被験物質は、使用時まで室温で保管した。

投与検体は、各用量毎に、秤量した被験物質をコーンオイル〔ロット番号：V7R2020、ナカライテスク(株)〕に溶解させて調製した。なお、被験物質の融点が $34\sim 35.5^{\circ}\text{C}$ であるため、調製時には被験物質を約 40°C に加温し、融解させてから用いた。

なお、秦野研究所にて、初回に調製した各濃度の投与検体の含量測定を実施した結果、溶液中の被験物質の平均含量は、所定濃度の $99.6\sim 100\%$ であった (Appendix 13-2)。また、本試験に先立って、本被験物質の急性毒性試験 (試験計画番号：A-97-036) の中で、安定性試験を実施した結果、被験物質の 0.2 および 20% (w/v) 溶液は、調製後、遮光容器に入れて室温に保管した場合、8 日間は安定であることが確認された (Appendix 13-1) ため、投与検体は 7 日に 1 回の割合で調製し、使用時まで遮光室温下で保管した。

構造式



2. 動物および飼育方法

生後 4 週で購入した雌雄の Sprague-Dawley 系ラット (Crj:CD、SPF、日本チャールス・リバー、厚木飼育センター) (注 1) を検疫と馴化を兼ねて 6 日間にわたり予備飼育した後、一般状態に異常の認められなかった雌雄各 40 匹を試験に供した (注 2)。動物は、全

(注 1)

動物購入日：1998 年 1 月 14 日

入荷匹数：雄 46 匹 雌 46 匹

入荷時体重：雄 $72.2\sim 82.7\text{g}$ (平均 76.2g) 雌 $66.2\sim 75.7\text{g}$ (平均 71.8g)

(注 2)

投与開始日：1998 年 1 月 20 日

投与開始時体重：雄 $128.5\sim 141.0\text{g}$ (平均 134.2g) 雌 $114.7\sim 128.4\text{g}$ (平均 122.2g)

(注 3)

動物飼育期間中の温湿度の実測値 温度 $24\sim 24.5^{\circ}\text{C}$ 湿度 $52\sim 58\%$

飼育期間を通じて、基準温度 $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (注3)、基準湿度 50~65% (注3)、換気回数 約15回/時、照明時間12時間 (7~19時点灯) に制御した飼育室内で、金属製金網床ケージ (220W×270D×190Hmm) に1匹ずつ収容し、固型飼料 (CE-2、日本クレア) および給水瓶に入れた水道水 (秦野市水道局給水) を自由摂取させて飼育した。各動物の耳介には、耳パンチを用いて一連の動物番号を標識し、また、各投与群ごとに、色の異なる動物カードに試験計画番号、性別、群 (投与量)、動物番号、実験開始日 (投与開始日) および動物入荷日を記入して飼育ケージに掛け、個体識別の補助とした。なお、供給した飼料および水には、試験に支障を来す可能性のある混入物はなかった。

3. 群および群分け

各群の投与量は、本試験に先立って実施した予備試験の成績を参考にして決定した。すなわち、雄では 100、500 および 1000 mg/kg の用量の被験物質投与群ならびに溶媒対照群を、雌では溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群をそれぞれ1群5匹として設定し、7日間連続投与した。その結果、反復投与開始初期の体重減少ないし増加抑制、血小板数の増加、アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性の減少、GPT 活性の増加、前胃粘膜の白濁および潰瘍、肝臓の暗色化および死亡例における脾臓の退色・小型化等が観察された。また、1000 mg/kg の用量を反復投与することにより死亡する場合があることも明らかとなった。しかし、500 mg/kg 投与群では、前述の所見の多くが認められないかあるいは認められても軽度であったため、本試験では、高用量を 1000 mg/kg とし、死亡例が多発する場合を想定して中用量2として 500 mg/kg を設定し、以下公比5で 100 および 20 mg/kg 投与群を設定した。

なお、予備試験において、500 mg/kg 以上の投与群全例の血漿が黄色調を呈したため、ビリルビン濃度を測定したが、溶媒対照群と被験物質投与群とで差はみられなかった。また、500 mg/kg 以上の投与群では、他の群と比較して剖検時の麻酔 (ペントバルビタールナトリウム) 導入に時間がかかった。

群分けは、検疫終了時の測定体重をもとに体重別層化無作為抽出法により行った。各群の投与量および動物番号等を以下に示した。

群	投与量 (mg/kg)	投与容量 (mL/kg)	動物番号	
			雄	雌
溶媒対照群 (コーナール)	0	5	1~10	41~50
低用量群	20	5	11~15	51~55
中用量1群	100	5	16~20	56~60
中用量2群	500	5	21~30	61~70
高用量群	1000	5	31~40	71~80

本試験は、回復試験を考慮して雌雄それぞれ1群5または10匹からなる5群を設けたが、投与期間中に死亡および切迫屠殺例があったため、28日間の投与期間終了後、雌雄の溶媒対照群および雌の中用量2群の動物中、動物番号が若い方から各5匹を、中用量2群の雄の生存例中、動物番号が若い方から4匹を、さらに高用量の雌の生存例中、動物番号が若い方から3匹を、それぞれ14日間投与を中止して回復試験を行った。

4. 投与方法

投与経路は、化審法ガイドラインに従い経口とした。投与時刻は9時から12時の間とし、ラット用胃管を用いて1日1回、連続28日間、投与期間終了時屠殺前日まで強制経口投与した。投与容量は5 mL/kg とし、各動物の投与液量は雌雄とも最近時の体重をもとに個別に算出した。

投与期間中の日数および週の表記法は、投与開始日および投与開始週をそれぞれ投与第1日および投与第1週とし、回復試験期間中の日数および週の表記法もこれに準じて回復第1日および回復第1週とした。

5. 検査項目

1) 一般検査

全例について、毎日（投与期間中は投与前および投与後）一般状態の観察を行った。また、全例の体重、摂餌量および摂水量を以下の頻度で測定した。体重は、投与第1週には投与第1日の投与直前と投与第2および4日、投与第2週以降の投与期間および回復試験期間中は1週に2回の頻度で測定した。その他、投与期間終了日、回復試験期間終了日および剖検日、ならびに死亡時および切迫屠殺時にも測定した。摂餌量は、検疫終了日から投与第1日にかけて投与開始前の摂餌量を測定し、その後は投与期間および回復試験期間中、毎週1回の頻度で1日あたりの摂餌量を測定した。摂水量は、投与開始前の摂水量および毎週1回の1日あたりの摂水量を上記摂餌量と同日に測定し、その他、尿検査用に選抜した動物について、投与第1、4週および回復試験期間終了週の尿検査時に、代謝ケージ内に収容した状態での約24時間の摂水量を測定した。

2) 尿検査

各群とも動物番号の若い方から5匹を選択し（生存例数が5匹以下の群については、生存例全例）、投与第1、4週および回復試験期間終了週に、動物を代謝ケージに収容し、次頁の項目について検査した。ただし試験紙による検査、尿沈渣および色調・混濁度は4時間尿あるいは新鮮尿で、その他の項目は約24時間の蓄尿で行った。

項 目	測 定 法	使 用 機 器
色調・混濁度	視 診	—
尿量	計 量	天秤
比重	重量法*	〃
pH・潜血・蛋白・糖・ケトン体	試験紙法	クリテック 200+（パイル・三共）
ウビリゲン・ビリルビン	〃	〃
沈渣	鏡検	光学顕微鏡

* 尿1 mLを秤量し、比重を算出した。

3) 血液学的検査

投与期間終了時および回復試験期間終了時に解剖を行った動物（以下、定期解剖例と略）は、全例採血前（屠殺剖検前）に18～24時間絶食させた。その後、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で、腹部後大静脈から抗凝固剤としてBDTA-2Kを用いて採血し、以下の項目について検査した。なお、プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間の測定については、クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として採取した血液を用いた。また、切迫屠殺例でも絶食を除き、可能な限り定期解剖例と同様の検査をしたが、採血量の不足等の理由から、プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間は測定しなかった。骨髓像検査は、定期解剖例全例および切迫屠殺例について、大腿骨骨髓を用いて塗抹標本を作製し、投与期間終了時剖検例の溶媒対照群および高用量群、ならびに切迫屠殺例について実施した。なお、骨髓像検査の結果、溶媒対照群と比較して高用量群で統計学的に有意な差があったが、項目間で関連がなかったため、骨髓機能に変化は生じていないと判断してその他の群では検査を実施しなかった。

項 目	測 定 法	使 用 機 器
赤血球数(RBC)	自動（電気抵抗法）	Coulter Counter Model S-PLUS IV（コルター・エレクトロニクス）
白血球数(WBC)	〃（ 〃 ）	〃
血色素量(Hb)	〃（吸光度法）	〃
平均赤血球容積(MCV)	〃（電気抵抗法）	〃
血小板数	〃（電気抵抗法）	〃

項 目	測 定 法	使 用 機 器
ヘマトクリット値(Ht)	計算 (RBC×MCV×0.001)	
平均赤血球血色素量(MCH)	" (Hb×1000/RBC)	
平均赤血球血色素濃度(MCHC)	" (Hb×100/Ht)	
白血球分類	視算 (静脈血塗抹標本 Wright-Giemsa 染色)	光学顕微鏡
骨髓像検査	" (骨髓塗抹標本 Wright-Giemsa 染色)	"
網状赤血球比率	Brecher 法	"
プロトロン時間(PT)	光散乱検出法	CA-1000(東亜医用電子)
活性部分トロンボプラスチン時間(APTT)	"	"

4) 血液生化学的検査

前述の採血に引き続き、同様の麻酔および採血部位の条件下で、死亡例を除く全例からヘパリンを抗凝固剤として採取した血液を用い、以下の項目について検査した。

項 目	測 定 法	使 用 機 器
総蛋白濃度	ビュレット法	遠心方式生化学自動分析装置 COBAS-FARA (ロシュ)
アルブミン濃度	BCG法	"
総コレステロール濃度	COD・DAOS法	"
ブドウ糖濃度	グルコキナーゼ G6PDH法	"
尿素窒素濃度(BUN)	ウレアゼ G. L. DH法	"
クレアチニン濃度	Jaffé法(Rate)	"
ALP 活性	GSCC法	"
GOT 活性	IFCC法	"
GPT 活性	"	"
LDH 活性	Wróblewski-La Due 法	"
γ-GTP活性	γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法	"
トリグリセリド濃度	GPO・DAOS法	"
無機リン濃度(Inorg. phos.)	モリブデン酸直接法	"
カルシウム濃度	OCPC法	"
A/G 比	計算	
ナトリウム濃度	イオン電極法	全自動電解質分析装置 BA05(A&T)
カリウム濃度	"	"
塩素濃度	"	"

5) 病理学的検査

前述の採血に引き続き、死亡例を除く全例の腋窩動脈を切断して放血屠殺した後、器官および組織を肉眼的に観察し、各動物の以下に示す器官の重量を測定した。また、各器官重量を剖検日の体重で除してそれぞれの相対重量を算出した。

重量測定器官

脳、胸腺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、副腎、精巣上体、精巣、卵巣

肉眼的観察に引き続き、以下の器官あるいは組織を摘出して0.1 M リン酸緩衝10%ホルマリン液 (pH 7.2) に固定、保存した。さらに、投与期間終了時の全群の*印を付した器官・組織をパラフィン包埋して薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した。その後、光学顕微鏡を用いて、溶媒対照群および高用量群の組織学的検査を実施した。また、肝臓および腎臓では組織学的検査で褐色色素沈着がみられたため、全例のベルリンブルー染色標本を作製した。その他、全例の肉眼的に異常が認められた器官・組織の標本を作製し、組織学的検査を行った。なお、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓および胃では、被験物質投与との関連が疑われる変化が投与期間終了時の高用量群で認められたため、その他の群でも組織学的検査を実施した。なお、死亡例の器官重量は測定せず、屠殺例と同様の肉眼的観察および組織学的検査を行った。

組織学的検査実施器官・組織

脳*、脊髄、下垂体、眼球、ハーパー腺、視神経、顎下腺（舌下腺を含む）、胸腺*、心臓*、甲状腺（上皮小体を含む）、肺、気管、気管支、肝臓*、腎臓*、脾臓*、膵臓、副腎*、舌、食道、胃*、十二指腸、空腸、回腸、結腸、腸間膜リンパ節、直腸、精巣*、精囊、精巣上体*、卵巣*、子宮、膣、膀胱、前立腺、大動脈、骨髄*（大腿骨）、骨格筋（下腿部）、坐骨神経、皮膚（腹部）、乳腺、その他、肉眼的に変化の認められた器官・組織

6. データ解析法

体重、摂餌量、半定量検査を除く尿検査および定期解剖例の血液学的検査、血液生化学的検査ならびに器官重量は、群毎に平均値および標準偏差を求めた。また、試験群の構成が溶媒対照群を含め3群以上あった場合（回復試験群の雄の各測定値および投与期間終了時の雌雄の骨髓像検査値を除く各値）は、Bartlett の方法により分散の一意性について検定（有意水準：5%）を行った。分散が一意である場合には一元配置型の分散分析を行い、群間に有意性（有意水準：5%）が認められた場合は、Dunnett 法により多重比較を行った。また、分散が一意でない場合は、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意性（有意水準：5%）が認められた場合には、Dunnett 型の検定法で多重比較を行った。但し、いずれかの群で分散が0となった場合には、Bartlett 法による検定は行わずに Kruskal-Wallis の順位検定を行い、その結果、群間に有意性が認められた場合には、

Dunnett 型の検定法により多重比較を行った。一方、試験群が溶媒対照群を含め 2 群となった場合には、溶媒対照群と被験物質投与群の各平均値の差の検定は、各群の平均値および標準偏差値を求めた後、F-検定（有意水準：5 %）を行い等分散の場合に Student の t 検定法、不等分散の場合には Aspin-Welch の t 検定法を用いて溶媒対照群に対する有意差検定を行った。但し、どちらかの群で分散が 0 となった場合には、t 検定は実施しなかった。さらに、病理組織所見では、グレード分けしたデータは Mann-Whitney の U 検定（両側検定）法を用い、また、陽性グレードの合計値は Fisher の直接確率片側検定法を用いて溶媒対照群に対する有意差を検定した（有意水準：5 %）。

【結 果】

1. 切迫屠殺例および死亡例

投与第4日の投与前に、尿検査のため代謝ケージ内に収容していた 1000 mg/kg 投与群の雄2例 (M-31, 35、性別-動物番号と表示、以下同様) の死亡を確認し、同日投与後、1000 mg/kg 投与群の雄1例 (M-39) および雌2例 (F-73, 74) が瀕死状態となったため、切迫屠殺した。また、投与第5日の投与前に 1000 mg/kg 投与群の雄1例 (M-40) の死亡を確認し、同日投与後、1000 mg/kg 投与群の雌1例 (F-80) が瀕死状態となったために切迫屠殺した。その後、投与第13日に 1000 mg/kg 投与群の雌1例 (F-79) が、投与第19日に 1000 mg/kg 投与群の雄1例 (M-33) が、投与第24日に 500 mg/kg 投与群の雄1例 (M-26) がそれぞれ投与前に死亡していた。

2. 一般状態 (Table 1、Appendix 1)

投与第2日から6日の間に、1000 mg/kg 投与群全例の排便量が減少し、黒色便の排泄がみられた。これらの所見は 500 mg/kg 投与群の雌雄でも観察された。また、1000 mg/kg 投与群の雌雄で腹臥位姿勢、皮膚色蒼白および呼吸深大等が散見され、死亡および切迫屠殺例でより頻繁に認められた。この他、500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄の一部で、腹部ないしその周辺部 (側腹部、腰部および大腿部) の脱毛が認められた。死亡および切迫屠殺例では、前述の所見の他に、流涎、体表温の減少および脱水状態が観察された。一方、投与第2ないし6日から、500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄で投与直後に一過性の流涎が認められ、散発的であるものの死亡および切迫屠殺例の一部を除く全例でみられた。また、この流涎は投与の際の保定だけでみられることもあり、さらに 100 mg/kg 投与群においても雄で投与第9日から、雌で投与第12日から散見された。その他、溶媒対照群の雌1例で頸部腹側に潰瘍がみられ、頭部および下腹部被毛の汚れが 500 mg/kg 投与群の雌2例および 1000 mg/kg 投与群の雌雄各2例で認められた。また、500 mg/kg 投与群の雄1例では、投与第21日に鼻孔周囲の褐色の汚れが観察され、翌日より排便量が減少し、投与第24日に死亡が確認された。回復試験期間中は、500 mg/kg 投与群の雄および 1000 mg/kg 投与群の雌で前述の腹部周辺部の脱毛が散見され、これらは、日数の経過とともに回復する傾向にあった。

3. 体重 (Fig. 1、Table 2、Appendix 2)

1000 mg/kg 投与群の雌雄の体重は、投与第2日から投与第28日までの間、溶媒対照群と比較して有意に低く、さらに回復試験を実施した雌では、回復第8日まで有意に低かった。また、500 mg/kg 投与群でも雄で投与第11日から、雌で第8日から有意に低くなり、回復第1日の雌で有意差がみられなかったものの、この他の測定日では雌雄とも回復第14日まで有意に低い状態が続いた。20 および 100 mg/kg 投与群では、観察期間を通じて有意な変化はなかった。

4. 摂餌量 (Fig. 2、Table 3、Appendix 3)

1000 mg/kg 投与群の雌雄の摂餌量は、投与第1週から溶媒対照群と比較して有意に減少し、雄で第4週、雌で第3週まで有意差を示した。また、500 mg/kg 投与群でも雄で投与第1、2 および 4 週、雌で第1週に有意に減少したが、500 および 1000 mg/kg 投与群の回復試験期間ならびに 20 および 100 mg/kg 投与群では、有意な変化は認められなかった。

5. 摂水量 (Fig. 3、Table 4、Appendix 4)

1000 mg/kg 投与群の雌雄では、投与第1日に測定した摂水量が有意に減少したが、その後増加に転じ、雄で投与第1週の尿検査時から、雌では投与第2週から有意に増加し、回復試験を行わなかった雄で投与第4週の尿検査時まで、雌では回復第2週まで続いた。また、500 mg/kg 投与群でも摂水量が増加する傾向がみられ、雄で投与第2 および 3 週が、雌で投与第2週から回復第1週までが有意に増加した。20 および 100 mg/kg 投与群では、観察期間を通じて有意な変化はなかった。

6. 尿検査所見 (Table 5、Appendix 5)

尿量は、1000 mg/kg 投与群で増加し、雄で投与第1 および 4 週、雌で投与第4週に溶媒対照群と比較して有意差を示した。また、500 mg/kg 投与群でも尿量が増加する傾向がみられ、雌で投与第4週に有意に増加した。さらに、投与第1週の検査では、1000 mg/kg 投与群で、混濁度+が雌雄各1例、尿蛋白++が雌雄各2例、潜血±または+が雄2例、沈渣中の結晶+が雌1例で認められ、500 mg/kg 投与群の雌でも2例で沈渣中の結晶が+となった。なお、この 1000 mg/kg 投与群の雄の尿蛋白++および潜血+と、混

濁度+、尿蛋白++および潜血±は、それぞれ同一個体の所見で、これら2例(M-31, 35)は新鮮尿採取後、24時間尿を採取する前に死亡した。その他、1000 mg/kg 投与群の雌雄各1例(M-35、F-72)では、通常みられるリン酸アンモニウムマグネシウム結晶の他に、その形状から尿酸ナトリウム結晶と考えられるものも認められた。また、投与第4週の検査では、1000 mg/kg 投与群の雄1例、500 mg/kg 投与群の雄2例、雌1例および100 mg/kg 投与群の雄1例で尿蛋白が++、500 mg/kg 投与群の雄1例で沈渣中の結晶が+となり、500 mg/kg 投与群の雌1例で顆粒円柱が観察された。投与第1週の検査で認められた尿酸ナトリウム結晶と同様の結晶は、500 mg/kg 投与群の雌雄各1例(M-24、F-62)および1000 mg/kg 投与群の雌1例(F-77)でもみられた。回復第2週の検査では、500 mg/kg 投与群の雌1例で尿蛋白が++となった。その他、各検査項目とも、溶媒対照群と比較して被験物質投与群におけるその出現頻度および程度に差はみられなかった。

7. 血液学的検査所見 (Table 6, 7、Appendix 6, 7)

投与期間終了時屠殺例では、500 および 1000 mg/kg 投与群の雄で平均赤血球容積が有意に減少し、100 mg/kg 投与群の雄で平均赤血球血色素濃度が有意に増加した。また、20 mg/kg 投与群の雄で活性部分トロンボプラスチン時間が有意に延長した。骨髓像検査では、1000 mg/kg 投与群の雄で骨髓芽球、好酸性後骨髓球、好酸球、総顆粒球、多染性赤芽球、赤芽球およびリンパ球比率の減少ないし増加が、雌で好酸球比率の増加がそれぞれ有意となったが、その変動を項目間でみると関連がなく、骨髓機能が変化している可能性が示唆されなかったため、その他の群では検査を実施しなかった。

回復試験終了時屠殺例では、1000 mg/kg 投与群の雌で赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値が有意に減少し、500 mg/kg 投与群の雌でも血色素量が有意に減少した。また、500 mg/kg 投与群の雄では、平均赤血球容積が有意に減少し、プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間が有意に短縮した。その他の検査項目では、いずれの時点の検査でも有意な変化は認められなかった。

切迫屠殺例では、投与第5日に屠殺した 1000 mg/kg 投与群の雌1例を除き、雌雄とも赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値が減少傾向を示し、網状赤血球比率が増加傾向を示した。白血球比率では、分葉核好中球比率が増加しリンパ球比率が減少傾向を示した。一方、投与第5日に屠殺した 1000 mg/kg 投与群の雌1例では、血色素量、血小板数およびヘマトクリット値が増加した。

8. 血液生化学的検査所見 (Table 8、Appendix 8)

投与期間終了時屠殺例では、500 および 1000 mg/kg 投与群の雄で A/G 比が、雌雄でクレアチニン濃度が有意に増加した。また、1000 mg/kg 投与群では、雌雄で γ -GTP 活性、雄で GPT 活性、雌で LDH 活性が有意に増加し、GPT 活性と LDH 活性ともに有意差がみられなかったほうの性でも増加する傾向にあった。さらに、1000 mg/kg 投与群では雄でナトリウム濃度が、雌で無機リン濃度およびカルシウム濃度がそれぞれ有意に増加した。この他、20 mg/kg 以上の投与群の雄でブドウ糖濃度が有意に減少し、100 mg/kg 以上の投与群の雄で塩素濃度が有意に増加した。その他、雄で総コレステロール濃度に有意差がみられたものの用量依存的ではなく、被験物質投与に起因した変化ではないと考えられた。なお、500 および 1000 mg/kg 投与群の血漿は、雌雄とも黄色調を呈しており、これは 1000 mg/kg 投与群においてより強い傾向にあった。また、1000 mg/kg 投与群では、剖検時に麻酔した際、他の群と比較して麻酔の導入が悪かった。

回復試験期間終了時屠殺例では、1000 mg/kg 投与群の雌でトリグリセライド濃度、ナトリウム濃度および γ -GTP 活性が有意に増加し、総蛋白濃度が有意に減少した。また、500 mg/kg 投与群の雄でブドウ糖濃度が有意に減少し、無機リン濃度が有意に増加した。その他に有意な変化は認められなかったが、個体別にみて、1000 mg/kg 投与群の雌 1 例 (F-71) で LDH 活性、GPT 活性および GOT 活性が増加を示した。

切迫屠殺例では、全体的に尿素窒素濃度が高く、その他、A/G 比、クレアチニン濃度、無機リン濃度、カリウム濃度、GPT 活性および γ -GTP 活性が増加した個体ならびにカルシウム濃度、ナトリウム濃度、カリウム濃度および塩素濃度が減少した個体が散見された。

9. 病理学的検査所見

1) 器官重量 (Table 9, 10、Appendix 9, 10)

投与期間終了時屠殺例では、500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄において、胸腺の絶対および相対重量が有意に減少した。また、同群では、肝臓の絶対および相対重量が増加し、1000 mg/kg 投与群の雄の絶対重量を除き有意差を示した。肝臓は、100 mg/kg 投与群の雌でも相対重量が有意に増加した。さらに、500 および 1000 mg/kg 投与群では、腎臓の相対重量が雌雄で有意に増加し、絶対重量も 1000 mg/kg 投与群の雌で有意

に増加した。精巣では、1000 mg/kg 投与群で絶対重量が有意に減少したが、500 および 1000 mg/kg 投与群で相対重量が有意に増加した。その他に 500 および 1000 mg/kg 投与群の雄で脾臓の絶対重量が有意に減少し、1000 mg/kg 投与群の雄で副腎の相対重量が有意に増加した。この他、500 および 1000 mg/kg 投与群では、脳および心臓において、絶対重量の有意な減少あるいは相対重量の有意な増加が散見されたが、これらの群では、剖検時体重が有意に低かったこと、これらの器官で重量の変化に関連する所見が全体としては認められなかったことから、被験物質投与が直接関係した変化ではないと考えられた。

回復試験期間終了時屠殺例では、500 および 1000 mg/kg 投与群の雌において、肝臓の相対重量が増加し、500 mg/kg 投与群の雌雄および 1000 mg/kg 投与群の雌において腎臓の相対重量が有意に増加した。その他、有意な変化が散見されたが、いずれも投与期間終了時に認められた変化とは関連がなかった。また、切迫屠殺例では、明らかな変化は認められなかった。

2) 肉眼所見 (Table 11、Appendix 11)

投与期間終了時屠殺例の剖検では、500 ないし 1000 mg/kg 投与群の雌雄に、消瘦、肝臓の暗色化および腫大、腎臓の淡色化、軟弱化、腫大および皮質や髄質の変色域、腎乳頭の黄色化、前胃粘膜の潰瘍や陥凹部および水腫あるいは潰瘍の修復像と考えられる小突起等の変化が散見された。このうち肝臓の暗色化は、500 mg/kg 以上の投与群の雌雄全例で認められ、100 mg/kg 投与群の一部の例でもみられた。この他に 500 および 1000 mg/kg 投与群では、雌で副腎の腫大も散見された。生殖器の変化として、雄では 1000 mg /kg 投与群で精巣上体、前立腺および精嚢が小型化しており、500 mg/kg 投与群でも 1 例の前立腺が小型化していた。その他、500 mg/kg 投与群の雌および 1000 mg/kg 投与群の雌雄で、腺胃粘膜の潰瘍、肥厚、菲薄化および淡色化が、被験物質投与群で腺胃粘膜の暗色点散見された。これら以外に被験物質投与に関連すると考えられる所見はなかった。

回復試験期間終了時屠殺例の剖検では、被験物質投与群の所見として、雌雄で肝臓の暗色化、腎臓の腫大、淡色化あるいは淡色領域、1000 mg/kg 投与群の雌で前胃部の癒着、500 mg/kg 投与群の雌で腺胃粘膜の暗色点などがみられた。

死亡例および切迫屠殺例では、各群で、腎臓の淡色化、軟弱化および腫大、腎乳頭の

淡色化あるいは黄色化、脾臓の小型化ないし淡色化、出血によると考えられる腸内容の暗色化、胸腺の小型化および混濁が散見された。また、1000 mg/kg 投与群では、肝臓の暗色化、前胃粘膜の潰瘍あるいは修復像と考えられる陥凹部、白濁、肥厚、白斑、腺胃の陥凹部もみられた。その他、少数例で前胃の肝臓および脾臓等との癒着、肺の暗色化あるいは暗色領域、卵巣、前立腺および精嚢の小型化等も認められた。

3) 病理組織学的検査所見 (Table 12、Appendix 12)

①投与期間終了時屠殺例

肝臓、腎臓、前胃、腺胃、脾臓および胸腺において下記の変化が認められた。

(肝臓)

100 mg/kg 以上の投与群の雌雄では、肝細胞は肥大し、その細胞質は好酸性で顆粒状を呈しており (Photo 1、2)、500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄でその程度および発現頻度 (陽性例数) が有意差を示した。また、500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄で、クッパー細胞にヘモジデリン沈着がみられ (Photo 3)、1000 mg/kg 投与群の雌雄でその程度ないし発現頻度が有意に増加した。この他、100 mg/kg 投与群の雌ならびに 500 および 1000 mg/kg 投与群の雄で限局性壊死が認められた (Photo 4)。

(腎臓)

500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄で乳頭壊死がみられ、壊死部に鉍質沈着を伴う例もあった (Photo 5)。また、溶媒対照群を含む各群では、皮質に好塩基性尿細管がみられたが (Photo 6、7)、100 mg/kg 以上の投与群の雌雄でその程度が有意に増加した。500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄では、髓質にも好塩基性尿細管がみられ (Photo 8、9)、1000 mg/kg 投与群の雌でその程度および発現頻度とも有意に増加した。この他、500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄で皮質あるいは髓質の尿細管拡張 (Photo 10、11) および蛋白性尿円柱 (Photo 12) がみられ、このうち 1000 mg/kg 投与群の雌で皮質の尿細管拡張が、500 mg/kg 投与群の雄で蛋白性尿円柱が、それぞれその程度および発現頻度とも有意に増加した。その他、溶媒対照群および一部の被験物質投与群で皮髓境界部に鉍質沈着がみられ (Photo 13)、その頻度は、500 mg/kg 投与群の雄で有意に増加し、雌で有意に減少した。

(前胃)

1000 mg/kg 投与群の雄で粘膜のびらんがみられた。また、500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄で修復像と考えられる上皮の過形成が認められ、1000 mg/kg 投与群の雄においてその頻度が有意差を示した。この他、100 mg/kg 投与群の雌および 500 mg/kg 以上の投与群の雄で粘膜下組織の水腫がみられ (Photo 14)、粘膜下組織の出血が 1000 mg/kg 投与群の雄に認められた。

(腺胃)

100 および 500 mg/kg 投与群の雌および 1000 mg/kg 投与群の雌雄でびらんないし潰瘍がみられ (Photo 15)、1000 mg/kg 投与群の雌ではびらの程度および発現頻度が有意に増加した。また、びらんや潰瘍に伴って粘膜下組織の水腫または粘膜下組織および漿膜の炎症が散見された。

(脾臓)

溶媒対照群を含む各群でヘモジデリン沈着がみられたが (Photo 16、17)、1000 mg/kg 投与群の雌雄でその程度が有意に増加し、500 mg/kg 投与群の雌雄でもやや程度が増加した。この他、溶媒対照群を含む全例で髄外造血がみられたが、雄の 1000 mg/kg 投与群ではその程度が有意に減少した。

(胸腺)

500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄で萎縮がみられ、1000 mg/kg 投与群の雌雄では、その程度および頻度とも有意に増加した。

その他、肉眼的病変部がみられた各器官では、肺の暗色領域での出血、好中球浸潤、肺泡マクロファージの増加および胸膜の線維化、前立腺および精囊の萎縮、皮膚脱毛部の被毛の変性等が認められた。この他、いくつかの器官・組織で変化がみられたが、被験物質投与によると考えられる変化ではなかった。

②回復試験期間終了時屠殺例

投与期間終了時に変化がみられた器官のうち、肝臓、腎臓、前胃および脾臓において下記の変化が認められた。

(肝臓)

被験物質投与群の雌雄で、クッパー細胞にヘモジデリン沈着があり、1000 mg/kg 投与群の雌でその程度および頻度が有意に増加した。脾臓に壊死がみられた 500 mg/kg

投与群の雄1例ではクッパー細胞の肥大が認められた。また、被験物質投与群の雌では限局性の線維化または被膜の線維化が散見された。なお、いずれの群でも投与期間終了時屠殺例でみられたような肝細胞の肥大は認められなかった。

(腎臓)

各被験物質投与群で乳頭壊死がみられ、1000 mg/kg 投与群の雌では腎乳頭に鉍質沈着を伴っていた。また、溶媒対照群を含む各群で皮質に好塩基性尿細管がみられたが、被験物質投与群でその程度が有意に増加した。被験物質投与群の雌では、好塩基性尿細管が髓質にもみられ、1000 mg/kg 投与群でその程度および発現頻度が有意差を示した。この他、蛋白性尿円柱が各被験物質投与群でみられたが、皮質の尿細管拡張は500 mg/kg 投与群の雌1例でみられたのみであった。

(前胃)

1000 mg/kg 投与群の雌1例の漿膜に線維化がみられた。

(脾臓)

被験物質投与群の雌雄では、溶媒対照群と比較してヘモジデリン沈着の程度がやや強かったが、溶媒対照群と被験物質投与群との間で髓外造血の程度に差はなかった。その他、500 mg/kg 投与群の雄1例では、脾臓に壊死がみられた。

投与期間終了時屠殺例でみられた上記所見の多くが、回復試験期間終了時屠殺例において程度および発現頻度が軽減ないし消失したが、いくつかの所見は回復傾向が認められなかった。その他、2例の脱毛部位のうち、1例で被毛の変性がみられたが、他の1例では異常が認められなかった。この他には、溶媒対照群の雄1例で胸腺に出血がみられたのみであった。

③死亡例および切迫屠殺例

投与期間終了時屠殺例と同様に主として肝臓、腎臓、前胃、腺胃、脾臓および胸腺において下記の変化が認められた。

(肝臓)

全例の肝細胞が肥大し、細胞質は好酸性の顆粒状を呈していた。クッパー細胞には、ヘモジデリンの沈着が認められた。また、腺胃に筋層の壊死と漿膜の炎症がみられた症例(M-33)では被膜に炎症が認められた。

(腎臓)

全例で腎乳頭の壊死がみられた。また、皮質および髄質には好塩基性尿細管がみられ、ほとんどの例で同時に尿細管上皮の壊死が認められたことから、これら好塩基性尿細管の多くは尿細管上皮の再生像であると考えられた。また、皮質および髄質での尿細管の拡張が散見され、変性物を含む顆粒状の尿円柱が認められる例もあった。

(前胃)

1000 mg/kg 投与群の雌雄で潰瘍が散見され上皮の過形成や漿膜の炎症を伴っていた。

(腺胃)

びらん、粘膜の鉍質沈着、漿膜の炎症および筋層の壊死が散見された。

(脾臓)

1000 mg/kg 投与群の雌2例(F-73、80)を除く全例で萎縮がみられた。また、多くの例でヘモジデリン沈着が観察された。その他、前胃に潰瘍があり、脾臓との間に癒着がみられた例では、被膜に炎症が認められた。

(胸腺)

全例にリンパ球の壊死がみられ、軽度であった1例(F-73)を除き、主に皮質のリンパ球が広範囲に壊死していた(Photo 18)。また、出血も数例でみられた。

死亡および切迫屠殺例では、肝臓を除き、多くの所見の程度が投与期間終了時屠殺例と比較して増加した。その他、心筋変性や精細管の多核巨細胞、肺の赤色ないし暗色領域の水腫、前立腺および精囊の萎縮、腸間膜リンパ節の萎縮等がみられたが、これらはいずれも死亡ないし瀕死状態につながると考えられる変化ではなかった。

【考 察】

4-エチル-1,1'-ビフェニルをコーンオイルに溶解して 20、100、500 および 1000 mg/kg の用量で雌雄の Sprague-Dawley 系ラットに28日にわたって強制経口投与し、その後14日間の回復期間を設けた。その結果、主として腎臓、肝臓および消化管に被験物質投与に起因したと考えられる毒性変化が生じ、500 mg/kg 投与群の雄および 1000 mg/kg 投与群の雌雄で死亡および切迫屠殺例があった。

腎臓に関連する所見として、1000 mg/kg 投与群で摂水量および尿量の増加、蛋白陽性、混濁、潜血、沈渣中の結晶の増加および尿酸ナトリウム結晶析出等の尿性状の変化、血漿クレアチニン濃度の増加等が認められた。同群の腎臓は腫大し、淡色化、軟弱化、皮質および髄質の変色等が散見され、組織学的には、好塩基性尿細管の増加および尿細管の拡張、蛋白性尿円柱、腎乳頭壊死および鉍質沈着等も認められた。また、これらの変化の多くが 500 mg/kg 投与群でもみられ、好塩基性尿細管は 100 mg/kg 投与群の皮質でも認められた。これらに加えて、死亡および切迫屠殺例では、組織学的に尿細管上皮の壊死、顆粒状尿円柱などもみられ、血漿中尿素窒素濃度の増加もあった。以上のように、死亡および切迫屠殺例に尿細管上皮の壊死がみられたことから、定期解剖例でみられた多数の好塩基性尿細管は、その多くが再生尿細管であると考えられた。また、尿量の増加とそれに伴う血漿中電解質濃度の変化は、機能が未熟な再生尿細管が増加したことによる再吸収機能減少が原因であると考えられ、尿細管の拡張は、再吸収機能減少による尿量増加の他に、腎乳頭損傷時にしばしばみられる尿のうっ滞が一因である可能性が考えられた。これらのことから、反復投与により死亡した例の死因は、主として尿細管損傷および腎乳頭壊死による急性腎不全であると考えられる。回復試験期間では、尿量、摂水量および尿細管拡張の回復傾向がみられたが、腎乳頭は損傷を受けてもほとんど再生されない¹⁾ことが知られており、本試験でも腎乳頭壊死は、回復する傾向がみられなかった。このことから腎障害は、乳頭壊死を除き、投与中止により回復することが示唆された。

肝臓に関する所見として、1000 mg/kg 投与群で、重量が増加し、肉眼的には暗色調および腫大が認められ、組織学的には肝細胞が肥大し、細胞質が好酸性で顆粒状を呈していた。また、これらの所見は、100 および 500 mg/kg 投与群でもみられたが、いずれも投与中止により消失した。この好酸性顆粒は、色調および形状から、ライソゾーム

ないしペルオキシゾームであると考えられる。さらに、1000 mg/kg 投与群では、ペントバルビタールナトリウム麻酔の導入が悪かったことから、肝臓における薬物代謝酵素の誘導が示唆された。この他、100 mg/kg 投与群の雌および 500 mg/kg 以上の投与群の雄で限局性壊死が認められ、これに従って 1000 mg/kg 投与群では、 γ -GTP 活性、GPT 活性および LDH 活性が増加した。これらの変化の多くが回復試験期間終了時屠殺剖検例では軽減ないし消失していたことから、肝臓が受けた影響は、投与中止により軽減することが示唆された。500 mg/kg 以上の投与群では血漿が黄色を呈したが、この着色がビリルビンによるものではないことは予備試験で明らかになっており、吸収されて血中に分布した被験物質またはその代謝物に由来する可能性が考えられるものの詳細は明らかではない。

消化管では、500 および 1000 mg/kg 投与群において、前胃粘膜の潰瘍や陥凹部および水腫あるいは潰瘍の修復像と考えられる小突起などが散見され、粘膜上皮のびらんおよびその修復像と考えられる上皮の過形成が認められた。また、100 mg/kg 以上の投与群では粘膜下織の水腫および粘膜下織の出血等も散見された。本試験では、100 mg/kg 以上の投与群の多数例で投与に伴って一過性の流涎が観察され、500 mg/kg 以上の投与群では、投与の際の保定のみでも観察される場合があったことから、被験物質が局所刺激性を有しており、反復投与することにより反射的に流涎が生じた可能性が考えられた。また、前胃は刺激性物質に対する変化がよく発現する部位として知られており²⁾、今回の所見は局所刺激性を有する物質の投与による粘膜損傷を示唆するものであった。一方、本試験では、100 mg/kg 以上の投与群の一部の例で腺胃のびらんないし潰瘍がみられ、びらんや潰瘍に伴って粘膜下織の水腫または粘膜下織および漿膜の炎症が散見された。腺胃粘膜は粘液細胞から分泌される粘液に保護されているため前胃と比べて刺激による損傷を受けにくいとされているが、被験物質がこの粘液層を通過し、粘膜に刺激を与えた可能性も考えられる。しかし、ストレスや化学物質の作用により粘液細胞の粘液分泌が抑制されることによっても腺胃粘膜傷害は生じるため、本試験結果からは、いずれの機序によるものであるのかは判断できなかった。なお、20 mg/kg の雌 1 例で剖検時に腺胃粘膜の微小暗色点が観察されたが、この程度の暗色点は投与の際のストレス等でも生じること、組織学的に変化がみられなかったことおよび発現例数が 1 例のみであったことから、この暗色点は被験物質の作用による変化ではないと判断した。その他、一般状態で投与初期に黒色便が観察されたが、その多くが前胃および腺胃粘膜のびらんおよ

び潰瘍に伴う出血によるものであると考えられた。

さらに血液に関する所見として、一般状態で 1000 mg/kg 投与群の一部の個体が投与初期に皮膚色蒼白となり、切迫屠殺例で、ヘマトクリット値および血色素量の減少、死亡および切迫屠殺例では、剖検時に脾臓の小型化ないし淡色化および組織学的検査により萎縮がみられ、投与初期に貧血状態であることが示唆された。一方、投与期間終了時屠殺例では、病理組織学的に 500 および 1000 mg/kg 投与群の雌雄で、クッパー細胞にヘモジデリンが沈着しており、脾臓でもヘモジデリン沈着は溶媒対照群と比較して増加したため、貧血の原因には前述の消化器出血だけではなく、溶血が関与している可能性が示唆された。しかし、肝臓および脾臓でみられたヘモジデリン沈着は顕著なものではなかったこと、および予備試験で血漿中のビリルビン濃度の増加がみられなかったことから、溶血は軽度であったと考えられ、また、投与期間終了時屠殺例では血液学的に貧血を示唆する所見がみられず、骨髓毒性を示唆する所見もなかったこと、および切迫屠殺例では貧血に伴い、網状赤血球比率が増加したことから、投与初期の貧血は速やかに回復したと考えられる。その他、血液学的検査では、投与期間終了時に平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の減少がみられたが、他の項目で関連する変化がみられなかったことから、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。また、回復試験期間終了時には、赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値の減少があったが、投与期間終了時の検査では、これらに関連する変化がみられなかったため、投与を中止したことによる変化ではないと考えられた。

胸腺では、死亡および切迫屠殺例でリンパ球壊死および壊死後の変化と推測される萎縮がみられ、血液中のリンパ球比率が減少した。投与期間終了時屠殺例でも 500 mg/kg 以上の投与群で胸腺萎縮が認められた。このような変化は、ストレス時にみられる非特異的な変化として知られており、一因として、コルチゾルによる T リンパ球のアポトーシスの亢進などが考えられている⁹⁾。これらのことから、この胸腺の変化は投与期間初期の腎臓および消化管の障害による急激な状態の悪化に伴う二次的変化であることが示唆された。この他、500 mg/kg 以上の投与群でみられた体重増加抑制、摂餌量の減少、腹臥位姿勢および呼吸深大等の一般状態の変化も状態の悪化に伴うものであると考えられ、剖検時の生殖器の萎縮等も個体別にみて、胸腺に変化がみられた例と生殖器に萎縮が観察された例とがほぼ一致していることから、発育期のストレス負荷による二次的変化であると考えられた。

その他、一般状態の変化として、500 mg/kg 以上の投与群で腹部周囲の脱毛が散見された。この所見は、他の群ではみられず、投与中止により回復傾向がみられたことから、被験物質投与に起因した変化である可能性が示唆されたが、本試験結果からはその原因は明らかとはならなかった。生化学的検査では、雄の被験物質投与群で、投与期間終了時および回復試験期間終了時の血漿中ブドウ糖濃度が減少したが、今回認められた他の毒性変化では性差が明らかでないにもかかわらず、雄でのみ変化が認められたこと、20 mg/kg 投与群では他の項目で関連すると考えられる変化が認められなかったこと、また、本試験の溶媒対照群のブドウ糖濃度は、当研究所で過去2年間に同種同週齢の動物を用いて実施した4試験の値（注1）と比較して高いと考えられたことから、このブドウ糖濃度の有意差は、溶媒対照群の血糖値が高かったことに原因があると考えられた。

その他、各検査項目で、溶媒対照群と被験物質投与群との間に有意差が認められた変化があったが、いずれも用量依存的ではなく、他のパラメータとの関連もみられなかったため、被験物質投与に起因した変化ではないと考えられた。

以上のことから EB の反復投与により、100 mg/kg 以上の用量で、主として腎臓の尿細管および乳頭が損傷され、1000 mg/kg の用量を投与することにより、腎不全が重篤な個体は死に至ることが明らかとなった。また、100 mg/kg 以上の用量では、肝臓で酵素誘導をひきおこす可能性がある一方、1000 mg/kg の用量では、肝障害作用もあることが示唆され、これらの腎臓および肝臓の変化は、腎乳頭の障害を除き、投与中止により回復する傾向が認められた。また、被験物質は刺激性を有することが示唆され、これに起因すると考えられる、前胃を中心とした消化管粘膜の損傷も 100 mg/kg 以上の用量で生じた。これらのことから、本試験条件下における EB の無影響量は雌雄とも 20 mg/kg であると考えられた。

（注1）

血漿ブドウ糖濃度

	投与期間終了時	回復試験期間終了時
本試験	138～189 mg/dL (平均 161 mg/dL)	119～162 mg/dL (平均 141 mg/dL)
試験 A	115～128 mg/dL (平均 121 mg/dL)	108～121 mg/dL (平均 114 mg/dL)
試験 B	107～125 mg/dL (平均 120 mg/dL)	121～148 mg/dL (平均 136 mg/dL)
試験 C	98～141 mg/dL (平均 122 mg/dL)	118～146 mg/dL (平均 129 mg/dL)
試験 D	125～142 mg/dL (平均 130 mg/dL)	106～133 mg/dL (平均 123 mg/dL)

【文 献】

- 1) Sipes, I. G., McQueen, C. A., Gandolfi, A. J., : Comprehensive toxicology, Volume 7 Renal toxicology. Elsevier science Ltd., Oxford, (1997)
- 2) Glaister, J. R. : 「毒性病理学の基礎」, 高橋 道人 監訳, ソフトサイエンス社, 東京, (1992)
- 3) Sipes, I. G., McQueen, C. A., Gandolfi, A. J., : Comprehensive toxicology, Volume 5 Toxicology of the immune system. Elsevier science Ltd., Oxford, (1997)

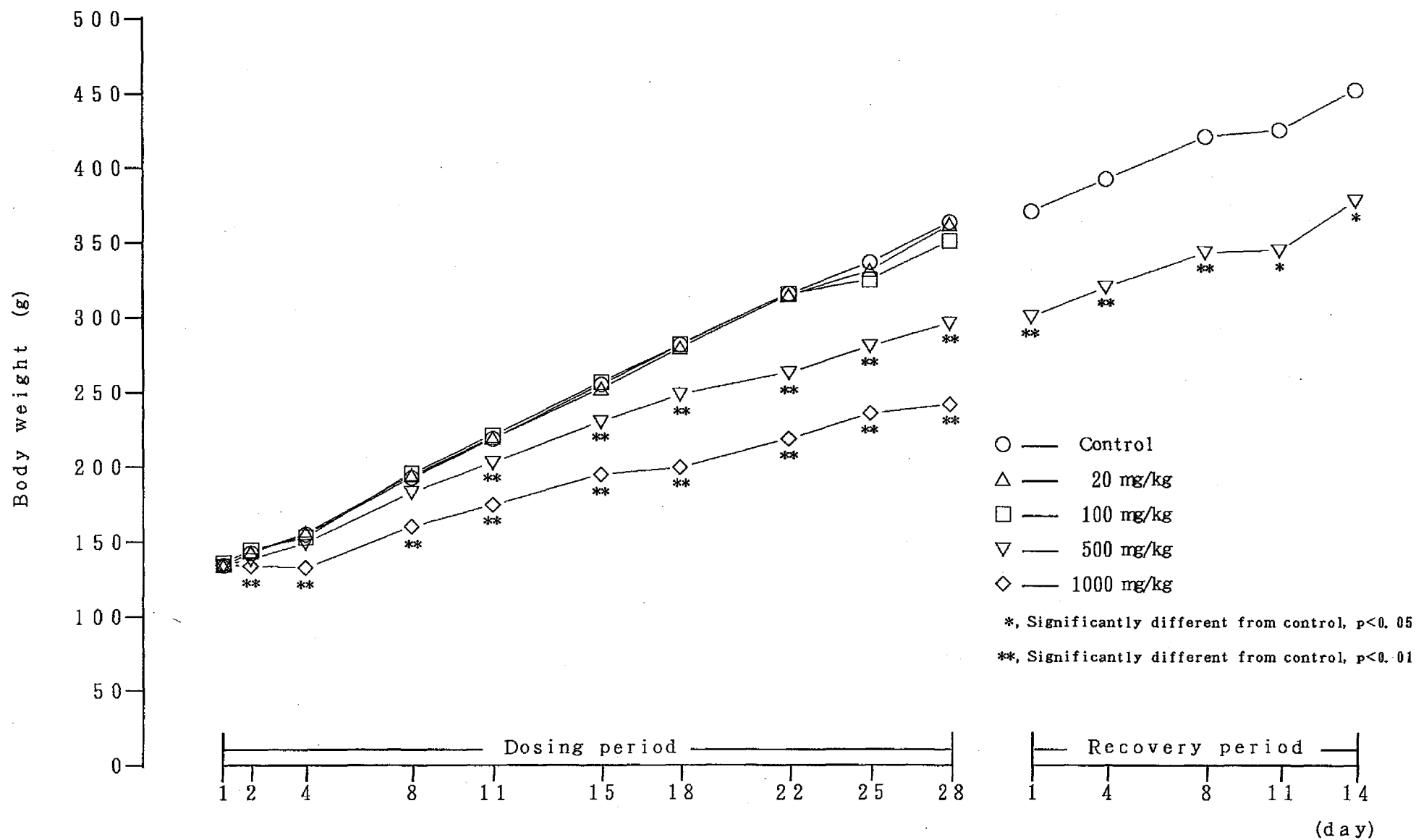


Fig. 1-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats
 Body weight changes in males

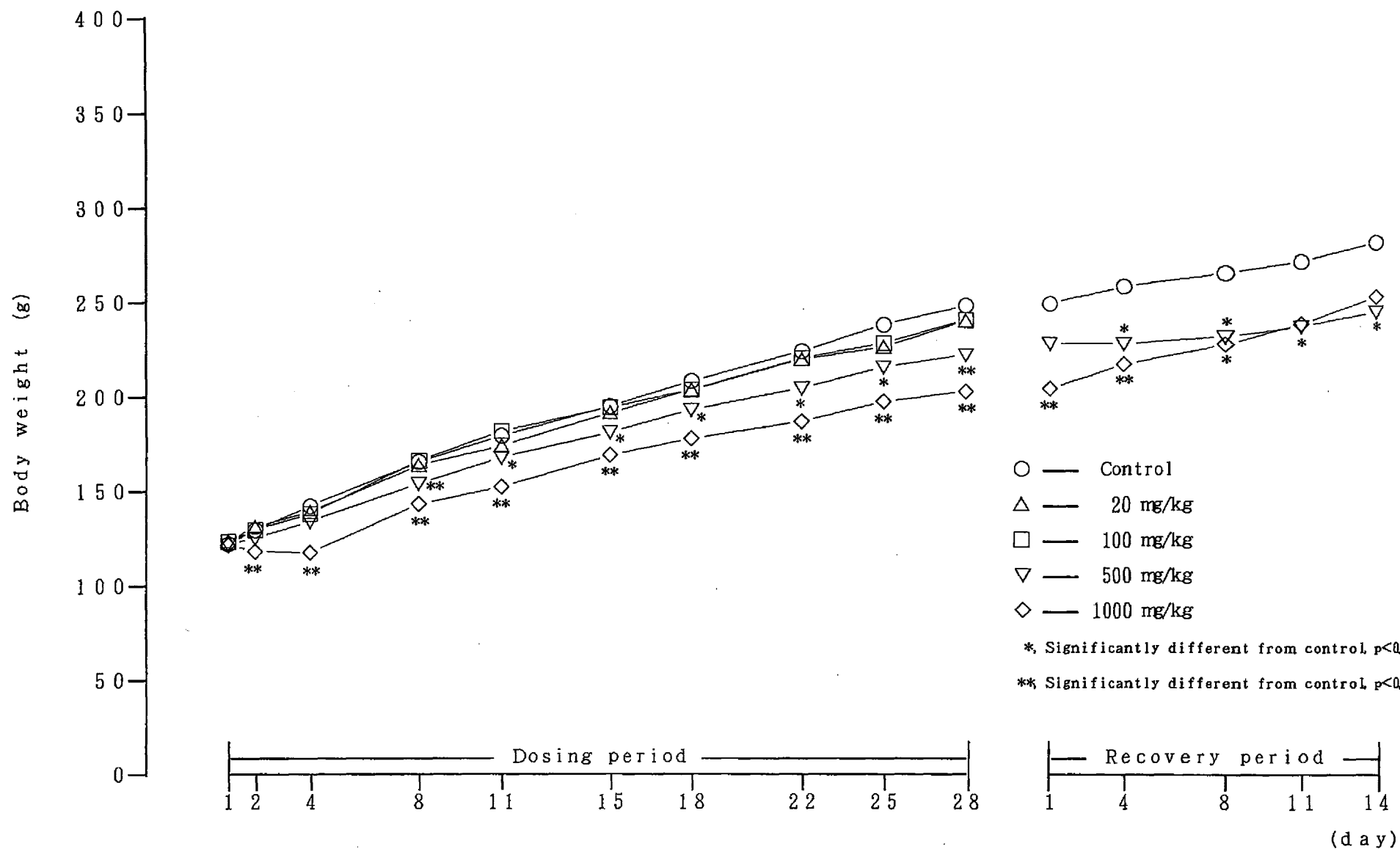


Fig. 1-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats
 Body weight changes in females

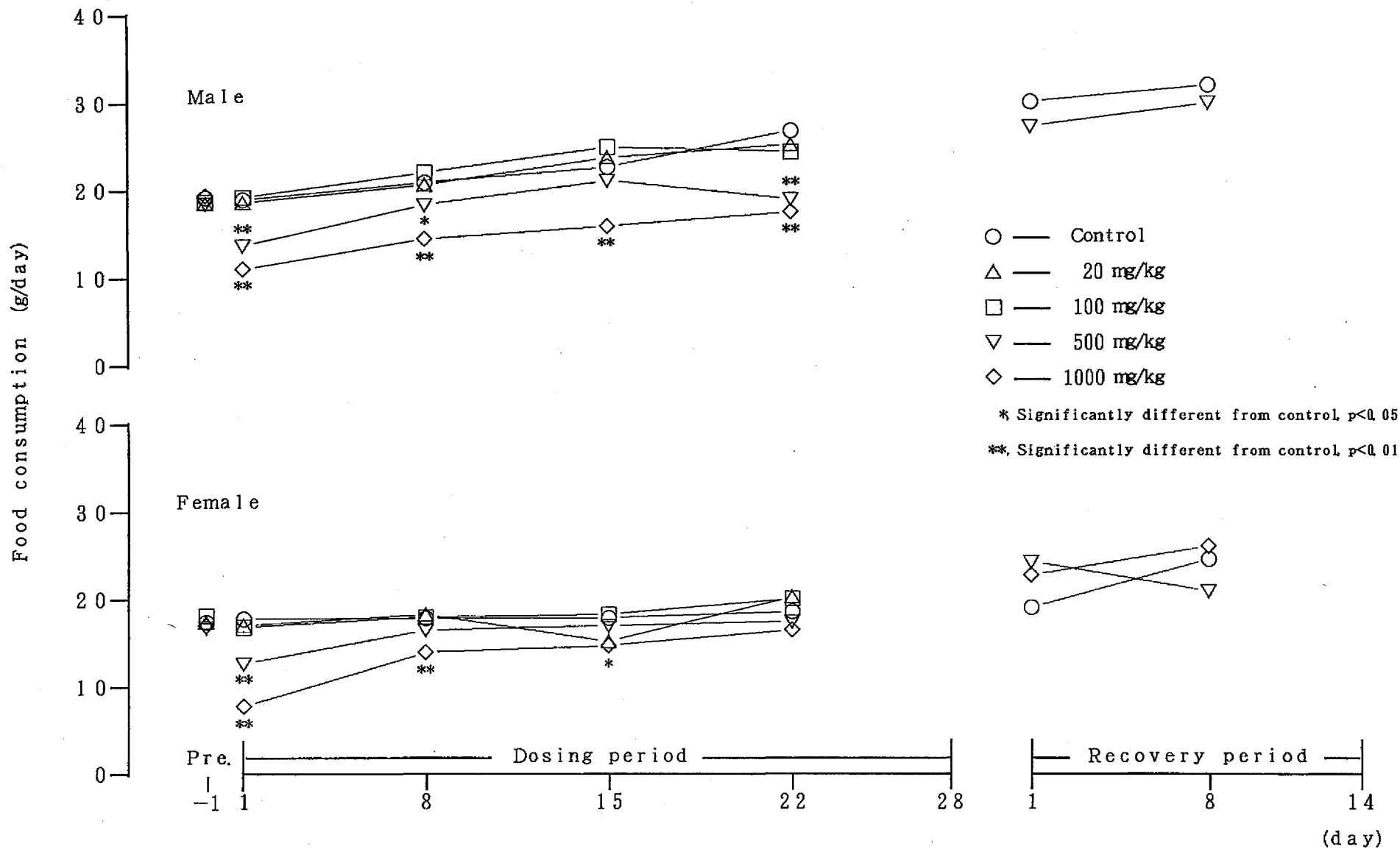


Fig. 2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats
 Food consumption in males and females

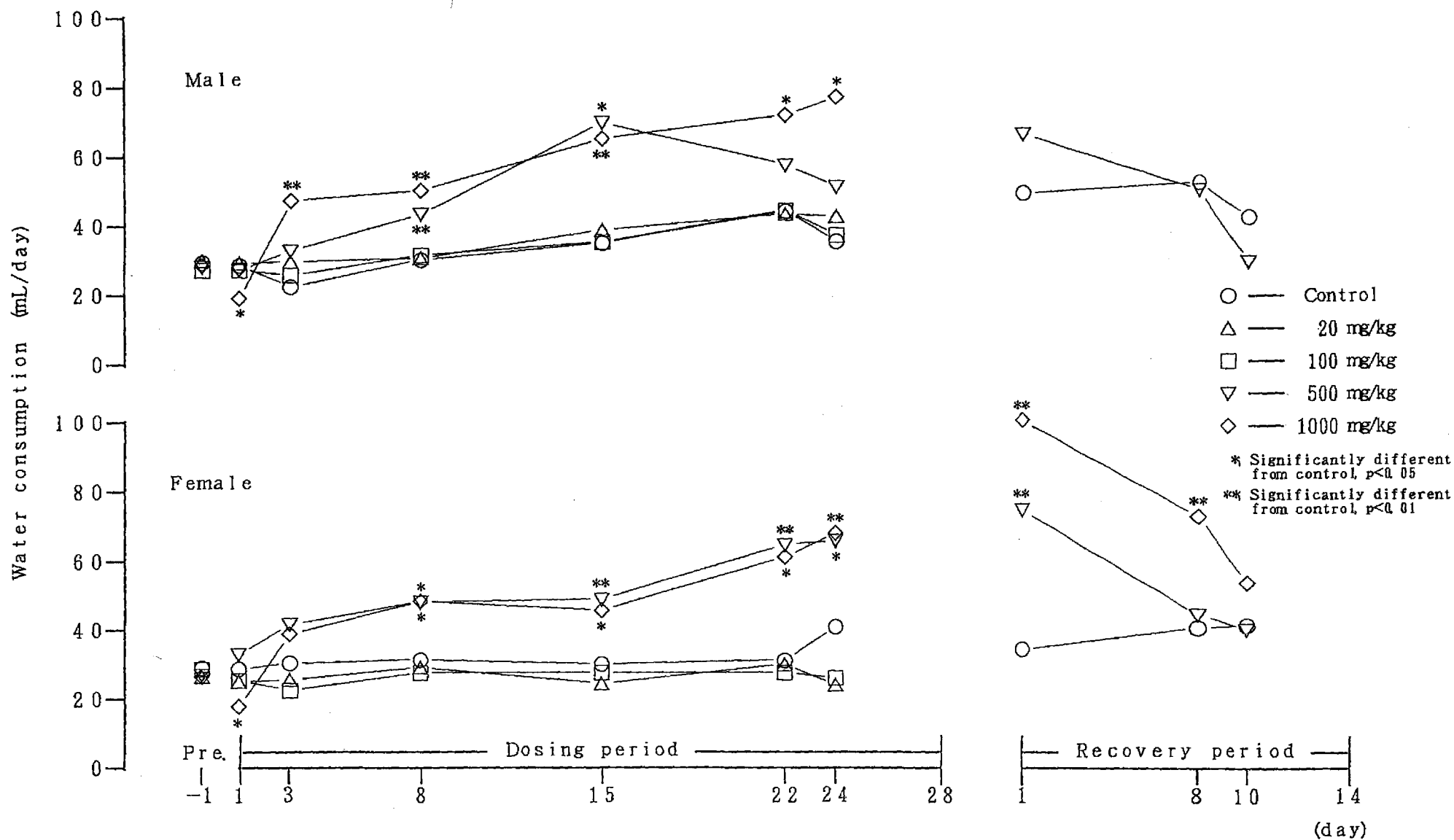


Fig. 3

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats
 Water consumption in males and females

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

[illegible]

b), number of death/sacrifice at the time before administration are represented in parentheses when the number was different in a day.

-, no animal showed the finding.

— 32 —

Clinical findings	Group	Initial number of animals	Day of dosing period									Number of animals with clinical findings																Day of recovery period ^{a)}							Total
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	1	2	3	4	
Transient salivation immediately after administration	Control	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	20 mg/kg	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	100 mg/kg	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	500 mg/kg	10	-	-	-	-	-	2	1	2	3	6	8	10	3	7	7	4	8	7	2	6	7	4	6	7	10	7	7	-	-	-	-	-	-
	1000 mg/kg	10	-	-	1	-	-	2	3	1	5	3	6	7	3	4	5	4	3	4	6	2	3	3	3	5	2	5	4	4	-	-	-	-	-
Blackish feces	Control~100 mg/kg	5/10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	500 mg/kg	10	-	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1000 mg/kg	10	-	8	10	10	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Decreased fecal volume	Control~100 mg/kg	5/10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	500 mg/kg	10	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1000 mg/kg	10	-	10	7	4	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Prone position	Control~500 mg/kg	5/10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1000 mg/kg	10	-	2	-	5	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Labored respiration	Control~500 mg/kg	5/10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1000 mg/kg	10	-	-	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Pale skin	Control~500 mg/kg	5/10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1000 mg/kg	10	-	-	-	7	5	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Hypothermia	Control~500 mg/kg	5/10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1000 mg/kg	10	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Loss of fur on the abdomen/flank/femurs/lumbus	Control~100 mg/kg	5/10	-	-	-	-	-																												

b), number of death/sacrifice at the time before administration are represented in parentheses when the number was different in a day.

-, no animal showed the finding.

Table 2-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Body weight changes in males

Group	Day of dosing period										Day of recovery period				
	1	2	4	8	11	15	18	22	25	28	1	4	8	11	14
Control	(10) 133.9 ±3.6	(10) 142.0 ±3.6	(10) 154.7 ±9.9	(10) 192.4 ±8.0	(10) 218.4 ±11.6	(10) 254.5 ±13.3	(10) 280.7 ±16.1	(10) 315.0 ±18.3	(10) 336.2 ±26.0	(10) 362.9 ±24.2	(5) 370.4 ±27.3	(5) 392.0 ±28.6	(5) 420.5 ±29.9	(5) 424.6 ±43.0	(5) 451.4 ±37.0
20 mg/kg	(5) 133.8 ±2.4	(5) 142.6 ±3.7	(5) 155.4 ±2.9	(5) 194.0 ±3.2	(5) 218.7 ±7.9	(5) 251.6 ±10.9	(5) 279.1 ±14.4	(5) 314.1 ±16.7	(5) 330.6 ±31.6	(5) 361.3 ±26.2					
100 mg/kg	(5) 135.6 ±3.5	(5) 144.2 ±1.8	(5) 152.6 ±8.8	(5) 195.3 ±1.9	(5) 220.8 ±4.6	(5) 256.0 ±5.4	(5) 281.1 ±6.3	(5) 315.2 ±9.0	(5) 324.5 ±9.4	(5) 350.6 ±7.8					
500 mg/kg	(10) 134.2 ±3.0	(10) 137.8 ±4.5	(10) 148.7 ±8.9	(10) 182.6 ±8.1	(10) 202.5** ±10.6	(10) 229.7** ±15.7	(10) 247.7** ±19.1	(10) 262.4** ±22.4	(9) 280.0** ±27.2	(9) 295.3** ±27.8	(4) 299.5** ±26.4	(4) 319.2** ±28.2	(4) 342.7** ±31.5	(4) 343.8* ±45.1	(4) 377.3* ±36.3
1000 mg/kg	(10) 133.9 ±3.6	(10) 133.3** ±4.9	(8) 131.9** ±7.9	(6) 159.8** ±9.4	(6) 173.9** ±9.7	(6) 194.3** ±13.8	(6) 198.9** ±22.1	(5) 217.8** ±32.4	(5) 234.9** ±31.5	(5) 241.0** ±37.7					

Parameter, mean(g)±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control. p<0.05
**, significantly different from control. p<0.01

Table 2-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Body weight changes in females

Group	Day of dosing period										Day of recovery period				
	1	2	4	8	11	15	18	22	25	28	1	4	8	11	14
Control	(10) 122.0 ±3.5	(10) 129.6 ±3.4	(10) 142.1 ±4.3	(10) 165.3 ±8.2	(10) 179.0 ±8.3	(10) 194.7 ±8.3	(10) 208.0 ±11.2	(10) 223.8 ±12.0	(10) 237.9 ±12.9	(10) 248.1 ±12.5	(5) 249.0 ±15.8	(5) 258.3 ±14.9	(5) 265.3 ±15.5	(5) 271.2 ±19.3	(5) 281.7 ±22.6
20 mg/kg	(5) 123.8 ±1.8	(5) 131.1 ±2.9	(5) 138.8 ±10.3	(5) 163.6 ±3.8	(5) 173.6 ±10.5	(5) 191.0 ±4.3	(5) 203.3 ±5.9	(5) 219.3 ±7.1	(5) 226.0 ±9.5	(5) 239.8 ±7.2					
100 mg/kg	(5) 123.3 ±5.1	(5) 129.6 ±6.4	(5) 138.1 ±15.5	(5) 165.9 ±12.6	(5) 181.6 ±14.3	(5) 193.9 ±16.4	(5) 203.3 ±14.9	(5) 219.9 ±17.8	(5) 228.0 ±27.5	(5) 240.4 ±22.8					
500 mg/kg	(10) 121.8 ±3.1	(10) 125.3 ±4.0	(10) 133.8 ±5.0	(10) 153.7** ±7.2	(10) 167.6* ±8.0	(10) 181.0* ±11.5	(10) 192.6* ±14.0	(10) 204.3* ±16.4	(10) 215.3* ±18.0	(10) 221.8** ±18.8	(5) 227.8 ±17.6	(5) 227.8* ±18.2	(5) 231.5* ±16.4	(5) 236.9* ±18.4	(5) 244.6* ±14.6
1000 mg/kg	(10) 121.6 ±3.6	(10) 118.2** ±3.5	(10) 117.4** ±11.0	(7) 143.1** ±5.9	(7) 152.1** ±8.7	(6) 168.9** ±9.8	(6) 177.6** ±9.3	(6) 186.6** ±13.8	(6) 197.1** ±14.6	(6) 202.2** ±14.2	(3) 203.8** ±15.8	(3) 217.0** ±12.7	(3) 227.4* ±18.4	(3) 238.1 ±20.6	(3) 252.7 ±19.7

Parameter, mean(g)±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$
**, significantly different from control, $p < 0.01$

Table 3-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Food consumption in males

Group	Pre.	Day of dosing period				Day of recovery period	
	-1	1	8	15	22	1	8
Control	(10) 19.2 ±1.4	(10) 18.9 ±1.6	(10) 20.9 ±1.7	(10) 22.6 ±2.3	(10) 26.8 ±2.9	(5) 30.1 ±3.3	(5) 32.0 ±3.5
20 mg/kg	(5) 18.5 ±1.4	(5) 18.6 ±0.7	(5) 20.6 ±1.3	(5) 23.7 ±2.2	(5) 25.2 ±2.5		
100 mg/kg	(5) 18.7 ±0.3	(5) 19.2 ±1.4	(5) 22.0 ±1.2	(5) 24.9 ±0.9	(5) 24.4 ±1.4		
500 mg/kg	(10) 18.5 ±0.8	(10) 13.7** ±1.9	(10) 18.3* ±1.8	(10) 21.1 ±3.3	(10) 19.0** ±7.0	(4) 27.3 ±2.5	(4) 30.0 ±3.2
1000 mg/kg	(10) 19.4 ±1.1	(10) 11.0** ±1.8	(6) 14.4** ±2.9	(6) 15.8** ±3.3	(5) 17.5** ±3.3		

Parameter, mean(g)±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$
**, significantly different from control, $p < 0.01$

Table 3-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Food consumption in females

Group	Pre.	Day of dosing period				Day of recovery period	
	-1	1	8	15	22	1	8
Control	(10) 17.4 ±1.8	(10) 17.7 ±1.6	(10) 17.8 ±1.7	(10) 17.8 ±1.7	(10) 18.5 ±2.6	(5) 19.0 ±5.0	(5) 24.5 ±4.1
20 mg/kg	(5) 17.4 ±1.3	(5) 17.0 ±2.0	(5) 18.2 ±2.0	(5) 15.1 ±1.5	(5) 20.2 ±2.9		
100 mg/kg	(5) 18.1 ±2.3	(5) 16.8 ±1.8	(5) 17.9 ±2.8	(5) 18.2 ±3.4	(5) 20.0 ±3.0		
500 mg/kg	(10) 16.8 ±1.1	(10) 12.6** ±1.8	(10) 16.4 ±1.8	(10) 16.9 ±2.3	(10) 17.4 ±2.1	(5) 24.2 ±4.9	(5) 20.9 ±3.4
1000 mg/kg	(10) 17.0 ±1.4	(10) 7.7** ±1.4	(7) 13.9** ±3.2	(6) 14.6* ±2.2	(6) 16.4 ±3.2	(3) 22.7 ±3.4	(3) 26.0 ±1.9

Parameter, mean(9)±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, p<0.05
**, significantly different from control, p<0.01

Table 4-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Water consumption in males

Group	Pre.	Day of dosing period						Day of recovery period		
	-1	1	3 ^a	8	15	22	24 ^a	1	8	10 ^a
Control	(10) 29.5 ±2.9	(10) 28.6 ±2.6	(5) 22.4 ±6.8	(10) 30.1 ±1.2	(10) 35.1 ±4.0	(10) 44.2 ±9.4	(5) 35.5 ±12.1	(5) 49.7 ±12.6	(5) 52.9 ±9.2	(5) 42.7 ±5.2
20 mg/kg	(5) 30.0 ±3.9	(5) 29.3 ±2.5	(5) 29.6 ±5.8	(5) 30.6 ±1.4	(5) 38.7 ±4.6	(5) 43.4 ±7.5	(5) 42.8 ±4.4			
100 mg/kg	(5) 27.3 ±2.2	(5) 27.2 ±1.6	(5) 25.7 ±8.0	(5) 31.5 ±2.2	(5) 35.4 ±3.7	(5) 44.4 ±7.4	(5) 37.4 ±1.2			
500 mg/kg	(10) 28.2 ±2.1	(10) 27.3 ±9.5	(5) 32.9 ±2.7	(10) 43.5** ±9.0	(10) 69.8* ±40.9	(10) 57.6 ±29.0	(5) 51.4 ±5.1	(4) 66.6 ±8.3	(4) 50.6 ±2.3	(4) 29.8 ±18.2
1000 mg/kg	(10) 28.6 ±2.1	(10) 19.0* ±7.1	(3) 47.3** ±11.4	(6) 50.1** ±9.6	(6) 65.1** ±18.0	(5) 72.0* ±15.2	(5) 77.3* ±15.9			

Parameter, mean (mL) ± S.D.

(), number of animals

a, collected in metabolic cages

*, significantly different from control, p < 0.05

**, significantly different from control, p < 0.01

Table 4-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Water consumption in females

Group	Pre.	Day of dosing period						Day of recovery period		
	-1	1	3 ^a	8	15	22	24 ^a	1	8	10 ^a
Control	(10) 29.0 ±5.3	(10) 28.6 ±3.9	(5) 30.3 ±5.0	(10) 31.2 ±6.0	(10) 29.9 ±6.1	(10) 30.9 ±5.0	(5) 40.7 ±6.2	(5) 34.3 ±6.9	(5) 40.6 ±7.3	(5) 41.3 ±9.0
20 mg/kg	(5) 26.5 ±3.2	(5) 24.9 ±2.5	(5) 25.4 ±8.9	(5) 29.0 ±4.8	(5) 24.2 ±9.2	(5) 29.8 ±4.1	(5) 23.9 ±13.0			
100 mg/kg	(5) 28.7 ±4.2	(5) 25.2 ±4.8	(5) 22.4 ±8.9	(5) 27.5 ±5.7	(5) 27.5 ±6.9	(5) 27.5 ±9.4	(5) 26.0 ±12.7			
500 mg/kg	(10) 26.9 ±1.8	(10) 32.9 ±9.5	(5) 41.5 ±11.8	(10) 47.9* ±15.4	(10) 48.7** ±15.7	(10) 64.4** ±17.6	(5) 65.7* ±12.2	(5) 74.5** ±17.9	(5) 44.4 ±13.0	(5) 40.1 ±9.5
1000 mg/kg	(10) 26.4 ±2.0	(10) 17.6* ±10.2	(5) 38.8 ±23.9	(7) 48.2* ±8.5	(6) 45.5* ±7.6	(6) 61.0* ±21.1	(5) 67.9** ±16.7	(3) 100.5** ±29.3	(3) 72.8** ±12.5	(3) 53.5 ±9.8

Parameter, mean(mL)±S.D.

(), number of animals

*, significantly different from control, p<0.05

**, significantly different from control, p<0.01

a, collected in metabolic cages

Table 5-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Urinalysis in males and females on day 3 of dosing period

Sex	Group	Number of animals	Volume (mL)	Specific gravity	Color ^{b)}	Turbidity ^{c)}		pH								Protein ^{d)}				Glucose ^{e)}			Ketone ^{e)}			Bilirubin ^{e)}		Occult blood ^{e)}			Urobilinogen ^{f)}	
					ly	-	+	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	≥9.0	-	±	+	++	-	-	±	-	+	-	±	+	±	+				
Male	Control	5	8.7±3.6 ^{a)}	1.055±0.022 ^{a)}	5	5	0	0	4	1	0	0	0	0	0	1	4	0	0	5	4	1	4	1	5	0	0	4	1			
	20 mg/kg	5	12.9±9.2	1.045±0.013	5	5	0	0	0	2	0	0	2	1	1	4	0	0	5	5	0	5	0	5	0	0	5	0				
	100 mg/kg	5	10.1±5.7	1.047±0.023	5	5	0	0	0	0	2	3	0	0	4	0	1	0	5	5	0	5	0	5	0	0	5	0				
	500 mg/kg	5	16.3±8.9	1.039±0.011	5	5	0	0	0	3	2	0	0	0	5	0	0	0	5	5	0	5	0	5	0	0	4	1				
	1000 mg/kg	5 ^{a)}	34.1±10.4**	1.032±0.009	5	4	1	2	1	1	1	0	0	0	3	0	0	2	5	5	0	5	0	3	1	1	5	0				
Female	Control	5	9.8±3.1	1.047±0.012	5	5	0	2	2	0	0	0	0	1	2	3	0	0	5	2	3	4	1	5	0	0	5	0				
	20 mg/kg	5	7.1±3.4	1.047±0.018	5	5	0	1	2	1	0	0	1	0	4	0	1	0	5	4	1	5	0	3	2	0	4	1				
	100 mg/kg	5	6.5±2.5	1.055±0.023	5	5	0	1	0	1	2	1	0	0	3	2	0	0	5	5	0	5	0	5	0	0	5	0				
	500 mg/kg	5	18.7±7.4	1.032±0.013	5	5	0	0	0	3	1	0	1	0	5	0	0	0	5	5	0	5	0	5	0	0	5	0				
	1000 mg/kg	5	21.9±14.5	1.033±0.011	5	4	1	2	3	0	0	0	0	0	2	0	1	2	5	5	0	5	0	5	0	0	4	1				

a) mean±S.D.

b) ly, light yellow

c) -, negative; ±, trace; +, slight

d) -, negative; ±, trace; +, 30 mg/dL; ++, 100 mg/dL

e) -, negative

f) ±, 0.1 EU/dL; +, 1.0 EU/dL

g) urinary volume was measured in 3 of 5 animals

** : significantly different from control p<0.01

Table 5-1 (continued)

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Urinalysis(sediment) in males and females on day 3 of dosing period

Sex	Group	Number of animals	Red blood cell ^{a)}	Crystal ^{b)}			Cast ^{a)}	White blood cell ^{a)}	Epithelial cell ^{b)}	
			—	—	±	+	—	—	—	±
Male	Control	5	5	1	4	0	5	5	2	3
	20 mg/kg	5	5	0	5	0	5	5	1	4
	100 mg/kg	5	5	0	5	0	5	5	2	3
	500 mg/kg	5	5	4	1	0	5	5	1	4
	1000 mg/kg	5	5	2	3	0	5	5	2	3
Female	Control	5	5	2	3	0	5	5	3	2
	20 mg/kg	5	5	1	4	0	5	5	1	4
	100 mg/kg	5	5	0	5	0	5	5	5	0
	500 mg/kg	5	5	1	2	2	5	5	4	1
	1000 mg/kg	5	5	4	0	1	5	5	2	3

a) —, not observed

b) —, not observed; ±, a few; +, abundant

Table 5-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-L,L'-biphenyl in rats

Urinalysis in males and females on day 24 of dosing period

Sex	Group	Number of animals	Volume (mL)	Specific gravity	Color ^{b)}		Turbidity ^{c)}		pH										Protein ^{d)}				Glucose ^{e)}		Ketone ^{e)}				Bilirubin ^{e)}		Occult blood ^{e)}		Urobilinogen ^{f)}	
					ly	y	-	+	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	≥9.0	-	±	+	++	-	-	±	+	-	+	-	±	±	+			
Male	Control	5	20.2± 4.6 ^{a)}	1.031± 0.011 ^{a)}	5	0	5	0	0	0	0	0	1	2	0	0	2	0	2	3	0	5	3	2	0	5	0	5	0	5	0			
	20 mg/kg	5	24.4± 6.7	1.030± 0.013	5	0	5	0	0	0	0	0	1	1	0	2	1	1	1	3	0	5	3	2	0	5	0	5	0	5	0			
	100 mg/kg	5	21.5±10.2	1.034± 0.021	4	1	5	0	0	0	1	0	1	0	0	2	1	0	0	4	1	5	3	1	1	4	1	5	0	4	1			
	500 mg/kg	5	32.6± 8.6	1.024± 0.010	3	2	5	0	0	1	0	1	0	2	0	0	1	0	0	3	2	5	3	2	0	4	1	5	0	3	2			
	1000 mg/kg	5	54.0±14.2**	1.015± 0.003	4	1	5	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0	3	0	1	1	5	5	0	0	5	0	4	1	5	0			
Female	Control	5	20.1± 4.0	1.027± 0.008	5	0	5	0	0	0	0	0	0	2	1	0	2	5	0	0	0	5	5	0	0	5	0	5	0	5	0			
	20 mg/kg	5	10.7± 5.8	1.037± 0.014	4	1	5	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	4	0	1	0	5	4	1	0	5	0	5	0	4	1			
	100 mg/kg	5	10.8± 5.4	1.045± 0.017	2	3	5	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	2	3	0	5	1	4	0	5	0	5	0	3	2			
	500 mg/kg	5	39.8± 7.9**	1.010± 0.003	4	1	4	1	0	0	2	2	0	1	0	0	0	2	1	1	1	5	3	2	0	5	0	4	1	5	0			
	1000 mg/kg	5	43.4±13.9**	1.012± 0.005	5	0	4	1	0	0	2	0	1	1	1	0	0	2	1	2	0	5	5	0	0	5	0	4	1	5	0			

a) mean±S.D.

b) ly, light yellow; y, yellow

c) -, negative; ±, trace; +, slight

d) -, negative; ±, trace; +, 30 mg/dL; ++, 100 mg/dL

e) -, negative

f) ±, 0.1 EU/dL; +, 1.0 EU/dL

** : significantly different from control p<0.01

Table 5-2 (continued)

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Urinalysis(sediment) in males and females on day 24 of dosing period

Sex	Group	Number of animals	Red blood cell ^{a)}		Crystal ^{b)}			Cast ^{a)}		White blood cell ^{a)}		Epithelial cell ^{b)}	
			—		—	±	+	—	±	—		—	±
Male	Control	5	5		0	5	0	5	0	5		5	0
	20 mg/kg	5	5		0	5	0	5	0	5		5	0
	100 mg/kg	5	5		0	5	0	5	0	5		2	3
	500 mg/kg	5	5		0	4	1	5	0	5		3	2
	1000 mg/kg	5	5		2	3	0	5	0	5		3	2
Female	Control	5	5		0	5	0	5	0	5		5	0
	20 mg/kg	5	5		0	5	0	5	0	5		1	4
	100 mg/kg	5	5		0	5	0	5	0	5		5	0
	500 mg/kg	5	5		1	4	0	4	1	5		2	3
	1000 mg/kg	5	5		3	2	0	5	0	5		1	4

a) —, not observed; ±, 1-9 per 3 visual fields

b) —, not observed; ±, a few; +, abundant

Table 5-3

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Urinalysis in males and females on day 10 of recovery period

Sex	Group	Number of animals	Volume (mL)	Specific gravity	Color ^{b)}	Turbidity ^{c)}	pH								Protein ^{d)}				Glucose ^{e)}				Ketone ^{e)}				Bilirubin ^{e)}				Occult blood ^{e)}				Urobilinogen ^{f)}			
					ly	—	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	≥9.0	—	±	+	++	—	—	±	+	—	+	—	+	—	±	—	±	±	+							
Male	Control	5	27.4± 6.9 ^{a)}	1.042± 0.010 ^{a)}	5	5	0	0	2	2	1	0	0	0	0	5	0	5	2	2	1	5	0	5	0	5	0	5	0									
	500 mg/kg	4	26.4±10.5	1.037± 0.013	4	4	0	1	2	1	0	0	0	0	0	4	0	4	3	1	0	4	0	4	0	4	0	4	0									
Female	Control	5	22.4± 4.1	1.032± 0.005	5	5	0	0	2	2	1	0	0	5	0	0	0	5	5	0	0	5	0	5	0	5	0	5	0									
	500 mg/kg	5	24.0± 7.2	1.034± 0.008	5	5	1	1	1	1	0	0	1	4	0	0	1	5	5	0	0	5	0	5	0	5	0	5	0									
	1000 mg/kg	3	34.8±11.5	1.033± 0.005	3	3	1	1	1	0	0	0	0	3	0	0	0	3	3	0	0	3	0	3	0	3	0	3	0									

a) mean±S.D.

b) ly, light yellow

c) —, negative; ±, trace; +, slight

d) —, negative; ±, trace; +, 30 mg/dL; ++, 100 mg/dL

e) —, negative

f) ±, 0.1 EU/dL

Table 5-3 (continued)

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Urinalysis(sediment) in males and females on day 10 of recovery period

Sex	Group	Number of animals	Red blood cell ^{a)}	Crystal ^{b)}		Cast ^{a)}	White blood cell ^{a)}	Epithelial cell ^{b)}		
			—	—	±	—	—	—	±	+
Male	Control	5	5	0	5	5	5	5	0	0
	500 mg/kg	4	4	1	3	4	4	4	0	0
Female	Control	5	5	1	4	5	5	5	0	0
	500 mg/kg	5	5	2	3	5	5	4	0	1
	1000 mg/kg	3	3	3	0	3	3	1	2	0

a) —, not observed; ±, 1-9 per 3 visual fields

b) —, not observed; ±, a few; +, abundant

Table 6-1-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Hematological findings in males at the end of the dosing period

Group	R B C ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	M C V (μm^3)	M C H (pg)	M C H C (%)	Reticulocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	P T (sec)	A P T T (sec)
Control	(5) 685 ± 30	(5) 14.8 ± 0.4	(5) 44.2 ± 1.4	(5) 64.6 ± 1.2	(5) 21.6 ± 0.6	(5) 33.4 ± 0.5	(5) 4.8 ± 1.4	(5) 111.8 ± 4.2	(5) 20.6 ± 7.5	(5) 22.0 ± 3.6
20 mg/kg	(5) 674 ± 49	(5) 14.8 ± 1.1	(5) 43.1 ± 3.3	(5) 64.0 ± 2.6	(5) 21.9 ± 0.7	(5) 34.3 ± 0.4	(5) 5.3 ± 1.2	(5) 107.7 ± 12.1	(5) 26.3 ± 5.7	(5) 26.6* ± 2.3
100 mg/kg	(5) 658 ± 17	(5) 14.3 ± 0.3	(5) 40.9 ± 0.8	(5) 62.1 ± 1.4	(5) 21.8 ± 0.5	(5) 35.0** ± 0.3	(5) 4.3 ± 0.7	(5) 103.0 ± 9.0	(5) 23.0 ± 4.3	(5) 25.0 ± 2.0
500 mg/kg	(5) 679 ± 26	(5) 14.1 ± 0.5	(5) 41.1 ± 0.9	(5) 60.5** ± 1.3	(5) 20.8 ± 0.4	(5) 34.4 ± 0.6	(5) 4.6 ± 0.9	(5) 112.5 ± 8.9	(5) 18.5 ± 0.6	(5) 22.2 ± 2.6
1000 mg/kg	(5) 712 ± 43	(5) 14.6 ± 0.7	(5) 42.7 ± 2.2	(5) 60.0** ± 2.2	(5) 20.5* ± 0.7	(5) 34.2 ± 0.8	(5) 3.8 ± 0.8	(5) 108.9 ± 10.4	(5) 18.6 ± 0.6	(5) 21.5 ± 2.0

Group	W B C ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)
Control	(5) 101 ± 43	(5) 0 ± 0	(5) 7 ± 4	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 3 ± 1	(5) 90 ± 4
20 mg/kg	(5) 94 ± 17	(5) 0 ± 0	(5) 6 ± 6	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 1 ± 1	(5) 92 ± 6
100 mg/kg	(5) 70 ± 14	(5) 0 ± 0	(5) 9 ± 5	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 0	(5) 89 ± 5
500 mg/kg	(5) 81 ± 18	(5) 0 ± 0	(5) 15 ± 9	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 1	(5) 83 ± 10
1000 mg/kg	(5) 85 ± 30	(5) 0 ± 0	(5) 14 ± 8	(5) 0 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 2	(5) 83 ± 7

Parameter, mean $\pm$ S.D.
(), number of animals*, significantly different from control $p < 0.05$
**, significantly different from control $p < 0.01$

Table 6-1-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Hematological findings in females at the end of the dosing period

Group	R B C ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	M C V (μm^3)	M C H (pg)	M C H C (%)	Reticulocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	P T (sec)	A P T T (sec)
Control	(5) 664 ± 54	(5) 14.4 ± 1.0	(5) 42.0 ± 3.0	(5) 63.3 ± 1.2	(5) 21.7 ± 0.5	(5) 34.4 ± 0.6	(5) 3.3 ± 1.5	(5) 102.7 ± 11.6	(5) 18.0 ± 0.9	(5) 23.6 ± 2.2
20 mg/kg	(5) 684 ± 12	(5) 14.5 ± 0.4	(5) 41.7 ± 1.2	(5) 60.9 ± 1.5	(5) 21.2 ± 0.5	(5) 34.8 ± 0.5	(5) 2.6 ± 0.6	(5) 99.9 ± 3.9	(5) 18.0 ± 1.4	(5) 23.4 ± 2.1
100 mg/kg	(5) 669 ± 30	(5) 14.5 ± 0.5	(5) 41.3 ± 1.1	(5) 61.8 ± 1.8	(5) 21.7 ± 0.8	(5) 35.1 ± 0.7	(5) 2.8 ± 0.6	(5) 94.9 ± 7.4	(5) 16.8 ± 0.8	(5) 22.1 ± 2.2
500 mg/kg	(5) 654 ± 23	(5) 13.7 ± 0.6	(5) 39.8 ± 2.5	(5) 60.8 ± 2.3	(5) 21.0 ± 0.6	(5) 34.5 ± 1.0	(5) 3.5 ± 0.9	(5) 105.0 ± 21.6	(5) 18.6 ± 0.9	(5) 24.5 ± 2.6
1000 mg/kg	(3) 683 ± 62	(3) 14.0 ± 1.2	(3) 40.9 ± 2.4	(3) 60.0 ± 1.9	(3) 20.6 ± 0.2	(3) 34.3 ± 0.9	(3) 3.4 ± 1.3	(3) 111.2 ± 17.3	(3) 18.1 ± 0.2	(3) 23.5 ± 0.6

Group	W B C ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)
Control	(5) 52 ± 18	(5) 0 ± 0	(5) 17 ± 15	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 3 ± 3	(5) 80 ± 18
20 mg/kg	(5) 44 ± 7	(5) 0 ± 0	(5) 14 ± 9	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 3 ± 2	(5) 82 ± 10
100 mg/kg	(5) 52 ± 11	(5) 0 ± 0	(5) 11 ± 5	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 1 ± 0	(5) 88 ± 6
500 mg/kg	(5) 78 ± 44	(5) 0 ± 0	(5) 14 ± 14	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 2	(5) 83 ± 17
1000 mg/kg	(3) 70 ± 31	(3) 0 ± 0	(3) 16 ± 6	(3) 0 ± 1	(3) 0 ± 0	(3) 4 ± 3	(3) 80 ± 10

Parameter, mean $\pm$ S.D.
(), number of animals

Table 6-2-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Hematological findings in males at the end of the recovery period

Group	R B C ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	M C V (μm^3)	M C H (pg)	M C H C (%)	Reticulocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	P T (sec)	A P T T (sec)
Control	(5) 744 ± 30	(5) 15.0 ± 0.2	(5) 45.0 ± 1.5	(5) 60.5 ± 1.2	(5) 20.2 ± 0.6	(5) 33.4 ± 0.7	(5) 3.6 ± 0.7	(5) 99.9 ± 12.7	(5) 25.0 ± 2.4	(5) 25.2 ± 1.4
500 mg/kg	(4) 744 ± 35	(4) 14.7 ± 0.5	(4) 43.1 ± 1.5	(4) 57.9* ± 1.5	(4) 19.8 ± 0.4	(4) 34.2 ± 0.2	(4) 4.6 ± 1.5	(4) 104.5 ± 5.3	(4) 19.6** ± 0.7	(4) 22.7* ± 0.6

Group	W B C ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)
Control	(5) 111 ± 29	(5) 0 ± 0	(5) 7 ± 4	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 4 ± 2	(5) 89 ± 6
500 mg/kg	(4) 112 ± 38	(4) 0 ± 0	(4) 5 ± 5	(4) 0 ± 0	(4) 0 ± 0	(4) 2 ± 2	(4) 93 ± 5

Parameter, mean $\pm$ S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$
**, significantly different from control, $p < 0.01$

Table 6-2-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Hematological findings in females at the end of the recovery period

Group	R B C ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	M C V (μm^3)	M C H (pg)	M C H C (%)	Reticulocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	P T (sec)	A P T T (sec)
Control	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	734 ± 39	15.1 ± 0.5	43.6 ± 2.2	59.4 ± 1.0	20.5 ± 0.4	34.6 ± 0.6	4.0 ± 1.7	97.2 ± 2.6	16.8 ± 1.0	23.3 ± 1.2
500 mg/kg	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	706 ± 34	14.1* ± 0.7	41.4 ± 2.2	58.7 ± 1.8	20.0 ± 0.8	34.0 ± 0.5	2.9 ± 0.4	96.2 ± 6.5	16.8 ± 1.1	23.4 ± 3.4
1000 mg/kg	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
	640* ± 43	13.5** ± 0.4	38.8* ± 1.2	60.7 ± 2.3	21.1 ± 1.0	34.7 ± 0.9	4.8 ± 2.1	93.4 ± 4.4	16.5 ± 0.7	20.0 ± 1.6

Group	W B C ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)
Control	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	56 ± 20	0 ± 0	11 ± 10	0 ± 0	0 ± 0	2 ± 3	86 ± 10
500 mg/kg	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	47 ± 11	0 ± 0	8 ± 5	0 ± 0	0 ± 0	3 ± 3	89 ± 7
1000 mg/kg	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
	43 ± 11	0 ± 0	10 ± 5	0 ± 1	0 ± 1	4 ± 3	86 ± 7

Parameter, mean $\pm$ S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$
**, significantly different from control, $p < 0.01$

Table 7-1-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Myelogram in males at the end of the dosing period

Group	Myeloblast	Promyelocyte	Neutrophilic myelocyte	Neutrophilic metamyelocyte	Neutrophil	Eosinophilic myelocyte	Eosinophilic metamyelocyte	Eosinophil	Basophil, all types	Total granulocyte
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Control	(5) 1.9 ±0.6	(5) 2.1 ±0.5	(5) 4.5 ±0.8	(5) 12.1 ±1.9	(5) 19.1 ±2.7	(5) 0.6 ±0.3	(5) 1.5 ±0.5	(5) 0.4 ±0.4	(5) 0.4 ±0.4	(5) 42.5 ±4.9
1000 mg/kg	(5) 0.9* ±0.6	(5) 3.6 ±1.4	(5) 3.5 ±0.7	(5) 13.8 ±2.1	(5) 23.5 ±4.7	(5) 1.1 ±0.7	(5) 2.9* ±1.0	(5) 1.0* ±0.3	(5) 0.7 ±0.7	(5) 50.9* ±4.5

Group	Pro- erythroblast	Basophilic erythroblast	Polychromatic erythroblast	Normoblast	Total erythrocyte	Histiocyte	Lymphocyte	Plasma cell	Mega- karyocyte	Mast cell	Myeloid / Erythroid
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Control	(5) 0.4 ±0.3	(5) 3.2 ±0.7	(5) 14.4 ±2.4	(5) 13.2 ±1.6	(5) 31.1 ±2.6	(5) 1.9 ±1.2	(5) 24.2 ±5.8	(5) 0.2 ±0.2	(5) 0.1 ±0.2	(5) 0.0 ±0.1	(5) 1.4 ±0.2
1000 mg/kg	(5) 0.4 ±0.4	(5) 2.4 ±1.5	(5) 18.1* ±2.8	(5) 10.5* ±1.2	(5) 31.5 ±3.1	(5) 2.4 ±1.0	(5) 14.8* ±3.5	(5) 0.1 ±0.2	(5) 0.0 ±0.1	(5) 0.3 ±0.2	(5) 1.6 ±0.3

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, p<0.05

Table 7-1-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Myelogram in females at the end of the dosing period

Group	Myeloblast	Promyelocyte	Neutrophilic myelocyte	Neutrophilic metamyelocyte	Neutrophil	Eosinophilic myelocyte	Eosinophilic metamyelocyte	Eosinophil	Basophil, all types	Total granulocyte
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Control	(5) 1.1 ±0.7	(5) 2.2 ±1.2	(5) 4.3 ±1.6	(5) 14.9 ±4.1	(5) 21.5 ±5.5	(5) 0.8 ±0.6	(5) 2.2 ±0.6	(5) 0.7 ±0.2	(5) 0.6 ±0.6	(5) 48.2 ±12.2
1000 mg/kg	(3) 0.9 ±0.5	(3) 2.7 ±1.3	(3) 4.1 ±1.8	(3) 14.3 ±3.8	(3) 19.2 ±4.8	(3) 1.0 ±0.1	(3) 2.5 ±1.5	(3) 1.4* ±0.6	(3) 0.6 ±0.5	(3) 46.7 ±11.5

Group	Pro- erythroblast	Basophilic erythroblast	Polychromatic erythroblast	Normoblast	Total erythrocyte	Histiocyte	Lymphocyte	Plasma cell	Mega- karyocyte	Mast cell	Myeloid / Erythroid
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Control	(5) 0.3 ±0.2	(5) 2.3 ±0.4	(5) 10.7 ±1.2	(5) 9.8 ±2.2	(5) 23.1 ±3.0	(5) 2.1 ±1.0	(5) 26.4 ±9.8	(5) 0.1 ±0.1	(5) 0.1 ±0.1	(5) 0.1 ±0.1	(5) 2.2 ±0.8
1000 mg/kg	(3) 0.3 ±0.2	(3) 3.1 ±1.4	(3) 17.8 ±6.8	(3) 8.4 ±3.9	(3) 29.5 ±11.6	(3) 3.2 ±1.5	(3) 20.2 ±3.6	(3) 0.2 ±0.2	(3) 0.1 ±0.1	(3) 0.2 ±0.2	(3) 1.9 ±1.4

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals*, significantly different from control, $p < 0.05$

Table 8-1-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Biochemical findings in males at the end of the dosing period

Group	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G	Glucose (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	Tri-glyceride (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Inorg. phos. (mg/dL)	Ca (mg/dL)
Control	(5) 5.1 ±0.3	(5) 3.0 ±0.2	(5) 1.46 ±0.14	(5) 161 ±18	(5) 44 ±4	(5) 69 ±35	(5) 13 ±2	(5) 0.5 ±0.1	(5) 8.3 ±0.7	(5) 9.3 ±0.5
20 mg/kg	(5) 5.0 ±0.1	(5) 3.0 ±0.1	(5) 1.43 ±0.14	(5) 137* ±17	(5) 37 ±5	(5) 72 ±28	(5) 12 ±3	(5) 0.5 ±0.1	(5) 7.8 ±1.0	(5) 8.9 ±0.3
100 mg/kg	(5) 4.9 ±0.1	(5) 3.0 ±0.1	(5) 1.57 ±0.09	(5) 122** ±7	(5) 30* ±5	(5) 59 ±18	(5) 11 ±3	(5) 0.6 ±0.1	(5) 7.6 ±0.3	(5) 9.0 ±0.2
500 mg/kg	(5) 5.2 ±0.5	(5) 3.3 ±0.3	(5) 1.71* ±0.20	(5) 113** ±10	(5) 31* ±4	(5) 81 ±28	(5) 13 ±2	(5) 0.9** ±0.1	(5) 8.3 ±0.5	(5) 9.6 ±0.2
1000 mg/kg	(5) 5.2 ±0.2	(5) 3.3 ±0.1	(5) 1.79** ±0.14	(5) 121** ±8	(5) 49 ±12	(5) 75 ±50	(5) 15 ±4	(5) 1.2** ±0.2	(5) 8.4 ±0.9	(5) 9.6 ±0.5

Group	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	GPT (U/L)	GOT (U/L)	γ-GTP (U/L)
Control	(5) 144.7 ±0.7	(5) 3.97 ±0.31	(5) 105.3 ±1.1	(5) 370 ±36	(5) 193 ±93	(5) 26 ±2	(5) 64 ±12	(5) 0 ±0
20 mg/kg	(5) 145.1 ±0.6	(5) 3.86 ±0.16	(5) 107.9 ±1.4	(5) 400 ±95	(5) 154 ±69	(5) 27 ±6	(5) 63 ±9	(5) 0 ±0
100 mg/kg	(5) 144.1 ±0.8	(5) 4.06 ±0.18	(5) 108.6* ±1.4	(5) 344 ±75	(5) 164 ±75	(5) 28 ±5	(5) 64 ±6	(5) 0 ±0
500 mg/kg	(5) 145.2 ±0.6	(5) 3.97 ±0.46	(5) 108.7** ±1.1	(5) 305 ±65	(5) 147 ±13	(5) 41 ±12	(5) 58 ±9	(5) 0 ±1
1000 mg/kg	(5) 146.1* ±1.3	(5) 4.21 ±0.32	(5) 110.5** ±2.3	(5) 399 ±134	(5) 233 ±135	(5) 70* ±24	(5) 72 ±14	(5) 8** ±5

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, p<0.05
**, significantly different from control, p<0.01

Table 8-1-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Biochemical findings in females at the end of the dosing period

Group	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G	Glucose (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	Tri-glyceride (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Inorg. Phos. (mg/dL)	Ca (mg/dL)
Control	(5) 5.1 ±0.1	(5) 3.0 ±0.4	(5) 1.48 ±0.40	(5) 117 ±8	(5) 47 ±9	(5) 42 ±19	(5) 17 ±2	(5) 0.5 ±0.1	(5) 7.4 ±0.8	(5) 8.8 ±0.1
20 mg/kg	(5) 5.2 ±0.1	(5) 3.2 ±0.2	(5) 1.58 ±0.22	(5) 110 ±15	(5) 49 ±8	(5) 51 ±9	(5) 18 ±6	(5) 0.6 ±0.1	(5) 7.8 ±0.6	(5) 9.0 ±0.4
100 mg/kg	(5) 5.1 ±0.1	(5) 3.1 ±0.1	(5) 1.59 ±0.12	(5) 119 ±6	(5) 47 ±5	(5) 80 ±18	(5) 18 ±4	(5) 0.6 ±0.0	(5) 7.7 ±0.6	(5) 8.9 ±0.1
500 mg/kg	(5) 5.3 ±0.5	(5) 3.2 ±0.8	(5) 1.54 ±0.51	(5) 120 ±8	(5) 39 ±10	(5) 78 ±28	(5) 17 ±2	(5) 0.9** ±0.1	(5) 7.6 ±0.8	(5) 9.0 ±0.1
1000 mg/kg	(3) 5.6 ±0.4	(3) 3.4 ±0.3	(3) 1.52 ±0.10	(3) 133 ±14	(3) 57 ±12	(3) 83 ±59	(3) 24 ±3	(3) 1.5** ±0.2	(3) 9.5** ±1.5	(3) 9.4* ±0.4

Group	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	GPT (U/L)	GOT (U/L)	γ-GTP (U/L)
Control	(5) 144.9 ±0.6	(5) 3.62 ±0.24	(5) 109.1 ±1.2	(5) 245 ±52	(5) 123 ±40	(5) 22 ±3	(5) 62 ±6	(5) 0 ±0
20 mg/kg	(5) 144.6 ±0.6	(5) 3.91 ±0.23	(5) 108.8 ±0.8	(5) 212 ±27	(5) 120 ±28	(5) 23 ±2	(5) 64 ±5	(5) 0 ±0
100 mg/kg	(5) 145.5 ±0.9	(5) 3.74 ±0.16	(5) 111.2 ±1.6	(5) 200 ±47	(5) 130 ±44	(5) 24 ±7	(5) 63 ±11	(5) 0 ±0
500 mg/kg	(5) 144.1 ±2.7	(5) 3.39 ±0.47	(5) 110.9 ±1.9	(5) 240 ±66	(5) 147 ±48	(5) 39 ±14	(5) 59 ±8	(5) 2 ±0
1000 mg/kg	(3) 145.7 ±1.0	(3) 3.68 ±0.08	(3) 108.7 ±2.1	(3) 265 ±122	(3) 227* ±66	(3) 43 ±7	(3) 57 ±5	(3) 10* ±2

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, p<0.05
**, significantly different from control, p<0.01

Table 8-2-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Biochemical findings in males at the end of the recovery period

Group	Total protein	Albumin	A/G	Glucose	Total cholesterol	Tri-glyceride	BUN	Creatinine	Inorg. Phos.	Ca
	(g/dL)	(g/dL)		(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)
Control	(5) 5.5 ±0.1	(5) 3.0 ±0.1	(5) 1.19 ±0.09	(5) 141 ±17	(5) 42 ±7	(5) 69 ±15	(5) 16 ±2	(5) 0.6 ±0.1	(5) 7.1 ±0.4	(5) 9.1 ±0.2
500 mg/kg	(4) 5.2 ±0.2	(4) 2.9 ±0.1	(4) 1.24 ±0.16	(4) 119* ±7	(4) 44 ±3	(4) 78 ±9	(4) 15 ±3	(4) 0.7 ±0.1	(4) 8.0** ±0.3	(4) 9.2 ±0.3

Group	Na	K	Cl	ALP	LDH	GPT	GOT	γ-GTP
	(mEq/L)	(mEq/L)	(mEq/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)
Control	(5) 145.2 ±0.7	(5) 3.78 ±0.13	(5) 107.3 ±1.1	(5) 304 ±79	(5) 135 ±46	(5) 29 ±2	(5) 59 ±4	(5) 0 ±0
500 mg/kg	(4) 144.7 ±1.1	(4) 4.33 ±0.80	(4) 108.1 ±1.4	(4) 311 ±44	(4) 153 ±58	(4) 32 ±2	(4) 61 ±9	(4) 0 ±0

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$
**, significantly different from control, $p < 0.01$

Table 8-2-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Biochemical findings in females at the end of the recovery period

Group	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G	Glucose (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	Tri-glyceride (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Inorg. Phos. (mg/dL)	Ca (mg/dL)
Control	(5) 5.6 ±0.2	(5) 3.5 ±0.2	(5) 1.61 ±0.19	(5) 125 ±16	(5) 66 ±12	(5) 58 ±15	(5) 18 ±3	(5) 0.7 ±0.1	(5) 5.6 ±0.6	(5) 9.0 ±0.3
500 mg/kg	(5) 5.8 ±0.3	(5) 3.4 ±0.3	(5) 1.45 ±0.18	(5) 107 ±14	(5) 64 ±10	(5) 74 ±8	(5) 19 ±5	(5) 0.8 ±0.1	(5) 7.0 ±1.7	(5) 9.2 ±0.5
1000 mg/kg	(3) 5.2* ±0.1	(3) 3.2 ±0.1	(3) 1.65 ±0.16	(3) 101 ±11	(3) 68 ±9	(3) 103* ±31	(3) 13 ±1	(3) 0.6 ±0.1	(3) 6.6 ±0.7	(3) 9.0 ±0.2

Group	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	GPT (U/L)	GOT (U/L)	γ-GTP (U/L)
Control	(5) 144.4 ±0.6	(5) 3.72 ±0.41	(5) 107.9 ±1.3	(5) 152 ±42	(5) 120 ±39	(5) 22 ±2	(5) 64 ±6	(5) 0 ±0
500 mg/kg	(5) 144.4 ±0.7	(5) 4.55 ±0.74	(5) 109.7 ±3.1	(5) 166 ±42	(5) 119 ±63	(5) 25 ±5	(5) 57 ±7	(5) 1 ±1
1000 mg/kg	(3) 145.9* ±0.2	(3) 3.78 ±0.73	(3) 111.5 ±1.3	(3) 202 ±28	(3) 383 ±353	(3) 118 ±156	(3) 150 ±148	(3) 2** ±1

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, p<0.05
**, significantly different from control, p<0.01

Table 9-1-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

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

Group	Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Kidneys	Spleen	Adrenal glands	Testes	Epididymides
	(g)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Control	(5) 336.2 ±23.4	(5) 1852.4 ±44.9	(5) 771.7 ±89.1	(5) 1123.4 ±61.4	(5) 12147.7 ±1870.8	(5) 2631.9 ±256.9	(5) 717.5 ±35.6	(5) 44.5 ±8.1	(5) 2891.3 ±181.3	(5) 570.9 ±70.5
20 mg/kg	(5) 334.1 ±26.0	(5) 1888.6 ±35.3	(5) 703.5 ±97.5	(5) 1138.3 ±74.9	(5) 11592.0 ±1180.1	(5) 2667.2 ±203.6	(5) 611.0 ±69.5	(5) 50.0 ±4.5	(5) 3056.8 ±160.8	(5) 594.4 ±31.0
100 mg/kg	(5) 324.0 ±6.7	(5) 1920.0 ±33.1	(5) 714.4 ±236.0	(5) 1149.6 ±47.8	(5) 12437.8 ±547.7	(5) 2668.4 ±43.8	(5) 674.4 ±104.5	(5) 43.1 ±4.5	(5) 2845.5 ±186.2	(5) 586.5 ±14.3
500 mg/kg	(5) 269.3** ±25.5	(5) 1808.6 ±69.1	(5) 428.7** ±89.0	(5) 892.8** ±87.2	(5) 15379.9* ±2045.8	(5) 2856.6 ±302.1	(5) 537.0** ±78.7	(5) 44.9 ±3.1	(5) 2929.2 ±111.8	(5) 570.1 ±48.0
1000 mg/kg	(5) 217.7** ±34.7	(5) 1757.5* ±82.5	(5) 237.6** ±103.0	(5) 737.3** ±117.6	(5) 14580.2 ±2523.0	(5) 2431.0 ±341.3	(5) 429.3** ±82.4	(5) 48.5 ±5.7	(5) 2282.6** ±378.5	(5) 373.7 ±136.1

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$
**, significantly different from control, $p < 0.01$

Table 9-1-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

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

Group	Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Kidneys	Spleen	Adrenal glands	Ovaries
	(g)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Control	(5) 232.7 ±11.9	(5) 1758.3 ±48.6	(5) 552.8 ±90.5	(5) 787.6 ±55.0	(5) 7427.1 ±954.7	(5) 1780.5 ±96.2	(5) 582.7 ±81.5	(5) 60.5 ±4.7	(5) 86.4 ±18.5
20 mg/kg	(5) 223.3 ±6.7	(5) 1803.0 ±33.1	(5) 430.0 ±84.2	(5) 754.1 ±45.7	(5) 6964.8 ±324.6	(5) 1804.2 ±117.0	(5) 451.5 ±60.9	(5) 58.2 ±7.6	(5) 92.6 ±15.3
100 mg/kg	(5) 221.1 ±21.0	(5) 1753.6 ±40.5	(5) 515.5 ±93.3	(5) 750.7 ±73.4	(5) 8291.8 ±913.4	(5) 1757.8 ±142.4	(5) 503.1 ±107.7	(5) 59.4 ±5.1	(5) 83.4 ±5.2
500 mg/kg	(5) 201.8* ±22.7	(5) 1772.5 ±35.5	(5) 338.2** ±22.4	(5) 675.1 ±66.8	(5) 11840.6* ±2035.3	(5) 2054.2 ±373.4	(5) 536.5 ±141.2	(5) 60.6 ±11.8	(5) 84.2 ±5.4
1000 mg/kg	(3) 178.9** ±11.9	(3) 1657.3* ±55.9	(3) 272.4** ±41.6	(3) 669.7 ±116.9	(3) 13242.9* ±1431.2	(3) 2273.9* ±261.7	(3) 376.6 ±39.5	(3) 55.4 ±8.2	(3) 69.2 ±21.6

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$
**, significantly different from control, $p < 0.01$

Table 9-2-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

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

Group	Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Kidneys	Spleen	Adrenal glands	Testes	Epididymides
	(g)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Control	(5) 412.9 ±37.4	(5) 2007.5 ±57.7	(5) 559.9 ±52.8	(5) 1362.7 ±121.7	(5) 13752.5 ±2181.6	(5) 2902.7 ±99.5	(5) 803.8 ±124.1	(5) 54.6 ±5.3	(5) 3268.2 ±214.3	(5) 946.3 ±53.0
500 mg/kg	(4) 340.4* ±34.4	(4) 1916.4 ±79.1	(4) 529.2 ±60.3	(4) 1112.2* ±101.3	(4) 11013.3 ±1499.8	(4) 2785.6 ±302.5	(4) 761.1 ±186.0	(4) 51.7 ±15.7	(4) 3241.6 ±103.3	(4) 881.9 ±71.2

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$

Table 9-2-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

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

Group	Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Kidneys	Spleen	Adrenal glands	Ovaries
	(g)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)	(mg)
Control	(5) 259.0 ±19.9	(5) 1823.3 ±30.0	(5) 438.3 ±94.0	(5) 903.7 ±40.1	(5) 7787.4 ±815.4	(5) 1792.6 ±130.9	(5) 532.1 ±39.8	(5) 73.1 ±7.6	(5) 93.7 ±15.0
500 mg/kg	(5) 223.5* ±12.2	(5) 1728.9 ±88.7	(5) 373.3 ±42.9	(5) 781.8** ±50.9	(5) 7834.2 ±913.4	(5) 1925.0 ±131.4	(5) 525.5 ±58.0	(5) 59.4* ±7.9	(5) 94.4 ±8.4
1000 mg/kg	(3) 225.5* ±16.0	(3) 1722.6 ±51.0	(3) 405.8 ±105.5	(3) 826.1 ±45.5	(3) 8320.1 ±369.3	(3) 1957.9 ±81.4	(3) 539.9 ±90.0	(3) 54.0* ±7.8	(3) 75.0 ±23.8

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$
**, significantly different from control, $p < 0.01$

Table 10-1-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

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

Group	Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Kidneys	Spleen	Adrenal glands	Testes	Epididymides
	(g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)
Control	(5) 336.2 ±23.4	(5) 5.528 ±0.348	(5) 2.309 ±0.344	(5) 3.349 ±0.207	(5) 36.017 ±3.606	(5) 7.817 ±0.316	(5) 2.146 ±0.246	(5) 0.132 ±0.019	(5) 8.628 ±0.726	(5) 1.701 ±0.202
20 mg/kg	(5) 334.1 ±26.0	(5) 5.674 ±0.361	(5) 2.105 ±0.252	(5) 3.410 ±0.121	(5) 34.659 ±1.413	(5) 8.014 ±0.780	(5) 1.831 ±0.181	(5) 0.151 ±0.019	(5) 9.186 ±0.756	(5) 1.792 ±0.222
100 mg/kg	(5) 324.0 ±6.7	(5) 5.928 ±0.166	(5) 2.204 ±0.724	(5) 3.548 ±0.119	(5) 38.398 ±1.788	(5) 8.238 ±0.193	(5) 2.086 ±0.358	(5) 0.133 ±0.015	(5) 8.781 ±0.500	(5) 1.811 ±0.047
500 mg/kg	(5) 269.3** ±25.5	(5) 6.751 ±0.488	(5) 1.578* ±0.191	(5) 3.318 ±0.161	(5) 56.940** ±2.539	(5) 10.695* ±1.681	(5) 1.990 ±0.166	(5) 0.168 ±0.022	(5) 10.949** ±1.007	(5) 2.125 ±0.185
1000 mg/kg	(5) 217.7** ±34.7	(5) 8.225** ±1.235	(5) 1.051** ±0.333	(5) 3.390 ±0.144	(5) 67.082** ±5.198	(5) 11.211* ±0.676	(5) 1.971 ±0.213	(5) 0.228** ±0.048	(5) 10.481** ±0.442	(5) 1.669 ±0.424

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$
**, significantly different from control, $p < 0.01$

Table 10-1-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

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

Group	Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Kidneys	Spleen	Adrenal glands	Ovaries
	(g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)
Control	(5) 232.7 ±11.9	(5) 7.574 ±0.497	(5) 2.375 ±0.365	(5) 3.386 ±0.209	(5) 31.854 ±3.080	(5) 7.656 ±0.354	(5) 2.503 ±0.331	(5) 0.260 ±0.024	(5) 0.370 ±0.072
20 mg/kg	(5) 223.3 ±6.7	(5) 8.079 ±0.260	(5) 1.921 ±0.340	(5) 3.377 ±0.178	(5) 31.194 ±1.218	(5) 8.080 ±0.462	(5) 2.029 ±0.330	(5) 0.260 ±0.029	(5) 0.415 ±0.072
100 mg/kg	(5) 221.1 ±21.0	(5) 7.989 ±0.788	(5) 2.329 ±0.317	(5) 3.403 ±0.277	(5) 37.493* ±2.158	(5) 7.961 ±0.266	(5) 2.272 ±0.383	(5) 0.271 ±0.035	(5) 0.379 ±0.027
500 mg/kg	(5) 201.8* ±22.7	(5) 8.860* ±0.844	(5) 1.686** ±0.122	(5) 3.359 ±0.278	(5) 58.391** ±3.921	(5) 10.171* ±1.436	(5) 2.629 ±0.449	(5) 0.300 ±0.047	(5) 0.421 ±0.049
1000 mg/kg	(3) 178.9** ±11.9	(3) 9.291** ±0.707	(3) 1.528** ±0.276	(3) 3.733 ±0.484	(3) 73.895** ±3.303	(3) 12.728* ±1.503	(3) 2.105 ±0.192	(3) 0.309 ±0.025	(3) 0.387 ±0.121

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $P < 0.05$
**, significantly different from control, $P < 0.01$

Table 10-2-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

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

Group	Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Kidneys	Spleen	Adrenal glands	Testes	Epididymides
	(g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)	(mg/g)
Control	(5) 412.9 ±37.4	(5) 4.902 ±0.572	(5) 1.367 ±0.208	(5) 3.304 ±0.169	(5) 33.168 ±2.568	(5) 7.064 ±0.503	(5) 1.964 ±0.377	(5) 0.133 ±0.012	(5) 7.965 ±0.836	(5) 2.311 ±0.284
500 mg/kg	(4) 340.4* ±34.4	(4) 5.658 ±0.395	(4) 1.579 ±0.328	(4) 3.273 ±0.167	(4) 32.279 ±1.597	(4) 8.208* ±0.767	(4) 2.216 ±0.361	(4) 0.151 ±0.036	(4) 9.576* ±0.731	(4) 2.597 ±0.147

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$

Table 10-2-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

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

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Thymus (mg/g)	Heart (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Spleen (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Ovaries (mg/g)
Control	(5) 259.0 ±19.9	(5) 7.075 ±0.596	(5) 1.689 ±0.332	(5) 3.499 ±0.202	(5) 30.039 ±1.711	(5) 6.936 ±0.490	(5) 2.058 ±0.135	(5) 0.282 ±0.016	(5) 0.362 ±0.063
500 mg/kg	(5) 223.5* ±12.2	(5) 7.743 ±0.321	(5) 1.674 ±0.218	(5) 3.502 ±0.201	(5) 34.979** ±2.416	(5) 8.620** ±0.489	(5) 2.357 ±0.282	(5) 0.265 ±0.030	(5) 0.422 ±0.024
1000 mg/kg	(3) 225.5* ±16.0	(3) 7.669 ±0.699	(3) 1.791 ±0.391	(3) 3.667 ±0.131	(3) 36.947** ±1.368	(3) 8.729** ±1.015	(3) 2.385 ±0.260	(3) 0.241 ±0.049	(3) 0.337 ±0.124

Parameter, mean±S.D.
(), number of animals

*, significantly different from control, $p < 0.05$
**, significantly different from control, $p < 0.01$

Table 11-1-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Macroscopic findings in males at the end of the dosing period

Group	Control		20 mg/kg		100 mg/kg		500 mg/kg		1000 mg/kg	
Grade	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
(General condition)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Emaciation		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
(Lung/Bronchus)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Spot, red		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
Spot, pale		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
Area, dark		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
(Mandibular lymph node)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Dark		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
(Liver)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Dark		5 0		5 0		4 1		0 5		0 5
Enlargement		5 0		5 0		5 0		1 4		0 5
(Kidney)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Pale		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
Enlargement		5 0		5 0		5 0		5 0		4 1
Soft		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
Spot, dark, cortex		5 0		5 0		5 0		5 0		4 1
Area, pale, cortex		5 0		5 0		5 0		5 0		4 1
Area, pale, medulla		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
Yellowish, papilla		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
(Spleen)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Dark		5 0		5 0		4 1		5 0		5 0
(Forestomach)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Spot, white, mucosa		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
Area, white, elevated, mucosa		5 0		5 0		5 0		5 0		4 1
Nodule, white, mucosa		5 0		5 0		5 0		5 0		4 1
Edema, mucosa		5 0		5 0		5 0		3 2		4 1
Area, recessed, mucosa		5 0		5 0		5 0		5 0		4 1
Thinning, mucosa		5 0		5 0		5 0		5 0		4 1
(Glandular stomach)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Spot, dark, mucosa		5 0		5 0		4 1		4 1		4 1
Thickening, mucosa		5 0		5 0		5 0		5 0		4 1
Thinning, mucosa		5 0		5 0		5 0		5 0		4 1
(Thymus)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Reddish		4 1		5 0		5 0		5 0		5 0
Spot, red		5 0		5 0		5 0		4 1		5 0
Small		5 0		5 0		5 0		5 0		2 3
(Epididymis)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Small		5 0		5 0		5 0		5 0		3 2
(Prostate)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Small		5 0		5 0		5 0		4 1		1 4
(Seminal vesicle)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Small		5 0		5 0		5 0		5 0		1 4
(Skin)	[5]		[5]		[5]		[5]		[5]	
Alopecia		5 0		5 0		5 0		4 1		4 1

-, Negative; +, Positive

[], Number of animals examined

Table 11-1-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Macroscopic findings in females at the end of the dosing period

Group Grade	Control		20 mg/kg		100 mg/kg		500 mg/kg		1000 mg/kg	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
(General condition)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Emaciation		5	0		5	0		4	1	2
(Thoracic cavity)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Fluid		5	0		5	0		3	2	0
White cloudy,										
Mediastinal pleura		5	0		5	0		4	1	0
(Liver)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Dark		5	0		5	0		0	5	3
Enlargement		5	0		5	0		2	3	2
(Kidney)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Pale		5	0		5	0		4	1	1
Soft		5	0		5	0		4	1	1
Area, linear, pale, cortex		5	0		5	0		4	1	2
Area, pale, medulla		5	0		5	0		4	1	1
Yellowish, papilla, tip		5	0		5	0		4	1	1
(Spleen)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Dark		4	1		5	0		5	0	0
Enlargement		4	1		5	0		5	0	0
Small		5	0		5	0		5	0	1
(Forestomach)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Small process, mucosa		5	0		5	0		4	1	1
Edema, mucosa		5	0		5	0		4	1	1
Ulcer, mucosa		5	0		5	0		5	0	1
(Glandular stomach)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Spot, dark, mucosa		5	0		4	1		4	1	0
Ulcer, mucosa		5	0		5	0		4	1	1
Pale, mucosa		5	0		5	0		4	1	0
(Duodenum)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Thickening, focal		5	0		5	0		4	1	0
(Mesentery)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Hard, focal		5	0		5	0		4	1	0
(Thyroid gland)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Enlargement		5	0		5	0		4	1	0
(Adrenal gland)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Enlargement		5	0		5	0		4	1	2
(Ovary)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Spot, dark		4	1		5	0		5	0	0
(Uterus)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Swelling		4	1		5	0		5	0	0
Cyst		5	0		5	0		5	0	1
(Skin)	[5]		[5]		[5]		[5]		[3]	
Crust		4	1		5	0		5	0	0
Alopecia		4	1		5	0		4	1	0
Soiled		5	0		5	0		4	1	1

-, Negative; +, Positive

[], Number of animals examined

Table 11-2-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Macroscopic findings in males at the end of the recovery period

Group Grade	Control		500 mg/kg	
	-	+	-	+
(Thymus)	[5]		[4]	
Area, dark	4	1	4	0
(Liver)	[5]		[4]	
Dark	5	0	2	2
(Kidney)	[5]		[4]	
Enlargement	5	0	3	1
Pale	5	0	3	1
(Spleen)	[5]		[4]	
Area, pale	5	0	3	1
(Skin)	[5]		[4]	
Alopecia	5	0	3	1

-, Negative; +, Positive

[], Number of animals examined

Table 11-2-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day
recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Macroscopic findings in females at the end of the recovery period

Group Grade	Control		500 mg/kg		1000 mg/kg	
	-	+	-	+	-	+
(Thoracic cavity)	[5]		[5]		[3]	
Fluid	4	1	5	0	3	0
(Liver)	[5]		[5]		[3]	
Dark	5	0	2	3	0	3
Adhesion	5	0	5	0	2	1
(Kidney)	[5]		[5]		[3]	
Pale	5	0	5	0	2	1
Area, pale	5	0	4	1	3	0
(Forestomach)	[5]		[5]		[3]	
Adhesion	5	0	5	0	2	1
(Glandular stomach)	[5]		[5]		[3]	
Spot, dark, mucosa	5	0	4	1	3	0
(Adrenal gland)	[5]		[5]		[3]	
Enlargement	5	0	4	1	2	1
(Skin)	[5]		[5]		[3]	
Alopecia	5	0	5	0	2	1

-, Negative; +, Positive

[], Number of animals examined

Table 11-3

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Macroscopic findings in males and females sacrificed or died during the dosing period

Sex Group Grade	Male				Female			
	500 mg/kg		1000 mg/kg		1000 mg/kg			
	-	+	-	+	-	+	-	+
(General condition)	[1]		[5]		[4]			
Dehydration, subcutis		1 0		5 0		3 1		
(Lung/Bronchus)	[1]		[5]		[4]			
Area, dark		0 1		5 0		4 0		
Dark		1 0		3 2		4 0		
(Liver)	[1]		[5]		[4]			
Dark		1 0		2 3		2 2		
Adhesion		1 0		4 1		3 1		
Membranous material, white cloudy		1 0		5 0		3 1		
(Kidney)	[1]		[5]		[4]			
Enlargement		0 1		4 1		4 0		
Pale		0 1		5 0		4 0		
Soft		0 1		5 0		4 0		
Pale, papilla, tip		0 1		4 1		4 0		
Yellowish, papilla		1 0		4 1		4 0		
Cyst		1 0		5 0		3 1		
(Spleen)	[1]		[5]		[4]			
Small		0 1		3 2		3 1		
Pale		0 1		2 3		2 2		
Membranous material, white cloudy		1 0		5 0		3 1		
Adhesion		1 0		5 0		3 1		
(Forestomach)	[1]		[5]		[4]			
Area, recessed, mucosa		1 0		2 3		4 0		
White cloudy, mucosa		1 0		3 2		3 1		
Thickening, mucosa		1 0		5 0		3 1		
Spot, pale, mucosa		1 0		4 1		3 1		
Adhesion		1 0		5 0		3 1		
(Glandular stomach)	[1]		[5]		[4]			
Area, recessed, mucosa		1 0		4 1		3 1		
Dark material, mucosa		1 0		4 1		4 0		
(Content and lumen of the stomach)	[1]		[5]		[4]			
Watery content		0 1		5 0		4 0		
Dilatation, lumen		1 0		4 1		3 1		
A lot of content		1 0		4 1		3 1		

-, Negative; +, Positive

[], Number of animals examined

Table 11-3 (continued)

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Macroscopic findings in males and females sacrificed or died during the dosing period

Sex Group Grade	Male		Female	
	500 mg/kg	1000 mg/kg	1000 mg/kg	
	-	+	-	+
(Jejunum)	[1]		[5]	
Dark content	1	0	2	3
(Ileum)	[1]		[5]	
Dark content	0	1	1	4
(Cecum)	[1]		[5]	
Dark content	0	1	5	0
Watery content	0	1	5	0
(Colon)	[1]		[5]	
Dark content	0	1	5	0
(Rectum)	[1]		[5]	
Dark content	1	0	5	0
(Mesenteric lymph node)	[1]		[5]	
Small	1	0	5	0
(Thymus)	[1]		[5]	
Small	0	1	5	0
Cloudy	1	0	3	2
Dark	0	1	4	1
Spot, dark	1	0	4	1
(Adrenal gland)	[1]		[5]	
Brown, right	1	0	5	0
(Prostate)	[1]		[5]	
Small	0	1	4	1
(Seminal vesicle)	[1]		[5]	
Small	0	1	4	1
(Ovary)				
Small, left			[4]	
(Skin)	[1]		[5]	
Soiled, around the mouth/nose	0	1	5	0
Alopecia	1	0	5	0

-, Negative; +, Positive

[], Number of animals examined

Table 12-1-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Histopathological findings in males at the end of the dosing period

Group Grade	Control - ± + ++ +++ Pos.	20 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.	100 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.	500 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.	1000 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.
(Brain)	[5]	[0]	[0]	[0]	[5]
No remarkable change					
(Heart)	[5]	[0]	[0]	[0]	[5]
Myocardial degeneration	4 1 0 0 0 1				5 0 0 0 0 0
(Liver)	[5]	[5]	[5]	[5]	[5]
Hypertrophy, eosinophilic and granular cytoplasm, hepatocyte	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	2 3 0 0 0 3	0 0 5 0 0** 5##	0 0 0 5 0** 5##
Necrosis, focal	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 1 0 0 0 1	3 0 2 0 0 2
Deposit, hemosiderin, Kupffer cell	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	2 2 1 0 0 3	1 1 3 0 0 4#
Fatty change, periportal	0 4 1 0 0 5	1 3 1 0 0 4	3 2 0 0 0 2	3 2 0 0 0 2	1 4 0 0 0 4
(Thymus)	[5]	[5]	[5]	[5]	[5]
Atrophy	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	3 2 0 0 0 2	0 4 1 0 0** 5##
Hemorrhage	4 1 0 0 0 1	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 1 0 0 0 1	4 1 0 0 0 1
(Spleen)	[5]	[5]	[5]	[5]	[5]
Hematopoiesis, extramedullary	0 0 5 0 0 5	0 1 4 0 0 5	0 0 5 0 0 5	0 2 3 0 0 5	0 5 0 0 0** 5
Deposit, hemosiderin	0 5 0 0 0 5	0 4 1 0 0 5	0 5 0 0 0 5	0 2 3 0 0 5	0 0 5 0 0** 5
(Kidney)	[5]	[5]	[5]	[5]	[5]
Necrosis, papilla	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 0 1 0 1	4 0 0 1 0 1
Mineralization, papilla	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1	4 1 0 0 0 1
Basophilic tubule, cortex	3 2 0 0 0 2	2 3 0 0 0 3	0 0 4 1 0** 5	0 0 2 3 0** 5	0 0 1 4 0** 5
Basophilic tubule, medulla	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1	3 0 2 0 0 2
Dilatation, tubule, cortex	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	3 1 1 0 0 2	3 0 2 0 0 2
Dilatation, tubule, medulla	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1	4 1 0 0 0 1
Cast, proteinous	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	0 2 3 0 0** 5##	2 2 1 0 0 3
Mineralization, cortico-medullary junction	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1	1 4 0 0 0 4#	5 0 0 0 0 0
Eosinophilic body	2 1 1 1 0 3	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0
Cyst	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1
(Adrenal gland)	[5]	[0]	[0]	[0]	[5]
Necrosis, cortex	5 0 0 0 0 0				4 0 0 1 0 1
(Forestomach)	[5]	[5]	[5]	[5]	[5]
Erosion	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	2 0 3 0 0 3
Hyperplasia, epithelium	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1	1 0 4 0 0 4#
Edema, submucosa	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 1 0 0 0 1	3 0 1 1 0 2
Hemorrhage, submucosa	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1
(Glandular stomach)	[5]	[5]	[5]	[5]	[5]
Erosion	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	3 1 1 0 0 2

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade

[], Number of animals examined

**, Significantly different from control $p < 0.01$ (Two-tailed Mann-Whitney U test)#, Significantly different from control $p < 0.05$ (One-tailed Fisher exact test)##, Significantly different from control $p < 0.01$ (One-tailed Fisher exact test)

Table 12-1-1 (continued)

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Histopathological findings in males at the end of the dosing period

Group	Control					20 mg/kg					100 mg/kg					500 mg/kg					1000 mg/kg										
Grade	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	
(Testis)	[5]						[0]						[0]						[0]						[5]						
No remarkable change																															
(Epididymis)	[5]						[0]						[0]						[0]						[5]						
No remarkable change																															
(Bone marrow of femur)	[5]						[0]						[0]						[0]						[5]						
Hematopoiesis, decreased		5	0	0	0	0																			4	1	0	0	0	1	
(Lung)	[0]						[0]						[0]						[2]						[0]						
Hemorrhage																			1	0	1	0	0	1							
Cellular infiltration, neutrophil																			1	0	1	0	0	1							
Increase, alveolar macrophage, focal																			1	0	1	0	0	1							
Fibrosis, pleura																			1	0	1	0	0	1							
(Mandibular lymph node)	[0]						[0]						[0]						[1]						[0]						
Hemorrhage																			0	0	1	0	0	1							
(Prostate)	[0]						[0]						[0]						[1]						[4]						
Atrophy																			0	1	0	0	0	1		0	2	1	1	0	4
(Seminal vesicle)	[0]						[0]						[0]						[0]						[4]						
Atrophy																									0	2	1	1	0	4	
(Skin)	[0]						[0]						[0]						[1]						[1]						
Degeneration, hair																			0	0	1	0	0	1		0	0	1	0	0	1

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade

[], Number of animals examined

Table 12-1-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Histopathological findings in females at the end of the dosing period

Group Grade	Control - ± + ++ +++ Pos.	20 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.	100 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.	500 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.	1000 mg/kg - ± + ++ +++ Pos.
(Brain)	[5]	[0]	[0]	[0]	[3]
No remarkable change					
(Heart)	[5]	[0]	[0]	[0]	[3]
No remarkable change					
(Liver)	[5]	[5]	[5]	[5]	[3]
Hypertrophy, eosinophilic and granular cytoplasm, hepatocyte	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	2 3 0 0 0 3	0 0 5 0 0** 5##	0 0 0 3 0** 3#
Necrosis, focal	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 1 0 0 0 1	5 0 0 0 0 0	3 0 0 0 0 0
Deposit, hemosiderin, Kupffer cell	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	3 2 0 0 0 2	0 1 2 0 0** 3#
Fatty change, periportal	0 2 3 0 0 5	0 3 2 0 0 5	1 4 0 0 0 4	1 4 0 0 0 4	1 2 0 0 0 2
(Thymus)	[5]	[5]	[5]	[5]	[3]
Atrophy	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	3 2 0 0 0 2	0 3 0 0 0** 3#
(Spleen)	[5]	[5]	[5]	[5]	[3]
Hematopoiesis, extramedullary	0 4 1 0 0 5	0 5 0 0 0 5	0 5 0 0 0 5	0 5 0 0 0 5	0 3 0 0 0 3
Deposit, hemosiderin	0 2 3 0 0 5	0 1 4 0 0 5	0 1 4 0 0 5	0 0 3 2 0 5	0 0 0 3 0** 3
Inflammation, capsule	4 0 1 0 0 1	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	3 0 0 0 0 0
(Kidney)	[5]	[5]	[5]	[5]	[3]
Necrosis, papilla	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 1 0 0 0 1	1 0 1 1 0 2
Mineralization, papilla	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	2 0 1 0 0 1
Basophilic tubule, cortex	0 5 0 0 0 5	1 4 0 0 0 4	0 0 0 5 0** 5	0 0 0 4 1** 5	0 0 0 2 1** 3
Basophilic tubule, medulla	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	3 1 0 1 0 2	0 0 2 1 0** 3#
Dilatation, tubule, cortex	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	3 0 2 0 0 2	0 0 2 1 0** 3#
Dilatation, tubule, medulla	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	3 0 2 0 0 2	1 0 1 1 0 2
Cast, proteinous	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	2 2 1 0 0 3	2 1 0 0 0 1
Mineralization, cortico-medullary junction	1 3 1 0 0 4	4 1 0 0 0 1	3 2 0 0 0 2	5 0 0 0 0 0#	3 0 0 0 0 0
(Adrenal gland)	[5]	[0]	[0]	[0]	[3]
No remarkable change					
(Forestomach)	[5]	[5]	[5]	[5]	[3]
Hyperplasia, epithelium	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 0 1 0 1	1 0 2 0 0 2
Edema, submucosa	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1	5 0 0 0 0 0	3 0 0 0 0 0
(Glandular stomach)	[5]	[5]	[5]	[5]	[3]
Erosion	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1	4 0 1 0 0 1	0 0 3 0 0** 3#
Ulcer	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1	3 0 0 0 0 0
Edema, submucosa	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1	5 0 0 0 0 0	2 0 1 0 0 1
Inflammation, serosa and submucosa	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	5 0 0 0 0 0	4 0 1 0 0 1	3 0 0 0 0 0

~, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade

[], Number of animals examined

**, Significantly different from control $p < 0.01$ (Two-tailed Mann-Whitney U test)#, Significantly different from control $p < 0.05$ (One-tailed Fisher exact test)##, Significantly different from control $p < 0.01$ (One-tailed Fisher exact test)

Table 12-1-2 (continued)

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Histopathological findings in females at the end of the dosing period

Group	Control						20 mg/kg						100 mg/kg						500 mg/kg						1000 mg/kg									
Grade	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.				
(Ovary)	[5]						[0]						[0]						[0]						[3]									
No remarkable change																																		
(Bone marrow of femur)	[5]						[0]						[0]						[0]						[3]									
Hematopoiesis, increased	4	0	1	0	0	1													3		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
(Skin)	[1]						[0]						[0]						[1]						[0]									
Ulcer	0	0	0	1	0	1													1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Degeneration, hair	0	0	1	0	0	1													0		1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
(Uterus)	[1]						[0]						[0]						[0]						[1]									
Dilatation, lumen	0	0	0	1	0	1																			1		0	0	0	0	0	0	0	0
Cyst	1	0	0	0	0	0													0		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
(Duodenum)	[0]						[0]						[0]						[1]						[0]									
Ulcer																			0		0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1		
(Mesentery)	[0]						[0]						[0]						[1]						[0]									
Granulation tissue																			0		0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1		
(Thyroid gland)	[0]						[0]						[0]						[1]						[0]									
No remarkable change																																		
(Mediastinal pleura)	[0]						[0]						[0]						[1]						[0]									
Cellular infiltration, macrophage																			0		0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1		

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade

[], Number of animals examined

Table 12-2-1

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Histopathological findings in males at the end of the recovery period

Group Grade	Control						500 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Liver)	[5]						[4]					
Deposit, hemosiderin,												
Kupffer cell	5	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	2
Hypertrophy, Kupffer cell	5	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	1
Fatty change, periportal	0	3	2	0	0	5	0	4	0	0	0	4
(Thymus)	[5]						[4]					
Hemorrhage	4	1	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0
(Spleen)	[5]						[4]					
Hematopoiesis, extramedullary	0	1	4	0	0	5	0	0	4	0	0	4
Deposit, hemosiderin	0	0	4	1	0	5	0	0	1	3	0	4
Necrosis, focal	5	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	1
(Kidney)	[5]						[4]					
Necrosis, papilla	5	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	1
Basophilic tubule, cortex	2	3	0	0	0	3	0	0	1	3	0**	4
Eosinophilic body	2	1	2	0	0	3	4	0	0	0	0	0
Cast, proteinous	5	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	2
(Forestomach)	[5]						[4]					
No remarkable change												
(Glandular stomach)	[5]						[4]					
No remarkable change												
(Skin)	[0]						[1]					
Degeneration, hair							0	0	1	0	0	1

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade

[], Number of animals examined

**, Significantly different from control $p < 0.01$ (Two-tailed Mann-Whitney U test)

Table 12-2-2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Histopathological findings in females at the end of the recovery period

Group Grade	Control						500 mg/kg						1000 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Liver)	[5]						[5]						[3]					
Deposit, hemosiderin,																		
Kupffer cell	5	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	3	0	3	0	0	0**	3#
Fibrosis, focal	5	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0
Fibrosis, capsule	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1
Fatty change, periportal	0	2	3	0	0	5	0	4	1	0	0	5	0	1	2	0	0	3
(Thymus)	[5]						[5]						[3]					
No remarkable change																		
(Spleen)	[5]						[5]						[3]					
Hematopoiesis, extramedullary	0	4	1	0	0	5	0	4	1	0	0	5	0	2	1	0	0	3
Deposit, hemosiderin	0	0	2	3	0	5	0	0	0	5	0	5	0	0	0	3	0	3
(Kidney)	[5]						[5]						[3]					
Necrosis, papilla	5	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	2
Mineralization, papilla	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	2
Basophilic tubule, cortex	2	3	0	0	0	3	0	1	0	4	0*	5	0	0	0	1	2**	3
Basophilic tubule, medulla	5	0	0	0	0	0	2	0	3	0	0	3	0	0	2	1	0**	3#
Dilatation, tubule, cortex	5	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0	1	3	0	0	0	0	0
Cast, proteinous	5	0	0	0	0	0	3	0	2	0	0	2	2	0	1	0	0	1
(Forestomach)	[5]						[5]						[3]					
Fibrosis, serosa	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1
(Glandular stomach)	[5]						[5]						[3]					
No remarkable change																		
(Skin)	[0]						[0]						[1]					
No remarkable change																		

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade

[], Number of animals examined

*, Significantly different from control $p < 0.05$ (Two-tailed Mann-Whitney U test)

**, Significantly different from control $p < 0.01$ (Two-tailed Mann-Whitney U test)

#, Significantly different from control $p < 0.05$ (One-tailed Fisher exact test)

Table 12-3
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of
4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Histopathological findings in males and females sacrificed or died during the dosing period

Sex Group Grade	Male						Female					
	500 mg/kg						1000 mg/kg					
	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Brain)	[1]						[5]					
No remarkable change												
(Heart)	[1]						[5]					
Myocardial degeneration	0	0	1	0	0	1	5	0	0	0	0	0
(Liver)	[1]						[5]					
Hypertrophy, eosinophilic and granular cytoplasm, hepatocyte	0	0	1	0	0	1	0	0	4	1	0	5
Inflammation, capsule	1	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0	1
Deposit, hemosiderin, Kupffer cell	0	1	0	0	0	1	2	2	1	0	0	3
(Thymus)	[1]						[5]					
Atrophy/Necrosis, lymphocyte	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	4	5
Hemorrhage	0	0	1	0	0	1	1	0	4	0	0	4
(Spleen)	[1]						[5]					
Atrophy	0	0	0	1	0	1	0	0	2	3	0	5
Hematopoiesis, extramedullary	a)						0	2	2	0	0	4 a)
Deposit, hemosiderin	0	0	1	0	0	1	2	1	2	0	0	3
Inflammation, capsule	1	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
(Kidney)	[1]						[5]					
Necrosis, papilla	0	0	0	1	0	1	0	0	3	2	0	5
Necrosis, tubular epithelium	0	0	1	0	0	1	2	1	2	0	0	3
Basophilic tubule, cortex	0	0	1	0	0	1	0	1	2	2	0	5
Basophilic tubule, medulla	0	0	0	1	0	1	1	0	2	2	0	4
Dilatation, tubule, cortex	0	0	1	0	0	1	4	0	1	0	0	1
Dilatation, tubule, medulla	0	0	1	0	0	1	3	1	1	0	0	2
Cast, granular	0	0	0	1	0	1	5	0	0	0	0	0
Cyst	1	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0	1
(Adrenal gland)	[1]						[5]					
No remarkable change												
(Forestomach)	[1]						[5]					
Ulcer	1	0	0	0	0	0	3	0	1	1	0	2
Hyperplasia, epithelium	1	0	0	0	0	0	2	0	3	0	0	3
Inflammation, serosa	1	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	2
(Glandular stomach)	[1]						[5]					
Erosion	1	0	0	0	0	0	3	0	2	0	0	2
Mineralization, mucosa	0	0	1	0	0	1	4	0	1	0	0	1
Inflammation, serosa	1	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0	1
Necrosis, muscular layer	1	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0	1

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[], Number of animals examined
a), One animal was not examined due to autolysis

Table 12-3 (continued)
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of
4-ethyl-1,1'-biphenyl in rats

Histopathological findings in males and females sacrificed or died during the dosing period

Sex Group Grade	Male						Female					
	500 mg/kg					Pos.	1000 mg/kg					Pos.
	-	±	+	++	+++		-	±	+	++	+++	
(Testis)	[1]						[5]					
Multinucleated giant cell	0	0	1	0	0	1	5	0	0	0	0	0
(Epididymis)	[1]						[5]					
No remarkable change												
(Ovary)											[4]	
No remarkable change												
(Bone marrow of femur)	[0]						[4]					[4]
No remarkable change	a)						a)					
(Lung)	[1]						[2]					[0]
Edema	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2
Cellular infiltration, neutrophil	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
(Prostate)	[1]						[1]					
Atrophy	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1
(Seminal vesicle)	[1]						[1]					
Atrophy	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
(Jejunum)	[0]						[0]					[0]
No remarkable change							b)					
(Ileum)	[0]						[1]					[0]
No remarkable change	a)						b)					
(Colon)	[0]						[0]					[0]
No remarkable change	a)											
(Mesenteric lymph node)	[0]						[0]					[1]
Atrophy											0	0
(Skin)	[0]						[0]					[1]
Degeneration, hair											0	0

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade

[], Number of animals examined

a), One animal was not examined due to autolysis

b), Three animals were not examined due to autolysis