



BOZO RESEARCH
CENTER INC.

最終報告書

アセナフテンのラットを用いた経口投与による
28日間反復投与毒性試験および2週間回復試験

B-3154

目 次

	頁
要 約	1
緒 言	2
試験材料および方法	
1. 被験物質および被験液の調製	3
1) 被験物質	3
2) 対照液および被験液の調製	3
(1) 対照液（溶媒）の調製および保存方法	3
(2) 被験液の調製および保存方法	4
3) 被験液の安定性	4
4) 被験液の濃度および均一性の確認	4
2. 試験動物	4
3. 飼育条件	5
4. 投与量、群構成および動物数	5
5. 個体識別およびケージへの表示	6
6. 投与方法および投与期間	6
7. 検査方法	6
1) 一般状態の観察	6
2) 体重測定	6
3) 摂餌量測定	7
4) 尿検査	7
5) 血液学的検査	8
6) 血液生化学的検査	9
7) 病理学的検査	10
(1) 剖検および器官重量測定	10
(2) 病理組織学的検査	11
8. 統計処理	11

	頁
試驗結果	
1. 一般狀態	1 3
2. 体重	1 3
1) 投与期間	1 3
2) 回復期間	1 3
3. 摂餌量	1 3
1) 投与期間	1 3
2) 回復期間	1 3
4. 尿検査	1 3
1) 投与第 4 週検査	1 3
2) 回復第 2 週検査	1 3
5. 血液学的検査	1 4
1) 投与終了時検査	1 4
2) 回復終了時検査	1 4
6. 血液生化学的検査	1 4
1) 投与終了時検査	1 4
2) 回復終了時検査	1 4
7. 剖検所見	1 4
1) 投与終了時剖検例	1 4
2) 回復終了時剖検例	1 5
8. 器官重量	1 5
1) 投与終了時剖検例	1 5
2) 回復終了時剖検例	1 5
9. 病理組織学的検査	1 5
1) 投与終了時剖検例	1 5
2) 回復終了時剖検例	1 6
考 察	1 7
文 献	1 9

Figures and Tables

Fig. 1

Body weight

Fig. 2

Food consumption

Table 1-1~1-3

Clinical signs

Table 2-1、2-2

Body weight

Table 3-1、3-2

Food consumption

Table 4-1~4-8

Urinalysis

Table 5-1~5-4

Hematological findings

Table 6-1~6-4

Blood chemical findings

Table 7-1、7-2

Gross pathological findings

Table 8-1~8-8

Absolute and relative organ weights

Table 9-1~9-7

Histopathological findings

要 約

Crl:CD(SD)系雌雄ラットを用いて、アセナフテンの反復投与による毒性ならびにその回復性を検討した。投与量は0(0.5%メチルセルロース水溶液:対照群)、12、60、および300mg/kg/dayとし、28日間強制経口投与した。1群の動物数は、対照群、60および300mg/kg投与群で雌雄各12匹、12mg/kg投与群で雌雄各6匹とし、このうち、対照群、60および300mg/kg投与群の雌雄各6匹については、28日間投与後2週間休薬させた。

1. 試験期間を通じて、死亡はみられず、また、一般状態にも被験物質投与に起因する変化はみられなかった。
2. 体重では被験物質投与による変化はみられなかった。摂餌量では、300mg/kg投与群の雄で投与開始初期に一時的な減少がみられたが、その後対照群とほぼ同様に推移した。
3. 尿検査では、雌雄ともに各投与群と対照群の間に明らかな差はみられなかった。
4. 血液学的検査では、雌雄ともに各投与群と対照群の間に明らかな差はみられなかった。
5. 血液生化学的検査では、300mg/kg投与群の雌雄で総コレステロールおよびリン脂質の増加と雄で総ビリルビンの増加が、60mg/kg投与群の雄でリン脂質の増加がみられた。
6. 病理学的検査では、300mg/kg投与群の雌雄において肝臓重量の増加がみられ、組織学的には小葉中心性の肝細胞の肥大がみられた。腎臓の組織学的検査では、尿細管上皮における好酸性小体の出現頻度の増加が60mg/kg以上の投与群の雄にみられた。
7. 2週間の休薬により、上記の変化はいずれも消失した。従って、いずれの変化も可逆性のものと考えられた。

これらの結果から、本試験におけるアセナフテンの無影響量は雌雄ともに12mg/kg/dayと推定された。

緒 言

アセナフテンは、コールタール中に存在する芳香族の縮合環炭化水素で、染料の中間生成物あるいはプラスチック、殺虫剤および防黴剤の製造に広く使用されている。

今回、厚生省生活衛生局の依頼により、アセナフテンをヒトが摂取した場合の影響を推定する目的で、被験物質をラットに28日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、2週間休薬し、障害の回復性を調べたのでその成績を報告する。

なお、本試験は「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設について」（〔昭和59年3月31日；環保業第39号環境庁企画調整局長、薬発第229号厚生省生活衛生局長、59基局第85号通商産業省基礎産業局長連名基準〕、一部改正〔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〕）に定める「新規化学物質に係る試験及び指定化学物質に係る有害性の調査の項目等を定める命令第4条に規定する試験施設に関する基準」および「新規化合物質に係る試験の方法について」の一部改正等について（昭和61年12月5日；環保業第100号環境庁企画調整局長、薬発第1039号厚生省薬務局長、61基局第1014号通商産業省基礎産業局長連名通知）（以下「化審法ガイドライン」という）に準拠し実施した。

試験材料および方法

1. 被験物質および被験液の調製

1) 被験物質

アセナフテンは以下の情報とともに、
より提供された。

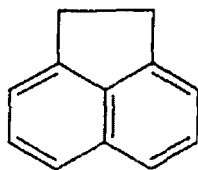
製 造 者 :

名 称 : アセナフテン

(CAS No. : 83-32-9)

構造式または示性式

:



ロット番号 :

純 度 : 99.99%

性 状 : 淡黄色結晶で、水に不溶、クロロホルムおよびトルエンに可溶

分 子 量 : 154.21

融 点 : 95℃

沸 点 : 279℃

安 定 性 : 返却後の被験物質の分析結果から、動物試験期間中の安定であったことが確認された。

保 存 方 法 : 冷蔵

保 存 場 所 : 御殿場研究所 被験物質保管室および中央検体調製室

なお、提供された被験物質のうち、約5gを保管試料として御殿場研究所の被験物質保管室に保管し、その他の残余被験物質は全量を製造者に返却した。

2) 対照液および被験液の調製

(1) 対照液（溶媒）の調製および保存方法

必要量のメチルセルロース4000cps（片山化学工業株式会社、ロット番号：9043）を秤量し、最終調製量の約8割の注射用水（日本薬局方、株式会社大塚製薬工場、ロット番号：5G95、5H90）にスターラーで攪拌しながら徐々に加えて均一に分散さ

せた。これを冷蔵庫で冷やして完全に溶解させたのち注射用水をさらに加えて規定量とし、0.5%メチルセルロース水溶液を調製した。調製は最大1週間分を一括して行い、使用時まで冷蔵庫（約4℃）に保存した。

(2) 被験液の調製および保存方法

投与容量が0.5ml/100g体重となるよう、各濃度毎に必要な被験物質を秤取し、乳鉢を用いて溶媒に懸濁して調製した。被験液の調製は最大1週間分を一括して行い、1日分ずつ褐色ガラス瓶に分注し、冷蔵庫（約4℃）に保存した。

3) 被験液の安定性

0.2~20%（%）懸濁液は、室温、遮光で1日間および冷蔵（約4℃）・遮光（褐色ガラス瓶）で8日間まで安定である（添付資料 1、2）。

4) 被験液の濃度および均一性の確認

投与開始前および投与終了週の2回、投与に使用した各濃度液について、株式会社ボソリサーチセンターで測定した結果、表示値に対する割合は94.0~105.0%、また、変動係数（CV）は0.5~3.1%の範囲内であり、いずれも適正濃度でかつ均一であることが確認された（添付資料 3、4）。

2. 試験動物

Crlj:CD(SD)系SPFラット（日本チャールス・リバー株式会社）の雌雄各60匹^{a1}を5週齢で購入し、当所で約1週間検疫・馴化飼育した後、体重増加が順調で一般状態に異常を認めなかった雌雄各42匹を選び、6週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で180~200g（平均値：190.2g）、雌で138~168g（平均値：153.4g）であり、いずれの動物の体重も平均値±20%以内であった。

動物は、検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、群分け当日（雌雄とも投与開始の3日前）の体重に基づいて層別化し、各群の平均体重がほぼ均等となるよう、コンピュータを用いてブロック配置法および無作為抽出法の組合せ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群および群内の個体番号を無作為に割り当てた）により各群に割り付けた。

群分け後の余剰動物は、投与4日に安楽死させた。

^{a1}：試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各60匹であったが、実際には雌雄各62匹が納入された。

3. 飼育条件

動物は、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $50 \pm 20\%$ 、換気回数1時間当たり10～15回、照明1日12時間（午前7時～午後7時）の飼育室（601号室）で、金属製網ケージ（W 190× D 350× H 170 mm：リードエンジニアリング株式会社）に1匹ずつ収容し、固型飼料（放射線滅菌CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社）および飲料水（御殿場市営水道水：自動給水）を自由に摂取させ飼育した。なお、飼料中の汚染物質等に関しては、使用した全ロットについて財団法人日本食品分析センターで分析したデータを入手し、また、飲料水については、水道法に準拠した水質の検査を財団法人静岡県生活科学検査センターに定期的（年4回）に依頼し、得られたデータを入手してそれぞれ異常のないことを確認して保管した。

4. 投与量、群構成および動物数

投与量は、2週間投与による予備試験¹⁾の成績を参考にして設定した。すなわち、アセナフテンの100、300および1000mg/kgを雌雄のラットに2週間反復経口投与した結果、1000mg/kg投与群では一過性の体重増加抑制および摂餌量の低下、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の低下、総コレステロールおよび総ビリルビンの増加および肝臓ならびに腎臓重量の増加などがみられた。また、300mg/kg投与群では総コレステロールの増加および肝臓重量の増加などが、さらに100mg/kg投与群では雌のみで総コレステロールの増加および肝臓重量の増加がみられた。これらの結果から、本試験では明らかな毒性徴候が予想される300mg/kgを高用量とし、以下公比約5で減じて60および12mg/kgの3用量を設定し、これに对照群を加えた計4群を使用した。28日間投与後に剖検する群（主群）に雌雄各6匹を用い、さらに、对照群、中用量群および高用量群では28日間投与後2週間休薬した後に剖検する群（回復群）に雌雄各6匹を用いた。次に群構成表を示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	投与液 濃度 (%)	性	主 群		回 復 群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
対 照 群	0	0	雄	6	1001～1006	6	1007～1012
			雌	6	1101～1106	6	1107～1112
低 用 量 群	12	0.24	雄	6	2001～2006	-	-
			雌	6	2101～2106	-	-
中 用 量 群	60	1.2	雄	6	3001～3006	6	3007～3012
			雌	6	3101～3106	6	3107～3112
高 用 量 群	300	6	雄	6	4001～4006	6	4007～4012
			雌	6	4101～4106	6	4107～4112

5. 個体識別およびケージへの表示

個体識別は、入荷時に小動物用耳標をつけて行った。また、飼育ケージには、投与量ごとに色分けしたケージラベルに試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号および剖検日を明記し、表示した。

6. 投与方法および投与期間

「化審法ガイドライン」に準じて経口投与を選択した。被験液は、0.5ml/100g体重の投与容量で、1日1回（午前8時～午後3時の間）、週7日、金属製胃ソンドを用いて28日間強制経口投与した。対照群には溶媒（0.5%メチルセルロース水溶液）を同様に投与した。投与液量は最新の体重を基準に算出した。なお、回復期間は2週間とし、この間休薬させた。

7. 検査方法

1) 一般状態の観察

投与期間中は毎日3回、投与前と投与直後および投与2時間後（ただし、土曜、日曜および祭日は投与前と投与直後の2回）、回復期間中は毎日1回（午前中）、症状の有無、行動異常の有無を観察した。

なお、以下、投与開始日を投与1日、投与1～7日を投与第1週と起算した。

2) 体重測定

投与開始日の投与前に1回測定し、その後は3日ないし4日間隔で週2回、当日の

投与前（午前中）に測定した。回復期間中は回復1日（投与期間終了の翌日）および3日に測定し、その後は3日ないし4日間隔で週2回測定した。また、相対器官重量算出のため、投与終了時および回復終了時の剖検日にも絶食後の体重を測定した。

3) 摂餌量測定

投与開始日の投与前に1回、前日からの1日量を測定した。その後の投与期間中は3日あるいは4日間隔で週2回、3日ないし4日間の累積摂取量を当日の投与前に測定し、1匹1日量を算出した。回復期間中は、回復1日から3日までの累積摂取量を測定し、その後は3日あるいは4日間隔で週2回、3日ないし4日間の累積摂取量を測定して、1匹1日量を算出した。なお、測定は午前中に行った。

4) 尿検査

投与第4週および回復第2週に行った。

投与第4週（投与23日～26日の間）は、検査当日の投与後に主群の全動物について、回復第2週（回復8日～9日の間）は回復群の全動物について、個別に代謝ケージに収容し、絶食・自由摂水下で4時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の20時間尿を採取した。検査項目は以下の通りである。なお、採取した最初の4時間尿についてpH以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた20時間尿を用いて尿比重および尿量の測定を行い、尿量は4時間の尿量および20時間の尿量を合計して算出した。摂水量は、代謝ケージに収容した状態で前日からの1日の摂取量を、給水瓶を用いて測定した。

検査項目	測定方法
pH	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] 〃
蛋白質	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] 〃
ケトン体	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] 〃
ブドウ糖	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] 〃
潜血	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] 〃
ビリルビン	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] 〃
ウロビリノーゲン	URIFLET 7A [㈱京都第一科学] 〃
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（24時間量）	容量測定

検査項目	測定方法
比重	屈折法 ^{b)}
摂水量 (24時間量)	重量法

使用測定機器

- a) : mini AUTION ANALYZER
MA-4210 (株式会社京都第一科学)
- b) : アタゴ屈折計 (株式会社アタゴ)

5) 血液学的検査

投与期間および回復期間終了の翌日の剖検時に、前日から一夜 (約16時間) 絶食させた全動物を、エーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈から抗凝固剤 (EDTA-2K) を加えた採血ビン (SB-41: 東亜医用電子株式会社) に血液を採取し、以下の項目について測定した。ただし、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間については、3.8%クエン酸ナトリウムを加えた容器に採取した血液を遠心分離 (3000rpm、10分間) し、得られた血漿を用いて測定した。

測定項目	測定方法	単位
赤血球数 (RBC)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	$10^4 / \text{mm}^3$
ヘモグロビン量 (Hb)	シアンメトヘモグロビン法 ^{c)}	g / dl
ヘマトクリット値 (Ht)	$\frac{\text{平均赤血球容積} (\mu^3) \times \text{赤血球数} (10^4 / \text{mm}^3)}{10^3}$ ^{c)}	%
平均赤血球容積 (MCV)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	μ^3
平均赤血球血色素量 (MCH)	$\frac{\text{ヘモグロビン量} (\text{g} / \text{dl}) \times 10^{c1}}{\text{赤血球数} (10^4 / \text{mm}^3)}$	pg

測定項目	測定方法	単位
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	$\frac{\text{ヘモグロビン量 (g / dl)} \times 10^2}{\text{ヘマトクリット値 (\%)}}$	%
網赤血球率 (Reticulocyte)	Brecher法	%
血小板数 (Platelet)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	$10^4 / \text{mm}^3$
白血球数 (WBC)	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	$10^2 / \text{mm}^3$
白血球百分率	May-Giemsa 鏡検法	%
プロトロンビン時間 (PT)	クロット法 ^{d)}	sec.
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	クロット法 ^{d)}	sec.

使用測定機器

- c) : コールター全自動8項目血球アナライザー T 890
(株式会社 日科機)
- d) : 血液凝固自動測定装置 ACL 100
(Instrumentation Laboratory)

6) 血液生化学的検査

血液学的検査のための採血と同時に、腹大動脈から採取した血液を30分～1時間室温で放置した後、遠心分離 (3000rpm、10分間) し、得られた血清を用いて以下の項目について測定した。ただし、GOT、GPT、LDH、 γ -GTPおよびChEについてはヘパリンを加えた容器に採取後、遠心分離 (3000rpm、10分間) し、得られた血漿を用いて測定した。

測定項目	測定方法	単位
GOT	UV-rate法 ^{c)}	IU/l
GPT	UV-rate法 ^{c)}	IU/l
LDH	UV-rate法 ^{c)}	IU/l

測定項目	測定方法	単位
γ -GTP	γ -Glu-DBMA-rate法 ^{*)}	IU/l
ChE	DTNB法 ^{*)}	IU/l
ALP	Bessey-Lowry法 ^{*)}	IU/l
総コレステロール (T. cho)		
	CEH-COD-POD法 ^{*)}	mg/dl
トリグリセライド (TG)	GK-GPO-POD法 ^{*)}	mg/dl
リン脂質 (PL)	PLD-ChOD-POD法 ^{*)}	mg/dl
総ビリルビン (T. bilirubin)		
	アゾビリルビン法 ^{*)}	mg/dl
血糖 (Glucose)	Hexokinase-G6PD法 ^{*)}	mg/dl
尿素窒素 (BUN)	Urease-GLDH法 ^{*)}	mg/dl
クレアチニン (Creatinine)		
	Jaffe法 ^{*)}	mg/dl
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法 ^{*)}	mEq/l
カリウム (K)	イオン選択電極法 ^{*)}	mEq/l
塩素 (Cl)	イオン選択電極法 ^{*)}	mEq/l
カルシウム (Ca)	OCP法 ^{*)}	mg/dl
無機リン (P)	モリブデン酸法 ^{*)}	mg/dl
総蛋白質 (TP)	Biuret法 ^{*)}	g/dl
アルブミン (Albumin)	BCG法 ^{*)}	g/dl
A/G比 (A/G)	総蛋白質およびアルブミンから算出	

使用測定機器

e) : 自動分析装置 Monarch (Instrumentation Laboratory)

7) 病理学的検査

(1) 剖検および器官重量測定

全動物について、採血後放血致死させ、外表異常の有無を観察した後、頭部、胸部および腹部を含む全身の器官・組織について、肉眼的に異常の有無を観察した。続いて、以下に示す器官について摘出後、器官重量（絶対重量）を測定した。また、

絶食後の体重および絶対重量から体重100g当たりの相対重量を算出した。なお、両側性の器官は左右別々に測定したが、左右合計の重量も算出し、合計の値で評価した。

脳、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、心臓、肺（気管支を含む）、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣

(2) 病理組織学的検査

全動物について以下に示す全器官・組織を採取し、リン酸緩衝液（1/15M、pH 7.1～7.4）で調製した10%ホルマリン液（但し、眼球およびハーダー腺は3%グルタルアルデヒド・2.5%ホルマリン液）で固定後保存した。また、下線を施した器官・組織についてパラフィン包埋し、このうち、主群では対照群と高用量群のこれらの器官・組織について、中および低用量群は被験物質投与によると考えられる変化のみられた肝臓、腎臓および胃について切片とし、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を施して鏡検した。なお、H・E染色上、雄の腎臓で尿細管上皮の好酸性小体の出現がみられたため、これを同定する目的で対照群と高用量群の少数例について、PAS染色を実施した。回復群では、主群の検査で被験物質投与による変化が疑われた肝臓、腎臓および胃について、まず対照群と高用量群の動物を検査した。その結果、被験物質投与による影響が認められなかったため、中用量群については鏡検しなかった。また、肉眼的異常部位については、用量に関係なく鏡検した。さらに、正常および異常所見の代表例について写真を撮影した。

脳、脊髄、坐骨神経、胸大動脈、心臓、気管、肺（気管支を含む）、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺（顎下腺・舌下腺）、肝臓、脾臓、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣、子宮、腔、乳腺、皮膚、眼球、ハーダー腺、骨及び骨髄（胸骨・大腿骨）、大腿筋、肉眼的異常部位

8. 統計処理

各検査項目のうち数値化した成績について、まずBartlett法により各群の分散の均一性の検定を行った。その結果、分散が均一の場合には一元配置法による分散分析を行い、群間に有意差が認められたならば、Dunnell法を用いて対照群と各投与群との平均値の差の検定を行った。分散が均一でない場合には、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、有

意であれば Dunnett 型の方法 (Steel 法) を用いて対照群と各投与群との平均順位の差の検定を行った。検定はいずれも両側で、有意水準は 5 および 1 % とした²⁾。また、病理組織学的検査の成績については、Mann-Whitney の U 検定を行った。検定は片側で、有意水準は 5 および 1 % とした。

試験結果

1. 一般状態

成績をTable 1-1～1-3、Appendix 1～11に示した。

投与期間および回復期間を通じて、いずれの動物にも異常はみられなかった。

2. 体重

成績をFig. 1、Table 2-1、2-2、Appendix 12～18に示した。

1) 投与期間

雌雄ともに、各投与群の体重は対照群と同様に推移した。

2) 回復期間

雌雄ともに、各投与群の体重は対照群と同様に推移した。

3. 摂餌量

成績をFig. 2、Table 3-1、3-2、Appendix 19～25に示した。

1) 投与期間

雄では、300mg/kg投与群で投与4日に対照群を有意に下回った。しかし、その後は対照群と同様に推移した。

雌では、対照群と同様に推移した。

2) 回復期間

雌雄ともに、各投与群の摂餌量は対照群と同様に推移した。

4. 尿検査

成績をTable 4-1～4-8、Appendix 26～46に示した。

1) 投与第4週検査

雌雄ともに、各投与群と対照群の間に明らかな差はみられなかった。

2) 回復第2週検査

雄では、各投与群と対照群の間に明らかな差はみられなかった。

雌では、300mg/kg投与群において摂水量の有意な増加、尿比重の有意な低下および尿量の増加傾向がみられた。

5. 血液学的検査

成績をTable 5-1~5-4、Appendix 47~60に示した。

1) 投与終了時検査

雄では、プロトロンビン時間の有意な延長が60mg/kg投与群にみられたが、用量に応じた変化ではなかった。その他には、各投与群と対照群との間に明らかな差はみられなかった。

雌では、各投与群と対照群との間に明らかな差はみられなかった。

2) 回復終了時検査

雄では、300mg/kg投与群で白血球数の有意な増加がみられた。

雌では、各投与群と対照群との間に明らかな差はみられなかった。

6. 血液生化学的検査

成績をTable 6-1~6-4、Appendix 61~74に示した。

1) 投与終了時検査

雄では、300mg/kg投与群で総コレステロール、リン脂質および総ビリルビンの有意な増加がみられた。なお、12mg/kg投与群でクレアチニンの有意な減少がみられたが、用量に応じた変化ではなかった。

雌では、300mg/kg投与群で総コレステロールおよびリン脂質の有意な増加がみられた。リン脂質の増加は60mg/kg投与群でもみられた。なお、12mg/kg投与群で総ビリルビンの有意な増加がみられたが、用量に応じた変化ではなかった。

2) 回復終了時検査

雄では、各投与群と対照群の間に明らかな差はみられなかった。

雌では、300mg/kg投与群で総ビリルビンの有意な減少がみられた。

7. 剖検所見

成績をTable 7-1、7-2、Appendix 75~88に示した。

1) 投与終了時剖検例

肝臓の白色点が300mg/kg投与群の雄1例に、腺胃の暗赤色点が60mg/kg投与群の雌1例と300mg/kg投与群の雌3例にみられた。

その他に、肺の暗赤色点が12および60mg/kg投与群の雌各1例、肝臓のヘルニア結節が12mg/kg投与群の雌1例にみられたが、いずれも偶発所見と考えられた。

2) 回復終了時剖検例

被験物質投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

なお、唾液腺（舌下腺）の白色点（片側性）が60mg/kg投与群の雌1例に、卵巣の小型化（両側性）が対照群の雌1例にみられたが、いずれも偶発所見と判断された。

8. 器官重量

成績をTable 8-1～8-8、Appendix 89～116に示した。

なお、両側性の器官は左右別々に測定したが、左右合計の重量も算出し、合計の値で評価した。

1) 投与終了時剖検例

肝臓で、絶対および相対重量の有意な増加が300mg/kg投与群の雌雄にみられた。

なお、心臓の相対重量の有意な減少が12mg/kg投与群の雌にみられたが、用量に応じた変化ではなかった。

2) 回復終了時剖検例

各投与群と対照群の間に明らかな差はみられなかった。

9. 病理組織学的検査

成績をTable 9-1～9-7、Appendix 117～120に、また代表例の写真をPhoto. 1～4に示した。

1) 投与終了時剖検例

被験物質投与によると考えられる変化が肝臓および腎臓にみられた。

肝臓：軽微または軽度な小葉中心性の肝細胞の肥大（Photo. 2）が300mg/kg投与群の雌雄全例にみられた。他に、軽微な小葉周辺部の肝細胞の脂肪化が300mg/kg投与群の雌の1例を除く雌雄全例にみられたが生理的变化であった。また、軽微な微小肉芽腫が雄の対照群および300mg/kg投与群の各1例と雌の12および60mg/kg投与群の各1例に、軽度な限局性の肝細胞壊死（肉眼的に白色点がみられた個体）が300mg/kg投与群の雄1例に、軽微なヘルニア結節が12mg/kg投与群の雌1例にみられたが、その出現状況および病理学的性状からいずれも偶発所見と考えられた。

腎臓：軽微または軽度な尿細管上皮の好酸性小体（Photo. 4）が、対照群の雄2例、12mg/kg投与群の雄3例、60mg/kg投与群の雄5例および300mg/kg投与

群の雄6例全例にみられ、60mg/kg以上の投与群の雄において好酸性小体の出現頻度の有意な増加が認められた。

なお、軽微または軽度な腺胃の糜爛が60mg/kg投与群の雌1例と300mg/kg投与群の雌3例（いずれも肉眼的に腺胃の暗赤色点がみられた個体）にみられたが、統計学的差はなく偶発所見と考えられた。また、上記以外の器官・組織では、以下の変化がみられたが、出現状況とその病理学的性状からいずれも偶発所見と判断した。

下垂体：軽度な嚢胞（300mg/kg投与群の雄1例）

前立腺：軽度な間質の細胞浸潤（対照群の雄1例）

気管：軽度な粘膜下の細胞浸潤（対照群の雌1例）

肺（気管支を含む）：軽度な限局性の炎症細胞浸潤（肉眼的に暗赤色点がみられた12および60mg/kg投与群の雌各1例）

投与終了時剖検例で検索したその他の器官・組織、すなわち脳、脊髄、坐骨神経、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、陰、眼球、骨および骨髄（大腿骨・胸骨）には異常所見は認められなかった。

2) 回復終了時剖検例

被験物質投与によると考えられる変化は、いずれの組織・器官にも認められなかった。なお、以下の変化がみられたが、出現状況とその病理学的性状からいずれも偶発所見と判断した。

肝臓：軽微または軽度な小葉周辺部の肝細胞の脂肪化（対照群および300mg/kg投与群の雄各6例全例と雌各5例）、軽微な限局性の肝細胞壊死（300mg/kg投与群の雌1例）ならびに軽微な微小肉芽腫（300mg/kg投与群の雌1例）

腎臓：軽微または軽度な尿細管上皮の好酸性小体（対照群の雄5例と300mg/kg投与群の雄6例全例）

卵巣：軽度な萎縮（両側性、肉眼的に小型化のみられた対照群の雌1例）

唾液腺（舌下腺）：軽度な異所性耳下腺（片側性、肉眼的に白色点のみられた60mg/kg投与群の雌1例）

考 察

C1j: CD (SD) 系雌雄ラットに、アセナフテンを 0 (0.5%メチルセルローズ水溶液: 対照群)、12、60 および 300mg/kg/day の用量で 28 日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、60 および 300mg/kg 投与群についてはその後 2 週間休薬させ、変化の回復性について検討した。

試験期間を通じて死亡はみられず、また、一般状態および体重推移にも被験物質投与による変化は認められなかった。

摂餌量では、300mg/kg 投与群の雄で投与開始 4 日に減少を示したが、その後は対照群と同様に推移した。

尿および血液学的検査では、投与期間中の検査において被験物質投与によると考えられる変化はみられなかった。

血液生化学的検査では、300mg/kg 投与群の雌雄で総コレステロールとリン脂質の増加、60mg/kg 投与群の雌でリン脂質の増加がみられ、被験物質の脂質代謝に対する影響が示唆された。また 300mg/kg 投与群の雄で総ビリルビンの増加がみられ、後述の病理学的検査とともに被験物質の肝臓に対する影響が示唆された。

病理学的検査では、肝臓および腎臓に変化がみられた。肝臓では、300mg/kg 投与群の雌雄で重量が増加、組織学的には小葉中心性の肝細胞の肥大が認められ、血液生化学的検査における総コレステロールおよびリン脂質の増加との関連性は明らかでないものの被験物質の肝臓に対する影響が示唆された。

腎臓では、尿細管上皮における好酸性小体の出現頻度の増加が 60 および 300mg/kg 投与群の雄にみられた。しかし、この変化は雄ラットにしばしば生理的変化としてみられるものであり、本試験でみられた変化が尿細管への障害を伴わないごく軽度なものであることから毒性学的意義は乏しいと推察される。

休薬期間終了後には、被験物質投与に関連すると考えられる変化はいずれも消失し、全て可逆性の変化と考えられた。なお、尿検査において、300mg/kg 投与群の雌に摂水量および尿量の増加と尿比重の低下がみられたが、投与第 4 週の検査において被験物質投与の影響が認められず、背景資料と比較しても生理的変動の範囲内と考えられることから毒性学的意義はないと判断した。また、血液学的検査では、300mg/kg 投与群の雄に白血球数の増加がみられたが、投与終了時の検査において変化がみられず、剖検および病理組織学

的検査においても白血球数の増加を示唆するような変化が認められないこと、さらに、背景資料と比較すると正常な生理的変動の範囲内と考えられることから、毒性学的意義はないと判断した。

以上の如く、アセナフテンをラットに28日間反復投与した結果、主な変化が300mg/kg投与群の雌雄の肝臓にみられ、本被験物質の主な標的器官は肝臓と考えられた。さらに、血液生化学的検査において肝臓の脂質代謝への影響を示唆する変化が60mg/kg以上の投与群の雌および300mg/kg投与群の雄にみられ、また、60mg/kg以上の投与群の雄では腎臓に被験物質投与による影響を示唆する変化が認められた。一方、12mg/kg投与群では変化は認められなかった。これらの結果から、本試験におけるアセナフテンの無影響量は雌雄ともに12mg/kg/dayと推定された。

文 献

1)

アセナフテンのラットを用いた経口投与による14日間反復投与毒性試験（予備試験）（株式会社ボゾリサーチセンター 試験番号：0-472, 1996年1月）

2) S. C. Gad and C. S. Weil (1989).

Chapter 15. Statistics for toxicologists. In "Principles and Methods of Toxicology" 2nd Edition, edited by A. Wallace Hayes, Raven Press, Ltd., New York, pp. 435-483.

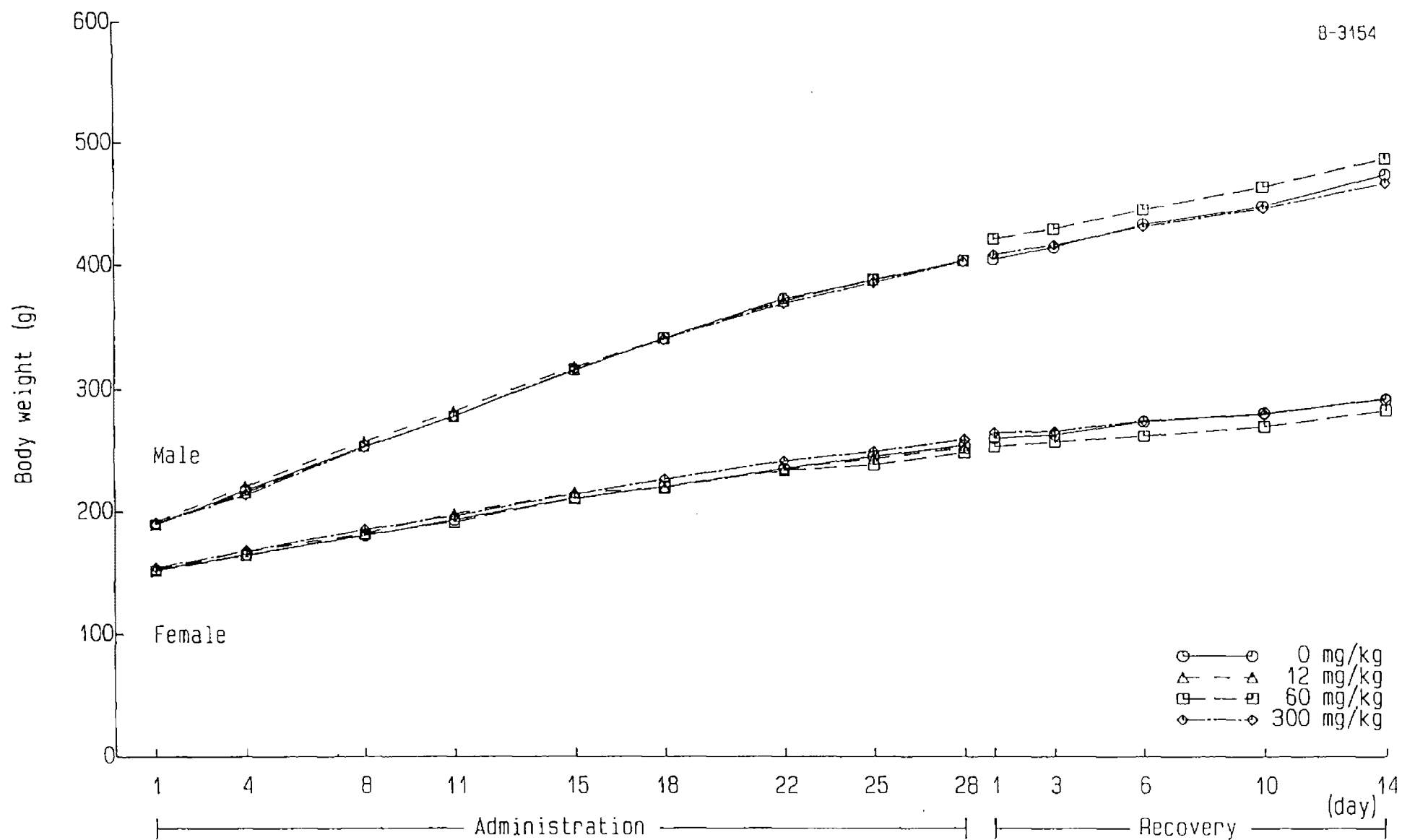


Fig.1 Body weight of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

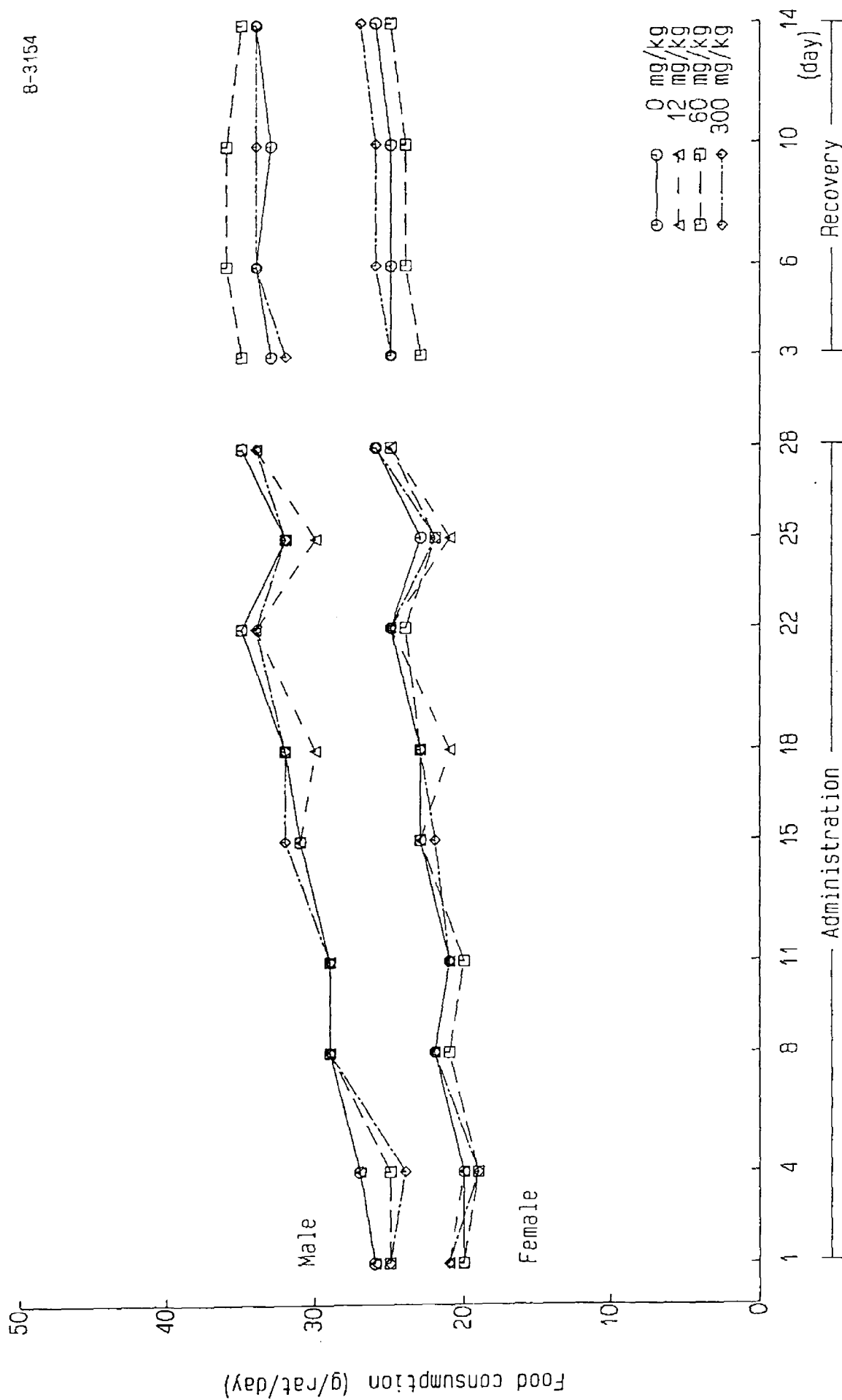


Fig.2 Food consumption of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Table 1-1 Clinical signs of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

[illegible]

Table 1-2

Clinical signs of rats administered orally with Accenaphthene for 28 days

[illegible]

Table 1-3

Clinical signs of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

[illegible]

Table 2-1 Body weight of rats administered orally with Accnaphthene for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								Gain 1-28	
			1	4	8	11	15	18	22	25		28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	190	218	254	279	316	342	374	389	405	216
		S.D.	4	5	6	8	13	15	20	21	26	24
	12	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	192	221	258	283	319	342	372	389	405	213
		S.D.	6	7	11	9	13	14	15	18	15	10
	60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	190	216	254	279	317	342	372	390	405	215
		S.D.	3	5	9	11	14	17	23	24	30	28
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	190	214	253	279	317	341	370	387	404	214
		S.D.	5	6	8	9	10	12	13	15	16	15
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	153	166	181	194	212	221	236	246	255	102
		S.D.	4	6	6	7	10	11	15	15	14	12
	12	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	154	168	183	199	216	220	235	244	253	99
		S.D.	5	7	9	12	13	15	19	17	13	13
	60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	152	165	182	192	211	221	234	239	249	97
		S.D.	6	9	10	12	16	17	19	17	19	14
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	155	169	186	197	215	227	242	250	260	105
		S.D.	6	8	8	11	13	11	11	13	11	8

Unit : g

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-2

Body weight of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery					Gain 1-14
			1	3	6	10	14	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	406	416	435	450	476	69
		S.D.	36	37	38	39	40	7
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	423	431	447	466	489	66
		S.D.	21	19	21	22	24	5
	300	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	410	418	433	448	469	59
		S.D.	15	16	18	22	23	10
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	261	264	275	282	293	32
		S.D.	17	17	19	19	20	9
	60	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	254	258	263	271	284	30
		S.D.	23	24	29	30	26	9
	300	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	266	267	276	281	294	28
		S.D.	7	12	10	8	7	4

Unit : g

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-1 Food consumption of rats administered orally with Accenaphthene for 28 days

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								
			1	4	8	11	15	18	22	25	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	26	27	29	29	31	32	35	32	35
		S.D.	1	1	2	2	3	3	3	3	4
	12	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	26	27	29	29	31	30	34	30	34
		S.D.	1	2	2	1	2	2	2	2	2
	60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	25	25	29	29	31	32	35	32	35
		S.D.	2	2	2	2	3	3	3	4	4
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	25	24**	29	29	32	32	34	32	34
		S.D.	3	2	2	2	2	2	2	2	3
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	20	20	22	21	23	23	25	23	26
		S.D.	1	1	2	2	2	2	2	2	2
	12	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	21	20	22	21	23	21	25	21	25
		S.D.	1	1	2	2	2	1	1	1	1
	60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	20	19	21	20	23	23	24	22	25
		S.D.	2	2	2	2	3	2	3	3	3
	300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	21	19	22	21	22	23	25	22	26
		S.D.	2	1	2	2	2	2	2	3	2

Unit : g/rat/day

Significantly different from control (**:p<0.01)

Table 3-2

Food consumption of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery			
			3	6	10	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	33	34	33	34
		S.D.	4	4	3	3
	60	No.	6	6	6	6
		Mean	35	36	36	35
		S.D.	2	3	3	3
	300	No.	6	6	6	6
		Mean	32	34	34	34
		S.D.	2	3	3	4
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	25	25	25	26
		S.D.	3	3	3	3
	60	No.	6	6	6	6
		Mean	23	24	24	25
		S.D.	2	3	2	2
	300	No.	6	6	6	6
		Mean	25	26	26	27
		S.D.	1	2	2	2

Unit : g/rat/day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-1

Urinalysis of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	1	3	2	0	2	3	1	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	12	6	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	2	4	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	0	0	0	2	3	1	0	2	4	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	2	2	2	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	1	0	0	4	1	0	1	4	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	12	6	0	0	0	0	2	1	1	2	0	3	1	2	0	0	0	4	0	2	0	0	0	5	1	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	1	2	1	2	0	0	1	3	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	0	0	4	2	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
1)	- : 0 - 5 mg/dl		+- : 10 - 20 mg/dl			+ : 30 - 70 mg/dl			++ : 100 - 200 mg/dl			+++ : 250 - 400 mg/dl			++++ : >400 mg/dl														
2)	- : 0 mg/dl		+- : 5 mg/dl			+ : 10 - 20 mg/dl			++ : 30 - 45 mg/dl			+++ : 60 - 80 mg/dl			++++ : >80 mg/dl														
3)	- : 0 - 10 mg/dl		+- : 30 - 50 mg/dl			+ : 70 - 100 mg/dl			++ : 150 - 200 mg/dl			+++ : 300 - 500 mg/dl			++++ : ≥1000 mg/dl														

Table 4-2 Urinalysis of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	12	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	60	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	12	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
4) - : 0 mg/dl			+- : 0.03 mg/dl					+ : 0.06 - 0.1 mg/dl					++ : 0.2 - 0.5 mg/dl					+++ : ≥1.0 mg/dl		
5) - : 0 mg/dl			+- : 0.2 mg/dl					+ : 0.5 - 1.0 mg/dl					++ : 2.0 - 4.0 mg/dl					+++ : 6.0 - 10.0 mg/dl		
6) +- : 0.2 - 1.0 mg/dl			+ : 2.0 - 3.0 mg/dl					++ : 4.0 - 6.0 mg/dl					+++ : 8.0 - 12.0 mg/dl					++++ : >10.0 mg/dl		
7) LY : Light yellow			Y : Yellow					DY : Dark yellow												

Table 4-3

Urinalysis of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																					CRYSTALLIZATION											
			RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO				
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	-	+-	+	-	+-	+	-	+-	+			
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	3	2	1	0	0	6	0	0	0	0				
	12	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0				
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0				
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	4	1	1	0	0	6	0	0	0	0				
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0				
	12	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0				
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0				
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0				
SEC : Squamous Epithelial Cell			- : Negative					+- : Slight					+ : Mild					++ : Moderate					+++ : Severe												
SREC : Small Round Epithelial Cell																																			
PS : Phosphate Salts																																			
CO : Calcium Oxalate																																			

Table 4-4 Urinalysis of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake ml/rat/24hrs	Urine volume ml/24hrs	S.G.
Male	0	6	Mean	48	16.4	1.061
			S.D.	19	12.7	0.018
	12	6	Mean	42	12.3	1.067
			S.D.	6	4.6	0.017
	60	6	Mean	43	11.0	1.078
			S.D.	7	6.5	0.024
	300	6	Mean	47	9.3	1.066
			S.D.	4	2.9	0.020
Female	0	6	Mean	32	9.7	1.065
			S.D.	5	3.7	0.009
	12	6	Mean	37	11.1	1.062
			S.D.	9	7.9	0.025
	60	6	Mean	34	9.0	1.068
			S.D.	8	5.1	0.025
	300	6	Mean	37	14.0	1.051
			S.D.	11	5.8	0.023

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-5

Urinalysis of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	3	2	1	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	0	0	0	1	4	1	0	2	4	0	0	0	4	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	0	0	0	0	5	1	0	4	2	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	1	0	1	0	2	2	1	1	3	1	0	0	3	1	2	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	60	6	0	0	0	0	0	0	2	3	1	1	3	2	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	300	6	0	0	0	0	1	0	0	1	4	1	2	2	0	1	0	5	0	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
1)	- : 0 - 5 mg/dl		+- : 10 - 20 mg/dl			+ : 30 - 70 mg/dl			++ : 100 - 200 mg/dl			+++ : 250 - 400 mg/dl			++++ : >400 mg/dl														
2)	- : 0 mg/dl		+- : 5 mg/dl			+ : 10 - 20 mg/dl			++ : 30 - 45 mg/dl			+++ : 60 - 80 mg/dl			++++ : >80 mg/dl														
3)	- : 0 - 10 mg/dl		+- : 30 - 50 mg/dl			+ : 70 - 100 mg/dl			++ : 150 - 200 mg/dl			+++ : 300 - 500 mg/dl			++++ : ≥1000 mg/dl														

Table 4-7

Urinalysis of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																																
																		CRYSTALLIZATION																	
			RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO				
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++					
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	3	3	0	0	0	6	0	0	0	0
	60	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	300	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+ -	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 4-8

Urinalysis of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake ml/rat/24hrs	Urine volume ml/24hrs	S.G.
Male	0	6	Mean	41	12.9	1.070
			S.D.	8	3.4	0.005
	60	6	Mean	44	18.1	1.059
			S.D.	10	9.2	0.013
	300	6	Mean	41	17.8	1.058
			S.D.	7	7.1	0.021
Female	0	6	Mean	27	7.8	1.073
			S.D.	5	2.7	0.013
	60	6	Mean	31	7.4	1.078
			S.D.	4	2.4	0.006
	300	6	Mean	34*	11.0	1.053**
			S.D.	5	3.1	0.011

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

Table 5-1 Hematological findings of rats administered orally with Accenaphthene for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^4/\text{mm}^3$	Hb g/dl	Ht %	MCV μ^3	MCH pg	MCHC %	Relicu- locyte %	Plate- let $\times 10^4/\text{mm}^3$	PT sec.	APTT sec.
Male	0	6	Mean	780	16.3	48	61.6	20.9	33.9	19	112.4	12.8	16.2
			S.D.	15	0.6	1	1.2	0.7	0.7	2	8.0	0.4	1.1
	12	6	Mean	782	16.0	46	69.7	20.5	34.3	20	119.4	13.4	16.0
			S.D.	33	0.3	1	1.3	0.6	0.5	1	6.1	0.7	0.4
	60	6	Mean	774	16.0	47	60.3	20.7	34.3	18	111.1	14.4*	17.5
			S.D.	43	0.4	2	2.2	0.9	0.5	2	9.4	0.9	1.1
	300	6	Mean	756	15.8	46	60.8	20.8	34.3	18	121.9	13.3	16.4
			S.D.	16	0.5	1	1.6	0.7	0.6	2	12.0	1.1	1.1
Female	0	6	Mean	778	16.3	47	60.8	20.9	34.4	17	117.4	11.7	12.9
			S.D.	48	0.9	3	1.1	0.2	0.5	3	4.6	0.6	0.9
	12	6	Mean	792	16.2	47	60.0	20.5	34.2	18	120.9	12.0	13.1
			S.D.	35	0.6	2	1.6	0.7	0.4	2	7.8	0.6	0.9
	60	6	Mean	792	16.1	48	60.0	20.3	34.0	18	116.1	11.9	12.6
			S.D.	24	0.3	1	1.2	0.4	0.4	2	13.6	0.3	0.6
	300	6	Mean	750	15.7	46	60.6	20.8	34.4	18	114.1	11.7	12.9
			S.D.	31	0.6	1	1.2	0.3	0.2	3	4.7	0.4	0.6

Significantly different from control (*:p<0.05)

Table 5-2 Hematological findings of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						
				X10 ² /mm ³	Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others
Male	0	6	Mean	100	87.3	0.0	12.3	0.3	0.0	0.1	0.0
			S.D.	41	7.9	0.0	7.5	0.5	0.0	0.2	0.0
	12	6	Mean	86	91.5	0.0	7.8	0.5	0.1	0.1	0.0
			S.D.	25	4.2	0.0	4.3	0.6	0.2	0.2	0.0
	60	6	Mean	77	90.1	0.0	9.8	0.2	0.0	0.0	0.0
			S.D.	13	2.0	0.0	1.9	0.3	0.0	0.0	0.0
	300	6	Mean	127	91.6	0.0	7.8	0.5	0.0	0.2	0.0
			S.D.	27	2.5	0.0	2.9	0.3	0.0	0.3	0.0
	0	6	Mean	65	88.3	0.0	10.8	0.8	0.0	0.1	0.0
			S.D.	20	5.6	0.0	5.5	0.3	0.0	0.2	0.0
	12	6	Mean	81	92.1	0.1	6.5	1.3	0.0	0.0	0.0
			S.D.	18	2.1	0.2	1.5	0.9	0.0	0.0	0.0
Female	60	6	Mean	72	83.9	0.0	14.9	1.2	0.0	0.0	0.0
			S.D.	13	6.6	0.0	6.3	0.6	0.0	0.0	0.0
	300	6	Mean	86	88.4	0.0	10.8	0.6	0.0	0.2	0.0
			S.D.	29	2.8	0.0	2.3	1.0	0.0	0.3	0.0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-3 Hematological findings of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC $\times 10^6/\text{mm}^3$	Hb g/dl	Ht %	MCV μ^3	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let $\times 10^4/\text{mm}^3$	PT sec.	APTT sec.
Male	0	6	Mean	813	16.0	47	57.3	19.7	34.5	19	113.0	12.8	15.7
			S.D.	36	0.5	1	1.8	0.7	0.6	2	6.2	0.7	1.5
	60	6	Mean	806	15.8	46	57.4	19.6	34.1	19	109.7	13.2	16.1
			S.D.	24	0.3	1	1.6	0.8	0.8	2	5.0	0.9	1.3
	300	6	Mean	833	16.2	48	56.7	19.4	34.2	18	117.1	13.1	15.3
			S.D.	36	0.7	2	1.1	0.5	0.5	2	13.0	0.6	0.8
Female	0	6	Mean	743	15.6	44	59.4	21.0	35.4	20	112.5	11.3	13.0
			S.D.	36	0.6	2	1.1	0.4	0.4	2	9.4	0.4	1.3
	60	6	Mean	761	15.9	45	58.8	20.9	35.5	19	108.0	11.2	12.0
			S.D.	35	0.5	1	2.1	0.6	0.3	1	9.3	0.8	1.6
	300	6	Mean	756	15.6	44	58.7	20.6	35.2	19	113.7	11.1	13.0
			S.D.	38	0.5	2	2.5	0.9	0.2	2	8.9	0.6	1.6

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-4

Hematological findings of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)						
				$\times 10^2/\text{mm}^3$	Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others
Male	0	6	Mean	88	84.8	0.0	14.6	0.7	0.0	0.0	0.0
			S.D.	10	5.6	0.0	5.2	0.9	0.0	0.0	0.0
	60	6	Mean	106	88.6	0.0	10.8	0.6	0.0	0.1	0.0
			S.D.	16	1.5	0.0	1.8	0.6	0.0	0.2	0.0
	300	6	Mean	117*	89.6	0.0	9.8	0.6	0.0	0.1	0.0
			S.D.	22	3.9	0.0	3.5	0.6	0.0	0.2	0.0
Female	0	6	Mean	59	87.4	0.0	11.4	1.0	0.0	0.2	0.0
			S.D.	19	6.5	0.0	6.0	0.6	0.0	0.3	0.0
	60	6	Mean	59	85.9	0.0	12.8	1.2	0.0	0.1	0.0
			S.D.	10	7.4	0.0	7.5	0.8	0.0	0.2	0.0
	300	6	Mean	56	87.0	0.0	12.3	0.7	0.0	0.1	0.0
			S.D.	22	5.1	0.0	5.2	0.8	0.0	0.2	0.0

Significantly different from control (*: $p < 0.05$)

Table G-1 Blood chemical findings of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		GOT IU/l	GPT IU/l	LDH IU/l	ALT IU/l	γ -GTP IU/l	ChE IU/l	TP g/dl	Albumin g/dl	A/G	T.cho mg/dl	TG mg/dl	PL mg/dl
Male	0	6	Mean	58	38	35	399	2.9	682	6.1	3.7	1.59	56	58	107
			S.D.	6	3	8	49	0.6	82	0.3	0.2	0.17	12	27	18
	12	6	Mean	55	37	27	372	2.8	702	5.8	3.6	1.59	51	57	98
			S.D.	8	2	3	42	0.9	141	0.2	0.1	0.19	10	12	9
	60	6	Mean	56	37	32	398	2.8	682	6.0	3.7	1.61	47	69	100
			S.D.	5	4	7	62	0.6	70	0.4	0.1	0.19	10	29	12
	300	6	Mean	50	37	30	314	3.1	700	6.4	3.8	1.51	77*	72	143**
			S.D.	14	6	5	87	0.9	160	0.2	0.1	0.18	14	14	13
Female	0	6	Mean	59	38	29	183	2.6	1907	6.2	3.7	1.55	58	36	120
			S.D.	12	10	6	23	0.4	189	0.3	0.1	0.14	8	10	11
	12	6	Mean	62	45	25	232	2.5	2067	6.2	3.8	1.59	66	39	137
			S.D.	9	12	5	64	0.3	339	0.4	0.3	0.10	13	6	18
	60	6	Mean	55	34	23	193	2.3	1890	6.1	3.7	1.56	75	36	148*
			S.D.	12	4	4	53	0.3	539	0.4	0.2	0.10	7	7	21
	300	6	Mean	45	33	29	167	2.5	1928	6.5	4.0	1.54	104**	41	182**
			S.D.	16	6	8	27	0.4	466	0.3	0.2	0.09	18	12	23

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

Table G-2 Blood chemical findings of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Sex	Dose mg/kg	No.		T. billi- rubin mg/dl	Glucose mg/dl	BUN mg/dl	Crea- tinine mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Male	0	6	Mean	0.13	134	13	0.66	144	4.5	112	9.5	8.9
			S.D.	0.01	22	2	0.06	1	0.2	2	0.3	0.6
	12	6	Mean	0.12	122	12	0.57*	144	4.4	112	9.2	8.3
			S.D.	0.01	5	2	0.03	1	0.1	1	0.2	0.6
	60	6	Mean	0.12	125	12	0.59	144	4.5	112	9.4	8.5
			S.D.	0.01	4	2	0.04	2	0.4	3	0.3	0.8
	300	6	Mean	0.15*	140	13	0.62	143	4.3	110	9.7	8.7
			S.D.	0.01	22	1	0.05	1	0.2	2	0.2	0.7
	0	6	Mean	0.12	115	15	0.60	142	4.9	114	9.3	8.6
			S.D.	0.01	11	3	0.04	1	0.5	2	0.3	0.5
	12	6	Mean	0.13*	114	16	0.65	142	4.6	115	9.5	8.3
			S.D.	0.01	9	1	0.06	1	0.4	2	0.3	0.6
Female	60	6	Mean	0.12	113	15	0.60	142	4.7	116	9.2	8.3
			S.D.	0.01	17	2	0.06	1	0.4	1	0.3	0.9
	300	6	Mean	0.13	120	15	0.61	142	4.6	114	9.5	8.6
			S.D.	0.01	9	2	0.09	1	0.2	1	0.2	0.8

Significantly different from control (*:p<0.05)

Table 6-3

Blood chemical findings of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		GOT IU/l	GPT IU/l	LDH IU/l	ALP IU/l	γ -GTP IU/l	ChE IU/l	TP g/dl	Albumin g/dl	A/G	T.cho mg/dl	TG mg/dl	PL mg/dl
Male	0	6	Mean	57	39	26	330	2.1	557	6.2	3.8	1.57	57	121	109
			S.D.	14	1	6	84	0.4	66	0.2	0.1	0.06	13	42	16
	60	6	Mean	52	38	30	301	2.2	620	6.3	3.8	1.51	65	101	116
			S.D.	13	5	7	62	0.3	73	0.2	0.0	0.09	15	26	20
	300	6	Mean	59	41	42	309	2.2	650	6.4	3.9	1.58	63	102	115
			S.D.	9	6	27	32	0.4	101	0.3	0.1	0.15	6	33	15
Female	0	6	Mean	56	33	25	176	2.0	2288	6.7	4.1	1.65	76	43	165
			S.D.	9	4	5	46	0.5	520	0.5	0.5	0.30	13	15	35
	60	6	Mean	53	35	26	140	2.0	2725	6.9	4.1	1.51	73	42	154
			S.D.	5	4	11	33	0.5	834	0.5	0.2	0.09	15	5	33
	300	6	Mean	56	37	27	177	1.9	2245	6.9	4.2	1.52	88	37	171
			S.D.	11	8	8	66	0.3	1057	0.6	0.4	0.08	19	5	31

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-4

Blood chemical findings of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Dose mg/kg	No.		T. bili- rubin mg/dl	Glucose mg/dl	BUN mg/dl	Crea- tinine mg/dl	Na mEq/l	K mEq/l	Cl mEq/l	Ca mg/dl	P mg/dl
Male	0	6	Mean	0.15	138	14	0.60	142	4.1	109	9.4	7.8
			S.D.	0.01	9	2	0.02	1	0.3	1	0.1	0.6
	60	6	Mean	0.16	146	15	0.63	142	4.2	108	9.4	8.1
			S.D.	0.02	11	2	0.03	1	0.2	1	0.2	0.7
	300	6	Mean	0.15	148	16	0.65	142	4.2	109	9.6	8.2
			S.D.	0.03	15	2	0.07	1	0.2	2	0.4	0.6
Female	0	6	Mean	0.16	135	15	0.66	140	4.5	111	9.4	7.1
			S.D.	0.02	19	3	0.06	1	0.1	1	0.4	0.4
	60	6	Mean	0.15	126	14	0.68	142	4.6	112	9.5	7.2
			S.D.	0.01	16	2	0.07	1	0.3	2	0.2	0.8
	300	6	Mean	0.14*	131	15	0.64	141	4.6	112	9.5	7.3
			S.D.	0.01	9	1	0.05	1	0.4	1	0.5	0.4

Significantly different from control (*:p<0.05)

Table 7-1 Gross pathological findings of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Sex	Organs Findings	Dose (mg/kg) No. of animals	0	12	50	300
			6	5	6	6
Male	Liver					
	White spots		0	0	0	1
Female	Lung					
	Dark red spot		0	1	1	0
	Liver					
	Hemial nodule with dark reddening		0	1	0	0
	Stomach					
	Dark red spot(s) in glandular stomach		0	0	1	3

Table 7-2

Gross pathological findings of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Sex	Organs Findings	Dose (mg/kg)	0	50	300
Male	No. of animals		6	6	6
Female	No. of animals		6	6	6
	Salivary gland				
	White spot in sublingual gland (unilateral)		0	1	0
	Ovary				
	Small in size (bilateral)		1	0	0

Table 8-1

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g/g%	Thyroid (R) mg/mg%	Thyroid (L) mg/mg%	Thyroid (R+L) mg/mg%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	374	2.01	8.5	8.3	16.9	543	1.28	1.42	12.48	0.75
		S.D.	14	0.06	1.9	0.8	2.3	67	0.17	0.11	1.57	0.17
	12	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	374	2.01	10.4	9.7	20.2	603	1.35	1.38	12.19	0.63
		S.D.	13	0.03	1.0	1.7	2.7	67	0.06	0.11	0.78	0.06
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	361	2.01	11.0	10.3	21.3	582	1.30	1.37	12.61	0.65
		S.D.	28	0.02	2.4	2.9	5.1	156	0.10	0.10	1.47	0.08
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	367	2.00	11.3	10.2	21.5	641	1.29	1.27	15.81**	0.71
		S.D.	16	0.05	3.4	2.4	5.6	135	0.09	0.11	1.41	0.06
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.54	2.3	2.3	4.5	145	0.34	0.38	3.33	0.20
		S.D.		0.01	0.6	0.2	0.7	18	0.04	0.02	0.32	0.05
	12	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.54	2.8	2.6	5.4	162	0.36	0.37	3.26	0.17
		S.D.		0.02	0.3	0.5	0.8	24	0.02	0.03	0.14	0.02
	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.56	3.0	2.8	5.9	160	0.36	0.38	3.49	0.18
		S.D.		0.05	0.5	0.7	1.2	34	0.03	0.02	0.17	0.01
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.55	3.0	2.8	5.8	176	0.35	0.35	4.30**	0.19
		S.D.		0.02	0.8	0.6	1.3	41	0.02	0.03	0.25	0.02

Significantly different from control (**:p<0.01)

Table 8-2

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

			Kidney (R) g/g%	Kidney (L) g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Testis (R) g/g%	Testis (L) g/g%	Testis (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.44	1.48	2.91	32	35	67	1.62	1.59	3.21
		S.D.	0.08	0.09	0.17	1	2	3	0.09	0.08	0.16
	12	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.51	1.54	3.05	29	32	61	1.55	1.54	3.08
		S.D.	0.11	0.13	0.24	4	4	8	0.04	0.07	0.11
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.45	1.51	2.96	30	32	63	1.53	1.53	3.06
		S.D.	0.21	0.19	0.39	4	4	8	0.10	0.09	0.19
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.49	1.58	3.07	31	34	65	1.54	1.53	3.07
		S.D.	0.10	0.11	0.21	5	3	8	0.05	0.06	0.11
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.38	0.40	0.78	9	9	18	0.44	0.42	0.86
		S.D.	0.03	0.04	0.07	1	1	1	0.02	0.02	0.05
	12	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.40	0.41	0.81	8	9	16	0.41	0.41	0.83
		S.D.	0.01	0.02	0.04	1	1	2	0.01	0.02	0.03
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.40	0.42	0.82	8	9	18	0.43	0.43	0.85
		S.D.	0.03	0.03	0.06	1	1	3	0.03	0.03	0.06
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.40	0.43	0.84	9	9	18	0.42	0.42	0.84
		S.D.	0.03	0.03	0.05	1	1	2	0.03	0.02	0.05

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-3

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g/g%	Thyroid (R) mg/mg%	Thyroid (L) mg/mg%	Thyroid (R+L) mg/mg%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	235	1.88	7.7	7.2	15.0	439	0.91	1.07	7.16	0.45
		S.D.	16	0.07	1.1	0.9	1.6	65	0.06	0.03	0.72	0.06
	12	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	234	1.90	7.3	6.8	14.1	487	0.86	1.07	7.27	0.51
		S.D.	16	0.09	0.5	0.5	0.6	56	0.04	0.07	0.72	0.08
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	228	1.82	7.9	7.0	15.0	412	0.92	1.03	7.62	0.45
		S.D.	15	0.05	0.9	1.0	0.8	34	0.13	0.07	1.08	0.07
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	237	1.83	8.3	7.2	15.5	506	0.92	1.11	9.25**	0.46
		S.D.	13	0.10	1.1	1.0	0.9	130	0.05	0.08	0.86	0.07
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.80	3.3	3.1	6.4	186	0.39	0.46	3.04	0.19
		S.D.		0.05	0.4	0.3	0.4	21	0.01	0.03	0.19	0.03
	12	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.82	3.2	2.9	6.0	211	0.37*	0.46	3.11	0.22
		S.D.		0.05	0.3	0.1	0.3	39	0.01	0.02	0.11	0.03
	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.80	3.5	3.1	6.6	181	0.40	0.45	3.33	0.20
		S.D.		0.04	0.6	0.3	0.4	14	0.03	0.02	0.28	0.03
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.77	3.5	3.1	6.6	212	0.39	0.47	3.90**	0.19
		S.D.		0.03	0.5	0.4	0.5	45	0.01	0.03	0.18	0.03

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

Table 8-4

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

			Kidney (R) g/g%	Kidney (L) g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Ovary (R) mg/mg%	Ovary (L) mg/mg%	Ovary (R+L) mg/mg%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.99	1.01	1.99	39	40	79	49.9	55.2	105.1
		S.D.	0.05	0.07	0.12	5	5	10	7.5	8.8	12.3
	12	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.95	0.98	1.93	35	39	74	45.7	47.1	92.9
		S.D.	0.06	0.06	0.12	6	5	11	6.9	9.0	13.3
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.97	1.00	1.98	36	37	73	46.8	45.1	91.9
		S.D.	0.11	0.13	0.24	5	3	8	9.1	5.9	13.0
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.98	1.03	2.00	35	39	75	51.9	53.4	105.3
		S.D.	0.08	0.10	0.18	2	5	7	5.5	6.4	11.3
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.42	0.43	0.85	17	17	34	21.1	23.5	44.6
		S.D.	0.03	0.03	0.06	2	2	4	2.4	3.7	4.0
	12	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.41	0.42	0.83	15	17	32	19.6	20.1	39.7
		S.D.	0.02	0.03	0.04	2	2	4	2.4	3.3	4.2
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.43	0.44	0.86	16	16	32	20.6	19.8	40.3
		S.D.	0.04	0.04	0.08	2	1	3	4.0	1.9	5.2
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.42	0.43	0.85	15	17	32	21.9	22.6	44.5
		S.D.	0.03	0.04	0.07	1	2	3	2.5	2.6	4.9

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with Acenaphthene for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g/g%	Thyroid (R) mg/mg%	Thyroid (L) mg/mg%	Thyroid (R+L) mg/mg%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	442	2.05	10.1	9.6	19.6	510	1.34	1.34	14.20	0.74
		S.D.	38	0.06	1.5	1.2	2.5	93	0.05	0.09	2.08	0.11
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	454	2.11	10.5	11.5	22.1	564	1.41	1.42	15.06	0.78
		S.D.	19	0.13	1.4	1.8	2.2	102	0.09	0.07	0.70	0.13
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	439	2.07	12.0	11.3	23.3	569	1.38	1.44	15.98	0.74
		S.D.	22	0.06	2.0	2.0	3.9	46	0.07	0.09	2.68	0.10
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.47	2.3	2.2	4.5	116	0.30	0.31	3.20	0.17
		S.D.		0.05	0.4	0.3	0.6	23	0.02	0.03	0.22	0.02
	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.47	2.3	2.6	4.9	125	0.31	0.31	3.32	0.17
		S.D.		0.03	0.3	0.5	0.5	24	0.02	0.01	0.17	0.03
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.47	2.8	2.6	5.3	130	0.32	0.33	3.63	0.17
		S.D.		0.03	0.4	0.5	0.9	11	0.01	0.02	0.46	0.02

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-6

Absolute and relative organ weights of male rats administered orally with Acenaphthene for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg		Kidney (R) g/g%	Kidney (L) g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Testis (R) g/g%	Testis (L) g/g%	Testis (R+L) g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.56	1.58	3.14	32	36	68	1.58	1.59
		S.D.	0.14	0.15	0.28	4	6	9	0.17	0.13
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.66	1.73	3.39	30	33	63	1.64	1.63
		S.D.	0.09	0.11	0.20	4	4	7	0.07	0.09
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.67	1.68	3.35	29	32	61	1.70	1.67
		S.D.	0.16	0.17	0.33	7	6	13	0.13	0.16
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.35	0.36	0.71	7	8	15	0.36	0.36
		S.D.	0.02	0.03	0.05	1	1	2	0.04	0.03
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.37	0.38	0.75	7	7	14	0.36	0.36
		S.D.	0.03	0.02	0.04	1	1	2	0.03	0.03
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.38	0.38	0.76	7	7	14	0.39	0.38
		S.D.	0.03	0.02	0.05	2	2	3	0.03	0.04

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-7

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with Accnaphthene for 28 days and followed by a recovery period for 14 days

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g/g%	Thyroid (R) mg/mg%	Thyroid (L) mg/mg%	Thyroid (R+L) mg/mg%	Thymus mg/mg%	Heart g/g%	Lung g/g%	Liver g/g%	Spleen g/g%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	273	1.85	6.6	6.9	13.4	400	1.03	1.18	8.62	0.51
		S.D.	17	0.08	2.3	2.0	4.1	68	0.07	0.07	0.98	0.07
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	262	1.89	6.6	7.4	14.0	343	0.97	1.15	7.89	0.52
		S.D.	24	0.06	2.2	1.9	3.9	114	0.10	0.08	0.86	0.08
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	270	1.92	8.9	9.3	18.2	468	0.98	1.15	9.05	0.53
		S.D.	8	0.07	1.6	1.0	2.4	81	0.05	0.05	0.57	0.04
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.68	2.4	2.5	4.9	146	0.38	0.43	3.15	0.19
		S.D.		0.06	0.8	0.7	1.4	19	0.03	0.02	0.22	0.03
	60	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.73	2.5	2.9	5.4	129	0.37	0.44	3.02	0.20
		S.D.		0.06	0.9	0.9	1.7	35	0.04	0.03	0.26	0.02
	300	No.		6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.71	3.3	3.5	6.7	174	0.37	0.43	3.35	0.20
		S.D.		0.04	0.6	0.3	0.9	32	0.02	0.02	0.20	0.01

No significant difference in any treated groups from control group.

Table B-8

Absolute and relative organ weights of female rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Dose mg/kg			Kidney (R) g/g%	Kidney (L) g/g%	Kidney (R+L) g/g%	Adrenal (R) mg/mg%	Adrenal (L) mg/mg%	Adrenal (R+L) mg/mg%	Ovary (R) mg/mg%	Ovary (L) mg/mg%	Ovary (R+L) mg/mg%
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.04	1.11	2.14	39	42	82	48.1	44.4	92.5
		S.D.	0.09	0.11	0.19	1	5	5	19.2	15.4	32.6
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.98	0.99	1.97	37	38	75	49.8	48.1	97.9
		S.D.	0.07	0.08	0.15	2	3	4	7.7	11.8	19.2
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	1.04	1.07	2.11	39	43	82	58.6	53.8	112.3
		S.D.	0.04	0.05	0.09	4	5	9	18.9	10.0	28.2
Relative	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.38	0.41	0.79	15	16	30	17.7	16.3	33.9
		S.D.	0.05	0.05	0.10	1	2	3	6.9	5.6	11.7
	60	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.38	0.38	0.76	14	15	29	19.1	18.4	37.5
		S.D.	0.03	0.04	0.07	1	2	3	3.3	4.5	7.6
	300	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	0.38	0.40	0.78	15	16	30	21.7	19.9	41.5
		S.D.	0.02	0.02	0.04	2	2	4	6.8	3.5	10.1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-1

Histopathological findings of male rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Organs	Dose (mg/kg)	0								12								60							
		6								6								6							
-findings	No. of animals	0	1	2	3	4	P	Obs	TE	0	1	2	3	4	P	Obs	TE	0	1	2	3	4	P	Obs	TE
Liver																									
-hypertrophy, hepatocyte, centrilobular		6							6	6							6	6							6
-fatty change, hepatocyte, periportal			6					6	6		6					6	6		6					6	6
-necrosis, hepatocyte, focal		6							6	6							6	6							6
-microgranuloma		5	1					1	6	6							6	6							6
Pituitary																									
-cyst		6							6																
Kidney																									
-eosinophilic body		4	2					2	6	3	3					3	6	1	3	2				5*	6
Prostate																									
-cellular infiltration, interstitium		5		1				1	6																

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate 4 : Severe
P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)
Obs : Observed number
TE : Total Examined
* : p<0.05 (Significant difference from control group)

Table 9-2 Histopathological findings of male rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Organs	Dose (mg/kg)	300						P	Obs	TE
-findings	No. of animals	G								
	Grade	0	1	2	3	4				
Liver										
-hypertrophy, hepatocyte, centrilobular			5	1					6**	6
-fatty change, hepatocyte, periportal				6					6	6
-necrosis, hepatocyte, focal		5		1					1	6
-microgranuloma		5	1						1	6
Pituitary										
-cyst		5		1					1	6
Kidney										
-eosinophilic body			4	2					6*	6
Prostate										
-cellular infiltration, interstitium		6								6

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate 4 : Severe

P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)

Obs : Observed number

TE : Total Examined

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

Table 9-3

Histopathological findings of female rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Organs	Dose (mg/kg)	0								12								60									
	No. of animals	6								6								6									
-findings	Grade	0	1	2	3	4	P	Obs	TE	0	1	2	3	4	P	Obs	TE	0	1	2	3	4	P	Obs	TE		
Trachea																											
-cell infiltration, submucosa		5		1				1	6																		
Lung (Bronchus)																											
-inflammatory cell infiltration, focal		6							6			1				1	1				1				1	1	
Stomach																											
-erosion, glandular stomach		6							6	6							6	5	1						1	6	
Liver																											
-hypertrophy, hepatocyte, centrilobular		6							6	6							6	6								6	
-fatty change, hepatocyte, periportal			6					6	6		6					6	6		6						6	6	
-hepatodiaphragmatic nodule		6							6	5	1					1	6	6								6	
-microgranuloma		6							6	5	1					1	6	5	1							1	6

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate 4 : Severe
P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)
Obs : Observed number
TE : Total Examined
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-4 Histopathological findings of female rats administered orally with Acenaphthene for 28 days

Organs -findings	Dose (mg/kg)	300						Obs	TE
	No. of animals Grade	0	1	2	3	4	P		
Trachea									
-cell infiltration, submucosa		0							0
Lung (Bronchus)									
-inflammatory cell infiltration, focal		0							0
Stomach									
-erosion, glandular stomach		3	2	1				3	0
Liver									
-hypertrophy, hepatocyte, centrilobular				0				0**	0
-fatty change, hepatocyte, periportal		1	5					5	0
-hepatodiaphragmatic nodule		0							0
-microgranuloma		0							0

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate 4 : Severe

P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)

Obs : Observed number

TE : Total Examined

** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)

Table 9-5

Histopathological findings of male rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Organs	Dose (mg/kg)	0										300									
		6										6									
-findings	Grade	0	1	2	3	4	P	Obs	TE	0	1	2	3	4	P	Obs	TE				
Liver																					
-fatty change, hepatocyte, periportal			6					6	6		5	1				6	6				
Kidney																					
-eosinophilic body		1	3	2				5	6		6					6	6				

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate 4 : Severe
P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)
Obs : Observed number
TE : Total Examined
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-6

Histopathological findings of female rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days

Organs	Dose (mg/kg)		0								300							
	No. of animals		6								6							
-findings	Grade		0	1	2	3	4	P	Obs	TE	0	1	2	3	4	P	Obs	TE
Liver																		
-fatty change, hepatocyte, periportal			1	5					5	6	1	5					5	6
-necrosis, hepatocyte, focal			6							6	5	1					1	6
-microgranuloma			6							6	5	1					1	6

0 : No remarkable changes 1 : Slight 2 : Mild 3 : Moderate 4 : Severe
P : Present (used when grading of severity was not done, such as case in the neoplastic lesion)
Obs : Observed number
TE : Total Examined
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-7

Histopathological findings of rats administered orally with Acenaphthene for 28 days
and followed by a recovery period for 14 days (Gross lesions)

Sex	Dose mg/kg	Animal number	Organs	Gross pathological findings	Histopathological findings (grade)*
Female	0	1112	Ovary	-Small in size (bilateral)	-Atrophy (+)
	60	3107	Salivary gland	-White spot in sublingual gland (unilateral)	-Ectopic parotid gland (+)

* ; + : Mild