

最終報告書

試験番号: 0821

表題: 1-Chloronaphthalene のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験

株式会社 薬物安全性試験センター
埼玉研究所

目 次

1. 表題	6
2. 試験番号	6
3. GLP およびガイドライン	6
4. 動物の適正使用について	6
5. 試験委託者および所在地	6
6. 試験施設名および所在地	6
7. 病理標本作製施設名および所在地	6
8. 分析実施施設名および所在地	6
I. 要約	9
II. 試験目的	10
III. 試験材料および方法	10
1. 被験物質および媒体	10
1.1. 被験物質	10
1.2. 媒体	10
2. 試験系	11
3. 飼育環境条件	11
4. 試験方法	12
4.1. 群構成および投与用量	12
4.2. 群分けおよび個体識別	12
4.3. 投与試料の調製	13
4.4. 投与	13
4.5. 一般状態の観察	14
4.6. 詳細な症状観察	14
4.7. 機能検査	16
4.8. 死亡率	16
4.9. 体重測定	17
4.10. 摂餌量	17
4.11. 眼科学的検査	17

4.12. 採血法および凝固阻止剤	17
4.13. 臨床検査	18
4.14. 屠殺日および屠殺法	21
4.15. 病理学的検査	21
5. 統計学的検討	22
IV. 試験結果	23
1. 一般状態および死亡	23
2. 詳細な症状観察	23
3. 体重	23
4. 摂餌量	23
5. 機能検査	24
5.1. 視覚検査	24
5.2. 聴覚検査	24
5.3. 痛覚検査	24
5.4. 握力検査	24
5.5. 自発運動量	25
6. 臨床検査	25
6.1. 血液学的検査	25
6.2. 血液生化学的検査	25
6.3. 尿検査	25
7. 病理学的検査	26
7.1. 肉眼的観察	26
7.2. 器官重量	26
7.3. 組織学的検査	26
V. 考察および結論	27
<参考文献>	29

Figures

Fig. 1 Body weight changes in male rats administered with 1-Chloronaphthalene	30
Fig. 2 Body weight changes in female rats administered with 1-Chloronaphthalene	30
Fig. 3 Behavioral measurements in male rats administered with 1-Chloronaphthalene	31
Fig. 4 Behavioral measurements in female rats administered with 1-Chloronaphthalene	31

Tables

Table 1 General findings	32
Table 2 Detailed functional observations	33

Table 3	Body Weight	38
Table 4	Food consumption.....	40
Table 5	Functional observations	42
Table 6	Hematology	43
Table 7	Blood Biochemistry.....	47
Table 8	Urinalysis.....	51
Table 9	Macroscopical findings.....	67
Table 10	Absolute Organ weight	68
Table 11	Relative Organ weight	72
Table 12	Histopathological findings	76

1. 表題

1-Chloronaphthalene のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験

2. 試験番号

0821

3. GLP およびガイドライン

3.1. GLP

本試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について (平成 15 年 11 月 21 日薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環保企発第 031121004 号)」を遵守して実施した。

3.2. ガイドライン

本試験は、「新規化学物質等に係る試験の方法について (平成 15 年 11 月 21 日薬食発第 1121002 号、平成 15・11・13 製局第 2 号、環保企発第 031121002 号)のほ乳類を用いる反復投与毒性試験」および「OECD 化学品テストガイドライン、407 げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験」(1995 年 7 月 27 日)に従って実施した。

4. 動物の適正使用について

動物の飼育、取り扱いおよび安楽致死は、「動物の殺処分方法に関する指針」(平成 7 年 7 月 4 日総理府告示第 40 号 一部改正 平成 12 年 12 月 1 日環境省告示第 59 号、平成 19 年 11 月 12 日環境省告示第 105 号)ならびに「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成 18 年 4 月 28 日 環境省告示第 88 号)および「株式会社薬物安全性試験センター 動物実験倫理規程」に従い、適正に実施した。

5. 試験委託者および所在地

名称: 国立医薬品食品衛生研究所
所在地: 〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1

6. 試験施設名および所在地

名称: 株式会社薬物安全性試験センター・埼玉研究所
所在地: 〒355-0166 埼玉県比企郡吉見町黒岩 25-1

7. 病理標本作製施設名および所在地

名称: 株式会社動物病理研究所 (非 GLP 施設)
所在地: 〒222-0001 神奈川県横浜市港北区樽町 1-30-17 スペースモデビル

8. 分析実施施設名および所在地

名称: 財団法人日本冷凍食品検査協会 横浜試験センター (非 GLP 施設)

所在地: 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 2-13-45

I. 要 約

1-Chloronaphthalene を 0、10、30、100 および 300 mg/kg/day の用量で雌雄 Ctrl: CD(SD) ラットに 28 日間反復強制経口投与した。また、300 mg/kg 群および媒体対照群の雌雄各 5 匹について、28 日間の投与終了後、14 日間の回復期間を設けた。

今回の試験において死亡はみられず、投与期間中の詳細観察、機能検査、尿検査、投与期間終了時の血液学的検査で被験物質投与の影響と考えられる異常はみられなかった。

投与期間中、一般状態で雌雄とも 100 mg/kg/day 以上の用量群で自発運動の低下、うずくまりがみられた。また、体重では雄 100 mg/kg/day 以上の用量群で低値がみられ、摂餌量は day 1 のみではあるが 300 mg/kg 群の雌雄とも低値を示した。血液生化学的検査において、300 mg/kg 群の雄で GPT の高値、雌で γ -GTP の高値がみられた。器官重量において、雌雄 300 mg/kg 群で肝臓相対重量の高値、雌のみで肝臓絶対重量で高値、100 mg/kg/day 以上の用量群の雌のみで腎臓相対重量の高値がみられた。病理組織学的検査において、100 mg/kg/day 以上の用量群の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がみられた。

回復期間中の一般状態、摂餌量、詳細観察、機能検査、尿検査、回復期間終了時の血液学的検査、剖検および病理組織学的検査の何れにおいても被験物質投与の影響と考えられる異常はみられなかった。体重では、300 mg/kg 群で day 28 および 35 に低値がみられたが、以降統計学的有意差は消失した。器官重量において、雌雄ともに肝臓相対重量の高値がみられた。

以上の結果から、1-Chloronaphthalene の標的器官は主に肝臓であるものと考えられる。また、回復期間終了時に肝臓相対重量の高値がみられているものの、回復性は良好であると考えられる。

本実験条件下における 1-Chloronaphthalene の無影響量は、雌雄ともに 30 mg/kg/day と考えられる。

II. 試験目的

高生産量既存化学物質 1-クロロナフタレンの毒性に関して、化審法ガイドラインおよび OECD ガイドライン 407 に準じて 28 日間反復投与毒性試験を実施する他、国立医薬品食品衛生研究所において、病理組織学所見解析を行うための (電子顕微鏡による検索も含む)資料等の作成を行う。

III. 試験材料および方法

1. 被験物質および媒体

1.1. 被験物質

名称:	1-Chloronaphthalene
CAS RN.:	90-13-1
化審法:	4-316
ロット番号:	
外観:	黄色液体
純度:	85.7%
分子式:	C ₁₀ H ₇ Cl
融点:	-2.3°C
比重:	1.20 g/ml (20°C)
溶解性:	水に不溶
安定性:	通常条件では安定
製造元:	
入手日:	2008 年 05 月 19 日
入手量:	818.7 g (風袋込)
使用量:	144.3 g
保管場所:	被験物質保管室冷蔵庫
保管条件:	冷暗所 (実測値: 2.9-7.3°C)
取扱上注意事項:	引火点は高い (132°C)が可燃性ある、皮膚・眼刺激性ある、以上に注意してマスク、手袋を着用して取扱うこと。
残余の処置:	一部を保存し、残りは廃棄した。

1.2. 媒体

名称:	オリブ油 (日本薬局方、吉田製薬株式会社、Lot No. 507371)
保管場所:	被験物質保管室
保管条件:	室温 (実測値: 16.5-29.5°C)

2. 試験系

5 週齢の各々39 匹の雌雄 Crl: CD(SD)SPF ラットを日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター (神奈川県厚木市下古沢 795)より購入し、入荷後 5 日間の検疫期間を含む 6 日間の検疫、馴化を行った。入荷時の体重範囲は、雄が 104 - 125 g、雌、89 - 107 g であった。入荷時に黒色油性インクを用いて検疫中は線を尾に付ける方法で個体識別を行い、試験番号、性別、被験物質名、ケージ番号および位置、管理番号、試験の種類、試験責任者名、検疫又は馴化期間を示す検疫/馴化中ラベルを付した。

検疫・馴化期間中は 1 日 1 回の一般状態観察を行い、動物入荷日、入荷翌日および検疫終了日に体重測定を行った。

3. 飼育環境条件

動物は、入荷時から全飼育期間を通して、設定温度 23°C、許容温度 20.0 - 26.0 °C (実測値、21.9 - 24.9°C)、設定相対湿度 50%、許容相対湿度 30.0 - 70.0% (実測値、40.5 - 63.3°C)、換気回数は 17 回/時間、照明時間が 6:00-18:00 に統御された 1 号棟クリーン 2 号室で飼育した。飼育機材として、パルプ床敷ペパークリーン (Lot Nos. 0804、0808、日本エスエルシー株式会社)入りのポリカーボネイト製平底ケージ (W260×D420×H180 mm、株式会社夏目製作所)を用い、各群の雌雄各々を 2-3 匹ずつ収容した。ポリカーボネイト製平底ケージは、1 週間に 1 回の頻度で床敷とともに交換した。

飼料として、固型飼料 MF (Lot No. 080820、オリエンタル酵母工業株式会社)をケージ蓋一体型ステンレス製給餌器に補充し、自由に摂取させた。飲料水として、町営水道水を 5 µm カートリッジフィルターに通過させ、さらに紫外線照射装置により殺菌したものを自動給水装置により自由に摂取させた。

飼料は、オリエンタル酵母工業株式会社が財団法人日本食品分析センターに委託してロットごとに分析した結果を入手し、汚染物質が SOP で定めた許容基準に適合していることを確認した (添付資料 1)。

飲料水は、社団法人埼玉県環境検査研究協会に依頼し、水道法水質基準 (1 回/年)および浄水水質検査 (1 回/月)を行い、汚染物質が SOP で定めた許容基準に適合していることを確認した(添付資料 2)。

床敷は、床敷の分析は製造業者が行った分析試験成績書を入手し、汚染物質が SOP で定めた許容濃度以下であることを確認した(添付資料 3)。

飼育室は両性界面活性型殺菌消毒剤 (ニッサンアノン、株式会社大伸) を用いて、休日を除く毎日、清掃および消毒した。

4. 試験方法

4.1. 群構成および投与用量

1) 群構成

本試験の群構成を以下に示す。

群 別	用 量 (mg/kg/day)	動物数 (動物番号)	
		雄	雌
対 照 (含回復群) ^{a)}	0	10 (10101* - 10110)	10 (20101 - 20110)
低用量	10	5 (10201 - 10205)	5 (20201 - 20205)
中用量-1	30	5 (10301 - 10305)	5 (20301 - 20305)
中用量-2	100	5 (10401 - 10405)	5 (20401 - 20405)
高用量 (含回復群) ^{b)}	300	10 (10501 - 10510)	10 (20501 - 20510)

a) 雄動物番号 10106 - 10110、雌動物番号 20106 - 20110 を回復動物とした。

b) 雄動物番号 10506 - 10510、雌動物番号 20506 - 20510 を回復動物とした。

2) 投与用量

投与用量は、当施設にて先に実施した投与用量設定試験(非 GLP、試験番号 0821-②)の結果を基に決定した。すなわち、1-Chloronaphthalene を 30、100、300 および 600 mg/kg/day の用量で雌雄各群 5 匹の SD 系ラットに 7 日間反復経口投与したところ、100 mg/kg/day 以上の群で自発運動の減少、うずくまり、体重の増加抑制傾向または減少、GOT の高値、肝臓重量の高値、300 mg/kg/day 以上の群で GPT の高値、肝臓の肥大、心臓および脾臓重量の低値、600 mg/kg 群で T-Bil、 γ -GTP の高値、脾臓の萎縮、腎臓重量の高値がみられた。

従って、本試験では毒性影響がみられることが予想される 300 mg/kg/day を最高用量とし、以下公比 3 で減じ、100、30 および 10 mg/kg/day とした。なお、対照としてオリブ油群を設けた。

4.2. 群分けおよび固体識別

観察検疫・馴化期間中、順調に発育し、健常と判断された動物を群分けに供した。投与前日に測定した体重を基に、群分けソフトを用いた体重別層化無作為抽出法により、各群の平均体重がほぼ均一となるように動物を割りつけた。群分け後平均体重は、雄が 169 g (最小体重値: 158 g、最大体重値: 180 g)、雌が 134 g (最小体重値: 123 g、最大体重値: 143 g)であり、平均値の $\pm 20\%$ の範囲内に入ることを確認した。割り付けた動物は、黒色油性インクを用いて算用数字を尾根部に付し個体識別を行った。ケージおよびラックには、試験番号、性別、被験物質名、ケージ番号および位置、管理番号、試験の種類、試験責任者名、明記したラベルを付した。

なお、余剰動物 (雌雄各 4 匹)は群分け直後に試験から除外した。

4.3. 投与試料の調製

1) 調製法

被験物質をメスシリンダーに必要量秤量し、媒体を加えて、最終的に投与試料濃度 (w/v)が、10 mg/kg 群は0.2 %液、30 mg/kg は0.6 %液、100 mg/kg 群は2 %液および300 mg/kg 群は6 %液になるように定容したものを混和させた。また、調製液量は最新の体重を基に算出した投与容量を考慮して決定した。

投与試料の容器には、試験番号、被験物質名、被験物質濃度、調製日、使用期限、保管条件および調製者名を記入したラベルを貼付した。

2) 調製頻度

4日間の安定性が確認されているため、その期間内で実施した。

3) 保管場所および保管条件

被験物質保管室の調製済検体用冷蔵庫 (実測値: 2.9 – 4.9°C)で保管した。

4) オリブ油中における 1-Chloronaphthalene の安定性確認

本試験で投与する各濃度の投与試料について、財団法人 日本冷凍食品検査協会 横浜試験センターにおいてオリブ油中における 1-Chloronaphthalene の安定性を確認した。その結果、0.2 および 6.0 w/v%液の調製直後の濃度は各々104.0 および 101.5 w/v%、調製 4 日目の濃度は各々102.5 および 101.3 w/v%であり、オリブ油中における 1-Chloronaphthalene の残存率は 98.6% および 99.8%であり、判定基準内であることが確認されたことから、2 - 20%濃度の範囲内で4日間安定であると判断した(添付資料 4)。

5) 投与試料中の 1-Chloronaphthalene の濃度確認、均一性確認

本試験で投与する各濃度の投与試料について、財団法人 日本冷凍食品検査協会 横浜試験センターにおいて濃度および均一性を確認した。その結果、0.2、0.6、2.0、および 6.0 w/v%液の濃度は、各々108.5、108.5、107.0 および 98.5 w/v%、相対標準偏差 (n = 3、%CV)は各々1.5、0.5、0.5 および 3.6 であり、判定基準内であることが確認されたことから、均一であると判断した。(添付資料 5)。

4.4. 投与

投与は、胃ゾンデと 1 mL または 2.5 mL 注射筒(テルモ株式会社)を用いた強制経口投与とした。投与は、動物が 6 週齢に達した以降開始した。投与容量は体重 1 kg 当たり 5 mL とし、最新の体重を基に計算した投与液量を各個体に 1 回/日の割合で 28 日間反復投与した。

投与初日の体重範囲は、雄が 165 - 189 g、雌が 120 - 150 g であった。すべての投与は 8:38 - 11:25 の間に実施した。

また、投与翌日より14日間の回復期間を設けた。

投与開始日以降は、投与開始日を0日目 (day 0)として起算した。

4.5. 一般状態の観察

全例について1日2回、午前 (投与期間中、9:11 - 11:52、回復期間中、8:05 - 10:23)と午後 (投与期間中、16:00 - 16:57、回復期間中、16:01 - 16:46)に瀕死状態および死亡の有無についてケージサイドで観察を行った。

4.6. 詳細な症状観察

全例について投与開始前日 (群分け後)および初回投与後 (day 0)に1回、その後は週1回 (day 7、14、21、27)の投与後に、下記に示した計22項目について、一匹あたり一分間の詳細な臨床観察¹⁾²⁾³⁾を行い、各観察項目毎にスコアリングし、記録した。なお、回復期間中 (day 29、35、41)の詳細な臨床観察は午前中に実施した。

1) 認知力 (常同、受動態、警戒性、反応性)

常 同; 正常ではみられない動作反復 (過度の身づくろい、反復旋回運動)

0: 正常 (みられない)

2: みられる

受動態; 自然な姿勢にして逃避する反応

0: 不自然な姿勢にすると逃げようとする

2: 逃げない

警戒性; 新しい環境に入れた時の探索行動を指標とする

0: まったく動かない

2: 若干周囲をみわたすが、すぐ無関心となりじっとしている

4: 正常

6: 新しい環境への気配りが正常より大きい

8: 警戒性が激しい (ケージから頭を出す)

反応性; ケージ内での行動を調べる

0: 眠る

2: 正常より動きが少ない

4: 正常

6: よく動き、常に歩く

8: 常に走り、ときに歩く

2) 気分 (洗顔、発声)

洗 顔; 洗顔運動や体を舐めるなどの動作を調べる

2: 正常より少ない

4: 正常

6: 正常より多い

発 声; 正常では声を発することはない

0: 正常

2: 発声する

- 3) 中枢興奮 (振戦、痙攣、異常行動)
- 振 戦; 四肢筋の震えなどを観察する
 - 0: 正常
 - 2: みられる
 - 痙 攣; 間代性痙攣や強直性痙攣がみられるかどうかで判断する
 - 0: 正常
 - 2: みられる
 - 異常行動; 自傷行動、後ずさり等
 - 0: 正常
 - 2: みられる
- 4) 体姿勢
- 0: 正常
 - 2: 異常
 - 異常歩調
 - 0: 正常
 - 2: 歩行が不調和 (四肢を引きずるような歩き方や、ピョンピョン歩く)、転げ回る
- 5) 自律神経症状
- 眼球突出
 - 0: 正常 (みられない)
 - 2: 突出
 - 流 涙
 - 0: 正常
 - 2: 眼の周りがぬれている
 - 流 涎
 - 0: 正常
 - 2: 口の周辺が唾液でぬれる
 - 瞳 孔
 - 2: 狭くなる
 - 4: 正常
 - 6: 拡大する
 - 呼吸数; 腹部の呼吸運動から判定する
 - 2: 正常より回数が少ない
 - 4: 正常
 - 6: 正常より明らかに多い
 - 皮膚色; 耳および前後肢の掌部、尾の色から判定する
 - 2: 白色化
 - 4: 正常 (ピンク色)
 - 6: 赤色化
 - 被 毛
 - 0: 正常
 - 2: 汚れ、粗毛

- 立毛; 背中、耳のうしろの毛の立ち具合で判定する
 0: 正常
 2: 立毛
- 体温下降; 手に触れた時の皮膚温で判定する
 0: 正常
 2: 低い
- 排尿; フィールド内に敷いたろ紙の汚れ具合を正常のものと比較する
 0: 正常 (まったくしないか、たまにする)
 2: 正常よりろ紙のしみが大きい
- 粘膜
 0: 正常
 2: 異常

4.7. 機能検査

投与第4週に全ての動物について下記の項目を検査した。

1) 視覚検査

投与期間の27日目に動物を高い位置から実験台に近付けた時に、触毛が接触する前に前肢を伸ばし体勢を水平に向き合わせるかを検査した。評価基準は、反応陽性: + (接触する前に体勢を水平に合わせる)、反応陰性: - (鼻先がついても前肢を伸ばさない) とした。

2) 聴覚検査⁴⁾

投与期間の27日目に聴覚試験装置 (室町機械株式会社) を用いて3KHz、120dB における反応を検査した。評価基準は、反応陽性: +、反応陰性: - とした。

3) 痛覚検査 (tail-pinch 法)⁵⁾

投与期間の27日目に尾根部をピンセットで挟んだ時の反応を検査した。評価基準は、反応陽性: +、反応陰性: - とした。

4) 握力検査⁶⁾⁷⁾

投与期間の27日目にラット用握力測定装置 (MK-380/CM/R、室町機械株式会社) を用いて前後肢の検査を行った。なお、測定は2回行い、平均値を記録した。

5) 自発運動量の測定⁸⁾

投与期間の22、23、24および26日目に雌雄ともに自発運動量測定装置 (スーパーメックス、室町機械株式会社) を用いて投与直後から連続3時間、20分間隔で測定を行った。

4.8. 死亡率

各群で死亡例はみられなかったため、死亡率は算出しなかった。

4.9. 体重測定

全ての動物について、day 0 - day 6まで毎日、その後週1回、電子天秤 (PB3001、メトラー・トレド株式会社) を用いて午前中(8:23 - 10:38) に測定した。

4.10. 摂餌量

全ケージ (1 ケージに 2 - 3 匹収容) について、毎週 1 回、電子天秤 (PB3001、メトラー・トレド株式会社) を用いて午前中 (8:55 - 10:17) 測定し、1 日当たりの個体別平均摂餌量を算出した。

4.11. 眼科学的検査

外観および行動等に異常が認められなかったため実施しなかった。

4.12. 採血法および凝固阻止剤

動物の前処置として、一晩絶食させ、水のみを与えた。

ペントバルビタールナトリウム深麻酔下 (ダイナボット株式会社、30 mg/kg/head、腹腔内投与)で開腹し、シリコンチューブ付採血針を腹大動脈へ挿入し、自然流出により採血を行った。検査項目における採血順序は、血液学的検査用 (EDTA-2K を適量入れた専用容器に血液を約 1 mL)、凝固時間検査用 (3.2%クエン酸ナトリウム液を 0.1 mL 入れた試験管に血液を 0.9 mL)、生化学的検査用 (血清分離剤および凝固促進フィルム入りの専用容器に残りの血液全て) の順に行った。

なお、血清分離は、血液を室温で約 30 - 60 分間放置して凝固させた後に、遠心分離器 (3000 rpm、10 min) にて行い、血清は専用容器に入れて臨床検査室一般紙薬用冷凍冷蔵庫で保存した。

採血順序は、対照群、低用量群、中用量群-1、中用量群-2、高用量群の順に各 1 匹ずつ行い、次は逆に高用量群から対照群の順を繰り返す方法とし、雄を実施後、雌について行った。

凝固阻止剤として、凝固系測定項目用には 3.2%クエン酸ナトリウム液を、血液学的検査用には EDTA-2K を用いた。

4.13. 臨床検査

1) 血液学的検査

投与期間終了翌日および回復期間終了翌日の全例について、下記の項目について測定した。

検査項目	単位	検出方法
(1) 赤血球数 (RBC)	104/ μ L	DC 検出法
(2) 血色素量 (Hgb)	g/dL	SLS ヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値 (Hct)	%	赤血球パルス波高値検出法
(4) 平均赤血球容積 (MCV)	fL	計算法
(5) 平均赤血球色素量 (MCH)	pg	計算法
(6) 平均赤血球色素濃度 (MCHC)	%	計算法
(7) 血小板数 (Plt)	104/ μ L	DC 検出法
(8) 白血球数 (WBC)	102/ μ L	DC 検出法
(9) 網状赤血球数 (Reti)	% _o	Brecher 法
(10) 白血球百分率		
桿状好中球 (STAB)	%	ライト-ギムザ染色による用手法
分葉好中球 (SEG)	%	ライト-ギムザ染色による用手法
リンパ球 (LYMPH)	%	ライト-ギムザ染色による用手法
単球 (MONO)	%	ライト-ギムザ染色による用手法
好塩基球 (BASO)	%	ライト-ギムザ染色による用手法
好酸球 (EOSINO)	%	ライト-ギムザ染色による用手法
(11) プロトロンビン時間 (PT)	sec.	粘度変化感知方式
(12) 活性化部分トロンボプラスチン 時間(APTT)	sec.	粘度変化感知方式

(1)-(8), 多項目自動血球計数装置 (Sysmex K-4500、 シスメックス株式会社)

(9), (10), 顕微鏡

(11), (12), 自動血液凝固測定装置 (ST4、ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社)

2) 血液生化学的検査

投与期間終了翌日および回復期間終了翌日の全例について、下記の項目について測定した。

検査項目	単位	検出方法
(1) 総ビリルビン (T-Bil)	mg/dL	酵素法
(2) アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ (GOT)	IU/L	JSCC 対応法
(3) アラニンオキシグルタル酸 アミノトランスフェラーゼ (GPT)	IU/L	JSCC 対応法
(4) γ -グルタミル トランスペプチダーゼ (γ -GTP)	IU/L	IFCC 対応法
(5) コリンエステラーゼ (ChE)	IU/L	BTC・DTNB 法
(6) アルカリ性フォスファターゼ (ALP)	IU/L	p-ニトロフェニル リン酸基質法
(7) 総蛋白 (TP)	g/dL	Biuret 法
(8) A/G 比	%	計算式
(9) アルブミン (Alb)	g/dL	BCG 法
(10) グロブリン (Glb)	g/dL	計算式
(11) 総コレステロール (T-cho)	mg/dL	CHOD/DAOS 法
(12) トリグリセライド (TG)	mg/dL	GPO/POD 法 遊離グリセロール
(13) 血糖 (Glu)	mg/dL	ヘキソキナーゼ・ G-6-PDH 法
(14) 尿素窒素 (BUN)	mg/dL	Urease-GLDH 法
(15) クレアチニン (Crea)	mg/dL	酵素法
(16) ナトリウム (Na)	mmol/L	電極法
(17) カリウム (K)	mmol/L	電極法
(18) 塩素 (Cl)	mmol/L	電極法
(19) カルシウム (Ca)	mg/dL	O-CPC 法
(20) 無機リン (IP)	mg/dL	酵素法

(1)-(20)、自動分析装置(AU 400、オリンパス光学株式会社)を使用

3) 尿検査

全ての動物について投与期間の 21 日目、回復期間の 7 日目に強制排尿および蓄尿 (24 時間)により採尿後、以下の検査を行った。

検査項目	単位	検出方法
(1) ウロビリノーゲン (Uro)	-	試験紙法
(2) 蛋白質 (Pro)	-	試験紙法
(3) pH	-	試験紙法
(4) 潜血 (Ob)	-	試験紙法
(5) ケトン体 (Ket)	-	試験紙法
(6) ビリルビン (Bil)	-	試験紙法
(7) 糖 (Glu)	-	試験紙法
(8) 比重 (SG)	-	試験紙法
(9) 性状		
色調 (Color)		用手法
濁度 (Cloud)		用手法
臭気 (Odor)		用手法
(10) 沈渣		
赤血球 (EC)		用手法
白血球 (LC)		用手法
扁平上皮細胞 (SqC)		用手法
リン酸アンモニウムマグネシウム (AMPC)		用手法
硝子円柱 (HC)		用手法
微生物 (MO)		用手法
脂肪球 (FC)		用手法
(11) ナトリウム (Na)	mmol/L	電極法
(12) カリウム (K)	mmol/L	電極法
(13) 塩素 (Cl)	mmol/L	電極法
(14) 尿量 (Vol)	mL	用手法

(1) - (8), N-マルティスティックス (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社)

(10),顕微鏡

(11)-(13), 自動分析装置(AU 400、オリンパス光学株式会社)

4.14. 屠殺日および屠殺法

28日間投与終了群は最終投与日の翌日に、回復群は回復期間終了日の翌日にペントバルビタールナトリウム (30 mg/kg)による麻酔下で放血殺 (採血: 血液検査用)を行った。

4.15. 病理学的検査

前項で屠殺した計画殺動物について、次の項目の病理学的検査を実施した。

1) 肉眼的観察

全動物について、体表、開孔部、頭蓋腔、胸腔、腹腔とその内容の観察を含む詳細な肉眼的検査を行い、所見を記録した。

2) 器官重量

全動物について、下記器官の重量 (対重量)測定した。また、屠殺日の体重をもとに対体重比 (対重量)算出した。

全動物について、脳 (大脳、小脳および延髄)、下垂体、胸腺、副腎、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、精巣、精巣上部、前立腺、精囊・凝固腺、卵巣、子宮の湿重量を電子天秤 (CPI24S、ザルトリウス株式会社)を用いて測定した。両側性の器官については、左右一括して測定した。前立腺、精囊・凝固腺および子宮に関しては、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬固定した約24時間後の重量を測定した。

また、屠殺日の体重をもとに対体重比 (相対重量)を算出した。

3) 組織採取

全ての動物について、剖検時に脳 (大脳、小脳および延髄)、脊髄 (胸部)、下垂体、坐骨神経 (片側)、眼球およびハーダー腺 (両側)、胸腺、甲状腺および上皮小体 (両側)、副腎 (両側)、脾臓、心臓、大動脈、唾液腺 (顎下腺および耳下腺)、食道、気管、肺 (気管支を含む)、肝臓、膵臓、胃 (前胃および腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、舌、腎臓 (両側)、膀胱、精巣 (両側)、精巣上部 (両側)、前立腺、精のう (両側)・凝固腺 (両側)、卵巣 (両側)、子宮 (頸部を含む)、膣、皮膚および乳腺 (腹部)、骨および骨髄 (片側大腿骨)、リンパ節 (頸部および腸間膜)、下腿三頭筋 (片側)を採取し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。肺はホルマリン液を気管から注入した後に浸漬固定した。精巣および精巣上部はブアン液で固定した後に、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液にて保存した。

4) 病理組織学的検査

28日間投与終了群の高用量群および対照群の大脳、小脳、下垂体、脊髄、眼球およびハーダー腺、甲状腺 (上皮小体含む)、気管、肺、食道、心臓、肝臓、腎臓、胸腺、脾臓、副腎、胃、小腸および大腸 (パイエル板を含む)、精

巢、精巢上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膀胱、リンパ節 2 箇所 (頸部および腸間膜)、坐骨神経、骨髓 (大腿骨)、また、その他投与群と回復期間終了時の高用量群および対照群の肝臓および腎臓について、パラフィン切片を作製し、HE 染色を施して鏡検した。また、腎臓、精巢および精巢上体は PAS 染色も施して鏡検した。

標本観察の評価基準は軽微: ±、軽度: +、中等度: ++、重度: +++として示した。なお、病理組織標本の作製は株式会社動物病理研究所において非 GLP 下で実施した(添付資料 6)。

5. 統計学的検討

投与期間中の体重、摂餌量、投与期間終了時の血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量の測定値ならびに計算値については、最初に Bartlett の等分散検定を実施し、等分散の場合は一元配置の分散分析を行い、分散が有意な場合は Dunnett の多重比較検定で媒体対照群と各被験物質投与群間の有意差を検定した。Bartlett の等分散検定で不等分散の場合は Kruskal-Wallis の順位検定を実施し、有意の場合はノンパラメトリックの Dunnett の多重比較検定で媒体対照群と各被験物質投与群間の有意差を検定した。

回復期間中の体重、摂餌量、回復期間終了時の体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量の測定値ならびに計算値については、F 検定を実施し、その結果、等分散の場合は Student の t 検定を、分散が有意な場合は Aspin-Welch の t 検定で、媒体対照回復群と高用量回復群間の有意差を検定した。

結果の評価に当たっては、有意水準 1%または 5%で対照群との差が認められた場合に有意の変動とした。

IV. 試験結果

1. 一般状態および死亡 (Table 1, Appendix 1)

投与期間中

雄: 300 mg/kg 群で自発運動低下(10/10)、うずくまり(8/10)、100 mg/kg 群で自発運動低下(5/5)、うずくまり(3/5)が初回投与日から投与 4 日後までみられた。

雌: 300 mg/kg 群で自発運動低下(10/10)、うずくまり(4/10)、100 mg/kg 群で自発運動低下(5/5)、うずくまり(1/5)が初回投与日から投与 4 日後までみられた。

回復期間中

雄: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

2. 詳細な症状観察 (Table 2, Appendix 2)

投与期間中

雄: 300 mg/kg 群で day 0 に反応性低下の評点 2(7/10)がみられた。

雌: 300 mg/kg 群で day 0 に反応性低下の評点 2(3/10)がみられた。

回復期間中

雄: 何れの動物においても異常はみられなかった。

雌: 何れの動物においても異常はみられなかった。

3. 体重 (Figs. 1, 2, Table 3, Appendix 3)

投与期間中

雄: 媒体対照群と比較し、300 mg/kg 群で day 1 以降投与期間を通し低値、100 mg/kg 群で day 6、7、21 および 27 に低値がみられた。

雌: 何れの 1-Chloronaphthalene 投与群においても媒体対照群との間に差はみられなかった。

回復期間中

雄: 媒体対照群と比較し、300 mg/kg 群で day 28 および 35 に低値がみられた。

雌: 300 mg/kg 群と媒体対照群との間に差はみられなかった。

4. 摂餌量 (Table 4, Appendix 4)

投与期間中

雄: 媒体対照群と比較し、300 mg/kg 群で day 1 に低値がみられた。

雌: 媒体対照群と比較し、300 mg/kg 群で day 1 に低値がみられた。

回復期間中

雄: 300 mg/kg 群と媒体対照群との間に差はみられなかった。

雌: 300 mg/kg 群と媒体対照群との間に差はみられなかった。

5. 機能検査 (Figs. 3, 4, Table 5, Appendix 5)

5.1. 視覚検査

投与期間中

雄: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

回復期間中

雄: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

5.2. 聴覚検査

投与期間中

雄: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

回復期間中

雄: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

5.3. 痛覚検査

投与期間中

雄: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

回復期間中

雄: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

5.4. 握力検査

投与期間中

雄: 何れの 1-Chloronaphthalene 投与群においても媒体対照群との間に差はみられなかった。

雌: 何れの 1-Chloronaphthalene 投与群においても媒体対照群との間に差はみられなかった。

回復期間中

雄: 300 mg/kg 群と媒体対照群との間に差はみられなかった。

雌: 300 mg/kg 群と媒体対照群との間に差はみられなかった。

5.5. 自発運動量

投与期間中

雄: 何れの 1-Chloronaphthalene 投与群においても媒体対照群との間に差はみられなかった。

雌: 何れの 1-Chloronaphthalene 投与群においても媒体対照群との間に差はみられなかった。

回復期間中

雄: 300 mg/kg 群と媒体対照群との間に差はみられなかった。

雌: 300 mg/kg 群と媒体対照群との間に差はみられなかった。

6. 臨床検査

6.1. 血液学的検査 (Table 6, Appendix 6)

投与期間終了時

雄: 30 mg/kg 群で、媒体対照群と比較し平均赤血球色素濃度の有意な高値がみられた。

雌: 100 mg/kg 群で、媒体対照群と比較し平均赤血球色素量の有意な高値、活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な短縮がみられた。

回復期間終了時

雄: 300 mg/kg 群と媒体対照群との間に差はみられなかった。

雌: 300 mg/kg 群と媒体対照群との間に差はみられなかった。

6.2. 血液生化学的検査 (Table 7, Appendix 7)

投与期間終了時

雄: 300 mg/kg 群で、媒体対照群と比較し GPT の有意な高値がみられた。

雌: 300 mg/kg 群で、媒体対照群と比較し γ -GTP の有意な高値、100 および 300 mg/kg 群でクレアチニンの有意な低値がみられた。

回復期間終了時

雄: 300 mg/kg 群で、媒体対照群と比較し GPT の有意な低値がみられた。

雌: 300 mg/kg 群で、媒体対照群と比較し総コレステロールの有意な高値がみられた。

6.3. 尿検査 (Table 8, Appendix 8)

投与期間終了時

雄: 何れの投与群においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの投与群においても、異常はみられなかった。

回復期間終了時

雄: 何れの投与群においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの投与群においても、異常はみられなかった。

7. 病理学的検査 (Table 9, Appendix 9)

7.1. 肉眼的観察

投与期間終了時

雄: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

回復期間終了時

雄: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

雌: 何れの動物においても、異常はみられなかった。

7.2. 器官重量 (Tables 10, 11, Appendixes 10, 11)

投与期間終了時

雄: 300 mg/kg 群で、媒体対照群と比較し脳、下垂体、心臓、副腎および脾臓の絶対重量低値、肝臓および精巣上体相対重量の有意な高値がみられた。また、30 mg/kg 群で精巣上体絶対重量の有意な高値がみられた。

雌: 300 mg/kg 群で、媒体対照群と比較し肝臓絶対および相対重量の有意な高値、100 および 300 mg/kg 群で腎臓相対重量の有意な高値がみられた。

回復期間終了時

雄: 300 mg/kg 群で、媒体対照群と比較し心臓絶対重量の有意な低値、肝臓相対重量の有意な高値、精巣上体絶対重量および相対重量の有意な低値がみられた。

雌: 300 mg/kg 群で、媒体対照群と比較し心臓および肝臓相対重量の有意な高値がみられた。

7.3. 組織学的検査 (Table 12, Appendix 12)

投与期間終了時

雄: 媒体対照群で肝臓の小肉芽巢 (+, 3/5; ++, 2/5)、腎臓の尿細管拡張 (+, 1/5)、小嚢胞(+, 1/5)および尿円柱 (++, 1/5)、10 mg/kg 群で肝臓の小肉芽巢 (+, 5/5)、腎臓の小嚢胞 (+, 1/5; ++, 1/5)、30 mg/kg 群で肝臓の小肉芽巢 (+, 4/5; ++, 1/5)、腎臓の尿細管拡張 (+, 1/5)、小嚢胞 (+++, 1/5)および好塩基性尿細管(+, 2/5)、100 mg/kg 群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大 (±, 5/5)および小肉芽巢 (+, 1/5; ++, 1/5)、腎臓の小嚢胞 (+, 1/5)、300 mg/kg 群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大 (±, 5/5)および小肉芽巢 (+, 2/5)、腎臓の尿細管拡張 (±, 1/5)がみられた。

雌: 媒体対照肝群で肝臓の小肉芽巢 (+, 1/5)、腎臓の線維化 (+, 1/5)および小嚢胞 (+, 1/5)、10 mg/kg 群で肝臓の小肉芽巢 (+, 1/5)、30 mg/kg 群で尿細管拡張 (+, 1/5)、好塩基性尿細管 (+, 1/5)および石灰沈着 (±, 1/5)、100 mg/kg 群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大 (±, 5/5)、300 mg/kg 群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大 (±, 5/5)、腎臓の繊維化 (+, 1/5)および小嚢胞 (+, 1/5)がみられた。

回復期間終了時

雄: 媒体対照群で肝臓の小肉芽巢 (+, 4/5; ++, 1/5)、腎臓の好塩基性尿細管 (+, 1/5)、近位尿細管上皮内の好酸性小体 (+, 1/5)および小嚢胞(+, 1/5; ++, 1/5)、300 mg/kg 群で肝臓の小肉芽巢(±, 1/5; ++, 1/5)、腎臓の好塩基性尿細管 (+, 1/5)および近位尿細管上皮内の好酸性小体(+, 1/5)がみられた。

雌: 媒体対照群で肝臓の小肉芽巢 (+, 4/5; ++, 1/5)、腎臓の小嚢胞(++, 1/5)、300 mg/kg 群で肝臓の小肉芽巢 (+, 2/5; ++, 2/5)、腎臓の好塩基性尿細管 (+, 1/5)がみられた。

V. 考察および結論

1-Chloronaphthalene を 0、10、30、100 および 300 mg/kg/day の用量で、雌雄 Crl: CD(SD) ラットに 28 日間反復強制経口投与した。また、300 mg/kg 群および媒体対照群の雌雄各 5 匹について、28 日間の投与終了後 14 日間の回復期間を設けた。

今回の試験において死亡はみられず、投与期間中の機能検査、尿検査で異常はみられなかった。

一般状態において、投与期間中の 100 mg/kg/day 以上の用量群で雌雄ともに自発運動の低下、うずくまりが投与開始日から投与 4 日後にかけてみられた。また、300 mg/kg 群の雌雄で詳細な症状観察において反応性の低下が数例にみられ、対照群の平均評点 4.0 と比較して雄で 2.6、雌で 3.4 と低値を示した。体重では 100 mg/kg/day 以上の用量群の雄で低値がみられた。摂餌量は day 1 のみではあるが 300 mg/kg 群の雌雄ともに低値を示し、これらの変化は 1-Chloronaphthalene 投与の影響と考えられた。血液生化学的検査において、投与期間終了時の 300 mg/kg 群の雄で GPT の高値、雌で γ -GTP の高値がみられた。これらに伴う変化として器官重量で 300 mg/kg 群の雌雄で肝臓相対重量の高値、雌で肝臓絶対重量で高値、病理組織学的検査においては 100 mg/kg/day 以上の用量群の雌雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がみられ、これらの変化は 1-Chloronaphthalene 投与の影響と考えられた。

また、雄の投与群の脂質系で総コレステロールの高値傾向、100 mg/kg/day 以上の用量群でトリグリセライドの低値傾向がみられた。総コレステロールについては投与群で高値傾向を示しているものの、用量相関性もなく、対照群の値が偶発的に低値であることも考えられる。また、トリグリセライドの低値傾向においても統計学的有意差はみられておらず、この変化との関連を示唆する血糖等においても変化はみられていないことから、1-Chloronaphthalene 投与との関連は不明であり、偶発的変動であると考えられた。

器官重量において、300mg/kg/day の雄に精巣上体で相対重量の高値、100 mg/kg/day 以上の用量群の雌のみに腎臓相対重量の高値がみられ、病理組織学的検査にこれらの変化

を示唆する所見はみられていないが、1-Chloronaphthalene 投与の影響と考えられた。300 mg/kg 群の雄で脳、下垂体、心臓、副腎および脾臓の絶対重量低値がみられたが、相対重量において統計学的有意差はみられておらず、いずれも軽微な変化であるか、あるいは低体重に関連した変化であると考えられた。

なお、器官重量において、30 mg/kg 群で精巣上体絶対重量の高値がみられたが、相対重量ではみられず、用量相関性を伴わない偶発的な変化であると考えられる。血液学的検査において、投与期間終了時の 30 mg/kg 群の雄で平均赤血球色素濃度の高値、100 mg/kg 群の雌で平均赤血球色素量の高値、活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮がみられたが、いずれの変化も用量相関性を伴っておらず、偶発的な所見と考えられる。病理組織学的検査においては、肝臓の小肉芽巣、腎臓の線維化、尿細管拡張、小嚢胞、尿円柱、好塩基性尿細管および石灰沈着がみられたが、いずれもその発生頻度に用量相関性はみられないか、媒体対照群においても散見される変化であり、被験物質投与の影響であるとは考えられない。

回復期間中の一般状態、摂餌量、詳細観察、機能検査、尿検査、回復期間終了時の血液学的検査、剖検のいずれにおいても異常はみられなかった。

体重では、投与期間中にみられた雄の低値が依然みられたが、day 41 の体重値に統計学的有意差は消失し、体重増加量においても対照群：27.8 g、30 mg/kg/kg 群：33.2 g と対照群を上回る増加量を示しことから可逆性が示唆された。器官重量においても雌雄で肝臓相対重量の高値がみられたが、病理組織学的検査では肝臓の小葉中心性肝細胞肥大はみられなくなった。小葉中心性肝細胞肥大は、化学物質投与時の薬物代謝酵素誘導による生体の適応性反応としてみられることが知られているが、化学物質投与に起因する小葉中心性肝細胞肥大は投与を中止することにより速やかに回復するとされている⁹⁾。本試験においてみられた小葉中心性肝細胞肥大も良好な回復性が認められており、1-Chloronaphthalene 投与に対する薬物代謝酵素誘導による生体の適応性反応であったものと考えられる。また、雄で低体重による心臓絶対重量の低値が残存した。

このほか、雄で精巣上体の絶対および相対重量の低値、雌で総コレステロールの高値、心臓相対重量の高値がみられたが、いずれも投与期間終了時にはみられておらず、他に関連する変化は認められないことから、毒性学的意義はないものと思われる。組織学的検査においても肝臓の小肉芽巣、腎臓の好塩基性尿細管、近位尿細管上皮内の好酸性小体および小嚢胞が散見されたが、いずれも自然発生的にみられる所見¹⁰⁾であり、媒体対照群との発生頻度に差がないことから、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

1-Chloronaphthalene の標的器官は主に肝臓であるものと考えられる。また、回復期間終了時に肝臓相対重量の高値がみられているものの、回復性は良好であると考えられる。

以上の結果から、100mg/kg/day 以上の用量において自発運動の低下、うずくまりおよび体重低値、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大、300 mg/kg/day 用量において詳細な症状観察で反応性の低下、摂餌量の低値、GPT およびγ-GTP の高値、肝臓重量の高値がみられ、回復期間においても体重低値、肝臓重量の高値が残存したものの、回復性が示唆されていることから、本実験条件下における 1-Chloronaphthalene の無影響量は、雌雄ともに 30 mg/kg/day と考えられる。

<参考文献>

- 1) Moser.V.C., MDaniel, K.M., Phillips, P.M. (1991). Rat Strain and Stock Comparisons Using a Functional Observational Battery: Baseline Values and Effects of Amitraz. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 108, 267-283.
- 2) 白須泰彦、吐山豊秋集(1980). 毒性試験ハンドブック、pp.341-348、フジ・テクノシステム
- 3) Irwin, S.: Comprehensive Observational Assessment: Ia. A Systematic Quantitative Procedure for Assessing the Behavioral and Physiologic State of the Mouse., *Psychopharmacologia (Berl)*, 13, 222-257, 1968
- 4) 生態の科学、45 巻 5 号、p.442-443、医学書院、1994.
- 5) 生態の科学、45 巻 5 号、p.474-477、医学書院、1994.
- 6) 生態の科学、45 巻 5 号、p.448-449、医学書院、1994.
- 7) Meyer O.A., Tilson H.A., Byrd W.C., Riley M.T.(1979). A Method for the Routine Assessment of Fore-and Hindlimb Grip Strength of Rats and Mice. *Nuerobehav. Toxicol.*, 1, 233-236.
- 8) Crofton K.M., Howard J.L., Moser V.C., Gill M.W., Reiter L.W., Tilson H.A., MacPhail R.C. (1991). Interlaboratory Comparison of Motor Activity Experiments : Implication for Neurotoxicological Assessments. *Neurotoxicol. Teratol.* 13, 599-609.
- 9) Greaves P: Digestive system 2. Liver, hepatocellular hypertrophy and hyperplasia. In "Histopathology of preclinical toxicity studies", 2nd ed., Greaves P (ed.), Elsevier, Amsterdam(2000)pp.445-452.
- 10) 日本毒性病理学会編: 毒性病理組織学、日本毒性病理学会、2000

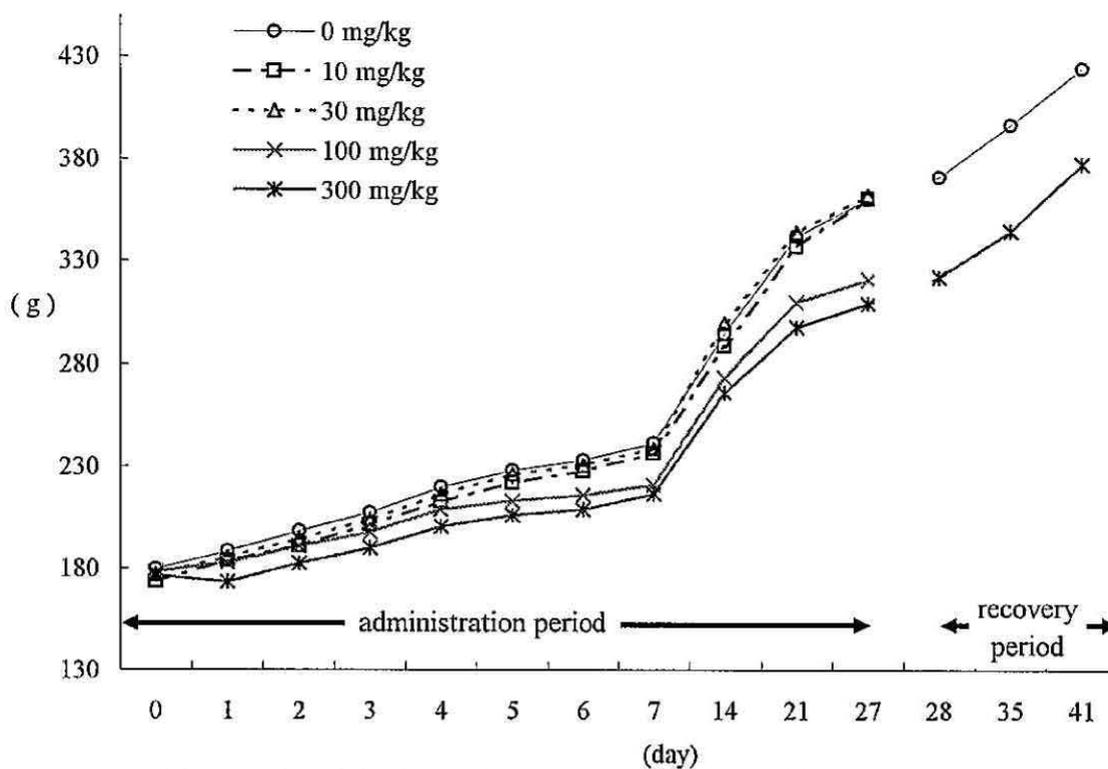


Fig. 1 Body weight changes in male rats administered with 1-Chloronaphthalene

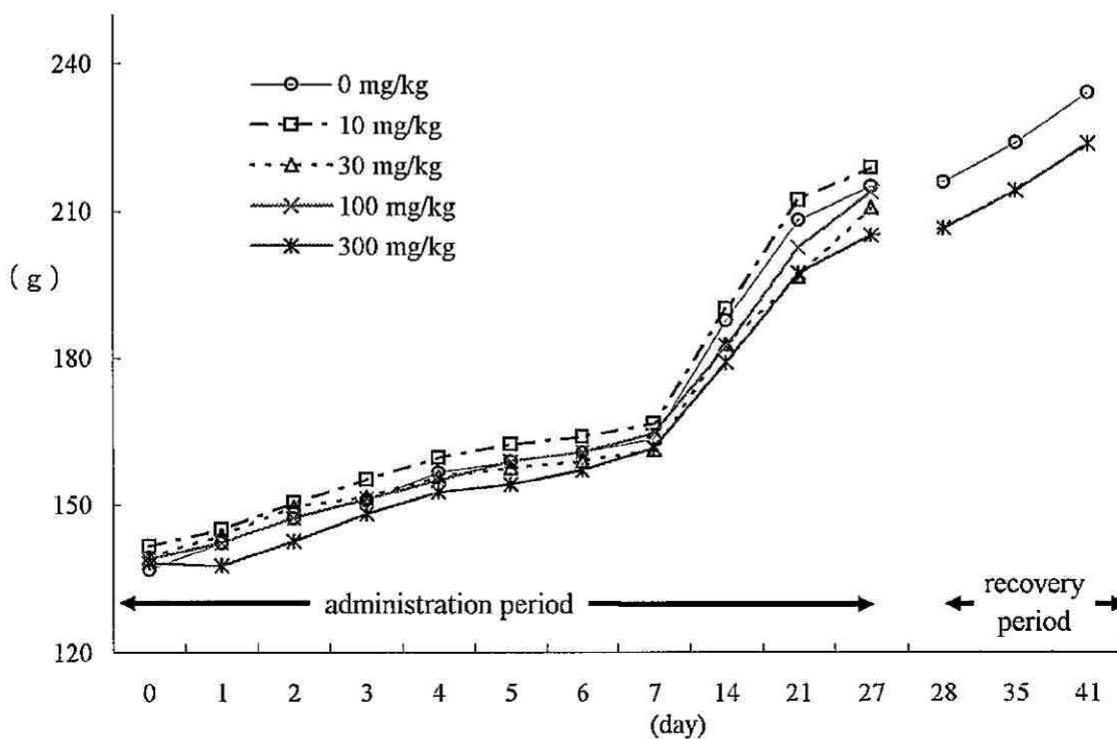


Fig. 2 Body weight changes in female rats administered with 1-Chloronaphthalene

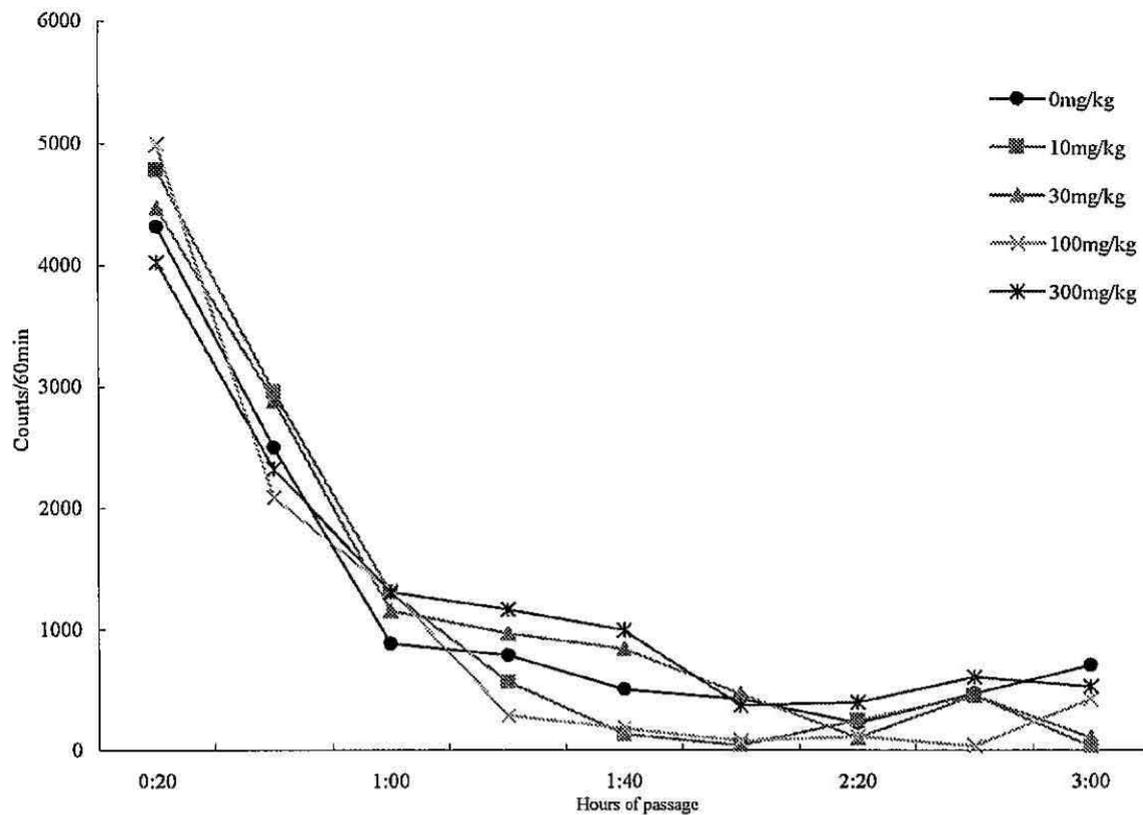


Fig. 3 Behavioral measurements in male rats administered with 1-Chloronaphthalene

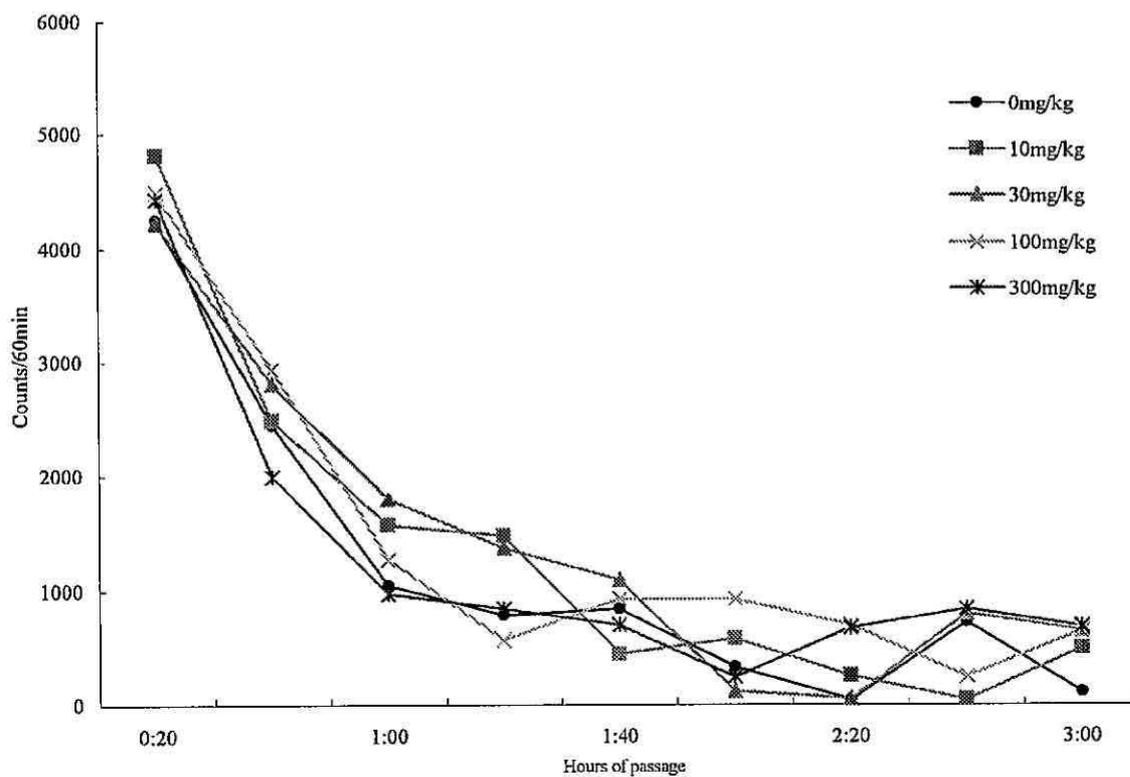


Fig. 4 Behavioral measurements in female rats administered with 1-Chloronaphthalene

Table 1-1

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : General condition

Sex : Male

Signs	Dose(mg/kg)	Administration period					Recovery period	
		0	10	30	100	300	0	300
		No. of animals examined						
No abnormality		10	5	5	0	0	5	5
Decreased spontaneous locomotion		0	0	0	5	10	0	0
Crouching position		0	0	0	3	8	0	0

Table 1-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : General condition

Sex : Female

Signs	Dose(mg/kg)	Administration period					Recovery period	
		0	10	30	100	300	0	300
		No. of animals examined						
No abnormality		10	5	5	0	0	5	5
Decreased spontaneous locomotion		0	0	0	5	10	0	0
Crouching position		0	0	0	1	4	0	0

Table 2-1

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Detailed functional observations

Stage : day -1 (Before administration)

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Irritability*	Reaction*	Passivity	Stereotypy	Face washing*	Vocal behavior	Tremor	Convulsion	Abnormal behavior	Postural reflex	Abnormal gait	Exophthalmos ophthalmocoele	Laerimation	Pupillary reflex*	Respiratory rate*	*Skin color	Abnormal fur	Piloerection	Hyperthermia	Urination	Salivation	Mucous membranes	
Male	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Female	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

With *, Score 4 is normal ; Without *, Score 0 is normal.

Table 2-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Detailed functional observations

Stage : day 0

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Irritability*	Reaction*	Passivity	Stereotypy	Face washing*	Vocal behavior	Tremor	Convulsion	Abnormal behavior	Postural reflex	Abnormal gait	Exophthalmos ophthalmocoele	Laerimation	Pupillary reflex*	Respiratory rate*	*Skin color	Abnormal fur	Piloerection	Hyperthermia	Urination	Salivation	Mucous membranes	
Male	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	2.6	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Female	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	3.4	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

With *, Score 4 is normal ; Without *, Score 0 is normal.

Table 2-3

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Detailed functional observations

Stage : day 7

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Irritability*	Reaction*	Passivity	Stereotypy	Face washing*	Vocal behavior	Tremor	Convulsion	Abnormal behavior	Postural reflex	Abnormal gait	Exophthalmos ophthalmocoele	Lacrimation	Pupillary reflex*	Respiratory rate*	*Skin color	Abnormal fur	Piloerection	Hyperthermia	Urination	Salivation	Mucous membranes	
Male	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Female	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

With *, Score 4 is normal ; Without *, Score 0 is normal.

Table 2-4

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Detailed functional observations

Stage : day 14

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Irritability*	Reaction*	Passivity	Stereotypy	Face washing*	Vocal behavior	Tremor	Convulsion	Abnormal behavior	Postural reflex	Abnormal gait	Exophthalmos ophthalmocoele	Lacrimation	Pupillary reflex*	Respiratory rate*	*Skin color	Abnormal fur	Piloerection	Hyperthermia	Urination	Salivation	Mucous membranes	
Male	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Female	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

With *, Score 4 is normal ; Without *, Score 0 is normal.

Table 2-5

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Detailed functional observations

Stage : day 21

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Irritability*	Reaction*	Passivity	Stereotypy	Face washing*	Vocal behavior	Tremor	Convulsion	Abnormal behavior	Postural reflex	Abnormal gait	Exophthalmos ophthalmocoele	Lacrimation	Pupillary reflex*	Respiratory rate*	*Skin color	Abnormal fur	Piloerection	Hyperthermia	Urination	Salivation	Mucous membranes	
Male	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Female	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

With *, Score 4 is normal ; Without *, Score 0 is normal.

Table 2-6

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Detailed functional observations

Stage : day 27

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Irritability*	Reaction*	Passivity	Stereotypy	Face washing*	Vocal behavior	Tremor	Convulsion	Abnormal behavior	Postural reflex	Abnormal gait	Exophthalmos ophthalmocoele	Lacrimation	Pupillary reflex*	Respiratory rate*	*Skin color	Abnormal fur	Piloerection	Hyperthermia	Urination	Salivation	Mucous membranes	
Male	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Female	0	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	10	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

With *, Score 4 is normal ; Without *, Score 0 is normal.

Table 2-7

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Detailed functional observations

Stage : day 29

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Irritability*	Reaction*	Passivity	Stereotypy	Face washing*	Vocal behavior	Tremor	Convulsion	Abnormal behavior	Postural reflex	Abnormal gait	Exophthalmos ophthalmocoele	Lacrimation	Pupillary reflex*	Respiratory rate*	*Skin color	Abnormal fur	Piloerection	Hyperthermia	Urination	Salivation	Mucous membranes	
Male	0	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Female	0	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

With *, Score 4 is normal ; Without *, Score 0 is normal.

Table 2-8

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Detailed functional observations

Stage : day 35

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Irritability*	Reaction*	Passivity	Stereotypy	Face washing*	Vocal behavior	Tremor	Convulsion	Abnormal behavior	Postural reflex	Abnormal gait	Exophthalmos ophthalmocoele	Lacrimation	Pupillary reflex*	Respiratory rate*	*Skin color	Abnormal fur	Piloerection	Hyperthermia	Urination	Salivation	Mucous membranes	
Male	0	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Female	0	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

With *, Score 4 is normal ; Without *, Score 0 is normal.

Table 2-9

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Detailed functional observations

Stage : day 41

Sex	Dose (mg/kg)	No. of animals	Irritability*	Reaction*	Passivity	Stereotypy	Face washing*	Vocal behavior	Tremor	Convulsion	Abnormal behavior	Postural reflex	Abnormal gait	Exophthalmos ophthalmocoele	Laerimaton	Pupillary reflex*	Respiratory rate*	*Skin color	Abnormal fur	Piloerection	Hyperthermia	Urination	Salivation	Mucous membranes	
Male	0	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Female	0	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	5	4.0	4.0	0.0	0.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.0	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

With *, Score 4 is normal ; Without *, Score 0 is normal.

Table 3-1

Examination		: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats					
Item		: Body Weight					
Sex		: Male					unit : g
		Dose(mg/kg)					
		0	10	30	100	300	
No. of Animals		10	5	5	5	10	
Days	0	179.4± 7.5	173.2± 7.5	177.0± 7.9	178.2± 6.8	176.5± 6.3	
	1	188.3± 8.8	183.8± 6.8	185.2± 10.5	182.6± 5.1	173.1± 6.9 **	
	2	198.2± 9.1	191.0± 6.9	194.4± 10.7	191.0± 6.6	182.3± 8.6 **	
	3	207.4± 9.3	201.4± 6.6	203.6± 12.1	197.6± 7.9	190.1± 9.0 **	
	4	219.9± 11.8	212.6± 8.0	216.4± 12.5	208.8± 10.5	200.3± 8.2 **	
	5	228.1± 13.0	222.0± 9.8	226.4± 12.6	213.2± 10.3	206.1± 8.5 **	
	6	233.1± 11.7	227.8± 13.0	230.6± 13.8	216.0± 10.4 *	208.9± 8.7 **	
	7	241.6± 14.4	236.8± 17.1	238.8± 12.8	221.2± 8.8 *	216.9± 8.5 **	
	14	295.2± 21.2	289.0± 21.9	300.2± 19.2	274.0± 8.9	266.4± 10.0 **	
	21	342.8± 23.7	337.8± 28.7	344.6± 23.0	310.6± 14.2 *	298.3± 12.8 **	
	27	361.1± 30.4	361.2± 28.1	363.0± 26.6	321.6± 12.3 *	309.9± 16.7 **	
	28	372.0± 36.1 (5)a				322.8± 14.2 (5) #	
	35	397.8± 40.2 (5)				345.6± 23.4 (5) #	
	41	425.6± 44.6 (5)				378.8± 24.1 (5)	

Mean ± SD

a , Number in the parentheses represents the number of animals weighed.

*;** , Significantly different from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively (Dunnett's test).# , Significantly different from control at $p < 0.05$ (Student's t test).

Table 3-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Body Weight

Sex : Female

unit : g

		Dose(mg/kg)				
		0	10	30	100	300
No. of Animals		10	5	5	5	10
Days	0	136.8± 9.4	141.6± 4.8	139.4± 5.9	139.0± 4.4	138.2± 6.3
	1	142.2± 8.4	145.0± 4.1	143.8± 6.2	142.4± 4.9	137.7± 8.3
	2	147.2± 8.7	150.4± 4.2	149.6± 6.6	147.4± 5.3	142.6± 8.7
	3	151.0± 9.2	155.2± 5.6	151.6± 7.9	151.2± 6.5	148.2± 9.3
	4	156.6± 10.2	159.6± 6.7	155.8± 9.1	155.0± 7.6	152.6± 8.4
	5	158.8± 10.4	162.4± 7.9	157.6± 9.5	159.0± 6.6	154.3± 9.1
	6	160.7± 11.0	164.0± 8.0	159.0± 9.7	160.8± 6.3	157.2± 8.6
	7	163.6± 10.6	166.6± 7.2	161.2± 9.8	164.6± 6.1	161.6± 7.9
	14	187.8± 13.7	190.2± 11.8	183.0± 11.1	182.6± 9.9	179.3± 8.8
	21	208.4± 16.1	212.4± 11.1	196.8± 9.6	202.8± 8.5	197.6± 12.0
	27	215.2± 18.5	219.0± 11.0	211.0± 6.2	214.2± 14.9	205.3± 12.9
	28	216.2± 20.0 (5) ^a				206.8± 14.5 (5)
	35	224.2± 24.2 (5)				214.4± 15.6 (5)
	41	234.4± 24.7 (5)				224.0± 13.1 (5)

Mean ± SD

^a, Number in the parentheses represents the number of animals weighed.

Table 4-1

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Food intakes

Sex : Male

unit : g/animal/day

		Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
No. of Cages		4	2	2	2	4
Days	1	16.6± 1.5	17.4± 0.9	17.1± 0.6	13.7± 2.3	9.3± 3.1 **
	7	18.0± 2.5	17.4± 0.1	17.4± 0.1	15.5± 0.7	18.0± 1.2
	14	17.4± 1.3	17.5± 0.7	18.4± 0.9	17.9± 0.2	18.1± 2.1
	21	20.5± 0.7	19.3± 0.4	21.2± 1.2	18.9± 0.2	19.8± 1.1
	27	17.1± 1.1	16.9± 0.8	16.4± 0.5	15.2± 1.2	18.3± 2.1
	35	22.9± 1.6 (2)a				20.6± 1.6 (2)
	41	21.0± 1.4 (2)				20.9± 0.6 (2)

Mean ± SD

a , Number in the parentheses represents the number of cages weighed.

** , Significantly different from control at $p < 0.01$ (Dunnett's test).

Table 4-2

Examination		: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats				
Item		: Food intakes				
Sex		: Female				
		unit : g/animal/day				
		Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
No. of Cages		4	2	2	2	4
Days	1	11.5± 0.6	11.8± 1.1	11.9± 2.3	11.1± 0.6	8.3± 1.8 *
	7	11.5± 0.4	10.2± 0.2	10.9± 0.2	11.5± 0.7	11.0± 2.4
	14	11.2± 0.2	10.5± 0.7	10.4± 2.3	9.4± 2.3	11.9± 1.2
	21	13.2± 1.8	14.1± 2.0	12.7± 1.9	12.6± 1.3	13.7± 1.2
	27	11.4± 1.8	13.5± 0.7	14.4± 0.9	13.5± 2.1	13.5± 2.4
	35	13.7± 0.9 (2)a				15.0± 1.4 (2)
	41	14.9± 0.6 (2)				13.4± 0.1 (2)

Mean ± SD

a, Number in the parentheses represents the number of cages weighed.

*, Significantly different from control at $p < 0.05$ (Dunnett's test).

Table 5

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Functional observations

Stage : day 27

Parameters	Reaction score	Male					Female				
		Dose (mg/kg)					Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300	0	10	30	100	300
Visual test	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	10	5	5	5	10	10	5	5	5	10
Audiological test	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	10	5	5	5	10	10	5	5	5	10
Nociception test	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+	10	5	5	5	10	10	5	5	5	10
Grip strength of forelimb (kgf)	mean	0.655	0.645	0.725	0.667	0.667	0.422	0.443	0.466	0.486	0.492
	SD	0.044	0.049	0.026	0.036	0.049	0.015	0.020	0.014	0.028	0.010
Grip strength of hindlimb (kgf)	mean	0.459	0.435	0.443	0.441	0.450	0.301	0.304	0.302	0.290	0.297
	SD	0.016	0.032	0.033	0.028	0.035	0.018	0.009	0.010	0.012	0.013

+, Positive ; -, Negative

Table 6-1-1

Examination Item Sex	: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats				
	: Hematological examinations				
	: Male				
	Stage : day 28				
	Dose(mg/kg)				
	0	10	30	100	300
No. of animals	5	5	5	5	5
RBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	832.0 \pm 55.7	822.2 \pm 58.0	826.4 \pm 14.8	840.4 \pm 57.4	819.4 \pm 20.5
Hgb(g/dL)	16.46 \pm 0.79	16.40 \pm 0.66	16.94 \pm 0.43	16.22 \pm 0.61	15.72 \pm 0.30
Hct(%)	49.04 \pm 2.87	48.50 \pm 2.98	48.82 \pm 1.19	48.20 \pm 2.72	46.94 \pm 1.53
MCV(fL)	59.00 \pm 0.97	59.02 \pm 1.68	59.08 \pm 1.68	57.38 \pm 0.94	57.26 \pm 0.74
MCH(pg)	19.80 \pm 0.46	19.98 \pm 0.74	20.50 \pm 0.52	19.34 \pm 0.63	19.18 \pm 0.33
MCHC(%)	33.58 \pm 0.40	33.84 \pm 0.80	34.68 \pm 0.36 *	33.70 \pm 0.65	33.48 \pm 0.74
PLT($\times 10^4/\mu\text{L}$)	124.82 \pm 5.80	125.30 \pm 14.42	115.30 \pm 5.78	112.38 \pm 7.68	130.50 \pm 10.41
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	66.6 \pm 8.8	73.4 \pm 18.0	73.8 \pm 5.4	68.0 \pm 14.8	75.2 \pm 15.1
PT(sec)	16.68 \pm 1.43	15.58 \pm 1.43	15.60 \pm 1.16	16.34 \pm 0.78	16.66 \pm 0.92
APTT(sec)	17.16 \pm 1.98	15.20 \pm 2.78	15.76 \pm 1.24	16.40 \pm 1.88	16.72 \pm 2.48
STAB(%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
SEG(%)	10.2 \pm 4.5	10.6 \pm 2.5	9.0 \pm 3.5	10.4 \pm 2.1	9.8 \pm 3.4
LYMPH(%)	89.0 \pm 4.3	88.8 \pm 2.8	90.0 \pm 3.5	88.4 \pm 2.5	89.4 \pm 3.4
MONO(%)	0.4 \pm 0.5	0.6 \pm 0.5	0.6 \pm 0.5	0.6 \pm 0.5	0.4 \pm 0.5
BASO(%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
EOSINO(%)	0.4 \pm 0.5	0.0 \pm 0.0	0.4 \pm 0.5	0.6 \pm 0.5	0.4 \pm 0.5
Reti(‰)	21.0 \pm 0.7	22.2 \pm 0.8	21.2 \pm 1.3	21.2 \pm 1.1	21.6 \pm 1.1

Mean \pm SD*, Significantly different from control at $p < 0.05$ (Dunnett's test).

Table 6-1-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Hematological examinations
 Sex : Male Stage : day 42

No. of animals	Dose (mg/kg)	
	0	300
	5	5
RBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	825.2 \pm 63.4	833.0 \pm 52.3
Hgb(g/dL)	16.14 \pm 0.94	15.86 \pm 1.11
Hct(%)	48.38 \pm 3.51	47.76 \pm 3.22
MCV(fL)	58.66 \pm 1.41	57.36 \pm 2.28
MCH(pg)	19.58 \pm 0.66	19.04 \pm 0.81
MCHC(%)	33.40 \pm 0.58	33.20 \pm 0.24
PLT($\times 10^4/\mu\text{L}$)	111.64 \pm 17.67	121.86 \pm 12.43
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	66.2 \pm 13.4	80.4 \pm 10.8
PT(sec)	16.72 \pm 2.49	15.56 \pm 1.55
APTT(sec)	16.76 \pm 2.73	14.98 \pm 1.82
STAB(%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
SEG(%)	6.8 \pm 1.1	7.4 \pm 1.1
LYMPH(%)	92.4 \pm 1.1	92.0 \pm 1.4
MONO(%)	0.4 \pm 0.5	0.6 \pm 0.9
BASO(%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
EOSINO(%)	0.4 \pm 0.5	0.0 \pm 0.0
Reti(%)	22.0 \pm 1.0	21.6 \pm 0.5

Mean \pm SD

Table 6-2-1

Examination Item Sex	: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats				
	: Hematological examinations				
	: Female				
	Stage : day 28				
	Dose(mg/kg)				
	0	10	30	100	300
No. of animals	5	5	5	5	5
RBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	744.8 \pm 45.1	718.0 \pm 32.6	742.0 \pm 35.3	704.6 \pm 52.2	739.2 \pm 18.4
Hgb(g/dL)	15.30 \pm 0.84	15.14 \pm 0.50	15.48 \pm 0.88	15.40 \pm 1.26	15.10 \pm 0.29
Hct(%)	43.62 \pm 3.00	42.20 \pm 2.01	43.84 \pm 3.49	42.60 \pm 3.62	43.44 \pm 1.13
MCV(fL)	58.56 \pm 1.84	58.78 \pm 0.24	59.02 \pm 1.97	60.44 \pm 1.14	58.80 \pm 1.41
MCH(pg)	20.58 \pm 0.74	21.10 \pm 0.35	20.86 \pm 0.34	21.86 \pm 0.74 **	20.42 \pm 0.38
MCHC(%)	35.12 \pm 0.72	35.90 \pm 0.63	35.38 \pm 1.07	36.14 \pm 0.91	34.76 \pm 0.29
PLT($\times 10^4/\mu\text{L}$)	129.48 \pm 18.17	121.66 \pm 7.26	115.18 \pm 7.65	118.82 \pm 4.41	119.46 \pm 15.09
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	66.2 \pm 15.1	71.8 \pm 28.9	48.6 \pm 3.8	59.4 \pm 12.1	76.2 \pm 25.0
PT(sec)	15.46 \pm 0.65	15.66 \pm 0.58	15.86 \pm 1.05	15.02 \pm 0.63	15.22 \pm 0.90
APTT(sec)	15.08 \pm 0.47	14.78 \pm 0.88	14.14 \pm 0.29	13.58 \pm 0.63 **	15.26 \pm 0.94
STAB(%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
SEG(%)	9.0 \pm 3.5	8.4 \pm 3.1	8.2 \pm 4.1	11.4 \pm 4.0	8.4 \pm 2.6
LYMPH(%)	90.0 \pm 3.7	91.2 \pm 2.9	91.2 \pm 4.4	87.8 \pm 4.5	91.4 \pm 3.0
MONO(%)	0.4 \pm 0.5	0.2 \pm 0.4	0.6 \pm 0.5	0.6 \pm 0.5	0.0 \pm 0.0
BASO(%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
EOSINO(%)	0.6 \pm 0.5	0.2 \pm 0.4	0.0 \pm 0.0	0.2 \pm 0.4	0.2 \pm 0.4
Reti(%)	21.0 \pm 1.4	21.4 \pm 0.9	21.4 \pm 0.5	21.2 \pm 0.4	21.6 \pm 0.9

Mean \pm SD**, Significantly different from control at $p < 0.01$ (Dunnett's test).

Table 6-2-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Hematological examinations
 Sex : Female Stage : day 42

	Dose (mg/kg)	
	0	300
No. of animals	5	5
RBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	746.6 \pm 21.9	738.4 \pm 25.4
Hgb(g/dL)	14.64 \pm 0.35	14.24 \pm 0.38
Hct(%)	42.20 \pm 1.24	41.58 \pm 1.66
MCV(fL)	56.54 \pm 1.78	56.30 \pm 1.72
MCH(pg)	19.64 \pm 0.51	19.28 \pm 0.40
MCHC(%)	34.68 \pm 0.32	34.26 \pm 0.67
PLT($\times 10^4/\mu\text{L}$)	117.06 \pm 3.77	125.60 \pm 11.22
WBC($\times 10^3/\mu\text{L}$)	31.2 \pm 11.0	39.6 \pm 12.2
PT(sec)	15.28 \pm 0.86	15.58 \pm 1.26
APTT(sec)	13.74 \pm 0.94	14.72 \pm 0.93
STAB(%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
SEG(%)	11.4 \pm 6.2	10.4 \pm 5.4
LYMPH(%)	87.8 \pm 6.9	89.0 \pm 5.1
MONO(%)	0.4 \pm 0.5	0.4 \pm 0.5
BASO(%)	0.0 \pm 0.0	0.0 \pm 0.0
EOSINO(%)	0.4 \pm 0.5	0.2 \pm 0.4
Reti(%)	21.4 \pm 0.5	21.0 \pm 0.7

Mean \pm SD

Table 7-1-1

Examination Item Sex	Dose(mg/kg)					Stage : day 28
	0	10	30	100	300	
	5	5	5	5	5	
T-Bil(mg/dL)	0.078±0.016	0.078±0.022	0.068±0.011	0.062±0.030	0.080±0.038	
GOT(IU/L)	93.8± 18.0	88.0± 6.4	87.8± 13.7	106.8± 16.5	110.4± 15.1	
GPT(IU/L)	37.4± 5.0	34.2± 3.4	35.0± 4.8	34.8± 6.0	53.6± 13.7 **	
γ-GTP(IU/L)	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0	
ChE(IU/L)	80.4± 14.5	82.0± 13.0	80.0± 17.7	86.8± 13.8	94.8± 15.7	
ALP(IU/L)	459.4± 90.0	448.2± 54.9	443.6± 95.2	504.0± 61.8	368.4± 86.9	
TP(g/dL)	5.84± 0.21	6.10± 0.24	5.86± 0.25	5.78± 0.24	5.96± 0.22	
A/G	1.362±0.131	1.352±0.132	1.368±0.115	1.398±0.123	1.368±0.072	
Alb(g/dL)	3.36± 0.17	3.50± 0.19	3.38± 0.22	3.36± 0.05	3.44± 0.13	
Glb(g/dL)	2.48± 0.16	2.60± 0.19	2.48± 0.13	2.42± 0.22	2.52± 0.13	
T-cho(mg/dL)	49.6± 7.8	59.6± 6.5	54.8± 14.2	58.8± 10.4	58.8± 9.0	
TG(mg/dL)	51.0± 24.6	50.6± 9.3	62.8± 20.4	36.2± 14.9	23.2± 2.6	
Glu(mg/dL)	138.4± 13.7	139.0± 20.2	134.4± 12.8	140.0± 32.9	127.8± 12.1	
BUN(mg/dL)	16.32± 3.92	15.70± 1.67	15.54± 1.72	15.10± 2.41	18.90± 5.54	
Crea(mg/dL)	0.306±0.053	0.318±0.037	0.300±0.047	0.320±0.030	0.316±0.050	
Ca(mg/dL)	11.00± 0.52	11.12± 0.33	10.92± 0.41	10.86± 0.24	10.98± 0.24	
IP(mg/dL)	9.00± 0.66	8.96± 0.62	8.58± 0.30	8.66± 0.58	9.08± 0.83	
Na(mmol/L)	141.6± 1.5	141.4± 0.9	142.4± 1.5	142.6± 1.5	142.2± 0.8	
K(mmol/L)	4.88± 0.22	5.08± 0.40	4.72± 0.35	4.82± 0.23	4.98± 0.30	
Cl(mmol/L)	106.6± 2.1	107.0± 2.0	106.8± 0.8	105.6± 0.9	106.0± 1.9	

Mean ± SD

**, Significantly different from control at $p < 0.01$ (Dunnett's test).

Table 7-1-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Blood Biochemical examinations
 Sex : Male

	Dose (mg/kg)	
	0	300
No. of animals	5	5
T-Bil(mg/dL)	0.092±0.025	0.086±0.031
GOT(IU/L)	77.0± 5.4	71.2± 10.4
GPT(IU/L)	33.6± 5.1	27.2± 2.4 *
γ-GTP(IU/L)	0.2± 0.4	0.0± 0.0
ChE(IU/L)	83.4± 18.9	85.4± 15.6
ALP(IU/L)	339.4± 76.0	297.6± 63.2
TP(g/dL)	5.62± 0.23	5.82± 0.30
A/G	1.284±0.080	1.262±0.085
Alb(g/dL)	3.16± 0.21	3.24± 0.11
Glb(g/dL)	2.46± 0.05	2.58± 0.22
T-cho(mg/dL)	62.8± 8.3	62.2± 5.6
TG(mg/dL)	39.0± 15.7	31.4± 5.7
Glu(mg/dL)	154.8± 17.5	151.4± 17.9
BUN(mg/dL)	16.50± 1.83	16.02± 1.20
Crea(mg/dL)	0.352±0.041	0.324±0.045
Ca(mg/dL)	10.14± 0.18	10.38± 0.20
IP(mg/dL)	7.82± 0.64	7.82± 0.22
Na(mmol/L)	143.0± 1.0	143.2± 0.4
K(mmol/L)	3.96± 0.31	4.02± 0.38
Cl(mmol/L)	104.6± 0.9	104.4± 0.5

Mean ± SD

* , Significantly different from control at $p < 0.05$ (Student's t test).

Table 7-2-1

Examination	: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats				
Item	: Blood Biochemical examinations				
Sex	: Female				
	Stage : day 28				
	Dose(mg/kg)				
	0	10	30	100	300
No. of animals	5	5	5	5	5
T-Bil(mg/dL)	0.076±0.011	0.068±0.022	0.078±0.022	0.064±0.031	0.062±0.022
GOT(IU/L)	78.4± 7.2	72.0± 3.3	73.2± 9.4	67.0± 12.3	67.0± 5.5
GPT(IU/L)	33.0± 6.9	24.6± 5.0	23.4± 1.7	24.6± 2.2	28.2± 11.1
γ-GTP(IU/L)	0.0± 0.0	0.4± 0.5	0.2± 0.4	0.0± 0.0	1.0± 0.0 **
ChE(IU/L)	487.6±221.8	455.4±158.9	433.2±166.6	418.8±121.4	363.0± 75.3
ALP(IU/L)	266.6±104.9	252.8± 65.5	333.2± 87.5	224.8± 9.2	207.8± 50.7
TP(g/dL)	5.72± 0.43	5.64± 0.19	5.64± 0.18	5.92± 0.54	6.22± 0.36
A/G	1.386±0.059	1.354±0.090	1.350±0.021	1.336±0.084	1.344±0.054
Alb(g/dL)	3.32± 0.23	3.24± 0.11	3.24± 0.11	3.38± 0.26	3.56± 0.19
Glb(g/dL)	2.40± 0.21	2.40± 0.14	2.40± 0.07	2.54± 0.30	2.66± 0.18
T-cho(mg/dL)	69.4± 15.9	65.4± 10.1	61.2± 12.6	68.8± 11.2	67.2± 13.2
TG(mg/dL)	35.6± 21.4	24.8± 7.3	24.2± 9.3	33.4± 8.4	25.0± 8.7
Glu(mg/dL)	127.0± 14.1	131.4± 6.1	126.4± 10.5	120.4± 7.2	125.6± 21.2
BUN(mg/dL)	16.00± 1.71	15.74± 3.07	16.16± 1.50	13.66± 1.14	13.46± 2.74
Crea(mg/dL)	0.424±0.038	0.418±0.070	0.364±0.053	0.316±0.040 **	0.338±0.033 *
Ca(mg/dL)	11.06± 0.18	10.86± 0.27	10.74± 0.23	10.86± 0.21	10.96± 0.21
IP(mg/dL)	8.94± 0.48	9.16± 0.34	8.72± 0.42	8.46± 0.68	8.30± 0.66
Na(mmol/L)	142.4± 1.1	142.4± 0.5	142.2± 0.8	142.2± 1.3	142.2± 1.5
K(mmol/L)	3.72± 0.19	3.72± 0.26	3.80± 0.23	3.84± 0.28	3.80± 0.20
Cl(mmol/L)	104.8± 1.5	106.2± 1.3	106.2± 0.8	105.2± 0.8	105.2± 1.6

Mean ± SD

*,**, Significantly different from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively (Dunnett's test).

Table 7-2-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Blood Biochemical examinations
 Sex : Female Stage : day 42

	Dose (mg/kg)	
	0	300
No. of animals	5	5
T-Bil(mg/dL)	0.092±0.026	0.080±0.024
GOT(IU/L)	71.8± 11.9	58.8± 5.8
GPT(IU/L)	22.8± 4.7	23.0± 5.3
γ-GTP(IU/L)	0.0± 0.0	0.0± 0.0
ChE(IU/L)	523.8±110.6	471.4± 99.1
ALP(IU/L)	167.4± 17.9	177.4± 29.1
TP(g/dL)	6.24± 0.40	6.12± 0.56
A/G	1.348±0.088	1.438±0.090
Alb(g/dL)	3.58± 0.24	3.60± 0.26
Glb(g/dL)	2.66± 0.21	2.52± 0.31
T-cho(mg/dL)	62.8± 11.9	93.2± 25.8 *
TG(mg/dL)	16.4± 6.3	20.6± 2.1
Glu(mg/dL)	124.2± 4.4	126.6± 12.2
BUN(mg/dL)	19.52± 4.59	21.12± 4.37
Crea(mg/dL)	0.430±0.056	0.376±0.031
Ca(mg/dL)	10.18± 0.19	10.28± 0.29
IP(mg/dL)	7.04± 0.61	7.02± 0.90
Na(mmol/L)	142.8± 1.5	142.6± 0.9
K(mmol/L)	3.94± 0.23	4.04± 0.23
Cl(mmol/L)	105.4± 1.1	106.2± 1.1

Mean ± SD

*, Significantly different from control at $p < 0.05$ (Student's t test).

Table 8-1-1

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Urinalysis(qualitative)

Sex : Male

Stage : day 21

	No. of animals	Dose(mg/kg)				
		0	10	30	100	300
		10	5	5	5	10
Specific gravity	[1.000]	0	0	0	0	0
	[1.005]	0	0	0	0	0
	[1.010]	3	1	1	3	4
	[1.015]	5	2	2	1	5
	[1.020]	2	2	2	1	1
	[1.025]	0	0	0	0	0
	[1.030]	0	0	0	0	0
COLOR	[LY]	10	5	5	5	10
	[Y]	0	0	0	0	0
	[LB]	0	0	0	0	0
	[PR]	0	0	0	0	0
	[BR]	0	0	0	0	0
[DR]	0	0	0	0	0	
GLU	[-]	10	5	5	5	10
	[±]	0	0	0	0	0
	[+]	0	0	0	0	0
	[++]	0	0	0	0	0
	[+++]	0	0	0	0	0
BIL	[-]	10	5	5	5	10
	[+]	0	0	0	0	0
	[++]	0	0	0	0	0
	[+++]	0	0	0	0	0
KET	[-]	10	5	5	5	10
	[±]	0	0	0	0	0
	[+]	0	0	0	0	0
	[++]	0	0	0	0	0
	[+++]	0	0	0	0	0
	[++++]	0	0	0	0	0
pH	[5.0]	0	0	0	0	0
	[6.0]	0	0	0	0	0
	[6.5]	0	0	0	0	0
	[7.0]	1	2	1	0	0
	[7.5]	5	2	3	2	3
	[8.0]	4	1	1	3	7
	[8.5]	0	0	0	0	0
PRO	[-]	0	0	0	0	0
	[±]	2	1	1	0	0
	[+]	8	4	4	5	10
	[++]	0	0	0	0	0
	[+++]	0	0	0	0	0
	[++++]	0	0	0	0	0

LY,Light Yellow ; Y, Yellow ; LB,Light Blue ; PR,Pure Red ; BR,Brown Red ; DR,Dark Red.
 -, negative ; ±, very slight ; +, slight ; ++, mode rate ; +++ , severe ; ++++ , very severe

Table 8-1-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Urinalysis(qualitative)

Sex : Male

Stage : day 21

			Dose(mg/kg)				
			0	10	30	100	300
No. of animals			10	5	5	5	10
URO	[0.1]		10	5	5	5	10
	[1]		0	0	0	0	0
	[2]		0	0	0	0	0
	[4]		0	0	0	0	0
	[8]		0	0	0	0	0
OB	[-]		10	5	5	5	10
	[±]		0	0	0	0	0
	[+]		0	0	0	0	0
	[++]		0	0	0	0	0
	[+++]		0	0	0	0	0

-, negative ; ± , very slight ; + , slight ; ++ , mode rate ; +++ , severe

Table 8-1-3

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Urinalysis(qualitative)

Sex : Male

Stage : day 23

No. of animals	Dose(mg/kg)				
	0	10	30	100	300
	10	5	5	5	10
Cloud	10	5	5	5	10
	0	0	0	0	0
Odor	10	5	5	5	10
	0	0	0	0	0
EC	10	5	5	5	10
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
LC	10	5	5	5	10
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
SqC	0	0	0	0	0
	10	5	5	5	10
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
AMPC	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	2
	3	0	2	2	5
	7	5	3	3	3
HC	10	5	5	5	10
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
MO	10	5	5	5	10
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
FC	10	5	5	5	10
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0

EC,Erythrocyte ; LC,Leukocyte ; SqC,Squamous epithelial cell.

AMPC,Ammonium magnesium phosphate crystals ; HC,Hyaline cast ; MO,Microorganisms ; FC,fatty cell.

-, Not observed ; +, A few in some fields ; ++, A few in all fields ; +++, Many in all fields.

Table 8-1-4

Examination Item Sex	Dose(mg/kg)					Stage : day 23 or 28
	0	10	30	100	300	
No. of animals	10	5	5	5	10	
VOL(mL)	10.20± 2.28	10.16± 1.10	9.68± 2.31	10.04± 2.67	9.94± 1.96	
Na(mmol/L)	51.90± 20.10	43.28± 15.56	50.60± 24.45	48.00± 28.41	46.06± 20.57	
K(mmol/L)	137.45±32.57	113.30±23.31	134.70±42.63	108.92±12.58	121.49±25.73	
Cl(mmol/L)	69.38± 24.28	61.58± 13.69	69.78± 33.61	64.26± 31.57	67.66± 20.12	

Mean ± SD

Table 8-1-5

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Urinalysis(qualitative)
 Sex : Male Stage : day 35

		Dose(mg/kg)	
		0	300
No. of animals		5	5
Specific gravity	┌ 1.000 ─┘	0	0
	┌ 1.005 ─┘	0	0
	┌ 1.010 ─┘	4	4
	┌ 1.015 ─┘	1	1
	┌ 1.020 ─┘	0	0
	┌ 1.025 ─┘	0	0
	┌ 1.030 ─┘	0	0
COLOR	┌ LY ─┘	5	5
	┌ Y ─┘	0	0
	┌ LB ─┘	0	0
	┌ PR ─┘	0	0
	┌ BR ─┘	0	0
	┌ DR ─┘	0	0
GLU	┌ - ─┘	5	5
	┌ ± ─┘	0	0
	┌ + ─┘	0	0
	┌ ++ ─┘	0	0
	┌ +++ ─┘	0	0
BIL	┌ - ─┘	5	5
	┌ + ─┘	0	0
	┌ ++ ─┘	0	0
	┌ +++ ─┘	0	0
KET	┌ - ─┘	5	5
	┌ ± ─┘	0	0
	┌ + ─┘	0	0
	┌ ++ ─┘	0	0
	┌ +++ ─┘	0	0
	┌ ++++ ─┘	0	0
pH	┌ 5.0 ─┘	0	0
	┌ 6.0 ─┘	0	0
	┌ 6.5 ─┘	0	0
	┌ 7.0 ─┘	0	0
	┌ 7.5 ─┘	1	1
	┌ 8.0 ─┘	2	2
	┌ 8.5 ─┘	2	2
PRO	┌ - ─┘	0	0
	┌ ± ─┘	0	0
	┌ + ─┘	5	5
	┌ ++ ─┘	0	0
	┌ +++ ─┘	0	0
	┌ ++++ ─┘	0	0

LY,Light Yellow ; Y, Yellow ; LB,Light Blue ; PR,Pure Red ; BR,Brown Red ; DR,Dark Red.
 -, negative ; ± , very slight ; + , slight ; ++ , mode rate ; +++ , severe ; ++++ , very severe

Table 8-1-6

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Urinalysis(qualitative)

Sex : Male Stage : day 35

		Dose(mg/kg)	
		0	300
No. of animals		5	5
URO	[0.1]	5	5
	[1]	0	0
	[2]	0	0
	[4]	0	0
	[8]	0	0
OB	[-]	5	5
	[±]	0	0
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0

- , negative ; ± , very slight ; + , slight ; ++ , mode rate ; +++ , severe

Table 8-1-7

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Urinalysis(qualitative)
 Sex : Male

		Dose(mg/kg)	
		0	300
No. of animals		5	5
Cloud	[-]	5	5
	[+]	0	0
Odor	[-]	5	5
	[+]	0	0
EC	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
LC	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
SqC	[-]	0	0
	[+]	5	5
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
AMPC	[-]	0	0
	[+]	0	0
	[++]	2	2
	[+++]	3	3
HC	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
MO	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
FC	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0

EC,Erythrocyte ; LC,Leukocyte ; SqC,Squamous epithelial cell.

AMPC,Ammonium magnesium phosphate crystals ; HC,Hyaline cast ; MO,Microorganisms ; FC,fatty cell.

-, Not observed ; +, A few in some fields ; ++, A few in all fields ; +++, Many in all fields.

Table 8-1-8

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Urinalysis(quantitative)
 Sex : Male

	Dose(mg/kg)	
	0	300
No. of animals	5	5
VOL(mL)	10.24± 2.27	10.08± 2.20
Na(mmol/L)	59.06± 31.99	60.12± 11.34
K(mmol/L)	121.06±39.20	134.22±55.09
Cl(mmol/L)	82.24± 41.41	81.90± 19.23

Mean ± SD

Table 8-2-1

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Urinalysis(qualitative)

Sex : Female

Stage : day 21

No. of animals		Dose(mg/kg)				
		0	10	30	100	300
		10	5	5	5	10
Specific gravity	[1.000]	0	0	0	0	0
	[1.005]	0	0	0	0	0
	[1.010]	2	1	1	1	2
	[1.015]	5	3	4	4	8
	[1.020]	2	1	0	0	0
	[1.025]	1	0	0	0	0
	[1.030]	0	0	0	0	0
COLOR	[LY]	10	5	5	5	10
	[Y]	0	0	0	0	0
	[LB]	0	0	0	0	0
	[PR]	0	0	0	0	0
	[BR]	0	0	0	0	0
	[DR]	0	0	0	0	0
GLU	[-]	10	5	5	5	10
	[±]	0	0	0	0	0
	[+]	0	0	0	0	0
	[++]	0	0	0	0	0
	[+++]	0	0	0	0	0
	[-]	10	5	5	5	10
BIL	[+]	0	0	0	0	0
	[++]	0	0	0	0	0
	[+++]	0	0	0	0	0
	[-]	10	5	5	5	10
KET	[±]	0	0	0	0	0
	[+]	0	0	0	0	0
	[++]	0	0	0	0	0
	[+++]	0	0	0	0	0
	[++++]	0	0	0	0	0
	[-]	10	5	5	5	10
pH	[5.0]	0	0	0	0	0
	[6.0]	0	0	0	0	0
	[6.5]	1	0	0	0	0
	[7.0]	0	0	0	0	0
	[7.5]	6	3	4	3	6
	[8.0]	3	2	1	2	4
	[8.5]	0	0	0	0	0
PRO	[-]	0	0	0	0	0
	[±]	3	1	0	0	0
	[+]	7	4	5	5	10
	[++]	0	0	0	0	0
	[+++]	0	0	0	0	0
	[++++]	0	0	0	0	0

LY,Light Yellow ; Y, Yellow ; LB,Light Blue ; PR,Pure Red ; BR,Brown Red ; DR,Dark Red.

-, negative ; ± , very slight ; + , slight ; ++ , mode rate ; +++ , severe ; ++++ , very severe

Table 8-2-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Urinalysis(qualitative)

Sex : Female

Stage : day 21

			Dose(mg/kg)					
			0	10	30	100	300	
No. of animals			10	5	5	5	10	
URO	L	0.1	J	10	5	5	5	10
	L	1	J	0	0	0	0	0
	L	2	J	0	0	0	0	0
	L	4	J	0	0	0	0	0
	L	8	J	0	0	0	0	0
OB	L	-	J	10	5	5	5	10
	L	±	J	0	0	0	0	0
	L	+	J	0	0	0	0	0
	L	++	J	0	0	0	0	0
	L	+++	J	0	0	0	0	0

-, negative ; ±, very slight ; +, slight ; ++, mode rate ; +++ , severe

Table 8-2-3

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Urinalysis(qualitative)

Sex : Female

Stage : 26day

No. of animals	Dose(mg/kg)					
	0	10	30	100	300	
	10	5	5	5	10	
Cloud	[- -]	10	5	5	5	10
	[+ +]	0	0	0	0	0
Odor	[- -]	10	5	5	5	10
	[+ +]	0	0	0	0	0
EC	[- -]	10	5	5	5	10
	[+ +]	0	0	0	0	0
	[++ ++]	0	0	0	0	0
	[+++ +++]	0	0	0	0	0
LC	[- -]	10	5	5	5	10
	[+ +]	0	0	0	0	0
	[++ ++]	0	0	0	0	0
	[+++ +++]	0	0	0	0	0
SqC	[- -]	0	0	0	0	0
	[+ +]	10	5	5	5	10
	[++ ++]	0	0	0	0	0
	[+++ +++]	0	0	0	0	0
AMPC	[- -]	0	0	0	0	0
	[+ +]	1	3	3	1	3
	[++ ++]	1	2	2	4	4
	[+++ +++]	8	0	0	0	3
HC	[- -]	10	5	5	5	10
	[+ +]	0	0	0	0	0
	[++ ++]	0	0	0	0	0
	[+++ +++]	0	0	0	0	0
MO	[- -]	10	5	5	5	10
	[+ +]	0	0	0	0	0
	[++ ++]	0	0	0	0	0
	[+++ +++]	0	0	0	0	0
FC	[- -]	10	5	5	5	10
	[+ +]	0	0	0	0	0
	[++ ++]	0	0	0	0	0
	[+++ +++]	0	0	0	0	0

EC,Erythrocyte ; LC,Leukocyte ; SqC,Squamous epithelial cell.

AMPC,Ammonium magnesium phosphate crystals ; HC,Hyaline cast ; MO,Microorganisms ; FC,fatty cell.

-, Not observed ; +, A few in some fields ; ++, A few in all fields ; +++, Many in all fields.

Table 8-2-4

		Dose(mg/kg)					Stage : day 26 or 28
		0	10	30	100	300	
No. of animals		10	5	5	5	10	
VOL(mL)		7.54± 2.56	7.88± 2.04	8.72± 2.02	7.68± 2.40	8.42± 2.52	
Na(mmol/L)		70.88± 29.73	67.26± 27.17	62.88± 14.56	71.66± 23.07	65.45± 20.88	
K(mmol/L)		124.18±57.68	107.94±22.70	118.86±47.13	123.66±44.37	103.12±36.33	
Cl(mmol/L)		94.45± 34.50	94.12± 28.49	88.28± 27.50	91.26± 21.21	90.40± 24.22	

Mean ± SD

Table 8-2-5

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Urinalysis(qualitative)
 Sex : Female Stage : day 35

		Dose(mg/kg)	
		0	300
No. of animals		5	5
Specific gravity	[1.000]	0	0
	[1.005]	2	0
	[1.010]	2	2
	[1.015]	1	3
	[1.020]	0	0
	[1.025]	0	0
	[1.030]	0	0
COLOR	[LY]	5	5
	[Y]	0	0
	[LB]	0	0
	[PR]	0	0
	[BR]	0	0
	[DR]	0	0
GLU	[-]	5	5
	[±]	0	0
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
BIL	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
KET	[-]	5	5
	[±]	0	0
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
	[++++]	0	0
pH	[5.0]	0	0
	[6.0]	0	0
	[6.5]	0	0
	[7.0]	1	1
	[7.5]	1	1
	[8.0]	3	3
	[8.5]	0	0
PRO	[-]	0	0
	[±]	0	0
	[+]	5	5
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
	[++++]	0	0

LY,Light Yellow ; Y, Yellow ; LB,Light Blue ; PR,Pure Red ; BR,Brown Red ; DR,Dark Red.
 -, negative ; ± , very slight ; + , slight ; ++ , mode rate ; +++ , severe ; ++++ , very severe

Table 8-2-6

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Urinalysis(qualitative)
 Sex : Female Stage : day 35

		Dose(mg/kg)	
		0	300
No. of animals		5	5
URO	[0.1]	5	5
	[1]	0	0
	[2]	0	0
	[4]	0	0
	[8]	0	0
OB	[-]	5	5
	[±]	0	0
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0

-, negative ; ±, very slight ; +, slight ; ++, mode rate ; +++ , severe

Table 8-2-7

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Urinalysis(qualitative)
 Sex : Female Stage : 37day

No. of animals	Dose(mg/kg)		
	0	300	
Cloud	[-]	5	5
	[+]	0	0
Odor	[-]	5	5
	[+]	0	0
EC	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
LC	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
SqC	[-]	0	0
	[+]	5	5
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
AMPC	[-]	0	0
	[+]	0	0
	[++]	3	5
	[+++]	2	0
HC	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
MO	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0
FC	[-]	5	5
	[+]	0	0
	[++]	0	0
	[+++]	0	0

EC,Erythrocyte ; LC,Leukocyte ; SqC,Squamous epithelial cell.

AMPC,Ammonium magnesium phosphate crystals ; HC,Hyaline cast ; MO,Microorganisms ; FC,fatty cell.
 -, Not observed ; +, A few in some fields ; ++, A few in all fields ; +++, Many in all fields.

Table 8-2-8

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Urinalysis(quantitative)
 Sex : Female Stage : day 37 or 42

	Dose(mg/kg)	
	0	300
No. of animals	5	5
VOL(mL)	7.48± 1.15	7.36± 1.44
Na(mmol/L)	65.22± 35.65	58.78± 22.93
K(mmol/L)	113.60±30.95	119.72±51.46
Cl(mmol/L)	91.30± 33.82	88.30± 19.91

Mean ± SD

Table 9-1

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Summary of macroscopical examinations

Sex : Male

Stage:day 28 or 42

Observation items and Findings	Dose (mg/kg)	At the end of the administration period					At the end of the recovery period	
		0	10	30	100	300	0	300
		No. of animals examined						
Appearance : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5
Cranial cavity : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5
Thoracic cavity : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5
Abdominal cavity : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5
Lymph node : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5
Other organ : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5

Table 9-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Summary of macroscopical examinations

Sex : Female

Stage:day 28 or 42

Observation items and Findings	Dose (mg/kg)	At the end of the administration period					At the end of the recovery period	
		0	10	30	100	300	0	300
		No. of animals examined						
Appearance : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5
Cranial cavity : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5
Thoracic cavity : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5
Abdominal cavity : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5
Lymph node : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5
Other organ : No abnormality		5	5	5	5	5	5	5

Table 10-1-1

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Absolute Organ weight
 Sex : Male

Stage : day 28

No. of animals	Dose (mg/kg)				
	0	10	30	100	300
	5	5	5	5	5
Brain(g)	2.090±0.047	2.086±0.116	2.056±0.049	2.036±0.108	1.952±0.054 *
Pituitary(mg)	10.64± 1.72	10.32± 2.05	10.54± 1.73	8.24± 0.75	7.98± 0.98 *
Thymus(g)	0.402±0.077	0.482±0.066	0.484±0.093	0.390±0.098	0.322±0.048
Heart(g)	1.254±0.146	1.298±0.121	1.340±0.097	1.184±0.062	1.082±0.055 *
Liver(g)	9.644±0.983	10.018±1.351	10.596±1.116	9.504±0.761	9.848±0.693
Kidney(g)	2.600±0.131	2.516±0.335	2.706±0.114	2.444±0.176	2.374±0.302
Adrenal(mg)	55.06± 8.27	50.38± 7.67	52.86± 4.40	47.60± 4.44	40.22± 6.15 **
Spleen(g)	0.660±0.106	0.612±0.085	0.718±0.102	0.594±0.104	0.476±0.087 *
Testis(g)	3.126±0.448	3.266±0.312	3.274±0.181	3.062±0.195	3.072±0.187
Epididymis(g)	0.716±0.032	0.754±0.055	0.818±0.075*	0.740±0.067	0.720±0.045
Prostate(g)	0.800±0.140	0.852±0.126	0.856±0.203	0.692±0.041	0.668±0.055
Seminal Vesicle(g)	1.000±0.160	1.010±0.119	1.082±0.134	0.978±0.164	0.840±0.057

Mean ± SD

*;** Significantly different from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively (Dunnett's test).

Table 10-1-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Absolute Organ weight
 Sex : Male Stage : day 42

No. of animals	Dose (mg/kg)	
	0	300
	5	5
Brain(g)	2.136±0.057	2.120±0.053
Pituitary(mg)	10.86± 2.40	9.94± 1.71
Thymus(g)	0.462±0.077	0.436±0.058
Heart(g)	1.438±0.104	1.232±0.099 *
Liver(g)	11.156±1.209	11.218±0.992
Kidney(g)	2.802±0.266	2.682±0.237
Adrenal(mg)	55.50± 9.19	47.66± 2.62
Spleen(g)	0.770±0.169	0.706±0.102
Testis(g)	3.396±0.297	3.042±0.178
Epididymis(g)	1.154±0.092	1.008±0.052 *
Prostate(g)	1.134±0.247	0.956±0.103
Seminal Vesicle(g)	1.440±0.302	1.278±0.118

Mean ± SD

* , Significantly different from control at $p < 0.05$ (Student's *t* test).

Table 10-2-1

Examination Item Sex	: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats				
	: Absolute Organ weight				
	: Female				
	Stage : day 28				
	Dose(mg/kg)				
	0	10	30	100	300
No. of animals	5	5	5	5	5
Brain(g)	1.856±0.105	1.912±0.058	1.846±0.036	1.812±0.073	1.874±0.071
Pituitary(mg)	13.08± 1.19	12.92± 3.00	11.86± 1.21	13.42± 1.00	12.48± 2.75
Thymus(g)	0.382±0.075	0.438±0.108	0.394±0.023	0.402±0.076	0.376±0.065
Heart(g)	0.754±0.080	0.748±0.067	0.704±0.046	0.746±0.112	0.702±0.052
Liver(g)	6.090±1.000	6.092±0.375	5.824±0.355	6.510±0.661	7.592±0.456 **
Kidney(g)	1.432±0.153	1.490±0.134	1.474±0.113	1.556±0.147	1.598±0.162
Adrenal(mg)	54.12± 9.77	54.02± 7.17	56.96± 6.92	57.64± 5.82	58.34± 8.23
Spleen(g)	0.528±0.219	0.502±0.055	0.514±0.163	0.490±0.085	0.416±0.070
Ovary(mg)	88.90± 7.48	69.22± 8.93	84.26±14.35	77.36± 4.67	77.66±20.79
Uterus(g)	0.310±0.063	0.322±0.027	0.390±0.170	0.466±0.164	0.408±0.152

Mean ± SD

**, Significantly different from control at $p < 0.01$ (Dunnett's test).

Table 10-2-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Absolute Organ weight
 Sex : Female Stage : day 42

	Dose (mg/kg)	
	0	300
No. of animals	5	5
Brain(g)	1.914±0.107	1.810±0.102
Pituitary(mg)	13.28± 2.32	12.40± 2.39
Thymus(g)	0.436±0.089	0.394±0.054
Heart(g)	0.746±0.081	0.758±0.019
Liver(g)	5.974±0.491	6.498±0.495
Kidney(g)	1.666±0.166	1.666±0.085
Adrenal(mg)	56.42±11.59	54.80± 6.50
Spleen(g)	0.462±0.058	0.454±0.027
Ovary(mg)	84.52±22.01	86.48±21.57
Uterus(g)	0.458±0.120	0.474±0.122

Mean ± SD

Table 11-1-1

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Relative Organ weight
 Sex : Male

Stage : day 28

No. of animals	Dose(mg/kg)				
	0	10	30	100	300
	5	5	5	5	5
B.W#(g)	340.2± 22.9	346.6± 27.9	351.4± 24.4	305.8± 12.8	284.4± 14.5 **
Brain(g/100g b.w)	0.616±0.035	0.604±0.072	0.586±0.041	0.666±0.051	0.688±0.040
Pituitary(mg/100g b.w)	3.14± 0.43	2.98± 0.40	3.00± 0.34	2.70± 0.27	2.82± 0.20
Thymus(g/100g b.w)	0.118±0.016	0.138±0.016	0.138±0.030	0.128±0.033	0.112±0.018
Heart(g/100g b.w)	0.370±0.051	0.374±0.026	0.382±0.035	0.390±0.034	0.380±0.029
Liver(g/100g b.w)	2.832±0.156	2.878±0.175	3.012±0.140	3.110±0.279	3.460±0.164 **
Kidney(g/100g b.w)	0.766±0.043	0.726±0.076	0.774±0.045	0.802±0.066	0.834±0.064
Adrenal(mg/100g b.w)	16.22± 2.45	14.58± 2.43	15.10± 1.40	15.54± 0.89	14.16± 2.31
Spleen(g/100g b.w)	0.192±0.022	0.178±0.029	0.204±0.021	0.194±0.038	0.168±0.033
Testis(g/100g b.w)	0.924±0.160	0.950±0.124	0.936±0.066	1.002±0.063	1.084±0.100
Epididymis(g/100g b.w)	0.208±0.019	0.220±0.021	0.234±0.031	0.242±0.016	0.254±0.005 **
Prostate(g/100g b.w)	0.232±0.026	0.244±0.042	0.242±0.044	0.230±0.019	0.236±0.019
Seminal Vesicle(g/100g b.w)	0.292±0.041	0.292±0.027	0.312±0.051	0.318±0.042	0.296±0.011

B.W#, Terminal Body Weight.

Mean ± SD

**, Significantly different from control at $p < 0.01$ (Dunnett's test).

Table 11-1-2

Examination Item Sex	: Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats	
	: Relative Organ weight	
	: Male	
	Dose (mg/kg)	
	0	300
No. of animals	5	5
B.W#(g)	408.0± 45.7	360.8± 24.9
Brain(g/100g b.w)	0.530±0.060	0.590±0.034
Pituitary(mg/100g b.w)	2.62± 0.30	2.78± 0.51
Thymus(g/100g b.w)	0.112±0.024	0.120±0.017
Heart(g/100g b.w)	0.354±0.036	0.342±0.018
Liver(g/100g b.w)	2.738±0.151	3.108±0.136 **
Kidney(g/100g b.w)	0.688±0.045	0.742±0.043
Adrenal(mg/100g b.w)	13.68± 2.24	13.28± 1.38
Spleen(g/100g b.w)	0.190±0.035	0.196±0.021
Testis(g/100g b.w)	0.842±0.129	0.844±0.061
Epididymis(g/100g b.w)	0.284±0.040	0.278±0.011 *
Prostate(g/100g b.w)	0.276±0.034	0.266±0.046
Seminal Vesicle(g/100g b.w)	0.354±0.053	0.358±0.048

B.W#:Terminal Body Weight.

Mean ± SD

*;**, Significantly different from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively (Student's *t* test).

Table 11-2-1

Examination Item Sex	Dose(mg/kg)					Stage : day 28
	0	10	30	100	300	
	No. of animals	5	5	5	5	
B.W#(g)	208.8± 16.7	208.2± 13.4	201.8± 6.4	201.6± 12.5	194.4± 14.8	
Brain(g/100g b.w)	0.894±0.082	0.920±0.058	0.916±0.036	0.900±0.033	0.966±0.064	
Pituitary(mg/100g b.w)	6.26± 0.40	6.26± 1.62	5.86± 0.48	6.70± 0.73	6.44± 1.43	
Thymus(g/100g b.w)	0.182±0.029	0.208±0.047	0.196±0.013	0.200±0.026	0.192±0.022	
Heart(g/100g b.w)	0.360±0.019	0.358±0.026	0.348±0.022	0.370±0.036	0.362±0.030	
Liver(g/100g b.w)	2.908±0.329	2.928±0.104	2.884±0.116	3.226±0.224	3.914±0.218 **	
Kidney(g/100g b.w)	0.684±0.030	0.714±0.036	0.732±0.034	0.770±0.036 **	0.820±0.035 **	
Adrenal(mg/100g b.w)	25.80± 2.89	26.12± 4.44	28.24± 3.56	28.66± 3.42	30.20± 5.22	
Spleen(g/100g b.w)	0.248±0.086	0.242±0.022	0.256±0.084	0.246±0.050	0.214±0.026	
Ovary(mg/100g b.w)	42.84± 5.04	33.36± 5.08	41.68± 6.50	38.54± 3.86	40.06±10.36	
Uterus(g/100g b.w)	0.150±0.037	0.154±0.018	0.196±0.088	0.228±0.076	0.208±0.066	

B.W#: Terminal Body Weight.

Mean ± SD

**, Significantly different from control at $p < 0.01$ (Dunnett's test).

Table 11-2-2

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats
 Item : Relative Organ weight
 Sex : Female Stage : day 42

	Dose (mg/kg)	
	0	300
No. of animals	5	5
B.W#(g)	223.2± 24.6	213.0± 9.9
Brain(g/100g b.w)	0.862±0.075	0.852±0.041
Pituitary(mg/100g b.w)	5.94± 0.70	5.82± 1.03
Thymus(g/100g b.w)	0.196±0.034	0.184±0.022
Heart(g/100g b.w)	0.334±0.015	0.358±0.015 *
Liver(g/100g b.w)	2.686±0.150	3.048±0.146 **
Kidney(g/100g b.w)	0.748±0.051	0.786±0.065
Adrenal(mg/100g b.w)	25.16± 3.58	25.70± 2.39
Spleen(g/100g b.w)	0.206±0.017	0.214±0.023
Ovary(mg/100g b.w)	37.70± 7.70	40.50± 9.17
Uterus(g/100g b.w)	0.212±0.070	0.222±0.057

B.W#:Terminal Body Weight.

Mean ± SD

*,**, Significantly different from control at $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively (Student's *t* test).

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Histopathological findings

Sex : Male

stage : 28 day

Organs and tissues	Finding	Dose (mg/kg)	0	10	30	100	300
			No.of animals examined				
Cerebrum	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Cerebellum	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Pituitary	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Spinal cord	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Eye and Harderian gland	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Thyroid with parathyroid	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Trachea	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Lung	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Esophagus	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Heart	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Liver	No abnormality		0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
	Small foci of granuloma	+	3 / 5	5 / 5	4 / 5	1 / 5	2 / 5
		++	2 / 5	0 / 5	1 / 5	1 / 5	0 / 5
Hepatocellular hypertrophy, centrilobular	±	0 / 5	0 / 5	0 / 5	5 / 5	5 / 5	
Kidney	No abnormality		3 / 5	3 / 5	3 / 5	4 / 5	4 / 5
	Tubular dilatation	±	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	1 / 5
		+	1 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5
	Small cyst	+	1 / 5	1 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5
		++	0 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
		+++	0 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5
	Hyalin cast	++	1 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
Basophilic urinary tubules	+	0 / 5	0 / 5	2 / 5	0 / 5	0 / 5	
Thymus	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Spleen	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Adrenal	No abnormality		5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5

± : minimal, + : slight, ++ : moderate, +++ : severe.

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Histopathological findings

Sex : Male

stage : 28 day

Organs and tissues	Finding	Dose (mg/kg)					
		0	10	30	100	300	
		No.of animals examined	5	5	5	5	5
Stomach	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Duodenum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Jejunum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Ileum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Cecum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
colon	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Rectum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Testis	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Epididymis	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Prostate	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Seminal vesicle	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Urinary bladder	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Lymph node	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Sciatic nerve	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Bone marrow	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Femur	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Histopathological findings

Sex : Male

stage : 42 day

Organs and tissues	Finding	Dose (mg/kg)	
		0	300
		No.of animals examined	
		5	5
Liver	No abnormality	0 / 5	3 / 5
	Small foci of granuloma	±	0 / 5
		+	4 / 5
		++	1 / 5
Kidney	No abnormality	1 / 5	3 / 5
	Small cyst	+	1 / 5
		++	1 / 5
	Basophilic urinary tubules	+	1 / 5
	Eosinophilic body in proximal urinary tubular epithelium	+	1 / 5

± : minimal, + : slight, ++ : moderate.

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Histopathological findings

Sex : Female

stage : 28 day

Organs and tissues	Finding	Dose (mg/kg)					
		No.of animals examined	0	10	30	100	300
Cerebrum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Cerebellum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Pituitary	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Spinal cord	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Eye and Harderian gland	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Thyroid with parathyroid	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Trachea	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Lung	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Esophagus	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Heart	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Liver	No abnormality	4 / 5	4 / 5	5 / 5	0 / 5	0 / 5	
	Hepatocellular hypertrophy, centrilobular	±	0 / 5	0 / 5	0 / 5	5 / 5	5 / 5
	Small foci of granuloma	+	1 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5
Kidney	No abnormality	4 / 5	5 / 5	2 / 5	5 / 5	3 / 5	
	Fibrosis	+	1 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	1 / 5
	Small cyst	+	1 / 5	0 / 5	0 / 5	0 / 5	1 / 5
	Tubular dilatation	+	0 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5
	Calcification, mineralization	±	0 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5
	Basophilic urinary tubules	+	0 / 5	0 / 5	1 / 5	0 / 5	0 / 5
Thymus	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Spleen	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	
Adrenal	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	

± : minimal, + : slight.

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Histopathological findings

Sex : Female

stage : 28 day

Organs and tissues	Finding	Dose (mg/kg)				
		No.of animals examined	0	10	30	100
Stomach	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Duodenum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Jejunum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Ileum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Cecum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
colon	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Rectum	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Ovary	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Uterus	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Urinary bladder	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Lymph node	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Sciatic nerve	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Bone marrow	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5
Femur	No abnormality	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5	5 / 5

Examination : Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study with 1-Chloronaphthalene in Rats

Item : Histopathological findings

Sex : Female

stage : 42 day

Organs and tissues	Finding	Dose (mg/kg)		
		0	300	
		No. of animals examined	5	5
Liver	No abnormality		0 / 5	1 / 5
	Small foci of granuloma	+	4 / 5	2 / 5
		++	1 / 5	2 / 5
Kidney	No abnormality		4 / 5	4 / 5
	Small cyst	++	1 / 5	0 / 5
	Basophilic urinary tubules	+	0 / 5	1 / 5

+ : slight, ++ : moderate.