最 終 報 告 書

N－フェニル－1－ナフチルアミンのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験

（試験番号：05-231）

財団法人 畜産生物科学安全研究所

陳 述 書

試験表題

Ｎ－フェニル－1－ナフチルアミンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（試験番号：05-231）

本試験は，化審法の試験法ガイドライン「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 日付け薬食発第 1121002 号厚生労働省医薬食品局長，平成 15・11・13 製局第 2 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 031121002 号環境省総合環境政策局長、連名通知，最終改正：平成 16 年 3 月 25 日），および化審法のGLP「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 日付け薬食発第 1121003 号厚生労働省医薬食品局長，平成 15・11・17 製局第 3 号経済産業省製造産業局長，環保企発第 031121004 号環境省総合環境政策局長，連名通知，最終改正：平成 17 年 4 月 1 日）に定める基準に準拠して実施した。

試験責任者

財団法人　畜産生物科学安全研究所

安全性研究部 首席研究員

[redacted]

平成 22 年 11 月 4 日

試験表題	N－フェニル－1－ナフチルアミンのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験(試験番号:05-231)

試験委託者

名　　称	厚生労働省　医薬食品局
所 在 地	東京都千代田区霞が関 1-2-2
委託責任者	審査管理課　化学物質安全対策室

試験実施施設

名　　称	財団法人　畜産生物科学安全研究所
所 在 地	神奈川県相模原市緑区橋本台 3 - 7 - 11
運営管理者	専 務 理 事 [redacted]
試験責任者	安全性研究部　首席研究員 [redacted]
信頼性保証責任者	信頼性保証室　首席研究員

試験期間：

試験開始日	平成 18 年 10 月 18 日
動物入荷日	平成 18 年 10 月 26 日
群分け	平成 18 年 11 月 1 日（雄）・2 日（雌）
投与開始	平成 18 年 11 月 2 日（雄, 実験開始）・3 日（雌）
投与終了	平成 18 年 11 月 29 日（雄）・30 日（雌）
投与終了時解剖	平成 18 年 11 月 30 日（雄）・12 月 1 日（雌）
回復終了時解剖	平成 18 年 12 月 14 日（雄）・15 日（雌）
検査終了	平成 19 年 7 月 10 日（実験終了）
報告書草案	平成 20 年 2 月 28 日
試験終了	平成 22 年 11 月 4 日

試験成績の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および試験計画書からの逸脱

本試験に関し，予見することが出来なかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および試験計画書からの逸脱はなかった。

資料の保管：

本試験における下記の資料は，最終報告書作成後10年間，財団法人 畜産生物科学安全研究所において保管する。その後の保管については，試験委託者と協議して決める。

1. 試験計画書
2. 被験物質に関する記録およびそのサンプル
3. 供試動物に関する記録
4. 試験結果に関する記録(一般状態，詳細な臨床観察，感覚機能検査，握力，自発運動量，体重，摂餌量，尿検査、血液学検査，血液生化学検査，剖検，器官重量，病理組織学検査等の生データ)
5. 病理標本(固定器官，包埋ブロック，組織標本)
6. 信頼性保証に関する記録
7. 最終報告書

試験責任者の署名および試験担当者の業務分担

試験責任者

財団法人　畜産生物科学安全研究所

安全性研究部　首席研究員

[redacted] 平成 22年 11月 4日

試験担当者および業務分担

投与液の調製・分析

検 疫

投与・臨床観察・体重・摂餌量・

感覚機能検査・握力・自発運動量

臨床検査

病理検査

[redacted]

信頼性保証証明書

試験表題 ： N-フェニル-1-ナフチルアミンのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験

試験番号 ： 05-231

	審査・査察実施日	試験責任者への報告日	運営管理者への報告日
1．試験計画書審査	平成18年10月18日	平成18年10月18日	平成18年10月18日
2．試験計画書記載事項変更審査			
（変－1）	平成20年04月25日	平成20年04月25日	平成20年04月25日
（変－2）	平成22年07月16日	平成22年07月16日	平成22年07月16日
3．試験実施状況査察			
動物導入	平成18年10月26日	平成18年10月26日	平成18年10月26日
検　疫	平成18年10月27日	平成18年10月27日	平成18年10月27日
被験物質調製・群分け・個体識別・詳細な臨床観察	平成18年11月01日	平成18年11月01日	平成18年11月01日
体重測定・投与・症状観察	平成18年11月02日	平成18年11月02日	平成18年11月02日
餌測定	平成18年11月06日	平成18年11月06日	平成18年11月06日
体重測定・投与・症状観察・詳細な臨床観察	平成18年11月15日	平成18年11月15日	平成18年11月15日
被験物質調製	平成18年11月22日	平成18年11月22日	平成18年11月22日
尿検査	平成18年11月24日	平成18年11月24日	平成18年11月24日
餌測定・感覚機能検査・握力測定・自発運動量測定	平成18年11月28日	平成18年11月28日	平成18年11月28日
解　剖・病理組織標本作製（臓器・組織の固定）・血液検査	平成18年11月30日	平成18年11月30日	平成18年11月30日
血液生化学検査	平成18年12月04日	平成18年12月04日	平成18年12月04日

審査・査察実施日	試験責任者への報告日	運営管理者への報告日
病理組織標本作製(切り出し) 平成18年12月25日	平成18年12月25日	平成18年12月25日
病理組織標本作製(包埋) 平成19年01月04日	平成19年01月04日	平成19年01月04日
病理組織標本作製(薄切) 平成19年01月09日	平成19年01月09日	平成19年01月09日
病理組織標本作製(染色) 平成19年01月10日	平成19年01月10日	平成19年01月10日
病理組織標本作製(脱灰) 平成19年01月15日	平成19年01月15日	平成19年01月15日
4．生データ査察 平成20年06月24日 ～ 同年06月25日	平成20年06月25日	平成20年06月25日
5．報告書（草案）審査 平成20年06月27日 ～ 同年07月02日	平成20年07月02日	平成20年07月02日
平成20年12月18日 ～ 同年12月22日	平成20年12月22日	平成20年12月22日
6．最終報告書審査 平成22年11月04日	平成22年11月04日	平成22年11月04日

上記の審査・査察により、本試験が「化審法GLP」に従って実施され、本報告書には、当該試験で使用した方法・手順が忠実に記載され、試験成績には、当該試験の実施過程において得られた生データが正確に反映されていることを確認した。

平成 22 年 11 月 4 日
財団法人　畜産生物科学安全研究所

信頼性保証責任者 [redacted]

目　次

本文
要　約 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1頁
目　的 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
材料および方法
1. 被験物質 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
2. 動物および飼育条件 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
3. 投与量の設定, 試験群の構成および投与方法 ・・・・・・・・・・・・ 3
4. 観察および検査
1) 一般状態観察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
2) 詳細な臨床観察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 4
3) 感覚機能検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
4) 握力および自発運動量測定 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
5) 体重および摂餌量測定 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
6) 尿検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
7) 血液学検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6
8) 血液生化学検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
9) 剖検および器官重量測定 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
10) 病理組織学検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7
5. 統計解析 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
結　果
1. 一般状態および死亡 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
2. 詳細な臨床観察 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
3. 感覚機能検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
4. 握力および自発運動量 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
5. 体重 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 9
6. 摂餌量 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10
7. 尿検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10

8. 血液学検査 …… 10
9. 血液生化学検査 …… 11
10. 剖検 …… 11
11. 器官重量 …… 11
12. 病理組織学検査 …… 12
考 察 …… 14

添付資料

A. 図・群別平均値表

Figure 1, 2 体重 …… 1
Tables 1, 2 一般状態 …… 3
Tables 3～6 詳細な臨床観察 …… 5
Tables 7～10 感覚機能検査 …… 19
Tables 11～14 握力・自発運動量 …… 23
Tables 15, 16 体重 …… 27
Tables 17, 18 摂餌量 …… 29
Tables 19～22 尿検査 …… 31
Tables 23～26 血液学検査 …… 39
Tables 27～30 血液生化学検査 …… 43
Tables 31, 32 剖検 …… 47
Tables 33～36 器官重量 …… 49
Tables 37, 38 病理組織学検査 …… 53

B. 個体別表等

Appendix 1 被験物質の特性 …… 1
Appendix 2 被験物質の投与形態での安定性 …… 3
Appendix 3 投与液中被験物質の濃度分析 …… 4
Appendix 4 飼育室の温度・湿度測定結果 …… 5
Appendix 5 飼料の汚染物質分析 …… 7

Appendix 6　飲料水の水質検査 ································ 13
Appendix 7　詳細な臨床観察の評価基準 ································ 14
Appendix 8　感覚反射機能検査の評価基準 ································ 15
Appendices 9，10　一般状態 ································ 16
Appendices 11～14　詳細な臨床観察 ································ 20
Appendices 15～18　感覚機能検査 ································ 54
Appendices 19～22　握力・自発運動量 ································ 58
Appendices 23，24　体重 ································ 62
Appendices 25，26　摂餌量 ································ 64
Appendices 27～30　尿検査 ································ 66
Appendices 31～34　血液学検査 ································ 74
Appendices 35～38　血液生化学検査 ································ 82
Appendices 39～42　剖検・病理組織学検査 ································ 90
Appendices 43～50　器官重量 ································ 106
Appendices 51，52　血液学・血液生化学検査値の背景データ ································ 114
Photos 1~9　病理組織写真 ································ 116

要　約

N-フェニル-1-ナフチルアミンの 28 日間反復投与毒性試験（媒体は局方オリブ油）を，ラットを用い，0, 4, 20, 100 および 500 mg/kg/day の経口投与により実施した。動物数は各群雌雄それぞれ 5 匹とし，7 群を設け，5 群は投与期間終了時に屠殺した。 2 群は 0 および 500 mg/kg 群のサテライト群で，投与期間終了後 14 日間の回復期間終了時に屠殺した。

100 および 500 mg/kg 群で雌雄に投与直後の流涎および紫色の着色尿並びに 500 mg/kg 群で雄に摂餌量の低値傾向，体重増加量の低値および 1 匹の死亡が認められた。さらに，尿検査においては，500 mg/kg 群で雌雄に尿量の高値および尿比重の低値あるいは低値傾向が認められた。血液学検査においては，500 mg/kg 群で雌雄に赤血球数，血色素濃度，ヘマトクリット値および平均赤血球血色素濃度の低値あるいは低値傾向並びに網状赤血球数の高値が認められた。血液生化学検査においては，100 および 500 mg/kg 群で雌雄に総ビリルビン，雄にアルブミンおよび A/G 比のいずれも高値，さらに 500 mg/kg 群で雄に尿素窒素およびナトリウム，雌に総タンパク，アルブミン，A/G 比およびカルシウムのいずれも高値が認められた。器官重量においては，100 mg/kg 群で雄に肝臓の相対重量，500 mg/kg 群では雌雄に肝臓の絶対重量および相対重量，雌に脾臓の絶対重量および相対重量，雌に腎臓の絶対重量のいずれも高値が認められ，肝臓は肉眼的にも大型化していた。病理組織学検査においては，100 および 500 mg/kg 群で雌雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大，脾臓の髄外造血亢進，さらに 500 mg/kg 群で雌雄に腎臓の尿細管拡張および乳頭壊死，雄に腎臓の好塩基性尿細管並びに雌に脾臓の褐色色素沈着増加が認められた。

これら投与期間中あるいは投与期間終了時屠殺動物で認められた変化は，回復期間終了時屠殺動物においては，いずれも回復あるいは回復傾向を示し，可逆的な変化であると判断された。また，遅発的な毒性影響は認められなかった。

以上の結果から，N-フェニル-1-ナフチルアミンの主な毒性は肝臓，腎臓および血液に対する影響であった。ラットへの 28 日間反復経口投与における無影響量は，雌雄とも 20 mg/kg/day と結論された。

目　的

N-フェニル-1-ナフチルアミンをラットに 28 日間経口投与し，本物質の反復投与毒性について検討する。

材料および方法

1. 被験物質

N-フェニル-1-ナフチルアミン（N-phenyl-1-naphthylamine，略号 PAN，CAS No.90-30-2）は潤滑油の抗酸化剤やゴムの老化防止剤として用いられている，分子量 219.29 の化学物質で，常温での性状は淡黄色褐色ないし紫色の塊状である。試験には大内新興化学株式会社（東京都中央区日本橋小船町 7-4）から提供されたロット番号 601006（純度 99.41%）を，冷暗所（2～6 ℃）で密栓して保管し，使用した。被験物質は試験終了後に分析し，保管条件下の安定性を確認した。N-フェニル-1-ナフチルアミンの特性は，Appendix 1 に示す。本被験物質は水に難溶，食物油に易溶であったので，投与液は局方オリブ油（宮澤薬品株式会社，ロット番号 BA26）を媒体として，所定の投与用量となる濃度の溶液に調製した。被験物質調製液の安定性について，0.2 および 20 w/v%液を冷所（2～6 ℃），遮光下で 7 日間保管し，さらに投与時の動物室条件下での安定性を考慮して室温に 1 日放置した後，ガスクロマトグラフを用いて分析した結果，安定であることが確認された（Appendix 2)。したがって,投与液の使用期間は調製後 7 日間とし，調製した投与液は 1 日の使用量ごとに小分けし，使用時まで冷所(2～6 ℃)，遮光下で保管した。また，初回に調製した投与液について分析し，所定の濃度で調製されていることを確認した（Appendix 3)。

2. 動物および飼育条件（Appendices 4～6)

4 週齢の SD 系[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）から搬入（雌雄各 40 匹を注文したが実際の搬入数は雌雄各 42 匹だった）し，雄は 7 日間，雌は 8 日間試験環境に馴化させた。検疫期間は搬入の翌日から雄で 4 日間，雌で 5 日間とし，その間の一般状態と体重増加量から全例が健常であることが確認されたので，これらを群分けに供した。

ラットは，温度 22 ± 3℃，湿度 55 ± 10%，換気回数 10 回以上／時（オールフレッシュエアー方式），照明 12 時間／日（午前 7 時～午後 7 時）に設定したバリアーシステム動物室（第 4 室）で，個体別にステンレス製金網ケージ（260W×380D×180H mm）に収容し，これをステンレス製 5 段のラックに配置して飼育した。飼料（日本農産工業株式会社，固型飼料ラボ MR ストック，ロット番号 060873，060963）および飲料水（孔径 1μm のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水）は，それぞれバスケット型固型飼料用給餌器および自動給水装置により自由に摂取させた。動物の個体識別は耳パンチ法により行い，ケージには試験番号，用量，動物番号およびケージ番号を表示したラベルを付けた。

なお，動物の飼育期間を通じて，動物室の温度は 21.2～22.9℃，湿度は 52～62%の範囲で推移した（温度・湿度の測定結果：Appendix 4)。また，飼料中の汚染物質の分析結果（Appendix 5）は，米国環境保護庁有害物質規正法の「飼料および媒体汚染物質限度（1979）」を参考にして当研究所が設定した許容範囲内の値であり，飲料水は水道法に基づく水質検査 (Appendix 6) で基準に適合することを確認した。したがって，動物の飼育期間を通じて，試験成績の信頼性に影響を及ぼすと考えられる環境要因の変化は，なかったものと判断された。

本試験は，動物実験を科学的観点および倫理的な配慮の下に実施するために遵守すべき事項などを定めた「財団法人 畜産生物科学安全研究所の動物実験実施規定」に従い，本施設の動物実験委員会の承認を得て行った。

3. 投与量の設定，試験群の構成および投与方法

投与量設定試験として，1 群雌雄各 4 匹のラットに，0, 4, 20, 100 および 500 mg/kg/day の用量で 14 日間経口投与し，投与期間中の一般状態の観察，体重および摂餌量の測定並びに投与終了時の尿検査，血液学検査，血液生化学検査，剖検および器官重量の測定により，反復投与毒性を予備的に検討した。その結果,100 および 500 mg/kg 群では，雌雄に肝臓重量の用量依存的な高値が認められた。500 mg/kg 群ではさらに，雌雄に流涎，血色素濃度，赤血球数およびヘマトクリット値の低値，血液網状赤血球数，血清アルブミン, A/G 比，総ビリルビンおよび肝臓重量の高値並びに脾臓の黒色化，さらに雄に体重増加の抑制傾向，血液プロトロンビン時間の短縮，血清無機リンおよび脾臓重量の高値，雌に血清総コレステロールおよび腎臓相

対重量の高値が認められた。また，100 mg/kg 以上の群の雌雄に被験物質の色調に類似した紫色の着色尿が認められ，これが尿試験紙に着色してケトン体およびビリルビンの判定が困難となった。

以上の結果から，、本試験における投与量については，確実に反復投与毒性が発現すると予測される 500 mg/kg/day を最高用量，毒性が発現しないと予測される 4 mg/kg/day を最低用量とし，これらの用量の間に 20 および 100 mg/kg/day の計 4 用量を設定した。

試験群の構成は，①媒体投与群（以下，対照群），②被験物質の 4 mg/kg/day 投与群（4 mg/kg 群），③同 20 mg/kg/day 投与群（20 mg/kg 群），④同 100 mg/kg/day 投与群（100 mg/kg 群），⑤同 500 mg/kg/day 投与群（500 mg/kg 群）の 5 群とし，1 群につき雌雄各 5 匹の動物を供した。また，現れる変化の可逆性，持続性，遅発性毒性等について観察するため，対照群および 500 mg/kg 群については別に 1 群雌雄各 5 匹からなるサテライト群を設けた。動物の群分けは，投与開始前日に行い，雌雄それぞれ当該日の測定体重の平均値に近いものから各 35 匹を選別し，体重により層別化した後，動物を無作為に各群に振り分け，各群の体重分布が均一化するようにした。投与開始時（5 週齢）の平均体重（体重範囲）は，雄 153（145～166）g，雌 138（126～151）g であり，各個体の体重は平均体重の±20%以内にあることを確認した。群分け後の余剰動物は，試験から除外した。

投与方法は，投与液量を体重 1 kg 当たり 5 mL とし，テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて，被験物質の 0.08 w/v%（4 mg/kg 群），0.4 w/v%（20 mg/kg 群），2.0 w/v%（100 mg/kg 群）あるいは 10 w/v%（500 mg/kg 群）液を，1 日 1 回（午前中），28 日間にわたって経口投与した。各個体の投与液量は，至近日の測定体重に基づいて算出した。対照群には，媒体として用いた局方オリブ油を，同様に投与した。サテライト群の 28 日間投与終了後における回復期間は 14 日間とし，その間は投与を行わなかった。

4. 観察および検査

1) 一般状態観察

全例について，毎日，投与期間においては投与前，投与直後，投与後概ね 30 分～1 時間および 4 時間以降の 4 回，回復期間においては少なくとも 1 回，動物

の生死，外観，行動等について観察した。

2) 詳細な臨床観察

全例について，投与開始の前日およびその後は週 1 回（投与 6，13，20 および 27 日並びにサテライト群ではさらに回復 6 および 13 日）は，ケージサイドでの観察に加えて，動物をケージから取り出す時およびケージ外の標準的な観察の場（アルミ製オープンフィールド，370W×560D×40H mm）で，詳細な臨床観察を行い，認められた変化を評点で記録した。観察項目および評点は，Appendix 7 に示す。観察に当たっては，完全無作為化法で動物に観察番号を付け，観察者以外の者が群や動物番号を表示したケージのラベルを観察番号のみ表示した標識札に取り替え，観察者は観察番号順に観察を行うことにより，投与内容が不明な状態で観察した。

3) 感覚機能検査

投与期間終了時屠殺動物は投与 4 週（投与 27 日）およびサテライト群は回復 2 週（回復 13 日）に，詳細な臨床観察に加えて，視覚反応（顔面に棒を近づけた場合の反応），聴覚反応（ピンセットで軽くケージを叩く音に対する反応），触覚反応（腰部に触れた場合の反応），痛覚反応（尾根部をピンセットで挟んだ場合の逃避，発声等の反応），瞳孔反射（光に対する瞳孔の反応）および正向反射（面上で背臥位にした場合の正常姿勢にもどる反応）について，投与内容が不明な状態で検査し，認められた反応を評点（Appendix 8）で記録した。

4) 握力および自発運動量測定

投与期間終了時屠殺動物は投与 4 週（投与 27 日）およびサテライト群は回復 2 週（回復 13 日）において，握力（ラット・マウス用握力測定装置，MK-380R/FR，室町機械株式会社）および自発運動量（自発運動量測定装置，SUPERMEX，室町機械株式会社）を測定した。握力は，投与の内容が不明な状態で，前肢，後肢とも 3 回測定し，その平均値から最も外れる値を除く 2 回の平均値を当該個体の握力とした。また，自発運動量は，測定装置内区画の間の 60 分間における移動回数（10 分間隔で 6 回，動物が発する遠赤外線をセンサーが感知）を測定した。

5) 体重および摂餌量測定

全例について，投与 1 日（投与初日の投与直前），7，14，21 および 28 日，回

復7および14日並びに屠殺日に体重を測定し，投与期間中および回復期間中の体重増加量を算出した。摂餌量は，毎週1回，雄は投与5，12，19および26日並びに回復5および12日，雌は投与4，11，18および25日並びに回復4および11日に，それぞれ翌日までの24時間飼料消費量を測定した。

6) 尿検査

投与期間終了時屠殺動物は投与4週（投与22日）およびサテライト群は回復2週（回復8日）に，動物を個体別に代謝ケージに収容して新鮮尿を採取し，外観の観察並びにpH，潜血，タンパク，糖およびウロビリノーゲンの定性的検査（試験紙法：マルティスティックス，バイエル メディカル株式会社）を行った。また，約3時間の蓄尿を用いて沈渣の検査（URI-CELL液，ケンブリッジケミカルプロダクト社で染色して鏡検）並びに18時間の蓄尿を用いて尿量（メスシリンダーで測定）および比重（屈折計，エルマ光学株式会社）の測定を行った。

7) 血液学検査

採血は，投与期間終了時屠殺動物については投与期間終了時，回復期間終了時屠殺動物については回復期間終了時に1晩絶食（16～20時間，給水のみ）の後，エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈から行った。採取した血液は3分割し，その一部は EDTA-2K で凝固防止処理し，多項目自動血球分析装置（XT-2000iV，シスメックス株式会社）により，赤血球数（RBC，電気抵抗検出法），血色素濃度（Hb，ラウリル硫酸ナトリウムーヘモグロビン法），ヘマトクリット値（Ht，赤血球パルス波高値検出法），平均赤血球容積（MCV，計算値），平均赤血球血色素量(MCH，計算値)，平均赤血球血色素濃度（MCHC，計算値），網状赤血球数（Ret.，フローサイトメトリー法），白血球数（WBC，フローサイトメトリー法）および白血球百分率［好塩基球（Baso.），好酸球（Eosin.），好中球（Neutro.），リンパ球（Lymph.），単球（Mono.），フローサイトメトリー法］並びに血小板数（Plat.，電気抵抗検出法）を検査した。さらに，一部は3.8%クエン酸ナトリウム液で処理して血漿を分離し，血液凝固自動測定装置（KC-10A，米国アメルング社）により，プロトロンビン時間（PT，Quick 一段法）および活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT，エラジン酸活性化法）を検査した。

8) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し，生化学自動分析装置（JCA-BM8型クリナライザー，日本電子株式会社）により，総タンパク（T.P.，ビューレット法），アルブミン（Alb.，BCG 法），A/G 比（A/G，計算値），血糖（Glu.，GluK[1]-G-6-PDH[2]法），総コレステロール〔T-Cho.，酵素法（CES[3]- CO[4]-POD[5]系）〕，トリグリセライド〔T.G.，酵素法（LPL[6]- GK[7]-GPO[8]-POD[5]系）〕，尿素窒素（BUN，ウレアーゼ・UV 法），クレアチニン（Crea.，Jaffe 法），AST（GOT, JSCC 法[9]），ALT (GPT, JSCC 法[9])，γ-GTP (SSCC 法[10])，ALP（JSCC 法[9]），LDH（SFBC 法[11]），カルシウム（Ca，OCPC 法）および無機リン〔P，酵素法（PNP[12] -XOD[13] -POD[5]系）〕を，また電解質自動分析装置（NAKL-132，東亜電波工業株式会社）により，ナトリウム（Na，イオン電極法），カリウム（K，イオン電極法）および塩素（Cl，イオン電極法）を検査した。なお，血清は分離後検査に供するまで，−75℃以下で凍結保管した。

1)：グルコキナーゼ，2)：グルコース-6-リン酸脱水素酵素，3)：コレステロールエステラーゼ，

4)：コレステロールオキシダーゼ，5)：ペルオキシダーゼ，6)：リポプロテインリパーゼ，

7)：グリセロールキナーゼ，8)：L-α-グリセロリン酸オキシダーゼ，9)：日本臨床化学会，

10)：スカンジナビア臨床生物学会，11)：フランス臨床生物学会，

12)：プリンヌクレオシドホスフォリラーゼ，13)：キサンチンオキシダーゼ

9) 剖検および器官重量測定

所定の投与期間あるいは回復期間終了翌日の採血に続いて放血屠殺し，体表，開口部粘膜および内部諸器官を肉眼的に観察した。また，脳，胸腺，心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，甲状腺，下垂体，さらに雄では精巣，精巣上体，雌では卵巣を秤量（絶対重量）し，また屠殺日の体重に基づいて対体重比（相対重量）を算出した。腎臓，副腎，精巣，精巣上体および卵巣は左右を一括して，甲状腺および下垂体は固定後に秤量した。

10)病理組織学検査

次の器官を採取し，10%中性リン酸緩衝ホルマリン液（精巣，精巣上体はブアン液で前固定）で固定し，保存した。

脳，眼球，下垂体，甲状腺（上皮小体を含む），脊髄（頸部，胸部，腰部），心臓，気管および肺（固定液を注入後浸漬），肝臓，腎臓，胸腺，脾臓，副腎，

胃，腸（十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，パイエル板を含む），生殖器（精巣または卵巣），副生殖器（精巣上体，前立腺，精嚢または子宮，膣），膀胱，坐骨神経，リンパ節（頸部リンパ節，腸間膜リンパ節）および骨髄（大腿骨）

病理組織学検査は，投与期間終了時屠殺動物の対照群および500 mg/kg 群の上記保存器官について行い，常法に従ってパラフィン切片を作製し，H-E 染色を施して鏡検した。

4，20 および 100 mg/kg 群並びに回復期間終了時屠殺動物については，500 mg/kg 群の検査で被験物質の投与に起因する変化が認められた雌雄の肝臓，腎臓および脾臓を検査した。

5．統計解析

パラメトリックデータ（握力・自発運動量・体重・体重増加量・摂餌量・尿量・尿比重・血液学検査データ・血液生化学検査データ・器官重量）については，群ごとに平均値および標準偏差を求めた。また，試験群が3群以上の場合は，Bartlett の分散検定を行い，その結果分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行った。分散が一様でない場合並びにノンパラメトリックデータ（白血球百分率，尿の定性的検査データ）は Kruskal-Wallis の順位検定を行った。それらの結果有意差を認めた場合は，Dunnett ないし Dunnett 型の検定法で対照群に対する有意差を調べた。試験群が2群の場合は，パラメトリックデータについてF検定を行い，その結果分散が一様な場合は Student の t 検定を，一様でない場合は Aspin-Welch の t 検定を行った。また，ノンパラメトリックデータは，Mann-Whitney の U 検定を行った。

カテゴリカルデータ（一般状態の観察・詳細な臨床観察・感覚機能検査・剖検・病理組織学検査における異常例の発現率）には Fisher の直接確率法を用いた。有意水準は，いずれの検定法も5%とした。

結　果

1. 一般状態および死亡（Tables 1，2，Appendices 9，10）

投与期間において，流涎および紫色の着色尿が 100 mg/kg 群の雄および 500 mg/kg 群の雌雄の全例に，100 mg/kg 群の雌においても流涎が 2 匹，着色尿が 3 匹に認められた。流涎は投与直後に発現し 30 分以内に消失したが，投与前においてもハンドリングにより反射的に流涎する場合も認められた。死亡は 500 mg/kg 群の雄の 1 匹に認められ，この例は投与 28 日に下腹部被毛の尿や糞による汚れおよび色素涙が認められ，翌日の解剖直前に死後発見された。

回復期間においては，回復 1 日にのみ着色尿が 500 mg/kg 群の雌雄の全例で認められた。回復 2 日以降は変化は認められなかった。

2. 詳細な臨床観察（Tables 3～6，Appendices 11～14）

投与期間中および回復期間中の観察において，各観察項目に有意な変化は認められなかった。

3. 感覚機能検査（Tables 7～10，Appendices 15～18）

投与期間中および回復期間中の検査において，各検査項目に有意な変化は認められなかった。

4. 握力および自発運動量（Tables 11～14，Appendices 19～22）

握力は，投与期間中の測定で，20 mg/kg 群の雄の前肢のみ，有意な低値が認められたが，変化に用量相関性は認められなかった。回復期間中の測定では，握力に変化は認められなかった。自発運動量は，投与期間中および回復期間中の測定とも，有意な変化は認められなかった。

5. 体重（Figures 1，2，Tables 15，16，Appendices 23，24）

投与期間において，500 mg/kg 群の雄の体重は対照群をやや下回って推移し，各測定時点の体重には有意差は認められなかったものの，投与期間中の体重増加量は有意な低値を示した。雌では変化は認められなかった。

回復期間において，500 mg/kg 群の雄の体重は低値のまま概ね対照群と平行して

推移し，回復 7 日の体重に有意差が認められた。回復期間中の体重増加量に差は認められなかった。雌は，各測定時点の体重および体重増加量とも，対照群と差は認められなかった。

6. 摂餌量（Tables 17，18，Appendices 25，26）

投与期間において，500 mg/kg 群の雄の摂餌量は全般的にやや低値傾向にあったものの，有意差は認められなかった。投与 1 週における被験物質投与各群の雌の摂餌量は対照群と比べて全般的にやや高値で，20，100 および 500 mg/kg 群に有意差が付いたが，用量相関的な変化傾向が認められず，被験物質の投与とは無関係な偶発的変化と考えられた。

回復期間において，500 mg/kg 群の雄は回復 1 週の摂餌量も低値傾向にあったが，有意差は認められなかった。雌には変化は認められなかった。

7. 尿検査（Tables 19～22，Appendices 27～30）

投与期間中の検査において，500 mg/kg 群で雌雄に尿量の有意な高値が認められ，同群の尿比重は雄で有意な低値，雌で低値傾向を示した。また，100 mg/kg 群の雌および 500 mg/kg 群の雌雄で着色尿が確認された。

回復期間中の検査においては，各検査項目に有意な変化は認められなかった。

8. 血液学検査（Tables 23～26，Appendices 31～34，背景データ：Appendices 51，52）

投与期間終了時屠殺動物において，500 mg/kg 群で雌雄に血色素濃度，ヘマトクリット値および平均赤血球血色素濃度の有意な低値並びに網状赤血球数の有意な高値，赤血球数にも雌で有意な低値，雄で低値傾向が認められた。

回復期間終了時屠殺動物においては，投与期間終了時屠殺動物で認められた変化は回復する傾向にあったものの，雌雄の赤血球数および血色素濃度，雄の平均赤血球血色素濃度および網状赤血球数並びに雌のヘマトクリット値に有意差が残り，また雌雄の平均赤血球容積および雄の平均赤血球血色素量は有意な高値を示した。なお，雄の白血球好酸球比に有意な低値が認められたが，白血球数を乗じて算出した好酸球数（67±25／μL）には対照群（123±53／μL）と比べて有意差は認められ

なかった。

9. 血液生化学検査(Tables 27～30, Appendices 35～38, 背景データ:Appendices51, 52)

投与期間終了時屠殺動物において, 100 および 500 mg/kg 群で雌雄に総ビリルビン, 雄にアルブミンおよび A/G 比のいずれも有意な高値, さらに 500 mg/kg 群で雄に尿素窒素およびナトリウム, 雌に総タンパク, アルブミン, A/G 比およびカルシウムのいずれも有意な高値が認められた。なお, 4, 20 および 100 mg/kg 群の雌のトリグリセライドは有意な低値を示したが, この変化には用量相関性は認められなかった。

回復期間終了時屠殺動物において, 雄の総ビリルビンの高値に有意差が残るものの, 変化の程度は明らかに軽減しており, また投与期間終了時屠殺動物に認められたその他の変化は認められなかった。なお, 投与期間終了時屠殺動物に認められなかった雄にカリウムの有意な高値, 雌に ALT の有意な低値および無機リンの有意な高値が認められた。

10. 剖検 (Tables 31, 32, Appendices 39～42)

投与期間終了時屠殺動物において, 肝臓の大型化が 500 mg/kg 群の雌雄全例に, 腎臓の赤色域 (左側) が 100 mg/kg 群の雌 1 匹に, および腎臓の大型化が死亡した 500 mg/kg 群の雄 1 匹に認められた。

回復期間終了時屠殺動物においては, 腎臓の腫瘤 (左側) が 500 mg/kg 群の雌の 1 匹に認められた。

11. 器官重量 (Tables 33～36, Appendices 43～50)

投与期間終了時屠殺動物において, 100 mg/kg 群で雌に肝臓の相対重量, 500 mg/kg 群では雌雄に肝臓の絶対重量および相対重量, 雌に脾臓の絶対重量および相対重量, 雄に脳および甲状腺の相対重量, 雌に腎臓の絶対重量のいずれも有意な高値並びに雄に胸腺の絶対重量の有意な低値が認められた。また, 20 mg/kg 群の雌の腎臓絶対重量および卵巣絶対重量は有意な高値を示した。

回復期間終了時屠殺動物において, 肝臓重量の高値は 500 mg/kg 群の雌の相対重

量に有意差が残るものの，雌雄とも明らかな回復傾向が認められた。なお，雄では解剖直前の体重の有意な低値，脳および心臓の相対重量並びに脾臓の絶対重量および相対重量の有意な高値が認められた。

12. 病理組織学検査（Tables 37，38，Appendices 39～42，Photos 1～9）

投与期間終了時屠殺動物において，被験物質の投与に起因する変化が，雌雄の肝臓，腎臓および脾臓に認められた。生存例において，肝臓には小葉中心性肝細胞肥大が，100 mg/kg 群の雌雄各 1 匹および 500 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。100 mg/kg 群の変化は小葉中心帯肝細胞に限局する軽度なものであったが，500 mg/kg 群は全例が小葉中間帯肝細胞にまで肥大が認められる中等度な変化であった。腎臓では，遠位尿細管から集合管にかけての尿細管の軽度拡張が 500 mg/kg 群の雌雄各 3 匹並びに軽度～中等度の乳頭壊死が雄 1 匹および雌 2 匹に認められた。さらに同群の雄に，傷害後の再生回復像と思われる好塩基性尿細管が 4 匹に認められた。この変化は対照群でもごく一部の尿細管に認められる軽度な所見とは異なり，かなり目立った変化であった。脾臓では，髄外造血亢進が 100 mg/kg 群の雄 3 匹および雌 1 匹、500 mg/kg 群の雌雄各 3 匹並びに褐色色素沈着増加が 500 mg/kg 群の雌 5 匹に認められた。死亡した 500 mg/kg 群の雄の 1 例は，生存例と同様に肝臓の肝細胞肥大，腎臓の尿細管拡張，好塩基性尿細管，乳頭壊死などが認められたが，腎臓の変化は生存例と比べて重度で，硝子円柱形成も認められた。さらに，脾臓のうっ血および胸腺の萎縮および出血が認められた。

回復期間終了時屠殺動物においては，肝臓の肝細胞肥大が雌雄各 1 匹，腎臓には軽度乳頭壊死が雌 3 匹および壊死に伴う変化と考えられる乳頭部の鉱質沈着が雄 1 匹並びに脾臓の髄外造血亢進が雄 2 匹，褐色色素沈着増加が雄 2 匹および雌 5 匹に認められ，その他の変化は回復していた。

なお，投与期間終了時屠殺動物の剖検で赤色域の認められた 100 mg/kg 群の雌 1 匹の腎臓には皮質の出血性壊死（限局性病変）が，また回復期間終了時屠殺動物で腫瘤の認められた 500 mg/kg 群の雌の 1 匹の腎臓には腎芽腫が，いずれも片側性に認められた。これらの変化に加えて，肺の動脈壁鉱質沈着，心臓の心筋変性・線維化，肝臓の巣状壊死，微小肉芽腫および小葉周辺帯肝細胞脂肪変性，腎臓の近位尿細管上皮硝子滴・好酸性小体，硝子円柱、孤立性又は多発性嚢胞，皮質線維化巣および皮髄

境界部鉱質沈着，胸腺の出血並びに前立腺の間質リンパ球浸潤が認められたが，被験物質投与群で発現率や変化の程度が増強する傾向は認められなかった

考　察

N-フェニル-1-ナフチルアミンの毒性について，ラットへの単回経口投与における LD_{50} 値は 1625 mg/kg[1)] で，皮膚感作性を有する [2)] ことが知られている。また，遺伝毒性は陰性と報告 [3)] されている。

今回，N-フェニル-1-ナフチルアミンの反復投与毒性を検討するため，その 4，20，100 あるいは 500 mg/kg/day 用量を，ラットに 28 日間経口投与した。その結果，主な毒性として，肝臓，腎臓および血液に対する影響が認められた。

肝臓に対する影響について，肝臓重量は 100 mg/kg 群の雄で相対重量，500 mg/kg 群の雌雄では絶対重量および相対重量に共通した高値が認められた。病理組織学検査では両群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が観察され，500 mg/kg 群の雌雄の肝臓は肉眼的にも大型化していた。

血液生化学的検査で 100 mg/kg 群の雄および 500 mg/kg 群の雌雄に認められたアルブミンの高値，アルブミンの高値による A/G 比の高値並びに 500 mg/kg 群の雌に認められた総タンパクの高値は，被験物質の肝臓に対する影響と関連する変化と考えられる。

さらに，100 および 500 mg/kg 群の雌雄に認められた総ビリルビンの高値についても，後述の溶血性貧血と関連するほかに，肝機能に対する影響と関連した変化である可能性が考えられる。

500 mg/kg 群の雌に認められたカルシウムの高値については，カルシウム代謝の変化を示唆する変化が認められないことから，アルブミンの高値に伴う二次的な変化と推察される。

腎臓に対する影響について，病理組織学検査で 500 mg/kg 群の雌雄に腎臓の尿細管拡張および乳頭壊死，雄ではさらに傷害された尿細管の再生回復像と思われる好塩基性尿細管が観察された。腎臓重量は同群の雌で絶対重量の有意な高値が認められた。さらに，死亡した 500mg/kg 群の雄の 1 匹には，尿細管拡張，好塩基性尿細管，乳頭壊死および硝子円柱形成を伴う重度の腎臓病変並びに肝細胞肥大が認められ，被験物質の毒性による死亡と判断された。

尿検査で認められた 500 mg/kg 群の雌雄の尿量の増加および尿比重の低値傾向並びに同群の雄に認められた尿素窒素およびナトリウムの高値は，この腎臓に対する影響と関連した変化と考えられる。

なお，前述の死亡例には脾臓のうっ血や胸腺の萎縮も認められたが，これらの変化については，生存例には認められなかったことおよび死亡の前日に下腹部被毛の汚れや色素涙など一般状態の悪化やストレスを伺わせる変化が認められていることから，毒性に伴うストレスや死亡時の循環障害に伴う非特異的変化と考えられた。

血液に対する影響について，500 mg/kg 群で雌雄に赤血球数，血色素濃度，ヘマトクリット値および平均赤血球血色素濃度の低値あるいは低値傾向が認められた。

N-フェニル-1-ナフチルアミンは，メトヘモグロビンを産生して溶血をもたらす多くの芳香族アミンと類似した作用を有することが知られている[4)]。

本試験においても，造血機能の亢進を示唆する末梢血中網状赤血球数の高値や脾臓における髄外造血の増加並びに赤血球の破壊亢進を示唆する総ビリルビンの高値や赤血球由来色素のヘモジデリンと思われる褐色色素の沈着増加が脾臓に認められ，溶血性貧血が発現することが確認された。

500 mg/kg 群の雌に認められた脾臓重量の高値は，脾臓の病理組織学的変化と関連した変化と思われる。また，同群の雄に認められた投与期間中体重増加量の低値および摂餌量の低値傾向は，被験物質の毒性と関連した変化と考えられる。

100 および 500 mg/kg 群の雌雄の流涎については，投与直後に発現し，ハンドリングによっても反射的に発現する例が認められたことから，被験物質の毒性影響を示すものではなく，投与液に対する忌避反応と判断された。

詳細な臨床観察，感覚機能検査，握力および自発運動量において，神経行動毒性を示唆する変化は認められず，神経系器官・組織の病理組織学検査においても変化は認められなかった。

尿の紫色の着色は尿中に排泄された被験物質あるいはその代謝物の色調に由来するものと思われる。また，500 mg/kg 群の雄に脳および甲状腺の相対重量の高値並びに胸腺の絶対重量の低値が認められたが，これらの器官に病理組織学的変化が認められなかったことから，体重の低値傾向に伴う二次的な変化で，これらの器官に対する毒性影響を示すものではないと判断された。

また，20 mg/kg 群で雌に認められた腎臓および卵巣の絶対重量の有意な高値については，いずれも用量相関性は認められず，被験物質の投与とは無関係な偶発的な変化と判断された。

回復期間終了時屠殺動物においては，このような投与期間中あるいは投与期間終了

時屠殺動物で認められた変化のうち肝臓および腎臓の病理組織学的変化に明らかな回復傾向が認められた。血液に対する影響についても，関連する項目の有意差や病理学的変化は残るものの，貧血所見は軽減する傾向にあり，可逆的な変化であると判断された。

回復期間終了時屠殺動物に認められた雄のカリウムおよび雌の無機リンの高値（カリウム：5.05 mEq/L, 無機リン：7.2 mg/dL）並びに雌の ALT の低値（27 IU/L）については，いずれも当研究所の背景データにおける基準値（カリウム：4.23〜5.65 mEq/L, 無機リン：7.0〜9.5 mg/dL, ALT：18〜38 IU/L）の範囲にあり，関連する変化も認められないことから，遅発的な毒性影響を示す変化ではないと考えられる。

回復期間終了時屠殺動物の 1 匹に腎臓の腎芽腫が認められた。この腫瘍は後腎原基由来上皮の胎児性腫瘍で，ラットに自然発生的に認められ [5,6]，1 例のみの発現であったことから，被験物質の投与とは無関係な偶発的な変化と判断された。

以上の結果から，N-フェニル-1-ナフチルアミンのラットへの 28 日間反復経口投与により，主な毒性として，肝臓，腎臓および血液に対する影響が認められた。無影響量は，雌雄とも 20 mg/kg/day と結論された。

文 献

1) NIOSH (2002). Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, No.QM4500000.

2) Boman A, Hagelthorn G, Jeansson I, Karlberg A-T, Rystedt I, Wahlberg J E (1980). Phenyl-alpha-naphthylamine—Case report and guinea pig studies. Contact Dermatitis 6: 299-300.

3) IPCS (1998). Concis Internationl Chemical Assessment Document No.9 : N-Phenyl-1-naphthylamine. International Programme on Chemical Safety, Geneva.

4) Winder C, Balouet J-C (2002). The toxicity of commercial jet oils. Environmental Research, Section A 89: 146-164.

5) 日本毒性病理学会（編）:「毒性病理組織学」, アイペック, 東京（2000） p258.

6) Hard GC, Noble RL (1981). Occurrence, transplantation, and histologic characteristics of nephroblastoma in the Nb hooded rat. Invest Urol 18:371-376.

N－フェニル－1－ナフチルアミンのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験

（試験番号：05-231）

最終報告書　　添付資料A

（図・群別平均値表）

財団法人 畜産生物科学安全研究所

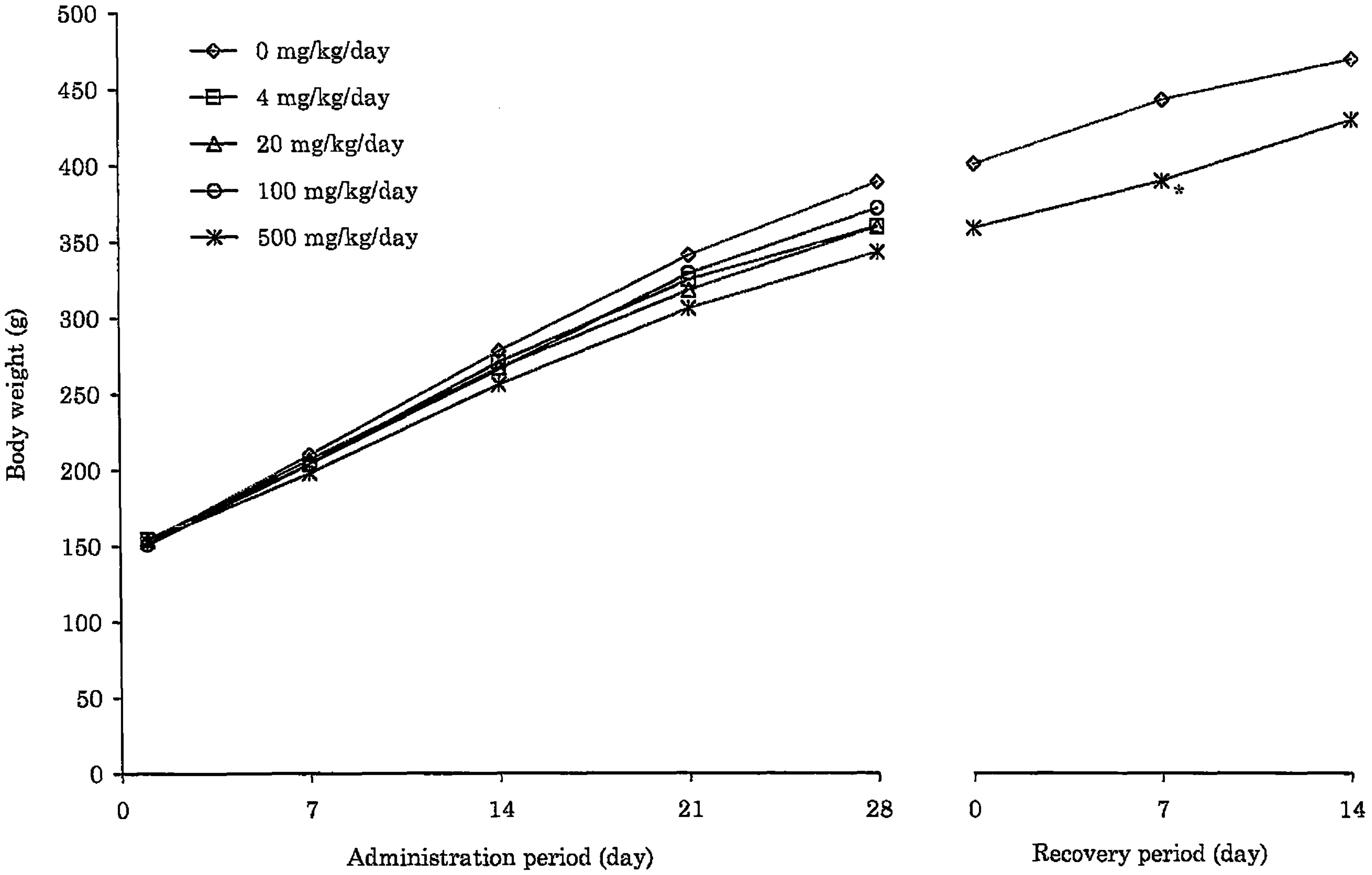

Fig.1 Body weight change of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

* : Significantly different from control at 5% level of probability

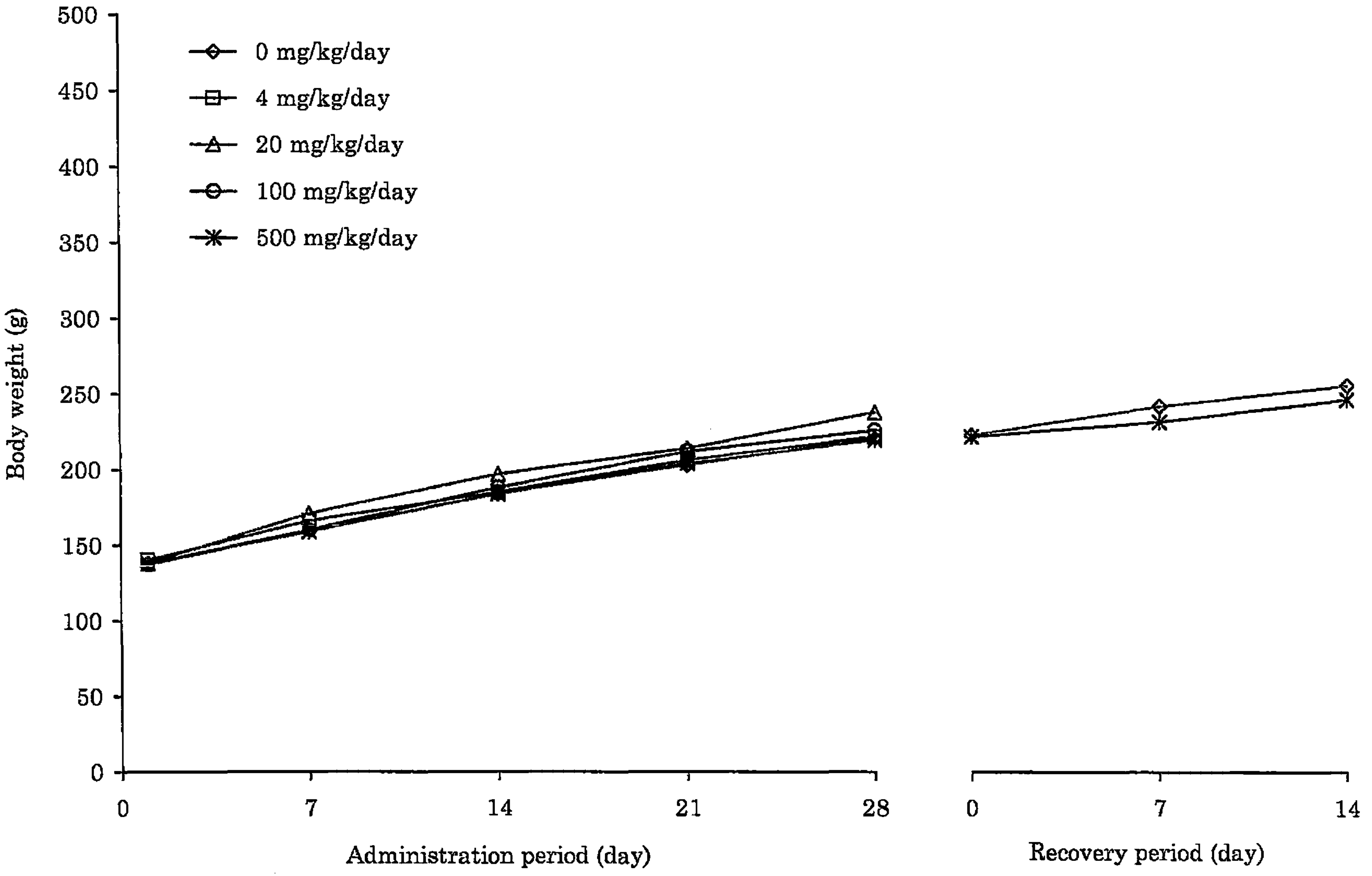

Fig.1 Body weight change of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Table 1 General conditions and mortality of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions		Dose (mg/kg/day)	Administration period										Recovery period	
			0			4	20	100	500				0	500
		Fate	KA	KR	Total	KA	KA	KA	KA		KR	Total	KR	KR
(Clinical signs)	Grade	No. of animals	5	5	10	5	5	5	4	1 FD	5	10	5	5
Salivation	−		5	5	10	5	5	0	0	0	0	0	5	5
	+		0	0	0	0	0	5 **	4	1	5	10 **	0	0
Chromaturia	−		5	5	10	5	5	0	0	0	0	0	5	0
	+		0	0	0	0	0	5 **	4	1	5	10 **	0	5 **
Soiled fur	−		5	5	10	5	5	5	4	0	5	9	5	5
	+		0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Chromodacryorrhea	−		5	5	10	5	5	5	4	0	5	9	5	5
	+		0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		Mortality (%)	0			0	0	0	10.0				0	0

KA : Killed by design at the end of administration period
KR : Killed by design at the end of recovery period
FD : Found dead
− : Negative; + : Slight
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 2 General conditions and mortality of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions (Clinical signs)	Grade		Administration period									Recovery period	
		Dose (mg/kg/day)	0			4	20	100	500			0	500
		Fate	KA	KR	Total	KA	KA	KA	KA	KR	Total	KR	KR
		No. of animals	5	5	10	5	5	5	5	5	10	5	5
Salivation	−		5	5	10	5	5	3	0	0	0	5	5
	+		0	0	0	0	0	2	5	5	10 **	0	0
Chromaturia	−		5	5	10	5	5	2	0	0	0	5	0
	+		0	0	0	0	0	3 *	5	5	10 **	0	5 **
		Mortality (%)	0			0	0	0	0			0	0

KA : Killed by design at the end of administration period
KR : Killed by design at the end of recovery period
− : Negative; + : Slight
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 3-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

⟨ Before administration period ⟩

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 10	4 5	20 5	100 5	500 10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	4	5	5	10
	Temporally in handling	0	1	0	0	0
Breathing	Normal	10	5	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	4/4	2/2	4/4	-	3/3
Defecation	Not detected or 1	8	4	5	5	8
	2 or more	2	1	0	0	2
	Appearance:Normal	4/4	1/1	1/1	-	2/2

Table 3-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 1 of administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 10	4 5	20 5	100 5	500 10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	2/2	1/1	1/1	1/1	-
	Color: Pale purple	-	-	-	-	2/2
Defecation	Not detected or 1	9	4	5	4	10
	2 or more	1	1	0	1	0
	Appearance:Normal	1/1	1/1	-	2/2	-

Table 3-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 2 of administration period)

Items		Dose(mg/kg/day) / No. of animals	0 / 10	4 / 5	20 / 5	100 / 5	500 / 10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1		9	5	5	5	10
	2 or more		1	0	0	0	0
	Color: Pale yellow		2/2	3/3	-	-	-
	Color: Pale purple		-	-	-	-	3/3
Defecation	Not detected or 1		10	3	5	5	9
	2 or more		0	2	0	0	1
	Appearance:Normal		-	3/3	-	-	1/1

Table 3-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 3 of administration period)

Items	Dose(mg/kg/day)	0	4	20	100	500
	No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	3	5	5	10
	2 or more	0	2	0	0	0
	Color: Pale yellow	-	2/2	-	1/1	-
	Color: Pale purple	-	-	-	-	1/1
Defecation	Not detected or 1	10	4	5	5	10
	2 or more	0	1	0	0	0
	Appearance:Normal	-	2/2	-	-	1/1

Table 3-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 10	4 5	20 5	100 5	500 9
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5	9
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5	9
Muscle tone	Normal	10	5	5	5	9
Skin	Normal	10	5	5	5	9
Fur	Normal	10	5	5	5	9
Piloerection	Not detected	10	5	5	5	9
Eye discharge	Not detected	10	5	5	5	9
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5	9
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5	9
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5	9
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	5	9
Salivation	Not detected	10	5	5	5	9
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5	9
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5	9
Vocalization	Not detected	10	5	5	5	9
Breathing	Normal	10	5	5	5	9
Body position	Normal	10	5	5	5	9
Convulsion	Not detected	10	5	5	5	9
Tremor	Not detected	10	5	5	5	9
Exploration	Normal	10	5	5	5	9
Alertness	Normal	10	5	5	5	9
Locomotor activity	Normal	10	5	5	5	9
Walk	Normal	10	5	5	5	9
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	5	9
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5	9
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	5	9
Limb tone	Normal	10	5	5	5	9
Urination	Not detected or 1	10	5	5	5	9
	2 or more	0	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	-	-	1/1	2/2	-
	Color: Pale purple	-	-	-	-	1/1
Defecation	Not detected or 1	10	4	5	4	9
	2 or more	0	1	0	1	0
	Appearance:Normal	-	1/1	-	1/1	-

Table 4-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

⟨ Before administration period ⟩

Items	Dose(mg/kg/day)	0	4	20	100	500
	No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected	9	5	5	4	10
	Temporally in handling	1	0	0	1	0
Breathing	Normal	10	5	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	2/2	3/3	1/1	-	2/2
Defecation	Not detected or 1	9	5	4	5	9
	2 or more	1	0	1	0	1
	Appearance:Normal	1/1	2/2	1/1	-	1/1

Table 4-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 1 of administration period)

Items		Dose(mg/kg/day)	0	4	20	100	500
		No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	5	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0	0
	Color: Pale yellow		1/1	2/2	1/1	1/1	-
Defecation	Not detected or 1		10	4	5	5	9
	2 or more		0	1	0	0	1
	Appearance:Normal		-	1/1	-	-	1/1

Table 4-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 2 of administration period)

Items		Dose(mg/kg/day) / No. of animals	0 / 10	4 / 5	20 / 5	100 / 5	500 / 10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	5	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0	0
	Color: Pale yellow		1/1	2/2	1/1	-	-
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0	0
	Appearance:Normal		-	-	-	-	-

Table 4-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

⟨ On week 3 of administration period ⟩

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 10	4 5	20 5	100 5	500 10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	-	-	-	1/1	-
	Color: Pale purple	-	-	-	-	1/1
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	-	-

Table 4-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 4 of administration period)

Items		Dose(mg/kg/day)	0	4	20	20	20
		No. of animals	10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	5	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0	0
	Color: Pale yellow		-	-	-	-	-
	Color: Pale purple		-	-	-	-	3/3
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0	0
	Appearance:Normal		-	-	-	-	-

Table 5-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

⟨ On week 1 of recovery period ⟩

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 5	500 5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Color: Pale yellow	1/1	-
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance:Normal	-	-

Table 5-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 2 of recovery period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 5	500 5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	4
	Temporally in handling	0	1
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1	4	5
	2 or more	1	0
	Color: Pale yellow	1/1	2/2
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance:Normal	-	-

Table 6-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 1 of recovery period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 5	500 5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Color: Pale yellow	-	-
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance:Normal	-	-

Table 6-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 2 of recovery period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 5	500 5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Color: Pale yellow	-	1/1
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance:Normal	-	-

Table 7 Incidence of responses in the sensory function test of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals examined	0 5	4 5	20 5	100 5	500 5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5	5

Table 8 Incidence of responses in the sensory function test of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 4 of administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals examined	0 5	4 5	20 5	100 5	500 5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5	5

Table 9 Incidence of responses in the sensory function test of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

⟨ On week 2 of recovery period ⟩

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals examined	0 5	500 5
Hearing reaction	Normal	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 10 Incidence of responses in the sensory function test of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

⟨ On week 2 of recovery period ⟩

	Dose(mg/kg/day)	0	500
Items	No. of animals examined	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 11 Mean value of grip strength and motor activity of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 4 of administration period)

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0～60min.
0	5	816 ± 118	456 ± 147	11454 ± 1792
4	5	730 ± 143	446 ± 165	9897 ± 1487
20	5	575 * ± 88	427 ± 95	12501 ± 1763
100	5	677 ± 97	528 ± 78	10913 ± 2629
500	5	638 ± 87	386 ± 55	9596 ± 1610

Each value is exprssed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 12 Mean value of grip strength and motor activity of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 4 of administration period)

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g) Forelimb	Grip strength (g) Hindlimb	Motor activity (counts) 0~60min.
0	5	635 ± 68	286 ± 104	11726 ± 2841
4	5	591 ± 122	210 ± 38	12569 ± 2305
20	5	595 ± 117	198 ± 23	13160 ± 1423
100	5	528 ± 74	213 ± 26	12371 ± 1089
500	5	470 ± 68	223 ± 43	12713 ± 1002

Each value is exprssed as mean±S.D.

Table 13 Mean value of grip strength and motor activity of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

⟨ On week 2 of recovery period ⟩

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	5	833 ± 117	293 ± 40	12986 ± 1344
500	5	667 ± 174	299 ± 65	12784 ± 1663

Each value is exprssed as mean±S.D.

Table 14 Mean value of grip strength and motor activity of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

⟨ On week 2 of recovery period ⟩

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0～60min.
0	5	666 ± 177	260 ± 53	10513 ± 2074
500	5	725 ± 100	277 ± 12	10816 ± 1991

Each value is exprssed as mean±S.D.

Table 15 Body weight of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)

Dose (mg/kg/day)		Administration period						Recovery period			
	Day	1	7	14	21	28	Gain 1~28	0	7	14	Gain 0~14
0		153 ± 6 (10)	210 ± 9 (10)	278 ± 15 (10)	341 ± 21 (10)	389 ± 27 (10)	235 ± 26 (10)	401 ± 31 (5)	443 ± 36 (5)	470 ± 33 (5)	69 ± 9 (5)
4		154 ± 6 (5)	204 ± 10 (5)	271 ± 18 (5)	325 ± 27 (5)	360 ± 34 (5)	206 ± 31 (5)				
20		154 ± 8 (5)	206 ± 15 (5)	267 ± 24 (5)	318 ± 36 (5)	360 ± 43 (5)	206 ± 38 (5)				
100		151 ± 6 (5)	204 ± 15 (5)	266 ± 23 (5)	329 ± 28 (5)	372 ± 35 (5)	221 ± 30 (5)				
500		153 ± 6 (10)	199 ± 10 (10)	255 ± 18 (10)	306 ± 28 (10)	343 ± 36 (9)	189 * ± 33 (9)	359 ± 27 (5)	390 * ± 27 (5)	431 ± 33 (5)	71 ± 15 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 16 Body weight of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)

Dose (mg/kg/day)	Day	Administration period 1	7	14	21	28	Gain 1~28	Recovery period 0	7	14	Gain 0~14
0		138 ± 5 (10)	160 ± 10 (10)	184 ± 16 (10)	203 ± 17 (10)	221 ± 20 (10)	84 ± 19 (10)	223 ± 20 (5)	242 ± 20 (5)	256 ± 25 (5)	33 ± 7 (5)
4		140 ± 6 (5)	166 ± 8 (5)	185 ± 8 (5)	206 ± 11 (5)	222 ± 13 (5)	82 ± 9 (5)				
20		138 ± 8 (5)	171 ± 4 (5)	197 ± 6 (5)	214 ± 7 (5)	238 ± 9 (5)	100 ± 7 (5)				
100		137 ± 7 (5)	160 ± 10 (5)	188 ± 12 (5)	212 ± 24 (5)	226 ± 18 (5)	89 ± 13 (5)				
500		138 ± 5 (10)	159 ± 8 (10)	184 ± 12 (10)	205 ± 18 (10)	221 ± 23 (10)	83 ± 24 (10)	222 ± 33 (5)	232 ± 31 (5)	247 ± 30 (5)	25 ± 14 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals

Table 17 Food consumption of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g/rat/day)

Dose (mg/kg/day)	Week	Administration period 1	2	3	4	Recovery period 1	2
0		29 ± 2 (10)	31 ± 2 (10)	31 ± 2 (10)	34 ± 3 (10)	27 ± 5 (5)	33 ± 1 (5)
4		27 ± 4 (5)	30 ± 4 (5)	31 ± 5 (5)	32 ± 6 (5)		
20		27 ± 2 (5)	29 ± 1 (5)	30 ± 6 (5)	31 ± 5 (5)		
100		26 ± 3 (5)	29 ± 5 (5)	33 ± 3 (5)	33 ± 2 (5)		
500		26 ± 2 (10)	28 ± 3 (10)	30 ± 5 (10)	28 ± 11 (10)	18 ± 9 (5)	35 ± 4 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.
(n) : No. of animals

Table 18 Food consumption of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g/rat/day)

Dose		Administration period				Recovery period	
(mg/kg/day)	Week	1	2	3	4	1	2
0		18 ± 2 (10)	19 ± 3 (10)	17 ± 3 (10)	18 ± 3 (10)	16 ± 5 (5)	24 ± 4 (5)
4		20 ± 2 (5)	18 ± 4 (5)	17 ± 4 (5)	19 ± 3 (5)		
20		21 ** ± 1 (5)	20 ± 3 (5)	18 ± 4 (5)	22 ± 1 (5)		
100		20 * ± 1 (5)	19 ± 3 (5)	21 ± 3 (5)	18 ± 3 (5)		
500		20 ** ± 2 (10)	19 ± 2 (10)	20 ± 4 (10)	21 ± 4 (10)	14 ± 3 (5)	24 ± 2 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.
(n) : No. of animals
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 19-1 Urinary findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color			Cloudy		Volume[a)] (mL/18hr)	Specific[a)] gravity	pH						
		PY	Y	PP	−	+			5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
0	5	5			5		6.6 ± 3.0	1.057 ± 0.018						4	1
4	5	5			5		8.7 ± 6.1	1.050 ± 0.019						4	1
20	5	5			5		5.6 ± 2.0	1.062 ± 0.008						2	3
100	5	2	3		5		7.0 ± 3.9	1.054 ± 0.011						3	2
500	5			5 **	5		15.5 ** ± 2.6	1.029 * ± 0.005						4	1

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Protein					Glucose				Occult blood					Urobilinogen			
		−	±	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+	−	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4
0	5		1	4			5				5					5			
4	5		1	4			5				5					5			
20	5			5			5				5					5			
100	5		1	4			5				5					5			
500	5	1	1	3			5				5					5			

a) : Mean±S.D.
Color : PY(pale yellow), Y(yellow), PP(pale purple)
Cloudy : −(negligible), +(cloudy)
Protein : −(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)
Glucose : −(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL)
Occult blood : −(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)
Urobilinogen : Ehrlich unit/dL
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 19 - 2 Urinary findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals: Mg				Crystals: Ca			Crystals: Ams		
		−	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+	−	1+	2+	−	1+	2+
0	5	5				5				1	2	2		5			5		
4	5	5				5				1	2	2		5			5		
20	5	5				5					1	2	2	5			5		
100	5	5				5				1	3	1		5			5		
500	5	5				5				3	1	1		5			5		

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Epithelial cells: Sq				Epithelial cells: R			Epithelial cells: S			Casts: G		Casts: H		Casts: W		Fat globules		
		−	1+	2+	3+	−	1+	2+	−	1+	2+	−	1+	−	1+	−	1+	−	1+	2+
0	5	1	4			5			5			5		5		5		5		
4	5	1	4			5			5			5		5		5		5		
20	5		5			5			5			5		5		5		5		
100	5		5			5			5			5		5		5		5		
500	5		5			5			5			5		5		5		5		

− ; Not observed, 1+ ; A few in some fields, 2+ ; A few in all fields, 3+ ; Many in all fields
Crystals ; Mg (ammonium magnesium phosphate), Ca (calcium carbonate), Ams (amorphous)
Epithelial cells ; Sq (squamous), R (round), S (spindle)
Casts ; G (granule), H (hyaline), W (waxy)

Table 20 - 1 Urinary findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color			Cloudy		Volume[a)] (mL/18hr)	Specific[a)] gravity	pH						
		PY	Y	PP	−	+			5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
0	5	5			5		6.3 ± 3.3	1.048 ± 0.013					1	1	3
4	5	5			5		5.5 ± 2.3	1.060 ± 0.015				1	2		2
20	5	3	2		5		5.2 ± 2.7	1.061 ± 0.007					3		2
100	5		2	3 *	5		4.6 ± 1.2	1.064 ± 0.010				1	1		3
500	5			5 **	5		11.9 * ± 4.7	1.037 ± 0.008							5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Protein					Glucose				Occult blood					Urobilinogen			
		−	±	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+	−	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4
0	5		2	3			5				5					5			
4	5		2	3			5				5					5			
20	5		1	4			5				5					5			
100	5	1	4				5				5					5			
500	5	1	3	1			5				5					5			

a): Mean±S.D.
Color : PY(pale yellow), Y(yellow), PP(pale purple)
Cloudy : −(negligible), +(cloudy)
Protein : −(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)
Glucose : −(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL)
Occult blood : −(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)
Urobilinogen : Ehrlich unit/dL
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 20 - 2 Urinary findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of administration period >

Dose	No. of	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals									
										Mg				Ca			Ams		
(mg/kg/day)	animals	−	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+	−	1+	2+	−	1+	2+
0	5	5				5				2	3			5			5		
4	5	5				5				1	2	1	1	5			5		
20	5	5				5				3		1	1	5			5		
100	5	5				5				2	3			5			5		
500	5	5				5				1	2	2		5			5		

Dose	No. of	Epithelial cells										Casts						Fat globules		
		Sq				R			S			G		H		W				
(mg/kg/day)	animals	−	1+	2+	3+	−	1+	2+	−	1+	2+	−	1+	−	1+	−	1+	−	1+	2+
0	5		5			5			5			5		5		5		5		
4	5		5			5			5			5		5		5		5		
20	5	1	4			5			5			5		5		5		5		
100	5	1	4			5			5			5		5		5		5		
500	5		5			5			5			5		5		5		5		

− ; Not observed, 1+ ; A few in some fields, 2+ ; A few in all fields, 3+ ; Many in all fields
Crystals ; Mg (ammonium magnesium phosphate), Ca (calcium carbonate), Ams (amorphous)
Epithelial cells ; Sq (squamous), R (round), S (spindle)
Casts ; G (granule), H (hyaline), W (waxy)

Table 21 - 1 Urinary findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color	Cloudy		Volume[a)] (mL/18hr)	Specific[a)] gravity	pH						
		PY	−	+			5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
0	5	5	5		8.7 ± 2.4	1.066 ± 0.009					1	2	2
500	5	5	5		9.1 ± 2.3	1.060 ± 0.007						4	1

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Protein					Glucose				Occult blood					Urobilinogen			
		−	±	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+	−	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4
0	5		3	2			5				5					5			
500	5		2	3			5				4				1	5			

a) : Mean±S.D.
Color : PY(pale yellow), Y(yellow), PP(pale purple)
Cloudy : −(negligible), +(cloudy)
Protein : −(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)
Glucose : −(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL)
Occult blood : −(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)
Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Table 21 - 2 Urinary findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals: Mg				Crystals: Ca			Crystals: Ams		
		−	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+	−	1+	2+	−	1+	2+
0	5	5				5				1		3	1	5			5		
500	5	4			1	4		1		1		2	2	5			5		

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Epithelial cells: Sq				Epithelial cells: R			Epithelial cells: S			Casts: G		Casts: H		Casts: W		Fat globules		
		−	1+	2+	3+	−	1+	2+	−	1+	2+	−	1+	−	1+	−	1+	−	1+	2+
0	5		5			5			5			5		5		5		5		
500	5	1	4			5			5			5		5		5		5		

− ; Not observed, 1+ ; A few in some fields, 2+ ; A few in all fields, 3+ ; Many in all fields
Crystals ; Mg (ammonium magnesium phosphate), Ca (calcium carbonate), Ams (amorphous)
Epithelial cells ; Sq (squamous), R (round), S (spindle)
Casts ; G (granule), H (hyaline), W (waxy)

Table 22 - 1 Urinary findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color	Cloudy		Volume[a)] (mL/18hr)	Specific[a)] gravity	pH						
		PY	−	+			5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
0	5	5	5		6.2 ± 2.1	1.067 ± 0.007						4	1
500	5	5	5		6.6 ± 2.0	1.062 ± 0.006				1		1	3

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Protein					Glucose				Occult blood					Urobilinogen			
		−	±	1+	2+	3+	−	1+	2+	3+	−	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4
0	5		2	3			5				5					5			
500	5		2	3			5				4				1	5			

a): Mean±S.D.
Color : PY(pale yellow), Y(yellow), PP(pale purple)
Cloudy : −(negligible), +(cloudy)
Protein : −(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)
Glucose : −(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL)
Occult blood : −(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)
Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Table 22 - 2 Urinary findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals: Mg				Crystals: Ca			Crystals: Ams		
		—	1+	2+	3+	—	1+	2+	3+	—	1+	2+	3+	—	1+	2+	—	1+	2+
0	5	5				5				2		1	2	5			5		
500	5	4			1	4	1			3	1		1	5			5		

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Epithelial cells: Sq				Epithelial cells: R			Epithelial cells: S			Casts: G		Casts: H		Casts: W		Fat globules		
		—	1+	2+	3+	—	1+	2+	—	1+	2+	—	1+	—	1+	—	1+	—	1+	2+
0	5		5			5			5			5		5		5		5		
500	5	1	4			5			5			5		5		5		5		

— ; Not observed, 1+ ; A few in some fields, 2+ ; A few in all fields, 3+ ; Many in all fields
Crystals ; Mg (ammonium magnesium phosphate), Ca (calcium carbonate), Ams (amorphous)
Epithelial cells ; Sq (squamous), R (round), S (spindle)
Casts ; G (granule), H (hyaline), W (waxy)

Table 23 Hematological findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu L$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	753 ± 14	15.1 ± 0.4	45.9 ± 1.0	61 ± 2	20.0 ± 0.6	32.8 ± 0.4	31.7 ± 1.9	13.4 ± 0.7
4	5	777 ± 14	15.0 ± 0.6	45.6 ± 2.0	59 ± 2	19.3 ± 0.6	32.9 ± 0.3	34.9 ± 9.4	13.5 ± 1.2
20	5	784 ± 10	15.3 ± 0.4	47.2 ± 1.0	60 ± 1	19.5 ± 0.3	32.4 ± 0.2	34.0 ± 6.9	13.1 ± 0.2
100	5	732 ± 23	14.5 ± 0.3	44.6 ± 1.0	61 ± 2	19.8 ± 0.6	32.5 ± 0.2	44.7 ± 4.7	13.0 ± 0.3
500	4	681 ± 54	12.8 ** ± 0.5	40.5 ** ± 0.6	60 ± 4	18.8 ± 0.9	31.5 * ± 0.8	73.7 ** ± 13.8	13.0 ± 0.3

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. ($10^4/\mu L$)	WBC ($10^2/\mu L$)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	19.8 ± 1.4	131 ± 9	74 ± 25	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.2	14.6 ± 2.2	81.3 ± 3.0	3.4 ± 0.9
4	5	22.0 ± 2.3	141 ± 10	60 ± 11	0.0 ± 0.0	0.8 ± 0.1	15.8 ± 2.4	80.2 ± 2.5	3.2 ± 0.7
20	5	19.5 ± 1.0	133 ± 14	75 ± 18	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.3	16.5 ± 4.5	79.2 ± 4.2	3.6 ± 0.6
100	5	19.7 ± 1.7	142 ± 23	90 ± 44	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.2	17.1 ± 0.7	79.0 ± 0.7	3.4 ± 0.8
500	4	22.5 ± 2.1	158 ± 17	102 ± 26	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.2	15.4 ± 5.3	81.3 ± 6.3	3.0 ± 1.0

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 24 Hematological findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10^4/μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	753 ± 58	14.5 ± 0.7	42.8 ± 1.6	57 ± 3	19.2 ± 0.6	33.7 ± 0.4	27.9 ± 6.4	13.3 ± 0.5
4	5	734 ± 16	14.3 ± 0.5	42.8 ± 1.4	58 ± 2	19.4 ± 0.5	33.4 ± 0.4	34.9 ± 6.8	13.2 ± 0.3
20	5	746 ± 25	14.6 ± 0.7	43.3 ± 1.8	58 ± 1	19.6 ± 0.4	33.7 ± 0.3	25.1 ± 6.3	13.4 ± 0.4
100	5	744 ± 29	14.3 ± 0.5	43.2 ± 1.4	58 ± 1	19.2 ± 0.5	33.1 ± 0.5	28.8 ± 3.3	13.6 ± 0.5
500	5	638 ** ± 32	12.3 ** ± 0.8	38.7 * ± 3.1	61 ± 3	19.3 ± 0.8	31.8 ** ± 0.5	102.5 * ± 16.0	13.2 ± 0.3

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10^4/μL)	WBC (10^2/μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	17.4 ± 1.4	146 ± 13	39 ± 11	0.0 ± 0.0	1.4 ± 0.5	16.0 ± 4.7	80.3 ± 5.4	2.3 ± 0.8
4	5	17.8 ± 1.3	146 ± 15	46 ± 14	0.0 ± 0.0	1.6 ± 0.6	19.9 ± 4.9	76.1 ± 5.8	2.4 ± 0.5
20	5	18.7 ± 1.1	132 ± 5	50 ± 11	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.5	17.8 ± 2.4	79.4 ± 3.4	1.6 ± 0.7
100	5	18.7 ± 0.6	138 ± 8	57 ± 15	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.6	18.7 ± 3.7	78.3 ± 4.6	2.0 ± 1.1
500	5	19.6 ± 2.0	130 ± 58	51 ± 17	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.6	17.1 ± 3.7	80.2 ± 4.8	1.6 ± 0.6

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 25 Hematological findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10^4/μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	849	15.5	46.5	55	18.3	33.4	22.0	12.8
		± 39	± 0.8	± 2.1	± 0	± 0.2	± 0.3	± 3.6	± 0.6
500	5	738 **	14.4 *	44.7	61 **	19.6 **	32.3 **	43.8 **	12.7
		± 28	± 0.5	± 1.6	± 2	± 0.6	± 0.3	± 9.9	± 0.2

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10^4/μL)	WBC (10^2/μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	21.7	146	88	0.0	1.4	15.6	80.3	2.7
		± 0.4	± 6	± 19	± 0.0	± 0.4	± 3.1	± 3.5	± 0.6
500	5	21.7	136	91	0.0	0.7 *	13.9	82.1	3.2
		± 1.8	± 18	± 13	± 0.0	± 0.3	± 4.2	± 3.7	± 0.8

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 26 Hematological findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10^4/μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	779 ± 17	14.9 ± 0.3	43.6 ± 0.6	56 ± 1	19.1 ± 0.6	34.2 ± 0.8	20.4 ± 1.6	13.4 ± 0.6
500	5	694 ** ± 44	13.7 ** ± 0.5	40.9 * ± 1.8	59 ** ± 1	19.8 ± 0.7	33.6 ± 0.4	29.3 ± 10.3	13.5 ± 0.4

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10^4/μL)	WBC (10^2/μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	18.1 ± 0.9	127 ± 6	43 ± 12	0.0 ± 0.0	1.3 ± 0.3	14.1 ± 3.5	81.2 ± 3.6	3.4 ± 0.5
500	5	18.1 ± 1.3	114 ± 54	54 ± 19	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.5	14.4 ± 2.2	81.3 ± 2.1	3.2 ± 0.6

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 27 Blood biochemical findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	303 ± 43	64 ± 5	32 ± 5	824 ± 111	0.50 ± 0.22	5.66 ± 0.15	2.68 ± 0.08	0.90 ± 0.07	68 ± 15	73 ± 41
4	5	523 ± 306	70 ± 18	35 ± 10	783 ± 242	0.29 ± 0.14	5.81 ± 0.09	2.88 ± 0.10	0.98 ± 0.08	73 ± 15	67 ± 7
20	5	245 ± 92	61 ± 4	29 ± 4	680 ± 77	0.40 ± 0.21	5.75 ± 0.16	2.88 ± 0.25	1.01 ± 0.12	73 ± 7	78 ± 13
100	5	397 ± 257	69 ± 7	31 ± 2	695 ± 121	0.44 ± 0.28	5.87 ± 0.21	3.05 ** ± 0.14	1.08 * ± 0.05	65 ± 6	75 ± 21
500	4	423 ± 226	68 ± 4	34 ± 5	910 ± 104	0.71 ± 0.31	6.04 ± 0.24	3.48 ** ± 0.16	1.36 ** ± 0.11	57 ± 13	35 ± 5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	151 ± 16	10.8 ± 1.0	0.38 ± 0.05	0.34 ± 0.03	9.6 ± 0.3	8.2 ± 0.7	146 ± 1	5.04 ± 0.32	105 ± 1
4	5	141 ± 13	10.3 ± 1.5	0.40 ± 0.03	0.41 ± 0.07	9.7 ± 0.3	8.3 ± 0.6	147 ± 1	5.17 ± 0.45	105 ± 1
20	5	145 ± 30	11.9 ± 1.2	0.40 ± 0.04	0.42 ± 0.06	9.9 ± 0.2	9.2 ± 1.2	147 ± 1	5.53 ± 0.80	103 ± 3
100	5	142 ± 19	12.0 ± 0.9	0.41 ± 0.03	0.52 * ± 0.07	9.5 ± 0.3	8.1 ± 0.3	147 ± 1	5.30 ± 0.42	105 ± 2
500	4	142 ± 21	13.1 * ± 1.2	0.44 ± 0.02	1.03 ** ± 0.29	9.6 ± 0.6	9.1 ± 1.0	148 * ± 2	5.89 ± 0.55	106 ± 2

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 28 Blood biochemical findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	482 ± 79	76 ± 2	25 ± 3	589 ± 101	0.54 ± 0.32	5.87 ± 0.18	2.96 ± 0.11	1.02 ± 0.05	71 ± 7	31 ± 10
4	5	492 ± 182	70 ± 5	24 ± 4	578 ± 22	0.73 ± 0.32	5.92 ± 0.29	2.96 ± 0.21	1.00 ± 0.11	59 ± 7	18 ** ± 6
20	5	443 ± 118	88 ± 32	28 ± 5	489 ± 134	0.96 ± 0.37	5.81 ± 0.22	3.05 ± 0.24	1.11 ± 0.10	61 ± 11	16 ** ± 5
100	5	581 ± 466	117 ± 60	35 ± 12	386 ± 56	0.71 ± 0.49	5.90 ± 0.39	3.08 ± 0.22	1.09 ± 0.09	67 ± 10	16 ** ± 3
500	5	411 ± 180	66 ± 5	36 ± 10	521 ± 151	0.80 ± 0.45	6.58 ** ± 0.14	3.87 ** ± 0.17	1.43 ** ± 0.13	80 ± 16	29 ± 4

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	136 ± 10	13.3 ± 1.7	0.47 ± 0.03	0.26 ± 0.02	9.4 ± 0.2	6.8 ± 0.6	146 ± 1	4.83 ± 0.17	107 ± 1
4	5	109 * ± 11	13.2 ± 1.7	0.43 ± 0.03	0.27 ± 0.02	9.3 ± 0.2	7.4 ± 0.7	146 ± 2	5.13 ± 0.16	108 ± 1
20	5	130 ± 11	14.6 ± 2.8	0.43 ± 0.03	0.29 ± 0.02	9.2 ± 0.2	7.1 ± 0.9	146 ± 1	4.64 ± 0.21	108 ± 2
100	5	123 ± 14	14.1 ± 2.5	0.46 ± 0.05	0.43 * ± 0.05	9.6 ± 0.2	7.8 ± 1.1	146 ± 2	4.81 ± 0.30	106 ± 2
500	5	124 ± 16	15.4 ± 4.7	0.46 ± 0.05	1.20 ** ± 0.30	10.0 ** ± 0.2	7.6 ± 0.8	148 ± 2	5.16 ± 0.38	107 ± 1

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 29 Blood biochemical findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	253 ± 85	65 ± 7	35 ± 6	547 ± 95	0.61 ± 0.20	6.04 ± 0.13	2.91 ± 0.12	0.93 ± 0.05	73 ± 15	90 ± 13
500	5	208 ± 85	69 ± 9	39 ± 4	548 ± 38	0.58 ± 0.03	5.88 ± 0.12	2.81 ± 0.12	0.92 ± 0.07	83 ± 16	74 ± 22

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	167 ± 17	14.4 ± 2.0	0.46 ± 0.03	0.34 ± 0.02	9.7 ± 0.2	7.5 ± 0.5	147 ± 1	4.79 ± 0.14	105 ± 1
500	5	149 ± 16	13.1 ± 1.3	0.42 ± 0.03	0.41 * ± 0.05	9.4 ± 0.3	7.9 ± 0.7	148 ± 1	5.05 ** ± 0.10	105 ± 2

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 30 Blood biochemical findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	325	72	36	337	1.27	6.34	3.27	1.07	86	25
		± 87	± 12	± 3	± 113	± 0.55	± 0.24	± 0.29	± 0.11	± 11	± 12
500	5	356	68	27 **	333	0.79	6.28	3.20	1.04	85	41
		± 182	± 12	± 4	± 63	± 0.20	± 0.21	± 0.15	± 0.09	± 25	± 18

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	145	18.0	0.49	0.29	9.5	6.3	146	5.10	107
		± 23	± 3.1	± 0.01	± 0.04	± 0.2	± 0.4	± 2	± 0.26	± 1
500	5	132	16.1	0.45	0.25	9.6	7.2 *	147	4.91	107
		± 16	± 3.3	± 0.05	± 0.03	± 0.3	± 0.7	± 1	± 0.24	± 1

Each value is expressed as mean±S.D.
* : Significantly different from control at 5% level of probability
** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 31 Incidence of necropsy findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period							At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	4	20	100	500			0	500
		Fate	KA	KA	KA	KA	FD	KA	Total	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	5	1	4	5	5	5
Liver	: Large	-	5	5	5	5	0	0	0	5	5
		+	0	0	0	0	1	4	5 **	0	0
Kidney	: Large	-	5	5	5	5	0	4	4	5	5
		+	0	0	0	0	1	0	1	0	0

KA : Killed by design at the end of administration period.
KR : Killed by design at the end of recovery period.
FD : Found dead.
Grade, -:Negative; +:Slight.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 32 Incidence of necropsy findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period					At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	4	20	100	500	0	500
		Fate	KA	KA	KA	KA	KA	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	5	5	5	5
Liver	: Large	-	5	5	5	5	0	5	5
		+	0	0	0	0	5 **	0	0
Kidney	: Red area, left	-	5	5	5	4	5	5	5
		++	0	0	0	1	0	0	0
	Mass, left	-	5	5	5	5	5	5	4
		++	0	0	0	0	0	0	1

KA : Killed by design at the end of administration period.
KR : Killed by design at the end of recovery period.
Grade, -:Negative; +:Slight; ++:Moderate.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 33 Absolute and relative organ weights of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study
<At the end of administration period>

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididy-mis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
	0	5	347	1.91	0.58	1.20	10.90	2.65	58.6	0.70	3.22	0.79	12.2	25.6
Absolute			±18	±0.07	±0.09	±0.12	±0.78	±0.25	±4.3	±0.11	±0.17	±0.05	±0.6	±2.4
	4	5	332	1.89	0.49	1.15	10.53	2.57	55.8	0.61	2.93	0.76	11.0	25.1
			±32	±0.06	±0.08	±0.07	±1.41	±0.33	±7.4	±0.07	±0.26	±0.05	±0.8	±3.7
	20	5	334	1.92	0.47	1.14	10.53	2.63	54.5	0.67	3.26	0.79	11.9	26.4
			±44	±0.12	±0.09	±0.11	±1.37	±0.34	±13.3	±0.11	±0.23	±0.08	±1.9	±2.7
	100	5	339	1.91	0.54	1.16	13.26	2.64	58.3	0.78	3.01	0.76	11.4	29.5
			±31	±0.07	±0.13	±0.12	±1.92	±0.32	±4.6	±0.22	±0.15	±0.08	±1.6	±4.6
	500	4	286	1.86	0.36 *	1.02	15.31 **	2.56	53.4	0.71	2.95	0.66	10.2	28.5
			±35	±0.08	±0.12	±0.11	±2.42	±0.47	±7.7	±0.27	±0.23	±0.10	±1.7	±1.7
	0	5	347	0.55	0.17	0.34	3.14	0.77	16.9	0.20	0.93	0.23	3.5	7.3
Relative @			±18	±0.05	±0.03	±0.02	±0.12	±0.08	±1.4	±0.03	±0.10	±0.03	±0.3	±0.4
	4	5	332	0.57	0.15	0.34	3.17	0.78	16.8	0.18	0.89	0.23	3.3	7.6
			±32	±0.04	±0.02	±0.02	±0.22	±0.11	±1.4	±0.02	±0.10	±0.02	±0.3	±1.2
	20	5	334	0.58	0.14	0.34	3.16	0.79	16.2	0.20	0.99	0.24	3.6	7.9
			±44	±0.05	±0.03	±0.03	±0.03	±0.06	±2.3	±0.01	±0.09	±0.02	±0.3	±0.4
	100	5	339	0.57	0.16	0.34	3.90	0.78	17.2	0.22	0.89	0.22	3.4	8.7
			±31	±0.05	±0.03	±0.04	±0.35	±0.05	±0.9	±0.05	±0.11	±0.02	±0.3	±0.8
	500	4	286	0.66 *	0.13	0.36	5.34 **	0.90	19.0	0.25	1.04	0.23	3.5	10.1 **
			±35	±0.06	±0.04	±0.02	±0.23	±0.13	±3.9	±0.07	±0.11	±0.04	±0.2	±1.2

Each value is expressed as mean ± S.D.
@ : Relative organ weight per 100g body weight.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 34 Absolute and relative organ weights of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study <At the end of administration period>

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	203 ±20	1.80 ±0.09	0.42 ±0.10	0.72 ±0.06	5.88 ±0.76	1.50 ±0.09	62.6 ±5.5	0.40 ±0.03	74.6 ±5.5	12.7 ±1.8	18.0 ±2.7
	4	5	206 ±8	1.83 ±0.06	0.44 ±0.11	0.77 ±0.02	5.90 ±0.50	1.62 ±0.18	72.6 ±11.3	0.47 ±0.09	76.8 ±7.6	13.3 ±2.5	20.0 ±2.0
	20	5	219 ±7	1.83 ±0.07	0.47 ±0.08	0.79 ±0.06	6.85 ±0.49	1.76 * ±0.12	63.8 ±16.8	0.48 ±0.07	96.0 * ±10.7	14.9 ±1.0	20.7 ±3.7
	100	5	209 ±16	1.75 ±0.10	0.49 ±0.07	0.78 ±0.09	7.04 ±0.68	1.70 ±0.10	62.9 ±5.8	0.48 ±0.02	84.2 ±9.2	13.9 ±1.1	21.8 ±3.3
	500	5	198 ±7	1.79 ±0.10	0.37 ±0.08	0.78 ±0.06	10.06 ** ±0.97	1.72 * ±0.13	63.4 ±7.6	0.56 ** ±0.05	79.8 ±14.9	11.7 ±1.1	23.9 ±3.3
Relative @	0	5	203 ±20	0.89 ±0.07	0.21 ±0.07	0.36 ±0.01	2.90 ±0.13	0.75 ±0.06	31.1 ±3.8	0.20 ±0.02	37.1 ±4.3	6.3 ±0.6	9.0 ±1.9
	4	5	206 ±8	0.89 ±0.02	0.21 ±0.05	0.37 ±0.02	2.86 ±0.20	0.78 ±0.08	35.2 ±5.1	0.23 ±0.04	37.2 ±3.2	6.5 ±1.2	9.7 ±0.8
	20	5	219 ±7	0.84 ±0.04	0.21 ±0.04	0.36 ±0.02	3.13 ±0.22	0.80 ±0.07	29.2 ±8.0	0.22 ±0.03	43.8 ±4.7	6.8 ±0.6	9.5 ±1.7
	100	5	209 ±16	0.83 ±0.05	0.24 ±0.03	0.37 ±0.03	3.37 * ±0.11	0.82 ±0.07	30.0 ±1.3	0.23 ±0.01	40.5 ±6.2	6.7 ±0.7	10.5 ±2.1
	500	5	198 ±7	0.90 ±0.05	0.19 ±0.04	0.39 ±0.03	5.08 ** ±0.36	0.87 ±0.07	32.1 ±4.8	0.29 ** ±0.02	40.5 ±8.6	5.9 ±0.7	12.1 ±1.8

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 35 Absolute and relative organ weights of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study <At the end of recovery period>

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	432 ±33	1.97 ±0.04	0.52 ±0.14	1.30 ±0.07	12.91 ±0.98	2.95 ±0.14	67.8 ±9.1	0.73 ±0.08	3.29 ±0.12	1.06 ±0.07	13.0 ±1.6	31.2 ±3.3
	500	5	388 * ±27	1.97 ±0.02	0.53 ±0.16	1.28 ±0.12	12.37 ±1.66	2.87 ±0.16	66.1 ±4.4	0.94 ** ±0.10	3.26 ±0.25	1.08 ±0.05	12.3 ±0.6	28.1 ±2.5
Relative @	0	5	432 ±33	0.46 ±0.03	0.12 ±0.03	0.30 ±0.01	2.99 ±0.04	0.68 ±0.03	15.7 ±1.7	0.17 ±0.01	0.76 ±0.07	0.25 ±0.02	3.0 ±0.2	7.2 ±0.4
	500	5	388 * ±27	0.51 * ±0.04	0.14 ±0.04	0.33 ** ±0.01	3.18 ±0.28	0.74 ±0.06	17.0 ±1.3	0.25 ** ±0.04	0.84 ±0.09	0.28 ±0.03	3.2 ±0.1	7.3 ±0.9

Each value is expressed as mean ± S.D.
@ : Relative organ weight per 100g body weight.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.
** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 36 Absolute and relative organ weights of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study
<At the end of recovery period>

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
	0	5	235	1.80	0.45	0.81	6.53	1.69	77.8	0.47	86.5	15.1	20.5
Absolute			±20	±0.07	±0.12	±0.09	±0.80	±0.13	±11.1	±0.05	±18.1	±1.2	±1.8
	500	5	224	1.86	0.37	0.82	6.88	1.76	65.5	0.50	94.7	13.0	21.2
			±28	±0.11	±0.09	±0.09	±0.54	±0.33	±5.1	±0.10	±18.6	±1.9	±3.8
	0	5	235	0.77	0.19	0.35	2.78	0.72	33.3	0.20	37.3	6.5	8.8
Relative @			±20	±0.04	±0.05	±0.02	±0.15	±0.10	±4.7	±0.02	±10.2	±0.8	±1.2
	500	5	224	0.84	0.16	0.37	3.09 *	0.78	29.5	0.22	42.0	5.8	9.4
			±28	±0.09	±0.03	±0.02	±0.18	±0.07	±3.4	±0.03	±5.0	±0.9	±0.9

Each value is expressed as mean ± S.D.
@ : Relative organ weight per 100g body weight.
* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 37-1 Incidence of histopathological findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period							At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	4	20	100	500			0	500
		Fate	KA	KA	KA	KA	FD	KA	Total	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	5	1	4	5	5	5
Lung	: Mineralization, artery	-	4	#	#	#	1	4	5	#	#
		+	1	#	#	#	0	0	0	#	#
Heart	: Myocardial degeneration/fibrosis	-	4	#	#	#	1	4	5	#	#
		+	1	#	#	#	0	0	0	#	#
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-	5	5	5	4	0	0	0	5	4
		+	0](0)	0](0)	0](0)	1](1)	0	0	0](5) **	0](0)	1](1)
		++	0	0	0	0	1	4	5	0	0
	Necrosis, focal	-	5	4	3	4	1	3	4	4	3
		+	0](0)	1](1)	2](2)	0](1)	0	1	1](1)	1](1)	1](2)
		++	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	Microgramuloma	-	4	5	5	5	1	4	5	4	5
		+	1	0	0	0	0	0	0	1	0
Kidney	: Dilatation, distal/collecting tubules	-	5	5	5	5	0	1	1	5	5
		+	0](0)	0](0)	0](0)	0](0)	0	3	3](4) *	0](0)	0](0)
		+++	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	Necrosis, papilla	-	5	5	5	5	0	3	3	5	5
		++	0	0	0	0	1	1	2	0	0
	Mineralization, papilla	-	5	5	5	5	1	4	5	5	4
		+	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-	0](5)	0](4)	1](5)	1](5)	1	1	2](5)	0](5)	1](5)
		+	5	4	4	4	0	3	3	5	4
		++	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Basophilic tubule	-	3](5)	4](5)	4](5)	5](5)	0	0	0](0)	4](5)	0](3)
		+	2	1	1	0	0	0	0	1	3
		++	0](0)	0](0)	0](0)	0](0)	0	4	4](5) **	0](0)	2](2)
		+++	0	0	0	0	1	0	1	0	0

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined.

Grade, -:Negative; +:Slight; ++:Moderate; +++:Severe.

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 500 mg/kg group.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 37-2 Incidence of histopathological findings of male rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period							At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	4	20	100	500			0	500
		Fate	KA	KA	KA	KA	FD	KA	Total	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	5	1	4	5	5	5
Kidney (Continued)	: Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	-	5	5	5	5	1	4	5	4	5
		+	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Cast, hyaline	-	4	5	5	5	0	3	3	5	5
		+	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	1	1 (2)	0	0
		++	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	Cyst, solitary	-	5	4	5	4	1	4	5	4	3
		+	0	1	0	1	0	0	0	1	2
	Cyst, multiple	-	5	5	5	5	1	4	5	5	4
		++	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Fibrosis, cortex, focal	-	4	5	5	5	1	4	5	5	5
		+	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Thymus	: Atrophy	-	5	#	#	#	0	4	4	#	#
		++	0	#	#	#	1	0	1	#	#
	Hemorrhage	-	5	#	#	#	0	4	4	#	#
		+	0	#	#	#	1	0	1	#	#
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	5 (5)	5 (5)	5 (5)	2 (2)	1	1	2 (2)	5 (5)	3 (3)
		++	0	0	0	3	0	3	3	0	2
	Deposit, pigment, brown	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		+	5 (5)	5 (5)	5 (5)	5 (5)	1	4	5 (5)	5 (5)	3 (3)
		++	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	Congestion	-	5	5	5	5	0	4	4	5	5
		++	0	0	0	0	1	0	1	0	0
Prostate	: Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	-	4	#	#	#	1	4	5	#	#
		+	1	#	#	#	0	0	0	#	#

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined.

Grade, -:Negative; +:Slight; ++:Moderate.

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 500 mg/kg group.

Table 38-1 Incidence of histopathological findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period					At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	4	20	100	500	0	500
		Fate	KA	KA	KA	KA	KA	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	5	5	5	5
Lung	: Mineralization, artery	-	4	#	#	#	5	#	#
		+	1	#	#	#	0	#	#
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-	5	5	5	4	0	5	4
		+	0] (0)	0] (0)	0] (0)	1] (1)	0] (5) **	0] (0)	1] (1)
		++	0	0	0	0	5	0	0
	Necrosis, focal	-	5	5	5	5	4	4	5
		+	0	0	0	0	1	1	0
	Microgramuloma	-	4	4	4	4	4	4	5
		+	1	1	1	1	1	1	0
	Degeneration, fatty, hepatocyte, peripheral	-	4	4	5	5	5	5	5
		+	1	1	0	0	0	0	0
	Fibrosis, focal	-	5	5	5	5	5	5	4
		+	0	0	0	0	0	0	1
Kidney	: Dilatation, distal/collecting tubules	-	5	5	5	5	2	5	5
		+	0	0	0	0	3	0	0
	Necrosis, papilla	-	5	5	5	5	3	5	2
		+	0] (0)	0] (0)	0] (0)	0] (0)	1] (2)	0] (0)	3] (3)
		++	0	0	0	0	1	0	0
	Basophilic tubule	-	3	4	4	5	1	3	5
		+	2	1	1	0	4	2	0

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined.

Grade, -:Negative; +:slight; ++:Moderate; +++:Severe.

No abnormalities were brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, heart, stomach, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, ovary, uterus, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 500 mg/kg group.

Table 38-2 Incidence of histopathological findings of female rats treated with N-phenyl-1-naphthylamine in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period					At the end of recovery period	
		Dose(mg/kg/day)	0	4	20	100	500	0	500
		Fate	KA	KA	KA	KA	KA	KR	KR
		No.of animals	5	5	5	5	5	5	5
Kidney (Continued)	: Cyst, solitary	-	5	5	5	5	5	5	4
		+	0	0	0	0	0	0	1
	Fibrosis, cortex	-	5	5	4	5	5	5	5
		+	0	0	1	0	0	0	0
	Mineralization, cortico-medullary junction	-	4	5	5	5	5	4	5
		+	1	0	0	0	0	1	0
	Hemorrhagic necrosis, cortex, unilateral	-	5	5	5	4	5	5	5
		++	0	0	0	1	0	0	0
	Nephroblastoma, unilateral (malignant)		0	0	0	0	0	0	1
Thymus	: Hemorrhage	-	4	#	#	#	4	#	#
		+	1	#	#	#	1	#	#
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-	0]	0]	0]	0]	0]	0]	0]
		+	5] (5)	5] (5)	5] (5)	4] (4)	2] (2)	5] (5)	5] (5)
		++	0	0	0	1	3	0	0
	Deposit, pigment, brown	-	0]	0]	0]	0]	0]	0]	0]
		+	5] (5)	5] (5)	5] (5)	5] (5)	0] (0)	5] (5)	0] (0)
		++	0	0	0	0	5 **	0	5 **

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined.

Grade, -:Negative; +:Slight; ++:Moderate.

No abnormalities were brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, heart, stomach, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, ovary, uterus, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 500 mg/kg group.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.