

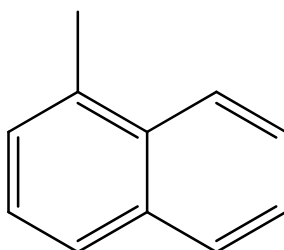
# 1-Methylnaphthalene

## 1-メチルナフタレン

[CAS No. 90-12-0]

Molecular formula: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>

Molecular weight: 142.20



### ABSTRACT

#### 1. Material and method

Purity	: 97.2%
Test species/strain	: Rat/Crl:CD(SD)
Test method	: OECD Test Guideline 422
Route	: Oral (gavage)
Dosages	: 0, 10, 50, 250 mg/kg
Dosages for recovery	: 0, 250 mg/kg
Number of animals/group	: Males, 12 (5 for recovery); females, 12; satellite females, 5
Vehicle	: Olive oil
Administration period	: Males, 42 days Females, from 14 days before mating to day 4 of lactation Females (satellite), 42 days
Recovery period	: Males, 14 days Females (satellite), 14 days
Terminal killing	: Males, day 43 of treatment and 15 of recovery Females, day 5 of lactation Females (satellite), day 15 of recovery Offspring, day 4 after birth
GLP	: Yes

#### 2. Results

##### Repeated dose toxicity

Neither death nor moribund occurred in any dosed groups.

No adverse effect of the compound was shown for reflex/reaction, grip strength, locomotor activity, body weight changes, food consumption, or urinalysis in any dosed group.

In the hematological examination, no abnormality attributed to the compound was observed in any dosed group.

In the blood biochemical examination, no abnormality attributed to the compound was observed in any dosed group.

In the gross pathological examination, no abnormality attributed to the compound was observed in any dosed group.

Absolute and relative liver weights increased in males of the 250 mg/kg group at the end of the administration period. Moreover, relative liver weights increased in females of the 250 mg/kg group at the end of the administration period and at the end of the recovery period.

In the histopathological examination, no abnormality attributed to the compound was observed in any dosed group.

#### Reproductive and developmental toxicity

No adverse effect of the compound was observed at any dose level on the reproductive performances, such as the estrous cycle, copulation index, fertility index or pairing days until copulation.

No significant changes were observed in gestation length, delivery or lactation. No adverse effect attributed to the compound was observed on the developmental performances, such as the number of corpora lutea or implantations, implantation index, number of pups born or live pups, delivery index, birth index, live birth index, sex ratio on day 0 of lactation, or viability index on day 4 of lactation. Neither external abnormality nor macroscopic finding was detected in any pups at the necropsy.

### 3. Evaluation

Increased absolute and relative liver weights without histopathological changes were observed in males of the 250 mg/kg group at the end of the administration period. Moreover, increased relative liver weight without histopathological changes was observed in females of the 250 mg/kg group at the end of the administration period and at the end of the recovery period.

No toxicological changes were detected in males or females of the 50 or 10 mg/kg groups. As a result, it was concluded that no observed adverse effect level (NOAEL) for the repeated dose toxicity of 1-Methylnaphthalene was 250 mg/kg/day for both sexes, and no observed effect level (NOEL) for the repeated dose toxicity of 1-Methylnaphthalene was 50 mg/kg/day for both sexes.

No toxicological changes in reproductive/developmental examinations were detected in males or females of the any groups. As a result, it was concluded that NOEL and NOAEL for the reproductive/developmental toxicity were 250 mg/kg/day.

## 1-メチルナフタレンのラットを用いた反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験

### Combined Repeat Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test of 1-Methylnaphtalene by Oral Administration in Rats

#### 要 約

1-メチルナフタレンを 0, 10, 50 及び 250 mg/kg/day の用量で 1 群各 12 匹の雌雄 Crl:CD (SD) ラットを用い、OECD TG422 に準じて交配開始 2 週間前から雄は 42 日間、雌は哺育 4 日まで経口投与し、親動物に対する反復投与毒性及び生殖毒性、次世代に対する発生毒性について検討した。なお、媒体対照群及び 250 mg/kg 投与群において、雄については 12 匹中の 5 匹を、雌については上記の 12 匹以外に 5 匹を追加し、回復群とした。これらの回復群の設定により、投与後 14 日間の休薬期間における影響の可逆性についても検討した。雌の回復群については、ガイドラインに準じて交配を実施しなかった。

#### 1. 反復投与毒性

全ての投与群の雌雄に、死亡及び瀕死は観察されなかった。

詳細観察、機能検査、体重、摂餌量及び尿検査に関しては、各投与群の雌雄に異常は認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、各投与群の雌雄に被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

剖検に関しては、各投与群の雌雄に異常は認められなかった。

器官重量に関しては、雄では投与期間終了時の 250 mg/kg 投与群に肝臓の絶対重量及び相対重量の高値が認められ、雌では投与期間終了時及び回復期間終了時の 250 mg/kg 投与群に肝臓の相対重量の高値が認められた。10 及び 50 mg/kg 投与群の雌雄には、全ての器官重量に被験物質投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

#### 2. 生殖発生毒性

親動物の生殖能力に関しては、性周期、交尾率、交尾所要日数、受胎率、妊娠黄体数、着床数、着床率、出産率、出生率、妊娠期間、分娩状態及び哺育状態に被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

児動物の発生・発育に関しては、総産児数、出產生児数、出産死亡児数、性比、生

後4日の生存児数、新生児の4日生存率、一般状態及び剖検に被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

新生児の外表面観察では、被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

児動物の体重では、各投与群と媒体対照群との間に有意差は認められなかった。

以上の結果より、250 mg/kg 投与群の雄には肝臓の絶対重量及び相対重量の高値が認められ、雌には肝臓の相対重量の高値が認められたものの、雌雄の肝臓の病理組織学的検査では器質的变化が認められなかったことから、本試験条件下での1-メチルナフタレンの反復投与毒性の無毒性量 (NOAEL) は、雌雄ともに 250 mg/kg/day と推定した。なお、1-メチルナフタレンの反復投与毒性の無影響量 (NOEL) は、250 mg/kg 投与群の雄には肝臓の絶対重量及び相対重量の高値が認められ、雌には肝臓の相対重量の高値が認められたことから、雌雄ともに 50 mg/kg/day と推定した。生殖発生毒性の NOAEL 及び NOEL は、いずれの検査項目にも 1-メチルナフタレン投与の影響が認められなかったことから、250 mg/kg/day と推定した。

## 方法

### 1. 被験物質及び媒体

1-メチルナフタレンは、ほとんど無色透明の液体である。入手後の被験物質 (Lot No. 67BKD, 純度は 97.2%, XXXXXXXXXX) は、室温で保管した。

被験物質は水に不溶で油に可溶であることからオリーブ油で希釈して 5, 25 及び 125 mg/mL 濃度の投与液を調製した。調製に際しては被験物質の純度換算は実施しなかった。各濃度の投与液は、調製 72 時間後の安定性が確認されるまでは用時調製し、調製 72 時間後の安定性が確認された後は週 2~3 回の頻度で調製した。なお、投与開始日に調製した各投与液を用いて、調製直後、調製 24 時間後及び 72 時間後の投与液中の被験物質濃度を測定し、調製 72 時間後の投与液の安定性を確認した。また、投与開始日及び投与期間中の計 2 回、投与液中の被験物質濃度を測定した。その結果、投与液は適正に調製されていることを確認した (基準値 85~115%, 初回測定結果 5 mg/mL : 104%, 25 mg/mL : 105%, 125 mg/mL : 105%, 2 回目測定結果 5 mg/mL : 104%, 25 mg/mL : 106%, 125 mg/mL : 103%)。

### 2. 使用動物及び飼育条件

8 週齢の Sprague-Dawley 系雌雄ラット [SPF, CrI:CD (SD)] を日本チャールス・リバー (株) から購入した。入手した動物は入手日を含め 8 日間検疫・馴化飼育した。検疫、馴化期間中に一般状態及び体重推移に異常が認められなかった雄 48 匹及び雌 58 匹を試験

に使用した。群分けは、投与開始前日の体重を基に層別無作為割付法に準じ、各群の平均体重及び分散がほぼ等しくなるように行った。

動物は、室温 20～26℃ (実測値: 21.7～24.9℃)、湿度 35～75% (実測値: 28.7～63.2%)、照明時間 12 時間 (7～19 時/日)、換気回数 15～25 回/時間で維持されている飼育室で、アルミ製金網底ケージ (サイズ: 240 mm W×380 mm D×200 mm H) に個別飼育した。なお、母動物は、妊娠 17 日以降オートクレーブ処理した床敷 (パルソフト、オリエンタル酵母工業㈱) を入れたアルミ製平底ケージ (サイズ: 340 mm W×460 mm D×180 mm H) に個別飼育し、自然分娩及び哺育させた。飼料は RI 滅菌した固型飼料 (F-2、㈱船橋農場) を自由摂取させた。但し、雌雄とも剖検前日の夕方より 1 晩絶食した。飲水は水道水 (甲賀市) を自由に摂取させた。

### 3. 投与経路、投与方法、投与量及び投与期間

投与経路は、ヒトの暴露形態を考慮して経口投与を選択した。投与に際しては、ポリプロピレン製ディスポーザブル注射筒及びラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与量は、雌雄とも投与日あるいは投与日に最も近い測定日の体重を基準とし、2 mL/kg で算出した。

投与開始日の週齢は雌雄とも 9 週齢であり、体重範囲は雄が 344.8～378.7 g、雌が 230.5～261.9 g であった。

投与量は、雌雄ラットを用いた 2 週間経口投与による予備試験 (投与段階: 0, 10, 100, 500 及び 1000 mg/kg) の結果により決定した。すなわち、1000 mg/kg 投与群において雄 3/3 例、雌 1/3 例が死亡した。500 mg/kg 投与群においては雌雄の赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値傾向が認められ、雄では AST、ALT 及び総コレステロールの高値が、雌でも総コレステロールの高値が認められた。また、100 mg/kg 投与群では雌の副腎重量の高値が認められた。なお、500 mg/kg 投与群の 1/3 例の雄では AST 及び ALT 各々 510 IU/L 及び 175 IU/L を示しており、雌では肝臓重量の増加 (媒体対照群の絶対重量:  $6.708 \pm 0.332$  g, 相対重量:  $2.730 \pm 0.167$  g% に対し 500 mg/kg 投与群の絶対重量:  $8.731 \pm 0.645$  g, 相対重量:  $4.323 \pm 0.524$  g%) が顕著であった。本試験では、予備試験に比べ投与期間が長く、雌では妊娠体重に伴い投与量が過剰となることを考慮し、500 mg/kg の最高投与量を設定するのは困難であると判断した。以上の結果より、本試験では 250 mg/kg/day を高用量とし、以下公比 5 で 50 及び 10 mg/kg/day を設定した。これに被験物質の媒体であるオリーブ油を投与する媒体対照群を加えて計 4 群構成とした。

使用動物数は、雄については各群 12 例とし、42 日間の投与期間を設定した。なお、媒体対照群と 100 mg/kg 群の各 5/12 例については投与期間終了後 14 日間の休薬期間を設けた。雌については各群 12 例とし、交配前 14 日間、交配期間中、妊娠期間中及び哺

育4日までの投与期間を設定した。さらに、雌の媒体対照群と100 mg/kg 群については各々5例の回復群を追加し、42日間の投与期間と投与期間終了後14日間の休薬期間を設けた。雌の回復群についてはガイドラインに準じて交配を実施しなかった。

なお、投与開始日を投与1日、投与期間終了日の翌日を回復1日、交尾確認日を妊娠0日と起算した。

#### 4. 観察、測定及び検査項目

##### 1) 反復投与毒性

###### (1) 一般状態

雌雄ともに、投与期間中は1日2回（投与直前及び投与後1～4時間）、回復期間中は1日1回の頻度で、一般状態の観察及び死亡の有無の確認を行った。

###### (2) 詳細観察

雌雄各群については、投与開始前に1回と投与期間中は週1回の頻度で実施し、分娩成立の母動物については、哺育4日にも実施した。

ケージから取り出す際の反応として動物を保持するために手を近づけたり、あるいは保持するなど動物に外部刺激を与えた場合の動物の興奮性などの反応（取り出し易さ、発声）を観察した。ハンドリングによる詳細な観察として動物の筋緊張、体温低下、立毛、被毛の状態（毛の汚れ、被毛粗剛）、皮膚及び粘膜の色（蒼白、発赤、チアノーゼ）、眼の異常（流涙、眼球突出、瞳孔径）、流涎、分泌物を観察した。その後、底面60 cm × 90 cm、壁高6 cmのオープンフィールドの中央に動物を静かに置き、1分間の観察時間中に、立ち上がり回数、間代性の不随意運動、強直性の不随意運動、歩調、移動性、覚醒状態、常同行動、異常行動、脱糞及び排尿を観察し記録した。各観察はブラインドで実施した。

###### (3) 機能検査

雄は、投与最終週に1回、各群動物番号の小さい順に5匹について実施した。

雌は、解剖前日（哺育4日）の絶食前に1回、分娩日の近い5匹を選抜し実施した。

顔面前3 cmに丸い棒等を近づけたときの視覚（接近・触覚）反応、頭上で指を鳴らしたときの聴覚反応、洗濯バサミで尾の1/3尾根部側を挟んだときの痛覚反応を記録した。さらに、光を遮った状態でペンライトの光を当てたときの瞳孔反射、動物の腹部を上に向けた状態で約30 cmの高さから落としたときの空中正向反射を記録した。握力測定としては小動物握力測定装置（GPM-100, (有)メルクエスト）を用いて前後肢の握力を測定した。自発運動量は、ラットを個別にプラスチック製平底ケージ（215 mm (W) × 320 mm (D) × 130 mm (H)）に入れ、15分間の運動量を受動型赤外線センサ

一方式による自発運動量計測システム（Supermex，室町機械㈱）で測定した．各検査はブラインドで実施した．

(4) 体重測定

雄の体重は，投与開始日，投与 3 日，その後は解剖日まで週 1 回の頻度で測定し，回復期間中には，回復 1，3，7，14 及び 15 日（搬出時・絶食状態）に測定した．

交配を実施した雌の体重は，投与開始日，投与 3，7 及び 14 日に測定し，交尾成立後は妊娠 0，7，14，17 及び 20 日と哺育 0（分娩日）及び 4 日，さらに分娩後 5 日（搬出時・絶食状態）に測定した．交配を実施しなかった媒体対照回復群及び高用量回復群は，投与開始日，投与 3 日，その後は週 1 回測定し，回復期間中には，回復 1，3，7，14 及び 15 日（搬出時・絶食状態）に測定した．

測定には，電子天秤（BW-3200S 型，㈱島津製作所）を用いた．

(5) 摂餌量測定

雄の摂餌量は，投与開始日，投与 3 日，その後は週 1 回測定し，回復期間中には回復 1，3，7 及び 14 日に測定した．

交配を実施した雌の摂餌量は，交配前は投与開始日，投与 7 及び 14 日，交尾成立後は妊娠 7，14，17 及び 20 日と哺育 4 日に測定した．交配を実施しなかった媒体対照回復群及び高用量回復群は投与開始日及び投与 3 日，その後は週 1 回測定し，回復期間中は，回復 1，3，7 及び 14 日に測定した．

摂餌量の測定には，電子天秤（BW-3200S 型，㈱島津製作所）を用い，測定前日の給餌量から当日の摂取残量を差し引くことで 1 日当たりの摂餌量を算出した．

(6) 尿検査

媒体対照回復群及び高用量回復群を除く雄は，各群から動物番号の小さい順に 5 匹を選び，投与最終日に検査した．媒体対照回復群及び高用量回復群の雄は，回復期間終了日に全例について検査した．

分娩動物では各群とも分娩日の近い 5 匹について投与最終日に検査し，交配を実施しなかった媒体対照回復群及び高用量回復群では回復 14 日に全例について検査した．

給餌，給水下で採取した新鮮尿の pH，蛋白，糖，ケトン体，ビリルビン，潜血及びウロビリノーゲンを尿検査試験紙（マルティスティックス，バイエル メディカル㈱）を用いて検査した．

(7) 血液学的検査

媒体対照回復群及び高用量回復群を除く雄は最終投与の翌日に各群の動物番号の

小さい順から 5 匹について検査し、回復群については回復期間終了日の翌日に全例を検査した。なお、いずれの動物も採血前日の夕方より 1 晩（16 時間以上）絶食処置を施した。

交配を実施した動物については各群とも分娩日の近い雌 5 匹について分娩後 5 日に実施し、交配を実施しなかった回復群の雌については、回復期間終了日の翌日に全例を検査した。なお、いずれの動物も採血前日の夕方より 1 晩（16 時間以上）絶食処置を施した。

その他に、不妊動物である 10 mg/kg 投与群の 1 例、全腹児を死亡させた媒体対照群の 1 例、10 mg/kg 投与群の 2 例、250 mg/kg 投与群の 1 例及び交尾確認後 25 日を経ても分娩開始が確認されなかった 10 mg/kg 投与群の 1 例についても同様に血液学的検査及び次項の血液生化学的検査を行った。これら 6 例については、絶食処置は施さなかった。

いずれの動物も、解剖時にペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で開腹し、後大静脈から採血した血液を用いて以下の血液学的検査を行った。

赤血球数（RBC）、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数（WBC）及び血小板数（Platelet）は、EDTA-2K 添加により抗凝固処理した血液を用いて Sysmex 自動血球計数装置 F-800 で測定し、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）及び平均赤血球血色素濃度（MCHC）を算出した。さらに、May-Giemsa 染色の血液塗抹標本を作製し、白血球型別百分率（好塩基球（Basophil）、好酸球（Eosinophil）、桿状核好中球（Stab neutrophil）、分葉核好中球（Segmented neutrophil）、リンパ球（Lymphocyte）、単球（Monocyte）、その他（Other））を計測した。血液凝固系の検査としては、3.3%クエン酸ナトリウム添加により抗凝固処理を行った後、遠心分離（4℃、3000 rpm、10 分間）して得た血漿を用いて、プロトロンビン時間（PT）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）を Sysmex 全自動血液凝固測定装置 CA-1500 で測定した。

#### (8) 血液生化学的検査

雌雄共に、血液学的検査時に採取した血液の一部をヘパリンナトリウムにより抗凝固処理し、遠心分離（4℃、3000 rpm、10 分間）して得た血漿を用いて、以下の血液生化学的検査を実施した。

アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）は UV 酵素法（JSCC 標準化対応）、アラニンアミノ基転移酵素（ALT）は UV 酵素法（JSCC 標準化対応）、アルカリホスファターゼ（ALP）は *p*-ニトロフェニルリン酸基質法、総蛋白は Biuret 法、アルブミンは BCG 法、グルコースはヘキソキナーゼ・G-6-PDH 法、総コレステロールは COD・HDAOS 法、トリグリセライドは GPO・HDAOS 法及びグリセリン消去法、総ビリルビンはバ



ナジン酸酸化法，尿素窒素はウレアーゼ・GIDH 法，クレアチニンはクレアチニナーゼ・F-DAOS 法，無機リンは PNP・XDH 法，カルシウムは MXB 法により各々日立 7170 形自動分析装置で測定した．Na は炎光光度法，K は炎光光度法，Cl は電量滴定法により 710 形電解質自動分析装置（㈱日立製作所）で測定した．蛋白分画は Cellulose acetate electrophoresis 法によりデンストメータ HAD-501（平沼産業㈱）で測定した．

#### (9) 剖検及び器官重量測定

雄に関しては投与期間終了日の翌日及び回復期間終了日の翌日に当該動物の全例を剖検した．雌に関しては，最終投与の翌日（分娩後 5 日）あるいは回復期間終了日の翌日に当該動物の全例を，不妊例及び妊娠 25 日までに分娩が確認されなかった例は交尾 26 日後に当該動物の全例を，さらに，全腹児が死亡した母動物は発見次第，当該動物の全例を剖検した．

全ての動物は，放血致死後に病理学的手技に従って解剖し，体表，開孔部，皮下，頭蓋腔，胸腔，腹腔，骨盤腔とその内容の観察を含む肉眼的検査を行い，脳（大脳，小脳及び橋を含む），下垂体，甲状腺（上皮小体を含む），気管及び肺，胸腺，心臓，肝臓，腎臓，脾臓，副腎，精巣，精巣上体，前立腺，精囊，卵巣，子宮，膈，胃，小腸（十二指腸，回腸（パイエル板を含む），大腸（結腸），盲腸，膀胱，脊髄，坐骨神経，骨髓（大腿骨）及びリンパ節（腋窩及び腸間膜リンパ節）を摘出した．

これら摘出臓器のうち，脳，胸腺，心臓，肝臓，腎臓，脾臓，副腎，精巣及び精巣上体重量を測定した．重量測定後，摘出した全ての器官及び組織は 10%中性緩衝ホルマリン液に固定し保存した．

なお，妊娠雌については卵巣及び子宮摘出後に妊娠黄体数及び着床数を数えた．

#### (10) 病理組織学的検査

雄については，投与期間終了時の高用量群と媒体対照群の動物番号の小さい順に各々 5 匹から採取した全ての器官・組織についてパラフィン包埋薄切切片を作製し，ヘマトキシリン・エオジン染色後，光学顕微鏡的に検査した．さらに，交尾が成立したものの，雌を妊娠させることが出来なかった 10 mg/kg 投与群の雄 1 例の精巣についても同様の方法で検査した．

雌については，分娩日の近い雌 5 匹（血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した動物）から採取した全ての器官・組織についてパラフィン包埋薄切切片を作製し，ヘマトキシリン・エオジン染色後，光学顕微鏡的に検査した．全腹児を死亡させた媒体対照群の 1 例，10 mg/kg 投与群の 2 例，250 mg/kg 投与群の 1 例及び妊娠 25 日までに分娩が確認されなかった 10 mg/kg 投与群の 1 例についても同様に採取した全ての器官・組織の病理組織学的検査を実施した．さらに，10 mg/kg 投与群の不妊例（1 例）

の卵巣、子宮及び膣についても同様の方法で検査を実施した。

## 2) 親動物の生殖発生に及ぼす影響

### (1) 性周期検査

交配予定動物の雌全例について投与開始日から交尾が確認された日まで膣垢検査により性周期を観察した。

### (2) 交配、交尾確認

14日間投与した雌雄を同一群内で1対1に組み合わせて同居交配した。同居期間は14日間を限度として交尾を確認するまで連続同居交配させた。交尾確認は毎朝行い、膣栓または膣垢中の精子を確認した雌を交尾成立としてこの日を妊娠0日と起算した。

### (3) 分娩・哺育状態の検査

妊娠動物の全例は自然分娩させた。分娩完了の確認は、午前中に営巢し授乳を開始した状態、または膣周囲の状態を確認し、腹部を触診することで行った。交尾を認めた日から分娩完了までの日数を妊娠期間とした。1匹以上の生存児を出産したものを正常出産とし、出産児が全て死亡していた場合、生存児を出産したものであっても難産などの分娩異常が認められた場合及び分娩完了の確認ができない場合は異常出産とした。

## 3) 出生児

### (1) 出生児の観察

出生日に総産児数、出産死亡児数及び出產生児数を数え、出產生児性比を算出し、出產生児外表の異常の有無を観察した。

### (2) 一般状態観察

出生日から屠殺日まで、毎日1回観察し、死亡の有無及び一般状態を観察した。

### (3) 体重測定

出生日及び生後4日（屠殺日）に個体別に測定し、1腹の雌雄それぞれの平均値を1単位とした。

### (4) 屠殺日の観察及び検査

生児数及び死亡児数を数え、生児外表及び死亡児外表を観察した。

## 5. データの処理

媒体対照群と各投与群との有意差検定は、The SAS System Ver.8.2 (TS2M0) for Windows (SAS Institute Inc.) に連動した生物実験データ統計解析システム (EXSAS Ver.7.10, ㈱アームシステックス) を用いて行った。なお、Williams の多重比較検定及び Fisher の直接確率法は片側検定、その他の検定法では両側検定とした。有意水準は、5%及び1%とした。なお、哺育児の成績は1腹児の値を標本単位とした。

### 1) 計量値

Bartlett 検定で等分散 ( $p \geq 0.05$ ) を示すデータについては、一元配置分散分析を行い、その結果、母平均が等しくない ( $p < 0.05$ ) 場合は Dunnett 型の多重比較を行った。また、全てのデータについて、用量相関性の検定として Williams の多重比較を行った。

Bartlett 検定で不等分散 ( $p < 0.05$ ) を示すデータについては、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、その結果、母平均が等しくない ( $p < 0.05$ ) 場合は Steel の多重比較を行った。但し、2群間の比較の場合には、2群間の等分散性について分散比の F 検定を行い、等分散 ( $p \geq 0.05$ ) の場合には Student の t 検定、不等分散 ( $p < 0.05$ ) の場合には Aspin-Welch の t 検定を行った。

### 2) 整数観測値

Kruskal-Wallis の順位検定を行い、その結果、母平均が等しくない ( $p < 0.05$ ) 場合は Steel の多重比較を行った。

### 3) 度数

媒体対照群と他の2群間で Fisher の直接確率法を行った。

## 結果

### 1. 反復投与毒性に関する観察・検査結果

#### (1) 一般状態

##### 雄 (Table 1)

いずれの群にも、死亡及び瀕死例は認められなかった。

投与期間中及び回復期間中、いずれの動物も一般状態に異常は認められなかった。

##### 雌 (Table 10)

いずれの群にも、死亡及び瀕死例は認められなかった。

投与期間中、10 mg/kg 投与群で妊娠23日に膈から出血していたもの、及び哺育3

日に膣から黄緑色の粘液を分泌していたものが各々1/12 例認められた。なお、これらの動物のうち、前者は妊娠 25 日までに分娩が完了しなかった動物であり、後者は哺育 4 日までに全ての児を死亡させた動物である。

50 及び 250 mg/kg 投与群では、投与期間中に一般状態の異常は認められなかった。回復期間中には、媒体対照回復群及び 250 mg/kg 回復群の全ての動物に異常は認められなかった。

## (2) 詳細観察

### 雄 (Table 2)

投与 4 週目の観察において、250 mg/kg 投与群の立ち上がり回数に有意な低値が認められた。しかしながら、その他の観察期間中には有意差が認められないことから、立ち上がり回数の変動は偶発による変動と判断した。

10 及び 50 mg/kg 投与群では、各検査項目に有意差は認められなかった。

### 雌 (Table 11)

観察期間中に、被験物質投与群の各検査項目に有意差は認められなかった。

## (3) 機能検査 (Table 3, Table 12)

雌雄とも、被験物質投与群の各検査項目に有意差は認められなかった。

## (4) 体重測定

### 雄 (Fig. 1)

投与期間中及び回復期間中、被験物質投与群に有意差は認められなかった。

### 雌 (Fig.3, Fig.5)

交配実施した動物では、各被験物質投与群に有意差は認められなかった。

交配を実施しなかった 250 mg/kg 回復群に有意差は認められなかった。

## (5) 摂餌量測定

### 雄 (Fig. 2)

投与期間中、被験物質投与群に有意差は認められなかった。

250 mg/kg 回復群では、回復 1 日の摂餌量に有意な高値が認められた。しかしながら、この変動は一過性のものであり、その後の摂餌量に有意差が認められないことから偶発によるものと判断した。

### 雌 (Fig. 4, Fig. 6)

交配を実施した動物では、被験物質投与群に有意差は認められなかった。なお媒体対照群の動物番号 2105 及び 2112 において妊娠 20 日に摂餌量の低値が認められた。

交配を実施しなかった 250 mg/kg 回復群では、投与 42 日の摂餌量に有意な低値が認められた。しかしながら、この変動は一過性のものであり、交配を実施した雌動物には試験期間を通じて有意な変動が認められないことから、偶発によるものと判断した。

(6) 尿検査 (Table 4, Table 13)

雌雄ともに、投与期間終了時及び回復期間終了時の各検査項目に有意差は認められなかった。

(7) 血液学的検査

雄 (Table 5)

投与期間終了時には、各検査項目に有意差は認められなかった。

回復期間終了時には、250 mg/kg 回復群でヘモグロビン量及びヘマトクリット値に有意な低値が認められた。

雌 (Table 14)

投与期間終了時に、50 mg/kg 投与群で平均赤血球血色素濃度に有意な高値が認められた。しかしながら、この変動に用量依存性は認められなかった。

10 及び 250 mg/kg 投与群では、各検査項目に有意差は認められなかった。

回復期間終了時には、250 mg/kg 回復群で各検査項目に有意差は認められなかった。

(8) 血液生化学的検査

雄 (Table 6)

投与期間終了時には、各検査項目に有意差は認められなかった。

回復期間終了時には、250 mg/kg 回復群でカリウムに有意な高値が認められた。

雌 (Table 15)

投与期間終了時には、250 mg/kg 投与群で総蛋白及び無機リンに有意な高値が認められた。50 mg/kg 投与群では  $\alpha_1$ -グロブリンに有意な高値が認められた。10 mg/kg 投与群では総蛋白及びグルコースに有意な高値が認められた。これらの変動のうち、50 mg/kg 投与群の  $\alpha_1$ -グロブリン及び 10 mg/kg 投与群のグルコースの変動に用量依存性は認められなかった。なお、10 mg/kg 投与群で哺育期間中に全児を死亡させた動物番号 2209 の AST, ALT, BUN 及びクレアチニンに高値 (各々, 337 IU/L, 77 IU/L, 101.9 mg/dL 及び 1.26 mg/dL) が認められた。

回復期間終了時には、250 mg/kg 回復群で総蛋白に有意な高値とアルカリホスファターゼに有意な低値が認められた。

## (9) 器官重量測定

### 雄 (Table 7)

投与期間終了時に、250 mg/kg 投与群で肝臓の絶対重量及び相対重量並びに腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。10 及び 50 mg/kg 投与群では各器官重量に有意差は認められなかった。

回復期間終了時には、250 mg/kg 回復群で脾臓の相対重量に有意な低値が認められた。

### 雌 (Table 16)

投与期間終了時に、250 mg/kg 投与群で肝臓の相対重量に有意な高値が認められた。

10 及び 50 mg/kg 投与群では、各器官重量に有意差は認められなかった。なお、哺育児生存率の低下が認められた媒体対照群の動物番号 2105 及び 2112 と 10 mg/kg 投与群の動物番号 2209 及び 2212 に副腎の絶対重量及び相対重量の高値が認められ、動物番号 2105、2209 及び 2212 には胸腺の絶対重量及び相対重量の低値も認められた。

回復期間終了時には、250 mg/kg 回復群で肝臓の相対重量に有意な高値が認められた。

## (10) 剖検所見

### 雄 (Table 8)

投与期間終了時及び回復期間終了時に、異常例は認められなかった。

### 雌 (Table 17)

交配を実施した動物の剖検では、10 mg/kg 投与群で胸腺の萎縮が 2/12 例、肝臓の褪色が 1/12 例、脾臓の萎縮が 1/12 例、腎臓の褪色が 1/12 例、子宮の片側着床が 1/12 例に認められた。なお、胸腺の萎縮、肝臓の褪色、脾臓の萎縮及び腎臓の褪色は、一般状態の観察で哺育 3 日に膈から黄緑色の粘液を分泌し哺育 4 日までに全ての児を死亡させた動物に認められた変化であり、胸腺の萎縮が認められた残り 1 例は妊娠 23 日に膈から出血し妊娠 25 日までに分娩が確認されなかった動物における所見であった。50 mg/kg 投与群では、子宮の片側着床が 1/12 例認められたのみであり、250 mg/kg 投与群には異常例は認められなかった。媒体対照群に異常例は認められなかった。

交配を実施しなかった動物の剖検では、250 mg/kg 回復群に異常例は認められなかった。

## (11) 病理組織学的検査

### 雄 (Table 9)

雄の投与期間終了時の病理組織学的検査では、被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

媒体対照群で肺動脈に軽度な石灰沈着が 2/5 例、肝臓に軽度な巣状肝細胞空胞化が 1/5 例、副腎に軽度な皮質空胞化が 1/5 例、前立腺に軽度な間質内細胞浸潤が 1/5 例、精巣上皮に精子肉芽腫が 1/5 例認められた。250 mg/kg 投与群では、肺動脈に軽度な石灰沈着が 2/5 例、副腎に軽度な皮質空胞化が 1/5 例、前立腺に軽度な間質内細胞浸潤が 2/5 例認められた。250 mg/kg 投与群で認められた異常はいずれも自然発生的に認められるものであり、媒体対照群にも認められていることから被験物質に起因した変化ではないと判断した。

高用量群で被験物質の影響が認められなかったため、50 mg/kg 投与群の病理組織学的検査は実施しなかった。なお、妊孕性の認められなかった 10 mg/kg 投与群の 1 例の精巣の病理組織学的検査では、異常は認められなかった。

### 雌 (Table 18)

雌の投与期間終了時の病理組織学的検査において、被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

媒体対照群では、胸腺に皮髄質の萎縮が 2/6 例（この内 1 例は、哺育児生存率の低下が認められた動物番号 2112）、肺動脈に石灰沈着が 1/6 例、肝臓にびまん性肝細胞空胞化が 1/6 例、細胞浸潤巣が 1/6 例及び巣状肝細胞空胞化が 2/6 例、脾臓に髄外造血の亢進が 1/6 例、腎臓に尿細管上皮細胞の空胞化が 1/6 例、副腎に皮質出血が 1/6 例、胃に前胃の粘膜下浮腫が 1/6 例認められた。10 mg/kg 投与群では、胸腺に皮髄質の萎縮が 2/3 例（この 2 例は、哺育児生存率の低下が認められた動物番号 2209 及び 2212）及び胸腺に脂肪化が 1/3 例、肝臓にびまん性肝細胞空胞化が 3/3 例、脾臓に白脾髄の萎縮が 1/3 例、腎臓に尿細管拡張が 2/3 例及び尿細管上皮細胞の空胞化が 3/3 例、胃に前胃の粘膜下浮腫が 1/3 例、膣に腔内に好中球を含む分泌物貯留が 1/3 例認められた。250 mg/kg 投与群では、胸腺に皮髄質の萎縮が 1 例、肝臓にびまん性肝細胞空胞化が 1/6 例、腎臓に尿細管上皮細胞の空胞化が 1/6 例、胃に前胃の粘膜下浮腫が 1/6 例認められた。なお、250 mg/kg 投与群での所見は全て哺育児全例を死亡させた動物番号 2409 に認められたものである。

10 及び 250 mg/kg 投与群に認められた病理組織学的検査所見は、全て哺育不良による途中解剖例あるいは妊娠 25 日までに分娩が確認されなかった解剖例に認められたものであるが、胸腺の皮髄質の萎縮、肝臓のびまん性肝細胞空胞化、腎臓の尿細管上皮細胞の空胞化、胃の前胃粘膜下浮腫についてはいずれも自然発生的に認められるものであり、媒体対照群にも認められていることから、被験物質投与に起因し

た変化ではないと判断した。その他、胸腺の脂肪化、脾臓の白脾髄の萎縮、腎臓の尿細管拡張、膣の腔内に好中球を含む分泌物貯留が 10 mg/kg 投与群で認められたが、250 mg/kg 投与群にはこれらの異常は認められないことから偶発によるものと判断した。

なお、10 mg/kg 投与群に出現した不妊動物の 1 例の卵巣、子宮及び膣に異常は認められなかった。

50 mg/kg 投与群については、不妊例、哺育不良による途中解剖例及び妊娠 25 日までに分娩が確認されなかった例が出現せず、高用量群で被験物質の影響が認められなかったことから、病理組織学的検査は実施しなかった。

## 2. 生殖発生毒性試験に関する観察・検査結果

### 1) 親動物の生殖発生に及ぼす影響

#### (1) 性周期、交尾率及び受胎率 (Table 19)

被験物質投与群の交配前 14 日間の性周期長及び交尾所要日数に有意差は認められなかった。交尾率は、媒体対照群及び各投与群とも 100%であった。

不妊雌は 10 mg/kg 投与群に 1 例出現したが、媒体対照群、10、50 及び 250 mg/kg 投与群の受胎率は各々 100、91.7、100 及び 100%であり、被験物質投与群の受胎率に有意差は認められなかった。

#### (2) 妊娠期間、分娩状態、妊娠黄体数、着床率及び出産率 (Table 20)

10 mg/kg 投与群で妊娠 25 日までに分娩が確認されなかった動物が 1 例出現したが、他の群に分娩遅延例が認められなかったことから、偶発によるものと判断した。なお、この動物は妊娠 26 日の解剖直前に死亡児を娩出したことから妊娠期間を 26 日とし妊娠期間の評価に含めた。

妊娠期間には、被験物質投与群に有意差は認められなかった。母動物の分娩状態については、いずれの群にも被験物質投与の影響は認められなかった。

妊娠黄体数、着床数及び着床率には、被験物質投与群に有意差は認められなかった。出産率は、10 mg/kg 投与群で 90.9%であり、媒体対照群、50 及び 250 mg/kg 投与群では 100 %であった。

哺育状態については、媒体対照群で 1 例 (動物番号 2112)、10 mg/kg 投与群で 2 例 (動物番号 2209 及び 2212) 及び 250 mg/kg 投与群で 1 例 (動物番号 2409) が哺育期間中に全児を死亡させた。さらに、媒体対照群の 1 例 (動物番号 2105) に 4 日生存率の低値を示す例が出現した (次表参照)。



	媒体対照群	10 mg/kg 投与群	50 mg/kg 投与群	250 mg/kg 投与群
動物番号	2105 (7.7%)	2209 (0%)	—	2409 (0%)
(4 日生存率)	2112 (0%)	2212 (0%)		

なお、哺育行動（巣作り、児の回収行動、授乳）の詳細については、媒体対照群の動物番号 2105 では哺育 0 日に授乳状態の不良が認められたものの、その後の哺育行動に異常は認められなかった。動物番号 2112 では、哺育 0 日から哺育 1 日に巣作り、児の回収行動及び授乳の不良が認められ、哺育 2 日までに全児を死亡させた。10 mg/kg 投与群の動物番号 2209 では哺育 1 日まで哺育行動に異常は認められなかったものの、哺育 2 日に授乳の不良が認められ、哺育 3 日には巣作り、児の回収行動及び授乳は認められず、哺育 4 日までに全児を死亡させた。10 mg/kg 投与群の動物番号 2212 では哺育 0 日の哺育行動に異常は認められなかったが、哺育 1 日に授乳不良が認められ、哺育 2 日までに全児を死亡させた。250 mg/kg 投与群の動物番号 2409 では哺育 0 日から哺育 1 日に巣作り、児の回収行動及び授乳の不良が認められ、哺育 2 日までに全児を死亡させた。

## 2) 出生児

### (1) 出生児の観察 (Table 20)

被験物質投与群の出生日における総産児数、出産生児数、出産死亡児数及び出産生児性比に有意差は認められなかった。出産生児の外表観察では、異常例は認められなかった。

### (2) 一般状態観察 (Table 20)

被験物質投与群の生後 4 日の生存児数及び新生児の 4 日生存率に有意差は認められなかった。児動物の一般状態の観察では、異常例は認められなかった。

なお、4 日生存率が低値 (7.7%) を示した動物番号 2105 (媒体対照群) の児の死亡状況については、死産 1 例、出生児 13 例であり、生後 1 日に 12 例（この内 7 例は食殺）が死亡し、1 例のみが生後 4 日まで生存した。生後 4 日までに全ての出生児が死亡した児の死亡状況は、以下の通りであった。動物番号 2112 (媒体対照群) は、死産 6 例、出生児 13 例であり、生後 1 日に 7 例が死亡（食殺）し、生後 2 日には残り 6 例も死亡（食殺）した。動物番号 2209 (10 mg/kg 投与群) は、死産 2 例、出生児 14 例であり、生後 3 日に 11 例が死亡（このうち 1 例は食殺）し、生後 4 日には残り 3 例も死亡（食殺）した。動物番号 2212 (10 mg/kg 投与群) は、死産 1 例、出生児 15 例であり、生後 2 日に 15 例全例が死亡（食殺）した。動物番号 2409 (250 mg/kg 投与群) は、死産 12 例、出生児 2 例であり、生後 2 日に 2 例全例が死亡（食殺）した。

(3) 体重測定 (Table 20)

被験物質投与群の生後 0 日及び 4 日の雌雄別体重に有意差は認められなかった。

(4) 屠殺日の観察及び検査 (Table 20)

いずれの群にも異常例は認められなかった。

### 考察

反復経口投与毒性に関しては、雄では投与期間終了時の 250 mg/kg投与群に肝臓の絶対重量及び相対重量の高値が認められ、雌では投与期間終了時及び回復期間終了時の 250 mg/kg投与群に肝臓の相対重量の高値が認められた。naphthaleneのヒトへの暴露及びラットに経口投与した際の肝臓重量の増加は既に報告されている<sup>1)</sup>。また、本試験に先立って実施した「1-メチルナフタレンのラットを用いた反復経口投与毒性/生殖発生毒性併合試験の投与量設定試験」において、500 mg/kg投与群の雌雄に総コレステロールの高値及び肝臓重量の高値が認められ、雄 1 例にはAST、ALTの高値が認められたことから、1-メチルナフタレンの毒性学的標的器官は肝臓であると推測した。しかしながら、今回の試験では被験物質投与に起因した肝臓の器質的变化は認められなかったことから、250 mg/kg投与群の雌雄の肝臓重量の高値に毒性学的意義はないものと判断した。また、250 mg/kg投与群の雌の血液生化学的検査では投与期間終了時に無機リンの有意な高値が認められた。しかしながら、腎臓や副甲状腺に無機リンの高値の原因となる変化が認められなかったことから、被験物質投与に起因しないものと判断した。

なお、250 mg/kg投与群の雄の血液学的検査でMCV、MCH及びMCHCの変動を伴わないヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値が認められ、血液生化学的検査ではカリウムの高値、器官重量における脾臓相対重量の低値が認められたものの、いずれの変動も回復期間終了時のみの変化であり、溶血性貧血、急性出血あるいは赤血球産生低下に関連した変動が認められなかったこと及び病理組織学的検査で被験物質投与に起因した変化が認められなかったことから偶発によるものと判断した。また、250 mg/kg投与群の雄で腎臓の相対重量の高値が認められたものの、投与期間終了時のみの変化であり、naphthaleneをラットに経口投与した際に腎臓に対する影響は認められないとの報告があり<sup>2)</sup>、今回の試験でも血液生化学的検査及び病理組織学的検査において被験物質投与に起因した変化が認められなかったことから偶発によるものと判断した。また、250 及び 10 mg/kg投与群の雌の投与期間終了時及び 250 mg/kg投与群の雌の回復期間終了時に、血液生化学的検査で総蛋白の高値が認められた。しかしなが

ら、投与期間終了時の総蛋白の高値に明確な用量依存性はなく、アルブミン、A/G比及び各蛋白分画には媒体対照群との間に有意差が認められないことから毒性学的に意味のない変動と判断した。さらに、回復期間終了時に 250 mg/kg投与群の雌ではアルカリホスファターゼの変動が認められたものの、低値方向の変動であることから偶発によるものと判断した。

50 及び 10 mg/kg 投与群の雌雄の全ての検査項目には被験物質投与に起因した変化は認められなかった。なお、10 mg/kg の雌では、妊娠 23 日に膈から出血していたものが 1 例、分娩後 3 日に膈から黄緑色の粘液を分泌していたものが 1 例認められたが、分娩未了及び哺育不全例に認められた変化であり、出現率に用量依存性が認められないことから偶発によるものと判断した。

親動物の生殖能力に対しては、250 mg/kg 投与群でも性周期、交尾率、交尾所要日数、受胎率、妊娠黄体数、着床数、着床率、出産率、妊娠期間、分娩状態及び哺育状態には、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

児動物の発生・発育に対しては、総産児数、出産産児数、出産死亡児数及び性比に被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

新生児の 4 日生存率については、媒体対照群及び低用量群（10 mg/kg 投与群）の平均 4 日生存率が各々 80.4%及び 80.0%であり、中用量群（50 mg/kg 投与群）及び高用量群（250 mg/kg 投与群）の各々 99.5%及び 91.7%に比べ低値を示した。媒体対照群の平均 4 日生存率の低値は動物番号 2105 及び 2112 の 4 日生存率が各々 7.7%及び 0%であったことによるものであり、低用量群の低値は動物番号 2209 及び 2212 の 4 日生存率がともに 0%であったことによるものである。媒体対照群の動物番号 2112 は総産児数が 19 例と多く、そのうち出産死亡児が 6 例認められたことから過剰胎児が哺育不良の原因のひとつと考えられ、低用量群の動物番号 2209 については哺育 3 日に膈から黄緑色の粘液分泌が認められており、血液生化学的検査では AST, ALT, BUN 及びクレアチニンの高値（各々 337 IU/L, 77 IU/L, 101.9 mg/dL 及び 1.26 mg/dL）が認められていることから、肝臓あるいは腎臓の機能異常に伴う胎盤の娩出の遅延が哺育不良の原因のひとつと考えられる。また、媒体対照群の動物番号 2105 及び 2112 は、妊娠 20 日に摂餌量の低値が認められ、動物番号 2105 では分娩日の体重（257.9 g）が妊娠 0 日の体重（273.1 g）を下回っており、4 例（動物番号 2105, 2112, 2209 及び 2212）に共通して副腎重量の高値、動物番号 2105, 2209 及び 2212 には胸腺重量の低値、動物番号 2112, 2209 及び 2212 の病理組織学的検査では胸腺に皮髄質の萎縮、肝臓にびまん性肝細胞空胞化及び腎臓に尿細管上皮細胞の空胞化が認められた。したがって、これら 4 例について認められた新生児の 4 日生存率の低値は、媒体及び低用量に偶発的に集中して発生したストレスによる哺育放棄が原因と考えられた。特に、動物番号 2105 ではストレスの程度が大きいものと推測した。また、高用量群の 1 例（動物番号 2409）

に哺育不良が認められ、新生児の 4 日生存率が 0%を示したが、同群の他の動物には哺育期間中に死亡児は認められず、この動物の病理組織学的検査では、哺育不良を示した媒体対照群及び低用量群の 4 例と同様に胸腺の皮髄質の萎縮、肝臓のびまん性肝細胞空胞化及び腎臓の尿細管上皮細胞の空胞化が認められており、児の死亡状況も媒体対照群及び低用量群で認められた哺育不良とほぼ同様であった。以上の結果から、新生児の 4 日生存率が極めて低い値を示した母動物の数に用量依存性がなく、高用量群での新生児の 4 日生存率が 91.7%となったものの同腹児数が 2 例であった腹（動物番号 2409）に全児死亡が出現したために群平均値が低くなったものであり、高用量群のその他の新生児の 4 日生存率は 100%であったことから、被験物質の投与に起因した新生児の 4 日生存率の低下はないものと判断した。

新生児の外表観察においては、被験物質投与に起因した異常は認められなかった。児動物の体重では、各投与群と媒体対照群との間に有意差は認められなかった。

以上の結果より、250 mg/kg 投与群の雄には投与期間終了時に肝臓の絶対重量及び相対重量の高値が認められ、雌には投与期間終了時及び回復期間終了時に肝臓の相対重量の高値が認められたものの、雌雄の肝臓の病理組織学的検査では器質的变化が認められなかったことから、本試験条件下での 1-メチルナフタレンの反復投与毒性の無毒性量（NOAEL）は、雌雄ともに 250 mg/kg/day と推定した。なお、1-メチルナフタレンの反復投与毒性の無影響量（NOEL）は、250 mg/kg 投与群の雄には肝臓の絶対重量及び相対重量の高値が認められ、雌には肝臓の相対重量の高値が認められたことから、雌雄ともに 50 mg/kg/day と推定した。生殖発生毒性の NOAEL 及び NOEL は、いずれの検査項目にも 1-メチルナフタレン投与の影響が認められなかったことから、250 mg/kg/day と推定した。

## 引用文献

- 1) Toxicological profile for naphthalene, 1-methylnaphthalene, and 2-methylnaphthalene, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, (2005) pp67-68
- 2) Toxicological profile for naphthalene, 1-methylnaphthalene, and 2-methylnaphthalene, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, (2005) pp68-69

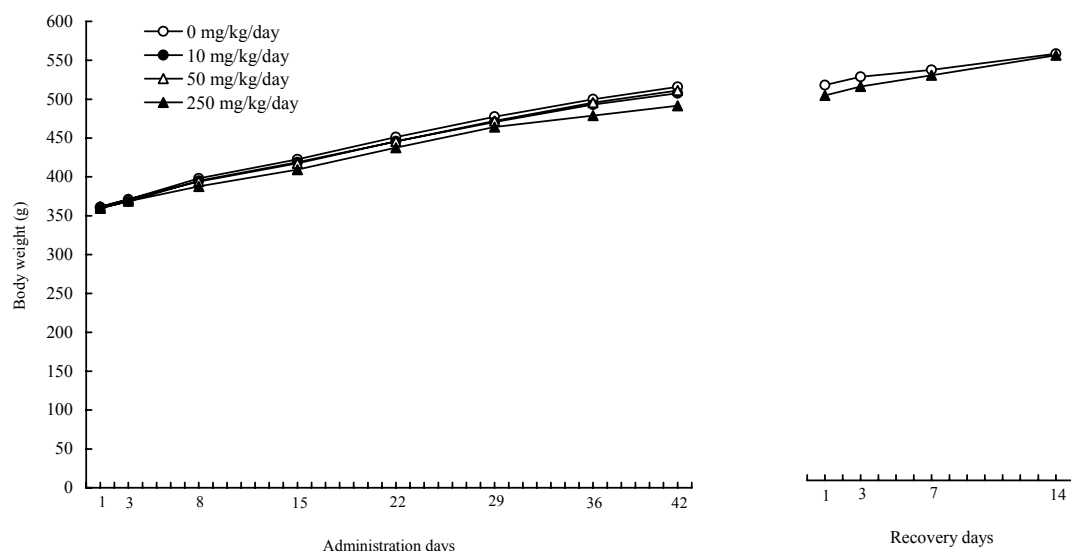


Fig. 1 Body weight of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

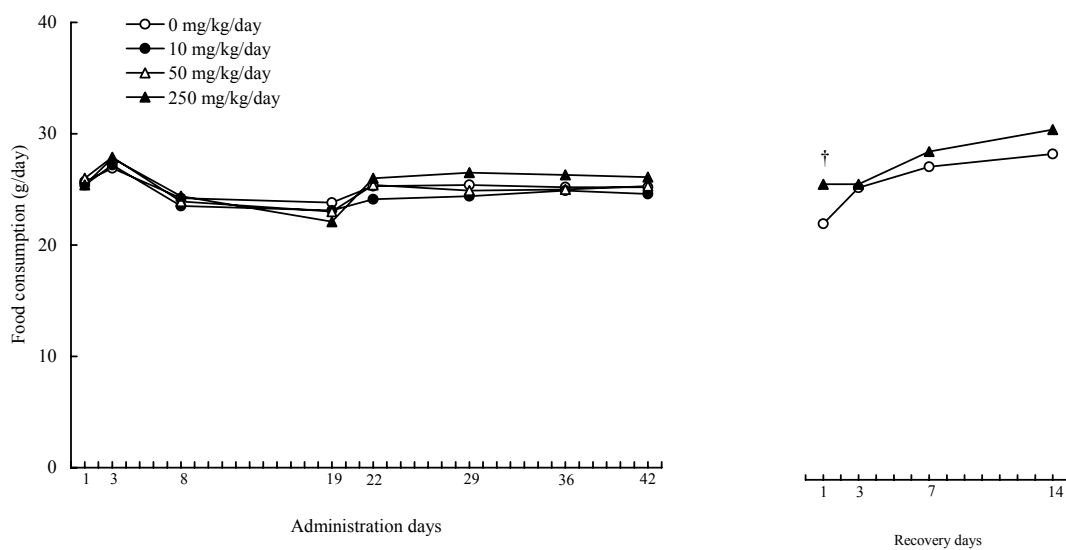


Fig. 2 Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration.  
Significantly different from the control, † :  $p < 0.05$  (Student's t-test).

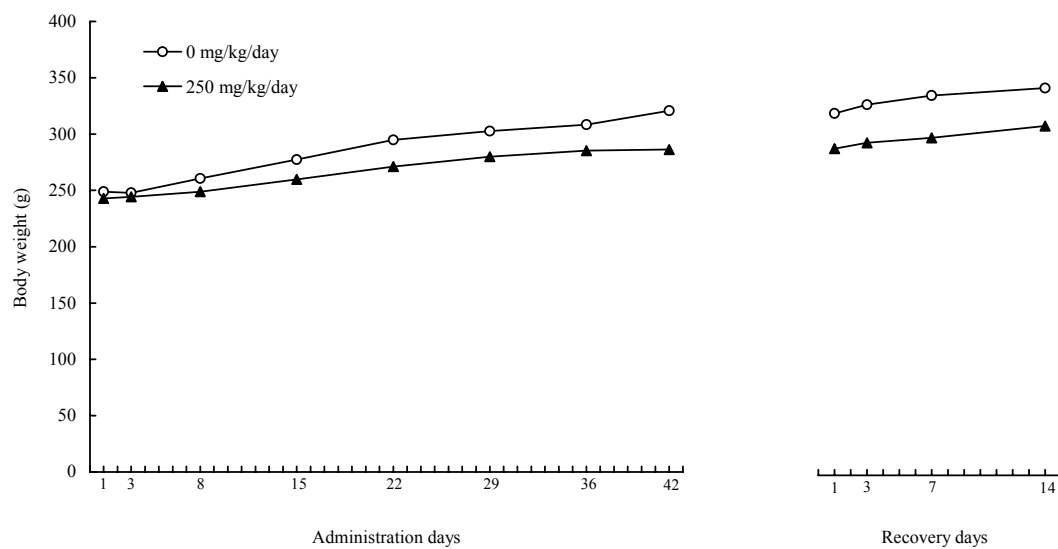


Fig. 3 Body weight of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration.

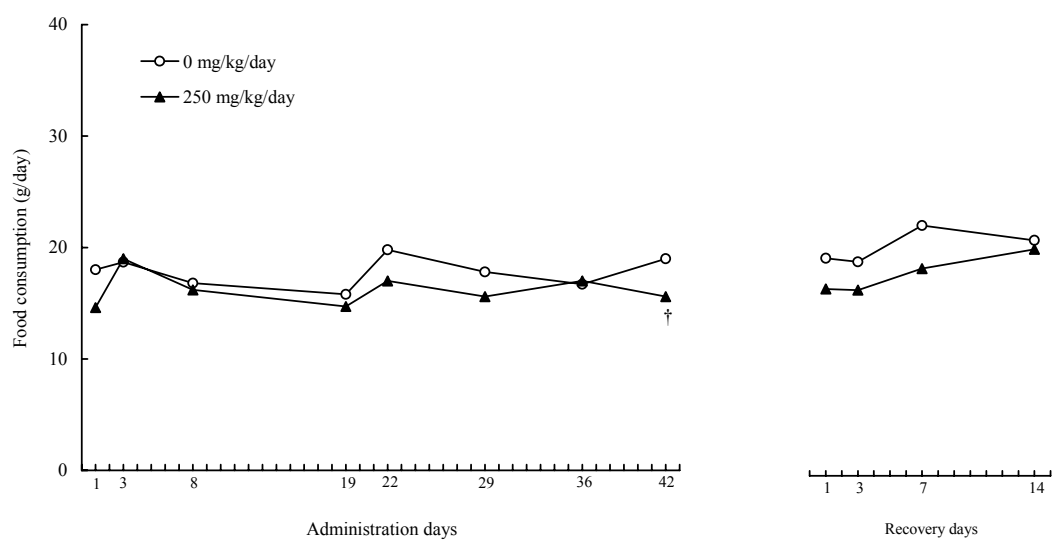


Fig. 4 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration  
Significantly different from the control, † :  $p < 0.05$  (Student's t-test).

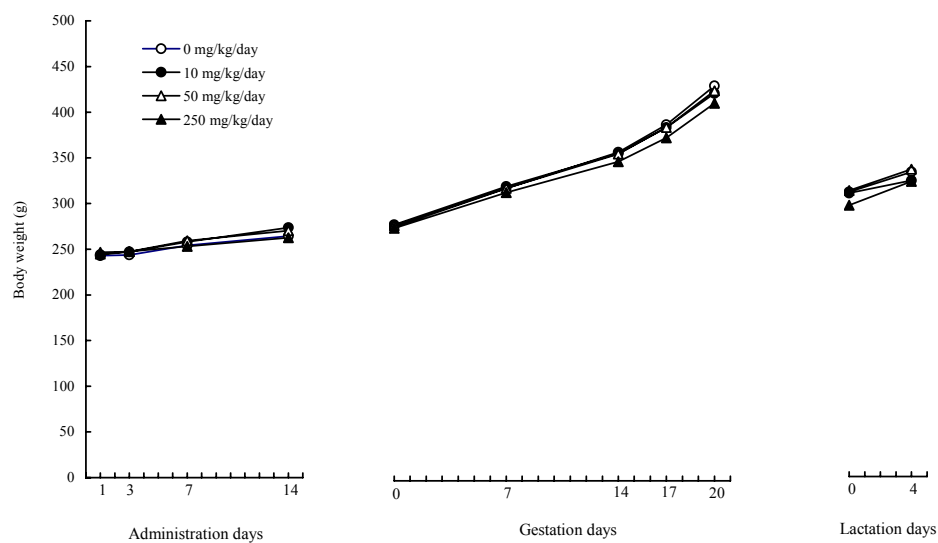


Fig. 5 Body weight of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration.

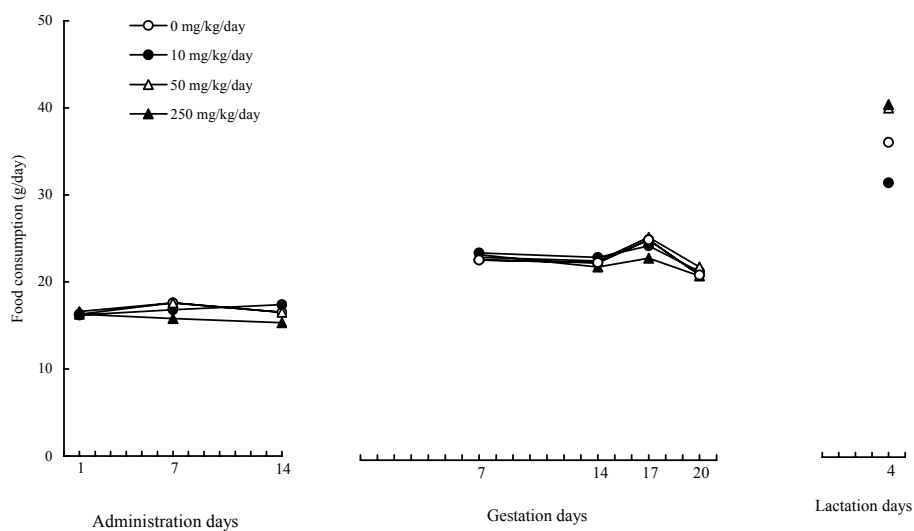


Fig. 6 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration.

Table 1 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Observation period Dose (mg/kg/day)	Administration period				Recovery period	
	0	10	50	250	0	250
Abnormality detected	0 / 12 <sup>a)</sup>	0 / 12	0 / 12	0 / 12	0 / 5	0 / 5

a) : No. of animals with abnormal signs / No. of animals examined.



Table 2 Detailed clinical observations of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		0	10	50	250
Before					
No. of animals		12	12	12	12
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	1.1 $\pm$ 1.4	1.5 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 1.1
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.6	0.0 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 1.2
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.4
1 week of administration period					
No. of animals		12	12	12	12
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	2.1 $\pm$ 1.6	1.2 $\pm$ 1.9	0.9 $\pm$ 1.2	0.5 $\pm$ 0.7
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.3 $\pm$ 0.6	0.0 $\pm$ 0.0	0.6 $\pm$ 1.1	0.3 $\pm$ 0.6
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.4	0.3 $\pm$ 0.7
2 weeks of administration period					
No. of animals		12	12	12	12
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	1.7 $\pm$ 1.1	1.1 $\pm$ 1.2	1.0 $\pm$ 0.9	0.6 $\pm$ 1.0
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.3 $\pm$ 0.9	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 0.6
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.3 $\pm$ 0.6	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.6
3 weeks of administration period					
No. of animals		12	12	12	12
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	1.8 $\pm$ 1.5	0.5 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.8	1.0 $\pm$ 0.9
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.3 $\pm$ 0.9	0.2 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.9	0.0 $\pm$ 0.0
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.1 $\pm$ 0.3	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 0.6
4 weeks of administration period					
No. of animals		12	12	12	12
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	3.6 $\pm$ 2.3	2.3 $\pm$ 1.9	3.2 $\pm$ 1.9	1.4 $\pm$ 1.5*
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.6 $\pm$ 1.4
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.2 $\pm$ 0.6	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 0.6
5 weeks of administration period					
No. of animals		12	12	12	12
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	1.3 $\pm$ 1.2	1.9 $\pm$ 1.7	1.4 $\pm$ 1.1	1.3 $\pm$ 1.2
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.3 $\pm$ 0.9	0.0 $\pm$ 0.0
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.2 $\pm$ 0.6	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.3	0.0 $\pm$ 0.0
6 weeks of administration period					
No. of animals		12	12	12	12
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	2.1 $\pm$ 1.8	2.1 $\pm$ 1.8	3.3 $\pm$ 2.3	2.8 $\pm$ 2.0
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.3
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.1 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.3	0.1 $\pm$ 0.3	0.0 $\pm$ 0.0

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

Table 3 Functional observations of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration  
- 6 weeks of administration period -

Dose (mg/kg/day)	0	10	50	250
No. of animals	5	5	5	5
Responses				
Approach and/or Touch response				
No. of normal animals	5	5	5	5
Sound response				
No. of normal animals	5	5	5	5
Tail pinch response				
No. of normal animals	5	5	5	5
Pupillary reflex				
No. of normal animals	5	5	5	5
Aerial righting reflex				
No. of normal animals	5	5	5	5
Forelimb grip strength (N)				
Mean±S.D.	6.22 ± 0.51	5.66 ± 0.55	5.70 ± 0.56	6.48 ± 0.26
Hindlimb grip strength (N)				
Mean±S.D.	1.87 ± 0.14	1.65 ± 0.20	1.53 ± 0.24	1.74 ± 0.14
Spontaneous locomotor activity for 15 min.				
Mean±S.D.	4283 ± 263	4063 ± 151	4072 ± 50	4024 ± 323

Table 4                      Urinary findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

		Termination of administration period				Termination of recovery period	
Dose (mg/kg/day)		0	10	50	250	0	250
Number of animals		5	5	5	5	5	5
pH							
	7.0	1 <sup>b)</sup>	0	0	0	0	0
	7.5	0	1	0	2	1	3
	8.0	3	2	3	2	3	1
	8.5	1	2	2	1	1	1
Protein							
	30 mg/dL	4	3	2	2	4	3
	100 mg/dL	1	2	3	3	1	2
Glucose							
	Negative	5	5	5	5	5	5
Ketone body							
	15 mg/dL	5	5	5	5	5	5
Billirubin							
	Negative	5	5	5	5	5	5
Occult blood							
	Negative	5	5	5	5	5	5
Urobilinogen <sup>a)</sup>							
	0.1	5	5	5	5	5	5

a) : Ehrlich unit/dL.

b) : No. of animals.

Table 5 Hematological findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

		Termination of administration period				Termination of recovery period	
Dose (mg/kg/day)		0	10	50	250	0	250
Number of animals		5	5	5	5	5	5
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	902 $\pm$ 47	932 $\pm$ 72	892 $\pm$ 23	900 $\pm$ 34	922 $\pm$ 65	882 $\pm$ 35
Hemoglobin	(g/dL)	16.8 $\pm$ 0.6	16.9 $\pm$ 1.2	16.7 $\pm$ 0.9	16.0 $\pm$ 0.6	17.0 $\pm$ 0.7	15.9 $\pm$ 0.2 <sup>†</sup>
Hematocrit	(%)	49.0 $\pm$ 2.6	49.0 $\pm$ 4.5	50.1 $\pm$ 3.9	48.5 $\pm$ 1.4	50.5 $\pm$ 2.0	46.5 $\pm$ 0.6 <sup>††</sup>
MCV	(fL)	54.3 $\pm$ 1.3	52.5 $\pm$ 1.0	56.1 $\pm$ 3.2	53.9 $\pm$ 2.1	55.0 $\pm$ 3.2	52.8 $\pm$ 1.8
MCH	(pg)	18.6 $\pm$ 0.8	18.1 $\pm$ 0.4	18.7 $\pm$ 0.6	17.8 $\pm$ 0.6	18.5 $\pm$ 1.0	18.1 $\pm$ 0.8
MCHC	(g/dL)	34.3 $\pm$ 1.1	34.5 $\pm$ 0.9	33.3 $\pm$ 1.5	33.1 $\pm$ 1.6	33.6 $\pm$ 1.0	34.2 $\pm$ 0.8
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	91 $\pm$ 21	78 $\pm$ 23	117 $\pm$ 57	117 $\pm$ 29	110 $\pm$ 10	100 $\pm$ 15
Differential WBC count (%)							
Basophil		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	0.0 $\pm$ 0.0
Eosinophil		1.4 $\pm$ 0.5	1.4 $\pm$ 0.9	1.0 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 1.8	1.2 $\pm$ 1.3	1.4 $\pm$ 0.5
Stab neutrophil		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	0.0 $\pm$ 0.0
Segmented neutrophil		18.4 $\pm$ 2.9	20.6 $\pm$ 10.3	17.2 $\pm$ 7.3	22.2 $\pm$ 5.6	11.8 $\pm$ 4.1	16.4 $\pm$ 4.4
Lymphocyte		80.2 $\pm$ 2.9	78.0 $\pm$ 10.3	81.8 $\pm$ 7.8	76.0 $\pm$ 6.4	87.0 $\pm$ 4.7	82.2 $\pm$ 4.1
Monocyte		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	0.0 $\pm$ 0.0
Other		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	0.0 $\pm$ 0.0
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	117.4 $\pm$ 13.8	101.3 $\pm$ 11.2	113.0 $\pm$ 7.7	112.2 $\pm$ 4.9	115.5 $\pm$ 8.8	121.0 $\pm$ 10.2
PT	(second)	15.2 $\pm$ 0.1	15.8 $\pm$ 0.8	15.1 $\pm$ 0.5	16.1 $\pm$ 0.7	15.7 $\pm$ 0.8	15.1 $\pm$ 0.5
APTT	(second)	17.4 $\pm$ 1.5	16.8 $\pm$ 1.0	17.0 $\pm$ 1.8	17.7 $\pm$ 1.4	15.8 $\pm$ 2.1	15.2 $\pm$ 2.7

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

Significantly different from the control, <sup>†</sup> : p<0.05, <sup>††</sup> : p<0.01 (Aspin-Welch's t-test).

RBC : Red blood cell .

MCV : Mean corpuscular volume.

MCH : Mean corpuscular hemoglobin level.

MCHC : Mean corpuscular hemoglobin concentration.

WBC : White blood cell .

PT : Prothrombin time.

APTT : Activated partial thromboplastin time.

Table 6 Blood biochemical findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

		Termination of administration period				Termination of recovery period	
Dose (mg/kg/day)		0	10	50	250	0	250
Number of animals		5	5	5	5	5	5
AST	(IU/L)	70 ± 7	70 ± 9	76 ± 8	83 ± 27	70 ± 7	62 ± 8
ALT	(IU/L)	30 ± 4	31 ± 7	31 ± 6	42 ± 18	36 ± 4	30 ± 7
ALP	(IU/L)	259 ± 52	253 ± 50	238 ± 18	253 ± 36	241 ± 53	207 ± 18
Total protein	(g/dL)	6.3 ± 0.3	6.4 ± 0.2	6.4 ± 0.3	6.5 ± 0.4	6.4 ± 0.1	6.4 ± 0.3
Albumin	(g/dL)	3.4 ± 0.2	3.4 ± 0.2	3.5 ± 0.1	3.4 ± 0.1	3.5 ± 0.1	3.4 ± 0.1
Plasma protein pattern (%)							
Albumin		56.6 ± 1.8	56.6 ± 1.4	55.9 ± 1.4	54.7 ± 1.8	54.4 ± 2.1	54.9 ± 0.8
α <sub>1</sub> -globulin		21.4 ± 1.6	21.5 ± 1.3	22.2 ± 0.9	22.0 ± 1.2	22.8 ± 2.3	22.7 ± 1.1
α <sub>2</sub> -globulin		4.2 ± 0.3	4.6 ± 0.3	4.4 ± 0.3	4.4 ± 0.2	5.0 ± 0.2	4.7 ± 0.2
β-globulin		14.5 ± 0.6	14.7 ± 1.4	14.9 ± 1.0	16.0 ± 1.2	15.2 ± 0.7	15.0 ± 0.8
γ-globulin		3.3 ± 0.9	2.6 ± 1.2	2.7 ± 0.7	2.9 ± 1.0	2.7 ± 0.8	2.7 ± 0.6
Albumin/Globulin ratio		1.30 ± 0.09	1.30 ± 0.07	1.26 ± 0.07	1.21 ± 0.09	1.19 ± 0.10	1.21 ± 0.04
Glucose	(mg/dL)	144 ± 10	146 ± 17	151 ± 27	159 ± 14	152 ± 16	164 ± 30
Total cholesterol	(mg/dL)	62 ± 7	56 ± 12	59 ± 14	64 ± 20	69 ± 18	72 ± 11
Triglyceride	(mg/dL)	57 ± 36	50 ± 24	49 ± 16	43 ± 12	108 ± 34	74 ± 17
Total bilirubin	(mg/dL)	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Blood urea nitrogen	(mg/dL)	14.5 ± 2.6	15.7 ± 3.5	14.6 ± 1.0	19.2 ± 5.2	18.6 ± 3.4	18.9 ± 2.2
Creatinine	(mg/dL)	0.27 ± 0.03	0.26 ± 0.03	0.30 ± 0.04	0.28 ± 0.05	0.31 ± 0.03	0.32 ± 0.05
Inorganic phosphate	(mg/dL)	6.2 ± 0.8	6.1 ± 0.8	6.5 ± 0.7	6.3 ± 0.3	5.4 ± 0.4	5.6 ± 0.6
Calcium	(mg/dL)	9.9 ± 0.2	10.0 ± 0.2	10.1 ± 0.3	10.1 ± 0.2	9.7 ± 0.2	9.8 ± 0.3
Na	(mEq/L)	145.5 ± 1.1	145.7 ± 0.7	146.5 ± 0.7	146.0 ± 1.2	143.5 ± 1.5	143.8 ± 0.7
K	(mEq/L)	4.42 ± 0.28	4.47 ± 0.33	4.27 ± 0.26	4.37 ± 0.22	4.49 ± 0.13	5.01 ± 0.4 <sup>†</sup>
Cl	(mEq/L)	104.6 ± 1.8	104.2 ± 0.8	103.5 ± 1.6	102.6 ± 0.7	103.2 ± 1.0	102.8 ± 0.9

Each value shows mean ±S.D.

Significantly different from the control, † : p<0.05 (Student's t-test).

AST : Aspartate aminotransferase.

ALT : Alanine aminotransferase.

ALP : Alkaline phosphatase.

Na : Sodium.

K : Potassium.

Cl : Chlorine.

Table 7 Organ weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

		Termination of administration period				Termination of recovery period	
Dose (mg/kg/day)		0	10	50	250	0	250
Number of animals		7	12	12	7	5	5
Final body weight (g)		491.4 ± 46.8	480.7 ± 34.5	485.5 ± 30.3	458.9 ± 27.3	523.5 ± 54.8	520.2 ± 19.0
Brain	(g)	2.187 ± 0.088	2.198 ± 0.091	2.236 ± 0.091	2.255 ± 0.074	2.269 ± 0.112	2.233 ± 0.116
	(g%)	0.449 ± 0.045	0.459 ± 0.036	0.462 ± 0.035	0.493 ± 0.037	0.436 ± 0.035	0.429 ± 0.022
Thymus	(g)	0.448 ± 0.088	0.449 ± 0.167	0.426 ± 0.110	0.430 ± 0.063	0.389 ± 0.065	0.485 ± 0.130
	(g%)	0.091 ± 0.013	0.093 ± 0.030	0.088 ± 0.022	0.094 ± 0.015	0.074 ± 0.010	0.094 ± 0.026
Heart	(g)	1.478 ± 0.091	1.458 ± 0.151	1.510 ± 0.206	1.479 ± 0.137	1.506 ± 0.105	1.579 ± 0.082
	(g%)	0.303 ± 0.027	0.303 ± 0.027	0.311 ± 0.033	0.323 ± 0.025	0.291 ± 0.047	0.304 ± 0.012
Liver	(g)	12.940 ± 1.905	12.895 ± 1.604	13.043 ± 1.272	15.159 ± 1.934*	14.219 ± 1.381	14.131 ± 0.780
	(g%)	2.628 ± 0.233	2.678 ± 0.223	2.685 ± 0.170	3.309 ± 0.416**	2.726 ± 0.248	2.723 ± 0.241
Spleen	(g)	0.759 ± 0.114	0.768 ± 0.128	0.775 ± 0.072	0.794 ± 0.116	0.875 ± 0.135	0.759 ± 0.100
	(g%)	0.155 ± 0.023	0.159 ± 0.022	0.160 ± 0.016	0.173 ± 0.026	0.167 ± 0.012	0.146 ± 0.016 <sup>†</sup>
Kidneys	(g)	2.905 ± 0.299	3.006 ± 0.298	3.006 ± 0.285	3.127 ± 0.287	2.944 ± 0.223	2.939 ± 0.249
	(g%)	0.593 ± 0.057	0.626 ± 0.053	0.620 ± 0.053	0.683 ± 0.060*	0.565 ± 0.049	0.566 ± 0.053
Adrenals	(mg)	72.5 ± 13.3	65.6 ± 11.4	66.9 ± 11.1	65.5 ± 9.5	61.8 ± 7.4	61.6 ± 11.5
	(mg%)	14.8 ± 2.8	13.6 ± 2.1	13.8 ± 2.2	14.3 ± 1.9	12.0 ± 2.0	11.8 ± 1.9
Testes	(g)	3.444 ± 0.269	3.402 ± 0.252	3.548 ± 0.493	3.513 ± 0.106	3.531 ± 0.562	3.562 ± 0.260
	(g%)	0.707 ± 0.090	0.711 ± 0.072	0.735 ± 0.116	0.768 ± 0.050	0.677 ± 0.108	0.684 ± 0.035
Epididymides	(g)	1.378 ± 0.070	1.314 ± 0.129	1.441 ± 0.153	1.355 ± 0.096	1.419 ± 0.153	1.400 ± 0.097
	(g%)	0.283 ± 0.032	0.275 ± 0.035	0.299 ± 0.044	0.296 ± 0.030	0.273 ± 0.041	0.269 ± 0.018

Each value shows mean±S.D.

Significantly different from the control, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (Dunnett's test).

Significantly different from the control, † : p<0.05 (Student's t-test).

Table 8 Gross pathological findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	0	10	50	250
Termination of administration period				
Abnormal	0/7 <sup>a)</sup>	0/12	0/12	0/7
Termination of recovery period				
Abnormal	0/5	-	-	0/5

a) : No. of animals with abnormal findings / No. of animals examined.

Table 9 Histopathological findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)			Termination of administration period	
			0	250
Lung	Calcification of pulmonary aorta	+	2/5 <sup>a)</sup>	2/5
Liver	Focal vacuolar degeneration in hepatocytes	+	1/5	0/5
Adrenal	Vacuolar degeneration in cortex	+	1/5	1/5
Prostate	Cell infiltration in stroma	+	1/5	2/5
Epididymis	Spermatic granuloma	+	1/5	0/5

Grade : + ; Slight.

a) : No. of animals with abnormal findings / No. of animals examined.

No remarkable changes were seen in the trachea, stomach, duodenum, ileum (including Peyer's patches), colon, heart, kidney, urinary bladder, testis, seminal vesicle, brain (cerebrum, cerebellum and pons), spinal cord, sciatic nerve, bone marrow (femur), mesenteric lymph node, axillary lymph node, spleen, thymus, pituitary, thyroid gland, and parathyroid.



Table 10 General signs of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Observation period	Administration period				Recovery period	
Dose (mg/kg/day)	0	10	50	250	0	250
Bleeding from vagina on day 23 of pregnancy	0 / 17 <sup>a)</sup>	1 / 12	0 / 12	0 / 17	0 / 5	0 / 5
Yellowish-green mucus from vagina on day 3 postpartum	0 / 17	1 / 12	0 / 12	0 / 17	0 / 5	0 / 5

a) : No. of animals with abnormal signs / No. of animals examined.

Table 11 Detailed clinical observations of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		0	10	50	250
Before					
No. of animals		17	12	12	17
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	2.7 $\pm$ 1.6	2.6 $\pm$ 1.7	2.8 $\pm$ 1.8	2.6 $\pm$ 1.4
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.3	0.0 $\pm$ 0.0
1 week of administration period					
No. of animals		17	12	12	17
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	2.2 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 1.4
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
2 weeks of administration period					
No. of animals		17	12	12	17
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	3.2 $\pm$ 1.7	3.3 $\pm$ 2.2	4.4 $\pm$ 1.7	3.7 $\pm$ 1.2
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
3 weeks of administration period					
No. of animals		17	12	12	17
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	2.5 $\pm$ 1.7	1.6 $\pm$ 1.7	3.2 $\pm$ 1.6	3.6 $\pm$ 2.2
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
4 weeks of administration period					
No. of animals		17	12	12	17
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	2.6 $\pm$ 1.9	2.7 $\pm$ 2.2	2.8 $\pm$ 1.6	2.8 $\pm$ 2.0
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.1 $\pm$ 0.2	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
5 weeks of administration period					
No. of animals		17	12	12	17
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	2.4 $\pm$ 1.5	2.9 $\pm$ 2.0	2.6 $\pm$ 1.6	3.2 $\pm$ 1.3
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.3	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
6 weeks of administration period					
No. of animals		5	-	-	5
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	3.0 $\pm$ 2.0	-	-	3.0 $\pm$ 1.2
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	-	-	0.0 $\pm$ 0.0
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	-	-	0.0 $\pm$ 0.0
On day 4 postpartum					
No. of animals		11	8	12	11
Rearings	Mean $\pm$ S.D.	5.4 $\pm$ 1.8	4.4 $\pm$ 1.5	4.0 $\pm$ 1.9	4.8 $\pm$ 1.3
Defecations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Urinations	Mean $\pm$ S.D.	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0

Table 12 Functional observations of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration  
- Day 4 of postpartum -

Dose (mg/kg/day)	0	10	50	250
No. of animals	5	5	5	5
Responses				
Approach and/or Touch response				
No. of normal animals	5	5	5	5
Sound response				
No. of normal animals	5	5	5	5
Tail pinch response				
No. of normal animals	5	5	5	5
Pupillary reflex				
No. of normal animals	5	5	5	5
Aerial righting reflex				
No. of normal animals	5	5	5	5
Forelimb grip strength (N)				
Mean±S.D.	5.78 ± 0.62	5.41 ± 0.29	5.68 ± 0.66	5.70 ± 0.23
Hindlimb grip strength (N)				
Mean±S.D.	1.55 ± 0.08	1.49 ± 0.20	1.40 ± 0.16	1.44 ± 0.23
Spontaneous locomotor activity for 15 min.				
Mean±S.D.	4231 ± 197	4287 ± 136	4121 ± 249	4052 ± 334

Table 13                      Urinary findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

		Termination of administration period				Termination of recovery period	
Dose (mg/kg/day)		0	10	50	250	0	250
Number of animals		5	5	5	5	5	5
pH							
	6.5	1 <sup>b)</sup>	1	0	0	0	0
	7.0	1	3	0	1	0	0
	7.5	2	0	2	1	1	3
	8.0	1	1	3	3	3	2
	8.5	0	0	0	0	1	0
Protein							
	30 mg/dL	3	2	3	3	5	4
	100 mg/dL	2	3	2	2	0	1
Glucose							
	Negative	5	5	5	5	5	5
Ketone body							
	Negative	5	5	5	5	5	5
Billirubin							
	Negative	5	5	5	5	5	5
Occult blood							
	Negative	5	5	5	5	5	5
Urobilinogen <sup>a)</sup>							
	0.1	5	5	5	5	5	5

a) : Ehrlich unit/dL.

b) : No. of animals.

Table 14 Hematological findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

		Termination of administration period				Termination of recovery period	
Dose (mg/kg/day)		0	10	50	250	0	250
Number of animals		4 <sup>a)</sup>	5	5	5	5	5
RBC	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	696 $\pm$ 80	699 $\pm$ 90	700 $\pm$ 34	723 $\pm$ 24	817 $\pm$ 28	838 $\pm$ 31
Hemoglobin	(g/dL)	14.0 $\pm$ 1.2	14.2 $\pm$ 1.5	14.5 $\pm$ 0.8	14.8 $\pm$ 0.5	15.7 $\pm$ 0.2	16.3 $\pm$ 0.6
Hematocrit	(%)	42.0 $\pm$ 3.2	42.9 $\pm$ 3.2	40.4 $\pm$ 2.1	42.3 $\pm$ 1.9	44.9 $\pm$ 1.2	46.7 $\pm$ 3.1
MCV	(fL)	60.6 $\pm$ 3.0	61.9 $\pm$ 4.5	57.6 $\pm$ 1.1	58.5 $\pm$ 2.5	55.0 $\pm$ 1.6	55.7 $\pm$ 2.7
MCH	(pg)	20.1 $\pm$ 1.4	20.4 $\pm$ 1.0	20.7 $\pm$ 0.4	20.4 $\pm$ 0.5	19.3 $\pm$ 0.6	19.5 $\pm$ 0.7
MCHC	(g/dL)	33.2 $\pm$ 0.9	33.1 $\pm$ 1.7	35.9 $\pm$ 1.1*	35.0 $\pm$ 1.7	35.0 $\pm$ 0.5	34.9 $\pm$ 1.2
WBC	( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )	101 $\pm$ 7	121 $\pm$ 47	101 $\pm$ 23	117 $\pm$ 18	49 $\pm$ 7	54 $\pm$ 15
Differential WBC count (%)							
Basophil		0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.2 $\pm$ 0.4	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Eosinophil		0.3 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.9	0.2 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.9	2.0 $\pm$ 1.4	0.8 $\pm$ 0.8
Stab neutrophil		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	0.0 $\pm$ 0.0
Segmented neutrophil		29.0 $\pm$ 11.7	30.6 $\pm$ 18.9	27.6 $\pm$ 6.6	25.0 $\pm$ 5.1	17.8 $\pm$ 8.0	10.4 $\pm$ 4.6
Lymphocyte		70.3 $\pm$ 12.3	69.0 $\pm$ 18.6	72.2 $\pm$ 6.4	74.2 $\pm$ 5.8	80.2 $\pm$ 8.6	88.8 $\pm$ 4.2
Monocyte		0.5 $\pm$ 1.0	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
Other		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	0.0 $\pm$ 0.0
Platelet	( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	108.8 $\pm$ 12.1	126.2 $\pm$ 22.0	120.6 $\pm$ 7.7	113.0 $\pm$ 14.2	105.8 $\pm$ 11.2	119.4 $\pm$ 15.3
PT	(second)	16.1 $\pm$ 0.9	16.5 $\pm$ 0.8	17.1 $\pm$ 0.5	17.1 $\pm$ 0.7	16.4 $\pm$ 0.4	16.5 $\pm$ 0.4
APTT	(second)	11.7 $\pm$ 1.9	12.0 $\pm$ 1.1	12.6 $\pm$ 1.0	12.3 $\pm$ 1.1	12.0 $\pm$ 0.9	12.5 $\pm$ 1.0

a) : Excluded a rat from clucuration of mean value, because of the death of anesthetizing.

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

Significantly different from the control, \* : p<0.05 (Dunnett's test).

RBC : Red blood cell .

MCV : Mean corpuscular volume.

MCH : Mean corpuscular hemoglobin level.

MCHC : Mean corpuscular hemoglobin concentration.

WBC : White blood cell .

PT : Prothrombin time.

APTT : Activated partial thromboplastin time.

Table 15 Blood biochemical findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

		Termination of administration period				Termination of recovery period	
Dose (mg/kg/day)		0	10	50	250	0	250
Number of animals		4 <sup>a)</sup>	5	5	5	4 <sup>a)</sup>	5
AST	(IU/L)	93 ± 22	95 ± 40	75 ± 9	76 ± 7	62 ± 4	70 ± 34
ALT	(IU/L)	53 ± 9	45 ± 19	40 ± 7	44 ± 11	20 ± 3	31 ± 20
ALP	(IU/L)	123 ± 25	127 ± 56	114 ± 26	123 ± 48	103 ± 10	79 ± 9 <sup>††</sup>
Total protein	(g/dL)	5.9 ± 0.2	6.3 ± 0.2*	6.3 ± 0.2	6.4 ± 0.3**	6.8 ± 0.4	7.5 ± 0.3 <sup>†</sup>
Albumin	(g/dL)	3.4 ± 0.2	3.5 ± 0.1	3.4 ± 0.1	3.6 ± 0.3	4.2 ± 0.3	4.5 ± 0.2
Plasma protein pattern (%)							
Albumin		58.8 ± 2.3	57.1 ± 2.0	56.5 ± 2.6	56.6 ± 3.0	63.6 ± 1.1	63.5 ± 1.8
α <sub>1</sub> -globulin		18.6 ± 0.8	19.1 ± 1.8	21.2 ± 1.2*	20.3 ± 1.2	17.3 ± 1.3	17.7 ± 0.9
α <sub>2</sub> -globulin		4.1 ± 0.5	4.7 ± 0.6	4.3 ± 0.7	4.1 ± 0.4	4.5 ± 0.3	4.3 ± 0.7
β-globulin		15.7 ± 1.5	16.3 ± 2.4	15.7 ± 1.4	16.6 ± 2.2	11.9 ± 1.0	11.7 ± 0.8
γ-globulin		2.9 ± 0.3	2.7 ± 0.7	2.4 ± 0.6	2.5 ± 0.7	2.6 ± 1.0	2.9 ± 0.6
Albumin/Globulin ratio		1.43 ± 0.14	1.33 ± 0.11	1.30 ± 0.15	1.31 ± 0.17	1.75 ± 0.09	1.74 ± 0.14
Glucose	(mg/dL)	116 ± 15	138 ± 10*	130 ± 4	128 ± 10	123 ± 6	129 ± 12
Total cholesterol	(mg/dL)	71 ± 10	84 ± 22	62 ± 6	70 ± 9	74 ± 14	92 ± 25
Triglyceride	(mg/dL)	36 ± 12	38 ± 8	45 ± 13	46 ± 10	43 ± 20	44 ± 18
Total bilirubin	(mg/dL)	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.02	0.04 ± 0.04	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01
Blood urea nitrogen	(mg/dL)	15.5 ± 3.7	15.1 ± 4.4	13.6 ± 3.9	16.8 ± 2.3	15.3 ± 1.7	16.3 ± 4.5
Creatinine	(mg/dL)	0.32 ± 0.03	0.34 ± 0.03	0.29 ± 0.02	0.33 ± 0.05	0.33 ± 0.05	0.36 ± 0.03
Inorganic phosphate	(mg/dL)	6.8 ± 1.4	6.5 ± 1.0	7.1 ± 0.4	8.5 ± 0.9*	5.2 ± 1.1	5.1 ± 1.4
Calcium	(mg/dL)	10.5 ± 0.2	10.5 ± 0.3	10.6 ± 0.3	10.9 ± 0.4	9.9 ± 0.5	10.2 ± 0.3
Na	(mEq/L)	142.9 ± 1.0	144.3 ± 1.1	143.7 ± 1.5	143.5 ± 0.6	144.3 ± 1.1	145.4 ± 0.4
K	(mEq/L)	4.09 ± 0.32	4.05 ± 0.41	4.39 ± 0.26	4.52 ± 0.16	3.79 ± 0.37	3.70 ± 0.13
Cl	(mEq/L)	104.3 ± 0.9	104.2 ± 1.3	104.9 ± 1.2	102.7 ± 1.8	105.1 ± 1.5	105.4 ± 2.0

a) : Excluded a rat from clucuration of mean value, because of the death of anesthetizing.

Each value shows mean ±S.D.

Significantly different from the control, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01 (Dunnett's test).

Significantly different from the control, †: p<0.05,††: p<0.01 (Student's t-test).

AST : Aspartate aminotransferase.

ALT : Alanine aminotransferase.

ALP : Alkaline phosphatase.

Na : Sodium.

K : Potassium.

Cl : Chlorine.

Table 16 Organ weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

		Termination of administration period				Termination of recovery period	
Dose (mg/kg/day)		0	10	50	250	0	250
Number of animals		11	8	12	11	5	5
Final body weight (g)		308.9 ± 14.9	304.7 ± 16.8	311.6 ± 14.3	302.0 ± 24.5	322.7 ± 34.1	288.9 ± 21.2
Brain	(g)	2.074 ± 0.071	2.084 ± 0.078	2.067 ± 0.108	2.069 ± 0.102	2.030 ± 0.119	2.092 ± 0.064
	(g%)	0.673 ± 0.036	0.686 ± 0.048	0.665 ± 0.042	0.688 ± 0.042	0.635 ± 0.075	0.727 ± 0.058
Thymus	(g)	0.260 ± 0.073	0.284 ± 0.075	0.287 ± 0.077	0.267 ± 0.110	0.370 ± 0.067	0.328 ± 0.070
	(g%)	0.083 ± 0.021	0.093 ± 0.022	0.092 ± 0.023	0.087 ± 0.032	0.115 ± 0.017	0.113 ± 0.020
Heart	(g)	1.028 ± 0.065	1.016 ± 0.063	1.035 ± 0.086	1.011 ± 0.120	1.032 ± 0.090	0.964 ± 0.062
	(g%)	0.333 ± 0.021	0.335 ± 0.029	0.332 ± 0.025	0.335 ± 0.037	0.321 ± 0.008	0.334 ± 0.018
Liver	(g)	9.859 ± 0.808	9.563 ± 0.599	9.929 ± 0.630	10.588 ± 0.988	7.626 ± 0.714	7.690 ± 0.606
	(g%)	3.193 ± 0.227	3.148 ± 0.275	3.188 ± 0.169	3.521 ± 0.373*	2.368 ± 0.138	2.663 ± 0.106 <sup>††</sup>
Spleen	(g)	0.693 ± 0.095	0.652 ± 0.096	0.655 ± 0.041	0.601 ± 0.066	0.574 ± 0.150	0.472 ± 0.038
	(g%)	0.225 ± 0.033	0.214 ± 0.028	0.211 ± 0.014	0.199 ± 0.021	0.179 ± 0.046	0.164 ± 0.015
Kidneys	(g)	1.956 ± 0.109	1.852 ± 0.122	1.935 ± 0.128	1.957 ± 0.209	1.845 ± 0.194	1.762 ± 0.125
	(g%)	0.634 ± 0.040	0.609 ± 0.048	0.622 ± 0.040	0.650 ± 0.072	0.574 ± 0.060	0.612 ± 0.044
Adrenals	(mg)	85.2 ± 13.2	78.3 ± 6.0	81.2 ± 6.4	77.7 ± 8.0	72.7 ± 8.1	83.0 ± 17.5
	(mg%)	27.7 ± 5.3	25.9 ± 3.0	26.1 ± 2.7	25.9 ± 3.2	22.8 ± 3.9	28.8 ± 5.9

Each value shows mean±S.D.

Significantly different from the control, \* : p<0.05 (Dunnett's test).

Significantly different from the control, <sup>††</sup> : p<0.01 (Student's t-test).

Table 17 Gross pathological findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	0	10	50	250
Termination of administration period				
Thymus :				
Atrophy	0 /12 <sup>a)</sup>	2/12	0/12	0/12
Liver				
Discoloration	0/12	1/12	0/12	0/12
Spleen				
Atrophy	0/12	1/12	0/12	0/12
Kidney				
Discoloration	0/12	1/12	0/12	0/12
Uterus				
Unilateral implantation	0/12	1/12	1/12	0/12
Termination of recovery period				
Abnormal	0 / 5	-	-	0 / 5

a) : No. of animals with abnormal findings / No. of animals examined.



Table 18 Histopathological findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		Termination of administration period			
		0	10	250	
Thymus					
	Atrophy of cortex and medulla	+	2/6 <sup>a)</sup>	1/3	0/6
	Atrophy of cortex and medulla	++	0/6	1/3	1/6
	Fatty degeneration	+++	0/6	1/3	0/6
Lung					
	Calcification of pulmonary aorta	+	1/6	0/3	0/6
Liver					
	Diffuse vacuolar degeneration in hepatocytes	+	1/6	1/3	0/6
	Diffuse vacuolar degeneration in hepatocytes	++	0/6	1/3	0/6
	Diffuse vacuolar degeneration in hepatocytes	+++	0/6	1/3	1/6
	Focal cell infiltration	+	1/6	0/3	0/6
	Focal vacuolar degeneration in hepatocytes	+	2/6	0/3	0/6
Spleen					
	Atrophy of white pulp	+	0/6	1/3	0/6
	Extramedullary hematopoiesis	+	1/6	0/3	0/6
Kidney					
	Dilatation of uriniferous tubules	+	0/6	2/3	0/6
	Vacuolar degeneration of tubular epithelial cells	+	1/6	2/3	1/6
	Vacuolar degeneration of tubular epithelial cells	++	0/6	1/3	0/6
Adrenal					
	Hemorrhage in cortex	+	1/6	0/3	0/6
Stomach					
	Submucosal edema of forestomach	+	1/6	1/3	1/6
Vagina					
	Neutrophil and secretion pool in cavity	+	0/6	1/3	0/6

Grade : + ; Slight, ++ ; moderate, +++ ; marked.

a) : No. of animals with abnormal findings / No. of animals examined.

No remarkable changes were seen in the trachea, duodenum, ileum (including Peyer's patches), colon, heart, urinary bladder, ovary, uterus, brain (cerebrum, cerebellum and pons), spinal cord, sciatic nerve, bone marrow (femur), mesenteric lymph node, axillary lymph node, pituitary, thyroid gland, and parathyroid.

Table 19 Estrous cycle of female rats and reproductive performance of male and female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	0	10	50	250
Number of females	12	12	12	12
Length of estrous cycle before mating (14days)				
Mean $\pm$ S.D.	4.0 $\pm$ 0.0	4.0 $\pm$ 0.1	4.7 $\pm$ 2.3	4.1 $\pm$ 0.3
Number of females with abnormal estrous cycle before mating (14days) <sup>a)</sup>	0 / 12	0 / 12	1 / 12	0 / 12
Number of pairs in 1st mating	12	12	12	12
Number of pairs with successful copulation	12	12	12	12
Copulation index (%) <sup>b)</sup>	100	100	100	100
Number of conceiving days				
Mean $\pm$ S.D.	3.3 $\pm$ 1.2	2.3 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 1.2	3.0 $\pm$ 1.0
Conceiving days 1-5	12	12	12	12
Conceiving days $\geq$ 6	0	0	0	0
Number of pregnant females	12	11	12	12
Fertility index of males (%) <sup>c)</sup>	100	91.7	100	100
Number of pregnant females	12	11	12	12
Fertility index of females (%) <sup>d)</sup>	100	91.7	100	100

a) No. of females with abnormal estrous cycle / No. of females examined.

b) (No. of pairs with successful copulation / No. of pairs)  $\times$  100.

c) (No. of impregnant males / No. of pairs with successful copulation)  $\times$  100.

d) (No. of pregnant females / No. of pairs with successful copulation)  $\times$  100.

Table 20 Observation of pups in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	0	10	50	250
Number of dams	12	11	12	12
Number of dams failed to delivery to day 25 of gestation	0	1	0	0
Length of gestation (days)	22.3 ± 0.50	22.9 ± 1.1	22.4 ± 0.5	22.3 ± 0.5
Corpora lutea	18.8 ± 3.4	18.7 ± 4.4	18.9 ± 3.5	19.1 ± 2.8
Implantation scars	15.1 ± 1.8	13.0 ± 4.0	13.9 ± 2.0	14.6 ± 1.0
Implantation index (%) <sup>a)</sup>	81.5 ± 11.7	75.0 ± 29.6	74.4 ± 8.1	78.3 ± 14.6
Gestation index (%) <sup>b)</sup>	100	90.9	100	100
Pups born	14.2 ± 2.0	12.1 ± 4.1	13.1 ± 2.5	13.4 ± 1.4
Stillbirths	0.8 ± 1.8	0.3 ± 0.7	0.0 ± 0.0	1.5 ± 3.5
Live pups born	13.4 ± 1.2	11.8 ± 3.8	13.1 ± 2.5	11.9 ± 3.6
Delivery index (%) <sup>c)</sup>	93.9 ± 6.2	95.1 ± 5.6	93.5 ± 9.3	91.9 ± 5.9
Birth index (%) <sup>d)</sup>	89.7 ± 9.9	93.2 ± 5.3	93.5 ± 9.3	82.3 ± 24.0
Live birth index (%) <sup>e)</sup>	95.7 ± 9.5	98.1 ± 4.2	100.0 ± 0.0	89.2 ± 24.7
Live pups on day 4 of lactation	10.8 ± 5.0	8.9 ± 5.9	13.0 ± 2.4	11.8 ± 4.1
Viability index (%) <sup>f)</sup>	80.4 ± 36.7	80.0 ± 42.2	99.5 ± 1.7	91.7 ± 28.9
External anomalies (%) <sup>g)</sup>	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Sex ratio at birth (stillbirths included) <sup>h)</sup>	79 / 170	59 / 121	79 / 157	78 / 161
Mean ± S.D.	0.47 ± 0.17	0.47 ± 0.19	0.49 ± 0.16	0.48 ± 0.13
Sex ratio at birth (stillbirths declined) <sup>i)</sup>	77 / 161	58 / 118	79 / 157	69 / 143
Mean ± S.D.	0.48 ± 0.18	0.48 ± 0.21	0.49 ± 0.16	0.48 ± 0.13
Sex ratio on day 4 of lactation <sup>j)</sup>	66 / 130	37 / 89	79 / 156	68 / 141
Mean ± S.D.	0.56 ± 0.22	0.42 ± 0.17	0.49 ± 0.16	0.48 ± 0.13
Body weight of pups (g)				
Male Day 0	6.18 ± 0.70	6.72 ± 0.91	6.77 ± 0.80	6.41 ± 0.55
4	9.34 ± 1.13	10.73 ± 1.56	10.12 ± 1.66	9.87 ± 1.41
Female Day 0	5.81 ± 0.65	6.16 ± 0.81	6.32 ± 0.70	6.05 ± 0.61
4	9.25 ± 0.88	10.01 ± 1.82	9.64 ± 1.65	9.43 ± 1.29

Each values shows mean±S.D.

Significantly different from the control, # : p<0.05 (Steel test).

b) (No. of dams with live pups / No. of pregnant dams)×100.

d) (No. of live pups born / No. of implantation scars)×100.

f) (No. of live pups on day 4 of lactation / No. of live pups born)×100.

h) Total number of male pups born / Total number of male and female pups born.

j) Total number of live males on day 4 of lactation / Total number of live males and females on day 4 of lactation.

a) (No. of implantation scars / No. of corpora lutea)×100.

c) (No. of pups born / No. of implantation scars)×100.

e) (No. of live pups born / No. of pups born)×100.

g) (No. of pups with external anomalies / No. of live pups)×100.

i) Total number of live males / Total number of live males and females.

《連絡先》

日精バイリス株式会社 滋賀研究所

〒528-0052 滋賀県甲賀市水口町宇川555

Tel 0748-63-5251 Fax 0748-62-9062

《Correspondence》

NISSEI BILIS Co., Ltd., Shiga Laboratory

555, Ukawa, Minakuchi, Koka, Shiga 528-0052, Japan

Tel: +81-748-62-2316, Fax +81-748-62-9062

本報告書は、平成 21 年度ハザードデータ評価委員会（独立行政法人製品評価技術基盤機構）で評価後、修正・加筆された。