

## 修正報告書

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

修正報告書の作成

\_\_\_\_\_

2011年 6月 14 日

試験責任者

\_\_\_\_\_

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：0748-62-2316

FAX：0748-62-9062

修正報告陳述書

本修正報告書は、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・加筆した。

[Redacted Signature]

2011年 6月14日

試験責任者

[Redacted Name]

日精バイリス株式会社 滋賀研究所

修正報告信頼性保証書

本修正報告書は、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・加筆されたものであり、その修正・加筆内容を確認し保証する。

\_\_\_\_\_  
信頼性保証部門責任者  
日精バイリス株式会社 滋賀研究所

2011年 06月14日



陳述書

本試験は以下の基準を遵守して実施した。

記

「OECD Principles of Good Laboratory Practice」(November 26, 1997)

以 上

  
試験責任者 

日精パイリス株式会社 滋賀研究所

2007 年 3 月 22 日

## 信頼性保証書

試験番号：5504

試験表題：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

上記試験について信頼性保証部門が調査を行った日付及び運営管理者並びに試験責任者への報告日は以下のとおりである。

調査の段階	調査日	報告日
試験計画書	2006年9月25日	2006年9月25日
個体識別	2006年10月2日	2006年10月3日
ケージ識別	2006年10月2日	2006年10月3日
体重測定	2006年10月2日	2006年10月3日
群分け	2006年10月2日	2006年10月3日
調製	2006年10月3日	2006年10月3日
投与条件下の被験物質の濃度・安定性確認	2006年10月3日	2006年10月3日
投与	2006年10月4日	2006年10月4日
一般状態観察	2006年10月4日	2006年10月4日
性周期観察	2006年10月4日	2006年10月4日
試験計画書（委託者承認）	2006年10月30日	2006年10月30日
分娩処置・出生日の観察	2006年11月9日	2006年11月9日
哺育児体重測定	2006年11月9日	2006年11月9日
外表異常観察	2006年11月9日	2006年11月9日
機能検査	2006年11月13日	2006年11月14日
尿検査（ペーパーテスト）	2006年11月13日	2006年11月14日
採血	2006年11月14日	2006年11月14日
臓器重量測定	2006年11月14日	2006年11月14日
血液学的検査	2006年11月14日	2006年11月14日
血液化学的検査	2006年11月15日	2006年11月15日
最終報告書草案（図表）	2007年1月23日～ 2007年2月2日	2007年2月8日
最終報告書草案（図表）	2007年2月2日～ 2007年2月7日	2007年2月8日
最終報告書草案	2007年2月5日～ 2007年2月9日	2007年2月9日
最終報告書草案（図表）（再調査）	2007年2月20日	2007年2月20日
生データ	2007年2月20日	2007年2月20日

調査の段階	調査日	報告日
最終報告書草案（再調査）	2007年2月20日	2007年2月20日
最終報告書草案（再調査）	2007年3月16日～ 2007年3月20日	2007年3月20日
最終報告書草案（再調査）	2007年3月22日	2007年3月22日
最終報告書	2007年3月22日	2007年3月22日

なお、以下の試験操作については、本試験以外の調査にて信頼性を確認した。

調査の段階	調査日	試験番号等
検収・検疫（小動物）	2006年8月1日	5515
検疫期間中の観察	2006年8月2日	5515
ケージの配置	2006年10月17日	5507
摂餌量測定	2006年10月17日	5507
詳細観察	2006年11月6日	5507

本試験は「OECD Principles of Good Laboratory Practice」(November 26, 1997)を遵守して実施されたことを保証する。

日精バイリス株式会社 滋賀研究所  
信頼性保証部門責任者

2007年3月22日



## 目次

試験実施概要 .....	9
要 約 .....	14
1. 試験材料及び方法 .....	16
1.1 被験物質 .....	16
1.2 対照物質（媒体） .....	16
1.3 被験液の調製 .....	17
1.4 被験液の濃度分析 .....	17
1.4.1 実施時期 .....	17
1.4.2 測定試料 .....	17
1.4.3 調製溶液 .....	17
1.4.4 測定対象物質 .....	17
1.4.5 標準物質 .....	18
1.4.6 主な使用機器 .....	18
1.4.7 測定方法 .....	18
1.4.8 データ処理 .....	20
1.4.9 判定基準 .....	21
1.5 試験系 .....	21
1.5.1 使用動物 .....	21
1.5.2 試験系選択の理由 .....	22
1.5.3 検疫及び馴化 .....	22
1.5.4 識別方法 .....	22
1.5.5 飼育室の環境条件 .....	22
1.5.6 収容方法 .....	23
1.5.7 飼料 .....	23
1.5.8 飲水 .....	23
1.5.9 床敷 .....	24
1.6 抽出及び群分け .....	24
1.7 試験構成 .....	24
1.8 投与 .....	24
1.9 観察、測定及び検査項目 .....	26
1.9.1 反復投与毒性 .....	26
1.9.2 親動物の生殖発生に及ぼす影響 .....	30
1.9.3 出生児 .....	30



1.10 統計学的処理 .....	30
2. 試験成績 .....	31
2.1 被験液の分析結果.....	31
2.2 反復投与毒性 .....	32
2.2.1 一般状態.....	32
2.2.2 詳細観察.....	32
2.2.3 機能検査.....	32
2.2.4 体重測定.....	32
2.2.5 摂餌量測定 .....	33
2.2.6 尿検査.....	33
2.2.7 血液学的検査.....	33
2.2.8 血液生化学的検査 .....	34
2.2.9 器官重量測定.....	34
2.2.10 剖検所見.....	34
2.2.11 病理組織学的検査 .....	35
2.3 生殖発生毒性試験.....	36
2.3.1 親動物の生殖発生に及ぼす影響 .....	36
2.3.1.1 性周期, 交尾率及び受胎率 .....	36
2.3.1.2 妊娠期間, 分娩状態, 妊娠黄体数, 着床率及び出産率 .....	36
2.3.2 出生児.....	37
2.3.2.1 出生児の観察 .....	37
2.3.2.2 一般状態観察 .....	37
2.3.2.3 体重測定.....	38
2.3.2.4 屠殺日の観察及び検査 .....	38
3. 考察 .....	38
4. 引用文献 .....	41
添付資料 .....	42～44

Fig. 1～6

Table 1～20

Appendix 1-1～27-4



## 試験実施概要

### 1. 試験番号

5504

### 2. 被験物質番号

C795

### 3. 表題

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

### 4. 試験目的

1-メチルナフタレンを雄ラットには交配開始 2 週間前から交配期間を通し解剖前日までの 42 日間, 雌ラットには交配開始 2 週間前から交配期間, 妊娠期間及び授乳期間を通し解剖前日(哺育 4 日)まで毎日反復経口投与し, 親動物に対する反復投与毒性及び生殖毒性, 次世代の発生・発育に及ぼす影響について検討することを目的とした。

### 5. 試験委託者

名称 : 財団法人 化学物質評価研究機構  
所在地 : 〒877-0061 大分県日田市石井町 3 丁目 822  
担当者 : XXXXXXXXXX  
TEL : 0973-24-7211, FAX : 0973-23-9800

### 6. 試験施設

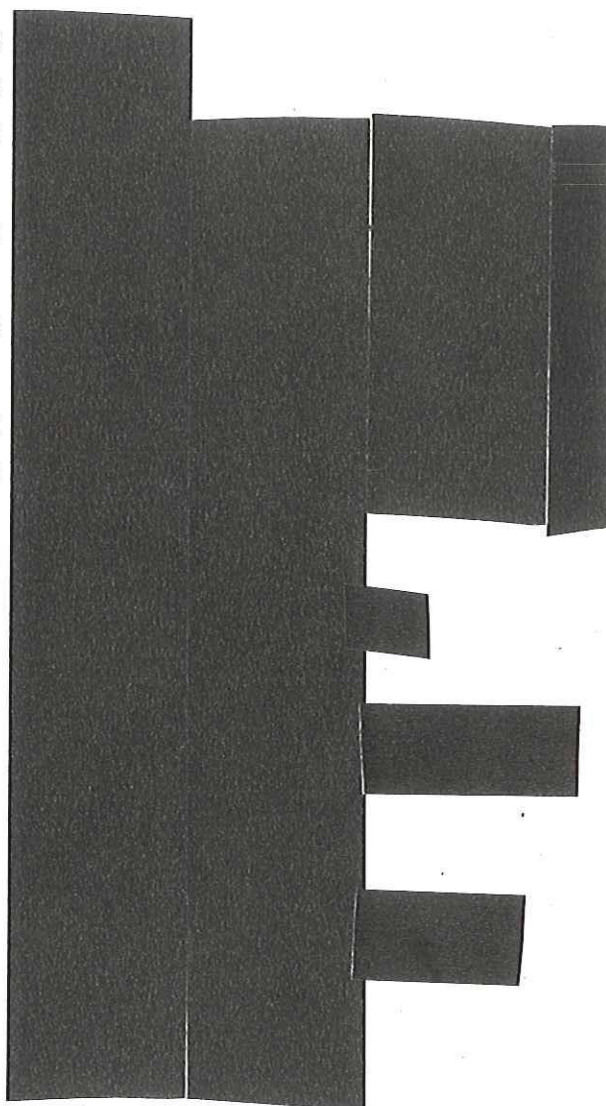
名称 : 日精バイリス株式会社 滋賀研究所  
所在地 : 〒528-0052 滋賀県甲賀市水口町宇川 555  
TEL : 0748-62-2316, FAX : 0748-62-9062

### 7. 試験責任者

氏名 : XXXXXXXXXX  
所属 : 日精バイリス株式会社 滋賀研究所  
TEL : 0748-63-5251, FAX : 0748-62-9062

8. 試験従事者（\*：分担責任者）

被験物質管理責任者 :  
 動物飼育管理責任者 :  
 検疫 :  
  
 投与 :  
  
 一般状態観察 :  
  
 詳細観察・機能検査 :  
 体重・摂餌量測定 :  
  
 尿検査 :  
 血液・血液生化学的検査 :  
 性周期・交配・分娩・哺育検査 :  
 病理解剖学的検査 :  
  
 器官重量測定 :  
 病理組織標本作製 :  
  
 病理組織標本検査 :  
 被験液濃度分析 :



9. 試験の基準

「OECD Principles of Good Laboratory Practice」(November 26, 1997)を適用した。

試験の方法は、「OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS」に定める TG 422, Combined Repeated Dose Toxicology Study with the Reproduction /Developmental Toxicity Screening Test (Adopted by the Council on 22<sup>th</sup> March 1996) に準拠した方法で実施した。

10. 動物の福祉

動物実験倫理規定（社内規定）に基づき実施した。

なお、社内の動物実験倫理規定は、以下の法律・指針・基準等に従っている。

- 「動物の愛護及び管理に関する法律」  
(昭和48年10月1日法律第105号,平成11年12月14日改正)
- 「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」  
(総理府告示第6号,昭和55年3月27日)
- 「動物実験に関する指針」  
( (社)日本実験動物学会,昭和62年5月22日 )
- 「動物の愛護及び管理に関する法律の一部を改正する法律について」  
(平成17年6月22日 法律第68号)
- 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基本指針」  
(平成18年4月28日 環境省告示第88号)
- 「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」  
(平成18年6月1日 日本学術会議)

## 11. 試験期間

試験開始日	: 2006年9月25日	
実験開始日	: 2006年10月3日	
動物入手日	: 2006年9月25日	
検疫・馴化期間	: 2006年9月25日	～ 2006年10月2日
群分け日	: 2006年10月2日	
投与期間	: 2006年10月3日	～ 2006年11月16日
交配期間	: 2006年10月16日	～ 2006年10月20日
分娩・哺育期間	: 2006年11月8日	～ 2006年11月16日
投与期間終了後の雄解剖日	: 2006年11月14日	
児動物屠殺日	: 2006年11月12日	～ 2006年11月16日
分娩雌動物解剖日	: 2006年11月13日	～ 2006年11月17日
回復群解剖日	: 2006年11月28日	
病理組織学的検査期間	: 2006年11月13日	～ 2007年1月5日
実験終了日	: 2007年1月5日	
試験終了日	: 2007年3月22日	(最終報告書作成日)

## 12. 予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったこと

- 1) 投与時の雄の体重範囲(344.8～378.7g)が試験計画書(270～360g)から逸脱した。しかしながら,逸脱の程度は軽微であり,検疫・馴化期間中の動物の一般状態に異常が認められなかったことから試験の信頼性に影響を及ぼすものではない

いと判断した。

- 2) 以下に示す期間中の動物飼育室の湿度が試験計画書に記載した規定範囲（35～75%）を逸脱した。しかしながら、逸脱の程度は6.3%と小さく、逸脱時間も短く、逸脱の前後の動物の観察で一般状態に異常は認められていないことから試験の信頼性に及ぼす影響はないものと判断した。

2006年11月2日 16:22～16:56 湿度最低値28.7%

- 3) 投与期間中の被験液（投与液）の濃度測定において、液体クロマトグラフのピーク面積が初回濃度測定時の約2/5になるという異常が認められた。PDA検出器からUV検出器に変更し、分析用に調製した試料溶液を分析したところ、分析用試料溶液の調製ミスと判明したため、後日試料溶液を再度調製し、再分析を行った。再分析の結果、被験液の濃度は判定基準を満たしており試験の信頼性に及ぼす影響はないものと判断した。
- 4) 試験計画書に記載の計量値の検定方法において、2群間の検定方法を記載していなかった。今回の試験では、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。この検定は毒性試験で汎用される方法であり、試験における毒性評価は可能であると判断した。
- 5) 雌の血液学的検査及び血液生化学的検査において、媒体対照群の分娩動物1例が採血中に麻酔過誤により死亡した。この動物の検査結果は個体別表には記載したが、血液学的検査及び血液生化学的検査の結果を集計より除外した。なお、この動物のカリウム濃度を除く検査結果には同群の他の動物とほぼ同等の数値が認められていたものの、採血条件を考慮し集計より除外することが妥当であると判断した。

### 13. 試験関係資料の保存

本試験に関する以下の試験関係資料は、試験終了後5年間日精バイリス株式会社滋賀研究所の資料保存施設に保存する。5年経過後の保存については試験委託者と協議する。

- 1) 試験計画書（原本）
- 2) 被験物質に関する記録
- 3) 試験系に関する記録
- 4) 本試験で得られた全ての生データ
- 5) 病理組織学的検査標本（湿標本、パラフィンブロック及びプレパラート）
- 6) 最終報告書（原本）

- 7) 試験委託者との交信記録
- 8) その他の本試験に関する記録

## 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CrI: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日間の休薬期間によ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、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、出産児数、出産死亡児数、性比及び新生児の4日生存率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



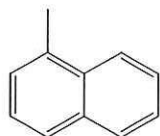
フタレンの反復投与毒性の無毒性量（NOAEL）は、雌雄ともに 250 mg/kg/day と推定した。なお、1-メチルナフタレンの反復投与毒性の無影響量（NOEL）は、250 mg/kg 投与群の雄には肝臓の絶対重量及び相対重量の高値が認められ、雌には肝臓の相対重量の高値が認められたことから、雌雄ともに 50 mg/kg/day と推定した。生殖発生毒性の NOAEL 及び NOEL は、いずれの検査項目にも 1-メチルナフタレン投与の影響が認められなかったことから、250 mg/kg/day と推定した。

## 1. 試験材料及び方法

## 1.1 被験物質

名称 : 1-メチルナフタレン

構造式



CAS 番号 : 90-12-0

分子式 :  $C_{11}H_{10}$

分子量 : 142.20

Lot No. : XXXXXXXXXX

外観 : ほとんど無色透明液体

純度 : 97.2 %

比重 (20/20) : 1.0240

屈折率  $n_{20/D}$  : 1.6160

溶解度 : 水に不溶 (25.8 ppm) で、アルコール、ベンゼン、エーテルに可溶

引火点 : 82℃

発火点 : 529℃

安定性・反応性 : 通常取り扱い条件においては安定である。酸化剤との接触に注意する。

保管条件 : 室温

保管場所 : 日精バイリス株式会社 被験物質保管室 (室温：許容範囲 1～30℃, 保管温度実測値 20～26℃)

入手日 : 2006 年 7 月 13 日

入手量 : 500 mL × 2 本

当試験への移管日 : 2006 年 9 月 29 日 (試験番号 5502 より転用)

移管量 : 風袋込み重量 760.12 g (試験番号 5502 より転用)

供給源 : XXXXXXXXXX

取り扱い上の注意 : マスク, ゴム手袋を着用した。

試験終了後の取り扱い : 試験操作終了後の使用残分は試験委託者に返却した。

## 1.2 対照物質 (媒体)

名称 : オリーブ油

Lot No. : LTN7844  
供給源 : 和光純薬工業株式会社  
保管条件 : 室温  
保管場所 : 試薬保管室

### 1.3 被験液の調製

調製濃度 : 5, 25 及び 125 mg/mL  
調製方法 : 125 mg/mL 液は所定量の被験物質をメスシリンダーに量り取り, オリーブ油を加えてメスアップした後, ミキサーで攪拌し調製した。25 及び 5 mg/mL 液は 125 mg/mL 液をオリーブ油で希釈して調製した。  
調製頻度 : 調製 72 時間後の安定性が確認されるまでの期間 (2006 年 10 月 3 日 ~ 10 月 12 日) は用時調製した。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。  
被験液の安定性 : 投与開始日に調製した被験液を用いて, 調製 24 時間後及び 72 時間後の被験液の安定性を確認した (添付資料)。  
保存方法 : 調製後の投与液は, 被験物質保管室 (冷所: 設定温度 2 ~ 8 , 保管温度実測値 2.8 ~ 6.0 ) に遮光・保管し, 安定性が確認された期間内に使用した。なお, 投与後の残液は廃棄した。  
被験液の濃度分析 : 投与開始日及び投与期間中の計 2 回, 投与に使用した被験液中の被験物質濃度を測定した。

### 1.4 被験液の濃度分析

#### 1.4.1 実施時期

初回調製時及び投与期間中に 1 回の計 2 回

#### 1.4.2 測定試料

1-メチルナフタレン

#### 1.4.3 調製溶液

5, 25, 125 mg/mL 溶液

#### 1.4.4 測定対象物質

1-メチルナフタレン

#### 1.4.5 標準物質

1-メチルナフタレン

#### 1.4.6 主な使用機器

液体クロマトグラフ

セパレーションモジュール : 2695, Waters

検出器 : 2996, 2487, Waters

データ処理装置 : Empower, Waters

#### 1.4.7 測定方法

##### 1.4.7.1 移動相

アセトニトリルと水を 70 : 30 (v/v) の割合で混合した。

##### 1.4.7.2 標準原液及び標準溶液

1-メチルナフタレン約 100 mg (初回調製時：濃度分析用 102.16 mg, 調製 24 時間後の安定性試験用 100.59 mg 及び調製 72 時間後の安定性試験用 99.85 mg, 投与期間中：濃度分析用 101.04 mg) を精密に量り, 2-プロパノール (IPA) を加えて溶かし, 100 mL とした。(標準原液 A; 1 mg/mL). 標準原液 A 5 mL を取り, IPA を用いて全量 50 mL にした(標準原液 B; 100 µg/mL). 標準原液 B 1 mL を取り, IPA を用いて全量 10 mL にした(標準溶液; 10 µg/mL).

注意) 調製には, 褐色メスフラスコを用いた。

##### 1.4.7.3 試料溶液

- 1) 対照物質 (オリーブ油) 1 mL を正確に取り, IPA を加えて溶かし全量 50 mL にした (50 倍希釈). この液 2 mL を正確に取り, IPA を加えて全量 20 mL にした (最終 500 倍希釈).
- 2) 5 mg/mL 被験液 1 mL を正確に取り, IPA を加えて溶かし全量 50 mL にした (50 倍希釈). この液 2 mL を正確に取り, IPA を加えて溶かし全量 20 mL にした (最終 500 倍希釈).
- 3) 25 mg/mL 被験液 1 mL を正確に取り, IPA を加えて溶かし全量 50 mL にした (50 倍希釈). この液 1 mL を正確に取り, IPA を加えて溶かし全量 50 mL にした (最終 2500 倍希釈).
- 4) 125 mg/mL 被験液 1 mL を正確に取り, IPA を加えて溶かし全量 100 mL にした (100 倍希釈). この液 2 mL を正確に取り, IPA を加えて全量 250 mL にした (最終 12500 倍希釈).

注意) 調製には、褐色メスフラスコを用いた。

対照物質の調製は調製直後の1回とした。

被験液の採取は撈拌しながら行い、上・中・下層からそれぞれ1回採取して計3試料を調製した。

安定性確認用の試料溶液に使用する被験液の採取は中層から行い、遮光・室温保存の24時間後及び72時間後に各濃度1試料の試料溶液を調製した。なお、安定性確認用試料溶液は被験物質保管室(室温)に保管した。期間中の保管温度の実測値は20.5～22.5であった。

#### 1.4.7.4 HPLC 条件

カラム	: L-column ODS, 2.1 × 150 mm, 5 μm, 財団法人 化学物質評価研究機構
移動相	: アセトニトリル / 水混液 (70 : 30, v/v)
流量	: 0.2 mL/min
検出器	: 紫外可視吸光光度計 (測定波長: 223 nm)
カラム温度	: 30
サンプルクーラー温度	: 5
試料注入量	: 2 μL

#### 1.4.7.5 分析内容

HPLC 条件に従って操作し、次のパラメータを確認した。

#### 1.4.7.6 システムの再現性

標準溶液 (10 μg/mL) を HPLC 条件に従ってそれぞれ6回注入し、1-メチルナフタレンのピーク面積の変動係数 (CV) を求めた。

#### 1.4.7.7 被験液の濃度測定

初回調製時及び投与期間中の各1回、「1.4.7.3 試料溶液」の調製法に従って調製した試料溶液を用い、被験液の濃度分析を行った。

被験液の濃度を測定し、その含量及びCVを算出した。濃度算出には標準溶液を用いた。

< 測定順序 >

- ・ 標準溶液
- ・ 試料溶液 (被験液 5 mg/mL, 上層)
- ・ 試料溶液 (被験液 25 mg/mL, 上層)

- ・ 試料溶液（被験液 125 mg/mL，上層）
- ・ 試料溶液（被験液 5 mg/mL，中層）
- ・ 試料溶液（被験液 25 mg/mL，中層）
- ・ 試料溶液（被験液 125 mg/mL，中層）
- ・ 試料溶液（被験液 5 mg/mL，下層）
- ・ 試料溶液（被験液 25 mg/mL，下層）
- ・ 試料溶液（被験液 125 mg/mL，下層）
- ・ 標準溶液
- ・ 試料溶液（対照物質）

#### 1.4.7.8 被験液の安定性

初回調製時の被験液の一部を室温，遮光条件下で 24 時間及び 72 時間保存したものを  
用いて「1.4.7.3 試料溶液」の調製法に従って試料溶液を調製し，濃度分析を行った（各  
1 回測定）。

被験液の濃度を測定し，調製直後の測定濃度に対する安定性を算出した。

濃度算出には標準溶液を用いた。

< 測定順序 >

- ・ 標準溶液
- ・ 試料溶液（被験液 5 mg/mL，中層）
- ・ 試料溶液（被験液 25 mg/mL，中層）
- ・ 試料溶液（被験液 125 mg/mL，中層）
- ・ 標準溶液

#### 1.4.8 データ処理

データ処理装置でクロマトグラム及びピーク面積を記録した。得られた各ピーク面積  
から，次式を用いて 1-メチルナフタレンの濃度を算出した。計算には表計算ソフト Excel  
（Microsoft）を使用した。

（1）被験液の測定濃度

被験液の測定濃度（mg/mL）

$$= \text{標準溶液の濃度（}\mu\text{g/mL）} \times \frac{Q_t}{Q_s} \times \text{希釈係数} / 1000$$

$Q_t$  = 試料溶液から得た 1-メチルナフタレンのピーク面積

$Q_s$  = 標準溶液から得た 1-メチルナフタレンのピーク面積の平均値

希釈係数            5 mg/mL； 500，25 mg/mL； 2500，125 mg/mL； 12500

有効数字 4 桁で求めた。



## (2) 被験液の含量

$$\text{被験液の含量 (\%)} = \frac{\text{被験液の測定濃度}}{\text{被験液の理論濃度}} \times 100$$

値は整数で求めた。

## (3) 変動係数 (CV %)

$$\text{CV (\%)} = (\text{標準偏差} / \text{平均値}) \times 100$$

値は小数点以下 1 桁まで求めた。

## (4) 被験液の残存率 (安定性, %)

$$\text{残存率 (\%)} = \frac{\text{各保存後の測定濃度}}{\text{直後の測定濃度平均値}} \times 100$$

値は整数で求めた。

## 1.4.9 判定基準

判定基準は以下の通りとした。

## (1) システムの再現性

ピーク面積の CV (%): 3%以下

## (2) 直線性

検量線の相関係数: 0.995 以上

## (3) 被験液の含量及び変動係数 (CV)

含量 (設定濃度に対する百分率): 85 ~ 115%

各試料溶液濃度の CV (%): 10%以下

## (4) 被験液の残存率 (安定性, %)

調製直後の測定濃度に対する残存率 (安定性): 90 ~ 110%

## 1.5 試験系

## 1.5.1 使用動物

種	: ラット
系統	: CrI:CD (SD)
微生物学的グレード	: SPF
性別	: 雌雄
入手動物数	: 雄 57 匹, 雌 67 匹
使用動物数	: 雄 48 匹, 雌 58 匹
入手時の週齢	: 8 週齢
投与開始時の週齢	: 9 週齢
入手時の体重範囲	: 雄 276.9 ~ 294.0 g, 雌 193.0 ~ 218.3 g

投与時の体重範囲：雄 344.8～378.7 g，雌 230.5～261.9 g  
 供給源：日本チャールス・リバー株式会社（日野飼育センター）

### 1.5.2 試験系選択の理由

げっ歯類の動物として毒性試験に汎用されており，背景データも豊富であるため．

### 1.5.3 検疫及び馴化

検疫期間：入手日を含めて 8 日間  
 観察及び測定：入手時に動物の健康状態を肉眼的に確認して異常の認められない動物を飼育室に収容し，試験と同様の飼育条件及び飼育環境下で 8 日間検疫・馴化飼育した．検疫・馴化期間中は，一般状態を毎日観察し，入手日と馴化終了日に体重測定を行い，供試動物選択の指標とした．その結果，検疫，馴化期間中に全ての動物に異常は認められなかった．また，群分け後の余剰動物のうち 5 匹をモニター動物とし，試験動物の飼育期間終了後に剖検及び特定病原菌に対する微生物学的検査に供した．その結果，検査動物の全例に異常は認められなかった．

### 1.5.4 識別方法

個体識別：親動物は入手時に耳パンチにより仮番号を付け，群分け後は仮番号と本番号との対応表を用いて識別した．児は識別しなかった．  
 ケージ識別：試験番号，被験物質番号，試験の種類，動物種，系統，試験群，動物番号（本番号），個体識別番号（仮番号），投与・観察期間及び試験責任者を記入した色カードをケージ前面に取り付けた．

### 1.5.5 飼育室の環境条件

飼育室名：S-102 飼育室  
 温度：20～26（実測値 21.7～24.9）  
 湿度：35～75%（実測値 28.7～63.2%）  
 換気回数：15～25 回/時間  
 照明時間：12 時間（7～19 時）/日

### 1.5.6 収容方法

ラック	: 鉄製可動ラック
ケージ	: 雄動物は、終始、アルミ製金網底ケージ( 240 mm W×380 mm D×200 mm H ) にて飼育した。雌動物は、妊娠 17 日～授乳期間中は床敷を入れたアルミ製平底ケージ( 340 mm W×460 mm D×180 mm H ) に収容した。その他の期間中の雌動物はアルミ製金網底ケージ( 240 mm W×380 mm D×200 mm H ) に収容し飼育した。
収容匹数	: 交配期間中は雌雄を、授乳期間中は母動物と出生児を同居させ、その他の期間は個別飼育した。
ケージ交換頻度	: 2 週間に 1 回以上、高圧蒸気滅菌したものと交換した。

### 1.5.7 飼料

種類	: 固型飼料 F-2
供給源	: 株式会社 船橋農場
滅菌方法	: RI 滅菌( 株式会社コーガアイソトープに委託 )
給餌方法	: 飼料をステンレス製給餌器に入れ自由摂取させた。給餌器は 2 週間に 1 回以上、高圧蒸気滅菌したものと交換した。
飼料の分析	: ロット毎に、株式会社 船橋農場を介して財団法人 日本食品分析センターで測定したデータを入手し、汚染物質濃度が SOP No. KA/01/02 に定めた限度値以下であることを確認した。

### 1.5.8 飲水

種類	: 水道水( 甲賀市 )
給水方法	: 水道水を透明ポリカーボネイト製給水瓶に入れ、金属製ノズルを介して自由摂取させた。給水瓶及び給水ノズルは 1 週間に 3 回以上、高圧蒸気滅菌したものと交換した。
飲水の分析	: 水道水質基準( 平成 15 年 5 月 30 日厚生労働省令第 101 号 ) に従って、年 2 回の頻度で飲水の水質及び微量汚染物質の分析を株式会社 システムエイトに依頼している。飲水の最新( 2006 年 8 月 1 日 ) の分析結果は、水道水質基準に適合していた。

### 1.5.9 床敷

妊娠 17 日～授乳期間中は以下の床敷を使用した。

種類：パルソフト（オリエンタル酵母工業株式会社）  
 使用方法：オートクレーブ滅菌  
 床敷の分析：オリエンタル酵母工業株式会社より汚染物質の分析データを入手し、汚染物質濃度が許容限界値以下であることを確認した。

### 1.6 抽出及び群分け

投与開始前日に検疫・馴化期間中の体重増加が順調で一般状態にも異常を認めない動物から必要匹数を選別し、当日の体重を指標として層別無作為化割付法に従って群分けした。群分け後の余剰動物は試験より除外した。

### 1.7 試験構成

試験群	投与用量 ( mg/kg/day )	雄動物数	雌動物数
		匹数 ( 動物番号 )	匹数 ( 動物番号 )
媒体対照群	0	7 ( 1101-1107 )	12 ( 2101-2112 )
媒体対照回復群	0	5 ( 1121-1125 )	5 ( 2121-2125 )
低用量群	10	12 ( 1201-1212 )	12 ( 2201-2212 )
中用量群	50	12 ( 1301-1312 )	12 ( 2301-2312 )
高用量群	250	7 ( 1401-1407 )	12 ( 2401-2412 )
高用量回復群	250	5 ( 1421-1425 )	5 ( 2421-2425 )

媒体対照群には媒体を投与した。

### 1.8 投与

投与経路：経口投与  
 投与経路の選択理由：ヒトの暴露形態を考慮し、反復経口投与毒性・生殖発生毒性を予測するため。  
 投与量：1) 0 mg/kg ( 媒体投与 )  
           2) 10 mg/kg  
           3) 50 mg/kg  
           4) 250 mg/kg  
 投与量の設定理由：10, 100, 500 及び 1000 mg/kg の用量で 14 日間反復経口投与した「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」( 日精バイ

リス株式会社 滋賀研究所，試験番号 5502）の結果，1000 mg/kg 投与群において雄全例，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．さらに，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 が各々 510 IU/L 及び 175 IU/L を示しており，雌では肝臓重量の高値（媒体対照群の絶対重量：6.708±0.332 g，相対重量：2.730±0.167 g% に対し 500 mg/kg 投与群の絶対重量：8.731±0.645 g，相対重量：4.323±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．

投与容量	: 2 mL/kg（投与液量は個体別の最新体重に基づいて算出した．）
投与方法	: 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投与した．
投与方法の選択理由	: 経口暴露に対し通常用いられる方法であり，最も確実で容易である．
投与期間	: 投与開始日を投与 1 日とした．雄動物は交配開始 2 週間前から交配期間を通し解剖前日までの 42 日間，毎日 1 回反復経口投与した．雌動物は交配開始 2 週間前から交配期間，妊娠期間及び授乳期間を通し解剖前日（哺育 4 日）まで毎日反復経口投与した．雌の媒体対照回復群及び高用量回復群については，交配を実施せず，42 日間毎日反復経口投与した．
投与期間の選択理由	: 試験法「OECD TG 422」に基づいた．
回復期間	: 媒体対照回復群及び高用量回復群の雌雄各々 5 匹について 14 日間の回復期間をおいた．投与最終日の翌日を回復 1 日，

回復開始週を回復 1 週とした。

## 1.9 観察，測定及び検査項目

### 1.9.1 反復投与毒性

#### 1.9.1.1 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。

#### 1.9.1.2 詳細観察

雌雄各群について投与開始前に 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 60×90 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 分間の観察時間中の立ち上がり回数，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。

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



#### 1.9.1.4 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、その後は妊娠 0, 7, 14, 17 及び 20 日、哺育 0（分娩日）及び 4、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、株式会社島津製作所）を用いた。

#### 1.9.1.5 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 日に測定し、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、株式会社島津製作所）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。

#### 1.9.1.6 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 メディカル株式会社）を用いて検査した。

#### 1.9.1.7 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。

分娩動物で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。

#### 1.9.1.8 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（株）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（平沼産業株）で測定した。

#### 1.9.1.9 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、膣、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。

#### 1.9.1.10 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。

## **1.9.2 親動物の生殖発生に及ぼす影響**

### **1.9.2.1 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。

### **1.9.2.2 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。

### **1.9.2.3 分娩・哺育状態の検査**

妊娠動物は，全て自然分娩させた。分娩完了の確認は，午前中に営巣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。交尾が認められ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。

## **1.9.3 出生児**

### **1.9.3.1 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。

### **1.9.3.2 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。

### **1.9.3.3 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。

### **1.9.3.4 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。

## **1.10 統計学的処理**

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.7.1.6, (株)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 ( $p > 0.05$ ) 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 の多重比較を行った。さらに, 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 ( $p > 0.05$ ) 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。

## 2. 試験成績

### 2.1 被験液の分析結果

システム再現性における 1-メチルナフタレンのピーク面積の CV は 0.6% (初回調製時) 及び 0.7% (投与期間中) であり, いずれもシステム再現性の基準値 (3%以下) を満たしていた。

初回調製時に分析した 1-メチルナフタレンの平均含量は 5 mg/mL 被験液で 104%, 25 mg/mL 被験液で 105%, 125 mg/mL 被験液で 105%であり, 投与期間中に実施した分析では 1-メチルナフタレンの平均含量は 5 mg/mL 被験液で 104%, 25 mg/mL 被験液で 106%, 125 mg/mL 被験液で 103%であった。いずれの被験液の含量も基準値 (85 ~ 115%) を満たしていた。

室温遮光保存 24 時間後の被験液中の 1-メチルナフタレンの残存率については, 5 mg/mL 被験液で 104%, 25 mg/mL 被験液で 104%, 125 mg/mL 被験液で 102%であり, 室温遮光保存 72 時間後の被験液中の 1-メチルナフタレンの残存率については, 5 mg/mL 被験液で 100%, 25 mg/mL 被験液で 101%, 125 mg/mL 被験液で 101%であった。

いずれの被験液の残存率も基準値（90～110％）を満たしていた。

以上の結果より、本試験に用いた被験液は正確に調製されていると判断した。さらに、調製から投与終了時まで、被験液は安定であったと判断した（添付資料）。

## 2.2 反復投与毒性

### 2.2.1 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 日に膈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。

### 2.2.2 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。

### 2.2.3 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。

### 2.2.4 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 )

交配を実施した動物では、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。

**2.2.5 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。

**2.2.6 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。

**2.2.7 血液学的検査**

雄 ( Table 5 )

投与期間終了時の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。

250 mg/kg 回復群では、各検査項目に有意差は認められなかった。

### 2.2.8 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、 $\gamma$ -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  $\gamma$ -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。

250 mg/kg 回復群では、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。

### 2.2.9 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。

250 mg/kg 回復群では、肝臓の相対重量に有意な高値が認められた。

### 2.2.10 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 日に膺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 日に膺から出血し妊娠 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。

**2.2.11 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、精巣上体に精子肉芽腫が 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 (Appendix 12-6)。

雌 (Table 18)

雌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ない変化と判断した。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。

## 2.3 生殖発生毒性試験

### 2.3.1 親動物の生殖発生に及ぼす影響

#### 2.3.1.1 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。

#### 2.3.1.2 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。

## 2.3.2 出生児

### 2.3.2.1 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。

### 2.3.2.2 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．

### 2.3.2.3 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．

### 2.3.2.4 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．

## 3. 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 投与群の雌では、妊娠 23 日に膣から出血していたものが 1 例、哺育 3 日に膣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、出産生児数、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 日に膣から黄緑

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 例における新生児の 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ること、さらに、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。

#### 4. 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

## 添付資料

## 初回調製時被験液の濃度分析成績書

被験液の濃度分析を行った結果、以下の結果を得た。

測定日：2006 年 10 月 3 日

< 調製直後 >

被験液濃度 ( mg/mL )		測定濃度 ( mg/mL )	含量 ( % )
5	上	5.093	102
	中	5.310	106
	下	5.252	105
25	上	26.55	106
	中	26.42	106
	下	26.08	104
125	上	133.8	107
	中	129.3	103
	下	129.4	104
判定基準			含量：85~115%

測定日：2006 年 10 月 4 日

< 安定性（室温遮光保存 24 時間） >

被験液濃度 ( mg/mL )		測定濃度 ( mg/mL )	安定性* ( % )
5	中	5.421	104
25	中	27.38	104
125	中	133.0	102
判定基準			残存率：90 ~ 110%

\*各保持時間後の測定濃度 / 直後の測定濃度平均 × 100



測定日：2006 年 10 月 6 日

&lt; 安定性（室温遮光保存 72 時間） &gt;

被験液濃度 ( mg/mL )		測定濃度 ( mg/mL )	安定性* ( % )
5	中	5.213	100
25	中	26.71	101
125	中	131.7	101
判定基準		残存率:90 ~ 110%	

\*各保持時間後の測定濃度 / 直後の測定濃度平均 × 100

以上のように，被験液は各判定基準を満たす結果が得られた．

なお，調製直後の対照物質には交雑物は認められなかった．

## 添付資料

## 投与期間中被験液の濃度分析成績書

被験液の濃度分析を行った結果，以下の結果を得た．

測定日：2006 年 11 月 9 日

< 調製直後 >

被験液濃度 ( mg/mL )		測定濃度 ( mg/mL )	含量 ( % )
5	上	5.196	104
	中	5.218	104
	下	5.249	105
25	上	26.50	106
	中	26.88	108
	下	26.16	105
125	上	129.3	103
	中	129.1	103
	下	128.6	103
判定基準		-	85~115%

以上のように，被験液は各判定基準を満たす結果が得られた．

なお，対照物質には交雑物は認められなかった．

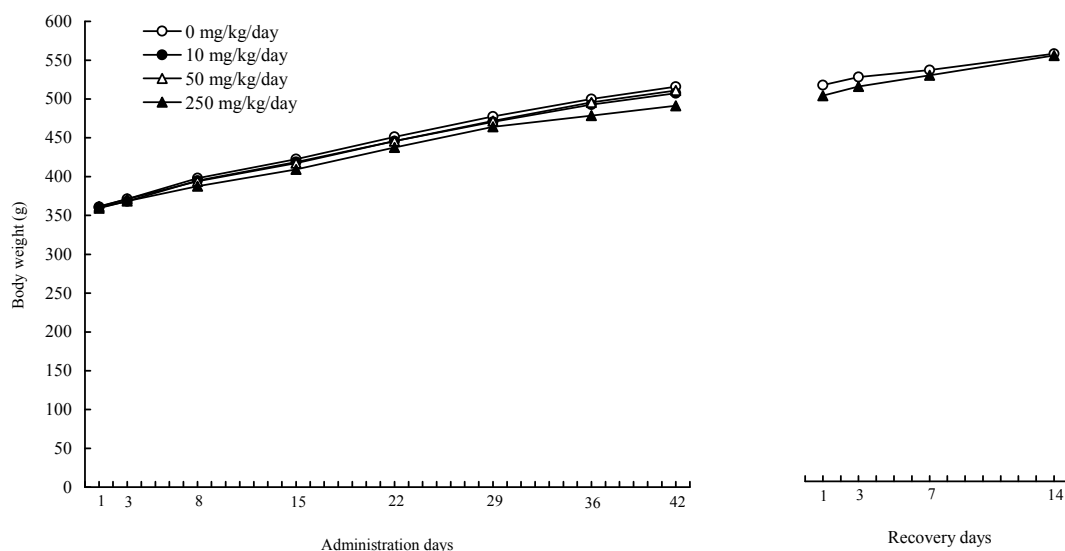


Fig. 1 Body weight changes of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

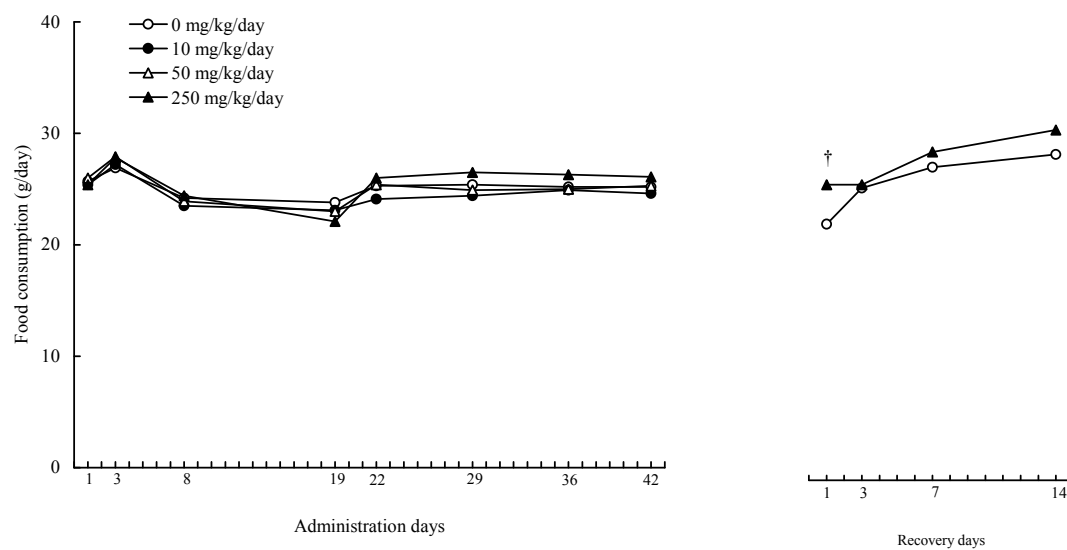


Fig. 2 Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration. Significantly different from the control, † :  $p < 0.05$  (Student's t-test).

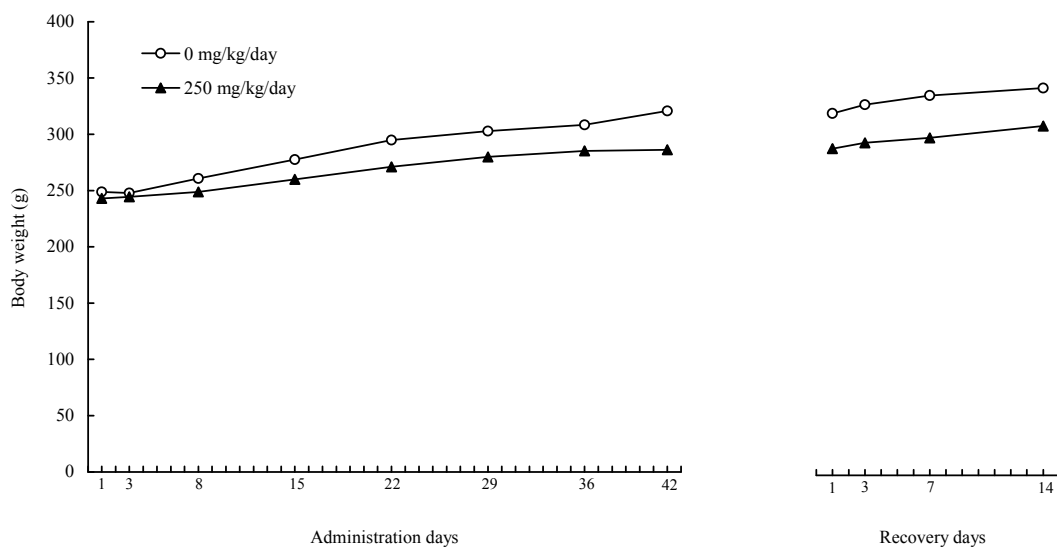


Fig. 3 Body weight changes of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration.

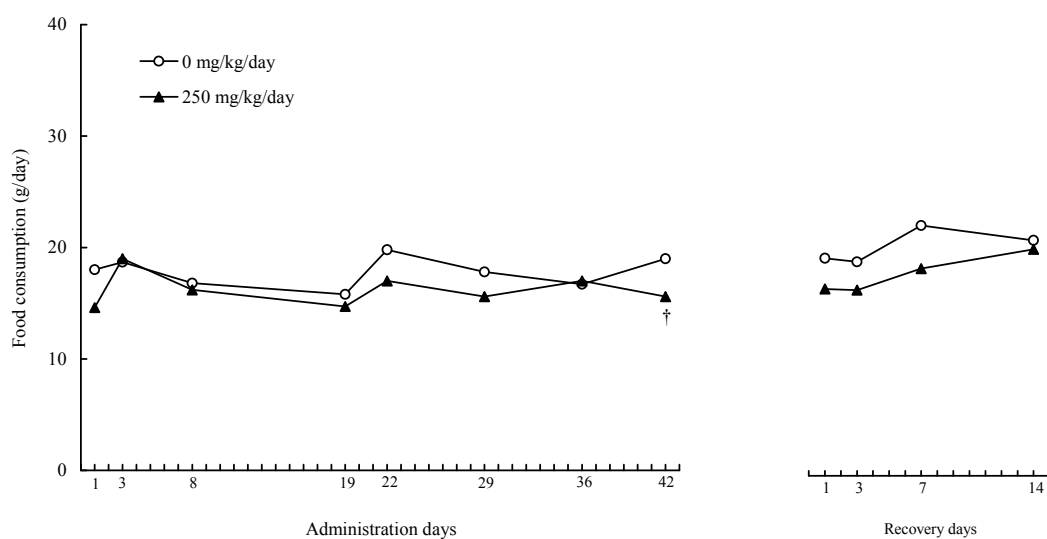


Fig. 4 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration  
Significantly different from the control, <sup>†</sup> :  $p < 0.05$  (Student's t-test).

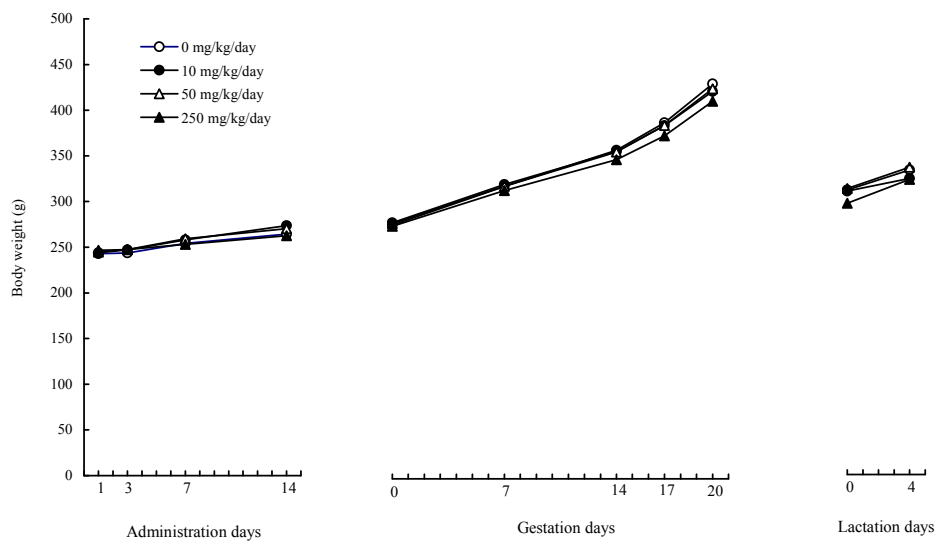


Fig. 5 Body weight of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration.

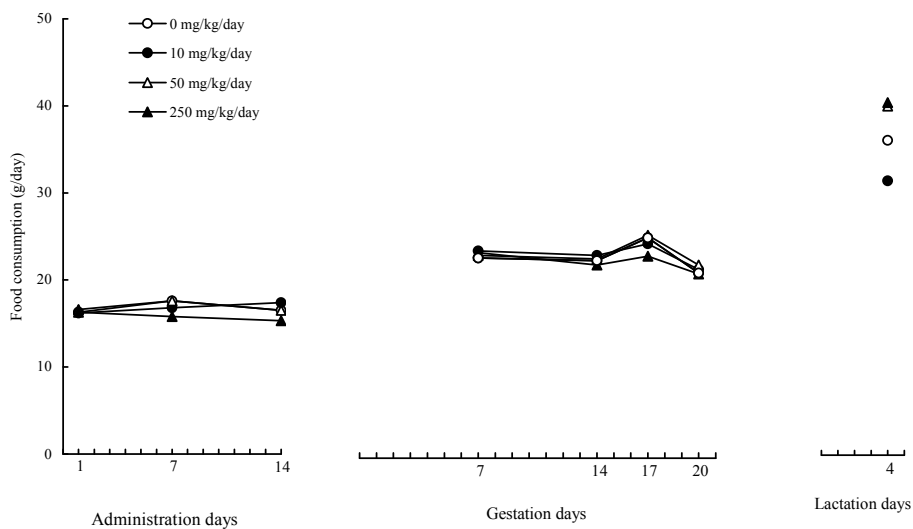


Fig. 6 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration.

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	
	0	10	50	250	0	250
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&lt;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 Dose (mg/kg/day)	Administration period				Recovery period	
	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

Dose (mg/kg/day)	Termination of administration period				Termination of recovery period	
	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&lt;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&lt;0.05, \*\* : p&lt;0.01 (Dunnett's test).

Significantly different from the control, †: p&lt;0.05, ††: p&lt;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 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&lt;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.

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

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Findings
0 <sup>a)</sup>	1101	No abnormality detected during administration period
	1102	No abnormality detected during administration period
	1103	No abnormality detected during administration period
	1104	No abnormality detected during administration period
	1105	No abnormality detected during administration period
	1106	No abnormality detected during administration period
	1107	No abnormality detected during administration period
	1121	No abnormality detected during administration and recovery period
	1122	No abnormality detected during administration and recovery period.
	1123	No abnormality detected during administration and recovery period.
	1124	No abnormality detected during administration and recovery period.
	1125	No abnormality detected during administration and recovery period.
	1201	No abnormality detected during administration period
	1202	No abnormality detected during administration period
10	1203	No abnormality detected during administration period
	1204	No abnormality detected during administration period
	1205	No abnormality detected during administration period
	1206	No abnormality detected during administration period
	1207	No abnormality detected during administration period
	1208	No abnormality detected during administration period
	1209	No abnormality detected during administration period
	1210	No abnormality detected during administration period
	1211	No abnormality detected during administration period
	1212	No abnormality detected during administration period
	a) : Control animals were administered olive oil orally.	

Appendix 1-2 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Findings
50	1301	No abnormality detected during administration period
	1302	No abnormality detected during administration period
	1303	No abnormality detected during administration period
	1304	No abnormality detected during administration period
	1305	No abnormality detected during administration period
	1306	No abnormality detected during administration period
	1307	No abnormality detected during administration period
	1308	No abnormality detected during administration period
	1309	No abnormality detected during administration period
	1310	No abnormality detected during administration period
	1311	No abnormality detected during administration period
	1312	No abnormality detected during administration period
250	1401	No abnormality detected during administration period
	1402	No abnormality detected during administration period
	1403	No abnormality detected during administration period
	1404	No abnormality detected during administration period
	1405	No abnormality detected during administration period
	1406	No abnormality detected during administration period
	1407	No abnormality detected during administration period
	1421	No abnormality detected during administration and recovery period
	1422	No abnormality detected during administration and recovery period
	1423	No abnormality detected during administration and recovery period
	1424	No abnormality detected during administration and recovery period
	1425	No abnormality detected during administration and recovery period

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

Dose (mg/kg/day)			0 <sup>a)</sup>																								
Parameters	Administration weeks		Before												1												
	Animal No.		1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1121	1122	1123	1124	1125	1101	1102	1103	1104	1105	1106	1107	1121	1122	1123	1124	1125	
	Normal score																										
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rearings	Counts	1	1	0	0	2	1	1	1	5	2	0	0	0	3	4	1	3	2	0	4	4	2	0	0	2
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Abnormal behavior	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

a) : Control animals were administered olive oil orally.

- : no comments, N : normal.

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

Dose (mg/kg/day)		0 <sup>a)</sup>																					
		2								3													
Administration weeks																							
Parameters		Animal No.																					
		Normal score																					
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2					
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2					
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
	Rearings	3	2	0	2	1	0	2	3	1	3	1	2	4	2	0	2	1	4	1	4	0	
Behavior observations in the open field	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) : Control animals were administered olive oil orally.

- : no comments, N : normal

Appendix 2-3 Detailed clinical observations of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of L-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		0 <sup>a)</sup>																		
		4								5										
Administration weeks																				
Parameters		Animal No.																		
		Normal score																		
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Rearings	Counts	8	6	3	5	3	0	3	1	5	2	5	2	3	1	3	0	2	
Behavior observations in the open field	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Urinations	Counts	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2

a) : Control animals were administered olive oil orally.

- : no comments, N : normal

Appendix 2-4 Detailed clinical observations of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methyl-naphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		0 <sup>a)</sup>													
		6													
		Administration weeks													
Parameters		Animal No.													
		Normal score													
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rearings	Counts	6	3	0	4	1	0	2	1	3	3	2	0	0
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

a) : Control animals were administered olive oil orally.

- : no comments, N : normal.

Appendix 2-5 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)		10											
		1											
		Before											
Administration weeks													
Parameters		1201 1202 1203 1204 1205 1206 1207 1208 1209 1210 1211 1212											
		1201 1202 1203 1204 1205 1206 1207 1208 1209 1210 1211 1212											
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Detailed clinical observations by the handling	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Counts	1	1	0	2	3	1	1	3	1	2	2	1
Rearings	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gait	Movements	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Arousal	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Behavior observations in the open field	Occurrence of stereotype	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Defecations	Counts	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Urinations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- : no comments, N : normal.



Appendix 2-6 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)			10												3											
Parameters	Administration weeks		2												3											
	Animal No.		1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212
	Normal score																									
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Counts		0	2	2	0	1	0	3	2	0	3	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	1	0	1
	Rearings		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Clonic involuntary movement		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Tonic involuntary movement		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Gait		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Movements		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Arousal		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Occurrence of stereotype		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Abnormal behavior		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Defecations	Counts		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
Urinations	Counts		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

no comments, N : normal.

- : no comments, N : normal

Appendix 2-7 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)		10												5												
Parameters		Administration weeks												4												
		Animal No.												1201 1202 1203 1204 1205 1206 1207 1208 1209 1210 1211 1212												
Normal score																										
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Behavior observations in the open field	Rearings	Counts	1	4	0	1	5	4	4	3	0	4	0	1	1	0	1	1	5	2	5	1	2	3	0	2
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

- : no comments, N : normal

Appendix 2-8 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)		10											
		6											
		Administration weeks											
Parameters		Animal No.											
		Normal score											
Handling at the grab	Reactivity	2											
	Vocalization	1											
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rearings	Counts	1	2	0	2	2	0	4	1	4	5	0
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Defecations	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Urinations	Counts	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Urinations	Counts	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

-: no comments, N : normal.

Appendix 2-9 Detailed clinical observations of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of L-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		50											
Parameters	Administration weeks Animal No.	Before											
		Normal score											
		1301	1302	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312
Handling at the grab	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Reactivity	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Rearings	Counts	0	1	2	0	1	1	0	3	2	1	1	2
Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- : no comments, N : normal.

Appendix 2-10 Detailed clinical observations of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of L-Methylaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		50											
		2											
		Administration weeks											
Parameters		Animal No.											
		Normal score											
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rearings	0	0	2	1	2	1	2	1	0	0	1	1
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinations	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Defecations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- : no comments, N : normal.

Appendix 2-11 Detailed clinical observations of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of L-Methylaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		50											
		4											
		Administration weeks											
Parameters		Animal No.											
		Normal score											
Handling at the grab	Reactivity	2											
	Vocalization	1											
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rearings	Counts	1	3	3	5	2	3	4	6	5	5	1
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinations	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- : no comments, N : normal.

Appendix 2-12 Detailed clinical observations of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylpiperazine by oral administration

Dose (mg/kg/day)		50											
		6											
		Administration weeks											
Parameters		Animal No.											
		Normal score											
Handling at the grab	Reactivity	2											
	Vocalization	1											
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rearings	Counts	3	3	1	5	1	6	1	7	6	4	1
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Behavior observations in the open field	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- : no comments, N : normal

Appendix 2-13 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)		250														1													
		Administration weeks														Before													
Parameters		Animal No.																											
		Normal score																											
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rearings	Counts	3	1	2	3	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal behavior	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	Urinations	Counts	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0

- : no comments, N : normal.



Appendix 2-14 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)		250															
		2														3	
		Administration weeks															
Parameters		Animal No.															
		Normal score															
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rearings	Counts	0	0	1	0	0	2	0	0	3	1	0	0	2	0	2
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	Urinations	Counts	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

- : no comments, N : normal

Appendix 2-15 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)		250																									
Parameters		Administration weeks		4												5											
		Animal No.																									
			Normal score																								
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rearings	Counts	0	0	2	2	0	2	0	0	1	4	4	2	2	1	1	1	1	1	0	3	0	4	0	2	
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
Behavior observations in the open field	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Urinations	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Urinations	Counts	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
no comments, N : normal.																											

- : no comments, N : normal

Appendix 2-16 Detailed clinical observations of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methyl-naphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		250													
		6													
		Administration weeks													
Parameters		Animal No.													
		Normal score													
Handling at the grab	Reactivity	2													
	Vocalization	1													
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2													
	Hypothermia	1													
	Piloerection	1													
	Fur soiled	1													
	Rough cast	1													
	Pallor	1													
	Rubor	1													
	Cyanosis	1													
	Lacrimation	1													
	Exophthalmos	1													
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1													
	Salivation	1													
	Discharge	1													
	Rearings	Counts	2	0	3	5	0	6	2	2	3	6	2	2	2
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Behavior observations in the open field	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Defecations	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Counts	Counts	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- : no comments, N : normal

Appendix 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 -

Parameters	Dose (mg/kg/day)	0 <sup>a)</sup>										10					50					250				
		Animal No.																								
		1101	1102	1103	1104	1105	1201	1202	1203	1204	1205	1301	1302	1303	1304	1305	1401	1402	1403	1404	1405					
Normal score																										
Approach and/or Touch response	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2					
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2					
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2					
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2					
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2					
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1					
Forelimb grip strength (N)	1st	6.47	5.11	6.23	5.97	5.40	5.34	7.03	5.99	6.07	5.41	7.01	4.89	5.00	5.06	4.89	7.14	6.33	7.03	7.10	6.14					
	2nd	6.98	5.87	7.10	6.13	6.89	4.84	6.08	4.87	5.31	5.67	6.33	5.81	6.21	5.63	6.10	6.37	5.76	5.94	6.09	6.84					
	Mean	6.73	5.49	6.67	6.05	6.15	5.09	6.56	5.43	5.69	5.54	6.67	5.35	5.61	5.35	5.50	6.76	6.05	6.49	6.60	6.49					
	±S.D.	0.36	0.54	0.62	0.11	1.05	0.35	0.67	0.79	0.54	0.18	0.48	0.65	0.86	0.40	0.86	0.54	0.40	0.77	0.71	0.49					
	1st	1.40	1.71	1.99	2.11	1.67	1.32	1.53	1.49	2.12	1.71	2.03	1.49	1.35	1.78	1.19	2.01	1.72	1.36	1.88	1.71					
Hindlimb grip strength (N)	2nd	2.21	2.00	1.45	2.09	2.03	1.82	1.18	1.86	1.64	1.79	1.69	1.59	1.18	1.53	1.47	1.81	1.97	1.88	1.53	1.46					
	Mean	1.81	1.86	1.72	2.10	1.85	1.57	1.36	1.68	1.88	1.75	1.86	1.54	1.27	1.66	1.33	1.91	1.85	1.62	1.71	1.59					
	±S.D.	0.57	0.21	0.38	0.01	0.25	0.35	0.25	0.26	0.34	0.06	0.24	0.07	0.12	0.18	0.20	0.14	0.18	0.37	0.25	0.18					
	3min	836	888	884	987	868	809	825	882	779	840	826	894	870	794	854	827	847	881	855	875					
	6min	906	965	939	810	793	884	853	873	837	847	840	904	878	843	823	912	868	848	790	898					
Spontaneous locomotor activity	9min	820	883	952	690	856	903	867	853	662	853	816	925	784	840	749	868	745	923	625	932					
	12min	782	997	803	836	812	820	726	783	732	774	905	663	826	915	874	876	881	642	645	878					
	15min	756	923	885	738	805	842	847	632	832	758	675	649	729	633	849	706	720	762	568	749					
	Total	4100	4656	4463	4061	4134	4258	4118	4023	3842	4072	4062	4035	4087	4025	4149	4189	4061	4056	3483	4332					

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 4-1 Body weight changes of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Body weights on administration days (g)								Body weights on recovery days (g)				
		1	3	8	15	22	29	36	42	1	3	7	14	15
0 <sup>a)</sup>	1101	344.8	349.0	358.2	380.6	399.8	424.0	446.1	463.2					
	1102	358.3	364.7	388.4	411.9	436.6	461.5	477.3	488.5					
	1103	358.1	371.7	411.4	428.3	440.6	451.9	452.9	465.1					
	1104	357.7	365.0	382.9	407.1	442.3	484.7	520.5	538.0					
	1105	366.7	374.6	397.0	421.8	464.9	481.8	511.1	529.1					
	1106	375.1	387.0	431.8	472.0	504.8	532.2	567.3	595.8					
	1107	374.1	385.0	417.0	439.7	472.2	493.7	517.8	541.4					
10	1121	355.4	367.8	404.8	430.6	453.5	488.0	507.8	510.8	506.4	517.6	521.7	542.6	512.0
	1122	349.6	359.1	373.9	395.3	414.1	430.2	444.4	456.0	456.6	467.2	480.6	492.9	464.2
	1123	356.2	367.8	392.3	415.7	447.2	478.3	505.2	512.6	505.1	513.1	523.1	547.0	520.2
	1124	359.7	368.9	380.7	393.8	427.8	455.4	476.4	491.3	486.0	501.1	510.7	537.8	507.8
	1125	378.7	392.7	437.4	476.0	508.8	546.9	573.6	599.4	598.8	606.3	615.0	635.3	613.5
	1201	345.8	350.4	374.8	402.9	427.0	449.6	474.1	481.9					
	1202	351.7	359.6	375.1	404.6	431.7	456.0	474.5	487.9					
	1203	348.7	351.6	368.7	391.9	428.0	459.3	479.4	483.3					
	1204	355.3	367.0	385.5	392.3	426.4	444.1	458.2	468.5					
	1205	358.1	362.6	392.1	412.5	450.9	478.0	500.9	521.9					
	1206	359.1	365.6	384.1	394.0	408.5	415.1	438.6	457.5					
	1207	363.9	366.5	391.0	413.7	432.1	453.9	462.8	486.0					
	1208	362.9	374.1	407.8	430.3	456.4	480.5	500.8	512.6					
	1209	362.9	369.6	402.5	429.4	452.2	483.6	508.8	527.0					
	1210	370.5	383.9	412.6	439.6	466.4	503.3	534.8	551.4					
	1211	369.4	382.2	428.3	459.1	492.7	516.5	549.5	560.3					
	1212	372.4	387.6	417.3	454.7	477.5	507.6	532.4	552.9					

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 4-2 Body weight changes of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Body weights on administration days (g)								Body weights on recovery days (g)				
		1	3	8	15	22	29	36	42	1	3	7	14	15
50	1301	348.4	361.1	374.4	391.6	417.7	431.4	453.9	471.6					
	1302	351.3	362.6	392.0	418.0	450.3	485.6	512.1	531.7					
	1303	355.0	367.8	393.4	412.4	439.3	459.3	479.4	498.9					
	1304	355.9	359.2	369.0	388.1	418.0	448.9	472.2	485.4					
	1305	359.4	368.0	386.6	401.8	427.4	449.2	470.5	483.4					
	1306	357.9	369.0	397.2	410.4	432.3	448.1	470.0	485.0					
	1307	365.6	375.5	401.1	427.4	449.1	473.9	502.8	517.7					
	1308	363.1	374.8	390.5	407.1	434.1	458.6	473.1	486.0					
	1309	368.3	374.2	392.8	418.0	441.8	469.0	488.1	498.9					
	1310	372.5	380.9	410.0	444.0	479.3	509.1	534.9	552.1					
	1311	366.5	378.8	410.9	440.4	477.5	508.7	535.8	554.8					
	1312	376.6	384.1	411.5	450.5	480.1	519.3	554.5	567.2					
250	1401	347.4	359.1	379.6	401.2	428.8	454.6	465.6	476.1					
	1402	360.8	362.6	380.8	387.3	400.2	407.7	420.9	429.0					
	1403	360.1	368.8	390.5	419.6	458.8	486.3	490.7	500.5					
	1404	359.5	369.0	393.4	415.3	440.6	468.7	481.1	498.4					
	1405	362.2	368.4	379.2	406.7	434.8	469.1	486.2	503.2					
	1406	362.3	375.7	394.0	414.8	445.8	475.3	490.8	504.4					
	1407	372.5	386.9	409.5	421.5	449.5	477.8	490.7	500.4					
	1421	350.7	359.1	377.1	399.8	422.7	456.7	470.9	479.7	479.9	488.7	499.8	523.7	500.4
	1422	347.5	356.9	379.4	402.1	431.1	454.9	474.3	481.0	484.1	496.0	509.0	536.8	506.7
	1423	358.2	366.1	374.9	401.6	440.9	476.0	490.9	515.1	512.6	525.3	544.4	567.5	540.3
	1424	360.6	370.3	391.1	424.7	454.9	481.6	504.6	514.6	513.3	529.0	546.6	576.5	540.6
	1425	372.1	381.4	401.6	418.5	443.9	461.4	479.2	495.9	495.8	505.3	516.6	539.9	512.9

Appendix 5-1 Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Food consumption (g/day)													
		Administration days							Recovery days						
		1	3	8	19	22	29	36	42	1	3	7	14		
0 <sup>a)</sup>	1101	23.1	22.9	18.8	20.3	21.1	22.6	22.9	22.8						
	1102	25.2	25.9	23.9	20.6	24.7	25.3	25.9	23.4						
	1103	24.5	28.6	25.5	24.3	24.1	22.6	21.2	22.1						
	1104	26.3	26.5	21.9	21.3	25.8	28.2	27.4	26.1						
	1105	29.7	30.3	25.1	26.7	29.5	27.4	31.1	31.7						
	1106	27.9	26.5	29.6	25.4	29.4	25.2	26.5	30.8						
	1107	23.9	27.0	23.5	23.6	25.2	21.5	24.9	25.6						
	1121	26.2	26.9	26.1	25.0	24.2	25.9	23.6	23.7	21.7	24.9	25.8	28.9		
	1122	24.9	28.5	23.0	22.5	23.6	23.8	23.7	20.5	23.3	24.2	29.3	25.2		
	1123	24.9	26.2	23.7	23.6	23.6	26.2	25.3	24.0	19.8	21.4	26.0	27.4		
	1124	23.4	21.8	19.4	23.6	26.3	26.5	22.9	20.3	19.4	25.7	26.7	28.1		
	1125	27.9	31.2	29.5	28.7	26.2	29.5	26.7	31.8	25.8	29.3	26.7	30.6		
	1201	25.2	25.4	25.3	22.2	23.6	22.2	25.8	25.1						
	1202	24.5	27.1	21.5	21.1	23.4	23.2	25.2	25.2						
10	1203	23.9	23.3	19.2	22.0	22.5	22.7	24.2	19.7						
	1204	26.9	31.2	22.6	22.9	24.0	25.3	22.7	20.3						
	1205	27.6	27.2	24.6	25.9	29.1	28.4	26.5	26.8						
	1206	27.2	28.3	24.0	22.5	24.4	21.6	22.5	25.5						
	1207	27.3	26.8	25.0	21.5	24.2	24.0	25.0	26.3						
	1208	24.8	25.1	25.2	21.3	22.5	21.7	23.7	24.0						
	1209	24.9	26.8	26.6	24.3	24.5	30.0	26.6	26.5						
	1210	27.0	25.9	23.7	22.3	23.2	24.1	23.7	24.3						
	1211	26.7	29.1	23.0	25.9	23.1	24.5	25.2	25.4						
	1212	19.0	30.1	21.5	24.7	24.1	25.5	27.3	25.6						

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 5-2 Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Food consumption (g/day)													
		Administration days							Recovery days						
		1	3	8	19	22	29	36	42	1	3	7	14		
50	1301	24.2	29.6	19.8	21.9	22.9	20.3	21.7	24.5						
	1302	24.7	28.8	26.2	23.7	27.4	28.5	24.9	26.2						
	1303	26.5	28.4	21.4	23.5	21.1	21.2	21.7	24.5						
	1304	26.5	27.3	22.0	21.9	25.0	25.9	27.3	25.2						
	1305	23.9	28.1	24.3	23.7	34.3	22.3	24.8	24.7						
	1306	27.1	28.3	27.7	23.2	26.4	26.9	24.4	26.2						
	1307	28.6	28.2	24.5	20.3	25.0	25.0	25.9	23.7						
	1308	26.0	26.9	19.7	20.1	22.3	25.2	24.0	24.6						
	1309	27.0	27.8	24.8	21.2	22.1	23.6	21.8	22.3						
	1310	25.2	27.3	24.0	25.6	25.2	26.7	28.9	26.1						
	1311	25.5	26.0	26.3	23.1	25.9	25.8	23.1	28.0						
	1312	26.5	28.4	26.0	27.7	27.2	27.4	31.0	28.1						
250	1401	25.3	26.7	24.1	20.5	23.7	25.4	24.2	24.5						
	1402	29.0	26.7	23.1	21.4	20.1	23.3	24.0	25.8						
	1403	21.4	24.7	22.2	22.1	30.4	27.6	31.1	22.6						
	1404	27.2	29.0	28.7	20.2	25.1	30.2	26.7	31.0						
	1405	27.7	34.0	22.1	23.8	28.4	32.3	29.0	26.1						
	1406	24.2	29.2	26.6	24.3	27.5	26.9	26.7	26.6						
	1407	27.1	28.4	25.6	21.8	24.1	26.0	25.2	26.0						
	1421	26.2	28.1	24.0	24.3	28.0	26.9	20.2	25.4	25.3	26.1	25.6	27.5		
	1422	19.0	23.5	23.8	17.4	24.5	22.1	24.2	20.4	24.9	19.3	23.8	30.5		
	1423	23.8	28.1	22.6	25.0	26.5	26.2	31.1	28.3	28.0	25.8	32.0	32.3		
	1424	24.8	26.4	24.3	24.5	27.6	26.6	27.4	25.2	24.2	29.1	29.8	28.9		
	1425	28.8	28.6	25.4	20.2	26.3	24.7	26.3	30.7	24.4	26.9	30.0	31.5		



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

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Bilirubin	Occult blood	Urobili- nogen
0 <sup>a)</sup>	1101	8.0	++	-	+	-	-	0.1
	1102	8.0	+	-	+	-	-	0.1
	1103	7.0	+	-	+	-	-	0.1
	1104	8.0	+	-	+	-	-	0.1
	1105	8.5	+	-	+	-	-	0.1
10	1201	8.5	++	-	+	-	-	0.1
	1202	8.0	++	-	+	-	-	0.1
	1203	7.5	+	-	+	-	-	0.1
	1204	8.0	+	-	+	-	-	0.1
	1205	8.5	+	-	+	-	-	0.1
50	1301	8.0	++	-	+	-	-	0.1
	1302	8.0	+	-	+	-	-	0.1
	1303	8.5	++	-	+	-	-	0.1
	1304	8.0	+	-	+	-	-	0.1
	1305	8.5	++	-	+	-	-	0.1
250	1401	8.0	++	-	+	-	-	0.1
	1402	7.5	++	-	+	-	-	0.1
	1403	8.0	++	-	+	-	-	0.1
	1404	7.5	+	-	+	-	-	0.1
	1405	8.5	+	-	+	-	-	0.1

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Protein : + ; 30 mg/dL, ++ ; 100 mg/dL.

Glucose : - ; Negative.

Ketone body : + ; 15 mg/dL.

Bilirubin : - ; Negative.

Occult blood : - ; Negative.

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Appendix 6-2 Urinary findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Bilirubin	Occult blood	Urobili- nogen
0 <sup>a)</sup>	1121	8.0	++	-	+	-	-	0.1
	1122	8.5	+	-	+	-	-	0.1
	1123	8.0	+	-	+	-	-	0.1
	1124	7.5	+	-	+	-	-	0.1
	1125	8.0	+	-	+	-	-	0.1
250	1421	7.5	++	-	+	-	-	0.1
	1422	8.5	+	-	+	-	-	0.1
	1423	8.0	+	-	+	-	-	0.1
	1424	7.5	++	-	+	-	-	0.1
	1425	7.5	+	-	+	-	-	0.1

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Protein : + ; 30 mg/dL, ++ ; 100 mg/dL.  
Glucose : - ; Negative.  
Ketone body : + ; 15 mg/dL.  
Bilirubin : - ; Negative.  
Occult blood : - ; Negative.  
Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Appendix 7-1 Hematological findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	RBC ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	WBC ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	Differential WBC count (%)							PLT ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	PT (second)	APTT (second)
									Bas	Eos	St	Seg	Lym	Mon	Other			
0 <sup>a)</sup>	1101	976	17.5	52.7	54.0	17.9	33.2	102	0	1	0	21	78	0	0	135.9	15.2	17.7
	1102	847	16.6	46.0	54.3	19.6	36.1	71	0	1	0	14	85	0	0	128.4	15.2	15.2
	1103	894	17.2	50.3	56.3	19.2	34.2	89	0	1	0	21	78	0	0	107.5	15.4	19.4
	1104	884	16.1	47.9	54.2	18.2	33.6	122	0	2	0	18	80	0	0	105.8	15.3	17.5
	1105	909	16.4	48.0	52.8	18.0	34.2	72	0	2	0	18	80	0	0	109.2	15.0	17.3
10	1201	890	15.8	46.2	51.9	17.8	34.2	111	0	0	0	24	76	0	0	108.6	17.0	18.4
	1202	893	16.4	46.2	51.7	18.4	35.5	91	0	2	0	31	67	0	0	89.4	14.9	15.7
	1203	1060	18.8	56.8	53.6	17.7	33.1	72	0	2	0	5	93	0	0	116.9	16.0	16.6
	1204	911	16.4	47.0	51.6	18.0	34.9	53	0	1	0	16	83	0	0	96.7	15.3	16.5
	1205	907	16.9	48.6	53.6	18.6	34.8	65	0	2	0	27	71	0	0	95.1	15.6	17.0
50	1301	863	15.5	45.7	53.0	18.0	33.9	72	0	1	0	13	86	0	0	113.8	15.5	18.9
	1302	909	16.5	52.8	58.1	18.2	31.3	120	0	0	0	8	92	0	0	115.1	14.4	14.1
	1303	914	17.9	55.3	60.5	19.6	32.4	213	0	1	0	27	72	0	0	107.4	15.6	17.4
	1304	900	16.9	48.1	53.4	18.8	35.1	81	0	2	0	21	77	0	0	104.3	15.0	17.0
	1305	872	16.5	48.6	55.7	18.9	34.0	97	0	1	0	17	82	0	0	124.3	15.1	17.6
250	1401	938	16.3	50.0	53.3	17.4	32.6	106	0	0	0	27	73	0	0	107.4	15.9	17.2
	1402	936	16.5	48.2	51.5	17.6	34.2	88	0	0	0	17	83	0	0	120.1	16.4	19.3
	1403	880	16.5	47.8	54.3	18.8	34.5	163	0	3	0	21	76	0	0	113.3	15.7	15.8
	1404	876	15.6	46.7	53.3	17.8	33.4	124	0	2	0	17	81	0	0	109.5	15.3	17.3
	1405	872	15.3	50.0	57.3	17.5	30.6	104	0	4	0	29	67	0	0	110.8	17.0	18.7

a) : Control animals were administered olive oil orally.

RBC : Red blood cell.

Hb : Hemoglobin.

Ht : Hematocrit.

MCV : Mean corpuscular volume.

MCH : Mean corpuscular hemoglobin level.

MCHC : Mean corpuscular hemoglobin concentration.

WBC : White blood cell.

Bas : Basophil.

Eos : Eosinophil.

St : Stab neutrophil.

Seg : Segmented neutrophil.

Lym : Lymphocyte.

Mon : Monocyte.

PLT : Platelet.

PT : Prothrombin time.

APTT : Activated partial thromboplastin time.

Appendix 7-2 Hematological findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	RBC ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	Differential WBC count (%)							PLT ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	PT (second)	APTT (second)
									Bas	Eos	St	Seg	Lym	Mon	Other			
0 <sup>b)</sup>	1121	949	17.7	50.0	52.7	18.7	35.4	105	0	3	0	16	81	0	0	121.2	15.6	14.8
	1122	934	16.2	48.9	52.4	17.3	33.1	111	0	2	0	11	87	0	0	102.5	16.9	18.7
	1123	986	17.7	53.8	54.6	18.0	32.9	122	0	0	0	7	93	0	0	122.3	16.0	16.4
	1124	814	16.3	49.2	60.4	20.0	33.1	117	0	1	0	9	90	0	0	121.5	15.4	15.9
	1125	925	17.1	50.8	54.9	18.5	33.7	97	0	0	0	16	84	0	0	110.1	14.7	13.1
250	1421	860	15.6	47.0	54.7	18.1	33.2	105	0	2	0	17	81	0	0	126.8	14.6	14.6
	1422	898	15.8	46.5	51.8	17.6	34.0	112	0	1	0	18	81	0	0	116.5	15.8	17.7
	1423	832	16.2	45.6	54.8	19.5	35.5	84	0	1	0	17	82	0	0	106.0	15.3	13.1
	1424	919	16.0	47.1	51.3	17.4	34.0	115	0	2	0	9	89	0	0	123.3	15.4	18.3
	1425	899	15.9	46.1	51.3	17.7	34.5	86	0	1	0	21	78	0	0	132.4	14.6	12.4

a) : Control animals were administered olive oil orally.

RBC : Red blood cell.

Hb : Hemoglobin.

Ht : Hematocrit.

MCV : Mean corpuscular volume.

MCH : Mean corpuscular hemoglobin level.

MCHC : Mean corpuscular hemoglobin concentration.

WBC : White blood cell.

Bas : Basophil.

Eos : Eosinophil.

St : Stab neutrophil.

Seg : Segmented neutrophil.

Lym : Lymphocyte.

Mon : Monocyte.

PLT : Platelet.

PT : Prothrombin time.

APTT : Activated partial thromboplastin time.

Appendix 8-1 Blood biochemical findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	Plasma protein pattern (%)				Glu (mg/dL)	TC (mg/dL)	TG (mg/dL)	TBUN (mg/dL)	Cre (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)			
							Alb	1	2	A/G													
0 <sup>a)</sup>	1101	65	30	262	6.5	3.5	57.8	21.4	3.9	13.8	3.1	1.36	145	74	95	0.01	15.6	0.30	6.0	9.9	145.2	4.48	105.2
	1102	76	27	273	5.9	3.2	58.0	19.1	4.5	14.7	3.7	1.38	128	54	20	0.04	12.9	0.25	5.7	9.8	146.5	4.36	105.9
	1103	77	35	278	6.6	3.5	53.7	22.6	4.1	15.0	4.6	1.15	142	61	19	0.06	16.8	0.26	5.8	10.1	146.5	4.17	106.6
	1104	72	32	172	6.4	3.5	57.3	20.6	4.1	15.2	2.8	1.34	147	60	85	0.06	10.7	0.29	6.0	9.8	143.8	4.22	102.8
	1105	62	25	311	6.1	3.2	56.0	23.2	4.6	14.0	2.2	1.27	157	61	64	0.03	16.5	0.24	7.7	9.7	145.7	4.86	102.6
10	1201	72	28	189	6.1	3.2	55.4	22.0	4.4	14.7	3.5	1.24	149	40	85	0.00	11.5	0.21	6.0	10.0	145.4	4.53	105.0
	1202	68	38	282	6.7	3.6	54.9	19.4	4.8	16.8	4.1	1.21	141	74	63	0.06	14.2	0.28	5.7	10.3	145.5	4.42	105.1
	1203	82	37	220	6.4	3.5	57.2	22.0	5.0	13.2	2.6	1.33	143	52	25	0.03	18.4	0.28	6.8	9.9	146.8	4.00	103.9
	1204	58	20	256	6.3	3.3	57.1	22.7	4.5	13.8	1.9	1.33	124	60	35	0.02	14.3	0.27	7.0	9.8	145.8	4.94	103.7
	1205	68	34	316	6.5	3.5	58.3	21.6	4.3	14.8	1.0	1.39	171	56	43	0.01	20.0	0.26	5.0	9.9	145.0	4.48	103.5
50	1301	86	34	253	5.9	3.3	57.3	23.1	4.3	13.2	2.1	1.34	166	41	50	0.03	14.1	0.30	5.4	9.7	147.1	4.64	105.3
	1302	77	26	260	6.2	3.4	56.2	22.4	4.2	15.1	2.1	1.28	189	72	47	0.03	16.2	0.35	6.5	10.0	146.4	4.00	104.5
	1303	70	39	222	6.7	3.6	53.6	22.9	4.6	16.0	2.9	1.15	146	48	68	0.02	14.2	0.32	6.4	10.3	145.8	4.04	101.1
	1304	81	31	223	6.5	3.5	56.5	21.0	4.7	15.2	2.6	1.29	124	67	57	0.05	14.6	0.27	6.7	10.2	145.9	4.39	102.7
	1305	65	26	232	6.5	3.5	55.7	21.4	4.1	14.9	3.9	1.25	131	67	25	0.03	13.7	0.25	7.3	10.4	147.4	4.28	103.7
250	1401	71	33	222	6.7	3.5	53.8	22.7	4.5	15.4	3.6	1.16	148	54	50	0.02	15.4	0.25	6.2	10.1	145.9	4.51	103.6
	1402	67	33	276	6.0	3.4	57.8	19.9	4.1	16.1	2.1	1.36	153	49	26	0.02	22.8	0.26	6.1	9.7	147.0	4.10	102.8
	1403	75	36	212	6.4	3.3	54.7	22.4	4.3	15.5	3.1	1.20	149	75	49	0.05	12.0	0.25	6.4	10.1	144.5	4.23	102.6
	1404	132	75	260	6.9	3.5	53.5	22.3	4.5	18.1	1.6	1.15	180	94	34	0.02	21.8	0.37	6.7	10.3	147.5	4.67	102.6
	1405	71	34	296	6.7	3.5	53.8	22.8	4.5	15.0	3.9	1.16	167	48	56	0.01	23.9	0.27	6.1	10.1	145.3	4.36	101.6

a) : Control animals were administered olive oil orally.

AST : Aspartate aminotransferase.	1 : 1-globulin.	Glu : Glucose.	Cre : Creatinine.	Cl : Chlorine.
ALT : Alanine aminotransferase.	2 : 2-globulin.	TC : Total cholesterol.	IP : Inorganic phosphate .	
ALP : Alkaline phosphatase	: -globulin.	TG : Triglyceride.	Ca : Calcium.	
TP : Total protein.	: -globulin.	TB : Total bilirubin.	Na : Sodium.	
Alb : Albumin.	A/G : Albumin/Globulin ratio.	BUN : Blood urea nitrogen.	K : Potassium.	

Appendix 8-2 Blood biochemical findings of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	Plasma protein pattern (%)			Glu (mg/dL)	TC (mg/dL)	TG (mg/dL)	TB (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Cre (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)			
							A/G																
							Alb	1	2														
0 <sup>a)</sup>	1121	61	36	199	6.4	3.5	56.0	20.6	4.9	14.7	3.8	1.27	148	58	56	0.01	16.3	0.30	5.1	9.5	141.4	4.44	103.7
	1122	79	42	231	6.3	3.5	51.5	25.7	4.7	16.1	2.0	1.06	129	66	126	0.03	15.7	0.28	5.7	9.9	144.6	4.36	103.8
	1123	65	30	265	6.3	3.5	54.3	23.3	5.1	15.4	1.9	1.18	175	59	135	0.03	16.9	0.29	5.7	9.6	144.0	4.40	103.5
	1124	72	35	320	6.5	3.7	56.6	20.2	4.8	15.3	3.1	1.30	154	63	131	0.01	23.7	0.35	5.4	9.9	144.8	4.62	103.7
	1125	73	35	189	6.3	3.3	53.4	24.0	5.3	14.4	2.9	1.14	154	100	91	0.00	20.2	0.34	4.9	9.6	142.5	4.65	101.5
250	1421	63	39	220	6.7	3.4	54.8	22.2	4.8	16.0	2.2	1.21	203	75	69	0.00	16.7	0.31	6.2	10.4	142.8	5.55	101.5
	1422	50	22	200	6.2	3.5	55.1	24.3	4.9	13.7	2.0	1.22	146	56	66	0.02	19.1	0.32	5.4	9.6	143.7	5.02	102.7
	1423	60	27	181	6.2	3.2	55.4	21.7	4.6	15.0	3.3	1.24	132	70	66	0.04	16.8	0.29	5.8	9.8	144.7	4.49	103.8
	1424	72	36	226	6.7	3.6	55.5	22.2	4.4	14.9	3.0	1.24	152	85	64	0.02	19.8	0.40	6.0	9.6	144.1	4.79	102.5
	1425	64	27	208	6.1	3.4	53.5	23.3	4.7	15.4	3.1	1.15	187	76	103	0.02	22.0	0.26	4.7	9.6	143.5	5.19	103.7

a) : Control animals were administered olive oil orally.

AST : Aspartate aminotransferase.	1 : 1-globulin.	Glu : Glucose.	Cre : Creatinine.	Cl : Chlorine.
ALT : Alanine aminotransferase.	2 : 2-globulin.	TC : Total cholesterol.	IP : Inorganic phosphate .	
ALP : Alkaline phosphatase	: -globulin.	TG : Triglyceride.	Ca : Calcium.	
TP : Total protein.	: -globulin.	TB : Total bilirubin.	Na : Sodium.	
Alb :Albumin.	A/G : Albumin/Globulin ratio.	BUN : Blood urea nitrogen.	K : Potassium.	

Appendix 9-1 Absolute organ weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Final body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Epididymides (g)
0 <sup>a)</sup>	1101	433.6	2.069	0.376	1.448	10.940	0.540	2.456	61.2	3.271	1.413
	1102	468.9	2.258	0.299	1.412	10.253	0.746	2.902	78.2	3.538	1.284
	1103	440.9	2.235	0.444	1.458	12.128	0.864	2.874	83.2	3.514	1.416
	1104	519.6	2.218	0.453	1.586	14.321	0.883	2.817	61.0	3.449	1.334
	1105	497.9	2.286	0.482	1.554	14.467	0.718	3.370	72.9	3.950	1.469
	1106	565.0	2.179	0.562	1.552	15.309	0.804	3.189	93.4	3.256	1.424
	1107	513.8	2.066	0.518	1.334	13.165	0.761	2.729	57.5	3.131	1.305
	1121	512.0	2.418	0.399	1.506	12.289	0.762	3.200	67.5	4.335	1.655
	1122	464.2	2.115	0.373	1.654	13.256	0.797	2.733	56.7	3.041	1.415
	1123	520.2	2.239	0.429	1.532	15.234	0.885	3.017	67.7	2.953	1.229
10	1124	507.8	2.252	0.287	1.473	14.858	0.829	2.689	65.8	3.597	1.372
	1125	613.5	2.323	0.456	1.364	15.460	1.103	3.082	51.4	3.731	1.422
	1201	449.9	2.159	0.531	1.605	13.158	0.896	2.904	71.6	3.212	1.321
	1202	465.4	2.264	0.486	1.493	11.733	0.670	2.773	55.3	3.925	1.543
	1203	457.3	2.187	0.339	1.405	9.877	0.554	3.039	67.1	3.338	1.298
	1204	441.6	2.167	0.369	1.400	11.184	0.700	2.682	62.6	3.303	1.284
	1205	494.4	2.012	0.510	1.408	13.461	0.701	2.870	63.9	2.868	1.219
	1206	431.2	2.142	0.268	1.118	11.604	0.699	2.553	59.6	3.408	1.471
	1207	462.0	2.348	0.321	1.362	12.805	0.739	3.403	56.9	3.599	1.076
	1208	486.6	2.184	0.267	1.457	12.787	0.739	2.839	65.9	3.333	1.232
	1209	499.2	2.267	0.452	1.501	14.957	0.780	3.537	56.0	3.368	1.200
	1210	521.1	2.314	0.446	1.751	13.332	0.784	2.992	68.9	3.531	1.305
	1211	527.4	2.125	0.520	1.456	14.628	1.031	3.269	97.9	3.571	1.401
	1212	532.6	2.212	0.883	1.536	15.217	0.924	3.214	61.1	3.363	1.422

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 9-2 Absolute organ weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Final body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Epididymides (g)
50	1301	444.4	2.161	0.315	1.373	11.765	0.700	2.727	59.2	3.294	1.689
	1302	513.2	2.081	0.626	1.745	13.431	0.897	2.792	83.2	3.064	1.375
	1303	475.3	2.245	0.513	1.331	12.569	0.885	2.666	75.6	3.829	1.590
	1304	459.0	2.103	0.459	1.456	11.674	0.742	2.721	52.2	3.401	1.377
	1305	463.5	2.339	0.447	1.498	12.415	0.795	3.244	47.2	3.875	1.270
	1306	465.1	2.298	0.290	1.416	13.929	0.723	2.714	73.7	3.268	1.414
	1307	490.4	2.356	0.481	1.432	12.817	0.728	3.513	75.0	3.143	1.332
	1308	461.4	2.229	0.376	1.393	12.357	0.792	2.947	73.1	3.542	1.611
	1309	477.7	2.310	0.525	1.275	11.542	0.779	3.075	67.7	4.724	1.612
	1310	522.0	2.283	0.233	1.584	13.523	0.847	3.139	62.2	2.958	1.190
	1311	510.6	2.275	0.444	2.020	15.269	0.664	3.338	76.0	3.982	1.433
	1312	543.0	2.155	0.408	1.599	15.226	0.750	3.196	57.8	3.500	1.403
250	1401	445.9	2.332	0.342	1.442	13.969	1.005	2.960	72.8	3.503	1.347
	1402	402.0	2.252	0.475	1.337	14.195	0.683	2.885	53.9	3.471	1.391
	1403	480.4	2.311	0.526	1.511	13.123	0.805	2.807	56.8	3.534	1.443
	1404	467.1	2.149	0.469	1.465	18.460	0.768	3.325	74.4	3.355	1.316
	1405	472.2	2.166	0.385	1.330	16.978	0.693	3.105	69.4	3.565	1.496
	1406	474.0	2.322	0.418	1.733	15.504	0.883	3.165	75.1	3.462	1.266
	1407	470.7	2.251	0.395	1.537	13.882	0.720	3.641	56.2	3.699	1.227
	1421	500.4	2.104	0.439	1.594	15.406	0.726	3.155	49.4	3.440	1.427
	1422	506.7	2.178	0.476	1.499	14.195	0.635	2.821	62.2	3.353	1.419
	1423	540.3	2.334	0.385	1.623	13.360	0.911	3.241	80.0	4.013	1.526
	1424	540.6	2.172	0.415	1.684	13.688	0.742	2.651	61.2	3.529	1.366
	1425	512.9	2.376	0.710	1.493	14.005	0.780	2.825	55.1	3.473	1.260



Appendix 10-1 Relative organ weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Brain (g%)	Thymus (g%)	Heart (g%)	Liver (g%)	Spleen (g%)	Kidneys (g%)	Adrenals (mg%)	Testes (g%)	Epididymides (g%)
0 <sup>a)</sup>	1101	0.477	0.087	0.334	2.523	0.125	0.566	14.1	0.754	0.326
	1102	0.482	0.064	0.301	2.187	0.159	0.619	16.7	0.755	0.274
	1103	0.507	0.101	0.331	2.751	0.196	0.652	18.9	0.797	0.321
	1104	0.427	0.087	0.305	2.756	0.170	0.542	11.7	0.664	0.257
	1105	0.459	0.097	0.312	2.906	0.144	0.677	14.6	0.793	0.295
	1106	0.386	0.099	0.275	2.710	0.142	0.564	16.5	0.576	0.252
	1107	0.402	0.101	0.260	2.562	0.148	0.531	11.2	0.609	0.254
10	1121	0.472	0.078	0.294	2.400	0.149	0.625	13.2	0.847	0.323
	1122	0.456	0.080	0.356	2.856	0.172	0.589	12.2	0.655	0.305
	1123	0.430	0.082	0.295	2.928	0.170	0.580	13.0	0.568	0.236
	1124	0.443	0.057	0.290	2.926	0.163	0.530	13.0	0.708	0.270
	1125	0.379	0.074	0.222	2.520	0.180	0.502	8.4	0.608	0.232
	1201	0.480	0.118	0.357	2.925	0.199	0.645	15.9	0.714	0.294
	1202	0.486	0.104	0.321	2.521	0.144	0.596	11.9	0.843	0.332
	1203	0.478	0.074	0.307	2.160	0.121	0.665	14.7	0.730	0.284
	1204	0.491	0.084	0.317	2.533	0.159	0.607	14.2	0.748	0.291
	1205	0.407	0.103	0.285	2.723	0.142	0.581	12.9	0.580	0.247
10	1206	0.497	0.062	0.259	2.691	0.162	0.592	13.8	0.790	0.341
	1207	0.508	0.069	0.295	2.772	0.160	0.737	12.3	0.779	0.233
	1208	0.449	0.055	0.299	2.628	0.152	0.583	13.5	0.685	0.253
	1209	0.454	0.091	0.301	2.996	0.156	0.709	11.2	0.675	0.240
	1210	0.444	0.086	0.336	2.558	0.150	0.574	13.2	0.678	0.250
	1211	0.403	0.099	0.276	2.774	0.195	0.620	18.6	0.677	0.266
	1212	0.415	0.166	0.288	2.857	0.173	0.603	11.5	0.631	0.267

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 10-2 Relative organ weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Brain (g%)	Thymus (g%)	Heart (g%)	Liver (g%)	Spleen (g%)	Kidneys (g%)	Adrenals (mg%)	Testes (g%)	Epididymides (g%)
50	1301	0.486	0.071	0.309	2.647	0.158	0.614	13.3	0.741	0.380
	1302	0.405	0.122	0.340	2.617	0.175	0.544	16.2	0.597	0.268
	1303	0.472	0.108	0.280	2.644	0.186	0.561	15.9	0.806	0.335
	1304	0.458	0.100	0.317	2.543	0.162	0.593	11.4	0.741	0.300
	1305	0.505	0.096	0.323	2.679	0.172	0.700	10.2	0.836	0.274
	1306	0.494	0.062	0.304	2.995	0.155	0.584	15.8	0.703	0.304
	1307	0.480	0.098	0.292	2.614	0.148	0.716	15.3	0.641	0.272
	1308	0.483	0.081	0.302	2.678	0.172	0.639	15.8	0.768	0.349
	1309	0.484	0.110	0.267	2.416	0.163	0.644	14.2	0.989	0.337
	1310	0.437	0.045	0.303	2.591	0.162	0.601	11.9	0.567	0.228
	1311	0.446	0.087	0.396	2.990	0.130	0.654	14.9	0.780	0.281
	1312	0.397	0.075	0.294	2.804	0.138	0.589	10.6	0.645	0.258
250	1401	0.523	0.077	0.323	3.133	0.225	0.664	16.3	0.786	0.302
	1402	0.560	0.118	0.333	3.531	0.170	0.718	13.4	0.863	0.346
	1403	0.481	0.109	0.315	2.732	0.168	0.584	11.8	0.736	0.300
	1404	0.460	0.100	0.314	3.952	0.164	0.712	15.9	0.718	0.282
	1405	0.459	0.082	0.282	3.596	0.147	0.658	14.7	0.755	0.317
	1406	0.490	0.088	0.366	3.271	0.186	0.668	15.8	0.730	0.267
	1407	0.478	0.084	0.327	2.949	0.153	0.774	11.9	0.786	0.261
	1421	0.420	0.088	0.319	3.079	0.145	0.630	9.9	0.687	0.285
	1422	0.430	0.094	0.296	2.801	0.125	0.557	12.3	0.662	0.280
	1423	0.432	0.071	0.300	2.473	0.169	0.600	14.8	0.743	0.282
	1424	0.402	0.077	0.312	2.532	0.137	0.490	11.3	0.653	0.253
	1425	0.463	0.138	0.291	2.731	0.152	0.551	10.7	0.677	0.246

Appendix 11-1 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)	Animal No.	Findings
0 <sup>a)</sup>	1101	No abnormality detected
	1102	No abnormality detected
	1103	No abnormality detected
	1104	No abnormality detected
	1105	No abnormality detected
	1106	No abnormality detected
	1107	No abnormality detected
	1121	No abnormality detected
	1122	No abnormality detected
	1123	No abnormality detected
	1124	No abnormality detected
	1125	No abnormality detected
10	1201	No abnormality detected
	1202	No abnormality detected
	1203	No abnormality detected
	1204	No abnormality detected
	1205	No abnormality detected
	1206	No abnormality detected
	1207	No abnormality detected
	1208	No abnormality detected
	1209	No abnormality detected
	1210	No abnormality detected
	1211	No abnormality detected
	1212	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 11-2 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)	Animal No.	Findings
50	1301	No abnormality detected
	1302	No abnormality detected
	1303	No abnormality detected
	1304	No abnormality detected
	1305	No abnormality detected
	1306	No abnormality detected
	1307	No abnormality detected
	1308	No abnormality detected
	1309	No abnormality detected
	1310	No abnormality detected
	1311	No abnormality detected
	1312	No abnormality detected
250	1401	No abnormality detected
	1402	No abnormality detected
	1403	No abnormality detected
	1404	No abnormality detected
	1405	No abnormality detected
	1406	No abnormality detected
	1407	No abnormality detected
	1421	No abnormality detected
	1422	No abnormality detected
	1423	No abnormality detected
	1424	No abnormality detected
	1425	No abnormality detected

Appendix 12-1 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	1101	Trachea	No abnormality detected
		Lung	Calcification of pulmonary aorta (+)
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Testis	No abnormality detected
		Epididymis	No abnormality detected
		Prostate	No abnormality detected
		Seminal vesicle	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Grade : + ; Slight.

Appendix 12-2 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	1102	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Testis	No abnormality detected
		Epididymis	Spermatic granuloma (+)
		Prostate	No abnormality detected
		Seminal vesicle	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	Vacuolar degeneration in cortex (+)

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Grade : + ; Slight.

Appendix 12-3 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	1103	Trachea	No abnormality detected
		Lung	Calcification of pulmonary aorta (+)
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	Focal vacuolar degeneration in hepatocytes (+)
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Testis	No abnormality detected
		Epididymis	No abnormality detected
		Prostate	Cell infiltration in stroma (+)
		Seminal vesicle	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Grade : + ; Slight.

Appendix 12-4 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	1104	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Testis	No abnormality detected
		Epididymis	No abnormality detected
		Prostate	No abnormality detected
		Seminal vesicle	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.



Appendix 12-5 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	1105	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Testis	No abnormality detected
		Epididymis	No abnormality detected
		Prostate	No abnormality detected
		Seminal vesicle	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 12-6    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)	Animal No.	Organ	Findings
10	1207 <sup>a)</sup>	Testis	No abnormality detected

a) : Not impregnate.

Appendix 12-7 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	1401	Trachea	No abnormality detected
		Lung	Calcification of pulmonary aorta (+)
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Testis	No abnormality detected
		Epididymis	No abnormality detected
		Prostate	No abnormality detected
		Seminal vesicle	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected
Grade : + ; Slight.			

Appendix 12-8 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	1402	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Testis	No abnormality detected
		Epididymis	No abnormality detected
		Prostate	Cell infiltration in stroma (+)
		Seminal vesicle	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
Spleen	No abnormality detected		
Thymus	No abnormality detected		
Pituitary	No abnormality detected		
Thyroid gland	No abnormality detected		
Parathyroid	No abnormality detected		
Adrenal	No abnormality detected		
Grade : + ; Slight.			

Appendix 12-9 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	1403	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Testis	No abnormality detected
		Epididymis	No abnormality detected
		Prostate	No abnormality detected
		Seminal vesicle	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected
		Vacuolar degeneration in cortex (+)	

Grade : + ; Slight.

Appendix 12-10 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	1404	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Testis	No abnormality detected
		Epididymis	No abnormality detected
		Prostate	No abnormality detected
		Seminal vesicle	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

Appendix 12-11 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	1405	Trachea	No abnormality detected
		Lung	Calcification of pulmonary aorta (+)
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Testis	No abnormality detected
		Epididymis	No abnormality detected
		Prostate	Cell infiltration in stroma (+)
		Seminal vesicle	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

Grade : + ; Slight.

Appendix 13-1 General signs of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Findings
0 <sup>a)</sup>	2101	No abnormality detected during administration period
	2102	No abnormality detected during administration period
	2103	No abnormality detected during administration period
	2104	No abnormality detected during administration period
	2105	No abnormality detected during administration period
	2106	No abnormality detected during administration period
	2107	No abnormality detected during administration period
	2108	No abnormality detected during administration period
	2109	No abnormality detected during administration period
	2110	No abnormality detected during administration period
	2111	No abnormality detected during administration period
	2112 <sup>b)</sup>	No abnormality detected during administration period
	2121	No abnormality detected during administration and recovery period
	2122	No abnormality detected during administration and recovery period
	2123	No abnormality detected during administration and recovery period
10	2124	No abnormality detected during administration and recovery period
	2125	No abnormality detected during administration and recovery period
	2201	No abnormality detected during administration period
	2202	No abnormality detected during administration period.
	2203	No abnormality detected during administration period.
	2204	No abnormality detected during administration period.
	2205	No abnormality detected during administration period.
	2206	No abnormality detected during administration period.
	2207 <sup>c)</sup>	No abnormality detected during administration period.
	2208	No abnormality detected during administration period.
	2209 <sup>b)</sup>	Yellowish-green mucus from vagina on day 3 postpartum
	2210	No abnormality detected during administration period
	2211 <sup>d)</sup>	Bleeding from vagina on day 23 of pregnancy
	2212 <sup>c)</sup>	No abnormality detected during administration period
	a) : Control animals were administered olive oil orally.	
	b) : Total litter loss.	
	c) : Non-pregnancy.	
	d) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy.	



Appendix 13-2 General signs of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Findings
10	2301	No abnormality detected during administration period
	2302	No abnormality detected during administration period
	2303	No abnormality detected during administration period
	2304	No abnormality detected during administration period
	2305	No abnormality detected during administration period
	2306	No abnormality detected during administration period
	2307	No abnormality detected during administration period
	2308	No abnormality detected during administration period
	2309	No abnormality detected during administration period
	2310	No abnormality detected during administration period
	2311	No abnormality detected during administration period
	2312	No abnormality detected during administration period
250	2401	No abnormality detected during administration period
	2402	No abnormality detected during administration period
	2403	No abnormality detected during administration period
	2404	No abnormality detected during administration period
	2405	No abnormality detected during administration period
	2406	No abnormality detected during administration period
	2407	No abnormality detected during administration period
	2408	No abnormality detected during administration period
	2409 <sup>a)</sup>	No abnormality detected during administration period
	2410	No abnormality detected during administration period
	2411	No abnormality detected during administration period
	2412	No abnormality detected during administration period
	2421	No abnormality detected during administration and recovery period
	2422	No abnormality detected during administration and recovery period
	2423	No abnormality detected during administration and recovery period
	2424	No abnormality detected during administration and recovery period
	2425	No abnormality detected during administration and recovery period

a) : Total litter loss.

Appendix 14-1 Detailed clinical observations of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylpaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		0 <sup>a)</sup>																																
Parameters		Administration weeks		Before																														
		Animal No.																																
Normal score																																		
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Detailed clinical observations by the handler	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Rearings	Counts	5	2	4	2	2	3	1	1	3	1	1	2	2	2	5	4	6	3	2	4	3	1	1	0	3	3	1	2	2	4	2	3
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Behavior observations in the open field	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Other observations	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	a): Control animals were administered olive oil orally.																																	
b): Total litter loss.																																		
N: normal; n: no components; N': normal.																																		

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b) : Total litter loss.

- : no comments, N : normal.

## Appendix 14-2

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

[illegible]

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b): Total litter loss.

: no comments, N : normal.

## Appendix 14-3

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

[illegible]

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b): Total litter loss,

: no comments. N : normal,

Appendix 14-4 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 <sup>a)</sup>																	
Parameters	Animal No.	Postpartum 4 day												Administration 6 weeks					
	Normal score	2101	2102	2103	2104	2105	2106	2107	2108	2109	2110	2111	2112 <sup>b)</sup>	2121	2122	2123	2124	2125	
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Behavior observations in the open field	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rearings	Counts	6	7	4	3	6	5	4	6	3	9	6	5	0	4	2	4	
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b) : Total litter loss.

- : no comments, N : normal.

Appendix 14-5 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)		10												
Parameters		Administration weeks												
		Before												
		Animal No.												
Normal score		2201	2202	2203	2204	2205	2206	2207 <sup>a)</sup>	2208	2209 <sup>b)</sup>	2210	2211 <sup>c)</sup>	2212 <sup>b)</sup>	
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Behavior observations in the open field	Counts	3	1	3	0	3	4	6	1	2	1	3	4
Rearings														
Clonic involuntary movement		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tonic involuntary movement		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gait		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Movements		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Arousal		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Occurrence of stereotype		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal behavior		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Defecations		Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

a) : Non-pregnancy.

b) : Total litter loss.

c) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy.

- : no comments, N : normal.

Appendix 14-6 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)		10											
		3											
Administration weeks													
Parameters	Animal No.												
	Normal score	2201	2202	2203	2204	2205	2206	2207 <sup>a)</sup>	2208	2209 <sup>b)</sup>	2210	2211 <sup>c)</sup>	2212 <sup>b)</sup>
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Detailed clinical observations by the handler	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Behavior observations in the open field	Rearings	2	1	3	2	2	7	2	4	2	5	8
Clonic involuntary movement		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tonic involuntary movement		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gait		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Movements		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Arousal		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Occurrence of stereotype		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal behavior		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Defecations		Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinations		Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) : Non-pregnancy.

b) : Total litter loss.

c) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy.

- : no comments, N : normal.

Appendix 14-7 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)		10														
Administration weeks		4					5									
Parameters	Animal No.															
	Normal score															
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rearings	Counts	0	0	5	4	1	7	3	1	5	3	2	1	1	1
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Behavior observations in the open field	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

a) : Non-pregnancy.

b) : Total litter loss.

c) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy.

- : no comments, N : normal



Appendix 14-8 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)		10											
Parameters	Animal No. Normal score	Postpartum 4 day											
		2201	2202	2203	2204	2205	2206	2207 <sup>b)</sup>	2208	2209 <sup>b)</sup>	2210	2211 <sup>c)</sup>	2212 <sup>b)</sup>
Handling at the grab													
Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Rearings	Counts	5	4	5	7	3	4	5	5	2			
Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a) : Non-pregnancy.

b) : Total litter loss.

c) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy.

- : no comments, N : normal.

Appendix 14-9 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)		50																								
Parameters	Administration weeks Animal No. Normal score	Before												I												
		2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312												2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312												
		2301	2302	2303	2304	2305	2306	2307	2308	2309	2310	2311	2312	2301	2302	2303	2304	2305	2306	2307	2308	2309	2310	2311	2312	
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Behavior observations in the open field	Rearings	Counts	1	7	2	1	4	2	2	2	2	5	3	2	4	4	4	1	3	2	3	1	3	2	1
Clonic involuntary movement		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Tonic involuntary movement		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Gait		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
Movements		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
Arousal		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Occurrence of stereotype		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Abnormal behavior		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Defecations		Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Urinations		Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

: : no comments, N : normal.

- : no comments, N : normal.

Appendix 14-10 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)		50																					
		2																					
Administration weeks																							
Parameters	Animal No.	2301	2302	2303	2304	2305	2306	2307	2308	2309	2310	2311	2312										
	Normal score																						
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2										
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2										
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Rearings	Counts	5	7	3	5	4	5	6	4	2	1	6	4	2	4	5	2	1	4	2	3	1
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
no comments		N = normal																					

- : no comments, N : normal.

Appendix 14-11 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)		50															
		4								5							
Administration weeks																	
Parameters		Animal No.															
		Normal score															
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Rearings	5	3	3	2	3	4	0	3	2	5	4	0	4	4	2	0
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Behavior observations in Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	the open field	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

- : no comments, N : normal

Appendix 14-12 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)		50																
		Postpartum 4 day																
Parameters	Animal No.																	
	Normal score	2301	2302	2303	2304	2305	2306	2307	2308	2309	2310	2311	2312					
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rearings	Counts	5	2	5	4	4	5	3	8	4	5	2	1				
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
Behavior observations in the open field	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

- : no comments, N : normal.

Appendix 14-13 Detailed clinical observations of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylpiperthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		250																																		
Parameters	Administration weeks	Before												I																						
	Animal No.																																			
	Normal score																																			
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2										
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2										
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
Detailed clinical observations by the handling	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1										
	Rearings	Counts	2	5	3	2	0	4	2	5	2	2	1	2	3	5	2	3	2	0	2	5	2	5	2	3	4	3	0	3	2	2	3	2	2	3
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Behavior observations in the open field	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4		
Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
a): Total litter loss.																																				
no comments. N: normal																																				

a) : Total litter loss.

- : no comments, N : normal.

Appendix 14-14 Detailed clinical observations of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Parameters		Dose (mg/kg/day)																															
		Administration weeks																															
		Animal No.		2																													
Normal score		3																															
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Behavior observations in the open field	Rearings	Counts	2	4	5	4	5	1	4	4	5	2	4	5	3	5	3	3	4	0	4	3	2	2	1	2	5	4	2	3	4	5	8
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

a) : Total litter loss, no comments, N : normal.

a) : Total litter loss.

- : no comments, N : normal.

Appendix 14-15 Detailed clinical observations of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylphtalene by oral administration

Parameters		Dose (mg/kg/day)																																	
		Administration weeks										5																							
		Animal No.		4		5		6		7		8		9		10		11		12															
Normal score		2401		2402		2403		2404		2405		2406		2407		2408		2409 <sup>a)</sup>		2410		2411		2412		2421		2422		2423		2424		2425	
Handling at the grab	Reactivity	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
	Vocalization	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Myotony	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
Detailed clinical observations by the handling	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Rearings	Counts	0	2	1	2	6	2	2	0	3	3	5	2	3	5	2	3	5	2	4	3	4	2	1	5	2	4	3	5	4	4	5	3	
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Behavior observations in the open field	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Abnormal behavior	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

a) : Total litter loss, no comments. N : normal.

a) : Total litter loss.  
- : no comments, N : normal.



Appendix 14-16 Detailed clinical observations of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylpiperazine by oral administration

Dose (mg/kg/day)			250																	
Parameters	Administration weeks		Postpartum 4 day												Administration 6 weeks					
	Animal No.	Normal score	2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409 <sup>b)</sup>	2410	2411	2412	2421	2422	2423	2424	2425	
			2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Handling at the grab	Reactivity	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Vocalization	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
Detailed clinical observations by the handling	Myotony	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Hypothermia	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Piloerection	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Fur soiled	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rough cast	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Pallor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rubor	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Cyanosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Lacrimation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Exophthalmos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
Behavior observations in the open field	Mydriasis/Miosis	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Discharge	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Rearings	Counts	5	3	5	5	7	6	6	3	5	3	5	3	5	3	1	3	4	4
	Clonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Tonic involuntary movement	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Gait	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
	Movements	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Arousal	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	Occurrence of stereotype	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Abnormal behavior	Abnormal behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Defecations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Urinations	Counts	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

a) : Total litter loss.

- : no comments, N : normal.

Appendix 15 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 -

Parameters	Dose (mg/kg/day)	$\theta^a$						10						50						250					
	Animal No.	2103	2106	2108	2109	2111		2203	2204	2206	2208	2210		2301	2303	2304	2307	2309		2401	2402	2404	2405	2408	
	Normal score																								
Responses	Approach and/or Touch response	2	2	2	2	2		2	2	2	2	2		2	2	2	2	2		2	2	2	2	2	
	Sound response	2	2	2	2	2		2	2	2	2	2		2	2	2	2	2		2	2	2	2	2	
	Tail pinch response	2	2	2	2	2		2	2	2	2	2		2	2	2	2	2		2	2	2	2	2	
	Pupillary reflex	2	2	2	2	2		2	2	2	2	2		2	2	2	2	2		2	2	2	2	2	
	Aerial righting reflex	1	1	1	1	1		1	1	1	1	1		1	1	1	1	1		1	1	1	1	1	
	Forelimb grip strength (N)	1st	4.19	6.11	6.22	6.09	6.14		4.62	4.99	5.23	4.77	5.71		6.86	6.84	4.55	5.03	4.86		5.69	5.05	5.03	5.45	6.29
		2nd	5.33	5.46	5.77	6.81	5.64		5.71	5.82	6.21	5.36	5.61		6.01	4.94	4.91	6.98	5.84		5.56	6.81	6.11	5.42	5.60
		Mean	4.76	5.79	6.00	6.45	5.89		5.17	5.41	5.72	5.07	5.66		6.44	5.89	4.73	6.01	5.35		5.63	5.93	5.57	5.44	5.95
		±S.D.	0.81	0.46	0.32	0.51	0.35		0.77	0.59	0.69	0.42	0.07		0.60	1.34	0.25	1.38	0.69		0.09	1.24	0.76	0.02	0.49
	Hindlimb grip strength (N)	1st	1.34	1.76	1.23	1.80	1.41		1.43	1.77	1.23	1.52	1.80		1.51	1.24	1.76	1.16	1.31		1.11	1.30	1.34	1.88	1.44
		2nd	1.75	1.53	1.63	1.27	1.71		1.89	1.46	1.32	0.99	1.43		1.68	1.21	1.16	1.78	1.21		1.06	1.41	1.60	1.53	1.65
		Mean	1.55	1.65	1.43	1.54	1.56		1.66	1.62	1.28	1.26	1.62		1.60	1.23	1.46	1.47	1.26		1.09	1.36	1.47	1.71	1.55
		±S.D.	0.29	0.16	0.28	0.37	0.21		0.33	0.22	0.06	0.37	0.26		0.12	0.02	0.42	0.44	0.07		0.04	0.08	0.18	0.25	0.15
	Spontaneous locomotor activity	3min	982	951	902	767	868		949	970	875	936	907		885	874	853	960	965		876	797	904	924	956
		6min	964	858	954	863	857		756	924	804	883	880		897	802	858	874	932		817	833	819	859	897
9min		749	807	849	815	822		858	850	895	857	845		859	766	762	817	883		924	750	769	821	847	
12min		851	796	897	850	707		832	826	902	903	839		753	762	668	776	932		902	714	507	840	752	
15min		877	854	810	765	741		735	888	823	795	703		895	717	694	702	721		854	612	683	867	737	
Total		4423	4266	4412	4060	3995		4130	4458	4299	4374	4174		4289	3921	3835	4129	4433		4373	3706	3682	4311	4189	

a) : Control animals were administered olive oil orally.

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 16-1 Body weight changes of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Body weights on administration days (g)										Body weights on recovery days (g)				
		1	3	8	15	22	29	36	42			1	3	7	14	15
0 <sup>a)</sup>	2121	243.0	235.5	252.1	254.1	275.7	284.9	288.5	300.1			297.4	308.4	312.0	319.7	295.7
	2122	242.5	240.0	251.3	271.6	284.3	290.3	292.9	305.0			300.8	305.1	313.2	314.4	302.5
	2123	249.7	256.6	259.9	282.4	294.0	290.6	300.2	306.8			315.5	319.1	333.6	344.6	322.3
	2124	247.3	238.7	264.7	274.1	294.6	306.2	309.3	314.0			309.0	322.3	324.5	326.2	311.9
	2125	261.9	268.8	275.5	304.7	326.1	341.4	350.9	377.8			372.3	378.8	390.9	401.4	381.0
250	2421	234.6	238.9	246.1	248.9	251.7	254.4	257.1	251.7			257.5	254.4	262.0	267.6	253.8
	2422	243.5	243.8	246.4	262.8	271.7	282.1	289.0	293.6			293.2	300.1	296.6	308.3	292.6
	2423	246.0	236.3	243.4	252.0	272.1	284.0	282.3	288.3			284.8	295.8	302.1	310.9	290.4
	2424	245.4	243.1	246.1	255.3	267.7	277.3	287.9	286.3			295.1	298.4	307.8	319.2	296.3
	2425	245.7	260.0	262.5	280.3	292.6	301.6	310.1	311.8			309.1	316.4	318.8	333.3	311.3

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 16-2 Body weight changes of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Body weights on administration days (g)					Body weights on gestation days (g)					Body weights on lactation days (g)				
		1	3	7	14		0	7	14	17	20	26	0	4	5	
0 <sup>a)</sup>	2101	231.1	229.9	235.6	250.0		259.3	304.4	349.7	374.7	414.7		290.2	333.1	314.4	
	2102	237.7	226.6	235.1	247.3		248.6	289.8	327.5	357.1	392.5		317.1	343.8	311.9	
	2103	238.9	242.6	250.8	258.9		283.9	312.0	353.0	384.1	429.0		321.7	329.3	321.4	
	2104	242.1	242.6	251.4	263.5		276.7	311.6	350.9	373.1	410.6		265.9	321.8	292.2	
	2105	238.6	239.1	249.5	255.5		273.1	302.0	334.4	367.6	407.8		257.9	297.4	281.8	
	2106	246.0	240.8	250.2	249.7		268.8	312.6	354.5	379.8	428.7		333.1	339.4	317.8	
	2107	252.1	257.6	273.5	293.6		284.9	336.3	379.1	409.5	454.5		349.6	353.7	321.5	
	2108	241.0	245.0	251.5	257.2		264.9	314.9	358.2	388.0	434.9		338.4	353.9	324.9	
	2109	247.4	249.5	259.5	271.9		281.9	320.4	356.2	393.2	433.3		338.5	350.9	315.7	
	2110	251.3	247.3	263.4	279.1		275.3	312.4	347.1	379.5	416.4		336.2	344.1	308.9	
	2111	249.4	251.5	264.1	266.2		273.4	313.6	350.4	369.5	409.1		299.3	309.4	287.5	
	2112 <sup>b)</sup>	241.6	253.6	264.0	277.3		275.4	333.0	369.4	408.4	452.4		298.9			
10	2201	236.8	228.2	237.3	262.2		261.3	299.7	333.7	363.7	413.6		304.0	320.9	291.9	
	2202	237.6	231.6	243.0	263.7		265.4	302.4	334.8	362.5	403.8		300.2	328.9	307.1	
	2203	244.1	249.5	265.3	278.3		277.0	311.7	336.0	351.3	379.7		318.5	321.6	305.9	
	2204	240.9	241.8	252.1	255.0		262.6	299.5	335.3	360.5	395.9		279.6	308.8	278.2	
	2205	243.5	245.7	253.6	271.2		275.0	308.6	354.1	386.1	435.0		327.6	344.5	312.2	
	2206	241.5	253.0	266.0	283.1		287.5	328.2	356.6	367.5	383.7		352.8	354.6	333.9	
	2207 <sup>c)</sup>	245.4	259.5	268.8	280.0		277.4	313.9	316.2	329.7	322.6	321.8				
	2208	247.2	242.2	252.3	268.2		272.2	303.7	334.9	355.8	389.8		333.0	339.6	313.8	
	2209 <sup>b)</sup>	244.7	253.5	267.6	281.6		283.5	332.4	378.4	417.5	451.1		318.7	289.1		
	2210	244.0	249.2	258.3	271.3		269.8	320.5	345.3	382.7	418.2		284.6	315.6	294.3	
	2211 <sup>d)</sup>	256.8	248.7	259.8	287.7		283.9	327.5	366.1	400.7	439.0	433.5				
	2212 <sup>b)</sup>	245.2	262.0	272.2	280.5		283.0	339.3	385.5	419.4	461.7		290.8			

a) : Control animals were administered olive oil for injection orally.

b) : Total litter loss.

c) : Non-pregnancy.

d) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy.

Appendix 16-3 Body weight changes of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Body weights on administration days (g)					Body weights on gestation days (g)					Body weights on lactation days (g)				
		1	3	7	14		0	7	14	17	20	26	0	4	5	
50	2301	235.4	240.6	253.1	258.4		264.7	292.9	331.0	360.5	405.2		286.1	313.0	292.3	
	2302	235.7	233.6	247.8	252.3		264.6	300.4	349.4	371.9	417.4		321.5	347.4	320.5	
	2303	243.0	239.9	254.9	275.0		272.3	314.3	348.7	380.2	416.6		297.1	338.7	313.0	
	2304	253.7	251.4	263.9	273.5		280.3	324.6	358.4	393.6	435.1		307.9	327.6	299.8	
	2305	244.1	243.3	251.4	259.1		258.8	319.4	364.8	399.4	438.2		337.5	368.6	342.3	
	2306	242.1	239.7	249.7	249.1		264.6	294.3	323.3	333.7	373.9		312.5	329.5	308.1	
	2307	250.5	246.3	258.0	275.2		276.1	305.3	339.6	367.8	396.5		314.6	350.1	318.4	
	2308	250.9	251.9	271.1	279.0		284.2	315.0	345.5	378.9	418.7		328.8	343.2	322.5	
	2309	248.8	253.1	262.8	284.0		279.4	320.8	365.8	402.6	447.2		327.9	322.4	296.9	
	2310	255.0	251.4	265.7	282.7		284.7	322.0	347.4	376.4	408.9		308.0	316.8	294.8	
	2311	254.6	255.7	266.7	282.6		287.8	332.4	366.7	391.2	436.9		316.3	348.9	317.1	
	2312	245.3	261.0	264.5	272.9		269.6	326.4	366.0	393.3	427.2		309.7	339.7	313.3	
250	2401	230.5	233.9	240.7	245.8		255.4	280.0	313.9	336.0	365.0		258.4	299.0	269.7	
	2402	238.9	240.1	247.0	259.5		261.1	299.3	327.1	361.4	399.3		292.9	332.3	296.6	
	2403	238.7	232.2	238.6	243.6		257.6	304.3	348.9	367.7	412.9		291.5	333.6	315.8	
	2404	245.0	244.6	255.6	260.0		263.6	300.6	334.1	369.2	398.6		290.6	316.2	299.7	
	2405	248.3	253.3	259.3	275.6		286.1	323.0	362.6	396.0	434.0		330.8	353.8	333.2	
	2406	245.4	240.0	242.5	248.3		261.0	299.2	341.1	360.9	405.8		350.4	352.1	321.8	
	2407	247.7	250.9	253.5	261.1		279.8	307.8	327.9	342.5	377.5		275.7	305.8	292.1	
	2408	250.2	255.9	253.9	271.8		279.0	310.1	340.4	365.3	396.6		317.2	315.5	303.4	
	2409 <sup>a)</sup>	249.0	249.4	254.7	264.1		275.8	328.0	359.7	384.1	416.7		286.7			
	2410	247.0	259.7	262.9	268.3		272.5	310.6	339.4	364.1	392.9		262.9	265.9	258.2	
	2411	242.4	255.8	267.2	282.0		284.5	336.8	372.6	401.1	454.9		335.5	370.5	337.5	
	2412	253.1	254.1	261.5	271.0		277.2	309.6	340.7	366.5	405.2		279.8	318.5	293.5	

a) : Total litter loss.

Appendix 17-1 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Food consumption (g/day)											
		Administration days						Gestation days					
		1	7	14	7	14	20	7	14	17	20	20	Lactation days
0 <sup>a)</sup>	2101	12.3	15.0	14.7	20.8	21.3	20.3	20.8	21.3	22.6	20.3	20.3	39.8
	2102	17.7	11.0	18.1	21.2	20.7	20.4	21.2	20.7	23.5	20.4	20.4	35.0
	2103	15.4	18.2	13.9	20.7	20.5	25.2	20.7	20.5	26.7	25.2	25.2	35.4
	2104	16.8	18.9	15.5	20.9	22.0	23.1	20.9	22.0	21.6	23.1	23.1	43.2
	2105	16.9	19.4	17.4	21.9	19.1	15.0	21.9	19.1	22.4	15.0	15.0	18.0
	2106	19.0	18.7	13.4	24.1	25.4	27.5	24.1	25.4	26.4	27.5	27.5	30.0
	2107	18.1	20.0	22.3	24.5	24.2	24.9	24.5	24.2	29.5	24.9	24.9	43.0
	2108	16.7	17.3	15.8	22.3	25.2	27.9	22.3	25.2	27.9	27.6	27.6	41.8
	2109	16.3	16.8	15.5	23.9	22.0	22.6	23.9	22.0	26.3	22.6	22.6	35.7
	2110	16.5	18.3	18.5	21.5	20.6	13.5	21.5	20.6	23.8	13.5	13.5	35.6
	2111	16.0	18.8	13.0	24.4	21.3	17.2	24.4	21.3	22.9	17.2	17.2	36.4
	2112 <sup>b)</sup>	13.7	18.5	19.4	26.0	26.9	14.5	26.0	26.9	26.6	14.5	14.5	
10	2201	15.2	12.6	17.3	19.0	20.9	22.5	19.0	20.9	22.8	22.5	22.5	32.5
	2202	15.4	13.7	16.8	21.9	21.3	19.6	21.9	21.3	23.5	19.6	19.6	33.3
	2203	18.0	20.5	19.4	24.0	22.7	18.0	24.0	22.7	20.7	18.0	18.0	35.8
	2204	15.2	16.3	13.4	19.7	21.7	19.6	19.7	21.7	25.5	19.6	19.6	39.4
	2205	18.1	13.9	16.1	20.1	23.5	20.3	20.1	23.5	25.1	20.3	20.3	33.4
	2206	15.3	18.6	19.5	28.3	26.5	21.7	28.3	26.5	20.2	21.7	21.7	25.7
	2207 <sup>c)</sup>	18.4	21.0	16.0	20.4	15.8	16.7	20.4	15.8	20.0	16.7	16.7	
	2208	18.1	14.3	17.4	20.4	21.1	25.4	20.4	21.1	24.3	25.4	25.4	28.8
	2209 <sup>b)</sup>	10.9	19.9	16.7	28.8	27.7	21.1	28.8	27.7	29.0	21.1	21.1	6.2
	2210	13.2	18.9	18.4	25.5	19.4	19.6	25.5	19.4	24.9	19.6	19.6	45.6
	2211 <sup>d)</sup>	20.8	12.2	18.9	22.7	24.2	23.4	22.7	24.2	26.2	23.4	23.4	
	2212 <sup>b)</sup>	15.2	19.9	19.3	28.1	24.0	23.8	28.1	24.0	25.2	23.8	23.8	

a) : Control animals were administered olive oil for injection orally.

b) : Total litter loss.

c) : Non-pregnancy.

d) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy.

Appendix 17-2 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Food consumption (g/day)											
		Administration days				Gestation days				Lactation days			
		1	7	14		7	14	17	20				
50	2301	15.8	18.2	14.9		16.2	20.0	23.8	20.3			44.7	
	2302	14.9	17.4	11.1		22.1	24.1	22.6	25.0			41.0	
	2303	15.6	16.1	19.2		22.0	21.0	25.9	19.9			45.5	
	2304	20.6	19.7	19.8		25.4	22.9	29.8	19.0			44.8	
	2305	16.2	17.2	17.6		27.6	25.9	30.3	26.8			43.4	
	2306	15.3	17.6	12.2		20.6	18.9	19.2	22.8			28.2	
	2307	17.7	13.2	16.1		19.0	23.9	25.8	19.0			40.2	
	2308	16.9	19.1	16.7		20.7	17.5	24.0	23.8			32.4	
	2309	16.4	17.5	19.2		23.4	22.9	30.4	21.5			40.5	
	2310	17.7	16.1	17.4		24.5	21.7	22.3	18.5			33.0	
	2311	20.6	19.9	16.6		27.7	26.5	25.3	24.2			43.3	
	2312	11.2	19.2	16.6		27.1	25.3	23.8	22.0			38.9	
250	2401	13.9	15.3	16.1		18.9	23.1	23.4	19.6			45.4	
	2402	14.5	13.3	17.0		21.9	19.1	26.1	18.6			51.5	
	2403	15.4	15.2	10.6		23.1	22.8	23.8	20.7			39.4	
	2404	18.6	19.0	16.3		21.1	20.4	26.0	22.8			51.4	
	2405	17.3	16.0	17.8		22.4	22.3	26.9	22.5			40.1	
	2406	18.1	14.4	12.7		22.3	26.8	24.9	28.1			43.5	
	2407	18.6	13.0	12.6		21.7	20.6	15.6	21.7			20.7	
	2408	17.0	14.8	16.7		23.0	21.0	22.6	19.1			35.3	
	2409 <sup>a)</sup>	16.9	12.7	12.9		28.8	24.3	20.9	15.7				
	2410	15.2	18.6	16.5		24.7	20.6	22.2	16.4			26.3	
	2411	13.0	18.1	17.9		25.9	23.1	22.6	28.9			47.6	
	2412	16.9	19.3	15.9		25.2	19.1	19.8	16.5			39.9	

a) : Total litter loss.

Appendix 17-3 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Food consumption (g/day)													
		Administration days							Recovery days						
		1	3	8	19	22	29	36	42	1	3	7	14		
0 <sup>a)</sup>	2121	17.4	13.4	16.1	11.0	17.4	13.8	14.9	17.2	16.7	19.7	19.4	20.3		
	2122	17.3	19.4	14.8	14.6	18.4	17.1	15.7	19.4	18.3	14.9	18.6	15.9		
	2123	18.0	21.4	14.7	18.4	19.1	14.7	16.9	16.8	21.9	20.1	25.7	23.4		
	2124	17.3	15.2	20.2	13.1	19.8	19.2	17.8	18.9	15.7	18.0	21.0	19.2		
	2125	20.1	23.9	18.4	22.0	24.1	24.3	18.3	22.7	23.4	21.9	25.9	25.3		
250	2421	12.7	20.4	16.6	16.2	16.8	9.8	16.2	13.6	16.9	10.7	13.8	15.2		
	2422	16.3	20.3	15.3	16.7	15.5	18.0	14.6	14.6	13.8	18.6	16.0	18.3		
	2423	16.6	12.3	15.1	12.3	17.3	18.0	17.6	16.8	18.4	18.1	21.0	21.0		
	2424	17.9	19.4	16.9	14.0	15.2	14.5	18.0	14.1	19.1	16.8	22.3	22.2		
	2425	9.3	22.6	17.2	14.4	20.1	17.7	18.4	19.0	14.3	17.9	18.5	23.5		

a) : Control animals were administered olive oil orally.



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

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Bilirubin	Occult blood	Urobili- nogen
0 <sup>a)</sup>	2103	6.5	+	-	-	-	-	0.1
	2106	7.0	+	-	-	-	-	0.1
	2108	7.5	+	-	-	-	-	0.1
	2109	7.5	++	-	-	-	-	0.1
	2111	8.0	++	-	-	-	-	0.1
10	2203	8.0	++	-	-	-	-	0.1
	2204	7.0	++	-	-	-	-	0.1
	2206	6.5	+	-	-	-	-	0.1
	2208	7.0	+	-	-	-	-	0.1
	2210	7.0	++	-	-	-	-	0.1
50	2301	7.5	+	-	-	-	-	0.1
	2303	8.0	++	-	-	-	-	0.1
	2304	7.5	+	-	-	-	-	0.1
	2307	8.0	++	-	-	-	-	0.1
	2309	8.0	+	-	-	-	-	0.1
250	2401	8.0	++	-	-	-	-	0.1
	2402	7.5	+	-	-	-	-	0.1
	2404	7.0	+	-	-	-	-	0.1
	2405	8.0	+	-	-	-	-	0.1
	2408	8.0	++	-	-	-	-	0.1

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Protein : + ; 30 mg/dL, ++ ; 100 mg/dL.

Glucose : - ; Negative.

Ketone body : - ; Negative.

Bilirubin : - ; Negative.

Occult blood : - ; Negative.

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Appendix 18-2      Urinary findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	pH	Protein	Glucose	Ketone body	Bilirubin	Occult blood	Urobili- nogen
0 <sup>a)</sup>	2121	7.5	+	-	-	-	-	0.1
	2122	8.0	+	-	-	-	-	0.1
	2123	8.5	+	-	-	-	-	0.1
	2124	8.0	+	-	-	-	-	0.1
	2125	8.0	+	-	-	-	-	0.1
250	2421	7.5	+	-	-	-	-	0.1
	2422	7.5	+	-	-	-	-	0.1
	2423	8.0	++	-	-	-	-	0.1
	2424	7.5	+	-	-	-	-	0.1
	2425	8.0	+	-	-	-	-	0.1

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Protein : + ; 30 mg/dL, ++ ; 100 mg/dL.  
Glucose : - ; Negative.  
Ketone body : - ; Negative.

Bilirubin : - ; Negative.  
Occult blood : - ; Negative.  
Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Appendix 19-1 Hematological findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	RBC ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	Differential WBC count (%)						PLT ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	PT (second)	APTT (second)	
									Bas	Eos	St	Seg	Lym	Mon				Other
0 <sup>a)</sup>	2103 <sup>b)</sup>	733	15.2	44.3	60.4	20.7	34.3	107	0	0	0	16	84	0	0	105.1	17.3	10.3
	2106	720	15.1	44.5	61.8	21.0	33.9	108	0	0	0	15	85	0	0	102.9	15.7	11.4
	2108	798	14.7	44.9	56.3	18.4	32.7	93	0	0	0	36	64	0	0	101.3	17.4	14.4
	2109	641	13.7	40.4	63.0	21.4	33.9	98	0	1	0	24	75	0	0	126.8	16.2	10.6
	2111	625	12.3	38.3	61.3	19.7	32.1	106	0	0	0	41	57	2	0	104.2	15.2	10.4
	2112 <sup>c)</sup>	672	13.5	40.5	60.3	20.1	33.3	207	0	1	0	45	54	0	0	155.0	15.5	12.4
10	2203	721	14.7	46.2	64.1	20.4	31.8	127	0	0	0	19	81	0	0	132.1	17.0	12.3
	2204	657	13.8	40.9	62.3	21.0	33.7	166	0	0	0	35	65	0	0	98.7	16.6	11.1
	2206	760	14.4	43.8	57.6	18.9	32.9	56	0	2	0	19	79	0	0	114.5	16.1	12.3
	2207 <sup>d)</sup>	844	15.4	44.4	52.6	18.2	34.7	67	0	3	0	10	87	0	0	115.4	16.5	13.4
	2208	791	16.2	45.3	57.3	20.5	35.8	94	0	0	0	18	82	0	0	127.9	17.5	13.4
	2209 <sup>e)</sup>	627	12.5	34.4	54.9	19.9	36.3	165	0	0	0	65	35	0	0	90.1	15.6	12.1
50	2210	565	12.1	38.4	68.0	21.4	31.5	163	0	0	0	62	38	0	0	158.0	15.5	10.7
	2211 <sup>e)</sup>	442	8.6	24.9	56.3	19.5	34.5	433	0	1	0	73	26	0	0	91.6	15.6	12.5
	2212 <sup>e)</sup>	606	12.4	35.6	58.7	20.5	34.8	303	0	0	0	63	37	0	0	129.1	16.6	11.9
	2301	684	14.2	40.4	59.1	20.8	35.1	90	0	0	0	20	80	0	0	119.1	17.3	12.8
	2303	741	14.9	43.1	58.2	20.1	34.6	101	0	1	0	22	77	0	0	123.0	17.0	11.8
	2304	677	13.9	38.1	56.3	20.5	36.5	79	0	0	0	33	67	0	0	108.3	17.3	11.8
250	2307	732	15.6	41.6	56.8	21.3	37.5	97	0	0	0	28	72	0	0	129.0	17.5	14.1
	2309	668	13.8	38.6	57.8	20.7	35.8	140	0	0	0	35	65	0	0	123.8	16.3	12.3
	2401	750	14.8	43.5	58.0	19.7	34.0	121	0	0	0	26	74	0	0	120.1	16.1	11.1
	2402	716	15.2	41.9	58.5	21.2	36.3	91	0	1	0	28	71	0	0	123.2	16.9	13.2
	2404	703	14.3	39.2	55.8	20.3	36.5	137	0	0	0	16	84	0	0	126.2	17.4	11.2
	2405	747	15.3	43.0	57.6	20.5	35.6	127	1	2	0	28	69	0	0	101.0	17.8	12.8
250	2408	700	14.2	43.8	62.6	20.3	32.4	111	0	0	0	27	73	0	0	94.7	17.4	13.2
	2409 <sup>e)</sup>	658	12.7	37.4	56.8	19.3	34.0	176	0	1	0	60	39	0	0	133.0	17.0	10.6

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b) : Death of anesthetizing, excluded from calculation of mean value.

c) : Total litter loss, excluded from calculation of mean value.

d) : Non-pregnancy, excluded from calculation of mean value.

e) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy, excluded from calculation of mean value.

RBC : Red blood cell.	WBC : White blood cell.	Mon : Monocyte.
Hb : Hemoglobin.	Bas : Basophil.	PLT : Platelet.
Ht : Hematocrit.	Eos : Eosinophil.	PT : Prothrombin time.
MCV : Mean corpuscular volume.	St : Stab neutrophil.	APTT : Activated partial thromboplastin time.
MCH : Mean corpuscular hemoglobin level.	Seg : Segmented neutrophil.	
MCHC : Mean corpuscular hemoglobin concentration.	Lym : Lymphocyte.	

Appendix 19-2 Hematological findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	RBC ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	Differential WBC count (%)							PLT ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	PT (second)	APTT (second)
									Bas	Eos	St	Seg	Lym	Mon	Other			
0 <sup>a)</sup>	2121	824	15.7	44.0	53.4	19.1	35.7	42	0	4	0	16	80	0	0	117.1	16.3	12.7
	2122	826	15.8	45.6	55.2	19.1	34.6	56	0	1	0	7	92	0	0	92.7	16.1	13.1
	2123	793	15.9	45.6	57.5	20.1	34.9	56	0	1	0	23	76	0	0	117.0	17.0	12.0
	2124	786	15.3	43.2	55.0	19.5	35.4	43	0	1	0	15	84	0	0	96.8	16.5	11.4
	2125	854	15.9	46.1	54.0	18.6	34.5	47	0	3	0	28	69	0	0	105.4	16.1	11.0
250	2421	845	16.3	45.4	53.7	19.3	35.9	42	0	0	0	18	82	0	0	106.0	16.1	13.6
	2422	790	16.1	45.7	57.8	20.4	35.2	44	0	1	0	8	91	0	0	120.5	17.0	11.0
	2423	839	15.5	45.2	53.9	18.5	34.3	69	0	0	0	10	90	0	0	124.9	16.4	13.1
	2424	877	17.3	52.2	59.5	19.7	33.1	73	0	1	0	6	93	0	0	141.6	17.0	12.7
	2425	838	16.3	45.1	53.8	19.5	36.1	43	0	2	0	10	88	0	0	104.1	16.2	11.9

a) : Control animals were administered olive oil orally.

RBC : Red blood cell.

Hb : Hemoglobin.

Ht : Hematocrit.

MCV : Mean corpuscular volume.

MCH : Mean corpuscular hemoglobin level.

MCHC : Mean corpuscular hemoglobin concentration.

WBC : White blood cell.

Bas : Basophil.

Eos : Eosinophil.

St : Stab neutrophil.

Seg : Segmented neutrophil.

Lym : Lymphocyte.

Mon : Monocyte.

PLT : Platelet.

PT : Prothrombin time.

APTT : Activated partial thromboplastin time.

Appendix 20-1 Blood biochemical findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	Plasma protein pattern (%)		Glu (mg/dL)	TC (mg/dL)	TG (mg/dL)	TB (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Cre (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)				
							1	2															
0 <sup>a)</sup>	2103 <sup>b)</sup>	86	50	152	6.0	3.2	56.3	20.8	3.5	16.9	2.5	1.28	163	61	67	0.02	17.4	0.39	8.5	11.1	145.0	5.90	103.9
	2106	79	50	142	6.0	3.6	62.0	17.6	3.3	14.0	3.1	1.63	106	78	30	0.02	14.2	0.35	6.5	10.5	142.5	4.21	103.3
	2108	100	57	142	6.1	3.3	56.8	19.4	4.3	16.3	3.2	1.31	133	81	48	0.04	19.6	0.34	5.6	10.5	144.1	4.13	104.9
	2109	71	41	90	6.0	3.5	58.8	19.2	4.4	14.9	2.7	1.42	123	61	23	0.03	17.3	0.28	6.3	10.3	141.7	4.38	105.3
	2111	121	62	118	5.6	3.2	57.5	18.2	4.3	17.5	2.5	1.35	101	64	44	0.05	11.0	0.32	8.8	10.8	143.3	3.64	103.8
	2112 <sup>c)</sup>	102	63	182	6.4	3.7	58.4	19.2	4.6	16.9	0.9	1.40	124	81	76	0.05	18.7	0.33	6.8	10.7	144.9	3.74	106.0
10	2203	148	56	118	6.2	3.5	56.9	19.4	4.7	15.4	3.6	1.32	136	76	29	0.06	22.0	0.39	5.8	10.4	143.2	3.70	104.8
	2204	81	48	98	6.4	3.6	59.7	18.2	4.4	15.5	2.2	1.48	154	89	49	0.07	14.1	0.35	6.9	10.8	146.1	3.76	104.5
	2206	62	31	106	6.4	3.5	58.5	17.4	4.4	16.8	2.9	1.40	135	74	38	0.03	13.2	0.32	5.1	10.1	143.7	3.97	105.8
	2207 <sup>b)</sup>	55	21	106	7.0	4.3	62.0	17.2	4.6	13.2	3.0	1.63	147	85	21	0.09	16.3	0.33	6.1	10.3	142.7	3.53	103.1
	2208	58	22	90	6.6	3.7	55.3	22.1	5.8	13.7	3.1	1.23	137	60	33	0.05	16.1	0.34	7.0	10.3	144.4	4.73	102.8
	2209 <sup>c)</sup>	337	77	193	7.2	3.7	48.0	22.8	5.9	22.4	0.9	0.92	124	68	78	0.16	101.9	1.26	6.4	11.3	137.3	2.55	100.1
50	2210	128	68	225	6.1	3.3	55.3	18.4	4.3	20.2	1.8	1.23	126	119	43	0.04	10.2	0.30	7.6	10.8	143.9	4.08	102.9
	2211 <sup>c)</sup>	135	40	475	6.4	3.4	50.8	22.2	4.9	19.8	2.3	1.03	109	57	99	0.11	52.0	0.42	6.2	10.4	139.1	4.41	92.7
	2212 <sup>c)</sup>	75	35	149	6.4	3.7	58.7	17.2	4.9	17.1	2.1	1.42	163	51	90	0.01	40.5	0.35	5.6	10.5	144.2	3.73	104.2
	2301	70	40	85	6.3	3.6	61.0	19.8	3.2	13.9	2.1	1.56	123	56	44	0.04	10.9	0.27	6.9	10.3	143.8	4.16	105.2
	2303	66	37	96	6.3	3.4	55.3	22.9	4.9	15.4	1.5	1.23	131	71	61	0.02	15.6	0.28	6.8	10.2	144.2	4.35	105.6
	2304	85	52	107	6.3	3.5	55.9	22.0	4.0	15.5	2.6	1.26	131	60	54	0.05	16.2	0.29	7.7	10.8	141.4	4.13	103.7
250	2307	68	36	130	6.4	3.4	56.1	21.1	4.7	15.6	2.5	1.27	131	60	38	0.02	17.0	0.31	7.0	10.7	143.5	4.67	103.7
	2309	85	35	150	6.0	3.2	54.1	20.4	4.5	17.9	3.1	1.17	132	61	29	0.05	8.1	0.30	7.2	10.8	145.4	4.64	106.5
	2401	70	45	80	6.7	3.8	61.0	19.1	3.9	14.0	2.0	1.56	126	80	41	0.03	18.5	0.31	9.7	11.4	142.6	4.68	100.7
	2402	74	35	93	6.6	3.7	57.4	22.0	3.9	14.8	1.9	1.34	133	76	41	0.01	13.2	0.30	8.0	10.7	144.0	4.34	103.3
	2404	84	61	203	6.2	3.2	53.1	20.3	4.7	19.1	2.8	1.13	125	71	43	0.02	18.1	0.30	8.4	10.5	144.1	4.55	105.4
	2405	84	44	121	6.6	3.7	54.5	19.2	4.4	18.4	3.5	1.19	141	56	63	0.04	18.3	0.41	7.5	11.2	143.6	4.65	102.7
2408	2408	69	35	118	6.1	3.4	57.0	20.8	3.6	16.5	2.1	1.32	114	68	40	0.10	15.7	0.32	9.0	10.9	143.4	4.37	101.3
	2409 <sup>c)</sup>	86	36	140	6.3	3.5	57.9	19.6	4.7	16.2	1.6	1.37	152	57	25	0.08	15.3	0.23	6.5	10.9	145.2	3.45	98.2

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b) : Death of anesthetizing, excluded from calculation of mean value.

c) : Total litter loss, excluded from calculation of mean value.

d) : Non-pregnancy, excluded from calculation of mean value.

e) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy, excluded from calculation of mean value.

AST : Aspartate aminotransferase.	1 : γ-globulin.	Glu : Glucose.	Cre : Creatinine.	Cl : Chlorine.
ALT : Alanine aminotransferase.	2 : α-globulin.	TC : Total cholesterol.	IP : Inorganic phosphate .	
ALP : Alkaline phosphatase	: -globulin.	TG : Triglyceride.	Ca : Calcium.	
TP : Total protein.	: -globulin.	TB : Total bilirubin.	Na : Sodium.	
Alb :Albumin.	A/G : Albumin/Globulin ratio.	BUN : Blood urea nitrogen.	K : Potassium.	

Appendix 20-2 Blood biochemical findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dL)	Alb (g/dL)	Plasma protein pattern (%)			Glu (mg/dL)	TC (mg/dL)	TG (mg/dL)	TB (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Cre (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
							Alb	1	2											
0 <sup>h)</sup>	2121	61	24	110	7.0	4.3	63.6	18.2	4.7	11.2	2.3	1.74	122	67	38	0.06	14.5	0.37	3.8	106.1
	2122	61	22	87	7.1	4.2	63.0	17.6	4.2	11.1	4.1	1.70	118	71	58	0.07	17.2	0.37	4.7	103.6
	2123	69	21	102	7.2	4.6	63.6	18.8	4.2	11.5	1.9	1.74	124	88	69	0.09	14.1	0.27	6.0	104.0
	2124	57	17	114	6.3	3.9	65.5	16.1	4.4	12.4	1.6	1.89	119	56	29	0.06	17.1	0.28	6.5	107.1
	2125	64	18	101	6.6	3.9	62.5	15.8	5.0	13.5	3.2	1.66	134	88	21	0.07	13.6	0.35	5.1	104.8
250	2421	53	18	78	7.3	4.3	61.8	18.2	5.3	12.4	2.3	1.61	122	126	47	0.07	11.6	0.35	4.7	106.5
	2422	51	19	74	7.1	4.3	61.2	18.5	4.4	12.1	3.8	1.57	149	63	62	0.07	14.2	0.34	2.9	107.7
	2423	61	31	67	7.5	4.4	64.4	18.3	4.1	10.3	2.9	1.80	120	89	25	0.06	14.6	0.35	6.5	103.3
	2424	54	20	87	7.7	4.7	64.8	16.7	3.6	11.9	3.0	1.84	130	77	61	0.07	18.2	0.35	5.4	106.2
	2425	130	65	89	7.9	4.6	65.1	16.7	3.9	11.9	2.4	1.86	125	106	27	0.09	23.1	0.42	5.9	103.4

a) : Control animals were administered olive oil orally.

AST : Aspartate aminotransferase.      1 : 1-globulin.      Glu : Glucose.      Cre : Creatinine.      Cl : Chlorine.  
 ALT : Alanine aminotransferase.      2 : 2-globulin.      TC : Total cholesterol.      IP : Inorganic phosphate.  
 ALP : Alkaline phosphatase      : -globulin.      TG : Triglyceride.      Ca : Calcium.  
 TP : Total protein.      : -globulin.      TB : Total bilirubin.      Na : Sodium.  
 Alb :Albumin.      A/G : Albumin/Globulin ratio.      BUN : Blood urea nitrogen.      K : Potassium.

Appendix 21-1 Absolute organ weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Final body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)
0 <sup>a)</sup>	2101	314.4	2.116	0.200	1.077	11.192	0.580	2.046	73.5
	2102	311.9	2.123	0.259	1.067	8.912	0.606	1.883	72.2
	2103	321.4	2.027	0.293	0.947	11.207	0.581	2.058	102.6
	2104	292.2	2.018	0.213	1.039	9.230	0.647	1.858	87.9
	2105	281.8	2.045	0.192	0.996	9.535	0.794	1.856	103.8
	2106	317.8	1.978	0.395	0.998	9.532	0.867	1.800	89.9
	2107	321.5	2.156	0.231	1.165	10.245	0.777	2.155	73.5
	2108	324.9	2.043	0.339	1.053	10.421	0.728	1.884	68.8
	2109	315.7	2.215	0.317	0.994	9.747	0.743	1.967	84.4
	2110	308.9	2.016	0.275	1.039	8.960	0.637	1.977	77.5
	2111	287.5	2.074	0.143	0.932	9.471	0.668	2.032	102.6
	2112 <sup>b)</sup>	317.6	2.112	0.388	1.017	12.339	0.624	2.672	118.6
10	2121	295.7	2.012	0.359	0.954	6.755	0.460	1.582	65.3
	2122	302.5	2.028	0.415	1.011	7.402	0.525	1.754	82.0
	2123	322.3	2.231	0.338	1.021	8.268	0.835	2.108	78.5
	2124	311.9	1.945	0.283	0.988	7.253	0.496	1.879	74.4
	2125	381.0	1.935	0.455	1.187	8.450	0.553	1.900	63.5
	2201	291.9	2.204	0.276	1.154	9.873	0.615	2.062	83.2
	2202	307.1	2.082	0.249	0.976	8.781	0.556	1.874	76.8
	2203	305.9	2.167	0.259	0.982	9.325	0.706	1.759	84.9
	2204	278.2	2.012	0.286	0.980	9.390	0.555	1.691	84.9
	2205	312.2	1.989	0.393	1.064	9.587	0.848	1.816	77.8
	2206	333.9	2.013	0.379	1.009	10.028	0.681	1.950	75.3
	2207 <sup>c)</sup>	321.8	2.045	0.338	1.055	7.808	0.500	1.854	89.9
10	2208	313.8	2.131	0.275	0.978	8.915	0.611	1.749	67.1
	2209 <sup>b)</sup>	289.1	2.014	0.155	1.009	11.549	0.279	2.914	128.7
	2210	294.3	2.076	0.156	0.985	10.604	0.646	1.911	76.7
	2211 <sup>d)</sup>	433.5	2.056	0.089	0.894	10.110	0.526	2.147	107.1
	2212 <sup>b)</sup>	320.0	1.991	0.129	1.100	12.225	0.772	2.525	112.6

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b) : Total litter loss, excluded from calculation of mean value.

c) : Non-pregnancy, excluded from calculation of mean value.

d) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy, excluded from calculation of mean value.

Appendix 21-2 Absolute organ weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Final body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)
50	2301	292.3	2.007	0.261	1.107	9.229	0.680	2.012	90.4
	2302	320.5	2.019	0.381	1.014	9.966	0.646	1.971	78.5
	2303	313.0	2.143	0.389	1.026	9.889	0.628	1.926	76.4
	2304	299.8	2.052	0.222	0.933	10.385	0.629	2.027	89.2
	2305	342.3	2.092	0.299	1.173	10.606	0.741	2.133	77.6
	2306	308.1	2.287	0.379	1.195	10.638	0.698	2.036	81.1
	2307	318.4	2.114	0.272	1.051	10.612	0.628	1.993	87.2
	2308	322.5	2.173	0.376	1.044	10.047	0.602	2.003	76.2
	2309	296.9	2.031	0.167	0.928	9.637	0.602	1.755	88.3
	2310	294.8	2.044	0.218	0.956	8.531	0.679	1.803	68.9
	2311	317.1	1.998	0.218	1.003	9.531	0.655	1.859	80.5
	2312	313.3	1.849	0.258	0.994	10.078	0.669	1.706	80.3
250	2401	269.7	2.065	0.219	0.957	9.526	0.592	1.625	73.8
	2402	296.6	2.061	0.268	1.239	9.790	0.639	1.730	72.6
	2403	315.8	2.118	0.234	1.091	12.498	0.712	2.068	91.7
	2404	299.7	2.114	0.323	1.008	9.982	0.603	2.211	73.1
	2405	333.2	2.205	0.270	1.040	10.125	0.554	1.966	91.1
	2406	321.8	2.122	0.540	1.019	11.635	0.631	1.935	72.2
	2407	292.1	1.996	0.192	0.871	10.111	0.635	1.695	71.4
	2408	303.4	1.972	0.177	1.080	9.368	0.623	1.926	68.9
	2409 <sup>a)</sup>	300.1	2.068	0.150	1.092	11.995	0.499	2.346	65.5
	2410	258.2	1.973	0.118	0.776	11.054	0.446	1.963	83.9
	2411	337.5	2.233	0.329	0.990	11.252	0.565	2.155	75.6
	2412	293.5	1.905	0.262	1.055	11.132	0.606	2.254	80.8
	2421	253.8	2.107	0.251	0.898	6.983	0.452	1.679	78.4
	2422	292.6	2.071	0.388	0.923	7.570	0.488	1.823	71.3
	2423	290.4	1.999	0.254	0.944	7.763	0.432	1.780	105.2
	2424	296.3	2.110	0.385	1.049	7.490	0.530	1.604	63.4
	2425	311.3	2.173	0.362	1.004	8.644	0.458	1.926	96.8

a) : Total litter loss, excluded from calculation of mean value.



Appendix 22-1 Relative organ weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Brain (g%)	Thymus (g%)	Heart (g%)	Liver (g%)	Spleen (g%)	Kidneys (g%)	Adrenals (mg%)
0 <sup>a)</sup>	2101	0.673	0.064	0.343	3.560	0.184	0.651	23.4
	2102	0.681	0.083	0.342	2.857	0.194	0.604	23.1
	2103	0.631	0.091	0.295	3.487	0.181	0.640	31.9
	2104	0.691	0.073	0.356	3.159	0.221	0.636	30.1
	2105	0.726	0.068	0.353	3.384	0.282	0.659	36.8
	2106	0.622	0.124	0.314	2.999	0.273	0.566	28.3
	2107	0.671	0.072	0.362	3.187	0.242	0.670	22.9
	2108	0.629	0.104	0.324	3.207	0.224	0.580	21.2
	2109	0.702	0.100	0.315	3.087	0.235	0.623	26.7
	2110	0.653	0.089	0.336	2.901	0.206	0.640	25.1
	2111	0.721	0.050	0.324	3.294	0.232	0.707	35.7
	2112 <sup>b)</sup>	0.665	0.122	0.320	3.885	0.196	0.841	37.3
	2201	0.680	0.121	0.323	2.284	0.156	0.535	22.1
	2202	0.670	0.137	0.334	2.447	0.174	0.580	27.1
	2203	0.692	0.105	0.317	2.565	0.259	0.654	24.4
	2204	0.624	0.091	0.317	2.325	0.159	0.602	23.9
10	2205	0.508	0.119	0.312	2.218	0.145	0.499	16.7
	2201	0.755	0.095	0.395	3.382	0.211	0.706	28.5
	2202	0.678	0.081	0.318	2.859	0.181	0.610	25.0
	2203	0.708	0.085	0.321	3.048	0.231	0.575	27.8
	2204	0.723	0.103	0.352	3.375	0.199	0.608	30.5
	2205	0.637	0.126	0.341	3.071	0.272	0.582	24.9
	2206	0.603	0.114	0.302	3.003	0.204	0.584	22.6
	2207 <sup>c)</sup>	0.635	0.105	0.328	2.426	0.155	0.576	27.9
	2208	0.679	0.088	0.312	2.841	0.195	0.557	21.4
	2209 <sup>b)</sup>	0.697	0.054	0.349	3.995	0.097	1.008	44.5
	2210	0.705	0.053	0.335	3.603	0.220	0.649	26.1
	2211 <sup>d)</sup>	0.474	0.021	0.206	2.332	0.121	0.495	24.7
	2212 <sup>b)</sup>	0.622	0.040	0.344	3.820	0.241	0.789	35.2

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b) : Total litter loss, excluded from calculation of mean value.

c) : Non-pregnancy, excluded from calculation of mean value.

d) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy, excluded from calculation of mean value.

Appendix 22-2 Relative organ weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Brain (g%)	Thymus (g%)	Heart (g%)	Liver (g%)	Spleen (g%)	Kidneys (g%)	Adrenals (mg%)
50	2301	0.687	0.089	0.379	3.157	0.233	0.688	30.9
	2302	0.630	0.119	0.316	3.110	0.202	0.615	24.5
	2303	0.685	0.124	0.328	3.159	0.201	0.615	24.4
	2304	0.684	0.074	0.311	3.464	0.210	0.676	29.8
	2305	0.611	0.087	0.343	3.098	0.216	0.623	22.7
	2306	0.742	0.123	0.388	3.453	0.227	0.661	26.3
	2307	0.664	0.085	0.330	3.333	0.197	0.626	27.4
	2308	0.674	0.117	0.324	3.115	0.187	0.621	23.6
	2309	0.684	0.056	0.313	3.246	0.203	0.591	29.7
	2310	0.693	0.074	0.324	2.894	0.230	0.612	23.4
	2311	0.630	0.069	0.316	3.006	0.207	0.586	25.4
	2312	0.590	0.082	0.317	3.217	0.214	0.545	25.6
250	2401	0.766	0.081	0.355	3.532	0.220	0.603	27.4
	2402	0.695	0.090	0.418	3.301	0.215	0.583	24.5
	2403	0.671	0.074	0.345	3.958	0.225	0.655	29.0
	2404	0.705	0.108	0.336	3.331	0.201	0.738	24.4
	2405	0.662	0.081	0.312	3.039	0.166	0.590	27.3
	2406	0.659	0.168	0.317	3.616	0.196	0.601	22.4
	2407	0.683	0.066	0.298	3.461	0.217	0.580	24.4
	2408	0.650	0.058	0.356	3.088	0.205	0.635	22.7
	2409 <sup>a)</sup>	0.689	0.050	0.364	3.997	0.166	0.782	21.8
	2410	0.764	0.046	0.301	4.281	0.173	0.760	32.5
	2411	0.662	0.097	0.293	3.334	0.167	0.639	22.4
	2412	0.649	0.089	0.359	3.793	0.206	0.768	27.5
	2421	0.830	0.099	0.354	2.751	0.178	0.662	30.9
	2422	0.708	0.133	0.315	2.587	0.167	0.623	24.4
	2423	0.688	0.087	0.325	2.673	0.149	0.613	36.2
	2424	0.712	0.130	0.354	2.528	0.179	0.541	21.4
	2425	0.698	0.116	0.323	2.777	0.147	0.619	31.1

a) : Total litter loss, excluded from calculation of mean value.

Appendix 23-1 Gross pathological findings of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylpiperazine by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Findings
0 <sup>a)</sup>	2101	No abnormality detected
	2102	No abnormality detected
	2103	No abnormality detected
	2104	No abnormality detected
	2105	No abnormality detected
	2106	No abnormality detected
	2107	No abnormality detected
	2108	No abnormality detected
	2109	No abnormality detected
	2110	No abnormality detected
	2111	No abnormality detected
	2112 <sup>b)</sup>	No abnormality detected
	2121	No abnormality detected
	2122	No abnormality detected
	2123	No abnormality detected
	2124	No abnormality detected
	2125	No abnormality detected
	2201	No abnormality detected
	2202	No abnormality detected
	2203	No abnormality detected
	2204	No abnormality detected
	2205	No abnormality detected
	2206	Unilateral implantation (Right)
	2207 <sup>c)</sup>	No abnormality detected
	2208	No abnormality detected
10		Thymus : Atrophy (+) Liver : Discoloration (+) Kidney : Discoloration (++)
	2209 <sup>b)</sup>	Spleen : Atrophy (+)
	2210	No abnormality detected
	2211 <sup>d)</sup>	Thymus : Atrophy (++)
	2212 <sup>b)</sup>	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b) : Total litter loss.

c) : Non-pregnancy.

d) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy.

Grade: + : Slight, ++ : Moderate.

Appendix 23-2 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)	Animal No.	Findings
50	2301	No abnormality detected
	2302	No abnormality detected
	2303	No abnormality detected
	2304	No abnormality detected
	2305	No abnormality detected
	2306	Unilateral implantation (Left)
	2307	No abnormality detected
	2308	No abnormality detected
	2309	No abnormality detected
	2310	No abnormality detected
	2311	No abnormality detected
	2312	No abnormality detected
250	2401	No abnormality detected
	2402	No abnormality detected
	2403	No abnormality detected
	2404	No abnormality detected
	2405	No abnormality detected
	2406	No abnormality detected
	2407	No abnormality detected
	2408	No abnormality detected
	2409 <sup>a)</sup>	No abnormality detected
	2410	No abnormality detected
	2411	No abnormality detected
	2412	No abnormality detected
	2421	No abnormality detected
	2422	No abnormality detected
	2423	No abnormality detected
	2424	No abnormality detected
	2425	No abnormality detected

a) : Total litter loss.

Appendix 24-1 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	2103	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 24-2 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	2106	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	Focal cell infiltration (+) Focal vacuolar degeneration in hepatocytes (+)
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Grade: + ; Slight.

Appendix 24-3 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	2108	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 24-4 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	2109	Trachea	No abnormality detected
		Lung	Calcification of pulmonary aorta (+)
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Grade: + ; Slight.



Appendix 24-5 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	2111	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	Submucosal edema of forestomach (+)
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	Focal vacuolar degeneration in hepatocytes (+)
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	Extramedullary hematopoiesis (+)
		Thymus	Atrophy of cortex and medulla (+)
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	Hemorrhage in cortex (+)

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Grade: + ; Slight.

Appendix 24-6 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)	Animal No.	Organ	Findings
0 <sup>a)</sup>	2112 <sup>b)</sup>	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	Diffuse vacuolar degeneration in hepatocytes (+)
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	Vacuolar degeneration of tubular epithelial cells (+)
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	Atrophy of cortex and medulla (+)
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b) : Total litter loss.

Grade: + ; Slight.

Appendix 24-7    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)	Animal No.	Organ	Findings
10	2207 <sup>a)</sup>	Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected

a) : Non-pregnancy.

Appendix 24-8 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)	Animal No.	Organ	Findings
10	2209 <sup>a)</sup>	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	Diffuse vacuolar degeneration in hepatocytes (+++)
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	Vacuolar degeneration of tubular epithelial cells (++) Dilatation of uriferous tubules (+)
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	Neutrophil and secretion pool in cavity (+)
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	Atrophy of white pulp (+)
		Thymus	Atrophy of cortex and medulla (++)
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Total litter loss.

Grade: + ; Slight, ++ ; Moderate, +++ ; Marked.

Appendix 24-9 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)	Animal No.	Organ	Findings
10	221 <sup>a)</sup>	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	Submucosal edema of forestomach (+)
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	Diffuse vacuolar degeneration in hepatocytes (+)
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	Vacuolar degeneration of tubular epithelial cells (+) Dilatation of uriferous tubules (+)
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	Fatty degeneration (+++)
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy.

Grade : + : Slight, +++ : Marked.

Appendix 24-10 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)	Animal No.	Organ	Findings
10	2212 <sup>a)</sup>	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	Diffuse vacuolar degeneration in hepatocytes (++)
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	Vacuolar degeneration of tubular epithelial cells (+)
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	Atrophy of cortex and medulla (+)
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Total litter loss.

Grade: + ; Slight, ++ ; Moderate.

Appendix 24-11 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	2401	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

Appendix 24-12 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	2402	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected



Appendix 24-13 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	2404	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
250	2404	Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

Appendix 24-14 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	2405	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
250	2405	Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

Appendix 24-15 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	2408	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	No abnormality detected
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	No abnormality detected
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	No abnormality detected
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
250	2408	Thymus	No abnormality detected
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

Appendix 24-16 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)	Animal No.	Organ	Findings
250	2409 <sup>a)</sup>	Trachea	No abnormality detected
		Lung	No abnormality detected
		Stomach	Submucosal edema of forestomach (+)
		Duodenum	No abnormality detected
		Ileum (including Peyer's patches)	No abnormality detected
		Colon	No abnormality detected
		Liver	Diffuse vacuolar degeneration in hepatocytes (+++)
		Heart	No abnormality detected
		Kidney	Vacuolar degeneration of tubular epithelial cells (+)
		Urinary bladder	No abnormality detected
		Ovary	No abnormality detected
		Uterus	No abnormality detected
		Vagina	No abnormality detected
		Brain (cerebrum, cerebellum and pons)	No abnormality detected
		Spinal cord	No abnormality detected
		Sciatic nerve	No abnormality detected
		Bone marrow (femur)	No abnormality detected
		Mesenteric lymph node	No abnormality detected
		Axillary lymph node	No abnormality detected
		Spleen	No abnormality detected
		Thymus	Atrophy of cortex and medulla (++)
		Pituitary	No abnormality detected
		Thyroid gland	No abnormality detected
		Parathyroid	No abnormality detected
		Adrenal	No abnormality detected

a) : Total litter loss.

Grade: + ; Slight, ++ ; Moderate, +++ ; Marked.

Appendix 25-1 Estrous cycles of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Before mating period														Mean days of estrous cycle before mating	1st mating period														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
0 <sup>a)</sup>	2101	P	M1	D	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+											
	2102	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	4.0	+														
	2103	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+											
	2104	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+											
	2105	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	D	M1	4.0	M2	D	P	+											
	2106	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+											
	2107	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	P	+													
	2108	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+											
	2109	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+											
	2110	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	4.0	+														
	2111	P	M1	D	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+											
	2112	M1	D	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	4.0	D	P	+												
10	2201	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	4.0	+														
	2202	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	4.0	+														
	2203	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	P	+													
	2204	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+											
	2205	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	4.0	+														
	2206	M1	D	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	4.0	D	P	+												
	2207	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	4.0	D	P	+												
	2208	D	P	M1	M2	D	D	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	4.0	+														
	2209	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	4.0	D	P	+												
	2210	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	4.0	D	P	+												
	2211	D	P	M1	M2	D	D	M1	M2	D	D	P	M1	M2	D	4.3	D	P	+												
	2212	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	4.0	D	P	+												

Estrous cycles : P, Proestrus, M1, Metestrus-1, M2, Metestrus-2, Diestrus.

+ : Occurrence of copulation.

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 25-2 Estrous cycles of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Animal No.	Before mating period														Mean days of estrous cycle before mating	1st mating period													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
50	2301	M2	D	P	M1	M2	D	D	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	D	+												
	2302	P	M1	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	P	M1	12.0	M2	D	P	+										
	2303	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	4.0	+													
	2304	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	D	+												
	2305	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	P	+												
	2306	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+										
	2307	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	4.0	+													
	2308	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+										
	2309	D	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	P	+												
	2310	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	4.0	+													
	2311	M1	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+										
	2312	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	4.0	D	P	+											
250	2401	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	D	+												
	2402	D	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	P	+												
	2403	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+										
	2404	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	P	+												
	2405	D	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	P	+												
	2406	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+										
	2407	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	5.0	M2	D	P	+										
	2408	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	4.0	P	+												
	2409	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+										
	2410	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	4.0	D	P	+											
	2411	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	4.0	D	P	+											
	2412	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	M2	D	P	M1	4.0	M2	D	P	+										

Estrous cycles : P; Proestrus, M1; Metestrus-1, M2; Metestrus-2, D; Diestrus.

+: Occurrence of copulation.

Appendix 26-1 Fertility data of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Mated pair		No. of days prior to mating	Results
	Female No.	Male No.		
0 <sup>a)</sup>	2101	1101	4	Pregnant
	2102	1102	1	Pregnant
	2103	1103	4	Pregnant
	2104	1104	4	Pregnant
	2105	1105	4	Pregnant
	2106	1106	4	Pregnant
	2107	1107	2	Pregnant
	2108	1121	4	Pregnant
	2109	1122	4	Pregnant
	2110	1123	1	Pregnant
	2111	1124	4	Pregnant
	2112	1125	3	Pregnant
	2201	1201	1	Pregnant
	2202	1202	1	Pregnant
	2203	1203	2	Pregnant
10	2204	1204	4	Pregnant
	2205	1205	1	Pregnant
	2206	1206	3	Pregnant
	2207	1207	3	Non-pregnant
	2208	1208	1	Pregnant
	2209	1209	3	Pregnant
	2210	1210	3	Pregnant
	2211	1211	3	Pregnant
	2212	1212	3	Pregnant

a) : Control animals were administered olive oil orally.

Appendix 26-2 Fertility data of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)	Mated pair		No. of days prior to mating	Results
	Female No.	Male No.		
50	2301	1301	2	Pregnant
	2302	1302	4	Pregnant
	2303	1303	1	Pregnant
	2304	1304	2	Pregnant
	2305	1305	2	Pregnant
	2306	1306	4	Pregnant
	2307	1307	1	Pregnant
	2308	1308	4	Pregnant
	2309	1309	2	Pregnant
	2310	1310	1	Pregnant
	2311	1311	4	Pregnant
	2312	1312	3	Pregnant
250	2401	1401	2	Pregnant
	2402	1402	2	Pregnant
	2403	1403	4	Pregnant
	2404	1404	2	Pregnant
	2405	1405	2	Pregnant
	2406	1406	4	Pregnant
	2407	1407	4	Pregnant
	2408	1421	2	Pregnant
	2409	1422	4	Pregnant
	2410	1423	3	Pregnant
	2411	1424	3	Pregnant
	2412	1425	4	Pregnant



Appendix 27-1 Observation of pups in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		0 <sup>a)</sup>												
Animal No.		2101	2102	2103	2104	2105	2106	2107	2108	2109	2110	2111	2112 <sup>b)</sup>	
Length of gestation (days) Corpora lutea Implantation scars Implantation index (%) Pups born Stillbirths  Male Female Unknown  Male Female Total  Live pups born  Delivery index (%) Birth index (%) Embryonic loss before implantation (%) Embryonic loss after implantation (%) Live birth index (%) Live pups on day 4 of lactation  Male Female Total  Viability index (%) External anomalies (%) Sex ratio at birth Sex ratio at birth Sex ratio on day 4 of lactation  Body weight of pups (g) Male Day 0 4 Female Day 0 4		23	22	22	23	23	22	22	22	22	22	22	23	
		16	14	23	18	20	17	25	20	15	16	21	21	
		16	14	16	14	16	13	17	14	14	13	15	19	
		100	100	69.6	77.8	80.0	76.5	68.0	70.0	93.3	81.3	71.4	90.5	
		15	11	15	14	14	12	16	13	14	13	14	19	
		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
		0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	5	
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		4	7	7	6	3	6	11	3	7	9	7	7	
		11	4	8	8	10	6	3	10	7	4	7	6	
		15	11	15	14	13	12	14	13	14	13	14	13	
		93.8	78.6	93.8	100	87.5	92.3	94.1	92.9	100	100	93.3	100	
		93.8	78.6	93.8	100	81.3	92.3	82.4	92.9	100	100	93.3	68.4	
		0	0	30.4	22.2	20.0	23.5	32.0	30.0	6.7	18.8	28.6	9.5	
	6.3	21.4	6.3	0	18.8	7.7	17.6	7.1	0	0	6.7	31.6		
	100	100	100	100	92.9	100	87.5	100	100	100	100	68.4		
	4	7	7	6	1	6	10	3	7	9	6	0		
	11	4	8	8	0	6	3	10	6	4	4	0		
	15	11	15	14	1	12	13	13	13	13	10	0		
	100	100	100	100	7.7	100	92.9	100	92.9	100	71.4	0		
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	0.27	0.64	0.47	0.43	0.21	0.50	0.75	0.23	0.50	0.69	0.50	0.42		
	0.27	0.64	0.47	0.43	0.23	0.50	0.79	0.23	0.50	0.69	0.50	0.54		
	0.27	0.64	0.47	0.43	1.00	0.50	0.77	0.23	0.54	0.69	0.60	-		
		6.7	6.6	6.0	6.7	5.3	6.4	6.4	6.7	6.4	6.9	5.3	4.7	
		9.3	10.1	8.8	10.3	6.8	10.1	10.6	9.3	9.6	9.9	7.9	-	
		6.2	6.0	5.6	6.4	4.8	6.1	6.4	6.2	5.6	6.4	5.6	4.4	
		8.9	9.3	8.3	10.0	-	9.6	10.9	9.2	9.0	9.6	7.7	-	

a) : Control animals were administered olive oil orally.

b) : Total litter loss.

Implantation index (%) = (No. of implantation scars / No. of corpora lutea) × 100.

Delivery index (%) = (No. of pups born / No. of implantation scars) × 100.

Birth index (%) = (No. of live pups born / No. of implantation scars) × 100.

Embryonic loss before implantation (%) = ((No. of corpora lutea - No. of implantation scars) / No. of corpora lutea) × 100.

Embryonic loss after implantation (%) = ((No. of implantation scars - No. of live pups born) / No. of implantation scars) × 100.

Live birth index (%) = (No. of live pups born / No. of pups born) × 100.

Viability index (%) = (No. of live pups on day 4 / No. of live pups born) × 100.

External anomalies (%) = (No. of pups with external anomalies / No. of live pups) × 100.

Sex ratio = No. of males / No. of males and females.

Appendix 27-2 Observation of pups in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		10											
Animal No.		2201	2202	2203	2204	2205	2206	2207 <sup>a)</sup>	2208	2209 <sup>b)</sup>	2210	2211 <sup>c)</sup>	2212 <sup>b)</sup>
Length of gestation (days)		22	22	23	23	22	23	23	23	22	23	26	23
Corpora lutea		13	14	20	19	21	23	28	19	19	14	19	16
Implantation scars		13	14	12	14	17	4	7	16	14	16	16	16
Implantation index (%)		100	100	60.0	73.7	81.0	17.4	25.0	84.2	100.00	84.2	100	100
Pups born		12	14	11	13	15	4	6	16	14	14	16	16
Stillbirths	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Female	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Live pups born	Male	5	3	3	6	6	1	4	12	9	9	9	9
	Female	7	11	8	7	9	3	2	2	5	5	6	6
	Total	12	14	11	13	15	4	6	14	14	14	15	15
Delivery index (%)		92.3	100	91.7	92.9	88.2	100	85.7	100	100	100	100	100
Birth index (%)		92.3	100	91.7	92.9	88.2	100	85.7	87.5	100	100	93.8	93.8
Embryonic loss before implantation (%)		0	0	40.0	26.3	19.0	82.6	75.0	15.8	0	0	0	0
Embryonic loss after implantation (%)		7.7	0	8.3	7.1	11.8	0	14.3	12.5	0	0	6.3	6.3
Live birth index (%)		100	100	100	100	100	100	100	87.5	100	100	93.8	93.8
Live pups on day 4 of lactation	Male	5	3	3	6	6	1	4	0	9	0	0	0
	Female	7	11	8	7	9	3	2	0	5	0	0	0
	Total	12	14	11	13	15	4	6	0	14	0	0	0
Viability index (%)		100	100	100	100	100	100	100	0	100	0	0	0
External anomalies (%)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sex ratio at birth	Stillbirths included	0.42	0.21	0.27	0.46	0.40	0.25	0.67	0.75	0.64	0.64	0.63	0.63
Sex ratio at birth	Stillbirths excluded	0.42	0.21	0.27	0.46	0.40	0.25	0.67	0.86	0.64	0.64	0.60	0.60
Sex ratio on day 4 of lactation		0.42	0.21	0.27	0.46	0.40	0.25	0.67	-	0.64	0.64	-	-
Body weight of pups (g)													
Male Day 0		7.5	6.2	7.2	6.6	6.3	8.2	7.8	5.4	5.9	5.9	6.1	6.1
Female Day 0		10.5	9.5	12.1	9.9	11.1	12.3	12.4	-	8.0	-	-	-
Male Day 4		6.8	5.6	6.7	6.1	5.9	7.7	6.8	5.4	5.2	5.4	5.4	5.4
Female Day 4		10.2	8.2	10.8	9.6	10.3	13.0	11.0	-	7.0	-	-	-

a) : Non-pregnancy.

b) : Total litter loss.

c) : Stillbirth just before autopsy on day 26 of pregnancy.

Implantation index (%) = (No. of implantation scars / No. of corpora lutea) × 100.

Delivery index (%) = (No. of pups born / No. of implantation scars) × 100.

Birth index (%) = (No. of live pups born / No. of implantation scars) × 100.

Embryonic loss before implantation (%) = ((No. of corpora lutea - No. of implantation scars) / No. of corpora lutea) × 100.

Embryonic loss after implantation (%) = ((No. of implantation scars - No. of live pups born) / No. of implantation scars) × 100.

Live birth index (%) = (No. of live pups born / No. of pups born) × 100.

Viability index (%) = (No. of live pups on day 4 / No. of live pups born) × 100.

External anomalies (%) = (No. of pups with external anomalies / No. of live pups) × 100.

Sex ratio = No. of males / No. of males and females.

Appendix 27-3 Observation of pups in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		50											
Animal No.		2301	2302	2303	2304	2305	2306	2307	2308	2309	2310	2311	2312
Length of gestation (days)		22	22	23	22	23	23	23	23	22	22	22	22
Corpora lutea		23	19	15	23	20	13	21	15	23	16	18	21
Implantation scars		15	13	13	17	15	9	14	13	15	13	15	15
Implantation index (%)		65.2	68.4	86.7	73.9	75.0	69.2	66.7	86.7	65.2	81.3	83.3	71.4
Pups born		14	12	13	17	12	7	11	13	15	13	15	15
Stillbirths	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Live pups born	Male	8	8	3	9	8	1	5	7	8	8	8	6
	Female	6	4	10	8	4	6	6	6	7	5	7	9
	Total	14	12	13	17	12	7	11	13	15	13	15	15
Delivery index (%)		93.3	92.3	100	100	80.0	77.8	78.6	100	100	100	100	100
Birth index (%)		93.3	92.3	100	100	80.0	77.8	78.6	100	100	100	100	100
Embryonic loss before implantation (%)		34.8	31.6	13.3	26.1	25.0	30.8	33.3	13.3	34.8	18.8	16.7	28.6
Embryonic loss after implantation (%)		6.7	7.7	0	0	20.0	22.2	21.4	0	0	0	0	0
Live birth index (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Live pups on day 4 of lactation	Male	8	8	3	9	8	1	5	7	8	8	8	6
	Female	6	4	10	7	4	6	6	6	7	5	7	9
	Total	14	12	13	16	12	7	11	13	15	13	15	15
Viability index (%)		100	100	100	94.1	100.0	100	100	100	100	100	100	100
External anomalies (%)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sex ratio at birth	Stillbirths included	0.57	0.67	0.23	0.53	0.67	0.14	0.45	0.54	0.53	0.62	0.53	0.40
Sex ratio at birth	Stillbirths declined	0.57	0.67	0.23	0.53	0.67	0.14	0.45	0.54	0.53	0.62	0.53	0.40
Sex ratio on day 4 of lactation		0.57	0.67	0.23	0.56	0.67	0.14	0.45	0.54	0.53	0.62	0.53	0.40
Body weight of pups (g)													
	Male Day 0	6.6	6.3	7.0	6.2	7.9	8.6	7.1	6.6	6.5	6.4	5.6	6.4
	Male Day 4	9.5	9.4	11.9	8.9	12.6	13.6	10.1	9.9	8.4	9.2	8.8	9.1
	Female Day 0	6.4	5.9	6.7	5.4	7.5	7.5	6.7	6.3	6.2	6.0	5.4	5.8
	Female Day 4	9.4	8.8	11.1	8.1	12.3	13.0	9.6	9.5	8.0	8.9	9.0	8.0

Implantation index (%) = (No. of implantation scars / No. of corpora lutea) × 100.

Delivery index (%) = (No. of pups born / No. of implantation scars) × 100.

Birth index (%) = (No. of live pups born / No. of implantation scars) × 100.

Embryonic loss before implantation (%) = ((No. of corpora lutea - No. of implantation scars) / No. of corpora lutea) × 100.

Embryonic loss after implantation (%) = ((No. of implantation scars - No. of live pups born) / No. of implantation scars) × 100.

Live birth index (%) = (No. of live pups born / No. of pups born) × 100.

Viability index (%) = (No. of live pups on day 4 / No. of live pups born) × 100.

External anomalies (%) = (No. of pups with external anomalies / No. of live pups) × 100.

Sex ratio = No. of males / No. of males and females.

Appendix 27-4 Observation of pups in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1-Methylnaphthalene by oral administration

Dose (mg/kg/day)		250											
Animal No.		2401	2402	2403	2404	2405	2406	2407	2408	2409 <sup>a)</sup>	2410	2411	2412
Length of gestation (days)		22	22	23	22	22	22	23	22	22	23	23	22
Corpora lutea		20	17	16	23	21	25	18	20	17	16	17	19
Implantation scars		14	15	16	15	14	13	13	14	16	15	15	15
Implantation index (%)		70.0	88.2	100	65.2	66.7	52.0	72.2	70.0	94.1	93.8	88.2	78.9
Pups born		12	15	16	14	14	12	11	12	14	14	14	13
Stillbirths	Male	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	1	1
	Female	0	0	0	0	0	0	0	0	6	1	0	2
	Unknown	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Live pups born	Male	4	10	6	6	7	7	4	5	1	8	8	3
	Female	8	5	10	8	7	5	7	7	1	4	5	7
	Total	12	15	16	14	14	12	11	12	2	12	13	10
Delivery index (%)		85.7	100	100	93.3	100	92.3	84.6	85.7	87.5	93.3	93.3	86.7
Birth index (%)		85.7	100	100	93.3	100	92.3	84.6	85.7	12.5	80.0	86.7	66.7
Embryonic loss before implantation (%)		30.0	11.8	0	34.8	33.3	48.0	27.8	30.0	5.9	6.3	11.8	21.1
Embryonic loss after implantation (%)		14.3	0	0	6.7	0	7.7	15.4	14.3	87.5	20.0	13.3	33.3
Live birth index (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	14.3	85.7	92.9	76.9
Live pups on day 4 of lactation	Male	4	10	6	6	7	7	4	5	0	8	8	3
	Female	8	5	10	8	7	5	7	7	0	4	5	7
	Total	12	15	16	14	14	12	11	12	0	12	13	10
Viability index (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	0	100	100	100
External anomalies (%)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sex ratio at birth	Stillbirths included	0.33	0.67	0.38	0.43	0.50	0.58	0.36	0.42	0.50	0.64	0.64	0.31
Sex ratio at birth	Stillbirths declined	0.33	0.67	0.38	0.43	0.50	0.58	0.36	0.42	0.50	0.67	0.62	0.30
Sex ratio on day 4 of lactation		0.33	0.67	0.38	0.43	0.50	0.58	0.36	0.42	-	0.67	0.62	0.30
Body weight of pups (g)													
	Male Day 0	6.3	6.1	6.8	6.6	6.5	7.0	6.9	6.5	5.4	5.5	7.1	6.2
	Male Day 4	9.7	9.0	11.1	10.3	8.7	10.9	11.3	8.8	-	6.9	10.4	11.5
	Female Day 0	6.2	5.9	6.0	6.3	6.3	6.5	6.7	6.4	4.7	5.1	6.7	5.8
	Female Day 4	9.8	8.8	9.7	10.0	8.7	10.2	11.0	8.6	-	6.3	10.2	10.4

a) : Total litter loss.

Implantation index (%) = (No. of implantation scars / No. of corpora lutea) × 100.

Delivery index (%) = (No. of pups born / No. of implantation scars) × 100.

Birth index (%) = (No. of live pups born / No. of implantation scars) × 100.

Embryonic loss before implantation (%) = ((No. of corpora lutea - No. of implantation scars) / No. of corpora lutea) × 100.

Embryonic loss after implantation (%) = ((No. of implantation scars - No. of live pups born) / No. of implantation scars) × 100.

Live birth index (%) = (No. of live pups born / No. of pups born) × 100.

Viability index (%) = (No. of live pups on day 4 / No. of live pups born) × 100.

External anomalies (%) = (No. of pups with external anomalies / No. of live pups) × 100.

Sex ratio = No. of males / No. of males and females.