

厚生省生活衛生局 殿

試験報告書

1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンのラットを用いた
経口投与による急性毒性試験

(試験番号：7L636)

株式会社三菱化学安全科学研究所

目次

要約	7
緒言	8
材料および方法	9
1. 被験物質	9
2. 試験動物	9
3. 動物飼育	10
4. 投与	10
5. 群構成	11
6. 観察・測定項目	11
6.1 一般状態	11
6.2 体重	11
6.3 病理学的検査	12
7. LD ₅₀ 値の算出	12
結果および結論	13
1. 死亡	13
2. 一般状態	13
3. 体重	13
4. 剖検所見	14
5. 病理組織所見	14
6. 結論	14
参考文献	16
添付資料(濃度, 均一性および安定性確認)	17
図および群別表	

要約

1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンについて、雌雄のSD系ラットに1回経口投与した時の急性毒性を検討した。

投与用量は350, 500, 700, 1000, 1400 mg/kgの5用量とし、各用量雌雄各5匹に投与した後14日間の観察を行った。また、溶媒を同一液量投与する対照群を設けた。

投与の結果、1400 mg/kg群の雌雄全例、1000 mg/kg群の雄2例、雌4例、700 mg/kg群の雌2例、500 mg/kg群の雄1例が死亡した。

死亡動物では、投与日に500 mg/kg以上の用量群で流涎、流涙、潮紅、自発運動の低下および軟便、700 mg/kg以上の用量群で歩行異常、1000および1400 mg/kg群で腹臥位、呼吸不整、体温低下、眼瞼下垂、1400 mg/kg群で自発運動の亢進がみられた。剖検では、腺胃のびらん/潰瘍が、病理組織学的検査で前胃の粘膜下織の水腫および腺胃のびらんが認められた。

生存動物では、350 mg/kg以上の用量群で潮紅、流涙、流涎、軟便、700および1000 mg/kg群で自発運動の低下および歩行異常がみられた。体重は試験期間を通して全被験物質投与群で対照群を下まわった。剖検では、350 mg/kg以上の用量群で前胃壁の肥厚、前胃のびらん/潰瘍、700および1000 mg/kg群で腹腔内臓器の癒着がみられた。病理組織学的検査では、前胃の潰瘍、扁平上皮の増生、炎症性細胞浸潤および肉芽組織の形成がみられ、前胃の漿膜面には、病変の波及による腹膜炎の像がみられた。

1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンの半数致死量(LD₅₀値)は、雄が951 mg/kg(95%信頼限界：715～1439 mg/kg)、雌が783 mg/kg(95%信頼限界：611～1011 mg/kg)であった。

緒言

1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンは、染料、顔料、医薬および農薬を製造する際の中間体である¹⁾。

今回、既存化学物質の安全性点検調査事業の一環として、ラットを用いて急性毒性試験を実施し、生体への毒性学的影響について検討したので報告する。

材料および方法

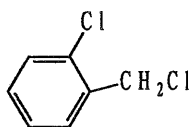
1. 被験物質

から提供された 1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼン (略称：OCBC, CAS No. 611-19-8, ロット番号： 純度：99.65%) を使用した。被験物質は下記の化学名，構造式，分子量を有する沸点 213 ~ 214 °C, 比重 1.033, 蒸気圧 25 °C/0.18mmHg, 光に不安定，DMSO およびアセトンに溶解やすく，水に溶解にくい，特有な臭いのする無色～淡黄色の液体である。

試験に使用したロットの安定性は，被験物質提供者より安定性を保証する資料を入手し，確認した。

化学名：2-クロロベンジルクロライド

構造式：



分子量：161.028

不純物：1-クロロ-4-(クロロメチル)ベンゼン 0.16%

1-クロロメチル-2-(ジクロロメチル)ベンゼン 0.17%

2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)から 1998 年 2 月 18 日に Crj:CD(SD)IGS ラット雌雄各 33 匹を入手した。

動物入荷後，7 日間検疫・馴化し，健康状態が良好なことを確認した。投与前日に入手した動物のうち雌雄各 30 匹を体重別層化無作為抽出法によって各群の平均体重がほぼ均一となるように群分けした。投与日の週齢は 5 週齢，体重範囲は雄が 133 ~ 154 g, 雌が 103 ~ 123 g であった。

動物の尾に油性ペンによる番号付けを行い，個体識別した。ケージには試験番号，被験物質名，動物番号，性別，用量，投与日，動物種および系統を記載したラベルを付けた。

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通じて、温度 22 ± 2 °C(目標値)、相対湿度 $55 \pm 15\%$ (目標値)、換気約 12 回/時、照明 12 時間/日(7:00 - 19:00)に自動調節した飼育室を使用した。試験期間中の飼育室温度および相対湿度の実測値は、 $22.7 \sim 25.5$ °C、 $46.0 \sim 62.1\%$ であった。

動物は滅菌済の実験動物用床敷(ベータチップ、日本チャールス・リバー(株))を敷いたポリカーボネート製ケージ(265W×426D×200H mm, トキワ科学器械(株))に 5 匹(同性)収容し、スチール製架台(トキワ科学器械(株))上に配置して飼育した。給餌には滅菌済ステンレス製固型飼料用給餌器(トキワ科学器械(株))を、給水には滅菌済ポリカーボネート製給水瓶(700 ml, トキワ科学器械(株))を使用した。ケージ(含床敷)、給餌器および給水瓶は週 1 回交換した。

動物には、実験動物用固型飼料(MF, オリエンタル酵母工業(株))と、 $5 \mu\text{m}$ のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由に摂取させた。飼料および水道水は週 1 回交換した。

床敷と飼料中の残留農薬等の汚染物質濃度が、当研究所で定めた基準に適合していることを確認した。また、飲水は水道法に準拠した定期的な水質検査結果から、分析値が基準範囲内にあることを確認した。

4. 投与

OECD ガイドライン(No.401, 1987)に従い、投与経路は経口、投与回数は 1 回とした。投与前日から約 18 時間絶食させたラットにゾンデを用いて強制経口投与した。投与後約 3 時間は飼料を与えなかった。

予備検討として、被験物質を 2000, 1000, 500, 250 mg/kg の用量で 1 群雌雄各 3 匹の SD 系ラットに経口投与し、投与後 7 日間の観察を行った。その結果、2000 mg/kg の用量で雌雄全例、1000 mg/kg の用量で雄 2 例、雌全例が死亡した。500 および 250 mg/kg の用量では死亡例はみられなかったが、500 mg/kg 群の雄では腹腔内臓器の癒着がみられた。このことから、本試験では 1400 mg/kg を最高用量とし、以下公比約 1.4 で 1000, 700, 500, 350 mg/kg の 5 用量を設定した。この他に溶媒(0.1% Tween80 水溶液)のみを投与する対照群を設けた。投与液量は 10 ml/kg とし、投与直前の体重に基づいて算出した。

投与液の調製は投与前日に行った。注射筒を用いて被験物質を 0.1%Tween80 水溶液(Tween80, DIFCO LABORATORIES : ロット番号 99867JA)に乳化した。投与液中の被験物質の均一性および冷蔵・遮光保存条件下での安定性について、投与前に分析した。その結果、0.4 から 200 mg/ml の範囲内で均一であり、0.4 mg/ml で 3 日間、200 mg/ml で 8 日間の安定性が確認された。また、各用量群の投与液を分析し、設定濃度の $\pm 10\%$ 以内であることを確認した(添付資料)。

5. 群構成

群名	動物数 (匹)	動物番号
対照群	雄 5	10101 ~ 10105
	雌 5	50101 ~ 50105
350 mg/kg	雄 5	10201 ~ 10205
	雌 5	50201 ~ 50205
500 mg/kg	雄 5	10301 ~ 10305
	雌 5	50301 ~ 50305
700 mg/kg	雄 5	10401 ~ 10405
	雌 5	50401 ~ 50405
1000 mg/kg	雄 5	10501 ~ 10505
	雌 5	50501 ~ 50505
1400 mg/kg	雄 5	10601 ~ 10605
	雌 5	50601 ~ 50605

6. 観察・測定項目

次の項目を検査した。なお、日の表記は投与日を第 1 日とした。

6.1 一般状態

投与日は 15, 30 分, 1, 3 および 6 時間の 5 回, 以後は 1 日 1 回, 14 日間にわたって各動物の生死および一般状態を観察した。

6.2 体重

全生存例について投与直前, 第 4, 8 および 15 日に電子上皿天秤(EB-3200S, 株島津製作所)を用いて測定した。また, 死亡動物についても発見時に測定した。

6.3 病理学的検査

全生存動物を観察終了後(第15日)にチオペンタール・ナトリウム(ラボナール：田辺製薬(株))の腹腔内投与により麻酔し、腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後剖検した。死亡動物についても、発見後速やかに剖検した。また、剖検時にみられた異常の代表例として、1400 mg/kg 群の雄1例(10602)、雌2例(50604, 50605)、1000 mg/kg 群の雄2例(10501, 10503)、雌1例(50504)、700 mg/kg 群の雌2例(50403, 50404)および350 mg/kg 群の雌雄各1例(10205, 50201)の胃、1400 mg/kg 群の雌雄各1例(10602, 50604)および1000 mg/kg 群の雄1例(10503)の十二指腸から結腸、1000 mg/kg 群の雌1例(50504)および350 mg/kg 群の雄1例(10205)の脾臓を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定した。このうち、1400 mg/kg 群の雌雄各1例(10602, 50605)、1000 mg/kg 群の雌雄各1例(10501, 50504)、700 mg/kg 群の雌2例(50403, 50404)、350 mg/kg 群の雌雄各1例(10205, 50201)の胃については、固定後に常法に従ってヘマトキシリン・エオジン(H.E.)染色標本を作製し、鏡検した。

7. LD₅₀値の算出

観察終了時の死亡率から、Probit法で算出した。

結果および結論

1. 死亡 (Table 1)

投与後3時間から第2日までに1400 mg/kg 群の雌雄全例, 1000 mg/kg 群の雄2例, 雌4例, 700 mg/kg 群の雌2例, 500 mg/kg 群の雄1例が死亡した。

2. 一般状態 (Table 2, Appendix 1)

死亡動物では, 投与後1時間までに流涎, 流涙, 潮紅, 700 mg/kg 以上の用量群で軟便あるいは下腹部の汚れ, 1000 および 1400 mg/kg 群で自発運動の低下がみられた。また, 1400 mg/kg 群では, 雌1例で自発運動の亢進が認められた。これらの症状のうち, 自発運動の亢進, 流涙および流涎は投与後3時間, 潮紅は投与後6時間までに消失した。死亡がみられた投与後3時間以降には, 500 mg/kg 群で自発運動の低下および軟便, 700 mg/kg 群で歩行異常, 1000 mg/kg 以上の用量群では, 歩行異常, 腹臥位, 呼吸不整, 体温低下, 眼瞼下垂がみられた。

生存動物では, 投与日に350 mg/kg 以上の用量群で潮紅, 流涙, 流涎, 軟便あるいは下腹部の汚れがみられた。1000 mg/kg 群の雌雄, 700 mg/kg 群の雌で自発運動の低下および歩行異常がみられた。第2日以降の症状として, 1000 mg/kg 群の雌雄および700 mg/kg 群の雌で自発運動の低下, 歩行異常, 1000 mg/kg 群の雌雄で下腹部の汚れがみられた。これらの症状は700 および 1000mg/kg 群の雌で第4日, 1000mg/kg 群の雄で第6日までに消失した。

3. 体重 (Figure 1, Table 3, 4, Appendix 2, 3)

生存動物では, 全被験物質投与群の雌雄の体重が, 第4日から第15日まで対照群の体重を下まわった。体重増加量では, 第4日に1000 mg/kg 群の雌雄で減少, 全被験物質投与群の雌雄で抑制傾向がみられた。また, 第8日以降の体重増加量はいずれの群も対照群と同様に推移した。

4. 剖検所見 (Table 5, Appendix 4)

死亡動物では、全例に腺胃のびらん／潰瘍がみられた。また、投与日に死亡した 1000 mg/kg 群の雄および 1400 mg/kg 群の雌雄で小腸の膨満、第 2 日に死亡した 500 mg/kg 群の雄および 1000 mg/kg 群の雌で前胃の充血がみられた。

生存動物では、雌雄ともに 350 mg/kg 以上の用量群で前胃壁の肥厚、前胃のびらん／潰瘍、700 および 1000 mg/kg 群で腹腔内臓器の癒着がみられた。癒着のみられた 1000 mg/kg 群の雌雄では脾臓の被膜の肥厚がみられ、350 mg/kg 群の雄 1 例でも脾臓の被膜に白色斑がみられた。

5. 病理組織所見(Appendix 4)

投与日に死亡した 3 例(700 mg/kg 群の雌：50403, 1400 mg/kg 群の雌雄：10602, 50605), 生存動物の 5 例(350 mg/kg 群の雌雄：10205, 50201, 700 mg/kg 群の雌：50404, 1000 mg/kg 群の雌雄：10501, 50504)の胃を検査した。

死亡動物では、検査した全例に前胃の粘膜下織の水腫および腺胃のびらんがみられた。

生存動物では、検査した全例に前胃の潰瘍、角化亢進を伴う扁平上皮の増生、粘膜固有層から筋層におよぶ炎症性細胞浸潤あるいは肉芽組織の形成がみられた。また、前胃の漿膜面には、病変の波及による腹膜炎の像がみられた。

6. 結論

1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンをラットに 350, 500, 700, 1000, 1400 mg/kg の用量で 1 回経口投与した。

この結果、1400 mg/kg 群の雌雄全例、1000 mg/kg 群の雄 2 例、雌 4 例、700 mg/kg 群の雌 2 例、500 mg/kg 群の雄 1 例が死亡した。

死亡動物では、投与日に 500 mg/kg 以上の用量群で流涎、流涙、潮紅、自発運動の低下および軟便、700 mg/kg 以上の用量群で歩行異常、1000 および 1400 mg/kg 群で腹臥位、呼吸不整、体温低下、眼瞼下垂、1400 mg/kg 群で自発運動の亢進がみられた。剖検では、腺胃のびらん／潰瘍がみられた。胃の変化は、病理組織学的に前胃の粘膜下織の水腫および腺胃のびらんであった。

生存動物では、350 mg/kg 以上の用量群で潮紅、流涙、流涎、軟便がみられ、700

および 1000 mg/kg 群の自発運動の低下および歩行異常がみられた。体重は全被験物質投与群で対照群を下まわったが、これは第 4 日までの体重増加量の差によるものと思われる。剖検では、350 mg/kg 以上の用量群で前胃壁の肥厚、前胃のびらん/潰瘍、700 および 1000 mg/kg 群で腹腔内臓器の癒着がみられた。胃の変化は、病理組織学的に前胃の潰瘍、扁平上皮の増生、炎症性細胞浸潤および肉芽組織の形成が認められ、漿膜面には、病変の波及による腹膜炎の像がみられた。胃でみられた変化については、被験物質が粘膜刺激性を有する²⁾ことから被験物質の直接的な刺激による変化と考えられる。

1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンの半数致死量(LD₅₀値)は、雄が 951 mg/kg (95%信頼限界：715 ~ 1439 mg/kg), 雌が 783 mg/kg(95%信頼限界：611 ~ 1011 mg/kg)であった。

参 考 文 献

- 1) 第1部 化学名インデックス, o-クロロベンジルクロライド. "新化学インデックス 1994"東京, 化学工業日報社, p.201.

- 2) 製造安全データシート

図 および 群別表

Figure 1	体重	1
Table 1	死亡	3
Table 2	一般状態	4
Table 3	体重	8
Table 4	体重増加量	10
Table 5	剖検所見	12

Fig. 1-1 Body Weight - Male

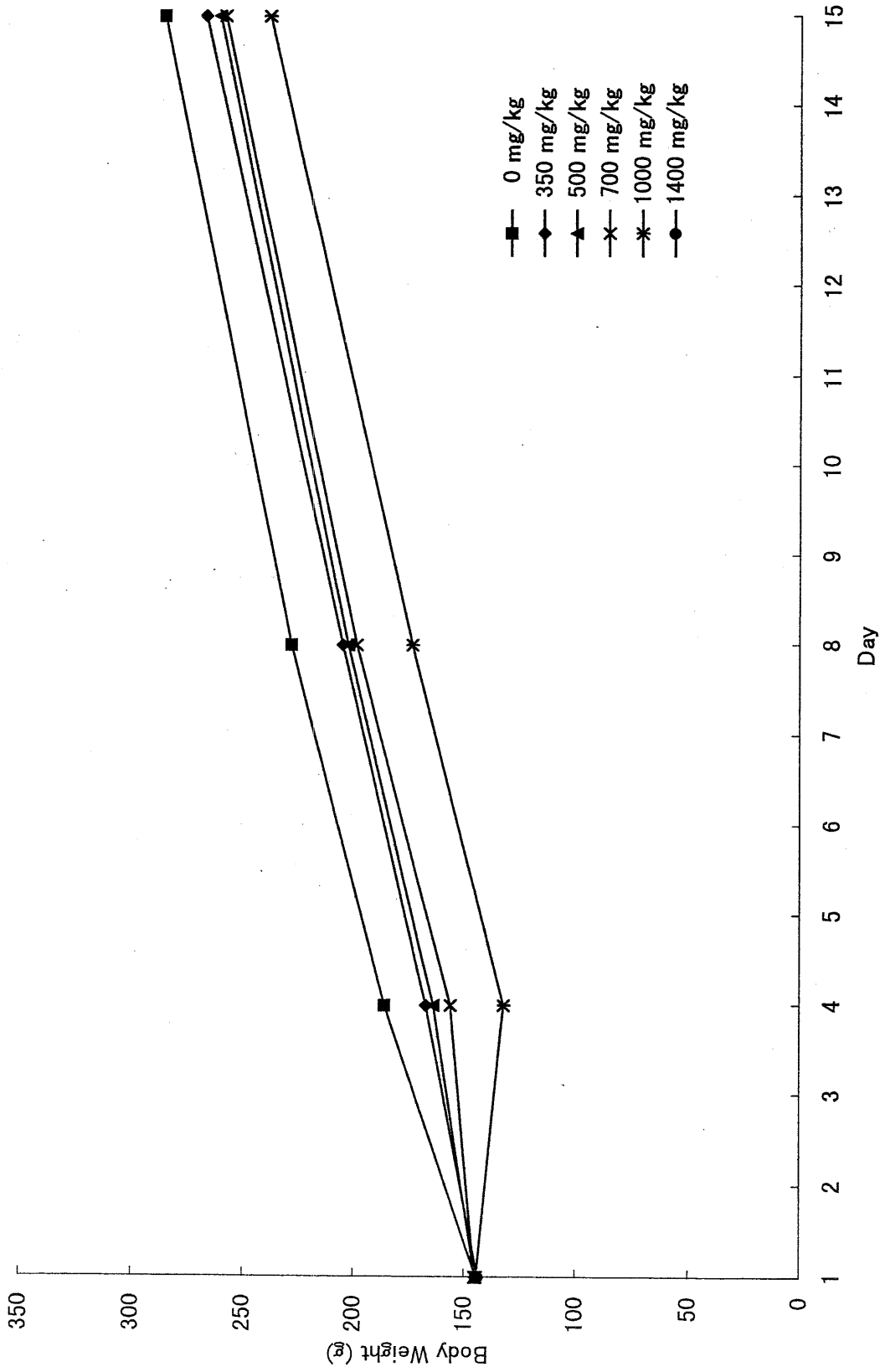


Fig. 1-2 Body Weight - Female

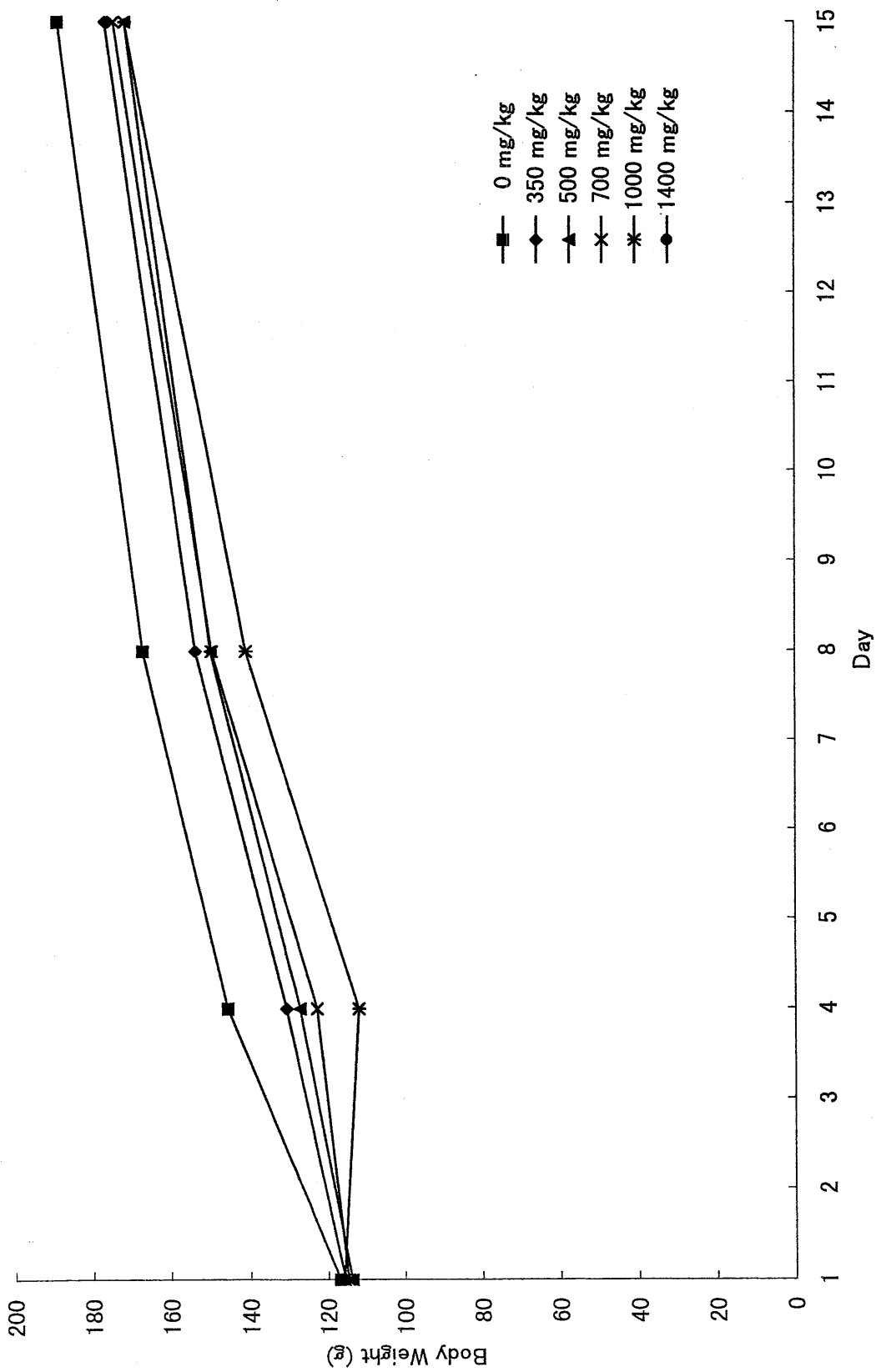


Table 1. Mortality (Cumulative)
Test Substance : OCBC

Sex	Dose (mg/kg)	Day															Mortality (%)						
		15m	1h	3h	6h	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13	14	15			
Male	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	350	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	500	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20	
	700	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	40
1400	0	0	0	2	5																	100	
Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	350	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	700	0	0	0	0	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	40
	1000	0	0	0	1	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	80
1400	0	0	0	4	5																	100	

Table 2 - 1 Clinical Sign - Summary
 Test Substance : OCBC

Study No. 7L636

Male

Dose (mg/kg)	Findings	Grade	Day																				
			15m	30m	1h	3h	6h	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
0	Number of Animals No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
350	Number of Animals No Abnormality		5	3	3	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
	Flush		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region		0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loose stool		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	Number of Animals No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Death		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Flush		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loose stool		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
700	Number of Animals No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Flush		0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loose stool		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Grade (1, Slight)

Table 2 - 2 Clinical Sign - Summary
 Test Substance : OCBC

Study No. 7L636

Male

Dose (mg/kg)	Findings	Grade	Day																				
			15m	30m	1h	3h	6h	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
1000	Number of Animals		5	5	5	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	No Abnormality		3	3	3	0	1	0	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	Death		0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Decrease in locomotor activity	1	1	1	0	1	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Abnormal gait		0	0	0	2	2	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Irregular respiration		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Flush		0	2	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Lacrimation	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Salivation	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Soiled perineal region		0	0	0	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Loose stool		0	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1400	Number of Animals		5	5	5	3	0															
		No Abnormality		1	0	0	0	0															
Death			0	0	0	2	3																
Prone position			0	0	0	1	0																
Decrease in locomotor activity		1	0	0	0	1	0																
		2	0	0	0	1	0																
		3	0	0	0	1	0																
Abnormal gait			0	0	0	2	0																
Irregular respiration			0	0	0	3	0																
Hypothermia			0	0	0	1	0																
Flush			0	5	5	0	0																
Lacrimation		1	1	3	2	0	0																
Salivation		1	4	5	4	0	0																
Soiled perineal region		0	0	0	1	0																	
Loose stool		0	2	1	0	0																	

Grade (1, Slight ; 2, Moderate ; 3, Severe)

Table 2 - 3 Clinical Sign - Summary
 Test Substance : OCBC

Study No. 7L636

Female

Dose (mg/kg)	Findings	Grade	Day																		
			15m	30m	1h	3h	6h	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
0	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
350	Flush		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
500	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	4	2	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Flush		0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
700	Salivation	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of Animals		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No Abnormality		5	5	3	0	0	0	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Death		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade (1, Slight)	Decrease in locomotor activity	1	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait		0	0	0	3	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Flush		0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade (1, Slight)	Salivation	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region		0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Loose stool		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2 - 4 Clinical Sign - Summary
 Test Substance : OCBC

Study No. 7L636

Female

Dose (mg/kg)	Findings	Grade	Day																				
			Time	15m	30m	1h	3h	6h	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
1000	Number of Animals		5	5	5	5	5	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	No Abnormality		3	2	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Death		0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Prone position		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	1	0	1	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait		0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Irregular respiration		0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hypothermia		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Flush		0	1	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ptosis	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lacrimation	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Loose stool		0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1400	Number of Animals		5	5	5	5	1	0															
	No Abnormality		0	0	0	0	0																
	Death		0	0	0	4	1																
	Increase in locomotor activity		0	1	0	0	0																
	Decrease in locomotor activity	1	1	0	0	1	0																
	Abnormal gait		0	0	0	1	0																
	Flush		0	3	5	0	0																
	Lacrimation	1	4	2	0	0	0																
	Salivation	1	5	5	5	0	0																
	Soiled perineal region		0	0	0	1	0																
Loose stool		0	1	0	0	0																	

Grade (1, Slight ; 2, Moderate ; 3, Severe)

Table 3 - 1 Body Weight - Summary
 Test Substance : OCBC

Study No. 7L636
 Unit : g

Male

Dose (mg/kg)	Day	1	4	8	15
0	Mean	144.4	186.2	228.6	286.8
	S. D.	5.6	9.4	11.6	14.0
	n	5	5	5	5
350	Mean	143.6	167.2	205.4	268.2
	S. D.	4.2	3.3	7.2	5.8
	n	5	5	5	5
500	Mean	144.8	163.8	203.0	262.0
	S. D.	4.0	10.5	14.1	16.4
	n	5	4	4	4
700	Mean	145.0	156.2	199.2	259.6
	S. D.	6.0	7.0	7.9	11.3
	n	5	5	5	5
1000	Mean	144.4	132.3	173.7	239.3
	S. D.	4.3	7.6	8.6	5.0
	n	5	3	3	3
1400	Mean	143.4			
	S. D.	6.7			
	n	5	0	0	0

Table 3 - 2 Body Weight - Summary
 Test Substance : OCBC

Study No. 7L636
 Unit : g

Female

Dose (mg/kg)	Day	1	4	8	15
0	Mean	116.8	145.6	167.2	189.2
	S.D.	4.5	8.1	9.8	8.9
	n	5	5	5	5
350	Mean	115.6	130.6	153.8	177.2
	S.D.	4.0	5.8	8.4	10.2
	n	5	5	5	5
500	Mean	113.8	127.2	150.0	172.0
	S.D.	7.7	5.5	5.7	7.8
	n	5	5	5	5
700	Mean	114.8	122.7	149.7	175.0
	S.D.	7.2	8.0	9.3	6.6
	n	5	3	3	3
1000	Mean	115.8	112.0	141.0	172.0
	S.D.	4.9			
	n	5	1	1	1
1400	Mean	115.4			
	S.D.	5.4			
	n	5	0	0	0

Table 4 - 1 Body Weight Gain - Summary
 Test Substance : OCBC

Study No. 7L636
 Unit : g

Male

Dose(mg/kg)	Day			8			15		
	Mean	S. D.	n	Mean	S. D.	n	Mean	S. D.	n
0	41.8	3.9	5	42.4	3.6	5	58.2	4.1	5
	23.6	2.6	5	38.2	5.0	5	62.8	2.3	5
	19.8	6.7	4	39.3	3.6	4	59.0	5.9	4
350	11.2	2.3	5	43.0	5.4	5	60.4	3.9	5
	-13.0	9.0	3	41.3	13.1	3	65.7	7.8	3
	Mean			Mean			Mean		
500	0		0	0		0	0		0
	S. D.			S. D.			S. D.		
	n			n			n		
700	Mean			Mean			Mean		
	S. D.			S. D.			S. D.		
	n			n			n		
1000	Mean			Mean			Mean		
	S. D.			S. D.			S. D.		
	n			n			n		
1400	Mean			Mean			Mean		
	S. D.			S. D.			S. D.		
	n			n			n		

Table 4 - 2 Body Weight Gain - Summary
 Test Substance : OCBC

Study No. 7L636
 Unit : g

Female

Dose (mg/kg)	Day	4	8	15
0	Mean	28.8	21.6	22.0
	S. D.	3.9	3.8	4.5
	n	5	5	5
350	Mean	15.0	23.2	23.4
	S. D.	5.0	4.1	4.4
	n	5	5	5
500	Mean	13.4	22.8	22.0
	S. D.	2.3	1.9	4.6
	n	5	5	5
700	Mean	7.3	27.0	25.3
	S. D.	7.4	4.4	3.5
	n	3	3	3
1000	Mean	-4.0	29.0	31.0
	S. D.			
	n	1	1	1
1400	Mean			
	S. D.			
	n	0	0	0

Table 5 - 1 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Day 15) Study No. 7L636
 Test Substance : OCBC Male

Organ Findings	Dose (mg/kg)	Number of Animals	350	500	700	1000	1400
	:	5	5	4	5	3	0
Spleen							
Thickening of capsule	0	0	0	0	0	2	
White patch	0	0	1	0	0	0	
Stomach							
Erosion/ulcer, forestomach	0	0	4	4	4	2	
Thickening of wall, forestomach	0	0	5	4	5	3	
Abdominal cavity							
Adhesion	0	0	0	0	1	3	

Table 5 - 2 Necropsy Findings - Summary Scheduled Sacrifice (Day 15) Study No. 7L636
 Test Substance : OCBC Female

Organ Findings	Dose (mg/kg)	Number of Animals	0	5	350	500	700	1000	1400
Spleen									
Thickening of capsule			0	0	0	0	0	1	
Stomach									
Erosion/ulcer, forestomach			0	0	3	5	2	0	
Thickening of wall, forestomach			0	0	5	5	3	1	
Abdominal cavity									
Adhesion			0	0	0	0	1	1	

Table 5 - 3 Necropsy Findings - Summary
 Test Substance : OCBC

Study No. 7L636

Organ Findings	Dead Animals		Male		1000	1400
	Dose (mg/kg)	Number of Animals	500	700		
Stomach						
Congestion, forestomach	0	0	1	0	0	0
Erosion/ulcer, glandular stomach	0	0	1	2	2	5
Duodenum						
Distention	0	0	0	0	0	2
Jejunum						
Distention	0	0	0	1	1	3
Ileum						
Distention	0	0	0	1	1	3

Table 5 - 4 Necropsy Findings - Summary
 Test Substance : OCBC

Dead Animals

Study No. 7L636

Female

Organ Findings	Dose (mg/kg)		700		1000		1400	
	Number of Animals	:	350	500	700	1000	1400	1400
Stomach								
Congestion, forestomach					0	1	0	0
Erosion/ulcer, glandular stomach					2	4	5	5
Duodenum								
Distention					0	0	1	1
Jejunum								
Distention					0	0	2	2
Ileum								
Distention					0	0	2	2