

難分解性・高蓄積性物質に関する毒性等調査

3,4-ジクロロベンジルクロリドのラットにおける
28日間反復経口投与毒性試験および14日間回復試験

(試験番号：X-99)

最終報告書

日生研株式会社
東京都青梅市新町9丁目2221番地の1

試験実施概要

試験目的

3,4-ジクロロベンジルクロリドをラットに 28 日間にわたって反復経口投与してその毒性変化を調べるとともに、14 日間の休薬期間をおき回復性を確認した。

動物の福祉

本試験は以下の動物の福祉に関する法律等を遵守して実施するとともに、日生研株式会社の「実験動物福祉並びに動物実験管理に関する規程」(平成 19 年 4 月 1 日)に従い実験動物福祉・動物実験管理委員会の承認を受けた。

法律等：「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 105 号、平成 18 年 6 月 2 日最終改正)

「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成 18 年 4 月 28 日、環境省告示第 88 号)

「動物の殺処分方法に関する指針」(平成 7 年 7 月 4 日総理府告示第 40 号、平成 19 年 11 月 12 日最終改正)

「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」(平成 18 年 6 月 1 日文部科学省告示第 71 号)

試験委託者

名 称：国立医薬品食品衛生研究所

所 在 地：東京都世田谷区上用賀 1-18-1(〒158-8501)

試験施設

名 称：日生研株式会社

所 在 地：東京都青梅市新町 9 丁目 2221 番地の 1(〒198-0024)

目次

頁

表紙

試験実施概要

目次

1.	要約	1
2.	被験物質および媒体	1
2.1.	被験物質 (Appendix 55)	1
2.2.	媒体	2
3.	試験方法	2
3.1.	使用動物	2
3.1.1.	動物種(系統)およびその選択理由	2
3.1.2.	入荷時の週齢、購入動物数および体重範囲	2
3.1.3.	検疫・馴化期間	3
3.1.4.	群分け	3
3.2.	動物飼育管理	3
3.2.1.	飼育環境	3
3.2.2.	ケージおよび収容数	3
3.2.3.	動物の識別	3
3.2.4.	群およびケージの識別	3
3.2.5.	飼料 (Appendix 56)	3
3.2.6.	飲料水 (Appendix 57)	4
3.3.	試験の実施	4
3.3.1.	投与用量および群の構成	4
3.3.2.	投与用量の設定理由	4
3.4.	投与方法、投与経路および期間の選択理由	5
3.4.1.	投与方法	5
3.4.2.	投与経路および投与期間の選択理由	5
3.5.	被験物質投与液の調製方法、投与液量および 投与液中の濃度測定	5
3.5.1.	被験物質投与液の調製方法	5
3.5.2.	投与液量	5
3.6.	投与液中の被験物質濃度測定(Appendix 58)	5
3.6.1.	試薬	6
3.6.2.	標準原液の調製	6
3.6.3.	標準溶液の調製	6
3.6.4.	分析試料の調製	6
3.6.5.	HPLC 条件	7

目次 (続き)

	頁
3.6.6. 被験物質投与液中の被験物質含量の算出	8
3.6.7. 数値の取り扱い	8
3.7. 残余被験物質投与液の処置	8
3.8. 観察および検査	8
3.8.1. 生死	8
3.8.2. 一般状態の観察	8
3.8.3. 詳細な状態の観察	8
3.8.4. 機能検査	9
3.8.5. 体重測定	9
3.8.6. 摂餌量の測定	9
3.8.7. 尿検査	9
3.8.8. 血液学的検査	10
3.8.9. 血液生化学的検査	11
3.8.10. 剖検および器官秤量	12
3.8.11. 病理組織学的検査	13
3.9. 統計学的方法	13
4. 試験成績	14
4.1. 死亡率(Table 1～4)	14
4.2. 一般状態(Table 5～8、Appendix 1～4)	14
4.3. 詳細な状態の観察(Table 9～12、Appendix 5～8)	14
4.4. 機能検査(Table 13 および 14、Appendix 9 および 10)	14
4.5. 体重(Table 15～18、Appendix 11～14)	14
4.6. 摂餌量(Table 19～22、Appendix 15～18)	14
4.7. 尿検査(Table 23 および 24、Appendix 19 および 20)	14
4.8. 血液学的検査(Table 25～28、Appendix 21～24)	15
4.9. 血液生化学的検査(Table 29～32、Appendix 25～28)	15
4.10. 器官重量および体重比(Table 33～40、Appendix 29～36)	15
4.11. 剖検所見(Table 41～45、Appendix 37～44)	15
4.12. 病理組織学的所見(Table 46～50、Appendix 45～54)	15
5. 考察	17
6. 文献	18

目次 (続き)

頁

TABLES

1.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Mortality in male rats: Treatment study	19
2.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Mortality in female rats: Treatment study	20
3.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Mortality in male rats: Recovery study	21
4.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Mortality in female rats: Recovery study	22
5 (1-2).	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Clinical sign in male rats: Treatment study	23
6 (1-2).	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Clinical sign in female rats: Treatment study	25
7.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Clinical sign in male rats: Recovery study	27
8.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Clinical sign in female rats: Recovery study	28
Key to Tables 9-12 (1-4).		
	Standard key to detailed clinical signs	29
9 (1-15).	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Detailed clinical sign in male rats: Treatment study	33
10 (1-15).	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Detailed clinical sign in female rats: Treatment study	48
11 (1-15).	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Detailed clinical sign in male rats: Recovery study	63
12 (1-15).	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Detailed clinical sign in female rats: Recovery study	78

目次 (続き)

	頁
Key to Tables 13 and 14.	
Standard key to functional examinations	93
13 (1-2). Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Functional examination in male rats: Treatment study	94
14 (1-2). Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Functional examination in female rats: Treatment study	96
15. Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Body weight (g) in male rats: Treatment study	98
16. Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Body weight (g) in female rats: Treatment study	99
17. Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Body weight (g) in male rats: Recovery study	100
18. Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Body weight (g) in female rats: Recovery study	101
19. Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Food consumption (g/day) in male rats: Treatment study	102
20. Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Food consumption (g/day) in female rats: Treatment study	103
21. Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Food consumption (g/day) in male rats: Recovery study	104
22. Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Food consumption (g/day) in female rats: Recovery study	105
23. Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Urinalysis in male rats: Treatment study	106
24. Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study	
Urinalysis in female rats: Treatment study	107

目次 (続き)

頁

25.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Hematology in male rats: Treatment study.....	108
26.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Hematology in female rats: Treatment study.....	109
27.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Hematology in male rats: Recovery study.....	110
28.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Hematology in female rats: Recovery study.....	111
29.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Blood biochemistry in male rats: Treatment study.....	112
30.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Blood biochemistry in female rats: Treatment study.....	113
31.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Blood biochemistry in male rats: Recovery study	114
32.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Blood biochemistry in female rats: Recovery study.....	115
33.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Organ weight in male rats: Treatment study.....	116
34.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Organ weight in female rats: Treatment study.....	117
35.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Organ to body weight ratio (%) in male rats: Treatment study	118
36.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Organ to body weight ratio (%) in female rats : Treatment study	119
37.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Organ weight in male rats: Recovery study.....	120

目次 (続き)

頁

38.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Organ weight in female rats: Recovery study.....	121
39.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Organ to body weight ratio (%) in male rats: Recovery study	122
40.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Organ to body weight ratio (%) in female rats: Recovery study	123
41.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Gross pathology in male rats killed by design: Treatment study.....	124
42.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Gross pathology in female rats killed by design: Treatment study...	125
43.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Gross pathology in male rats killed by design: Recovery study.....	126
44.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Gross pathology in female rats killed by design: Recovery study....	127
45.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Gross pathology in female rat died during the test	128
46.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Histopathology in male rats killed by design: Treatment study	129
47.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Histopathology in female rats killed by design: Treatment study	130
48.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Histopathology in male rats killed by design: Recovery study	131
49.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Histopathology in female rats killed by design: Recovery study	132
50.	Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study Histopathology in female rat died during the test	133

1. 要約

3,4-ジクロロベンジルクロリドの28日間反復経口投与毒性試験(回復14日間)を雌雄のSprague-Dawley系ラットを用いて実施した。雌雄とも5群構成とし、1群には媒体である0.5% CMCを、他の4群には被験物質を、それぞれ10、30、100および300 mg/kgの用量で28日間にわたり強制経口投与した。雌雄とも回復試験に用いる動物を含む対照群および300 mg/kg投与群は各12匹、その他の群は各6匹とした。

投与期間中に300 mg/kg群の雌1匹が死亡し、胃粘膜黄色調、腺胃粘膜の暗赤色斑が認められ、組織学的には前胃の糜爛、細胞浸潤が観察された。

一般状態の変化としては、300 mg/kg群の雌雄で投与直後に一過性の流涎あるいは流涙が見られる例があった。

300 mg/kg群の雌雄で腎臓および肝臓重量の増加が認められた。300 mg/kg群の尿検査では、雄の尿量、沈渣中の円柱および雌の沈渣中の上皮細胞の増加が認められた。

病理学的検査では、被験物質に起因する前胃の変化が10 mg/kg以上の群の雌雄で、腎臓の変化が100 mg/kg以上の群の雄および300 mg/kg群の雌で観察された。前胃では粘膜の肥厚があり、組織学的には前胃粘膜の角化亢進、扁平上皮の過形成が観察され、なかには糜爛、細胞浸潤が認められた。腎臓では、組織学的には100 mg/kg以上の群の雄に尿細管上皮の硝子滴沈着が、300 mg/kg群の雌雄に好塩基性尿細管上皮の増加、尿細管の拡張、尿細管上皮の変性が、雌では尿細管の壊死および間質の細胞浸潤が観察された。

14日間の回復期間により、被験物質投与に起因した腎臓の好塩基性尿細管上皮の増加、雄の肝臓および雌雄の腎臓の相対重量の高値等の変化は残存するが、前胃粘膜の扁平上皮の過形成、腎臓の尿細管の拡張および尿細管上皮の硝子滴沈着、間質の細胞浸潤等の変化は程度および発生率において回復あるいは回復傾向を示した。

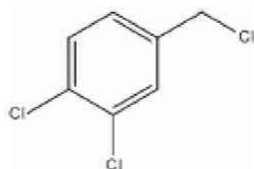
以上の結果、3,4-ジクロロベンジルクロリドの28日間反復経口投与による無影響量は雌雄ともに10 mg/kg/day未満であると判断された。

2. 被験物質および媒体

2.1. 被験物質(Appendix 55)

コード名： 3,4-ジクロロベンジルクロリド 3,4-dichlorobenzyl chloride

構造式：



組成式： $C_7H_5Cl_3$

ロット番号：

CAS 番号： 102-47-6

分子量： 195.47

純度： 99.9%
性状： 無色透明液体
安定性： 「3,4-ジクロロベンジルクロリドの開封後室温暗所における密閉保存下での長期安定性試験(試験番号：P-56)」において、保存開始後約 32 週間の安定性が得られ、投与期間における安定性が確認されている。

購入元：

保管条件： 室温(実測温度範囲：8～28℃)、暗所で密閉して保管した。

保管場所： 被験物質保管ロッカー No. R4

被験物質取り扱い上の注意事項：取扱い時には保護眼鏡(ゴーグル)、マスクおよび手袋を着用し、ドラフト内で取り扱った。

被験物質サンプルの保管：同一ロットの被験物質 5.0g を採取し(2009 年 7 月 22 日)、保管用サンプルとして、試験施設内に保管した。

残余被験物質の処分：当該試験より除外して、当社試薬棚に移管した。

2.2. 媒体

名称： 0.5% Sodium carboxymethyl cellulose(CMC)

CMC

製造元： 国産化学株式会社(東京都中央区)

ロット番号：I115424

注射用水

製造元： 株式会社大塚製薬工場(徳島県鳴門市)

ロット番号：8C75N

媒体調製方法：注射用水 100 mL に 0.5 g の割合で CMC を加え溶解した。

保存方法： CMC、注射用水および調製済み媒体は室温(温度実測値：15～25℃)保存した。媒体は調製後 10 日以内に使用した。

保管場所： 被験物質等保管室、分注後は被験物質保管ロッカー No. R10

3. 試験方法

3.1. 使用動物

3.1.1. 動物種(系統)およびその選択理由

動物は日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センター(神奈川県厚木市)で生産された Crl:CD(SD)ラット(SPF/VAF)を使用した。ラットは化学物質の反復経口投与毒性試験で頻繁に用いられる動物種であり、本系統については当社のもつ背景データが豊富であるため使用した。

3.1.2. 入荷時の週齢、購入動物数および体重範囲

雌雄ともに 4 週齢の動物を各 47 匹購入した(雌雄とも 2009 年 7 月 23 日)。入荷時の体重範囲は、雄 71～82 g、雌 61～73 g であった。これは試験計画書に記

載した体重範囲(雄 50～110 g、雌 50～110 g)内であった。

3.1.3. 検疫・馴化期間

入荷後、動物は雄 12 日間、雌 13 日間の検疫・馴化期間をおいた。入荷時、触診を含む観察を行った。また、検疫・馴化期間中は毎日一般状態の観察を行った。馴化期間中に異常が観察された動物はいなかった。

3.1.4. 群分け

投与開始前日(試験 -1 日)に全動物の体重を測定した。このとき、馴化期間中に異常が観察された動物および低あるいは高体重の動物を除外対象とし、その他の健康状態の良い動物を対象として体重層別に無作為に各群に配分した。群分け後、除外動物はジエチルエーテル深麻酔下で安楽殺した。

3.2. 動物飼育管理

3.2.1. 飼育環境

バリアーシステム下の飼育室(4 号棟、飼育室 43)で、室温は 20～25℃、湿度は 30～70%、照明時間は 7～19 時の 12 時間、換気(オールフレッシュエアー)回数は 10 回転/時以上に設定した。試験期間中の飼育室の温度(最低 22℃、最高 24℃)および湿度(最低 43%、最高 69%)は設定範囲内であった。

3.2.2. ケージおよび収容数

動物は、検疫・馴化飼育期間および投与期間を通じて幅 21 cm、奥行き 35 cm、高さ 20 cm の単線メッシュ(ステンレス)製ケージに、個別に収容した。

3.2.3. 動物の識別

群分け前は、尾の腹側面に油性インキで仮番号(雄：1～47、雌：51～97)を記入して識別した。群分け後は、尾の背側面に油性インキで個体番号を記入して識別した。

3.2.4. 群およびケージの識別

試験番号、群および個体番号をカードに記入し、カードケースを用いてケージに装着して識別した。

3.2.5. 飼料(Appendix 56)

飼料にはラット用固形飼料(CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社、東京都板橋区)を用いた。使用した飼料と同一ロット(ロット番号 090512、090706)の飼料成分および微生物の有無は製造業者で検査し、飼料中の有害物質の濃度は Eurofins Analytics K.K.(東京都板橋区)で測定した。分析結果を入手した結果、いずれも設定した基準値の範囲内であった。

3.2.6. 飲料水(Appendix 57)

水道水(井戸水)を給水瓶(ポリカーボネイト製)で自由に摂取させた。水道水は、試験施設において原水(井戸水)に次亜塩素酸ナトリウムを添加して消毒したものを与えた(動物試験前、期間中および期間後の塩素濃度：0.35～0.50ppm)。動物試験開始前の水道水の混入物および有害物質について株式会社ヤクルト本社中央研究所付属分析センター(東京都国立市)で検査したところ、水道法水質基準値の範囲内であることを確認した。

3.3. 試験の実施

3.3.1. 投与用量および群の構成

試験群の投与用量は 0 mg/kg 体重(対照群)、10 mg/kg 体重(最低用量群)、30 mg/kg 体重(中間用量群)、100 mg/kg 体重(高用量群)および 300 mg/kg 体重(最高用量群)とした。本試験動物として、各群に雌雄各 6 匹を配分し、5 群で雌雄合計 60 匹を用いた。また、回復試験動物として対照群および最高用量群に雌雄各 6 匹を配分し、2 群で雌雄合計 24 匹を用いた。

本試験群

群	投与用量 (mg/kg 体重)	動物数および個体番号			
		雄		雌	
A 対照	0	6	101 ～ 106	6	151 ～ 156
B 最低用量	10	6	201 ～ 206	6	251 ～ 256
C 中間用量	30	6	301 ～ 306	6	351 ～ 356
D 高用量	100	6	401 ～ 406	6	451 ～ 456
E 最高用量	300	6	501 ～ 506	6	551 ～ 556

回復試験群

群	投与用量 (mg/kg 体重)	動物数および個体番号			
		雄		雌	
A 対照	0	6	107 ～ 112	6	157 ～ 162
E 最高用量	300	6	507 ～ 512	6	557 ～ 562

3.3.2. 投与用量の設定理由

先に実施した「3,4-ジクロロベンジルクロリドのラットにおける 14 日間反復経口投与毒性予備試験(試験番号：X-99p)」では、被験物質を 1000 mg/kg、300 mg/kg、100 mg/kg および 30 mg/kg の用量で 14 日間強制経口投与した。その結果、1000 mg/kg、300 mg/kg、100 mg/kg および 30 mg/kg 群の死亡率は雌雄ともそれぞれ 100%、0%、0%および 0%となり、1000 mg/kg の用量は明らかに毒性量であった。300 mg/kg 群の雄ではクレアチニンの増加が用量に関連してみられ、雌において前胃粘膜の赤色斑が観察されたことから、被験物質投与との関連が疑われた。本被験物質と類似の化学構造をもつ 1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンのラットにおける反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験¹⁾では、10

mg/kg 以上の群の雄および 50 mg/kg 群の雌に前胃壁の肥厚、扁平上皮の増生、糜爛および潰瘍が認められている。これらの結果に基づき、最高用量には明らかな毒性発現が期待できる 300 mg/kg とし、公比約 3 で高用量、中間用量および最低用量をそれぞれ 100 mg/kg、30 mg/kg および 10 mg/kg に設定した。対照群には媒体を投与した。

3.4. 投与方法、投与経路および期間の選択理由

3.4.1. 投与方法

投与期間中は毎日午前中に経口投与用胃管を用いて投与した。

3.4.2. 投与経路および投与期間の選択理由

「新規化学物質等に係る試験の方法について」(平成 15 年 11 月 21 日 薬食発第 1121002 号、平成 15・11・13 製局第 2 号、環保企発第 031121002 号、平成 18 年 11 月 20 日最終改正)に従い、投与経路は強制経口投与とし、投与期間は 28 日間とした。

3.5. 被験物質投与液の調製方法、投与液量および投与液中の濃度測定

3.5.1. 被験物質投与液の調製方法

先に実施した「3,4-ジクロロベンジルクロリドの 0.5% (w/v) CMC 溶液中での安定性試験(試験番号：P-57)」において、被験物質の媒体内における 28 日間の安定性が確認されていることから、2 週間分の投与液をそれぞれ投与開始前週(試験-7 日、第 1 回)および試験 2 週(試験 8 日および試験 10 日(最低用量群再調製)、第 2 回)に調製した。

調製は、2 週間分の所定量の被験物質をディスポーザブルシリンジでビーカーに量りとり、媒体である 0.5%CMC で共洗いしつつ所定の容量のメスフラスコに移してメスアップした後、震盪・混和して乳化した。これらの操作はドラフト内で行った。なお、被験物質の純度は 100%に近似しているため純度換算は行わなかった。対照群には媒体を投与した。

調製した被験物質投与液および媒体は、分注までの間は被験物質等保管室あるいは被験物質保管ロッカー(No.R13、14)内に、投与日毎に小分け後は投与日まで被験物質保管ロッカー(No.R10、R12～15)内に、遮光下、室温(実測値：15～25℃)で密閉保存した。

3.5.2. 投与液量

投与液量は 10 mL/kg 体重とし、直近の体重に基づいて算出した。

3.6. 投与液中の被験物質濃度測定(Appendix 58)

第 1 回および第 2 回被験物質調製日に調製した被験物質投与液について、各用量群の 3 ヶ所から、対照群については 1 ヶ所から分析用サンプルを採取し、被験物質の濃度および均一性を確認した。

その結果、各用量群の投与液中の被験物質濃度は許容範囲である設定濃度の ±10%以内(設定濃度に対する割合：91.3～104.6%)であった。また、各用量群の

投与液中の 3 ヶ所の測定値の変動係数(CV)も許容範囲である 10%以内(2.2～4.1%)であった。

以下に測定方法を示す。

3.6.1. 試薬

- 1) アセトニトリル(残留農薬試験・PCB 試験用、関東化学株式会社、Lot No. 102U1779)
- 2) 精製水
- 3) 注射用水(株式会社大塚製薬工場、Lot No.8C75N)
- 4) Sodium Carboxymethyl Cellulose (国産化学株式会社)

3.6.2. 標準原液の調製

被験物質である 3,4-ジクロロベンジルクロリド(Lot No. 10808AH)を標準物質として使用した。3,4-ジクロロベンジルクロリド約 100.1 mg (純度による補正值)を正確に量りとり、アセトニトリルを加えメスフラスコで正確に 100 mL にメスアップした(1000.00 µg/mL)。

3.6.3. 標準溶液の調製

標準原液をアセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液で希釈し、次表のように標準溶液を調製した。

標準溶液	採取溶液	分取量(mL)	総量(mL)	標準溶液濃度(µg/mL)
ST5	標準原液	0.2	100	2.00
ST4	ST5	50	100	1.00
ST3	ST4	50	100	0.50
ST2	ST3	40	100	0.20
ST1	ST2	40	100	0.08

3.6.4. 分析試料の調製

1) 0.0 mg/mL 濃度

0.0 mg/mL 濃度の被験物質投与液 5.000 mL をマイクロピペットで 200 mL 容三角フラスコに量りとり、ホールピペットおよびマイクロピペットを用いてアセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液 95 mL を加え、20 分間横振り震盪した。上清液からマイクロピペットで 2.000 mL を量りとり、アセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液を加えメスフラスコで正確に 100 mL にメスアップした。この溶液を分析試料とした。

2) 1.0 mg/mL 濃度

1.0 mg/mL 濃度の被験物質投与液 5.000 mL をマイクロピペットで 200 mL 容三角フラスコに量りとり、ホールピペットおよびマイクロピペットを用いてアセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液 95 mL を加え、20 分間横振り震盪した。上清液からマイクロピペットで 2.000 mL を量りとり、アセトニトリル/精製水

(70/30、v/v)混液を加えメスフラスコで正確に 100 mL にメスアップした。この溶液を分析試料とした。

3) 3.0 mg/mL 濃度

3.0 mg/mL 濃度の被験物質投与液 5.000 mL をマイクロピペットで 200 mL 容三角フラスコに量りとり、ホールピペットおよびマイクロピペットを用いてアセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液 95 mL を加え、20 分間横振り震盪した。上清液からマイクロピペットで 2.000 mL を量りとり、アセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液を加えメスフラスコで正確に 100 mL にメスアップした。さらに、その溶液からホールピペットで 40 mL を量りとりアセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液を加えメスフラスコで正確に 100 mL にメスアップした。この溶液を分析試料とした。

4) 10.0 mg/mL 濃度

10.0 mg/mL 濃度の被験物質投与液 5.000 mL をマイクロピペットで 200 mL 容三角フラスコに量りとり、ホールピペットおよびマイクロピペットを用いてアセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液 95 mL を加え、20 分間横振り震盪した。上清液からマイクロピペットで 2.000 mL を量りとり、アセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液を加えメスフラスコで正確に 100 mL にメスアップした。さらに、その溶液からマイクロピペットで 10 mL を量りとりアセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液を加えメスフラスコで正確に 100 mL にメスアップした。この溶液を分析試料とした。

5) 30.0 mg/mL 濃度

30.0 mg/mL 濃度の被験物質投与液 5.000 mL をマイクロピペットで 200 mL 容三角フラスコに量りとり、ホールピペットおよびマイクロピペットを用いてアセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液 95 mL を加え、20 分間横振り震盪した。上清液からマイクロピペットで 2.000 mL を量りとり、アセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液を加えメスフラスコで正確に 100 mL にメスアップした。さらに、その溶液からマイクロピペットで 4.000 mL を量りとりアセトニトリル/精製水(70/30、v/v)混液を加えメスフラスコで正確に 100 mL にメスアップした。この溶液を分析試料とした。

3.6.5. HPLC 条件

HPLC :	Agilent 1100 series LC/MSD
カラム :	COSMOSIL 5C18-MS- II Packed Column(4.6×250 mm、5 μm、Nacalai Tesque, Inc., Manf. No. K64295)
ガードカラム :	COSMOSIL 5C18-MS- II Guard Column(4.6×10 mm、5 μm、Nacalai Tesque, Inc., Lot No. M9A2562)
カラム温度 :	40℃に設定(実測値 : 40.0℃)
移動相 :	アセトニトリル/精製水=70/30 (v/v)
注入量 :	20 μL
検出波長 :	UV 202 nm
オートサンプラー温度 :	4℃に設定(実測値 : 3.9~4.1℃)

流量： 1.0 mL/min

3.6.6. 被験物質投与液中の被験物質含量の算出

標準溶液および分析試料を HPLC で分析し、得られたクロマトグラムからピーク面積を算出した。標準溶液のピーク面積と濃度の関係から最小二乗法により絶対検量線を作成し、分析試料のピーク面積をあてはめ分析試料中の 3,4-ジクロロベンジルクロリド濃度を求めた後、希釈倍数および被験物質の純度から被験物質投与液中の被験物質含量を算出した。検量線作成および濃度の算出には Agilent 1100 Series ChemStation (Agilent Technologies) を使用した。

3.6.7. 数値の取り扱い

1) 測定値

小数第 7 位を四捨五入して、小数第 6 位まで表した。

2) 投与液中の被験物質濃度

小数第 7 位を四捨五入して、小数第 6 位まで表した。

3) 百分率によって示される値

小数第 2 位を四捨五入して、小数第 1 位まで表した。

4) 投与液中の被験物質濃度の標準偏差

小数第 7 位を四捨五入して、小数第 6 位まで表した。

3.7. 残余被験物質投与液の処置

当社焼却施設で焼却処分した。

3.8. 観察および検査

観察期間は雌雄とも投与期間の 28 日間および回復期間の 14 日間とした。試験日の算定は投与開始日を試験 1 日とし、投与開始週を試験 1 週、回復開始週を回復 1 週とした。

3.8.1. 生死

動物の生死は、午前および午後に各 1 回(試験施設の休日は午前のみ 1 回)確認した。死亡動物は発見後直ちに剖検し、病理組織学的に検査した。

3.8.2. 一般状態の観察

全動物につき 1 日 1 回(午前中)観察し、肉眼的に観察されたすべての毒性徴候の種類、発現時期、消失時期および死亡時期を記録した。

3.8.3. 詳細な状態の観察

投与開始前に 1 回、投与開始後は回復期間終了まで毎週 1 回、午後のほぼ一定時刻に以下の項目について観察した。

1) ホームケージ

姿勢、呼吸、身づくろいの頻度、常同行動の有無、振戦の有無、筋のひきつ

りの有無、痙攣の有無。

2) オープンフィールド

飼育ケージから取り出す時の容易さ、眼瞼下垂の程度、眼球突出の有無、被毛の状態、立毛の有無、排尿の有無(回数も計測した)、排便の有無(個数)、下痢の有無、警戒性、立ち上がり姿勢、異常歩行、発声、耳介反射、角膜反射、触反応、疼痛反応。

3) ハンドリング

受動性、流涎の有無、流涙の有無、分泌物の有無、皮膚および可視粘膜の色の程度、瞳孔径、腹筋緊張度、空中立ち直り反射(正向反射)。

3.8.4. 機能検査

試験 4 週に、聴覚刺激、視覚刺激(視覚位置)、固有受容器刺激(同側性屈曲反射)、握力(握力測定装置、室町機械株式会社、東京都中央区、前肢および後肢別に測定)および自発運動量(自発運動量測定装置、室町機械株式会社)について検査した。ただし、自発運動量測定前の測定用ケージへの馴化は実施しなかった。

3.8.5. 体重測定

全動物について投与開始日(試験 1 日)は投与直前に、投与および回復期間中は毎週 1 回(午前中)測定した。また、死亡動物については死亡発見時に、計画殺動物については剖検直前に最終体重を測定した。

3.8.6. 摂餌量の測定

全動物について毎週 1 回、1 日間の摂餌量を測定した。

3.8.7. 尿検査

試験 4 週に全生存動物について行った。個別に採尿ケージに入れ、新鮮尿につき次表に示す項目を検査した。新鮮尿採取後、引き続き約 24 時間の尿量を測定した。濁度、色調、沈渣を除く定性検査項目は、尿検査紙は N-マルチステックス SG 紙(バイエルメディカル株式会社、東京都千代田区)を用いてクリニテックスステータス(バイエルメディカル株式会社)によって測定した。

	測 定 項 目	単 位	測 定 方 法
定性検査	濁度 (Turbidity)	－、＋	肉眼で観察
	色調 (Color)		
	比重 (Specific gravity)		反射光度法
	pH		
	ケトン体 (Ketone)	－～3＋	
	総蛋白 (Protein)		
	糖 (Glucose)		
	潜血 (Occult blood)		
	ウロビリノーゲン (Urobilinogen)	EU/dL	
	ビリルビン (Bilirubin)	－～3＋	
	沈渣	－～4＋	顕微鏡検査による (Sternheimer 法)。
定量検査	尿量	mL	メスシリンダーによる。

3.8.8. 血液学的検査

投与期間および回復期間終了後の計画殺動物は、約 17 時間の絶食後に次表に示す項目を検査した。血液は、動物をジエチルエーテル吸入麻酔下で開腹し腹大動脈より採取した。血液学的検査には抗凝固剤として EDTA-2K を使用した。ただし、フィブリノーゲン量、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間の測定には、抗凝固剤として 3.2%クエン酸ナトリウムを 1/10 量含む血液から分離した血漿を用いた。網状赤血球は Brecher 法により鏡検して計測した。その他の検査の測定機器は、多項目自動血球分析装置(SF-3000/SFVU-1、シスメックス株式会社、兵庫県神戸市)および血液凝固系・線溶系自動測定装置(ACL100、株式会社三菱化学ヤトロン、東京都港区)を用いた。

測定項目	単位	測定方法
赤血球数 (RBC)	$10^4/\mu\text{L}$	DC 検出法
ヘモグロビン量 (HGB)	g/dL	SLS ヘモグロビン法
ヘマトクリット値 (HCT)	%	赤血球パルス波高値検出法
平均赤血球容積 (MCV)	fL	RBC、HGB、HCT 値より算出
平均赤血球血色素量 (MCH)	pg	
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	g/dL	
網状赤血球数	‰	Brecher 法
白血球数 (WBC)	$10^2/\mu\text{L}$	フローサイトメトリー法
白血球百分比	%	メイグリューンワルド・ギムザ染色標本を作製し、顕微鏡下で検査
血小板数 (PLT)	$10^4/\mu\text{L}$	DC 検出法
フィブリノーゲン量 (FIB)	mg/dL	光散乱度測定法
プロトロンビン時間(PT)	sec	
活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)		

3.8.9. 血液生化学的検査

投与期間および回復期間終了後の計画殺動物は次表に示す項目を検査した。検査には前項(血液学的検査)と同時に採取した血液のヘパリンナトリウム加血漿を用いた。測定機器は、自動分析装置(Accute TBA-40FR、東芝メディカルシステムズ株式会社、栃木県大田原市)および全自動電解質分析装置(EA07、株式会社アットウィル、神奈川県横浜市)を用いた。

測定項目	単位	測定方法
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [※] (AST)	IU/L	JSCC 勧告法
アラニンアミノトランスフェラーゼ [※] (ALT)		
アルカリフォスホターゼ [※] (ALP)		
クレアチンキナーゼ (CK)		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ [※] (γ-GT)		
コリンエステラーゼ (CHE)		BTC-DTNB 法
尿素窒素 (UN)	mg/dL	ウレアーゼ [※] /LED 法
クレアチニン (CRE)		クレアチナーゼ [※] /クレアチニナーゼ [※] ・サルコシンオキシターゼ [※] 法
総コレステロール (TCHO)		コレステロールエステラーゼ [※] /コレステロールオキシターゼ [※] 法
中性脂肪 (TGL)		モノグリセリトリハ [※] ーゼ [※] /グリセロールキナーゼ [※] / L-α-グリセロリン酸オキシターゼ [※] 法
血糖 (GLU)		グルコキナーゼ [※] /グルコース-6- ホスホテ [※] ハイト [※] ロケ [※] ナーゼ [※] 法
総ビリルビン (TB)		ビリルビンオキシターゼ [※] 法
総蛋白 (TP)	g/dL	ビュレット法
アルブミン (ALB)		ブロムクレゾールグリーン法
アルブミン/グロブリン比 (A/G)		算出：ALB/(TP－ALB)
カルシウム (Ca)	mg/dL	o-クレゾールフタレインコンプレキソン法
無機リン (IP)		フリンヌクレオシト [※] ホスホリラーゼ [※] /キサンチンオキシターゼ [※] 法
ナトリウム (Na)	mEq/L	イオン電極法
カリウム (K)		
クロール (Cl)		

3.8.10. 剖検および器官秤量

試験途中死亡および計画殺の全動物について剖検した。計画殺動物はジエチルエーテルによる麻酔を行い、腹大動脈から採血して安楽殺した。全動物について次表に示す器官を 10%中性緩衝ホルマリン(眼球および精巣はブアン液)で固定し保存した。全動物について剖検前に体重を測定するとともに、計画殺動物の剖検時には次表に示す器官を秤量し、同時に剖検直前に測定した体重に基づいて器官の体重比を算出した。

秤量器官	心臓、脾臓、胸腺、肝臓、腎臓(左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、卵巣(左右)、子宮、脳、副腎(左右)
採取固定および病理組織学的検査器官	心臓、脾臓、胸腺、骨髄・骨(右大腿骨)、頸部(顎下)リンパ節、腸間膜リンパ節、気管、肺(含気管支、気管から固定液注入後に固定)、胃(前胃・腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、脳(大脳・小脳・橋)、脊髄(頸部・腰部)、坐骨神経(右)、眼球(左右)、下垂体、甲状腺(含上皮小体)、副腎(左右)、肉眼的病変部

3.8.11. 病理組織学的検査

次に示す動物、器官・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- 1) 本試験の投与期間終了時計画殺の対照群および最高用量群の全動物、ならびに死亡した1例(回復試験群の最高用量群、個体番号561)から採取した前表に示す臓器・組織
- 2) 高用量群、中間用量群および最低用量群について、最高用量群で被験物質によると考えられる変化がみられた胃および腎臓
- 3) 回復試験群(対照および最高用量群)の本試験で影響のみられた胃および腎臓病理組織学的検査は通常の方法によって作製したパラフィン切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施して行った。

病理組織学的検査において腎臓の尿細管上皮に認められた硝子滴の同定のため、対照群の雄2例、100 mg/kg 群および300 mg/kg 群の雄各3例の腎臓について抗ラット α_{2U} -グロブリン抗体(R&D Systems, Inc., Minnesota, U.S.A.)を用いて免疫組織化学的染色を実施した。

3.9. 統計学的方法

計量および計数値データで平均値を代表値とするデータ(排便の有無(個数)、排尿回数、立ち上がり姿勢、握力、自発運動量、体重、摂餌量、尿量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量および体重比)は Bartlett の等分散性検定(有意水準 5%)を行った。その結果、分散が一樣の場合には一元配置分散分析(有意水準 5%)を行い、有意の場合には Dunnett の多重比較(両側、有意水準 5%および 1%)により対照群と各群との間で検定を行った。分散が一樣でない場合には、Kruskal-Wallis の検定(有意水準 5%)を行い、有意ならば Dunnett 型の順位検定(両側、有意水準 5%および 1%)により対照群と各群との間で検定を行った。なお、回復試験群については等分散性の F 検定 (両側、有意水準 5%) を行った。その結果、等分散の場合は Student の t 検定(両側、有意水準 5%および 1%)、等分散でない場合は Welch の t 検定(両側、有意水準 5%および 1%)により対照群と最高用量群との間で2群間比較を行った。計数値データで平均値を代表値としないデータ(生存率、一般状態、剖検、病理組織学的所見)は、Fisher の直接確率法(片側、有意水準 5%および 1%)により対照群と各群との間で出現率の差の検定を行った。また、その他の尿定性検査データは Dunnett 型順位検定(両側、有意水準 5%および 1%)によって対照群と各群との間で検定を行った。

統計解析ソフトは SAS(SAS Institute Japan 株式会社、東京都港区)および EXSUS(株式会社シーエーシー、東京都中央区)を使用した。

4. 試験成績

4.1. 死亡率(Table 1～4)

300 mg/kg 群において、試験 6 日に雌 1 匹(個体番号 561)が死亡した。300 mg/kg 群の雌の死亡率は 8.3%であった。

投与期間および回復期間を通じて、その他の投与群および対照群に死亡した動物はいなかった。

4.2. 一般状態(Table 5～8、Appendix 1～4)

300 mg/kg 群では、雄では流涎が試験 8 日および 9 日に 2 匹、試験 11 日から 16 日に 1 匹に観察され、流涙が試験 14 日および 15 日に 1 匹に観察された。同群の雌 1 匹には、試験 2 日に流涙および流涎、試験 5 日に自発運動の減少が観察され、試験 6 日に死亡した。

その他の投与群および対照群に異常な所見は投与期間中観察されなかった。

回復期間では、300 mg/kg 群および対照群に異常な所見は観察されなかった。

4.3. 詳細な状態の観察(Table 9～12、Appendix 5～8)

投与期間および回復期間を通じて、各投与群および対照群に異常な所見は観察されなかった。

4.4. 機能検査(Table 13 および 14、Appendix 9 および 10)

投与期間および回復期間を通じて、各投与群の雌雄に有意な変化を示す項目はなかった。

4.5. 体重(Table 15～18、Appendix 11～14)

投与期間および回復期間を通じて、各投与群の雌雄の体重に明らかな変動はみられなかった。

4.6. 摂餌量(Table 19～22、Appendix 15～18)

300 mg/kg 群では、試験 4 週の雄の摂餌量が対照群に比較して有意な高値を示した。また、同群では回復期間における雄の平均摂餌量が対照群に比較して有意な高値を示した。

その他の投与群の投与期間および回復期間中の摂餌量に明らかな変動はみられなかった。

4.7. 尿検査(Table 23 および 24、Appendix 19 および 20)

投与期間終了時では、300 mg/kg 群の雄の尿量、雄の沈渣中の円柱(Casts)および雌の沈渣中の上皮細胞(Epithelial cell)が有意な高値を示し、雄のケトン体(Ketone)および雌の総蛋白(Protein)が有意な低値を示した。また、100 mg/kg、30

mg/kg および 10mg/kg 群の雄における沈渣中の上皮細胞(Epithelial cell)ならびに 10 mg/kg 群の雌の pH が有意な低値を示した。

4.8. 血液学的検査(Table 25～28、Appendix 21～24)

投与期間終了時では、100 mg/kg および 10 mg/kg 群の雄の白血球百分比における好酸球(Eosino)が有意な増加を示した。

回復期間終了時では、300 mg/kg 群の雄の血小板数(PLT)が有意な高値を示した。

4.9. 血液生化学的検査(Table 29～32、Appendix 25～28)

投与期間終了時では、各投与群の雌雄の検査項目に明らかな変動はみられなかった。

回復試験終了時では、300 mg/kg 群の雄の血糖(GLU)および総コレステロール(TCHO)ならびに雌のナトリウム(Na)が有意な高値を示し、雌の総ビリルビン(TB)が有意な低値を示した。

4.10. 器官重量および体重比(Table 33～40、Appendix 29～36)

投与期間終了時では、300 mg/kg 群の雌雄の肝臓および腎臓(右・左・両側)の絶対重量および相対重量ともに有意な高値を示した。30 mg/kg 群の雌の脾臓の絶対重量が有意な高値を、同群の雌の副腎(左・両側)の相対重量が有意な低値を示した。

回復試験終了時では、300 mg/kg 群の雄の胸腺の絶対重量および相対重量、雄の肝臓および雌雄の腎臓(雄：左・両側、雌：右・両側)の相対重量が有意な高値を、雄の副腎(右)の絶対重量が有意な低値を示した。

4.11. 剖検所見(Table 41～45、Appendix 37～44)

投与期間終了時計画殺動物では、前胃粘膜の肥厚が 10 mg/kg 群の雌 1 匹、300 mg/kg 群の雄 4 匹および雌 3 匹に観察され、300 mg/kg 群の雄に有意差が見られた。胃粘膜の黄色調が 300 mg/kg 群の雌雄各 1 匹に観察された。腺胃粘膜の暗赤色斑が 10 mg/kg 群の雄 2 匹、100 mg/kg 群の雄 1 匹、および 300 mg/kg 群の雌雄各 1 匹に観察された。対照群および 30 mg/kg 群の雌雄に異常な肉眼的変化は観察されなかった。

回復期間終了時計画殺動物では、胃粘膜の黄色調が 300 mg/kg 群の雄 1 匹および雌 2 匹に観察された。対照群の雌雄に異常な肉眼的変化は観察されなかった。

300 mg/kg 群の試験 6 日に死亡した回復試験群の雌 1 匹に、胃粘膜の黄色調、腺胃粘膜の暗赤色斑および脾臓の退色が観察された。

4.12. 病理組織学的所見(Table 46～50、Appendix 45～54)

被験物質投与によると考えられる変化が胃および腎臓に観察され、その他の臓器・器官では観察されなかった。胃および腎臓の所見は以下のものであった。

胃の所見：投与期間終了時計画殺動物には、前胃粘膜の角化亢進が 10 mg/kg 群の雄 1 匹(軽度)、30 mg/kg 群の雄 4 匹(中等度 1 匹・軽度 3 匹)、雌 3 匹(中等度

1 匹・軽度 2 匹)、100 mg/kg 群の雌雄各 6 匹(雄：中等度 2 匹・軽度 4 匹、雌：中等度 4 匹・軽度 2 匹)および 300 mg/kg 群の雌雄各 6 匹(雄：高度 3 匹・中等度 3 匹、雌：高度 1 匹・中等度 4 匹・軽度 1 匹)に観察され、30 mg/kg 以上の群の雄および 100 mg/kg 以上の群の雌では有意な増加が見られた。前胃粘膜の扁平上皮の過形成が 10 mg/kg 群の雌 1 匹(中等度)、30 mg/kg 群の雄 2 匹(軽度)、雌 1 匹(軽度)、100 mg/kg 群の雌雄各 6 匹(雄：中等度 3 匹・軽度 3 匹、雌：中等度 4 匹・軽度 2 匹)、および 300 mg/kg 群の雌雄各 6 匹(雄：中等度 6 匹、雌：中等度 5 匹・軽度 1 匹)に観察され、100 mg/kg 以上の群の雌雄では有意な増加が見られた。前胃粘膜下織の水腫が 10 mg/kg 群の雄 1 匹(軽度)、雌 2 匹(高度 1 匹・中等度 1 匹)、30 mg/kg 群の雄 1 匹(中等度)、雌 1 匹(中等度)、100 mg/kg 群の雄 1 匹(中等度)、雌 2 匹(中等度 1 匹・軽度 1 匹) および 300 mg/kg 群の雄 3 匹(中等度)に観察された。前胃粘膜の細胞浸潤が 10 mg/kg 群の雄 2 匹(中等度 1 匹・軽度 1 匹)、雌 4 匹(中等度 1 匹・軽度 3 匹)、30 mg/kg 群の雄 3 匹(中等度 1 匹・軽度 2 匹)、雌 4 匹(軽度)、100 mg/kg 群の雌 1 匹(軽度)および 300 mg/kg 群の雌雄各 3 匹(雄：中等度 1 匹・軽度 2 匹、雌：軽度 3 匹)に観察され、10 mg/kg 群および 30 mg/kg 群の雌では有意な増加が見られた。前胃粘膜の軽度糜爛が 300 mg/kg 群の雄 1 匹に観察された。

腺胃粘膜では粘膜下織の軽度水腫が対照群の雌 1 匹および 300 mg/kg 群の雌 1 匹に、軽度うっ血が 10 mg/kg 群および 300 mg/kg 群の雄各 1 匹に、軽度糜爛が 100 mg/kg 群の雄 1 匹および 300 mg/kg 群の雌 1 匹にそれぞれ観察された。

回復期間終了時計画殺動物には、前胃粘膜の角化亢進が 300 mg/kg 群の雄 1 匹(軽度)、雌 4 匹(軽度)に観察され、雌に有意な増加が見られた。前胃粘膜の扁平上皮の過形成が 300 mg/kg 群の雌雄各 5 匹(雄：軽度 5 匹、雌：中等度 2 匹・軽度 3 匹)に観察され、雌雄に有意な増加が見られた。対照群の雌雄に異常な組織学的変化は観察されなかった。試験 6 日に死亡した 300 mg/kg 群の雌の前胃には粘膜下織の軽度水腫、中等度の細胞浸潤および中等度の糜爛が観察された。

腎臓の所見：投与期間終了時計画殺動物には、尿細管上皮の変性が 300 mg/kg 群の雄 3 匹(軽度)、雌 2 匹(軽度)に観察された。好塩基性尿細管上皮の増加が対照群の雄 2 匹(軽度)、雌 1 匹(軽度)、10 mg/kg 群の雄 2 匹(軽度)、30 mg/kg 群の雄 2 匹(軽度)、100 mg/kg 群の雄 1 匹(軽度)、雌 1 匹(軽度)、および 300 mg/kg 群の雄 6 匹(軽度)、雌 5 匹(中等度 2 匹・軽度 3 匹)に観察され、300 mg/kg 群の雌雄に有意な増加が見られた。尿細管上皮の硝子滴沈着が 100 mg/kg 群の雄 2 匹(軽度)および 300 mg/kg 群の雄 6 匹(高度 1 匹・中等度 5 匹)に観察され、300 mg/kg 群に有意な増加が見られた。300 mg/kg 群の雄に観察された中等度および高度な硝子滴沈着は抗ラット α_{2U} -グロブリン抗体で陽性を示した。乳頭への軽度石灰沈着が対照群の雄 1 匹および 10 mg/kg 群の雌 1 匹に観察された。尿細管の軽度壊死が 300 mg/kg 群の雌 2 匹に観察された。尿細管の軽度拡張が 300 mg/kg 群の雄 4 匹、雌 4 匹に観察され、雌雄ともに有意な増加であった。蛋白円柱が 30 mg/kg 群の雄 1 匹、100 mg/kg 群の雌 1 匹、および 300 mg/kg 群の雌 1 匹に、間質の線維化が 300 mg/kg 群の雄 2 匹、雌 1 匹に、間質の細胞浸潤が 300 mg/kg 群の雌 3 匹に観察されたが、いずれの変化も軽度であった。

回復期間終了時計画殺動物には、好塩基性尿細管上皮の軽度な増加が対照群

の雄 2 匹および 300 mg/kg 群の雄 6 匹雌 5 匹に観察され、300 mg/kg 群の雌雄に有意な増加が見られた。300 mg/kg 群では乳頭への石灰沈着が雄 2 匹に、尿細管の拡張が雌雄各 3 匹、間質の線維化が雌 1 匹に、間質の細胞浸潤が雌 2 匹に観察されたが、いずれの変化も軽度であった。

5. 考察

3,4-ジクロロベンジルクロリドを 10 mg/kg、30 mg/kg、100 mg/kg および 300 mg/kg の用量で雌雄の Crl:CD(SD)SPF ラットに 28 日間にわたって強制経口投与し、その後 14 日間の回復試験期間を設けた。

一般状態の観察では、300 mg/kg 群の雌雄で、投与直後に一過性の流涎あるいは流涙が見られる例があった。この症状は雌雄とも回復試験期間中には観察されなかったことから、被験物質の刺激性²⁾に起因する変化と判断された。

試験 6 日に死亡した 300 mg/kg 群の雌の胃には粘膜黄色調、腺胃粘膜の暗赤色斑が認められ、組織学的には前胃の糜爛、細胞浸潤が観察された。「3,4-ジクロロベンジルクロリドのラットにおける 14 日間反復経口投与毒性予備試験(試験番号：X-99p)」で 1000 mg/kg を投与した死亡例でも剖検時に同様の変化が認められており、本被験物質による毒性で死亡したと考えられた。

反復投与による影響として、病理学的検査では、被験物質に起因する前胃の変化が 10 mg/kg 以上の群の雌雄、腎臓の変化が 100 mg/kg 以上の群の雄および 300 mg/kg 群の雌で観察された。前胃では剖検において前胃粘膜の肥厚が認められ、組織学的には前胃粘膜の角化亢進、扁平上皮の過形成が観察され、なかには糜爛、細胞浸潤も認められた。本被験物質と類似の化学構造で、皮膚や粘膜に対し、刺激性を有することが知られている 1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンを SD 系ラットに反復経口投与した試験¹⁾でも前胃壁の肥厚、扁平上皮の増生、糜爛が認められていることより、それらの変化は本被験物質の前胃粘膜に対する直接的刺激作用によって生じたと推察された。

一方、300 mg/kg 群の雌雄ともに、腎臓重量の増加がみられ、組織学的には 100 mg/kg 以上の群の雄のみに尿細管上皮の硝子滴沈着が、300 mg/kg 群の雌雄に好塩基性尿細管上皮の増加、尿細管の拡張、尿細管上皮の変性が、雌のみに尿細管の壊死および間質の細胞浸潤が観察された。雄ラットのみに認められた尿細管上皮の硝子滴は、免疫組織化学的に α_{2u} -globulin であることが証明された。そのため、これらの病変は、各種の薬物やパラジクロルベンゼンなどの化学物質の投与により沈着が著しく亢進することが知られている雄ラットに特異的に発現する α_{2u} グロブリン腎症^{3), 4), 5)}に類似した変化と考えられる。同変化は 1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンを投与した雄ラットにも認められている¹⁾。雌雄で観察された好塩基性尿細管上皮の増加は、障害された尿細管上皮細胞の壊死・脱落后の再生性変化と考えられる。300 mg/kg 群の雄では尿量および沈渣中の円柱、雌では沈渣中の上皮細胞が、それらの病変と関連して増加したと考えられた。

肝臓の絶対重量および相対重量が 300 mg/kg 群の雌雄とも増加し、被験物質投与の影響と考えられた。しかしながら、投与期間終了時の血液、血液生化学的

および病理組織学的検査結果には肝臓機能に関連した項目の変化は認められなかった。

300 mg/kg 群の試験 4 週の雄の摂餌量および回復期間の雄の平均摂餌量が有意な高値を示したが、変化の程度としては僅かであり、雌では変化はなく、毒性学的意義はないと考えられた。

回復期間終了時に、300 mg/kg 群の雄の血小板数、血糖および総コレステロールならびに雌のナトリウムが有意な高値を示し、雌の総ビリルビンが有意な低値を示した。ナトリウムの変動幅は僅かであり、偶発的变化と考えられた。その他の項目は投与期間終了時には変動が認められていないため、毒性学的な意義はないと判断した。また、300 mg/kg 群の雄の胸腺の重量が増加したが、その意義はわからなかった。

14 日間の回復期間により、被験物質投与に起因した腎臓の好塩基性尿細管上皮の増加、雄の肝臓および雌雄の腎臓の相対重量の増加等の変化は残存するが、前胃粘膜の扁平上皮の過形成、腎臓の尿細管の拡張および尿細管上皮の硝子滴沈着、間質の細胞浸潤等の変化は程度および発生率において回復あるいは回復傾向を示した。

以上の結果、被験物質による毒性学的影響として 10 mg/kg 以上の雌雄で前胃の組織変化、100 mg/kg 群以上の雄および 300 mg/kg 群の雌で腎臓の組織変化、300 mg/kg 群の雌雄で腎臓および肝臓の重量増加が認められた。従って、3,4-ジクロロベンジルクロリドの 28 日間反復経口投与による無影響量は雌雄ともに 10 mg/kg/day 未満であると考えられる。

6. 文献

- 1) 厚生労働省化学物質安全対策室(旧：厚生省生活化学安全対策室)監修：
1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンのラットにおける反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験，「化学物質毒性試験報告」Vol.7, pp.492-502, 化学物質点検推進連絡協議会，東京，1999.
- 2) 製品安全データシート，MSDS No. JW323441，和光純薬工業株式会社，大阪 2009.
- 3) Swenberg, J. A., Short, B., Borghoff, S., Strasser, J., and Charbonneau, M. : The Comparative Pathobiology of α 2u-Globulin Nephropathy, Toxicol. Appl. Pharmacol. 97:35-46, 1989.
- 4) 伊藤信行(編著)：「最新毒性病理学」中山書店，pp.193-209，東京，1994.
- 5) 厚生労働省化学物質安全対策室(旧：厚生省生活化学安全対策室)監修：
o-ジクロロベンゼンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験，「化学物質毒性試験報告」Vol.8, pp.316-327, 化学物質点検推進連絡協議会，東京，2001.

Table 1
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Mortality in male rats : Treatment study

Testing day	Dose (mg/kg)				
	0	10	30	100	300
No. of animals	12	6	6	6	12
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0
No. dead / No. tested	0/12	0/6	0/6	0/6	0/12
Mortality (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Table 2
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Mortality in female rats : Treatment study

Testing day	Dose (mg/kg)				
	0	10	30	100	300
No. of animals	12	6	6	6	12
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	1
7	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0
No. dead / No. tested	0/12	0/6	0/6	0/6	1/12
Mortality (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	8.3

Table 3
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Mortality in male rats : Recovery study

Testing day	No. of animals	Dose (mg/kg)	
		0	300
R1		0	0
R2		0	0
R3		0	0
R4		0	0
R5		0	0
R6		0	0
R7		0	0
R8		0	0
R9		0	0
R10		0	0
R11		0	0
R12		0	0
R13		0	0
R14		0	0
No. dead / No. tested		0/6	0/6
Mortality (%)		0.0	0.0

R: Recovery period.

Table 4
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Mortality in female rats : Recovery study

Testing day	No. of animals	Dose (mg/kg)	
		0	300
R1		0	0
R2		0	0
R3		0	0
R4		0	0
R5		0	0
R6		0	0
R7		0	0
R8		0	0
R9		0	0
R10		0	0
R11		0	0
R12		0	0
R13		0	0
R14		0	0
No. dead / No. tested		0/6	0/5
Mortality (%)		0.0	0.0

R: Recovery period.

Table 5 (1/2)
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Clinical sign in male rats: Treatment study

Dose (mg/kg)	Clinical signs	No. of animals with clinical signs on day													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals observed	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormalities	0 (0.0) ^a	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
10	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
100	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
300	No. of animals observed	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormalities	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
	Bilateral lacrimation	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
	Salivation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)

^a: Incidence(%).

Table 5 (2/2)
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Clinical sign in male rats: Treatment study

Dose (mg/kg)	Clinical signs	No. of animals with clinical signs on day													
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
0	No. of animals observed	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormalities	0 (0.0) ^a	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
10	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
100	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
300	No. of animals observed	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormalities	1 (8.3)	1 (8.3)	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)	0 (0.0)
	Bilateral lacrimation	1 (8.3)	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Salivation	1 (8.3)	1 (8.3)	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)	0 (0.0)

^a: Incidence(%).

Table 6 (1/2)
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Clinical sign in female rats: Treatment study

Dose (mg/kg)	Clinical signs	No. of animals with clinical signs on day													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals observed	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormalities	0 (0.0) ^a	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
10	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
100	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
300	No. of animals observed	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	No. of animals with abnormalities	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	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)
	Decrease in movement	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	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)
	Bilateral lacrimation	0 (0.0)	1 (8.3)	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)	0 (0.0)
	Salivation	0 (0.0)	1 (8.3)	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)	0 (0.0)

^a: Incidence(%).

Table 6 (2/2)
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Clinical sign in female rats: Treatment study

Dose (mg/kg)	Clinical signs	No. of animals with clinical signs on day													
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
0	No. of animals observed	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormalities	0 (0.0) ^a	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
10	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
100	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
300	No. of animals observed	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^a: Incidence(%).

Table 7

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Clinical sign in male rats: Recovery study

Dose (mg/kg)	Clinical signs	No. of animals with clinical signs on day													
		R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	R14
0	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	0 (0.0) ^a	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
300	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^a: Incidence(%).

R: Recovery period.

Table 8

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Clinical sign in female rats: Recovery study

Dose (mg/kg)	Clinical signs	No. of animals with clinical signs on day													
		R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	R14
0	No. of animals observed	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
300	No. of animals observed	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormalities	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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

^a: Incidence(%).

Key to Tables 9-12 (1/4)
Standard key to detailed clinical signs

1. Cage side observations

1-1. Posture

- 0: Normal (sitting, sleeping, or standing)
- 1: Flattened limbs spread out
- 2: Lying on side, limbs in air
- 3: Unable to keep body position

1-2. Respiration

- 2: Severely decreased (abdominal respiration or gasping)
- 1: Slightly decreased
- 0: Normal (respiration rate of the control animals)
- 1: Slightly increased
- 2: Severely increased (panting, shallow and rapid respiration)

1-3. Grooming

- 0: Normal (occasionally done or none)
- 1: Slightly increased
- 2: Increased
- 3: Severely increased (frequently)

1-4. Stereotyped behavior

- (with description of type of behavior such as head weaving, circling, retropulsion, self-destructive biting, licking, etc.)
- 0: None
- 1: Slight
- 2: Moderate
- 3: Severe (and frequent)

1-5. Tremor

- 0: None
- 1: Slight (temporal)
- 2: Moderate (continual)
- 3: Severe (continuous)

1-6. Twitch

- 0: None
- 1: Slight
- 2: Moderate (obviously present)
- 3: Severe (obviously and frequently present)

1-7. Convulsion

- 0: None
- 1: Slight convulsion (clonic)
- 2: Clonic convulsion
- 3: Tonic convulsion

Key to Tables 9-12 (2/4)

Standard key to detailed clinical signs

2. Open field observations

2-1. Ease of removal from cage

- 0: Normal (easy, animal sits quietly, allows investigator to pick it up, usually slight resistance to being picked up, with or without vocalization)
- 1: Moderately difficult (runs around cage, is hard to grab, with and without vocalization)
- 2: Difficult (tail and throat rattles with or without vocalization, may attack hand)
- 3: Very difficult (extremely aggressive)

2-2. Palpebral closure

- 0: Normal (eyelid wide open)
- 1: Slightly drooping (<50%)
- 2: Moderately drooping (≥50%)
- 3: Eyelid completely closed

2-3. Exophthalmos

- 0: Negative
- 1: Positive

2-4. Fur-appearance

- 0: Normal
- 1: Slightly soiled
- 2: Moderately soiled
- 3: Severely soiled (crusty)

2-5. Piloerection

- 0: Negative
- 1: Positive

2-6. Urination (evaluate with the number of pools of urine on paper lining open field area)

- 0: Normal (with or without urination)
- 1: Increased (pollakiuria and polyuria)

2-7. Urination

Number of urination is counted voided during 30 seconds open field observation period.

2-8. Defecations

Number of fecal boli is counted voided during 30 seconds open field observation period.

2-9. Diarrhea

- 0: Negative
- 1: Positive

2-10. Alertness

- 2: Markedly low (stupor, little or no responsiveness)
- 1: Low (somewhat stuporous)
- 0: Normal (alert, exploratory movements)
- 1: High (slight excitement, sudden darting or freezing)
- 2: Markedly high (hyperalert, excited, sudden bouts of running of body movement)

2-11. Rears

Number of rears during 30 seconds open field observation period is counted.

2-12. Abnormal gait

- 0: Normal (none)
- 1: Slight
- 2: Moderate (definite)
- 3: Severe (marked, or cannot walk)

Key to Tables 9-12 (3/4)
Standard key to detailed clinical signs

- 2-13. Vocalization
 - 0: Normal (none)
 - 1: Present
 - 2: Sometimes present
 - 3: Frequently present
- 2-14. Pinna response
 - 0: Normal
 - 1: Low response
 - 2: Markedly low response
 - 3: No response
- 2-15. Corneal response
 - 0: Normal
 - 1: Low response
 - 2: Markedly low response
 - 3: No response
- 2-16. Touch response
 - 1: No response
 - 0: Normal (animal may walk away, turn the face, sniff, or bite)
 - 1: Markedly high response (jump, run away)
- 2-17. Tail-pinch
 - 1: No response
 - 0: Normal (vocalization, turn, biting, or show actual muscle contractions)
 - 1: Markedly high response (vigorous biting or attacking)

Key to Tables 9-12 (4/4)

Standard key to detailed clinical signs

3. Observations made while handling animals

3-1. Positional passivity

- 0: Normal escape response
- 1: Low escape response
- 2: Markedly low escape response

3-2. Salivation

- 0: None (normal)
- 1: Slight (wetted fur on perioral region)
- 2: Moderate (wetted fur on submaxillary region)
- 3: Severe (wetted fur beyond submaxillary region)

3-3. Lacrimation

Colored lacrimation is recorded such as chromodacryorrhea.

- 0: None (normal)
- 1: Slight (slightly wetted cornea)
- 2: Moderate (wetted around eyelid)
- 3: Severe (severely wetted around eyelid)

3-4. Discharge

With description of type or region, such as nasal, auricular, and vaginal, color, side, etc.

- 0: Negative (normal)
- 1: Positive

3-5. Dermal and mucosal color

- 3: Severely blanching
- 2: Moderately (globally) blanching
- 1: Slightly (focally) blanching
- 0: Normal (pink tone)
- 1: Slightly reddish (dusky rose)
- 2: Moderately reddish (deep dusky rose)
- 3: Severely reddish (deep red flush)

3-6. Pupil size

- 1: Decreased (contracted) pupil size
- 0: Normal (size of the control animal)
- 1: Increased (dilated) pupil size

3-7. Abdominal tone

- 1: Decreased tone (completely flaccid)
- 0: Normal (slightly flaccid or slightly resistance)
- 1: Increased tone (extremely resistance)

3-8. Righting reflex

- 0: Normal (lands on)
- 1: Slight uncoordinated (lands on unilateral limbs)
- 2: Lands on side
- 3: Lands on back

Table 9 (1/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Cage side observations:							
Posture	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Respiration	0	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	10	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	30	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	100	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	300	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0

Table 9 (2/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Cage side observations:							
Grooming	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Stereotyped behavior	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 9 (3/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Cage side observations:							
Tremor	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Twitch	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 9 (4/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Cage side observations:							
Convulsion	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 9 (5/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Open field observations:							
Ease of removal from cage	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Palpebral closure	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 9 (6/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Open field observations:							
Exophthalmos	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0

Fur-appearance	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Piloerection	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0

Table 9 (7/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Open field observations:							
Urination	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
Urination #1	0	Mean	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
		SD	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0
	10	Mean	0.3	0.0	0.2	0.0	0.0
		SD	0.5	0.0	0.4	0.0	0.0
	30	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	Mean	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1
		SD	0.3	0.0	0.3	0.3	0.3
Defecations #2	0	Mean	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
		SD	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0
	10	Mean	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

#1: Number of urination was counted voided during 30 seconds open field observation period.

#2: Number of fecal boli was counted voided during 30 seconds open field observation period.

Table 9 (8/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Open field observations:							
Diarrhea	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
Alertness	0	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	10	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	30	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	100	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
300	-2	0	0	0	0	0	
	-1	0	0	0	0	0	
	0	12	12	12	12	12	
	1	0	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0	

Table 9 (9/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week					
			-1	1	2	3	4	
Open field observations:								
Rears #3	0	Mean	1.2	0.7	0.1	0.0	0.3	
		SD	1.3	1.0	0.3	0.0	0.5	
	10	Mean	0.8	0.2	0.3	0.0	0.2	
		SD	1.0	0.4	0.8	0.0	0.4	
	30	Mean	1.5	0.5	0.5	0.5	0.3	
		SD	1.8	1.2	1.2	0.8	0.5	
	100	Mean	1.5	0.5	0.0	0.0	0.0	
		SD	1.8	0.5	0.0	0.0	0.0	
	300	Mean	1.3	0.6	0.3	0.2	0.2	
		SD	1.2	0.8	0.5	0.4	0.4	
	Abnormal gait	0	0	12	12	12	12	12
1			0	0	0	0	0	
2			0	0	0	0	0	
3			0	0	0	0	0	
10		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
30		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
100		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
300		0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	

#3: Number of rears during 30 seconds open field observation period was counted.

Table 9 (10/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Open field observations:							
Vocalization	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Pinna response	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 9 (11/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week					
			-1	1	2	3	4	
Open field observations:								
Corneal response	0	0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
	10	0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
	30	0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
	100	0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
	300	0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
Touch response	0	-1	0	0	0	0	0	
		0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
	10	-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	30	-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	100	-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	300	-1	0	0	0	0	0	
		0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
	Tail-pinch	0	-1	0	0	0	0	0
			0	12	12	12	12	12
			1	0	0	0	0	0
		10	-1	0	0	0	0	0
			0	6	6	6	6	6
1			0	0	0	0	0	
30		-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
100		-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
300		-1	0	0	0	0	0	
		0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	

Table 9 (12/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Observations made while handling animals:							
Positional passivity	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
Salivation	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 9 (13/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Observations made while handling animals:							
Lacrimation	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Discharge	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0

Table 9 (14/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Observations made while handling animals:							
Dermal and mucosal color	0	-3	0	0	0	0	0
		-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	-3	0	0	0	0	0
		-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	-3	0	0	0	0	0
		-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	-3	0	0	0	0	0
		-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	-3	0	0	0	0	0
		-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 9 (15/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week					
			-1	1	2	3	4	
Observations made while handling animals:								
Pupil size	0	-1	0	0	0	0	0	
		0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
	10	-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	30	-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	100	-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	300	-1	0	0	0	0	0	
		0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
	Abdominal tone	0	-1	0	0	0	0	0
			0	12	12	12	12	12
			1	0	0	0	0	0
		10	-1	0	0	0	0	0
			0	6	6	6	6	6
			1	0	0	0	0	0
		30	-1	0	0	0	0	0
			0	6	6	6	6	6
			1	0	0	0	0	0
100		-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
300		-1	0	0	0	0	0	
		0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
Righting reflex		0	0	12	12	12	12	12
			1	0	0	0	0	0
			2	0	0	0	0	0
			3	0	0	0	0	0
		10	0	6	6	6	6	6
			1	0	0	0	0	0
			2	0	0	0	0	0
			3	0	0	0	0	0
		30	0	6	6	6	6	6
	1		0	0	0	0	0	
	2		0	0	0	0	0	
	3		0	0	0	0	0	
	100	0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
	300	0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	

Table 10 (1/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Cage side observations:							
Posture	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Respiration	0	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	10	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	30	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	100	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	300	-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0

Table 10 (2/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Cage side observations:							
Grooming	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Stereotyped behavior	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 10 (3/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Cage side observations:							
Tremor	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Twitch	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 10 (4/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Cage side observations:							
Convulsion	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 10 (5/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Open field observations:							
Ease of removal from cage	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Palpebral closure	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 10 (6/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Open field observations:							
Exophthalmos	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
Fur-appearance							
	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
2		0	0	0	0	0	
3		0	0	0	0	0	
Piloerection							
	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0

Table 10 (7/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Open field observations:							
Urination	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
Urination #1	0	Mean	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	Mean	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	Mean	0.0	0.2	0.2	0.0	0.0
		SD	0.0	0.4	0.4	0.0	0.0
	300	Mean	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
		SD	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0
Defecations #2	0	Mean	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	10	Mean	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
	30	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	100	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	300	Mean	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

#1: Number of urination was counted voided during 30 seconds open field observation period.

#2: Number of fecal boli was counted voided during 30 seconds open field observation period.

Table 10 (8/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week					
			-1	1	2	3	4	
Open field observations:								
Diarrhea	0	0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
	10	0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	30	0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	100	0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	300	0	12	12	11	11	11	
		1	0	0	0	0	0	
	Alertness	0	-2	0	0	0	0	0
			-1	0	0	0	0	0
			0	12	12	12	12	12
			1	0	0	0	0	0
			2	0	0	0	0	0
		10	-2	0	0	0	0	0
-1			0	0	0	0	0	
0			6	6	6	6	6	
1			0	0	0	0	0	
2			0	0	0	0	0	
30		-2	0	0	0	0	0	
		-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
100		-2	0	0	0	0	0	
		-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
300		-2	0	0	0	0	0	
		-1	0	0	0	0	0	
		0	12	12	11	11	11	
		1	0	0	0	0	0	
	2	0	0	0	0	0		

Table 10 (9/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Open field observations:							
Rears #3	0	Mean	1.2	0.5	0.7	0.3	1.0
		SD	0.9	0.7	0.5	0.5	1.0
	10	Mean	2.3	1.2	0.8	0.2	1.0
		SD	2.0	1.3	0.8	0.4	1.5
	30	Mean	1.3	1.2	1.2	0.7	2.2
		SD	1.2	1.3	1.0	1.2	1.9
	100	Mean	1.0	1.2	1.0	0.8	2.7
		SD	0.9	1.0	0.6	0.8	1.4
	300	Mean	0.9	0.8	0.3	0.4	0.6
		SD	1.2	0.8	0.5	0.7	1.0
Abnormal gait	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

#3: Number of rears during 30 seconds open field observation period was counted.

Table 10 (10/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Open field observations:							
Vocalization	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Pinna response	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 10 (11/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week					
			-1	1	2	3	4	
Open field observations:								
Corneal response	0	0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
	10	0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
	30	0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
	100	0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
	300	0	12	12	11	11	11	
		1	0	0	0	0	0	
		2	0	0	0	0	0	
		3	0	0	0	0	0	
Touch response	0	-1	0	0	0	0	0	
		0	12	12	12	12	12	
		1	0	0	0	0	0	
	10	-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	30	-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	100	-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
	300	-1	0	0	0	0	0	
		0	12	12	11	11	11	
		1	0	0	0	0	0	
	Tail-pinch	0	-1	0	0	0	0	0
			0	12	12	12	12	12
			1	0	0	0	0	0
		10	-1	0	0	0	0	0
			0	6	6	6	6	6
1			0	0	0	0	0	
30		-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
100		-1	0	0	0	0	0	
		0	6	6	6	6	6	
		1	0	0	0	0	0	
300		-1	0	0	0	0	0	
		0	12	12	11	11	11	
		1	0	0	0	0	0	

Table 10 (12/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Observations made while handling animals:							
Positional passivity	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
Salivation	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 10 (13/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Observations made while handling animals:							
Lacrimation	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
Discharge	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0

Table 10 (14/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Observations made while handling animals:							
Dermal and mucosal color	0	-3	0	0	0	0	0
		-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	-3	0	0	0	0	0
		-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	-3	0	0	0	0	0
		-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	-3	0	0	0	0	0
		-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	-3	0	0	0	0	0
		-2	0	0	0	0	0
		-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 10 (15/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Detailed clinical sign in female rats: Treatment study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week				
			-1	1	2	3	4
Observations made while handling animals:							
Pupil size	0	-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
Abdominal tone	0	-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
	10	-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	30	-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	100	-1	0	0	0	0	0
		0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
	300	-1	0	0	0	0	0
		0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
Righting reflex	0	0	12	12	12	12	12
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	10	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	30	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	100	0	6	6	6	6	6
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0
	300	0	12	12	11	11	11
		1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0

Table 11 (1/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week		
			R1	R2	
Cage side observations:					
Posture	0	0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	300	0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	Respiration	0	-2	0	0
			-1	0	0
0			6	6	
1			0	0	
300		2	0	0	
		-2	0	0	
		-1	0	0	
		0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	

R: Recovery period.

Table 11 (2/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week		
			R1	R2	
Cage side observations:					
Grooming	0	0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	300	0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	Stereotyped behavior	0	0	6	6
			1	0	0
			2	0	0
			3	0	0
300		0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	

R: Recovery period.

Table 11 (3/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week		
			R1	R2	
Cage side observations:					
Tremor	0	0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	300	0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	Twitch	0	0	6	6
			1	0	0
			2	0	0
			3	0	0
300		0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	

R: Recovery period.

Table 11 (4/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Cage side observations:				
Convulsion	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 11 (5/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Ease of removal from cage	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Palpebral closure	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 11 (6/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Exophthalmos	0	0	6	6
		1	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
Fur-appearance	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Piloerection	0	0	6	6
		1	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0

R: Recovery period.

Table 11 (7/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Urination	0	0	6	6
		1	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
Urination #1	0	Mean	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0
	300	Mean	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0
Defecations #2	0	Mean	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0
	300	Mean	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0

#1: Number of urination was counted voided during 30 seconds open field observation period.

#2: Number of fecal boli was counted voided during 30 seconds open field observation period.

R: Recovery period.

Table 11 (8/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Diarrhea	0	0	6	6
		1	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
Alertness	0	-2	0	0
		-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
	300	-2	0	0
		-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
		2	0	0

R: Recovery period.

Table 11 (9/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Rears #3	0	Mean	0.3	0.5
		SD	0.5	0.8
	300	Mean	0.5	0.2
		SD	0.8	0.4
Abnormal gait	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

#3: Number of rears during 30 seconds open field observation period was counted.

R: Recovery period.

Table 11 (10/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Vocalization	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Pinna response	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 11 (11/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Corneal response	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Touch response	0	-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
	300	-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
Tail-pinch	0	-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
	300	-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0

R: Recovery period.

Table 11 (12/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Observations made while handling animals:				
Positional passivity	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
Salivation	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 11 (13/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Observations made while handling animals:				
Lacrimation	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Discharge	0	0	6	6
		1	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0

R: Recovery period.

Table 11 (14/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Observations made while handling animals:				
Dermal and mucosal color	0	-3	0	0
		-2	0	0
		-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	-3	0	0
		-2	0	0
		-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 11 (15/15)
 Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Detailed clinical sign in male rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Observations made while handling animals:				
Pupil size	0	-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
	300	-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
Abdominal tone	0	-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
	300	-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
Righting reflex	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 12 (1/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week		
			R1	R2	
Cage side observations:					
Posture	0	0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	300	0	5	5	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	Respiration	0	-2	0	0
			-1	0	0
			0	6	6
1			0	0	
		2	0	0	
		300	-2	0	0
			-1	0	0
			0	5	5
1			0	0	
		2	0	0	

R: Recovery period.

Table 12 (2/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week		
			R1	R2	
Cage side observations:					
Grooming	0	0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	300	0	5	5	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	Stereotyped behavior	0	0	6	6
			1	0	0
			2	0	0
3			0	0	
300		0	5	5	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	

R: Recovery period.

Table 12 (3/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week		
			R1	R2	
Cage side observations:					
Tremor	0	0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	300	0	5	5	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	Twitch	0	0	6	6
			1	0	0
2			0	0	
3			0	0	
300		0	5	5	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	

R: Recovery period.

Table 12 (4/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Cage side observations:				
Convulsion	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 12 (5/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Ease of removal from cage	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Palpebral closure	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 12 (6/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Exophthalmos	0	0	6	6
		1	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
Fur-appearance	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Piloerection	0	0	6	6
		1	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0

R: Recovery period.

Table 12 (7/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Urination	0	0	6	6
		1	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
Urination #1	0	Mean	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0
	300	Mean	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0
Defecations #2	0	Mean	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0
	300	Mean	0.0	0.0
		SD	0.0	0.0

#1: Number of urination was counted voided during 30 seconds open field observation period.

#2: Number of fecal boli was counted voided during 30 seconds open field observation period.

R: Recovery period.

Table 12 (8/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Diarrhea	0	0	6	6
		1	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
Alertness	0	-2	0	0
		-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
	300	-2	0	0
		-1	0	0
		0	5	5
		1	0	0
		2	0	0

R: Recovery period.

Table 12 (9/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Rears #3	0	Mean	0.3	0.2
		SD	0.5	0.4
	300	Mean	0.4	0.4
		SD	0.5	0.9
Abnormal gait	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

#3: Number of rears during 30 seconds open field observation period was counted.

R: Recovery period.

Table 12 (10/15)
 Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Open field observations:				
Vocalization	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Pinna response	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 12 (11/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week		
			R1	R2	
Open field observations:					
Corneal response	0	0	6	6	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	300	0	5	5	
		1	0	0	
		2	0	0	
		3	0	0	
	Touch response	0	-1	0	0
			0	6	6
			1	0	0
300		-1	0	0	
		0	5	5	
		1	0	0	
Tail-pinch		0	-1	0	0
	0		6	6	
	1		0	0	
	300	-1	0	0	
		0	5	5	
		1	0	0	

R: Recovery period.

Table 12 (12/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Observations made while handling animals:				
Positional passivity	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
Salivation	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 12 (13/15)
 Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Observations made while handling animals:				
Lacrimation	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
Discharge	0	0	6	6
		1	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0

R: Recovery period.

Table 12 (14/15)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Observations made while handling animals:				
Dermal and mucosal color	0	-3	0	0
		-2	0	0
		-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	-3	0	0
		-2	0	0
		-1	0	0
		0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Table 12 (15/15)
 Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Detailed clinical sign in female rats: Recovery study

Signs	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored clinical signs at week	
			R1	R2
Observations made while handling animals:				
Pupil size	0	-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
	300	-1	0	0
		0	5	5
		1	0	0
Abdominal tone	0	-1	0	0
		0	6	6
		1	0	0
	300	-1	0	0
		0	5	5
		1	0	0
Righting reflex	0	0	6	6
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0
	300	0	5	5
		1	0	0
		2	0	0
		3	0	0

R: Recovery period.

Key to Tables 13 and 14

Standard key to functional examinations

1. Sensor-motor response

1-1. Response to noise of Galton's whistle

-1: No response

0: Normal (ear flick or some evidence that noise was heard)

1: Increased responsibility (jumping, biting, attacking)

1-2. Visual placing response

-1: No response (no forelimb extension even after nose contact)

0: Normal

1: Increased responsibility (early vigorous extension)

1-3. Proprioceptive sense

0: Normal (hindlimb withdrawal)

1: No response

Table 13 (1/2)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Functional examination in male rats: Treatment study

Items	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored sensor-motor response at week-4
Sensor-motor response:			
Response to noise of Galton's whistle	0	-1	0
		0	12
		1	0
	10	-1	0
		0	6
		1	0
	30	-1	0
		0	6
		1	0
	100	-1	0
		0	6
		1	0
	300	-1	0
		0	12
		1	0
Visual placing response	0	-1	0
		0	12
		1	0
	10	-1	0
		0	6
		1	0
	30	-1	0
		0	6
		1	0
	100	-1	0
		0	6
		1	0
	300	-1	0
		0	12
		1	0
Proprioceptive sense	0	0	12
		1	0
	10	0	6
		1	0
	30	0	6
		1	0
	100	0	6
		1	0
	300	0	12
		1	0

Table 13 (2/2)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Functional examination in male rats: Treatment study

Items	Dose (mg/kg)	Functional examinations at week-4	
Grip strength (N): forelimb #	0	Mean	3.94
		SD	0.72
	10	Mean	3.67
		SD	1.25
	30	Mean	3.20
		SD	0.86
	100	Mean	3.25
		SD	0.73
	300	Mean	4.00
		SD	0.73
hindlimb #	0	Mean	1.96
		SD	0.44
	10	Mean	2.08
		SD	0.68
	30	Mean	2.03
		SD	0.49
	100	Mean	2.12
		SD	0.63
	300	Mean	2.50
		SD	0.42
Locomotor activity #	0	Mean	10004
		SD	4048
	10	Mean	9152
		SD	2356
	30	Mean	11417
		SD	4114
	100	Mean	12313
		SD	3059
	300	Mean	11803
		SD	2338

#:Measured data.

Table 14 (1/2)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Functional examination in female rats: Treatment study

Items	Dose (mg/kg)	Score	No. of animals showing scored sensor-motor response at week-4	
Sensor-motor response:				
Response to noise of Galton's whistle	0	-1	0	
		0	12	
		1	0	
	10	-1	0	
		0	6	
		1	0	
	30	-1	0	
		0	6	
		1	0	
	100	-1	0	
		0	6	
		1	0	
	300	-1	0	
		0	11	
		1	0	
Visual placing response	0	-1	0	
		0	12	
		1	0	
	10	-1	0	
		0	6	
		1	0	
	30	-1	0	
		0	6	
		1	0	
	100	-1	0	
		0	6	
		1	0	
	300	-1	0	
		0	11	
		1	0	
Proprioceptive sense	0	0	12	
		1	0	
	10	0	6	
		1	0	
	30	0	6	
		1	0	
	100	0	6	
		1	0	
	300	0	11	
		1	0	

Table 14 (2/2)

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Functional examination in female rats: Treatment study

Items	Dose (mg/kg)	Functional examinations at week-4	
Grip strength (N): forelimb #	0	Mean	2.92
		SD	1.14
	10	Mean	2.54
		SD	0.40
	30	Mean	2.07
		SD	0.48
	100	Mean	2.35
		SD	0.69
	300	Mean	2.26
		SD	0.32
hindlimb #	0	Mean	1.16
		SD	0.26
	10	Mean	1.38
		SD	0.34
	30	Mean	0.98
		SD	0.31
	100	Mean	1.14
		SD	0.35
	300	Mean	1.08
		SD	0.25
Locomotor activity #	0	Mean	13870
		SD	1524
	10	Mean	12909
		SD	3332
	30	Mean	14192
		SD	1369
	100	Mean	14073
		SD	1210
	300	Mean	13335
		SD	2722

#:Measured data.

Table 15
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Body weight (g) in male rats: Treatment study

Testing day	Dose (mg/kg)				
	0	10	30	100	300
1	193 ± 7 ^a (12) ^b	193 ± 9 (6)	194 ± 12 (6)	192 ± 10 (6)	192 ± 7 (12)
7	245 ± 14 (12)	249 ± 11 (6)	251 ± 18 (6)	248 ± 17 (6)	240 ± 14 (12)
14	308 ± 22 (12)	314 ± 18 (6)	315 ± 24 (6)	314 ± 26 (6)	302 ± 16 (12)
21	361 ± 31 (12)	370 ± 21 (6)	373 ± 31 (6)	372 ± 34 (6)	354 ± 21 (12)
28	396 ± 34 (12)	405 ± 26 (6)	407 ± 37 (6)	412 ± 41 (6)	389 ± 22 (12)

^a: Figures represent mean ± SD.

^b: No. of animals examined.

Table 16
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Body weight (g) in female rats: Treatment study

Testing day	Dose (mg/kg)				
	0	10	30	100	300
1	152 ± 7 ^a (12) ^b	155 ± 6 (6)	152 ± 5 (6)	155 ± 8 (6)	154 ± 5 (12)
7	177 ± 9 (12)	175 ± 6 (6)	175 ± 13 (6)	176 ± 15 (6)	176 ± 9 (11)
14	201 ± 10 (12)	197 ± 9 (6)	205 ± 13 (6)	200 ± 19 (6)	200 ± 10 (11)
21	222 ± 10 (12)	223 ± 9 (6)	223 ± 12 (6)	219 ± 21 (6)	221 ± 11 (11)
28	236 ± 13 (12)	233 ± 12 (6)	242 ± 15 (6)	233 ± 26 (6)	233 ± 14 (11)

^a: Figures represent mean ± SD.

^b: No. of animals examined.

Table 17
 Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Body weight (g) in male rats: Recovery study

Testing day	Dose (mg/kg)	
	0	300
R7	425 ± 37 ^a (6) ^b	419 ± 27 (6)
R14	461 ± 38 (6)	459 ± 26 (6)

^a: Figures represent mean ± SD.
^b: No. of animals examined.
 R: Recovery period.

Table 18
 Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Body weight (g) in female rats: Recovery study

Testing day	Dose (mg/kg)	
	0	300
R7	258 ± 20 ^a (6) ^b	238 ± 15 (5)
R14	271 ± 20 (6)	252 ± 11 (5)

^a: Figures represent mean ± SD.

^b: No. of animals examined.

R: Recovery period.

Table 19

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Food consumption (g/day) in male rats: Treatment study

Testing week	Dose (mg/kg)				
	0	10	30	100	300
1	25.6 ± 1.8 ^a (12) ^b	25.0 ± 1.4 (6)	26.1 ± 2.7 (6)	26.2 ± 2.3 (6)	25.8 ± 2.5 (12)
2	27.1 ± 2.8 (12)	28.4 ± 1.7 (6)	28.7 ± 3.1 (6)	28.0 ± 2.8 (6)	28.4 ± 2.1 (12)
3	29.7 ± 3.5 (12)	30.2 ± 1.2 (6)	30.5 ± 4.3 (6)	30.8 ± 3.8 (6)	28.9 ± 4.5 (12)
4	27.1 ± 2.9 (12)	28.1 ± 1.9 (6)	28.1 ± 3.8 (6)	29.9 ± 1.7 (6)	30.8 ± 2.2 (12) ^{**}
Average	27.4 ± 1.7	27.9 ± 2.2	28.4 ± 1.8	28.7 ± 2.0	28.5 ± 2.1

^a: Figures represent mean ± SD.^b: No. of animals examined.^{**}: Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 20

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Food consumption (g/day) in female rats: Treatment study

Testing week	Dose (mg/kg)				
	0	10	30	100	300
1	18.2 ± 1.4 ^a (12) ^b	18.5 ± 1.7 (6)	17.4 ± 1.2 (6)	18.5 ± 2.5 (6)	17.7 ± 2.3 (12)
2	17.7 ± 1.7 (12)	17.2 ± 2.6 (6)	18.1 ± 1.8 (6)	17.5 ± 2.0 (6)	17.8 ± 2.2 (11)
3	18.0 ± 2.1 (12)	19.6 ± 2.0 (6)	18.6 ± 2.0 (6)	17.4 ± 1.6 (6)	19.7 ± 2.4 (11)
4	17.0 ± 2.4 (12)	14.6 ± 2.4 (6)	18.1 ± 1.2 (6)	14.6 ± 3.6 (6)	17.3 ± 2.1 (11)
Average	17.7 ± 0.5	17.5 ± 2.2	18.1 ± 0.5	17.0 ± 1.7	18.1 ± 1.1

^a: Figures represent mean ± SD.^b: No. of animals examined.

Table 21

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Food consumption (g/day) in male rats: Recovery study

Testing week	Dose (mg/kg)	
	0	300
R1	29.2 ± 3.6 ^a (6) ^b	31.7 ± 2.5 (6)
R2	29.4 ± 2.8 (6)	31.8 ± 1.9 (6)
Average	29.3 ± 0.1	31.8 ± 0.1**

^a: Figures represent mean ± SD.

^b: No. of animals examined.

R: Recovery period.

** : Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 22

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Food consumption (g/day) in female rats: Recovery study

Testing week	Dose (mg/kg)	
	0	300
R1	20.3 ± 2.4 ^a (6) ^b	21.1 ± 1.4 (5)
R2	21.6 ± 3.0 (6)	20.3 ± 2.4 (5)
Average	21.0 ± 0.9	20.7 ± 0.6

^a: Figures represent mean ± SD.

^b: No. of animals examined.

R: Recovery period.

Table 23

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Urinalysis in male rats: Treatment study

Items		Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
	No. of animals	12	6	6	6	12
Urine volume (mL)		21 ± 9 ^a	20 ± 4	20 ± 6	21 ± 6	34 ± 8 ^{**}
Color	Yellow	12	6	6	6	12
Turbidity	-	12	6	6	6	12
Specific gravity	1.015	3	3	4	1	5
	1.020	9	2	2	4	4
	1.025	0	1	0	1	1
	≥1.030	0	0	0	0	2
pH	8.5	11	5	4	6	12
	≥9.0	1	1	2	0	0
Glucose	-	12	6	6	6	12
Bilirubin	-	12	6	6	6	12
Ketone	-	2	1	3	0	7
	±	1	2	0	2	4 *
	1+	8	3	3	4	0
	2+	1	0	0	0	1
Protein	1+	2	2	2	2	4
	2+	10	4	4	4	8
Urobilinogen (EU/dL)	0.1	9	5	6	6	11
	1.0	3	1	0	0	1
Occult blood	-	10	5	6	6	12
	±	2	1	0	0	0
Urinary sediments						
WBC	-	12	5	5	6	12
	±	0	1	1	0	0
RBC	-	12	6	6	6	12
Casts	-	9	4	4	6	1
	±	3	1	2	0	1 **
	1+	0	1	0	0	8
	2+	0	0	0	0	2
Epithelial cell	-	0	5 **	4 *	4 *	6
	±	12	1	2	2	6

^a: Figures represent mean ± SD.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

**: Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 24

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Urinalysis in female rats: Treatment study

Items		Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
	No. of animals	12	6	6	6	11
Urine volume (mL)		14 ± 4 ^a	16 ± 4	16 ± 7	16 ± 4	20 ± 5
Color	Yellow	12	6	6	6	11
Turbidity	-	12	6	6	6	11
Specific gravity	1.010	0	0	0	1	0
	1.015	6	6	6	3	8
	1.020	6	0	0	2	3
pH	6.0	0	0	0	1	0
	6.5	1	1	0	0	0
	7.0	0	1 *	1	1	0
	7.5	0	1	0	0	1
	8.5	7	3	4	4	10
	≥9.0	4	0	1	0	0
Glucose	-	12	6	6	6	11
Bilirubin	-	12	6	6	6	11
Ketone	-	6	5	6	4	10
	±	6	1	0	1	1
	1+	0	0	0	1	0
Protein	-	0	0	1	0	1
	±	0	0	0	0	2 *
	1+	6	6	5	4	7
	2+	6	0	0	2	1
Urobilinogen (EU/dL)	0.1	9	6	6	6	11
	1.0	3	0	0	0	0
Occult blood	-	9	6	6	6	11
	±	3	0	0	0	0
Urinary sediments						
WBC	-	11	6	6	5	9
	±	1	0	0	1	2
RBC	-	12	6	6	6	11
Casts	-	7	5	3	2	2
	±	3	1	2	3	4
	1+	2	0	1	1	5
Epithelial cell	-	8	5	6	4	0
	±	4	1	0	2	9 **
	1+	0	0	0	0	2

^a: Figures represent mean ± SD.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

**: Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 25

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Hematology in male rats: Treatment study

Items	No. of animals	Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
		6	6	6	6	6
RBC ($10^4/\mu\text{L}$)		776 $\pm$ 20 ^a	768 $\pm$ 41	766 $\pm$ 30	757 $\pm$ 38	738 $\pm$ 39
HGB (g/dL)		15.6 $\pm$ 0.5	15.4 $\pm$ 0.8	15.5 $\pm$ 0.6	15.3 $\pm$ 0.4	14.8 $\pm$ 0.8
HCT (%)		46.8 $\pm$ 1.6	46.4 $\pm$ 2.4	46.4 $\pm$ 1.7	45.8 $\pm$ 1.4	44.8 $\pm$ 2.9
MCV (fL)		60.4 $\pm$ 1.6	60.4 $\pm$ 1.9	60.6 $\pm$ 1.6	60.5 $\pm$ 1.8	60.7 $\pm$ 1.2
MCH (pg)		20.2 $\pm$ 0.4	20.0 $\pm$ 0.8	20.2 $\pm$ 0.7	20.2 $\pm$ 0.8	20.0 $\pm$ 0.4
MCHC (g/dL)		33.3 $\pm$ 0.3	33.2 $\pm$ 0.5	33.3 $\pm$ 0.4	33.4 $\pm$ 0.4	33.1 $\pm$ 0.6
WBC ($10^2/\mu\text{L}$)		79.2 $\pm$ 16.2	65.3 $\pm$ 15.9	70.1 $\pm$ 11.0	71.5 $\pm$ 9.7	101.4 $\pm$ 30.6
Differential leukocyte counts (%)						
Neutro	Band	0.8 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.3
	Seg	9.8 $\pm$ 5.2	12.3 $\pm$ 4.3	8.1 $\pm$ 3.5	10.7 $\pm$ 2.4	14.7 $\pm$ 4.5
Lympho		86.8 $\pm$ 5.4	83.5 $\pm$ 5.4	88.9 $\pm$ 3.1	85.8 $\pm$ 1.9	81.5 $\pm$ 5.6
Mono		2.3 $\pm$ 1.3	2.0 $\pm$ 1.0	1.7 $\pm$ 0.5	1.8 $\pm$ 0.5	2.4 $\pm$ 1.0
Eosino		0.3 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 1.3*	0.9 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.6*	0.6 $\pm$ 0.4
Baso		0.1 $\pm$ 0.2	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Others		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
PLT ($10^4/\mu\text{L}$)		104.5 $\pm$ 11.1	118.1 $\pm$ 9.7	114.9 $\pm$ 12.0	118.0 $\pm$ 9.4	122.6 $\pm$ 8.6
PT (sec)		25.68 $\pm$ 5.35	23.52 $\pm$ 3.43	25.88 $\pm$ 7.91	25.03 $\pm$ 3.86	20.65 $\pm$ 1.06
APTT (sec)		20.0 $\pm$ 1.4	19.3 $\pm$ 2.5	19.7 $\pm$ 2.6	19.0 $\pm$ 1.6	19.3 $\pm$ 1.4
FIB (mg/dL)		303 $\pm$ 30	296 $\pm$ 35	294 $\pm$ 44	317 $\pm$ 30	301 $\pm$ 40
Reticulocyte (‰)		19 $\pm$ 2	21 $\pm$ 3	19 $\pm$ 2	20 $\pm$ 4	19 $\pm$ 3

^a: Figures represent mean $\pm$ SD.

*: Significantly different ($p < 0.05$) from 0 mg/kg group.

Table 26
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Hematology in female rats: Treatment study

Items	No. of animals	Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
		6	6	6	6	6
RBC ($10^4/\mu\text{L}$)		747 $\pm$ 47 ^a	750 $\pm$ 23	768 $\pm$ 15	746 $\pm$ 15	739 $\pm$ 19
HGB (g/dL)		15.4 $\pm$ 0.7	15.6 $\pm$ 0.3	15.5 $\pm$ 0.5	15.1 $\pm$ 0.4	15.0 $\pm$ 0.6
HCT (%)		44.9 $\pm$ 2.4	45.6 $\pm$ 1.3	46.0 $\pm$ 1.1	44.6 $\pm$ 1.1	44.3 $\pm$ 1.5
MCV (fL)		60.1 $\pm$ 0.8	60.9 $\pm$ 1.2	59.9 $\pm$ 0.8	59.7 $\pm$ 0.9	60.0 $\pm$ 1.3
MCH (pg)		20.7 $\pm$ 0.6	20.8 $\pm$ 0.5	20.2 $\pm$ 0.3	20.2 $\pm$ 0.4	20.4 $\pm$ 0.5
MCHC (g/dL)		34.4 $\pm$ 0.6	34.2 $\pm$ 0.5	33.7 $\pm$ 0.6	33.9 $\pm$ 0.2	33.9 $\pm$ 0.6
WBC ($10^2/\mu\text{L}$)		51.4 $\pm$ 13.3	55.3 $\pm$ 6.7	58.4 $\pm$ 20.6	61.2 $\pm$ 11.0	59.3 $\pm$ 13.3
Differential leukocyte counts (%)						
Neutro	Band	0.4 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.7
	Seg	10.8 $\pm$ 3.5	10.0 $\pm$ 5.0	8.8 $\pm$ 2.4	7.3 $\pm$ 1.9	8.8 $\pm$ 5.2
Lympho		84.6 $\pm$ 5.5	87.0 $\pm$ 4.9	87.7 $\pm$ 2.5	88.8 $\pm$ 2.0	87.1 $\pm$ 4.7
Mono		2.2 $\pm$ 1.1	1.3 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.7
Eosino		2.0 $\pm$ 1.8	1.1 $\pm$ 0.9	1.3 $\pm$ 1.1	1.6 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 1.7
Baso		0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.2	0.0 $\pm$ 0.0
Others		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
PLT ($10^4/\mu\text{L}$)		126.8 $\pm$ 11.1	124.0 $\pm$ 12.2	115.5 $\pm$ 7.9	121.5 $\pm$ 7.5	121.6 $\pm$ 8.8
PT (sec)		19.23 $\pm$ 0.54	19.40 $\pm$ 1.21	18.85 $\pm$ 1.06	19.37 $\pm$ 1.71	19.38 $\pm$ 1.58
APTT (sec)		16.1 $\pm$ 2.6	15.0 $\pm$ 1.8	14.7 $\pm$ 1.0	14.3 $\pm$ 1.8	15.1 $\pm$ 0.9
FIB (mg/dL)		260 $\pm$ 23	247 $\pm$ 15	246 $\pm$ 22	257 $\pm$ 24	293 $\pm$ 47
Reticulocyte (‰)		10 $\pm$ 2	10 $\pm$ 2	10 $\pm$ 3	10 $\pm$ 2	11 $\pm$ 2

^a: Figures represent mean $\pm$ SD.

Table 27

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Hematology in male rats: Recovery study

Items	No. of animals	Dose (mg/kg)	
		0	300
		6	6
RBC ($10^4/\mu\text{L}$)		772 $\pm$ 44 ^a	761 $\pm$ 28
HGB (g/dL)		15.2 $\pm$ 0.5	14.9 $\pm$ 0.2
HCT (%)		45.4 $\pm$ 1.8	44.6 $\pm$ 1.3
MCV (fL)		58.8 $\pm$ 1.3	58.7 $\pm$ 1.8
MCH (pg)		19.7 $\pm$ 0.6	19.6 $\pm$ 0.7
MCHC (g/dL)		33.5 $\pm$ 0.5	33.4 $\pm$ 0.7
WBC ($10^2/\mu\text{L}$)		70.0 $\pm$ 10.4	91.4 $\pm$ 22.4
Differential leukocyte counts (%)			
Neutro	Band	0.6 $\pm$ 0.4	0.7 $\pm$ 0.3
	Seg	12.7 $\pm$ 5.1	11.0 $\pm$ 3.3
Lympho		83.6 $\pm$ 6.2	85.8 $\pm$ 4.0
Mono		2.1 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.4
Eosino		1.0 $\pm$ 0.9	1.2 $\pm$ 0.9
Baso		0.1 $\pm$ 0.2	0.0 $\pm$ 0.0
Others		0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
PLT ($10^4/\mu\text{L}$)		100.6 $\pm$ 3.9	121.1 $\pm$ 18.5*
PT (sec)		23.50 $\pm$ 2.50	23.07 $\pm$ 2.44
APTT (sec)		18.6 $\pm$ 2.1	20.2 $\pm$ 1.7
FIB (mg/dL)		303 $\pm$ 26	316 $\pm$ 21
Reticulocyte (‰)		12 $\pm$ 2	12 $\pm$ 2

^a: Figures represent mean $\pm$ SD.

*: Significantly different ($p < 0.05$) from 0 mg/kg group.

Table 28
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Hematology in female rats: Recovery study

Items	No. of animals	Dose (mg/kg)	
		0	300
		6	5
RBC ($10^4/\mu\text{L}$)		775 $\pm$ 31 ^a	764 $\pm$ 18
HGB (g/dL)		15.3 $\pm$ 0.4	14.9 $\pm$ 0.2
HCT (%)		45.2 $\pm$ 1.3	44.0 $\pm$ 0.3
MCV (fL)		58.3 $\pm$ 1.6	57.7 $\pm$ 1.7
MCH (pg)		19.7 $\pm$ 0.5	19.5 $\pm$ 0.7
MCHC (g/dL)		33.8 $\pm$ 0.5	33.8 $\pm$ 0.4
WBC ($10^2/\mu\text{L}$)		66.2 $\pm$ 28.4	50.4 $\pm$ 14.3
Differential leukocyte counts (%)			
Neutro	Band	0.6 $\pm$ 0.5	0.8 $\pm$ 0.4
	Seg	9.6 $\pm$ 2.8	10.1 $\pm$ 4.1
Lympho		86.8 $\pm$ 2.7	86.1 $\pm$ 4.8
Mono		1.4 $\pm$ 0.6	1.7 $\pm$ 0.8
Eosino		1.4 $\pm$ 1.0	1.0 $\pm$ 0.4
Baso		0.2 $\pm$ 0.3	0.3 $\pm$ 0.3
Others		0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
PLT ($10^4/\mu\text{L}$)		114.9 $\pm$ 5.2	124.8 $\pm$ 10.4
PT (sec)		19.92 $\pm$ 1.28	19.58 $\pm$ 1.66
APTT (sec)		13.8 $\pm$ 1.6	14.7 $\pm$ 1.6
FIB (mg/dL)		236 $\pm$ 13	255 $\pm$ 31
Reticulocyte (‰)		10 $\pm$ 3	11 $\pm$ 4

^a: Figures represent mean $\pm$ SD.

Table 29

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Blood biochemistry in male rats: Treatment study

Items	Dose (mg/kg)				
	0	10	30	100	300
No. of animals	6	6	6	6	6
GLU (mg/dL)	143 ± 19 ^a	141 ± 10	149 ± 4	145 ± 8	133 ± 19
TP (g/dL)	6.06 ± 0.35	6.20 ± 0.42	6.03 ± 0.29	6.06 ± 0.35	6.25 ± 0.39
ALB (g/dL)	4.88 ± 0.30	4.98 ± 0.41	4.87 ± 0.22	4.84 ± 0.21	5.23 ± 0.39
A/G	4.19 ± 0.46	4.10 ± 0.37	4.26 ± 0.54	4.20 ± 1.15	5.24 ± 0.76
TCHO (mg/dL)	50.0 ± 9.8	67.9 ± 10.6	52.3 ± 13.8	57.2 ± 8.7	58.5 ± 6.8
TGL (mg/dL)	28.8 ± 10.8	31.3 ± 13.1	30.1 ± 9.9	30.1 ± 13.5	27.8 ± 7.2
TB (mg/dL)	0.055 ± 0.006	0.050 ± 0.021	0.052 ± 0.007	0.046 ± 0.005	0.046 ± 0.003
CRE (mg/dL)	0.284 ± 0.053	0.249 ± 0.028	0.261 ± 0.050	0.234 ± 0.034	0.318 ± 0.055
UN (mg/dL)	17.8 ± 2.6	15.8 ± 3.0	15.3 ± 3.8	14.0 ± 2.0	18.3 ± 4.0
AST (IU/L)	95.1 ± 9.7	100.6 ± 11.7	96.3 ± 11.9	85.3 ± 7.6	114.7 ± 32.2
ALT (IU/L)	30.5 ± 6.2	32.8 ± 3.2	32.6 ± 7.7	29.3 ± 5.0	46.3 ± 14.3
ALP (IU/L)	782 ± 243	665 ± 180	751 ± 210	661 ± 244	715 ± 190
γ-GT (IU/L)	0.17 ± 0.12	0.18 ± 0.19	0.12 ± 0.13	0.09 ± 0.13	0.21 ± 0.14
CK (IU/L)	268 ± 63	331 ± 100	296 ± 86	240 ± 75	282 ± 189
CHE (IU/L)	54 ± 20	60 ± 21	59 ± 20	66 ± 18	56 ± 18
Ca (mg/dL)	10.41 ± 0.43	10.62 ± 0.52	10.46 ± 0.33	10.39 ± 0.45	10.57 ± 0.47
IP (mg/dL)	8.10 ± 1.03	7.90 ± 0.97	7.91 ± 0.39	8.29 ± 0.76	8.00 ± 0.66
Na (mEq/L)	143 ± 2	141 ± 3	142 ± 3	142 ± 2	143 ± 1
K (mEq/L)	3.37 ± 0.08	3.30 ± 0.18	3.42 ± 0.30	3.38 ± 0.26	3.44 ± 0.17
Cl (mEq/L)	102 ± 2	101 ± 5	103 ± 3	102 ± 1	102 ± 3

^a:Figures represent mean ± SD.

Table 30

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Blood biochemistry in female rats: Treatment study

Items	Dose (mg/kg)				
	0	10	30	100	300
No. of animals	6	6	6	6	6
GLU (mg/dL)	112 ± 16 ^a	116 ± 12	120 ± 13	112 ± 12	107 ± 10
TP (g/dL)	6.27 ± 0.23	6.32 ± 0.27	6.47 ± 0.23	6.31 ± 0.15	6.28 ± 0.43
ALB (g/dL)	5.19 ± 0.19	5.14 ± 0.07	5.38 ± 0.22	5.27 ± 0.09	5.34 ± 0.22
A/G	4.92 ± 0.98	4.60 ± 1.28	4.99 ± 0.42	5.13 ± 0.83	5.96 ± 1.33
TCHO (mg/dL)	57.2 ± 8.3	59.6 ± 14.1	67.6 ± 16.0	60.6 ± 13.5	71.3 ± 9.9
TGL (mg/dL)	11.4 ± 2.4	11.8 ± 3.5	18.3 ± 9.3	12.8 ± 5.5	17.4 ± 5.8
TB (mg/dL)	0.058 ± 0.009	0.063 ± 0.018	0.066 ± 0.016	0.053 ± 0.007	0.059 ± 0.016
CRE (mg/dL)	0.341 ± 0.073	0.310 ± 0.058	0.317 ± 0.028	0.306 ± 0.061	0.364 ± 0.104
UN (mg/dL)	18.8 ± 3.8	16.9 ± 2.0	18.4 ± 2.2	18.0 ± 2.9	22.1 ± 7.4
AST (IU/L)	83.9 ± 13.0	80.2 ± 10.1	75.1 ± 7.9	78.5 ± 8.8	87.2 ± 11.7
ALT (IU/L)	26.7 ± 3.4	25.8 ± 5.0	25.7 ± 3.3	24.3 ± 4.4	27.2 ± 4.6
ALP (IU/L)	427 ± 94	486 ± 101	402 ± 110	382 ± 80	360 ± 80
γ-GT (IU/L)	0.25 ± 0.13	0.26 ± 0.12	0.15 ± 0.13	0.16 ± 0.16	0.34 ± 0.40
CK (IU/L)	186 ± 84	144 ± 37	139 ± 25	129 ± 28	155 ± 37
CHE (IU/L)	479 ± 229	446 ± 109	439 ± 216	410 ± 163	263 ± 109
Ca (mg/dL)	10.01 ± 0.20	10.08 ± 0.27	10.19 ± 0.28	10.21 ± 0.25	10.26 ± 0.14
IP (mg/dL)	6.59 ± 0.70	7.02 ± 0.47	6.60 ± 0.51	6.63 ± 0.41	6.88 ± 0.63
Na (mEq/L)	142 ± 1	142 ± 2	139 ± 3	142 ± 3	141 ± 2
K (mEq/L)	3.60 ± 0.25	3.53 ± 0.37	3.52 ± 0.24	3.54 ± 0.29	3.46 ± 0.20
Cl (mEq/L)	104 ± 4	106 ± 1	102 ± 4	103 ± 2	104 ± 3

^a:Figures represent mean ± SD.

Table 31

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Blood biochemistry in male rats: Recovery study

Items	Dose (mg/kg)	
	0	300
No. of animals	6	6
GLU (mg/dL)	154 ± 17 ^a	175 ± 12*
TP (g/dL)	5.79 ± 0.22	6.04 ± 0.19
ALB (g/dL)	4.66 ± 0.26	4.80 ± 0.20
A/G	4.20 ± 0.83	3.93 ± 0.48
TCHO (mg/dL)	48.6 ± 8.2	61.1 ± 5.7*
TGL (mg/dL)	39.2 ± 12.9	50.9 ± 12.4
TB (mg/dL)	0.062 ± 0.010	0.055 ± 0.012
CRE (mg/dL)	0.297 ± 0.040	0.271 ± 0.015
UN (mg/dL)	15.8 ± 1.7	15.8 ± 0.6
AST (IU/L)	70.1 ± 4.9	71.7 ± 2.6
ALT (IU/L)	26.3 ± 3.2	30.5 ± 5.3
ALP (IU/L)	501 ± 78	494 ± 110
γ-GT (IU/L)	0.11 ± 0.18	0.10 ± 0.10
CK (IU/L)	142 ± 30	162 ± 21
CHE (IU/L)	56 ± 14	63 ± 16
Ca (mg/dL)	9.95 ± 0.30	10.09 ± 0.35
IP (mg/dL)	7.18 ± 0.31	7.57 ± 0.85
Na (mEq/L)	142 ± 1	141 ± 3
K (mEq/L)	3.60 ± 0.40	3.44 ± 0.22
Cl (mEq/L)	104 ± 1	103 ± 2

^a: Figures represent mean ± SD.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

Table 32

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Blood biochemistry in female rats: Recovery study

Items	Dose (mg/kg)	
	0	300
No. of animals	6	5
GLU (mg/dL)	123 ± 12 ^a	121 ± 19
TP (g/dL)	6.47 ± 0.26	6.45 ± 0.20
ALB (g/dL)	5.31 ± 0.21	5.12 ± 0.26
A/G	4.86 ± 1.25	3.92 ± 0.67
TCHO (mg/dL)	65.3 ± 12.0	64.1 ± 13.0
TGL (mg/dL)	18.5 ± 4.8	20.0 ± 12.2
TB (mg/dL)	0.080 ± 0.012	0.054 ± 0.017*
CRE (mg/dL)	0.326 ± 0.028	0.331 ± 0.040
UN (mg/dL)	17.4 ± 1.4	18.3 ± 2.0
AST (IU/L)	75.8 ± 13.3	65.9 ± 7.2
ALT (IU/L)	34.8 ± 21.0	22.1 ± 0.9
ALP (IU/L)	326 ± 80	302 ± 50
γ-GT (IU/L)	0.21 ± 0.14	0.20 ± 0.18
CK (IU/L)	113 ± 26	96 ± 12
CHE (IU/L)	494 ± 161	432 ± 134
Ca (mg/dL)	10.06 ± 0.28	10.11 ± 0.22
IP (mg/dL)	5.86 ± 0.59	6.43 ± 0.76
Na (mEq/L)	141 ± 1	142 ± 0*
K (mEq/L)	3.42 ± 0.17	3.58 ± 0.30
Cl (mEq/L)	105 ± 2	107 ± 1

^a: Figures represent mean ± SD.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

Table 33

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Organ weight in male rats: Treatment study

Organs	No. of animals	Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
		6	6	6	6	6
BW (g)		372 ± 34 ^a	374 ± 26	374 ± 32	380 ± 38	363 ± 10
Liver (g)		10.9 ± 1.6	11.6 ± 1.0	11.4 ± 1.3	12.1 ± 0.7	14.6 ± 1.6**
Spleen (mg)		777 ± 132	648 ± 75	723 ± 157	721 ± 154	737 ± 137
Kidneys (g)	Left	1.43 ± 0.15	1.50 ± 0.07	1.48 ± 0.24	1.56 ± 0.17	1.74 ± 0.13*
	Right	1.44 ± 0.16	1.45 ± 0.13	1.48 ± 0.26	1.52 ± 0.14	1.77 ± 0.15**
	Total	2.87 ± 0.31	2.95 ± 0.19	2.96 ± 0.50	3.08 ± 0.31	3.51 ± 0.28**
Heart (g)		1.33 ± 0.08	1.29 ± 0.12	1.32 ± 0.19	1.35 ± 0.16	1.31 ± 0.04
Adrenal glands (mg)	Left	31.0 ± 4.9	33.1 ± 5.7	34.2 ± 1.2	30.6 ± 4.6	30.1 ± 6.8
	Right	30.1 ± 5.7	33.6 ± 3.6	32.0 ± 2.3	29.0 ± 3.4	28.3 ± 4.9
	Total	61.1 ± 10.3	66.7 ± 9.1	66.2 ± 3.3	59.5 ± 7.7	58.4 ± 11.6
Thymus (mg)		633 ± 162	637 ± 135	608 ± 118	605 ± 138	661 ± 139
Testes (g)	Left	1.58 ± 0.11	1.49 ± 0.15	1.69 ± 0.13	1.60 ± 0.13	1.50 ± 0.14
	Right	1.59 ± 0.14	1.51 ± 0.17	1.74 ± 0.19	1.61 ± 0.16	1.50 ± 0.13
	Total	3.17 ± 0.25	2.99 ± 0.33	3.43 ± 0.31	3.21 ± 0.29	3.00 ± 0.27
Epididymides (mg)	Left	390 ± 19	364 ± 42	394 ± 49	382 ± 25	356 ± 35
	Right	403 ± 29	380 ± 35	398 ± 38	392 ± 26	378 ± 40
	Total	793 ± 45	744 ± 76	793 ± 87	773 ± 46	734 ± 72
Brain (g)		2.02 ± 0.07	2.00 ± 0.06	2.00 ± 0.04	2.01 ± 0.03	1.96 ± 0.07

^a: Figures represent mean ± SD.

BW: Body weight at necropsy.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

**: Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 34

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Organ weight in female rats: Treatment study

Organs		Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
No. of animals		6	6	6	6	6
BW (g)		216 ± 10 ^a	216 ± 11	225 ± 12	215 ± 21	218 ± 5
Liver (g)		6.1 ± 0.3	6.2 ± 0.3	6.5 ± 0.6	6.4 ± 0.8	7.3 ± 0.4**
Spleen (mg)		449 ± 58	486 ± 56	562 ± 32**	482 ± 82	486 ± 47
Kidneys (g)	Left	0.83 ± 0.05	0.82 ± 0.05	0.81 ± 0.06	0.85 ± 0.07	1.02 ± 0.13**
	Right	0.82 ± 0.04	0.82 ± 0.06	0.81 ± 0.05	0.86 ± 0.07	1.01 ± 0.10**
	Total	1.65 ± 0.08	1.63 ± 0.10	1.62 ± 0.10	1.71 ± 0.14	2.03 ± 0.23**
Heart (g)		0.81 ± 0.06	0.84 ± 0.06	0.82 ± 0.02	0.83 ± 0.07	0.85 ± 0.04
Adrenal glands (mg)	Left	35.7 ± 3.2	31.2 ± 3.5	30.9 ± 3.8	36.8 ± 6.1	37.1 ± 4.8
	Right	33.6 ± 3.2	30.2 ± 2.6	30.2 ± 2.8	35.2 ± 5.0	36.1 ± 4.5
	Total	69.4 ± 6.3	61.4 ± 6.0	61.1 ± 6.4	72.0 ± 11.0	73.2 ± 9.0
Thymus (mg)		451 ± 101	520 ± 86	505 ± 107	523 ± 90	481 ± 126
Ovaries (mg)	Left	36.7 ± 6.0	40.4 ± 9.1	42.7 ± 12.4	43.9 ± 8.6	43.4 ± 7.1
	Right	38.2 ± 8.8	39.3 ± 6.4	40.9 ± 11.5	43.8 ± 11.7	43.5 ± 7.8
	Total	74.9 ± 13.5	79.7 ± 13.9	83.6 ± 23.4	87.6 ± 18.9	86.8 ± 11.9
Uterus (mg)		547 ± 160	490 ± 176	520 ± 217	415 ± 114	401 ± 23
Brain (g)		1.83 ± 0.04	1.84 ± 0.04	1.84 ± 0.04	1.88 ± 0.05	1.86 ± 0.03

^a: Figures represent mean ± SD.

BW: Body weight at necropsy.

** : Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 35

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Organ to body weight ratio (%) in male rats: Treatment study

Organs		Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
No. of animals		6	6	6	6	6
Liver		2.92 ± 0.27 ^a	3.10 ± 0.24	3.04 ± 0.16	3.19 ± 0.19	4.02 ± 0.44**
Spleen		0.208 ± 0.027	0.173 ± 0.019	0.191 ± 0.026	0.188 ± 0.023	0.203 ± 0.037
Kidneys	Left	0.384 ± 0.013	0.401 ± 0.024	0.393 ± 0.035	0.411 ± 0.033	0.479 ± 0.033**
	Right	0.386 ± 0.013	0.388 ± 0.013	0.393 ± 0.039	0.400 ± 0.024	0.488 ± 0.040**
	Total	0.770 ± 0.025	0.789 ± 0.031	0.786 ± 0.074	0.810 ± 0.056	0.966 ± 0.073**
Heart		0.358 ± 0.016	0.345 ± 0.023	0.352 ± 0.029	0.355 ± 0.029	0.360 ± 0.014
Adrenal glands	Left	0.0084 ± 0.0013	0.0089 ± 0.0017	0.0092 ± 0.0007	0.0082 ± 0.0022	0.0083 ± 0.0017
	Right	0.0081 ± 0.0014	0.0090 ± 0.0014	0.0086 ± 0.0009	0.0077 ± 0.0016	0.0078 ± 0.0013
	Total	0.0165 ± 0.0027	0.0179 ± 0.0030	0.0178 ± 0.0016	0.0159 ± 0.0037	0.0161 ± 0.0030
Thymus		0.169 ± 0.035	0.171 ± 0.039	0.162 ± 0.025	0.158 ± 0.021	0.183 ± 0.042
Testes	Left	0.425 ± 0.031	0.399 ± 0.044	0.454 ± 0.038	0.423 ± 0.029	0.412 ± 0.031
	Right	0.430 ± 0.034	0.403 ± 0.047	0.465 ± 0.042	0.424 ± 0.029	0.414 ± 0.032
	Total	0.854 ± 0.064	0.802 ± 0.091	0.919 ± 0.076	0.846 ± 0.057	0.826 ± 0.062
Epididymides	Left	0.106 ± 0.010	0.097 ± 0.010	0.105 ± 0.007	0.101 ± 0.013	0.098 ± 0.008
	Right	0.109 ± 0.006	0.102 ± 0.010	0.107 ± 0.005	0.104 ± 0.012	0.104 ± 0.009
	Total	0.214 ± 0.015	0.199 ± 0.019	0.212 ± 0.012	0.205 ± 0.024	0.202 ± 0.017
Brain		0.545 ± 0.052	0.536 ± 0.027	0.537 ± 0.038	0.531 ± 0.047	0.541 ± 0.029

^a: Figures represent mean ± SD.

** : Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 36

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Organ to body weight ratio (%) in female rats: Treatment study

Organs		Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
No. of animals		6	6	6	6	6
Liver		2.84 ± 0.14 ^a	2.85 ± 0.10	2.90 ± 0.18	2.97 ± 0.11	3.33 ± 0.19**
Spleen		0.209 ± 0.030	0.224 ± 0.021	0.251 ± 0.013	0.224 ± 0.029	0.223 ± 0.022
Kidneys	Left	0.383 ± 0.015	0.378 ± 0.031	0.363 ± 0.032	0.398 ± 0.046	0.469 ± 0.065**
	Right	0.381 ± 0.026	0.378 ± 0.020	0.361 ± 0.026	0.405 ± 0.049	0.465 ± 0.051**
	Total	0.764 ± 0.038	0.756 ± 0.047	0.724 ± 0.057	0.803 ± 0.094	0.934 ± 0.115**
Heart		0.375 ± 0.014	0.388 ± 0.023	0.364 ± 0.017	0.385 ± 0.018	0.390 ± 0.013
Adrenal glands	Left	0.0166 ± 0.0008	0.0144 ± 0.0018	0.0138 ± 0.0020*	0.0171 ± 0.0018	0.0170 ± 0.0019
	Right	0.0156 ± 0.0010	0.0140 ± 0.0013	0.0135 ± 0.0018	0.0164 ± 0.0014	0.0166 ± 0.0017
	Total	0.0321 ± 0.0017	0.0284 ± 0.0030	0.0274 ± 0.0037*	0.0334 ± 0.0031	0.0335 ± 0.0036
Thymus		0.210 ± 0.051	0.241 ± 0.046	0.224 ± 0.038	0.243 ± 0.026	0.220 ± 0.056
Ovaries	Left	0.0171 ± 0.0032	0.0188 ± 0.0046	0.0189 ± 0.0050	0.0206 ± 0.0050	0.0199 ± 0.0032
	Right	0.0178 ± 0.0043	0.0182 ± 0.0031	0.0181 ± 0.0046	0.0203 ± 0.0049	0.0199 ± 0.0035
	Total	0.0349 ± 0.0069	0.0370 ± 0.0072	0.0370 ± 0.0093	0.0410 ± 0.0090	0.0398 ± 0.0053
Uterus		0.254 ± 0.073	0.225 ± 0.072	0.235 ± 0.113	0.193 ± 0.051	0.184 ± 0.013
Brain		0.850 ± 0.026	0.853 ± 0.052	0.823 ± 0.045	0.883 ± 0.089	0.853 ± 0.030

^a: Figures represent mean ± SD.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

**: Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 37

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Organ weight in male rats: Recovery study

Organs		Dose (mg/kg)	
		0	300
	No. of animals	6	6
BW (g)		428 ± 38 ^a	422 ± 26
Liver (g)		11.6 ± 2.4	12.9 ± 0.9
Spleen (mg)		730 ± 152	775 ± 74
Kidneys (g)	Left	1.45 ± 0.14	1.61 ± 0.16
	Right	1.47 ± 0.17	1.58 ± 0.13
	Total	2.92 ± 0.31	3.19 ± 0.28
Heart (g)		1.40 ± 0.09	1.41 ± 0.12
Adrenal glands (mg)	Left	35.7 ± 2.7	34.1 ± 2.8
	Right	35.1 ± 1.9	32.4 ± 1.8*
	Total	70.9 ± 4.4	66.6 ± 4.5
Thymus (mg)		479 ± 75	665 ± 165*
Testes (g)	Left	1.60 ± 0.10	1.66 ± 0.14
	Right	1.57 ± 0.10	1.67 ± 0.14
	Total	3.17 ± 0.19	3.33 ± 0.29
Epididymides (mg)	Left	502 ± 41	482 ± 30
	Right	504 ± 56	514 ± 28
	Total	1005 ± 94	996 ± 56
Brain (g)		2.01 ± 0.04	2.03 ± 0.05

^a: Figures represent mean ± SD.

BW: Body weight at necropsy.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 ppm group.

Table 38

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Organ weight in female rats: Recovery study

Organs		Dose (mg/kg)	
		0	300
	No. of animals	6	5
BW (g)		248 ± 18 ^a	229 ± 10
Liver (g)		6.5 ± 0.7	6.2 ± 0.6
Spleen (mg)		529 ± 61	485 ± 70
Kidneys (g)	Left	0.84 ± 0.08	0.85 ± 0.10
	Right	0.84 ± 0.06	0.88 ± 0.08
	Total	1.68 ± 0.13	1.73 ± 0.17
Heart (g)		0.90 ± 0.07	0.88 ± 0.10
Adrenal glands (mg)	Left	33.4 ± 4.6	34.1 ± 3.3
	Right	33.2 ± 5.1	31.5 ± 3.0
	Total	66.7 ± 9.5	65.6 ± 6.1
Thymus (mg)		458 ± 73	434 ± 100
Ovaries (mg)	Left	39.3 ± 5.8	41.9 ± 7.2
	Right	40.0 ± 10.9	45.7 ± 9.9
	Total	79.2 ± 15.8	87.5 ± 15.3
Uterus (mg)		441 ± 112	567 ± 202
Brain (g)		1.92 ± 0.09	1.88 ± 0.03

^a: Figures represent mean ± SD.

BW: Body weight at necropsy.

Table 39

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Organ to body weight ratio (%) in male rats: Recovery study

Organs		Dose (mg/kg)	
		0	300
No. of animals		6	6
Liver		2.68 ± 0.36 ^a	3.06 ± 0.19*
Spleen		0.170 ± 0.026	0.184 ± 0.018
Kidneys	Left	0.340 ± 0.012	0.381 ± 0.031*
	Right	0.344 ± 0.026	0.374 ± 0.026
	Total	0.683 ± 0.036	0.756 ± 0.053*
Heart		0.328 ± 0.025	0.334 ± 0.020
Adrenal glands	Left	0.0084 ± 0.0010	0.0081 ± 0.0004
	Right	0.0083 ± 0.0008	0.0077 ± 0.0004
	Total	0.0167 ± 0.0018	0.0158 ± 0.0007
Thymus		0.112 ± 0.011	0.159 ± 0.045*
Testes	Left	0.375 ± 0.027	0.395 ± 0.041
	Right	0.369 ± 0.025	0.396 ± 0.044
	Total	0.744 ± 0.051	0.791 ± 0.085
Epididymides	Left	0.118 ± 0.008	0.114 ± 0.008
	Right	0.118 ± 0.006	0.122 ± 0.008
	Total	0.236 ± 0.013	0.236 ± 0.016
Brain		0.472 ± 0.041	0.481 ± 0.031

^a: Figures represent mean ± SD.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 ppm group.

Table 40

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Organ to body weight ratio (%) in female rats: Recovery study

Organs		Dose (mg/kg)	
		0	300
No. of animals		6	5
Liver		2.60 $\pm$ 0.12 ^a	2.69 $\pm$ 0.16
Spleen		0.213 $\pm$ 0.020	0.211 $\pm$ 0.027
Kidneys	Left	0.340 $\pm$ 0.019	0.372 $\pm$ 0.041
	Right	0.338 $\pm$ 0.009	0.383 $\pm$ 0.025*
	Total	0.677 $\pm$ 0.025	0.755 $\pm$ 0.065*
Heart		0.362 $\pm$ 0.023	0.381 $\pm$ 0.032
Adrenal glands	Left	0.0135 $\pm$ 0.0016	0.0149 $\pm$ 0.0019
	Right	0.0134 $\pm$ 0.0017	0.0138 $\pm$ 0.0017
	Total	0.0269 $\pm$ 0.0032	0.0287 $\pm$ 0.0035
Thymus		0.185 $\pm$ 0.026	0.188 $\pm$ 0.036
Ovaries	Left	0.0158 $\pm$ 0.0017	0.0183 $\pm$ 0.0030
	Right	0.0161 $\pm$ 0.0041	0.0199 $\pm$ 0.0040
	Total	0.0319 $\pm$ 0.0055	0.0381 $\pm$ 0.0061
Uterus		0.177 $\pm$ 0.039	0.250 $\pm$ 0.100
Brain		0.776 $\pm$ 0.043	0.820 $\pm$ 0.035

^a: Figures represent mean $\pm$ SD.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 ppm group.

Table 41

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Gross pathology in male rats killed by design: Treatment study

Organs	Findings	Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
	No. of animals	6	6	6	6	6
Stomach	Thickening, mucosa, forestomach	0 (0.0) ^a	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7) *
	Yellowish discoloration, mucosa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Dark red foci, mucosa, glandular stomach	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)

^a: Incidence(%).

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

Table 42

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study

Gross pathology in female rats killed by design: Treatment study

Organs	Findings	Dose (mg/kg)				
		0	10	30	100	300
	No. of animals	6	6	6	6	6
Stomach	Thickening, mucosa, forestomach	0 (0.0) ^a	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
	Yellowish discoloration, mucosa	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Dark red foci, mucosa, glandular stomach	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)

^a: Incidence(%).

Table 43

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Gross pathology in male rats killed by design: Recovery study

Organs	Findings	No. of animals	Dose (mg/kg)	
			0	300
			6	6
Stomach	Yellowish discoloration, mucosa		0 (0.0) ^a	1 (16.7)

^a: Incidence(%).

Table 44

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Gross pathology in female rats killed by design: Recovery study

Organs	Findings	No. of animals	Dose (mg/kg)	
			0	300
Stomach	Yellowish discoloration, mucosa	6	0 (0.0) ^a	5 2 (40.0)

^a: Incidence(%).

Table 45

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Gross pathology in female rats died during the test

Organs	Findings	No. of animals	Dose (mg/kg)	
			0	300
			0	1
Spleen	Discoloration	- (-) ^a	1 (100.0)	
Stomach	Yellowish discoloration, mucosa	- (-)	1 (100.0)	
	Dark red foci, mucosa, glandular stomach	- (-)	1 (100.0)	

^a: Incidence(%).

-: Not examined.

Table 46
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Histopathology in male rats killed by design: Treatment study

Organs	Findings	No. of animals	Dose (mg/kg)				
			0	10	30	100	300
			6	6	6	6	6
Lung with bronchus	Ossseous metaplasia, intraalveola, +		0 (0.0) ^a	- (-)	- (-)	- (-)	1 (16.7)
	Aggregation, foam cell, +		0 (0.0)	- (-)	- (-)	- (-)	2 (33.3)
Stomach	Hyperkeratosis, +		0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	4 (66.7) [*]	0 (0.0)
	Hyperkeratosis, ++		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)
	Hyperkeratosis, +++		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
	Hyperkeratosis		0 (0.0)	1 (16.7)	4 (66.7) [*]	6 (100.0) ^{**}	6 (100.0) ^{**}
	Hyperplasia, squamous epithelium, +		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)
	Hyperplasia, squamous epithelium, ++		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	6 (100.0) ^{**}
	Hyperplasia, squamous epithelium		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (100.0) ^{**}	6 (100.0) ^{**}
	Cellular infiltration, forestomach, -		0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)
	Cellular infiltration, forestomach, +		0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Cellular infiltration, forestomach		0 (0.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
	Erosion, forestomach, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Congestion, glandular stomach, +		0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Erosion, glandular stomach, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
	Edema, submucosa, +		0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Liver	Edema, submucosa, ++		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)
	Edema, submucosa		0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)
	Fatty change, periphery, +		1 (16.7)	- (-)	- (-)	- (-)	0 (0.0)
	Microgranuloma, +		5 (83.3)	- (-)	- (-)	- (-)	4 (66.7)
Kidney	Degeneration, tubular epithelium, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
	Basophilic tubular epithelium, +		2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	6 (100.0) [*]
	Hyaline droplet, tubular epithelium, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)
	Hyaline droplet, tubular epithelium, ++		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (83.3) ^{**}
	Hyaline droplet, tubular epithelium, +++		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Hyaline droplet, tubular epithelium		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (100.0) ^{**}
	Calcification, papilla, +		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Dilatation, tubule, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7) [*]
	Protein casts, +		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Fibrosis, interstitium, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
Epididymis	Aggregation, lymphoid cell, interstitium, +		1 (16.7)	- (-)	- (-)	- (-)	0 (0.0)
Prostate gland	Aggregation, lymphoid cell, interstitium, +		1 (16.7)	- (-)	- (-)	- (-)	0 (0.0)
Eye	Dysplasia, retina, +		0 (0.0)	- (-)	- (-)	- (-)	2 (33.3)
Thyroid	Ultimobranchial cyst, +		1 (16.7)	- (-)	- (-)	- (-)	1 (16.7)

^a: Incidence(%).

+: Slight.

++: Moderate.

+++: Severe.

-: Not examined.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

**: Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 47
Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
Histopathology in female rats killed by design: Treatment study

Organs	Findings	No. of animals	Dose (mg/kg)				
			0	10	30	100	300
			6	6	6	6	6
Lung with bronchus	Calcification, blood vessel, +		1 (16.7) ^a	- (-)	- (-)	- (-)	0 (0.0)
	Aggregation, foam cell, +		1 (16.7)	- (-)	- (-)	- (-)	2 (33.3)
Forestomach	Hyperkeratosis, +		0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
	Hyperkeratosis, ++		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (66.7) *	4 (66.7) *
	Hyperkeratosis, +++		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Hyperkeratosis		0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)	6 (100.0) **	6 (100.0) **
	Hyperplasia, squamous epithelium, +		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)
	Hyperplasia, squamous epithelium, ++		0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (66.7) *	5 (83.3) **
	Hyperplasia, squamous epithelium		0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (100.0) **	6 (100.0) **
	Edema, submucosa, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)
	Edema, submucosa, ++		0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
	Edema, submucosa, +++		0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Edema, submucosa		0 (0.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0.0)
	Cellular infiltration, +		0 (0.0)	3 (50.0)	4 (66.7) *	1 (16.7)	3 (50.0)
	Cellular infiltration, ++		0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Cellular infiltration		0 (0.0)	4 (66.7) *	4 (66.7) *	1 (16.7)	3 (50.0)
Glandular stomach	Edema, submucosa, +		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Erosion, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
Liver	Fatty change, periphery, +		1 (16.7)	- (-)	- (-)	- (-)	0 (0.0)
	Microgranuloma, +		5 (83.3)	- (-)	- (-)	- (-)	5 (83.3)
Kidney	Degeneration, tubular epithelium, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
	Basophilic tubular epithelium, +		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (50.0)
	Basophilic tubular epithelium, ++		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
	Basophilic tubular epithelium		1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (83.3) *
	Calcification, papilla, +		0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Necrosis, tubule, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)
	Dilatation, tubule, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7) *
	Protein casts, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
	Fibrosis, interstitium, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	Cellular infiltration, interstitium, +		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (50.0)
Thyroid	Ultimobranchial cyst, +		0 (0.0)	- (-)	- (-)	- (-)	1 (16.7)

^a: Incidence(%).

+: Slight.

++: Moderate.

+++ : Severe.

-: Not examined.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

**: Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 48

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Histopathology in male rats killed by design: Recovery study

Organs	Findings	No. of animals	Dose (mg/kg)	
			0	300
Forestomach	Hyperkeratosis, +	6	0 (0.0) ^a	1 (16.7)
	Hyperplasia, squamous epithelium, +	6	0 (0.0)	5 (83.3) **
Kidney	Basophilic tubular epithelium, +	6	2 (33.3)	6 (100.0) *
	Calcification, papilla, +	6	0 (0.0)	2 (33.3)
	Dilatation, tubule, +	6	0 (0.0)	3 (50.0)
	Cyst, +	6	1 (16.7)	0 (0.0)

^a: Incidence(%).

+: Slight.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

**: Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 49

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Histopathology in female rats killed by design: Recovery study

Organs	Findings	No. of animals	Dose (mg/kg)	
			0	300
Forestomach	Hyperkeratosis, +	6	0 (0.0) ^a	5 (80.0) *
	Hyperplasia, squamous epithelium, +	6	0 (0.0)	3 (60.0)
	Hyperplasia, squamous epithelium, ++	6	0 (0.0)	2 (40.0)
	Hyperplasia, squamous epithelium	6	0 (0.0)	5 (100.0) **
Kidney	Basophilic tubular epithelium, +	6	0 (0.0)	5 (100.0) **
	Dilatation, tubule, +	6	0 (0.0)	3 (60.0)
	Fibrosis, interstitium, +	6	0 (0.0)	1 (20.0)
	Cellular infiltration, interstitium, +	6	0 (0.0)	2 (40.0)

^a:Incidence(%).

+: Slight.

++: Moderate.

*: Significantly different (p<0.05) from 0 mg/kg group.

**: Significantly different (p<0.01) from 0 mg/kg group.

Table 50

Repeated dose 28-day oral toxicity study of 3,4-dichlorobenzyl chloride in rats and 14-day recovery study
 Histopathology in female rats died during the test

Organs	Findings	No. of animals	Dose (mg/kg)	
			0	300
Forestomach	Edema, submucosa, +	-	(-) ^a	1 (100.0)
	Cellular infiltration, ++	-	(-)	1 (100.0)
	Erosion, ++	-	(-)	1 (100.0)

^a:Incidence(%).

+: Slight.

++: Moderate.

-: Not examined.