

B-5804



最 終 報 告 書

2-エチルヘキシルビニルエーテルのラットを用いた2週間回復性観察を含む
28日間反復経口投与毒性試験

試験番号：B-5804

試験期間：2006年7月4日-2007年10月30日

試験施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター

〒156-0042 東京都世田谷区羽根木 1-3-11

2. 目次

1.	GLP 陳述書.....	2
2.	目次	3
3.	試験実施概要	6
3.1	試験計画書.....	6
3.2	試験目的	6
3.3	試験委託者.....	6
3.4	試験受託者.....	6
3.5	試験実施施設.....	6
3.6	試験日程	6
3.7	試験責任者.....	7
3.8	試験担当者.....	7
3.9	試験従事者.....	7
3.10	試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因.....	8
3.11	資料保存	8
3.12	試験責任者の署名又は記名・捺印	8
4.	要約	9
5.	緒言	10
6.	試験材料及び方法.....	11
6.1	被験物質及び媒体	11
6.1.1	被験物質	11
6.1.2	媒体.....	11
6.2	投与液の調製.....	12
6.2.1	被験液の調製.....	12
6.2.2	投与液の保存方法	12
6.2.3	媒体中での安定性	12
6.2.4	調製物の濃度確認	12
6.3	試験動物種及び系統の選択理由	13
6.4	試験動物及び群分け.....	13
6.5	飼育条件	14
6.6	飼料及び飲料水中の混入物質.....	14
6.7	動物の識別及びケージへの表示.....	14
6.8	投与経路、投与期間、投与方法及び投与回数とそれらの選択理由.....	14
6.9	投与量及びその設定根拠並びに群構成.....	14
6.10	観察及び検査の方法.....	15
6.10.1	一般状態の観察	15
6.10.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定	15

6.10.2.1	詳細な一般状態の観察	16
6.10.2.2	機能検査	16
6.10.2.3	握力測定	16
6.10.2.4	自発運動量の測定	16
6.10.3	体重測定	16
6.10.4	摂餌量測定	16
6.10.5	尿検査	17
6.10.6	血液学検査	18
6.10.7	血液化学検査	19
6.10.8	病理学検査	19
6.10.8.1	剖検	19
6.10.8.2	器官重量測定	19
6.10.8.3	病理組織学検査	20
6.11	統計解析	20
7.	試験結果	21
7.1	一般状態の観察	21
7.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定	21
7.2.1	詳細な一般状態の観察	21
7.2.2	機能検査	22
7.2.3	握力測定	22
7.2.4	自発運動量の測定	22
7.3	体重測定	22
7.4	摂餌量測定	22
7.5	尿検査(摂水量測定含む)	23
7.6	血液学検査	23
7.7	血液化学検査	23
7.8	器官重量	23
7.9	剖検所見	24
7.10	病理組織学検査	24
8.	考察	27
9.	文献	29

添付資料

添付資料 1、2	試験成績表
添付資料 3	被験液中 2-エチルヘキシルビニルエーテル安定性試験成績書
添付資料 4-1、4-2	2-エチルヘキシルビニルエーテルの被験液中濃度測定成績書

図

Fig. 1～4	自発運動量の測定
Fig. 5	体重
Fig. 6、7	摂餌量

表

Table 1-1～1-3	一般状態の観察
Table 2-1～2-18	詳細な一般状態の観察
Table 2-19、2-20	機能検査
Table 2-21、2-22	握力測定
Table 2-23、2-24	自発運動量の測定
Table 3-1、3-2	体重測定
Table 4-1、4-2	摂餌量測定
Table 5-1～5-8	尿検査（摂水量測定含む）
Table 6-1～6-4	血液学検査
Table 7-1～7-4	血液化学検査
Table 8-1～8-8	器官重量
Table 9-1、9-2	剖検所見
Table 10-1～10-4	病理組織所見

B-5804

3. 試験実施概要

3.1 試験計画書

試験番号 : B-5804
試験表題 : 2-エチルヘキシルビニルエーテルのラットを用いた
2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験

3.2 試験目的

被験物質をラットに28日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、その後2週間の回復期間を設けて障害の可逆性を調べることを目的とした。なお、本試験は株式会社ボゾリサーチセンター動物実験委員会の承認を受けている。

3.3 試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

3.4 試験受託者

株式会社ボゾリサーチセンター
〒156-0042 東京都世田谷区羽根木 1-3-11

3.5 試験実施施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284
運営管理者 :

3.6 試験日程

試験開始日 : 2006年 7月 4日
被験物質入手日 : 2006年 6月 23日
動物入荷日 : 2006年 7月 10日
実験開始日 (投与開始日)
: 2006年 7月 18日
投与終了日 : 2006年 8月 14日
投与終了剖検日 : 2006年 8月 15日
回復終了剖検日 : 2006年 8月 29日
実験終了日 (病理学検査終了日)
: 2006年 10月 23日
試験終了日 : 2007年 10月 30日

4. 要約

Sprague-Dawley 系 SPF ラット〔CrI:CD (SD)〕を用いて、2-エチルヘキシルビニルエーテルの反復投与による毒性並びにその回復性を検討した。投与量は0（オリーブ油：対照群）、8、30 及び 125 mg/kg/day とし、28 日間反復強制経口投与した。1 群の動物数は対照群及び 125 mg/kg 投与群で雌雄各 12 匹、8 及び 30mg/kg 投与群で雌雄各 6 匹とした。このうち、対照群及び 125 mg/kg 投与群の雌雄各 6 例については、28 日間投与後 2 週間休薬させた。

1) 一般状態の観察、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定、体重並びに摂餌量測定

投与及び回復期間を通じ、いずれの検査項目にも、被験物質投与の影響は認められなかった。

2) 尿検査（摂水量測定含む）

尿 pH の低値傾向が 125mg/kg 投与群の雌雄に、潜血陽性例の増加傾向が 125mg/kg 投与群の雄に認められた。これらの変化は休薬によりいずれも消失し、回復性が認められた。

3) 血液学検査

いずれの検査項目にも、被験物質投与の影響は認められなかった。

4) 血液化学検査

ALP の高値が 30mg/kg 投与群の雄及び 125 mg/kg 投与群の雌雄に、総コレステロール及びリン脂質の高値が 125mg/kg 投与群の雌雄に認められた。これらの変化は休薬によりいずれも消失し、回復性が認められた。

5) 病理学検査

肝臓では、相対重量の高値と組織学検査で小葉中心性肝細胞肥大が 30mg/kg 投与群の雄及び 125mg/kg 投与群の雌雄に、単細胞壊死が 125mg/kg 投与群の雌雄に認められた。また、腎臓では、相対重量の高値と組織学検査で尿細管上皮細胞の好酸性小体の発現頻度の増加が 125mg/kg 投与群の雄に認められた。更に、精巣では、相対重量の高値が 125mg/kg 投与群に認められた。これらの変化は、精巣重量の高値を除く、いずれの変化も休薬により消失あるいは軽減し、回復性が認められた。

以上の結果から、2-エチルヘキシルビニルエーテルの本試験条件下における無影響量は雄で 8mg/kg/day、雌で 30mg/kg/day と推定された。なお、精巣重量の高値を除く他の変化については、いずれも休薬により回復性が認められた。

5. 緒言

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室の依頼により、2-エチルヘキシルビニルエーテルをラットに 28 日間反復経口投与し、その影響を明らかにするとともに、2 週間休薬し、障害の回復性を調べたのでその成績を報告する。なお、本試験は、以下の基準を遵守及びガイドラインに準拠して実施した。

1) GLP

- 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」
(平成 15 年 11 月 21 日：薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、環境企発第 031121004 号、平成 17 年 4 月 1 日 最終改正)

2) 毒性試験ガイドライン

- 「新規化学物質等に係る試験の方法について」
(平成 15 年 11 月 21 日：薬食発第 1121002 号、平成 15・11・13 製局第 2 号、環境企発第 031121002 号、平成 17 年 4 月 1 日 最終改正)
- 「OECD Guideline for Testing of Chemicals 407」
(OECD 理事会：1995 年 7 月 27 日)

3) 動物の福祉

- 「動物の愛護及び管理に関する法律」
(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号、平成 17 年 6 月 22 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 日環境省告示第八十八号)
- 「動物実験に関する指針」
(（社）日本実験動物学会、昭和 62 年 5 月 22 日)

6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

被験物質 2-エチルヘキシルビニルエーテルはより提供された。当試験に使用した被験物質のロット番号、純度等は次の通りである。また、試験成績を添付資料 1 に記載した。

名称	:	2-エチルヘキシルビニルエーテル 2-Ethylhexyl vinyl ether
CAS 番号	:	103-44-6
構造式又は示性式	:	$\text{CH}_2=\text{CHO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$
ロット番号	:	-----
純度	:	99.9%
入手量	:	500g
性状	:	無色透明液体
沸点	:	177°C
分子量	:	156.27
比重	:	0.81
溶解度	:	難溶（水）
安定性	:	動物試験終了後に日本カーバイド工業株式会社に返却し安定性の結果を添付資料 2 に記載した。
保存方法	:	室温暗所（安定剤 KOH 5ppm 含有）（実測値：17～27°C）
保存場所	:	御殿場研究所 被験物質保存室及び第 1 研究棟被験物質調製室
取扱い上の注意	:	マスク、手袋を着用する。 取扱い場所及び周囲の火気を厳禁し、高温物及び強酸化剤との接触を避ける。
返却	:	被験物質 5g を保存試料として保存する。分析用に小分けした被験物質の残量は廃棄した。また、残量は提供者に返却し安定性を確認した ^{注)} 。

注) : 試験計画書では被験物質の残量は廃棄することになっていたが、すべての被験物質（分析用に小分けした被験物質を除く）の残量を提供者に返却した。

6.1.2 媒体

名称	:	オリーブ油
ロット番号	:	6203
メーカー	:	丸石製薬株式会社
保存方法	:	室温

保存場所 : 御殿場研究所 第1研究棟被験物質調製室

6.2 投与液の調製

6.2.1 被験液の調製

濃度ごとに必要量の被験物質を正確にビーカーに採取し、オリーブ油を加え希釈させメスシリンダーで規定量にメスアップした。希釈液は週1回以上の頻度で調製し、調製後8日以内に使用した（ただし、8日間の安定性が確認されるまでは用時調製とした）。

6.2.2 投与液の保存方法

投与液（対照群投与液を含む）は1日の必要分ずつ褐色ガラス瓶に分注し、使用時まで冷蔵庫内に保存した（実測温度：4～6℃）。

6.2.3 媒体中での安定性

1及び200 mg/mL 溶液（媒体：オリーブ油）は、褐色ガラス瓶に入れ冷蔵庫内8日間保存後、室温24時間保存する時安定であることが株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で確認されている（試験番号：A-1906、添付資料3）。

6.2.4 調製物の濃度確認

投与第1週と第4週の投与に用いる各濃度の被験液について、その濃度を株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所でGC法を用いて確認した。その結果、表示値に対する濃度の割合は97.6～102.3%（許容範囲：表示値±10%）であり、許容範囲内であった（添付資料4-1、4-2）。分析法の概略を次に示す。

1 濃度当たりの採取本数（採取量）

測定対象物質 : 1本（10mL）
2-エチルヘキシルビニルエーテル

測定対象標準物質

名称 : 2-エチルヘキシルビニルエーテル
ロット番号 : 06F002
保存方法 : 室温暗所（実測値：18～23℃）
使用機器 : GC システム ; Agilent Technologies Inc.
GC (HP6890N)
インジェクタ (G2613A)
オートサンプラトレイ (G2614A)
データ処理ソフト (GC ChemStation G2070AJ)

GC 測定条件

カラム	:	HP-1 (0.53 mm I.D.×15 m、膜厚 1.5 μm、Agilent Technologies Inc.)
キャリアガス	:	He
流量モード	:	コンスタントフローモード
キャリアガス流量	:	4.5 mL/min
注入口	:	スプリットレス注入口
注入口温度	:	200°C
検出器	:	Flame Ionization Detector (FID)
検出器温度	:	300°C
H ₂ 流量	:	40 mL/min
Air 流量	:	450 mL/min
オープン温度	:	100°C から 200°C の昇温プログラム (10°C/min)
試料注入量	:	1 μL

6.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりラットを用いた試験が必要とされている。この試験に使用される系統のラットは特性がよく知られ、背景資料が豊富であることから選択した。

6.4 試験動物及び群分け

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD (SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] 雌雄各 52 匹^注を 5 週齢で入手し、当所で 8 日間検疫・馴化飼育した後、一般状態の観察 (1 回/日)、体重測定 (3 回) 及び詳細な一般状態 (1 回) を行い、体重増加が順調で一般状態等に異常のみられない健康と思われる動物雌雄各 36 匹 (主群として雌雄各 24 匹、回復群として雌雄各 12 匹) を選び、6 週齢で試験に供した。投与開始日の体重範囲は、雄で 192～220 g、雌で 151～176 g であり、投与開始時の予定体重範囲 (雄：100～190g、雌：90～180g) を雄で上回ったが各群の平均体重とばらつきに差はなく試験成績には影響がないと判断した。

動物は、検疫・馴化期間中の体重増加量により選別後、群分け当日 (投与開始の 2 日前) の体重に基づいて層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群を構成した。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組合せ (ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当て) により行った。また、余剰動物は投与開始時点で試験系から除外した。

^注：試験計画書に従い、注文匹数は雌雄各 50 匹であったが、実際には雌雄各 52 匹が納入された。

6.5 飼育条件

温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ （実測値：21～24 $^{\circ}\text{C}$ ）、相対湿度 $50 \pm 20\%$ （実測値：52～59%）、換気回数 1 時間 10～15 回、照明 1 日 12 時間（07:00～19:00）の動物飼育室（301 号室）で、動物をブラケット式金属製網ケージ（W 250×D 350×H 200mm：日本ケージ株式会社）に収容して個別に飼育し、毎日 1 回の清掃を実施した。固形飼料 CRF-1（オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：060411、060606）及び御殿場市営水道水を給水瓶により自由に摂取させた。

6.6 飼料及び飲料水中の混入物質

飼料中の混入物質に関しては使用全ロットについて財団法人日本食品分析センターで分析を行い、また、飲料水については東芝機械環境センター株式会社で水道法に準拠する水質検査を定期的に（年 4 回）行った。これらの分析成績書を入手し、試験成績に影響がないことを確認した後保存した。

6.7 動物の識別及びケージへの表示

動物は入所時に耳標を装着して個体識別した。入荷から群分け前までの間は試験番号、性別及び耳標番号を明記したケージラベルをつけた。群分け後は、性別及び用量ごと（対照群、低、中及び高用量群の順）に 4 桁の番号をつけた。この場合、1000 の位は群、100 の位は性（0 番を雄、1 番を雌）、10 と 1 の位は個体番号になる。各飼育ケージには、群分け前まで使用したケージラベルの裏に用量（群）ごとに色分けしたラベルをつけ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び剖検予定日を明記した。ただし、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量測定中は、観察者に対して投与の情報を制限するためケージラベルを裏返して試験番号、性別及び耳標番号のみを表示した。

6.8 投与経路、投与期間、投与方法及び投与回数とそれらの選択理由

毒性試験法ガイドラインに準じ、投与経路は経口投与を選択し、投与期間は 28 日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 日 1 回（7 回/週）とした。回復期間は障害の可逆性を検討するのに適当と考えられる 2 週間（14 日間）とし、この間投与を行わなかった。投与容量は 5 mL/kg 体重とし、胃ゾンデを用いて強制経口投与した（8:06～11:45 の間）。対照群の動物には媒体（オリーブ油）を同様に投与した。個体ごとの投与液量は最新の体重に基づいて算出した。

6.9 投与量及びその設定根拠並びに群構成

2-エチルヘキシルビニルエーテルの 0（オリーブ油）、125、250、500 及び 1000 mg/kg/day を 1 群雌雄各 5 匹のラットに 14 日間反復経口投与した結果¹⁾、1000mg/kg 投与群の雌雄全例、500mg/kg 投与群の雄 3 例、雌 2 例が死亡した。また、最低用量の 125 mg/kg 投与群の雌雄で、血液化学検査において ALP の上昇と器官重量において肝臓重量の高

値が認められた。したがって、本試験における投与量は予備試験で影響が認められた 125 mg/kg を高用量とし、以下公比約 4 で除して、30 及び 8 mg/kg の 3 用量を設定した。これに对照群を加え、計 4 群を設けた。主群では雌雄各 6 匹、回復群では对照群及び高用量群で雌雄各 6 匹とした。群構成表を次の表 1 に示す。

表 1. 群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	濃 度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	主 群		回 復 群	
					動物数	動物番号	動物数	動物番号
对照群	0	0	5	雄	6	1001～1006	6	1007～1012
				雌	6	1101～1106	6	1107～1112
低用量群	8	1.6	5	雄	6	2001～2006	-	—
				雌	6	2101～2106	-	—
中用量群	30	6	5	雄	6	3001～3006	-	—
				雌	6	3101～3106	-	—
高用量群	125	25	5	雄	6	4001～4006	6	4007～4012
				雌	6	4101～4106	6	4107～4112

6.10 観察及び検査の方法

それぞれ記載された時期に観察及び検査を実施した。試験日の起算に関しては下記の通りである。

投与開始日 : 投与第 1 日 (day 1 of administration)
 投与 1 から投与 7 日 : 投与第 1 週 (week 1 of administration)
 回復開始日 (投与期間終了の翌日)
 : 回復第 1 日 (day 1 of recovery)
 回復 1 から回復 7 日 : 回復第 1 週 (week 1 of recovery)

6.10.1 一般状態の観察

投与期間中は毎日 3 回、投与前と投与直後及び投与約 2 時間後 (ただし、土曜及び休日は投与前と投与直後の 2 回)、回復期間中は毎日 1 回、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態を観察した。また、投与第 23 日の雄と投与第 24 日の雌の投与後約 2 時間後の観察は、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定を行ったため、それらの検査終了後に実施した (試験計画書の規定から逸脱したが、投与期間を通じて異常は観察されていないことから試験成績には影響はないと判断した)。

6.10.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

詳細な一般状態の観察は全個体について、投与開始前に 1 回、投与期間中及び回復期間中は毎週 1 回観察した。また、機能検査、握力及び自発運動量の測定は全個体について、投与第 4 週 (雄で投与第 23 日、雌で投与第 24 日) 及び回復第 2 週 (回復第 10 日) に行った。なお、観察及び検査は投与の情報を制限し、動物をランダムに配置

した状態（ブラインド）で行った。

なお、投与開始前（検疫・馴化期間中）の詳細な一般状態の観察において異常は認められなかった。

6.10.2.1 詳細な一般状態の観察

1) ホームケージ内観察

姿勢、痙攣、異常行動

2) 手に持った観察

ケージからの取り出しやすさ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、眼球（眼球突出、眼瞼閉鎖状態）、可視粘膜、自律神経機能（流涙、立毛、瞳孔径、流涎、異常呼吸）、ハンドリングに対する反応

3) オープンフィールド内観察

覚醒状態、痙攣、異常行動、常同行動、歩行、姿勢、身繕い、立ち上がり回数、排泄物（排糞数、排尿）

6.10.2.2 機能検査

聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射、着地開脚幅

6.10.2.3 握力測定

CPU ゲージ MODEL-9502A（アイコーエンジニアリング株式会社）を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

6.10.2.4 自発運動量の測定

実験動物用自発運動センサーNS-AS01（株式会社ニューロサイエンス）を用いて自発運動量を測定した。測定は1時間とし、10分間隔及び0～60分の測定値を集計した。

6.10.3 体重測定

全個体について、投与1、4、7、10、14、17、21、24及び28日の投与前に、回復期間中は回復1、3、7、10及び14日に測定した。測定は8:08～10:08の間に行った。更に、全投与期間中及び回復期間中の体重増加量を算出した。剖検日には相対器官重量算出のため、前日から約16時間絶食させた後の体重を測定した。

6.10.4 摂餌量測定

全個体について、投与期間中は投与1、4、7、10、14、17、21、24及び28日の投与前に、回復期間中は回復3、7、10及び14日に測定した。測定は08:31～11:03の間に行った。なお、投与期間中の投与1日は前日からの1日量、それ以降は3～4日間の

累積量、回復期間中の回復 3 日は回復 1 日からの 2 日間の累積量、それ以降は 3～4 日間の累積量を測定し、1 匹 1 日量に換算表示した。

6.10.5 尿検査

投与第 4 週及び回復第 2 週に行った。

投与第 4 週（投与第 25 及び 26 日）は検査当日の投与後に全個体について、回復第 2 週（回復第 11 日及び 12 日）は回復群の全個体について、それぞれ採尿器をセットしたケージに収容し、絶食・自由摂水下で 4 時間尿を、次いで自由摂食・自由摂水下でその後の 20 時間尿を採取し、表 2 に記載した項目及び方法により検査した。また、摂水量は、採尿ケージに収容した状態で前日からの 1 日摂取量を、給水瓶を用いて測定した。

表 2.尿検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 4 時間尿についての検査		2) 20 時間尿についての検査	
検査項目	測定方法	検査項目	測定方法
pH	オーションスティックス-7EA 試験紙 ^{a)} （アークレイ(株)） （単位：mEq/24hr）	尿量（20 時間量） ^{注)}	メスシリンダーを用いた 容量測定（単位：mL）
たん白質		浸透圧	氷点降下法 ^{b)} （単位：mOsm/kg）
ケトン体			
グルコース			
潜血			
ビリルビン			
ウロビリノーゲン	肉眼観察		
色調			
沈渣			
尿量（4 時間量） ^{注)}	目盛付スピッツ管を用いた 容量測定（単位：mL）		
使用測定機器			
^{a)} ：AUTION MINI™ AM-4290（アークレイ株式会社）			
^{b)} ：自動浸透圧測定装置 オートアンドスタット OM-6030（アークレイ株式会社）			
備 考			
^{注)} ：4 時間の尿量と 20 時間の尿量を合計して 24 時間の尿量（mL/24h）を算出した。			

6.10.6 血液学検査

投与期間及び回復期間終了の翌日の計画剖検時に、前日から一夜（約 16～20 時間）絶食させた全個体についてエーテル麻酔下に開腹し、腹大動脈から EDTA-2K 加採血瓶（SB-41：シスメックス株式会社）に血液を採取した。得られた血液について表 3-1）に記載した項目及び方法により検査した。また、3.8%クエン酸ナトリウム溶液加試験管（血液 9 容に対し 1 容の割合）に採取した試料を遠心分離（設定：約 3,000rpm、約 1,600×g、約 10 分間）し、得られた血漿について表 3-2）に記載した項目及び方法により検査した。

表 3.血液学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) EDTA-2K 加血液についての検査		
検査項目	測定方法	単 位
赤血球数	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
ヘモグロビン量	シアンメトヘモグロビン法 ^{c)}	g/dL
ヘマトクリット値	赤血球数及び平均赤血球容積から算出	%
平均赤血球容積	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	fL
平均赤血球血色素量	赤血球数及びヘモグロビン量から算出	pg
平均赤血球血色素濃度	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出	%
網赤血球率	Brecher 法	%
血小板数	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ⁴ /μL
白血球数	電気抵抗変化検出法 ^{c)}	10 ² /μL
白血球百分率	May-Giemsa 染色による鏡検法	%
2) クエン酸ナトリウム加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単 位
プロトロンビン時間	クロット法 ^{d)}	s
活性化部分トロンボ プラスチン時間	クロット法 ^{d)}	s
フィブリノーゲン量	トロンボプラスチン法 ^{d)}	mg/dL
使用測定機器		
^{c)} ：コールター全自動 8 項目血球アナライザー T890（ベックマン・コールター株式会社）		
^{d)} ：血液凝固自動測定装置 ACL 100（Instrumentation Laboratory）		

6.10.7 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液を凝固促進剤入り試験管（ベノジェクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（設定：約 3,000rpm、約 1,600×g、約 10 分間）し、得られた血清について表 4-1）に示す項目について検査した。また、ヘパリン加試験管（血液 1mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液を遠心分離（設定：約 3,000rpm、約 1,600×g、約 10 分間）し、得られた血漿について表 4-2）に示す項目について検査した。

表 4.血液化学検査の項目、測定法及び使用機器など

1) 分離した血清についての検査		
検査項目	測定方法	単 位
ALP	Bessey-Lowry 法 ^{e)}	IU/L
総コレステロール	CEH-COD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
トリグリセライド	LPL-GK-GPO-POD 法 ^{e)}	mg/dL
リン脂質	PLD-ChOD-POD 法 ^{e)}	mg/dL
総ビリルビン	ビリルビンオキシダーゼ法 ^{e)}	mg/dL
グルコース	グルコースデヒドロゲナーゼ法 ^{e)}	mg/dL
尿素窒素	Urease-LEDH 法 ^{e)}	mg/dL
クレアチニン	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD 法 ^{e)}	mg/dL
ナトリウム	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カリウム	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
塩素	イオン選択電極法 ^{e)}	mmol/L
カルシウム	OCPC 法 ^{e)}	mg/dL
無機リン	モリブデン酸法 ^{e)}	mg/dL
総たん白質	Biuret 法 ^{e)}	g/dL
アルブミン	BCG 法 ^{e)}	g/dL
A/G 比	総たん白質及びアルブミンから算出	
2) ヘパリン加血液から分離した血漿についての検査		
検査項目	測定方法	単 位
AST (GOT)	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
ALT (GPT)	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
LDH	UV-rate 法 ^{e)}	IU/L
γ-GTP	γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法 ^{e)}	IU/L
使用測定機器		
^{e)} ：臨床化学自動分析装置 TBA-120FR 形（株式会社東芝）		

6.10.8 病理学検査

6.10.8.1 剖検

全ての計画剖検動物について、採血後腹大動脈切断により放血致死させ、体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。

6.10.8.2 器官重量測定

全ての計画剖検動物について、次に示す器官の重量（絶対重量）を測定するとともに、絶対重量と剖検時の体重から体重 100g 当たりの相対重量を算出した。なお、*印

を付した両側性の器官については左右別々に測定し、その合計値で評価した。

脳、副腎*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓*、精巣*、精巣上体*、卵巢*、子宮

6.10.8.3 病理組織学検査

全ての個体について次に示す器官・組織を採取し、リン酸緩衝 10%ホルマリン液で固定した。ただし、肺はリン酸緩衝 10%ホルマリン液を注入後、眼球及び視神経はリン酸緩衝液で調製した 3%グルタルアルデヒド・2.5%ホルマリン液で固定、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10%ホルマリン液で保存後、パラフィン包埋した。その後、切片としてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、対照群及び高用量群（肉眼的異常部位については全群）について鏡検した。なお、被験物質投与の影響が疑われた雄の腎臓及び雌雄の肝臓については低及び中用量群並びに回復群の対照群及び高用量群についても鏡検した。また、雄の肝臓及び腎臓については写真撮影を行った。

なお、*で示した両側性器官については両側を摘出したが、鏡検は片側のみ行った。

大脳、小脳、脊髄（胸部）、坐骨神経、眼球*、下垂体、甲状腺*、上皮小体*、副腎*、胸腺、脾臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、気管、肺（気管支を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓*、膀胱、精巣*、精巣上体*、前立腺、卵巢*、子宮、胸骨（骨髄を含む）大腿骨（骨髄を含む）及び大腿部骨格筋

他に、視神経、ハーダー腺、胸大動脈、舌、食道、顎下腺、舌下腺、脾臓、膣、精囊、乳腺（鼠径部）、皮膚（鼠径部）、個体識別部位（耳介）及び喉頭を摘出して保存した。

6.11 統計解析

オープンフィールド内観察の定量的項目、機能検査の定量的項目、握力測定、自発運動量の測定、体重（体重増加量を含む）、摂餌量、摂水量、尿検査の定量的項目、血液学検査、血液化学検査及び器官重量データについて、対照群と各投与群との間で統計解析を行った。まず、Bartlett 法により分散性の検定を行った（有意水準：両側 1%）。分散が等しい場合は Dunnett 法を用いて、非等分散の場合は Dunnett 型の mean rank test を用いて、対照群と各投与群との間で検定を行った（有意水準：両側 5 及び 1%）。なお、回復群については、F 検定により各群の分散の均一性の検定（有意水準：片側 5%）を行った。その結果、等分散性が認められた場合には対照群と被験物質投与群との平均値の差について Student の t 検定（有意水準：両側 5 及び 1%）を、等分散性が認められなかった場合には Aspin-Welch の t 検定（有意水準：両側 5 及び 1%）を行った。

また詳細な一般状態の観察及び機能検査のスコア化したデータについては基本的に検査のグレードが 2 項目の時は χ^2 検定法、3 項以上は Mann-Whitney の U 検定等を用いて検定を実施した（有意水準：両側 5 及び 1%）。^{2) 3)}

7. 試験結果

7.1 一般状態の観察

成績を Table 1-1～1-3 に示した。

いずれの動物においても、投与及び回復期間を通じて異常はみられなかった。

7.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力及び自発運動量の測定

7.2.1 詳細な一般状態の観察

(1) ホームケージ内観察

成績を Table 2-1～2-6 に示した。

1) 投与期間

いずれの検査項目においても異常はなく、各被験物質投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

2) 回復期間

いずれの検査項目においても異常はなく、125mg/kg 投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

(2) 手に持ったの観察

成績を Table 2-7～2-12 に示した。

1) 投与期間

いずれの検査項目においても異常はなく、各被験物質投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

2) 回復期間

いずれの検査項目においても異常はなく、125mg/kg 投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

(3) オープンフィールド内観察

成績を Table 2-13～2-18 に示した。

1) 投与期間

いずれの検査項目においても異常はなく、各被験物質投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

2) 回復期間

いずれの検査項目においても異常はなく、125mg/kg 投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

7.2.2 機能検査

成績を Table 2-19、2-20 に示した。

1) 投与第 4 週目

いずれの検査項目においても異常はなく、各被験物質投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

2) 回復第 2 週目

いずれの検査項目においても異常はなく、125mg/kg 投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

7.2.3 握力測定

成績を Table 2-21、2-22 に示した。

1) 投与第 4 週目

被験物質投与群の雌雄の握力測定は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

2) 回復第 2 週目

125mg/kg 投与群の雌雄の握力測定は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

7.2.4 自発運動量の測定

成績を Fig. 1～4 及び Table 2-23、2-24 に示した。

1) 投与第 4 週目

125 mg/kg 投与群の雌で 50 から 60 分に有意な高値が認められた。

2) 回復第 2 週目

125 mg/kg 投与群の雌で 50 から 60 分に有意な高値が認められた。

7.3 体重測定

成績を Fig.5 及び Table 3-1、3-2 に示した。

1) 投与期間

被験物質投与群の雌雄の体重は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかったが、投与期間中の体重増加量で 8mg/kg 投与群の雄に有意な低値が認められた。

2) 回復期間

125mg/kg 投与群の雌雄の体重は、対照群とほぼ同様に推移し、有意差はみられなかった。

7.4 摂餌量測定

成績を Fig.6、7 及び Table 4-1、4-2 に示した。

1) 投与期間

8mg/kg 投与群の雄で投与第 10 日目に有意な低値が認められた。

B-5804

2) 回復期間

125mg/kg 投与群の雌で回復第 14 日目に有意な高値が認められた。

7.5 尿検査(摂水量測定含む)

成績を Table 5-1～5-8 に示した。

1) 投与第 4 週目

定性項目で pH の低値傾向が 125mg/kg 投与群の雌雄で、潜血陽性例の増加傾向が 125mg/kg 投与群の雄で認められた。

2) 回復第 2 週目

定性及び定量項目とも対照群との間に明らかな差は認められなかった。

7.6 血液学検査

成績を Table 6-1～6-4 に示した。

1) 投与期間終了時

白血球百分率において単球比率の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雌で認められた。

2) 回復期間終了時

網状赤血球率の有意な低値が 125mg/kg 投与群の雄に、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の有意な低値並びに活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な短縮と血小板数の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雌に認められた。

7.7 血液化学検査

成績を Table 7-1～7-4 に示した。

1) 投与期間終了時

ALP の有意な高値が 30mg/kg 投与群の雄と 125mg/kg 投与群の雌雄に、総コレステロール及びリン脂質の有意な高値が 125 mg/kg 投与群の雌雄に、無機リンの有意な高値が 8mg/kg 投与群の雌に認められた。

2) 回復期間終了時

総たん白質の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雌雄に認められた。

7.8 器官重量

成績を Table 8-1～8-8 に示した。

1) 投与期間終了時

脳	:	相対重量の有意な高値が 8mg/kg 投与群の雌に認められた。
肝臓	:	相対重量の有意な高値が 30mg/kg 投与群の雄と 125mg/kg 投与群の雌雄に認められた。
脾臓	:	絶対重量の有意な低値が 8mg/kg 投与群の雄と 125mg/kg 投与群の雌に認められた。

B-5804

- | | | |
|----|---|-----------------------------------|
| 腎臓 | : | 相対重量の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雄に認められた。 |
| 精巣 | : | 相対重量の有意な高値が 125mg/kg 投与群に認められた。 |
- 2) 回復期間終了時
- | | | |
|----|---|---|
| 肝臓 | : | 絶対重量の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雌に相対重量の有意な高値が 125mg/kg 投与群の雌雄に認められた。 |
| 精巣 | : | 絶対及び相対重量の有意な高値が 125mg/kg 投与群に認められた。 |

7.9 剖検所見

成績を Table 9-1、9-2 に示した。

- 1) 投与期間終了時
- | | | |
|------|---|---------------------------------|
| 精巣上部 | : | 結節が対照群の 1 例に認められた。 |
| 腎臓 | : | 腎盂拡張が 30 mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。 |
| 肝臓 | : | 一部小型化が 30mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。 |
| 子宮 | : | のう胞が対照群の 1 例に認められた。 |
- 2) 回復期間終了時
- | | | |
|------|---|---------------------|
| 精巣上部 | : | 小型化が対照群の 1 例に認められた。 |
| 精巣 | : | 小型化が対照群の 1 例に認められた。 |

7.10 病理組織学検査

成績を Table 10-1～10-4 に示した。

- 1) 投与期間終了時
- 被験物質投与によると考えられる変化が肝臓及び腎臓に認められた。
- | | | |
|----|---|--|
| 腎臓 | : | 軽微な尿細管ののう胞状拡張が 125mg/kg 投与群の雄 1 例に、軽微な尿細管の再生が 8mg/kg 投与群の雄 1 例に、軽微あるいは軽度な尿細管上皮細胞の好酸性小体が 125mg/kg 投与群の雄 3 例に認められた。剖検所見において腎盂拡張が認められた 30mg/kg 投与群の雄 1 例においては軽度な腎盂拡張が認められた。 |
| 肝臓 | : | 軽微あるいは軽度な肝細胞の小葉辺縁性空胞形成が対照群の雄 1 例と雌 3 例に、8mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 4 例に、30mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 4 例に、125mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 2 例に、この内 30mg/kg 投与群の雄の 1 例は剖検所見において一部小型化が認められている。軽微な肝細胞の単細胞壊死が 125mg/kg 投与群 |

の雄 4 例と雌 2 例に、軽微な微小肉芽腫が対照群の雌 1 例に、125mg/kg 投与群の雄 1 例と雌 4 例に、軽微及び軽度な限局性の線維化が、30 及び 125mg/kg 投与群の雄各 1 例に、この内 30mg/kg 投与群の雄 1 例は剖検所見において一部小型化が認められている。軽微あるいは軽度な小葉中心性肝細胞肥大が 30mg/kg 投与群の雄 1 例に、125mg/kg 投与群の雄 6 例と雌 3 例に認められた。

以下に示す所見については、その出現状況あるいは病理組織学的性状からいずれも被験物質投与との関連性はないと判断した。

精巢上体	:	軽度な精子肉芽腫が対照群及び 125mg/kg 投与群の各 1 例に認められた。この内の 1 例は剖検において結節が認められている。
眼球	:	軽度な網膜ロゼット形成が 125mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
心臓	:	軽微な限局性の心筋炎が 125mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
盲腸	:	軽微な粘膜の細胞浸潤が 125mg/kg 投与群の雌 1 例に認められた。
肺	:	軽微な動脈壁の石灰沈着が対照群の雄 1 例に、軽微な限局性の肺炎が、対照群と 125mg/kg 投与群の雄各 1 例に、軽微な骨化成が対照群の雄 1 例に認められた。
大腿部骨格筋	:	軽微な細胞浸潤が対照群の雌 1 例に認められた。
前立腺	:	軽微な間質性の細胞浸潤が対照群及び 125mg/kg 投与群の各 3 例に認められた。
脾臓	:	軽微な髄外造血が対照群の雄 1 例と雌 2 例に、125mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
胃	:	軽微な粘膜の鉍質沈着が対照群の雄 1 例に認められた。
甲状腺	:	軽微な異所性胸腺が 125mg/kg 投与群の雄 1 例に、軽微な鰓後体のう胞が対照群の雌雄各 2 例に、125mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた。
子宮	:	剖検所見においてのう胞が認められた対照群の 1 例については軽度なのう胞が認められた。

2) 回復期間終了時

精巢上体	:	剖検所見において小型化が認められた対照群の 1 例においては軽度な精子の減少が対照群の 1 例に認められた。
------	---	--

B-5804

腎臓	:	軽微な尿細管上皮細胞の好酸性小体が対照群及び125mg/kg 投与群の雄各 1 例に認められた。
肝臓	:	軽微あるいは軽度な肝細胞の小葉辺縁性空胞形成が対照群の雄3例と雌1例に、125mg/kg 投与群の雌1例に、軽微な微小肉芽腫が対照群の雄3例と雌1例に、軽微な小葉中心性肝細胞肥大が 125mg/kg 投与群の雄 1 例に認められた
精巣	:	剖検所見において小型化が認められた対照群の 1 例においては精細管の萎縮が認められた。

8. 考察

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [CrI:CD (SD)] に 2-エチルヘキシルビニルエーテルを 0 (オリブ油：対照群)、8、30 及び 125 mg/kg/日の用量で 28 日間反復強制経口投与し、その毒性を検討するとともに、対照群及び 125 mg/kg 投与群はその後 2 週間休薬させ、変化の回復性について検討した。

投与及び回復期間を通じて死亡動物はみられず、一般状態、詳細な一般状態、機能検査及び握力測定で被験物質投与の影響は認められなかった。

自発運動量の測定では 125mg/kg 投与群の雌で投与第 4 週及び回復第 2 週の 50～60 分に高値が認められたが、0～60 分の測定値では自発運動量に変化が認められず、また、一過性の変化であることから被験物質投与との関連性はないと判断した。

体重では、投与期間中の体重増加量の低値が 8mg/kg 投与群の雄で認められたが、高用量群に同様な変化がみられていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。

摂餌量では、低値が 8mg/kg 投与群の雄で投与第 10 日目に認められたが、一過性の変化であり、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、125mg/kg 投与群の雌で回復第 14 日目に高値が認められたが、投与期間に同様な変化が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。

尿検査では、pH の低値傾向が 125mg/kg 投与群の雌雄に、潜血陽性例の増加傾向が 125mg/kg 投与群の雄に認められた。これらの変化は、いずれも発現機序は明らかではないものの被験物質投与との関連性が疑われた。また、上記の変化は回復期間には認められず、回復性が認められた。

血液学検査では、白血球百分率における単球比率の高値が 125mg/kg 投与群の雌で認められたが、白血球数及び他の白血球百分率には異常が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。また、回復期間終了時において 125mg/kg 投与群の雄で網状赤血球率の低値が、125mg/kg 投与群の雌でヘモグロビン量及びヘマトクリット値の低値並びに活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮と血小板数の高値が認められたがいずれも投与期間終了時には同様な変化が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。

血液化学検査では、ALP の高値が 30mg/kg 投与群の雄及び 125mg/kg 投与群の雌雄に、総コレステロール及びリン脂質の高値が 125mg/kg 投与群の雌雄に認められ、被験物質投与との関連性が示唆された。なお、これらの変化は回復期間には認められず、回復性が認められた。その他には、無機リンの高値が 8mg/kg 投与群の雌に認められたが、高用量群に同様な変化が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。また、回復期間終了時において総たん白質の高値が 125mg/kg 投与群の雌雄に認められたが投与期間終了時には同様な変化が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。

病理学検査では、血液化学検査の結果を反映し、肝臓の組織学検査において小葉中心性肝細胞肥大が 30mg/kg 投与群の雄と 125mg/kg 投与群の雌雄に、単細胞壊死が 125mg/kg 投与群の雌雄にみられ、相対重量の高値も認められた。また、腎臓の組織学検査において尿細管上皮細胞に好酸性小体の発現頻度の増加が 125mg/kg 投与群の雄にみられ、相対重量の高値も認められた。更に、精巣の相対重量の高値が 125mg/kg 投与群で認められ、組織学的には重量の高値を示唆する変化はみられなかったが、被験物質投与の影響が疑われた。これらの変化は回復期間終了時において、肝臓では絶対重量の高値が 125mg/kg 投与群の雌に相対重量の高値が 125mg/kg 投与群の雌雄にみられたものの、他の変化はいずれも消失あるいは軽減し、回復性が認められた。また、腎臓ではいずれの変化も消失あるいは軽減し、回復性が認められた。更に精巣では、絶対及び相対重量の高値が 125mg/kg 投与群で認められ、明らかな回復性は認められなかった。その他、脾臓重量の低値が 125mg/kg 投与群の雌で投与終了時に認められたが、組織学検査に変化が認められていないことから被験物質投与との関連性はないと判断した。上記の他、剖検所見あるいは器官重量にいくつかの変化が認められたが、それらの出現状況あるいは病理学的性状から、被験物質投与との関連性はないと判断した。

以上の結果から、本試験条件下における 2-エチルヘキシルビニルエーテルの無影響量は雄で 8mg/kg/day、雌で 30mg/kg/day と考えられた。なお、精巣重量の高値を除く他の変化については、いずれも休薬により回復性が認められた。

9. 文献

- 1) 鷹野正生 : 2-エチルヘキシルビニルエーテルのラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験 (予備試験) (株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号 : C-B264、2006 年)
- 2) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil (1994) : Chapter 7. Statistics for Toxicologists, *In Principles and Methods of Toxicology* (A. Wallace Hayes, ed.) , 3rd ed., pp. 221-274, Raven Press, Ltd., New York.
- 3) 佐久間昭 (1981) : 薬効評価－計画と解析－II 東京大学出版会, 東京.

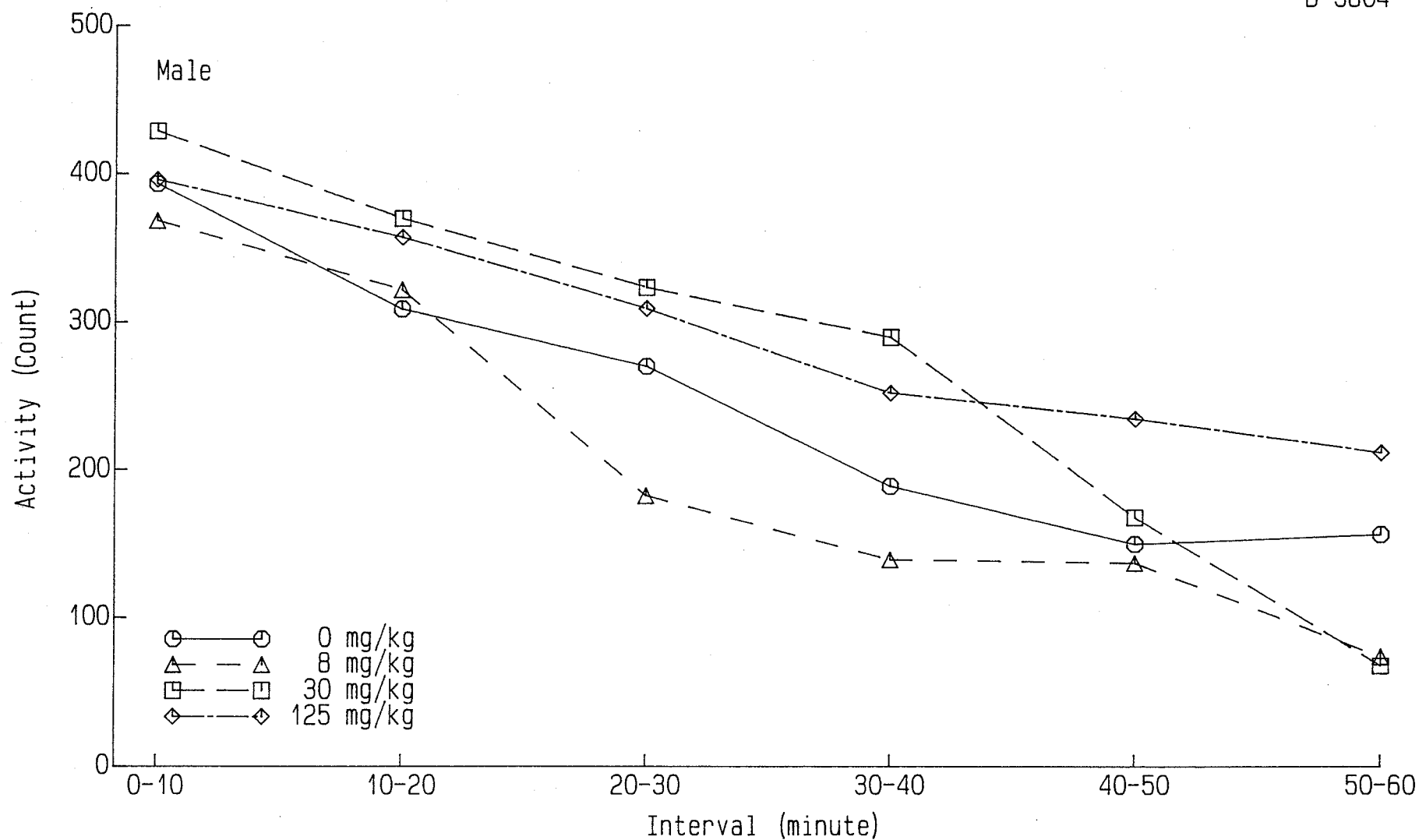


Fig.1 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

— Motor Activity (Week 4) —

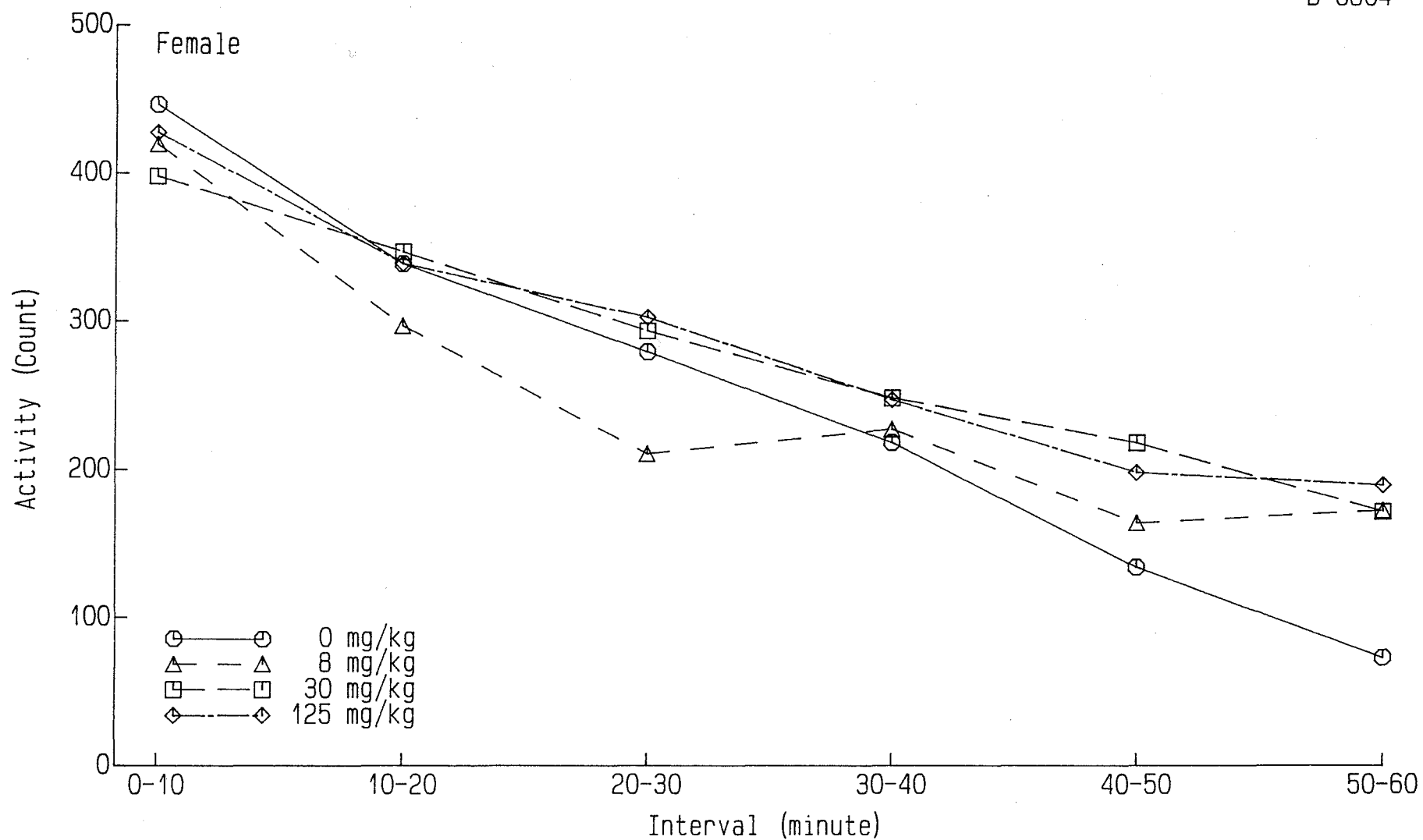


Fig.2 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

— Motor Activity (Week 4) —

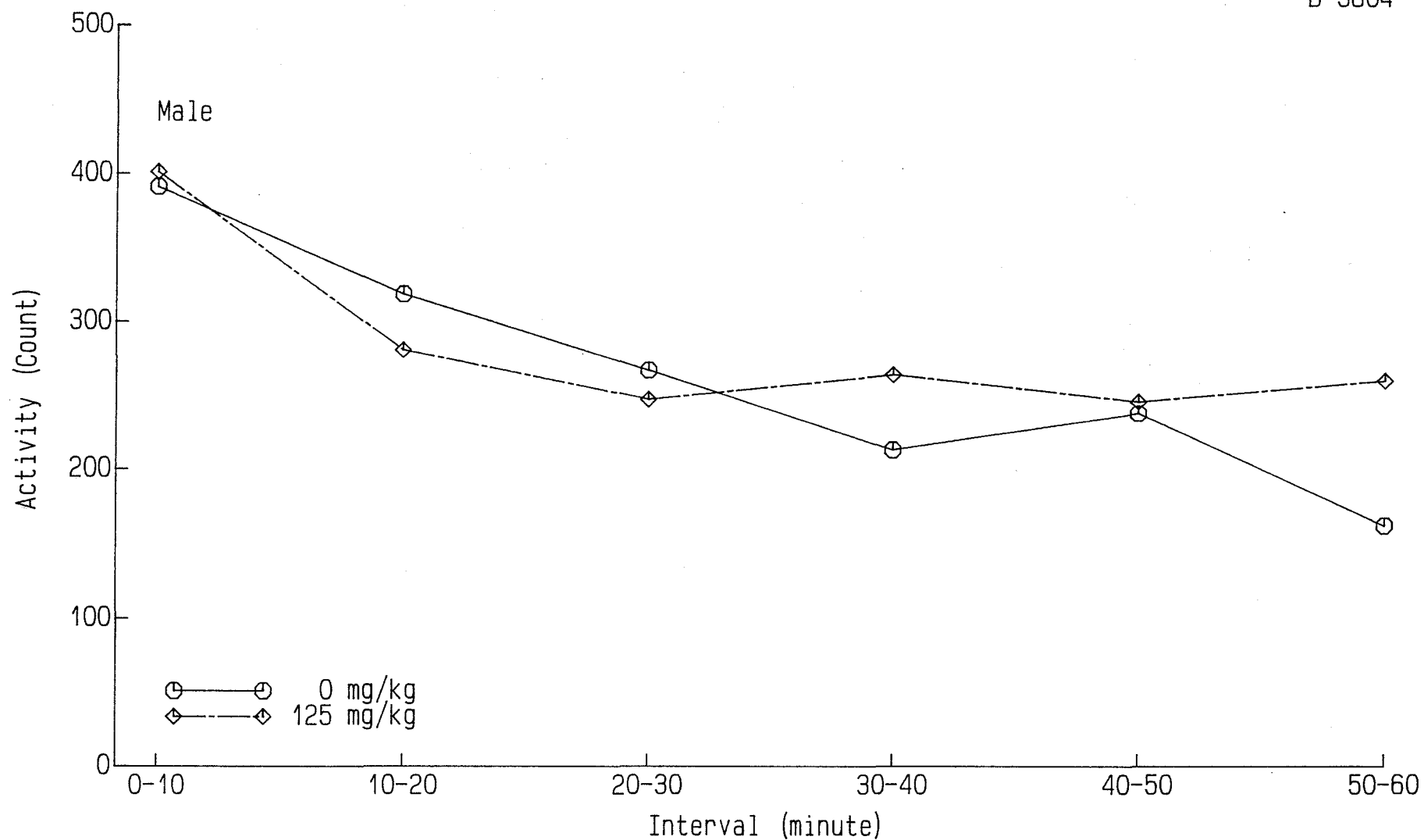


Fig.3 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

—— Motor Activity (Week 2 of recovery) ——

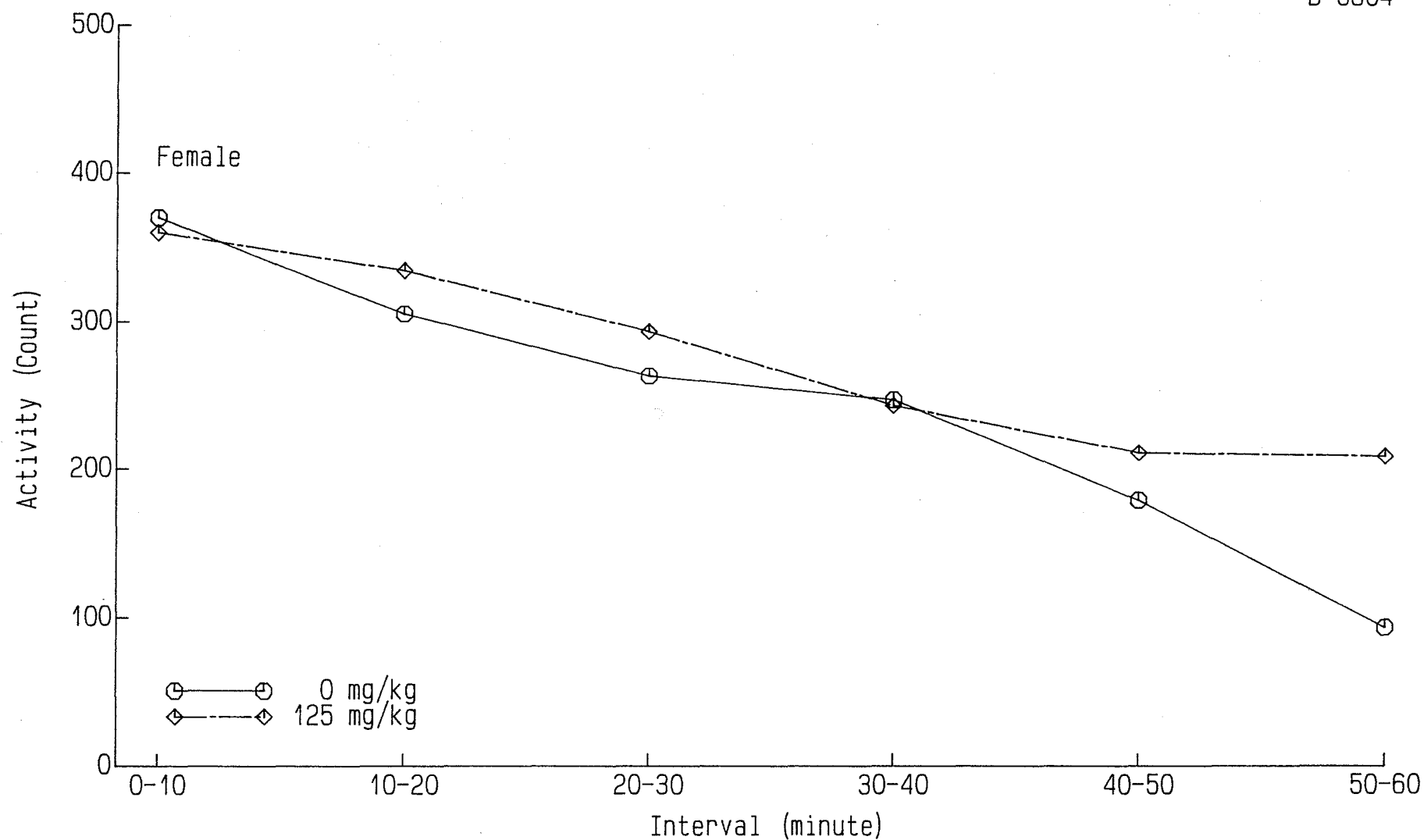


Fig.4 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

— Motor Activity (Week 2 of recovery) —

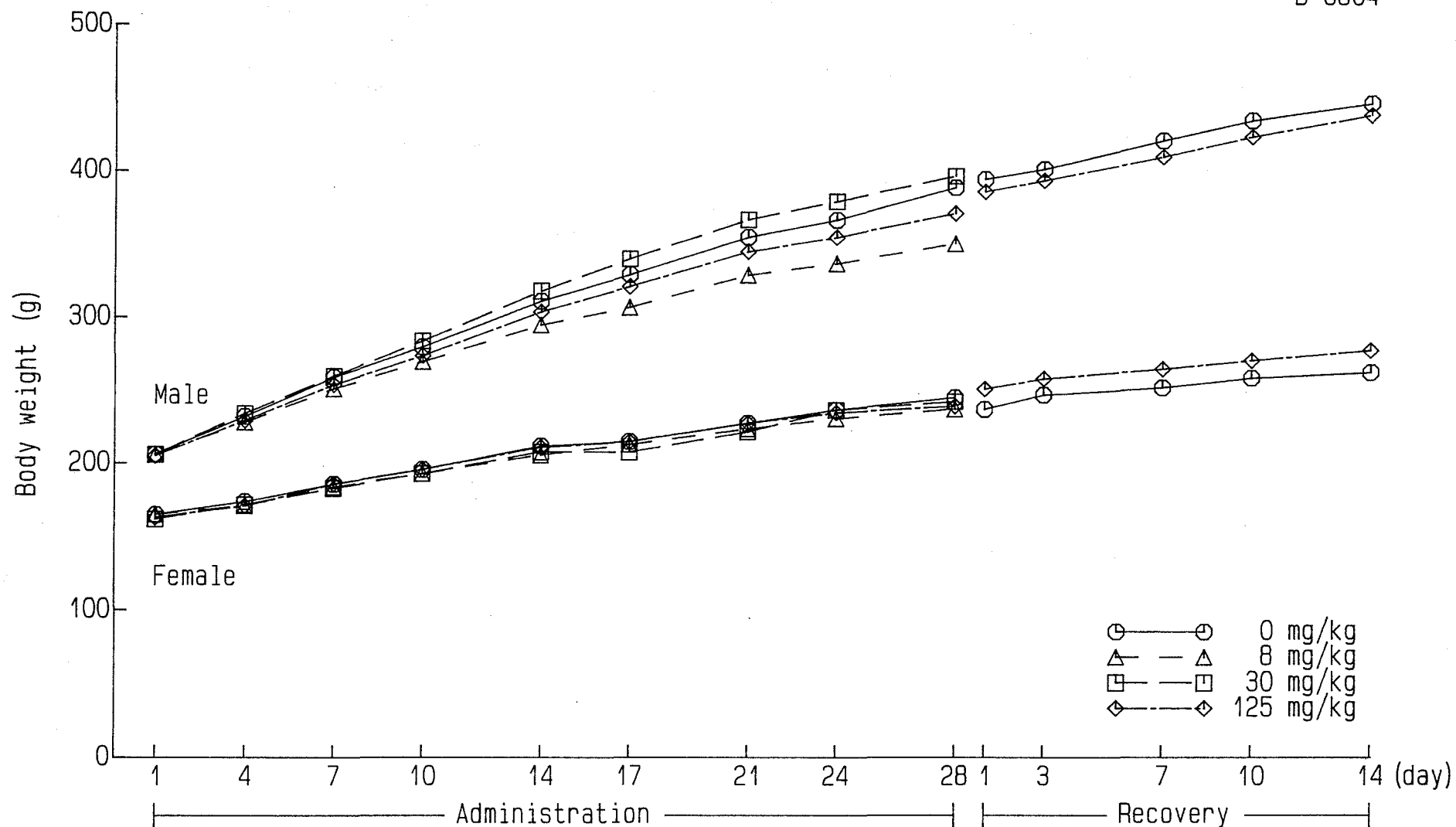


Fig.5 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

— Body weight —

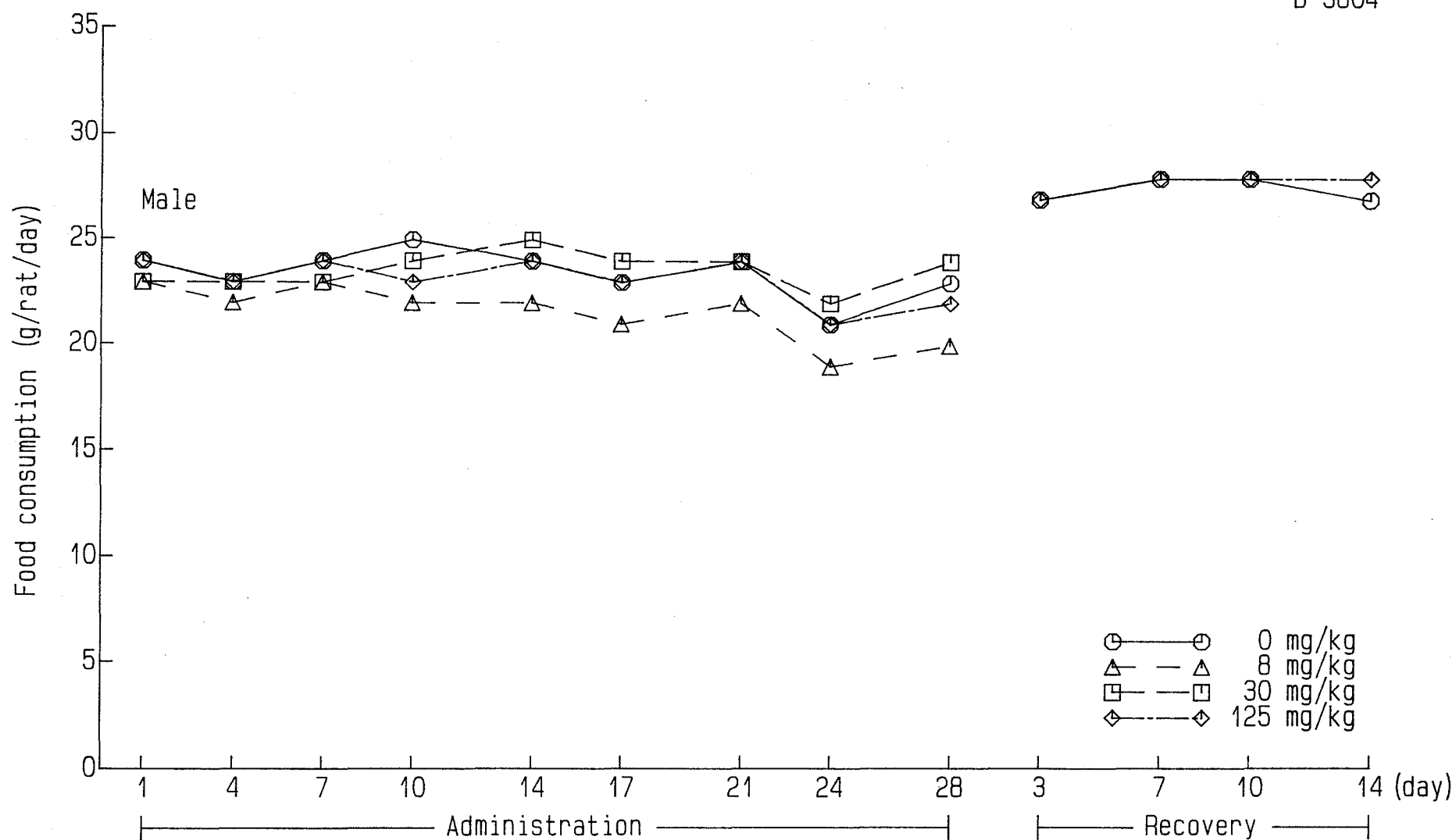


Fig.6 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

— Food consumption —

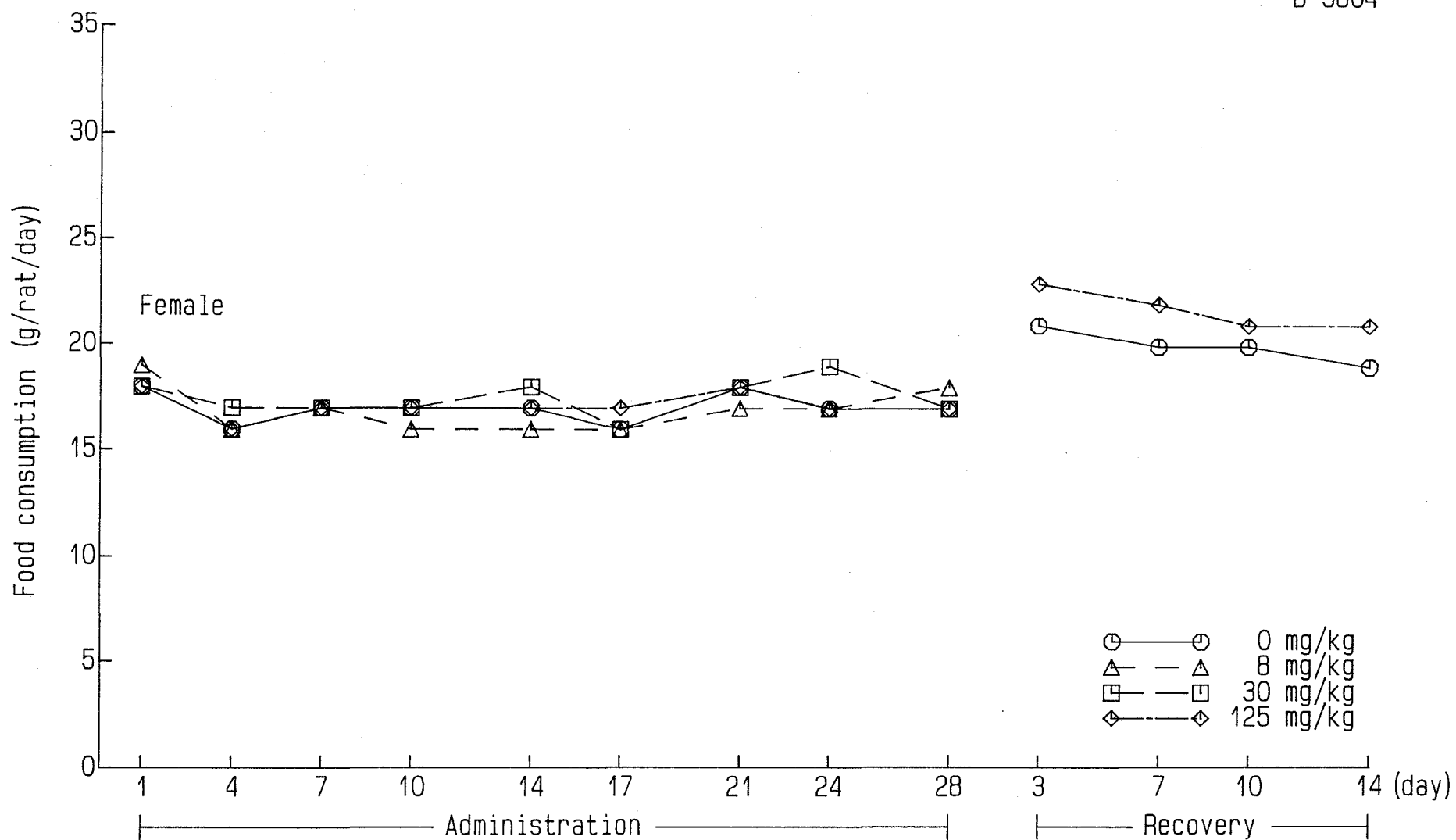


Fig.7 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

— Food consumption —

Table 1-1

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

[illegible]

Table 1-2

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Administration period)

[illegible]

Table 1-3

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Clinical signs (Recovery period)

[illegible]

Table 2-1 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observations (Week 1)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-2

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-3 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observations (Week 3)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-4

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 4)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-5 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : home cage observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	125	0	125
	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-6

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : home cage observations (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	125	0	125
	No. of animals	6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-7 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-8 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 2)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	6	6	12	12	6	6	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-9 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 3)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		12	5	6	12	12	6	6	11
Some resistance/avoidance		0	1	0	0	0	0	0	1
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		12	5	6	12	12	5	5	10
Slightly awkward		0	1	0	0	0	1	1	2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-10

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 4)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Ease of removal from cage									
Easy		11	6	6	12	12	6	6	12
Some resistance/avoidance		1	0	0	0	0	0	0	0
Fur condition									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Skin									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Secretions-Eye, Nose									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Exophthalmos									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Palpebral closure									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Mucosal membranes									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Lacrimation									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Piloerection									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupil size									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Salivation									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal respiration									
Absent		12	6	6	12	12	6	6	12
Reactivity to handling									
Easy		11	6	6	12	12	5	6	12
Slightly awkward		1	0	0	0	0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-11

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	125	0	125
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	5	6	6
Some resistance/avoidance		0	1	0	0
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	5	6	6
Slightly awkward		0	1	0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-12

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : in-the-hand observations (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	125	0	125
	No. of animals	6	6	6	6
Ease of removal from cage					
Easy		6	6	6	6
Fur condition					
Normal		6	6	6	6
Skin					
Normal		6	6	6	6
Secretions-Eye, Nose					
Absent		6	6	6	6
Exophthalmos					
Absent		6	6	6	6
Palpebral closure					
Normal		6	6	6	6
Mucosal membranes					
Normal		6	6	6	6
Lacrimation					
Normal		6	6	6	6
Piloerection					
Absent		6	6	6	6
Pupil size					
Normal		6	6	6	6
Salivation					
None		6	6	6	6
Abnormal respiration					
Absent		6	6	6	6
Reactivity to handling					
Easy		6	6	6	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-13

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 1)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		2± 2	3± 2	5± 3	3± 2	6± 3	6± 1	5± 4	7± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		10	4	6	10	12	6	5	12
Small amount		2	2	0	2	0	0	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-14

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 2)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		2	1	0	2	0	0	0	0
Normal		10	5	6	10	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		2± 2	4± 4	2± 2	3± 2	7± 3	7± 2	7± 4	8± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 1
Urination									
None		9	5	6	8	12	6	6	12
Small amount		3	1	0	3	0	0	0	0
Moderate amount		0	0	0	1	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-15 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Detailed clinical signs : open field observation (Week 3)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		1	1	0	0	0	0	0	0
Normal		11	5	6	12	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		3± 3	4± 3	4± 2	3± 3	10± 3	11± 2	8± 3	11± 4
Defecation count (Mean±S.D.)		1± 1	1± 1	0± 0	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		9	5	6	9	12	6	5	12
Small amount		2	1	0	2	0	0	1	0
Moderate amount		1	0	0	0	0	0	0	0
Large/excessive amount		0	0	0	1	0	0	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-16

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 4)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Arousal									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Convulsion									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Abnormal behavior								a)	
None		12	6	6	12	12	6	5	12
Minor		0	0	0	0	0	0	1	0
Stereotypy									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Gait									
No/minimal location		1	1	2	2	0	0	0	0
Normal		11	5	4	10	12	6	6	12
Posture									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Grooming									
None		12	6	6	12	12	6	6	12
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 3	4± 3	4± 4	4± 3	10± 3	12± 3	10± 4	11± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	1± 1	1± 1	1± 1	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination									
None		6	5	6	11	12	6	6	12
Small amount		6	1	0	1	0	0	0	0

a): Jumping

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-17

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 1 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	125	0	125
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
No/minimal location		1	1	0	0
Normal		5	5	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 3	5± 3	10± 1	10± 3
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		6	5	6	6
Small amount		0	1	0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-18

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Detailed clinical signs : open field observation (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	125	0	125
	No. of animals	6	6	6	6
Arousal					
Normal		6	6	6	6
Convulsion					
None		6	6	6	6
Abnormal behavior					
None		6	6	6	6
Stereotypy					
None		6	6	6	6
Gait					
Normal		6	6	6	6
Posture					
Normal		6	6	6	6
Grooming					
None		6	6	6	6
Rearing count (Mean±S.D.)		4± 2	6± 3	10± 2	10± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		3	5	5	6
Small amount		1	0	1	0
Moderate amount		2	1	0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-19

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Manipulative test (Week 4)

Parameter	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg)	0	8	30	125	0	8	30	125
	No. of animals	12	6	6	12	12	6	6	12
Auditory response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Approach response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Touch response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Tail pinch response									
Normal		12	6	6	12	12	6	6	12
Pupillary reflex									
Pass, both		12	6	6	12	12	6	6	12
Aerial righting reflex									
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		73±20	67±24	68±14	80±14	69±20	66± 8	71± 9	56±16

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-20

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Manipulative test (Week 2 of recovery)

Parameter	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg)	0	125	0	125
	No. of animals	6	6	6	6
Auditory response					
Normal		6	6	6	6
Approach response					
Normal		6	6	6	6
Touch response					
Normal		6	6	6	6
Tail pinch response					
Normal		6	6	6	6
Pupillary reflex					
Pass, both		6	6	6	6
Aerial righting reflex					
(Total score: Mean±S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Landing foot splay (mm: Mean±S.D.)		84±29	84±17	64±15	57±16

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-21 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Grip strength (Week 4)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	12	12
		Mean	806	483
		S.D.	110	125
	8	No.	6	6
		Mean	822	482
		S.D.	238	143
	30	No.	6	6
		Mean	909	584
		S.D.	145	35
	125	No.	12	12
		Mean	902	442
		S.D.	120	120
Female	0	No.	12	12
		Mean	796	571
		S.D.	134	138
	8	No.	6	6
		Mean	758	536
		S.D.	29	185
	30	No.	6	6
		Mean	702	578
		S.D.	158	152
	125	No.	12	12
		Mean	715	522
		S.D.	115	139

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-22

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Grip strength (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
Male	0	No.	6	6
		Mean	1232	691
		S.D.	103	30
	125	No.	6	6
		Mean	1177	640
		S.D.	234	120
Female	0	No.	6	6
		Mean	932	570
		S.D.	97	117
	125	No.	6	6
		Mean	1043	646
		S.D.	98	98

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-23

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 4)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	393	309	271	190	151	158	1472
		S.D.	66	93	141	137	140	141	589
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	368	322	183	140	138	74	1224
		S.D.	65	54	86	157	151	87	474
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	429	370	324	291	169	68	1650
		S.D.	49	57	57	53	106	85	193
	125	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	396	357	310	253	236	213	1765
		S.D.	52	45	81	116	122	133	426
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	447	339	280	219	135	73	1493
		S.D.	66	78	102	108	125	96	364
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	420	297	211	228	165	174	1495
		S.D.	54	104	149	143	93	112	547
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	398	347	294	249	219	173	1679
		S.D.	47	75	48	123	129	91	319
	125	No.	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	428	339	303	248	199	191*	1707
		S.D.	46	55	80	78	116	112D	363

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)
 D : Dunnett's test

Table 2-24

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Motor activity (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg		Interval (minutes)						Total(0-60)
			0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	391	319	268	214	239	164	1595
		S.D.	20	44	85	57	70	145	254
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	401	281	248	265	247	262	1704
		S.D.	39	78	57	62	110	77	222
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	370	306	264	248	180	94	1461
		S.D.	58	47	50	101	69	63	250
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	360	335	294	244	212	210*	1654
		S.D.	21	40	70	101	110	88T	341

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 3-1 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Body weight (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								Gain 1-28	
			1	4	7	10	14	17	21	24		28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	206	232	259	280	311	329	355	367	390	184
		S.D.	7	10	14	18	24	29	32	34	36	32
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	206	228	251	270	295	307	329	337	351	145*
		S.D.	7	9	13	18	27	31	36	39	42	37D
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	206	234	260	284	318	340	367	380	398	192
		S.D.	7	8	11	11	14	16	18	21	25	20
	125	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	205	229	254	274	304	321	345	355	372	167
		S.D.	7	8	11	14	19	22	25	28	31	26
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	165	174	186	196	212	215	228	237	246	81
		S.D.	8	8	8	10	12	16	18	17	18	13
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	165	171	184	193	206	213	224	231	238	74
		S.D.	8	13	16	16	17	18	23	24	23	16
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	162	172	183	193	208	208	222	237	243	81
		S.D.	9	11	14	13	12	8	9	14	15	12
	125	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	163	171	186	196	211	215	228	235	240	77
		S.D.	6	7	10	11	14	14	17	17	18	14

Unit : g

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 3-2 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Body weight (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery					Gain 1-14
			1	3	7	10	14	
Male	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	396	403	423	437	449	53
		S.D.	45	45	49	49	53	9
	125	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	387	395	412	426	441	54
		S.D.	35	36	37	38	38	6
Female	0	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	238	248	253	260	264	26
		S.D.	16	17	18	20	22	7
	125	No.	6	6	6	6	6	6
		Mean	252	259	266	272	279	28
		S.D.	18	19	21	24	25	9

Unit : g

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-1 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Food consumption (Administration period)

Sex	Dose mg/kg		Day of administration								
			1	4	7	10	14	17	21	24	28
Male	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	24	23	24	25	24	23	24	21	23
		S.D.	1	2	2	2	3	3	3	2	2
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	23	22	23	22*	22	21	22	19	20
		S.D.	2	2	2	2D	3	3	3	3	3
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	23	23	23	24	25	24	24	22	24
		S.D.	2	2	2	2	2	2	2	2	3
	125	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	24	23	24	23	24	23	24	21	22
		S.D.	1	2	2	2	3	3	2	3	3
Female	0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	18	16	17	17	17	16	18	17	17
		S.D.	2	1	2	2	2	2	2	2	2
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	19	16	17	16	16	16	17	17	18
		S.D.	2	3	2	2	2	2	3	3	4
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	18	17	17	17	18	16	18	19	17
		S.D.	2	2	2	2	1	1	2	2	1
	125	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	18	16	17	17	17	17	18	17	17
		S.D.	3	1	2	2	2	2	2	2	2

Unit : g/rat/day

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 4-2 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Food consumption (Recovery period)

Sex	Dose mg/kg		Day of recovery			
			3	7	10	14
Male	0	No.	6	6	6	6
		Mean	27	28	28	27
		S.D.	4	4	3	3
	125	No.	6	6	6	6
		Mean	27	28	28	28
		S.D.	2	3	3	3
Female	0	No.	6	6	6	6
		Mean	21	20	20	19
		S.D.	2	1	1	1
	125	No.	6	6	6	6
		Mean	23	22	21	21*
		S.D.	3	2	3	2T

Unit : g/rat/day

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 5-1 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose										
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++					
Male	0	12	0	0	0	0	1	2	2	7	0	1	3	6	2	0	0	0	4	8	0	0	0	12	0	0	0	0	0					
	8	6	0	0	0	1	1	2	1	1	0	0	0	5	1	0	0	1	4	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0					
	30	6	0	0	0	0	0	1	3	2	0	0	0	6	0	0	0	1	2	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0					
	125	12	0	0	1	5	0	2	3	1	0	1	2	6	3	0	0	1	2	9	0	0	0	12	0	0	0	0	0					
Female	0	12	0	0	0	4	4	3	1	0	0	4	2	6	0	0	0	3	3	6	0	0	0	12	0	0	0	0	0					
	8	6	0	0	0	2	1	1	2	0	0	1	2	2	1	0	0	1	2	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0					
	30	6	0	0	1	4	1	0	0	0	0	1	2	2	0	1	0	1	1	4	0	0	0	6	0	0	0	0	0					
	125	12	0	0	1	10	0	1	0	0	0	4	2	4	2	0	0	3	3	6	0	0	0	12	0	0	0	0	0					
1)	-	:	<10 mg/dL		+-		:		10 - 25 mg/dL		+		:		26 - 85 mg/dL		++		:		86 - 250 mg/dL		+++		:		251 - 600 mg/dL		++++		:		>600 mg/dL	
2)	-	:	<5 mg/dL		+-		:		5 - 7.5 mg/dL		+		:		7.6 - 30 mg/dL		++		:		31 - 70 mg/dL		+++		:		71 - 125 mg/dL		++++		:		>125 mg/dL	
3)	-	:	<30 mg/dL		+-		:		30 - 60 mg/dL		+		:		61 - 125 mg/dL		++		:		126 - 250 mg/dL		+++		:		251 - 750 mg/dL		++++		:		>750 mg/dL	

Table 5-2 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	+-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
Male	0	12	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	10	1	1	0	0	0	12	0
	8	6	5	0	1	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	30	6	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	125	12	6	3	2	0	1	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	10	2	0	0	0	8	4	0	0	0	0	12	0
	8	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	6	0
	30	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	125	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	9	3	0	0	0	0	12	0
4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL																				
5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL																				
6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL																				
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow																				

			URINE SEDIMENT																				CRYSTALLIZATION														
Sex	Dose mg/kg	No.	RBC					WBC					SEC					SREC					Cast			PS					CO						
			-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++		
Male	0	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	9	3	0	0	0	12	0	0	0	0	
	8	6	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	30	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	5	1	0	0	0	6	0	0	0	0
	125	12	11	1	0	0	0	11	1	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	11	1	0	0	0	12	0	0	0	0
Female	0	12	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	12	0	0	10	2	0	0	0	12	0	0	0	0
	8	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	4	2	0	0	0	6	0	0	0	0
	30	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0
	125	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	8	4	0	0	0	12	0	0	0	0

SEC	: Squamous Epithelial Cell	-	: Negative
SREC	: Small Round Epithelial Cell	+-	: Slight
PS	: Phosphate Salts	+	: Mild
CO	: Calcium Oxalate	++	: Moderate
		+++	: Severe

Table 5-4 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Water intake and urinalysis (Week 4)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	12	Mean	31	7.7	2018
			S.D.	6	3.4	397
	8	6	Mean	30	6.4	2188
			S.D.	4	2.3	552
	30	6	Mean	38	8.3	1879
			S.D.	7	3.3	437
	125	12	Mean	34	6.7	2127
			S.D.	6	3.0	512
Female	0	12	Mean	30	5.3	1999
			S.D.	6	2.4	580
	8	6	Mean	35	5.7	2096
			S.D.	11	5.1	527
	30	6	Mean	34	4.8	2133
			S.D.	6	2.6	467
	125	12	Mean	35	4.7	2293
			S.D.	8	1.5	490

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 5-5 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein						2) Ketone body						3) Glucose					
			5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
Male	0	6	0	0	0	0	0	0	1	5	0	0	2	4	0	0	0	1	2	3	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	125	6	0	0	0	0	0	1	1	3	1	0	2	4	0	0	0	2	3	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0
Female	0	6	0	0	0	0	1	2	1	2	0	5	1	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
	125	6	0	0	0	1	2	1	1	1	0	3	3	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0
1)	- : <10 mg/dL		+- : 10 - 25 mg/dL			+ : 26 - 85 mg/dL			++ : 86 - 250 mg/dL			+++ : 251 - 600 mg/dL			++++ : >600 mg/dL														
2)	- : <5 mg/dL		+- : 5 - 7.5 mg/dL			+ : 7.6 - 30 mg/dL			++ : 31 - 70 mg/dL			+++ : 71 - 125 mg/dL			++++ : >125 mg/dL														
3)	- : <30 mg/dL		+- : 30 - 60 mg/dL			+ : 61 - 125 mg/dL			++ : 126 - 250 mg/dL			+++ : 251 - 750 mg/dL			++++ : >750 mg/dL														

Table 5-6.

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
			-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
			-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Male	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
	125	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
Female	0	6	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0
	125	6	6	0	0	0	0	5	0	1	0	0	5	1	0	0	0	0	6	0
4) - : <0.03 mg/dL + - : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL																				
5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL																				
6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL																				
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow																				

Urinalysis (Week 2 of recovery)

[illegible]

Table 5-8 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
Male	0	6	Mean	37	14.6	1765
			S.D.	7	6.0	360
	125	6	Mean	39	12.3	1942
			S.D.	5	3.1	250
Female	0	6	Mean	30	7.7	2076
			S.D.	13	3.9	325
	125	6	Mean	31	6.8	2368
			S.D.	6	1.2	271

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁴ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ⁴ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
Male	0	6	Mean	759	16.0	46	59.9	21.1	35.1	1.9	101.5	16.2	19.9	300
			S.D.	35	0.6	1	1.9	0.8	0.4	0.4	5.4	0.6	2.5	7
	8	6	Mean	773	16.1	46	59.8	20.8	34.8	2.0	96.1	17.9	21.9	296
			S.D.	20	0.4	1	1.0	0.4	0.5	0.1	4.1	2.8	3.0	31
	30	6	Mean	749	15.9	45	60.4	21.3	35.3	2.2	95.3	15.8	20.3	294
			S.D.	50	0.4	1	2.9	1.0	0.3	0.4	9.1	0.9	3.0	19
	125	6	Mean	771	16.2	46	59.8	21.0	35.2	2.1	90.5	17.1	19.7	308
			S.D.	20	0.7	2	1.9	0.6	0.5	0.4	12.7	1.2	1.8	24
	0	6	Mean	733	15.5	44	59.9	21.2	35.5	2.1	106.9	14.7	17.6	253
			S.D.	50	1.0	3	1.2	0.4	0.3	0.6	10.9	0.6	4.2	32
	8	6	Mean	748	15.5	44	58.6	20.7	35.3	2.1	111.5	14.7	16.4	245
			S.D.	32	0.3	1	2.0	0.8	0.4	0.5	6.6	0.2	0.9	18
Female	30	6	Mean	743	15.6	44	59.3	21.1	35.5	2.5	106.5	14.6	17.3	256
			S.D.	33	0.4	2	1.3	0.7	0.6	0.4	4.9	0.7	0.8	27
	125	6	Mean	749	15.6	44	58.6	20.8	35.6	1.9	93.7	14.5	16.5	272
			S.D.	40	0.6	2	1.0	0.5	0.4	0.3	13.5	0.3	1.4	23

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-2 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)							Erythroblast counts
				$\times 10^2/\mu\text{L}$	Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others	(/200 leukocyte)
Male	0	6	Mean	112	86.2	0.3	12.6	0.2	0.0	0.8	0.0	0
			S.D.	22	4.8	0.3	4.5	0.3	0.0	0.5	0.0	0
	8	6	Mean	93	81.9	0.3	16.3	0.5	0.0	0.9	0.0	0
			S.D.	32	8.1	0.4	8.0	0.4	0.0	0.4	0.0	0
	30	6	Mean	103	83.4	0.3	14.6	0.5	0.0	1.2	0.0	0
			S.D.	16	4.2	0.3	4.4	0.4	0.0	0.6	0.0	0
	125	6	Mean	101	84.7	0.4	13.3	0.7	0.0	1.0	0.0	0
			S.D.	15	4.4	0.2	4.4	0.4	0.0	0.4	0.0	0
	0	6	Mean	104	84.4	0.5	14.1	0.3	0.0	0.7	0.0	0
			S.D.	29	6.8	0.4	6.5	0.4	0.0	0.6	0.0	0
	8	6	Mean	101	90.2	0.3	7.6	0.8	0.0	1.1	0.0	0
			S.D.	25	2.3	0.3	1.7	0.4	0.0	0.4	0.0	0
Female	30	6	Mean	97	86.3	0.5	12.0	0.0	0.0	1.3	0.0	0
			S.D.	31	3.9	0.3	4.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0
	125	6	Mean	78	85.0	0.3	12.4	0.7	0.0	1.6*	0.0	0
			S.D.	22	4.6	0.3	4.2	0.7	0.0	0.7D	0.0	0

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 6-3

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC %	Reticu- locyte %	Plate- let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
Male	0	6	Mean	799	16.1	45	56.8	20.1	35.5	2.5	115.0	15.0	22.4	266
			S.D.	23	0.6	2	1.6	0.7	0.5	0.5	7.2	1.0	2.1	20
	125	6	Mean	813	16.6	47	57.2	20.4	35.6	1.9*	113.5	16.2	22.4	317
			S.D.	23	0.4	1	1.1	0.5	0.5	0.3T	14.9	1.2	2.8	51
Female	0	6	Mean	743	15.9	45	59.7	21.4	35.8	2.3	99.9	13.2	17.5	223
			S.D.	24	0.4	1	0.9	0.4	0.4	0.3	5.4	0.7	1.2	21
	125	6	Mean	723	15.2*	43**	58.8	21.0	35.7	2.3	108.8*	12.5	15.0*	215
			S.D.	15	0.3T	1T	1.5	0.7	0.4	0.4	7.4T	1.0	2.3T	17

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 6-4 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Hematology (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		WBC	Differential leukocyte counts (%)							Erythroblast counts
				$\times 10^3/\mu\text{L}$	Lymph.	Stab	Seg.	Eosino.	Baso.	Mono.	Others	(/200 leukocyte)
Male	0	6	Mean	112	89.4	0.3	9.1	0.3	0.0	0.9	0.0	0
			S.D.	10	1.0	0.3	1.2	0.3	0.0	0.6	0.0	0
	125	6	Mean	125	89.9	0.2	8.5	0.6	0.0	0.8	0.0	0
			S.D.	12	5.0	0.3	4.5	0.7	0.0	0.3	0.0	0
Female	0	6	Mean	70	82.7	0.4	15.4	0.8	0.0	0.7	0.0	0
			S.D.	15	4.6	0.4	4.8	0.4	0.0	0.3	0.0	0
	125	6	Mean	65	83.3	0.5	15.1	0.6	0.0	0.6	0.0	0
			S.D.	15	6.7	0.3	6.3	0.7	0.0	0.4	0.0	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL
Male	0	6	Mean	60	28	69	1	721	50	49	93	0.1	129	11	0.26
			S.D.	5	3	26	0	125	9	20	11	0.0	9	1	0.02
	8	6	Mean	59	26	54	1	803	52	50	99	0.1	129	11	0.27
			S.D.	7	3	13	0	155	13	18	16	0.0	12	1	0.03
	30	6	Mean	55	25	58	1	1035*	55	60	103	0.1	141	10	0.26
			S.D.	4	1	13	0	266D	5	20	5	0.0	12	2	0.02
	125	6	Mean	67	34	60	1	1542**	64*	37	112*	0.1	131	13	0.25
			S.D.	16	11	16	0	259D	5D	18	5D	0.0	9	2	0.03
Female	0	6	Mean	55	22	50	1	472	62	13	119	0.1	118	13	0.29
			S.D.	7	3	8	0	123	14	4	24	0.0	5	3	0.02
	8	6	Mean	65	24	52	1	505	50	11	96	0.1	104	14	0.32
			S.D.	5	2	9	0	46	14	6	18	0.0	18	2	0.03
	30	6	Mean	53	20	50	1	436	68	10	124	0.1	123	15	0.30
			S.D.	2	2	6	0	65	8	4	13	0.0	11	1	0.04
	125	6	Mean	59	21	58	1	661*	86*	15	152*	0.1	124	14	0.30
			S.D.	15	2	18	0	173D	18D	11	29D	0.0	17	3	0.05

* : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$ (Significant difference from control group)
 D : Dunnett's test

Table 7-2 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (Day 28)

Sex	Dose mg/kg	No.		Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	143	4.7	107	9.5	8.3	6.0	2.6	0.76
			S.D.	1	0.3	1	0.2	0.3	0.2	0.0	0.04
	8	6	Mean	143	4.7	108	9.5	8.1	6.0	2.6	0.79
			S.D.	2	0.1	1	0.3	0.5	0.2	0.1	0.04
	30	6	Mean	142	4.6	106	9.7	8.4	6.0	2.7	0.80
			S.D.	2	0.1	1	0.2	0.6	0.2	0.1	0.03
	125	6	Mean	143	4.8	107	9.7	8.4	6.0	2.7	0.81
			S.D.	2	0.2	2	0.1	0.6	0.2	0.1	0.01
Female	0	6	Mean	143	4.4	109	9.9	7.6	6.2	2.8	0.82
			S.D.	2	0.2	2	0.1	0.4	0.1	0.1	0.04
	8	6	Mean	143	4.7	109	9.8	8.4*	6.1	2.7	0.80
			S.D.	2	0.4	2	0.2	0.3D	0.2	0.1	0.02
	30	6	Mean	144	4.2	110	9.7	7.8	6.3	2.8	0.82
			S.D.	1	0.2	1	0.1	0.7	0.2	0.1	0.04
	125	6	Mean	142	4.4	108	10.0	7.2	6.7	3.0	0.81
			S.D.	1	0.4	2	0.4	0.5	0.5	0.3	0.03

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-3 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL
Male	0	6	Mean	67	30	53	1	599	55	48	99	0.1	135	12	0.27
			S.D.	7	4	11	0	141	8	29	11	0.0	11	1	0.02
	125	6	Mean	59	27	51	1	614	60	57	108	0.1	141	13	0.26
			S.D.	7	2	11	0	161	9	23	15	0.0	15	1	0.03
Female	0	6	Mean	59	21	47	1	331	61	13	116	0.1	119	15	0.32
			S.D.	5	3	6	1	59	8	9	13	0.0	13	2	0.04
	125	6	Mean	57	24	47	1	262	71	15	132	0.1	122	14	0.31
			S.D.	8	5	11	0	52	11	8	16	0.0	18	2	0.03

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-4 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Blood chemistry (Week 2 of recovery)

Sex	Dose mg/kg	No.		Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
Male	0	6	Mean	144	4.7	107	9.4	7.3	6.1	2.6	0.76
			S.D.	0	0.3	1	0.2	0.3	0.2	0.1	0.05
	125	6	Mean	143	4.7	106	9.6	7.5	6.3*	2.7	0.76
			S.D.	1	0.4	1	0.2	0.4	0.2T	0.1	0.03
Female	0	6	Mean	143	4.4	111	9.7	5.9	6.3	2.8	0.79
			S.D.	1	0.3	1	0.2	0.7	0.3	0.1	0.03
	125	6	Mean	143	4.3	110	9.6	5.6	6.8*	2.9	0.76
			S.D.	1	0.3	2	0.2	0.8	0.2T	0.2	0.04

* : $p < 0.05$ (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-1

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Day 28)

Male

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	364	2.02	530	1.13	10.63	0.73	2.67	61
		S.D.	30	0.06	122	0.10	1.27	0.14	0.26	6
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	332	1.98	414	1.10	9.58	0.56*	2.40	55
		S.D.	39	0.05	121	0.15	1.76	0.06D	0.33	8
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	376	2.02	462	1.13	12.01	0.66	2.74	55
		S.D.	22	0.06	58	0.06	1.06	0.10	0.16	5
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	341	1.99	446	1.09	11.93	0.64	2.74	55
		S.D.	23	0.06	41	0.11	0.92	0.06	0.24	8
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.56	145	0.31	2.92	0.20	0.74	17
		S.D.		0.06	27	0.03	0.15	0.03	0.04	2
	8	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.60	124	0.33	2.87	0.17	0.72	17
		S.D.		0.08	30	0.02	0.24	0.02	0.02	2
	30	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.54	123	0.30	3.19*	0.17	0.73	15
		S.D.		0.03	17	0.02	0.14D	0.02	0.04	2
	125	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.59	131	0.32	3.50**	0.19	0.80**	16
		S.D.		0.05	10	0.02	0.09D	0.01	0.03D	2

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 8-2

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Day 28)

Male

		Testis (R+L) g(g/100g BW)		Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	
Dose mg/kg					
Absolute	0	No.	6	6	
		Mean	3.06	841	
		S.D.	0.22	67	
	8	No.	6	6	
		Mean	3.01	752	
		S.D.	0.21	47	
	30	No.	6	6	
		Mean	3.16	796	
		S.D.	0.32	64	
	125	No.	6	6	
		Mean	3.29	827	
		S.D.	0.28	71	
Relative	0	No.	6	6	
		Mean	0.84	232	
		S.D.	0.04	14	
	8	No.	6	6	
		Mean	0.92	229	
		S.D.	0.12	31	
	30	No.	6	6	
		Mean	0.84	212	
		S.D.	0.06	10	
	125	No.	6	6	
		Mean	0.97*	243	
		S.D.	0.09D	22	

* : p<0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 8-3

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Day 28)

Female

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	242	1.86	499	0.85	7.24	0.53	1.89	70
		S.D.	12	0.07	107	0.08	0.71	0.06	0.15	12
	8	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	226	1.97	467	0.80	6.45	0.53	1.71	70
		S.D.	20	0.10	141	0.08	0.61	0.09	0.13	3
	30	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	227	1.87	511	0.83	7.04	0.46	1.76	70
		S.D.	14	0.14	45	0.06	0.59	0.07	0.21	7
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	223	1.90	445	0.80	7.88	0.41*	1.82	62
		S.D.	19	0.08	115	0.09	0.60	0.04D	0.10	6
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.77	207	0.35	2.99	0.22	0.78	29
		S.D.		0.06	42	0.02	0.16	0.02	0.04	5
	8	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.88*	205	0.35	2.85	0.23	0.75	31
		S.D.		0.08D	57	0.02	0.05	0.02	0.05	2
	30	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.83	225	0.37	3.10	0.20	0.77	31
		S.D.		0.05	15	0.02	0.15	0.04	0.09	4
	125	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.86	198	0.36	3.54**	0.18	0.82	28
		S.D.		0.05	37	0.03	0.16D	0.02	0.04	4

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 8-4 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (Day 28)
 Female

		Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)		Uterus mg(mg/100g BW)
Dose mg/kg				
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	85.6	486
		S.D.	7.7	91
	8	No.	6	6
		Mean	92.3	419
		S.D.	8.1	112
	30	No.	6	6
		Mean	92.5	499
		S.D.	4.2	95
	125	No.	6	6
		Mean	80.5	470
		S.D.	19.0	70
Relative	0	No.	6	6
		Mean	35.4	200
		S.D.	3.0	31
	8	No.	6	6
		Mean	41.1	185
		S.D.	5.6	44
	30	No.	6	6
		Mean	40.8	221
		S.D.	2.9	48
	125	No.	6	6
		Mean	36.1	213
		S.D.	7.9	43

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)

Male

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	419	2.04	426	1.28	11.19	0.67	2.81	67
		S.D.	51	0.12	27	0.10	1.70	0.12	0.34	11
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	410	2.07	415	1.39	12.47	0.69	3.02	59
		S.D.	37	0.08	87	0.20	1.53	0.11	0.29	10
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.49	103	0.31	2.67	0.16	0.67	16
		S.D.		0.06	10	0.03	0.14	0.03	0.06	2
	125	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.51	101	0.34	3.04**	0.17	0.74	14
		S.D.		0.04	15	0.03	0.14T	0.01	0.04	2

** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-6 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)
 Male

		Testis (R+L) g(g/100g BW)		Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	
Dose mg/kg					
Absolute	0	No.	6	6	
		Mean	2.98	1020	
		S.D.	0.32	104	
	125	No.	6	6	
		Mean	3.45*	1080	
		S.D.	0.22T	87	
Relative	0	No.	6	6	
		Mean	0.72	246	
		S.D.	0.07	28	
	125	No.	6	6	
		Mean	0.85*	264	
		S.D.	0.10T	17	

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
 T : Student's t-test

Table 8-7

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)

Female

	Dose mg/kg		Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	244	1.95	445	0.86	6.31	0.54	1.80	70
		S.D.	18	0.06	101	0.04	0.65	0.14	0.15	5
	125	No.	6	6	6	6	6	6	6	6
		Mean	260	2.02	432	0.89	7.27*	0.54	2.04	75
		S.D.	22	0.07	58	0.10	0.68T	0.07	0.26	7
Relative	0	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.80	183	0.35	2.58	0.22	0.74	29
		S.D.		0.04	43	0.02	0.12	0.05	0.04	2
	125	No.		6	6	6	6	6	6	6
		Mean		0.78	167	0.34	2.79**	0.21	0.78	29
		S.D.		0.08	24	0.01	0.08T	0.02	0.06	3

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 8-8

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks

Absolute and relative organ weight (Week 2 of recovery)

Female

		Ovary (R+L)		Uterus
Dose mg/kg		mg(mg/100g BW)		mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	6	6
		Mean	86.4	642
		S.D.	6.5	163
	125	No.	6	6
		Mean	88.6	587
		S.D.	13.1	142
Relative	0	No.	6	6
		Mean	35.5	263
		S.D.	3.4	64
	125	No.	6	6
		Mean	34.1	226
		S.D.	3.9	51

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Gross pathological findings (Day 28)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	8 6	30 6	125 6	0 6	8 6	30 6	125 6
Epididymis									
Nodule		1	0	0	0	-	-	-	-
Kidney									
Dilatation,pelvic		0	0	1	0	0	0	0	0
Liver									
Area,small		0	0	1	0	0	0	0	0
Uterus									
Cyst		-	-	-	-	1	0	0	0

- : Not applicable

Table 9-2

A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Gross pathological findings (Week 2 of recovery)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 125 6	F 0 6	F 125 6
Findings					
Epididymis					
Small		1	0	-	-
Testis					
Small		1	0	-	-

- : Not applicable

Table 10-1 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Histopathological findings (Day 28)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	8 6	30 6	125 6	0 6	8 6	30 6	125 6
Adrenal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Bone+Bone marrow,femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Bone+Bone marrow,sternal									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebellum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Cerebrum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Epididymis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	5	-	-	-	-
Granuloma,spermatic		1	0	0	1	-	-	-	-
mild		1	0	0	1	-	-	-	-
Eye									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	5	6	0	0	6
Fold/rosette,retinal		0	0	0	1	0	0	0	0
mild		0	0	0	1	0	0	0	0
Heart									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	5	6	0	0	6
Myocarditis,focal		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Intestine,duodenum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,jejunum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,ileum(Peyer's patch)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,cecum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	5
Cell infiltration,mucosal		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Intestine,colon									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Intestine,rectum									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6

- : Not applicable

Table 10-2 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Histopathological findings (Day 28)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	8 6	30 6	125 6	0 6	8 6	30 6	125 6
Kidney									
Number examined		6	6	6	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	5	5	3	6	0	0	6
Dilatation, pelvic		0	0	1	0	0	0	0	0
mild		0	0	1	0	0	0	0	0
Dilatation, tubular, cystic		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Regeneration, tubular		0	1	0	0	0	0	0	0
minimal		0	1	0	0	0	0	0	0
Eosinophilic body, tubular cell		0	0	0	3	0	0	0	0
minimal		0	0	0	2	0	0	0	0
mild		0	0	0	1	0	0	0	0
Liver									
Number examined		6	6	6	6	6	6	6	6
Not remarkable		5	5	2	0	3	2	2	1
Vacuolation, hepatocyte, periportal		1	1	3	1	3	4	4	2
minimal		1	1	0	1	2	1	1	0
mild		0	0	3	0	1	3	3	2
Necrosis, single cell, hepatocytic		0	0	0	4	0	0	0	2
minimal		0	0	0	4	0	0	0	2
Microgranuloma		0	0	0	1	1	0	0	4
minimal		0	0	0	1	1	0	0	4
Fibrosis, focal		0	0	1	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
mild		0	0	1	0	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	0	1	6	0	0	0	3
minimal		0	0	1	2	0	0	0	2
mild		0	0	0	4	0	0	0	1
Lung(bronchus)									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		4	0	0	5	6	0	0	6
Mineralization, arterial wall		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia, focal		1	0	0	1	0	0	0	0
minimal		1	0	0	1	0	0	0	0
Metaplasia, osseous		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Lymph node, mesenteric									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Lymph node, submandibular									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Muscle, femoral									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	5	0	0	6
Cell infiltration		0	0	0	0	1	0	0	0
minimal		0	0	0	0	1	0	0	0
Ovary									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	6	0	0	6
Parathyroid									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6

- : Not applicable

Table 10-3 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
Histopathological findings (Day 28)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 6	8 6	30 6	125 6	0 6	8 6	30 6	125 6
Pituitary									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Prostate									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		3	0	0	3	-	-	-	-
Cell infiltration, interstitial		3	0	0	3	-	-	-	-
minimal		3	0	0	3	-	-	-	-
Sciatic nerve									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spinal cord, thoracic									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Spleen									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	5	4	0	0	6
Hematopoiesis, extramedullary		1	0	0	1	2	0	0	0
minimal		1	0	0	1	2	0	0	0
Stomach									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		5	0	0	6	6	0	0	6
Mineralization, mucosal		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Testis									
Number examined		6	0	0	6	-	-	-	-
Not remarkable		6	0	0	6	-	-	-	-
Thymus									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Thyroid									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		4	0	0	4	4	0	0	6
Ectopic thymus		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Cyst, ultimobranchial		2	0	0	1	2	0	0	0
minimal		2	0	0	1	2	0	0	0
Trachea									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Urinary bladder									
Number examined		6	0	0	6	6	0	0	6
Not remarkable		6	0	0	6	6	0	0	6
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	6	0	0	6
Not remarkable		-	-	-	-	5	0	0	6
Cyst		-	-	-	-	1	0	0	0
mild		-	-	-	-	1	0	0	0

- : Not applicable

Table 10-4 A 28-day oral toxicity study of 2-Ethylhexyl vinyl ether in rats with a recovery period of 2 weeks
 Histopathological findings (Week 2 of recovery)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 6	M 125 6	F 0 6	F 125 6
Findings					
Epididymis					
Number examined		1	0	-	-
Hypospermia		1	0	-	-
mild		1	0	-	-
Kidney					
Number examined		6	6	0	0
Not remarkable		5	5	0	0
Eosinophilic body, tubular cell		1	1	0	0
minimal		1	1	0	0
Liver					
Number examined		6	6	6	6
Not remarkable		0	5	4	5
Vacuolation, hepatocyte, periportal		3	0	1	1
minimal		0	0	1	0
mild		3	0	0	1
Microgranuloma		3	0	1	0
minimal		3	0	1	0
Hypertrophy, hepatocytic, central		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Testis					
Number examined		1	0	-	-
Atrophy, seminiferous tubular		1	0	-	-
severe		1	0	-	-

- : Not applicable