

最終報告書

表 題：p-クロロベンズアルデヒドのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号：S R 0 7 0 4 7

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表紙 -----	1
目次 -----	5
要約 -----	12
緒言 -----	13
材料および方法 -----	13
成績 -----	26
考察 -----	31
参考資料 -----	33

Figures

1	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	34
2	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	35
3	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	36
4	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	37

Tables

1	General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	38
2	General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	39
3	Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	40

4	Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	42
5	Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	44
6	Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	46
7	Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	48
8	Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	50
9	Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	52
10	Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	53
11	Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	54
12	Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	55
13	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	56
14	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	57
15	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	58
16	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	59
17	Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	60
18	Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	62
19	Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	64
20	Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	65
21	Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	66
22	Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	68

23	Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	70
24	Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	71
25	Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	72
26	Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	74
27	Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	76
28	Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	77
29	Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	78
30	Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	79
31	Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	80
32	Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	82
33	Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	84
34	Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	85
35	Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	86
36	Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) -----	87

要 約

p-クロロベンズアルデヒドの 0(対照、トウモロコシ油)、8、40、200 および 1000 mg/kg/day を 1 群雄雌各 6 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について 1 群雄雌各 6 匹の回復群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態では、最高用量(1000 mg/kg)群の雄雌に流涎あるいは振戦が散見された。
2. 詳細な一般状態観察では、最高用量群の雄雌で投与 28 日に振戦・痙攣の項目に雄で 8 例、雌で 2 例にやや持続的な振戦が認められ、その発現率に雄では有意差も認められた。
3. 機能検査では、最高用量群の雄の前肢に握力の有意な低値、雌の自発運動量に測定開始後 10-30 分および総運動量(0-60 分)の有意な低値が認められた。
4. 体重推移では、最高用量群の雄に体重増加抑制が認められた。
5. 摂餌量では、最高用量群の雄雌に有意な高値が認められた。
6. 尿検査では、最高用量群の雄雌で尿量の増加、雄で pH、蛋白排泄量および尿比重の低下が認められた。
7. 血液化学的検査では、最高用量群の雄雌に AST および ALT の有意な高値、雄で総蛋白、 β -グロブリン分画比の有意な低値、雌でアルカリホスファターゼおよびトリグリセリドの有意な高値が認められた。
8. 剖検所見では、最高用量群では、雄 1 例に骨格筋(外側広筋)の萎縮、雌 1 例に腺胃の多巣性の粘膜黒色斑が認められた。骨格筋(外側広筋)の萎縮は回復期間終了時の雄 1 例にも認められた。
9. 器官重量では、最高用量群の雌で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値、卵巣の絶対および相対重量に有意な低値が認められた。
10. 病理組織学的所見では、高用量(200 mg/kg)群の雌に大腿骨の骨幹端における過骨症が認められた。最高用量群の雄雌に前胃の粘膜上皮の過角化、腎臓の尿細管上皮の再生のグレード亢進、皮質における尿細管の拡張、集合管の嚢胞状拡張、大腿骨の骨幹端における過骨症、雄に坐骨神経の神経線維の変性、骨格筋の筋線維の萎縮、雌に前胃および胃の境界縁の扁平上皮過形成が認められた。
11. 投与期間終了時に認められた以上の変化には、回復性が認められた。
12. 血液学的検査には、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における p-クロロベンズアルデヒドの無影響量(NOEL)は雄で 200 mg/kg/day、雌で 40 mg/kg/day と推察する。

緒 言

p-クロロベンズアルデヒドの 0(対照、トウモロコシ油)、8、40、200 および 1000 mg/kg/day を 1 群雄雌各 6 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について 1 群雄雌各 6 匹の回復群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

材料および方法

1. 被験物質

名称 : p-クロロベンズアルデヒド ; p-Chlorobenzaldehyde

略称 : PCAD

別名 : パラクロロベンズアルデヒド¹⁾
4-クロロベンズアルデヒド^{1,2)}

CAS No. : 104-88-1

化審法官報公示整理番号 : (3)-1162¹⁾

示性式(構造式) : $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClCHO}$ ²⁾



分子式 : $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}$ ¹⁾

分子量 : 140.57^{1,2)}

物理化学的性質 : 外観 ; 白色固体(Appendix 1-1)、強い刺激臭¹⁾

沸点 ; 213-214°C/760 mmHg(101.3247kPa)¹⁾

融点 ; 47~50°C¹⁾

引火点 ; 87°C(タグ開放)¹⁾

比重 ; 1.200/55°C¹⁾

溶解性 ; 水 難溶、アルコール、エーテル、ケトンに 易溶¹⁾

純度 : 99.06%(Appendix 1-1)

実験終了後に、使用した被験物質の純度に関する分析成績を入手し、被験物質の安定性について確認した(Appendix 1-2)。

不純物の名称およびその濃度：酸分(p-Chlorobenzoic acid) 0.42% (Appendix 1-1)

- 入手量 : 1000 g (関連試験と共用)
- 安定性 : 通常の取り扱い条件においては安定¹⁾。燃焼等により一酸化炭素、二酸化炭素及び塩素化物等の有害ガスを発生させる恐れがある¹⁾。
- 保存条件 : 火気厳禁¹⁾。火気を取り扱う場所を避け、換気のよい場所に貯蔵する¹⁾。直射日光を避ける¹⁾。冷暗所に貯蔵する¹⁾。容器を密閉して貯蔵する¹⁾。
冷蔵、暗所、密栓の条件下にて保存した(実測値 1～10℃)。
- 取扱上の注意 : 皮膚刺激性および眼刺激性有り¹⁾。
手袋およびマスクを着用し、クリーンベンチ内で取り扱った。
- サンプリング : 被験物質サンプルとして、約 1 g を採取し、試験施設の資料保存室に保存した。

残余被験物質の処置：関連試験も含めすべての試験操作終了後、提供者に返却した。

2. 媒体

被験物質が水に難溶であること、また、分析バリデーションで水系溶媒が HPLC 測定系に干渉することが判明したため、調製媒体をトウモロコシ油(ロット番号 V7G3828、ナカライテスク株式会社)とした。なお、本媒体を対照群の投与液としても使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体にスターラーを用いて分散させ、均一であることを確認後、投与液(懸濁液)とした。

被験物質はクリーンベンチ内で取扱い、調製の際にはマスク、手袋等を着用し、吸入、眼、皮膚および衣類等との接触を避けた。調製液は、1 日分を分注後、室温保存(実測範囲 23～25℃)し、調製後 10 日以内に投与に用いた。残余の投与液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

調製日	調製濃度 (mg/mL)	被験物質秤量値 (g)	投与液調製量 (mL)
2008 年 1 月 29 日	0.8	0.2004	250
濃度確認実施	4	1.0010	250
	20	5.0030	250
	100	36.0004	360

2008 年 2 月 4 日	0.8	0.2800	350
	4	1.4001	350
	20	7.0006	350
	100	50.0021	500
2008 年 2 月 14 日	0.8	0.2400	300
	4	1.2002	300
	20	6.0011	300
	100	45.0009	450
2008 年 2 月 20 日 濃度確認実施	0.8	0.2404	300
	4	1.2002	300
	20	6.0007	300
	100	45.0009	450

(2) 投与液の化学分析

投与開始前に、被験物質の均一性および安定性を確認した。

被験物質調製液について、0.8 および 100 mg/mL 投与液中における均一性および調製後の室温保存 8 および 14 日間の安定性を確認した。その結果、変動係数はそれぞれ 1.2 および 0.9 と判定基準とした 5%以内であることから均一と判断され、残存率は室温保存 8 および 14 日間でそれぞれ 101.1 および 99.0%、100.6 および 98.1%であり、この成績から、被験物質は調製液中で、室温保存で 14 日間安定であると判断した (Appendix 2-1 および 2-2)。

初回および最終回調製時のすべての投与液について、被験物質の濃度を分析した結果、0.8、4、20 および 100 mg/mL 調製液の含有率は、所定の濃度に対して初回調製時で 100.5、105.8、104.0 および 104.0%、最終回調製時で 99.1、94.8、102.5 および 98.7%であった。これらの投与液はいずれも規定範囲とした 90~110%の範囲内にあり、かつ変動係数も 0.0~1.2%で規定の 5%以下であったことから、調製液の濃度は適正と判断した (Appendix 2-3 および 2-4)。

(3) 濃度分析方法

標準物質として、被験物質を用いた。

標準溶液(約 20 μ g/mL) : p-クロロベンズアルデヒドの 0.020 g を秤量し、20 mL 容のメスフラスコに採取した。テトラヒドロフランで定容して約 1000 μ g/mL 溶液を調製した(標準原液)。この液 0.5 mL を正確に 25 mL 容のメスフラスコに採取し、テトラヒドロフランで定容して約 20 μ g/mL 溶液とした(標準溶液)。調製は 1 回、HPLC への注入は 3 回とした。調製後は当日中に使用した。

移動相およびオートサンブラ洗浄液の調製 : アセトニトリル 500 mL に対し蒸留水 300 mL およびテトラヒドロフラン 200 mL の割合で加え、十分に混合したものを移動相およびオートサンブラ洗浄液とした。調製後は室温で保存し、4 週間以内に使用した(調製日を 0 日として起算)。

洗浄用注入液の調製 : テトラヒドロフランそのものを洗浄用注入液とした。

被験物質調製液の採取点数は、濃度確認試験および安定性試験については被験物質調製液の中層付近から3点とし、均一性試験については被験物質調製液の上、中、下層付近から各3点の計9点とした。なお、均一性試験の中層の濃度を安定性試験の調製時の分析結果とした。各被験物質調製液を採取し、被験物質の最終濃度が $20 \mu\text{g/mL}$ 付近、媒体の割合が10%以下となるようにテトラヒドロフランを加えた。試料溶液の調製は1点につき1回、HPLCへの注入は各1回とした。

高速液体クロマトグラフ (HPLC) の構成および測定条件は以下の通りである。

高速液体クロマトグラフ (HPLC)

UV Detector	L-4000	株式会社 日立製作所
Intelligent Pump	L-6200	株式会社 日立製作所
Column Oven	655A-52	株式会社 日立製作所
Autosampler	AS-2000	株式会社 日立製作所
Degasser	ERC-3315 α	株式会社 イーアールシー
データ処理装置	Empower 2	日本ウォーターズ株式会社

測定条件

カラム	: L-column ODS、4.6 mm I.D. $\times$ 250 mm、 財団法人 化学物質評価研究機構
移動相	: アセトニトリル/蒸留水/テトラヒドロフラン (500 : 300 : 200)
オートサンブラ洗浄液	: アセトニトリル/蒸留水/テトラヒドロフラン (500 : 300 : 200)
洗浄用注入液	: テトラヒドロフラン
測定波長	: 255 nm
カラム温度	: 40°C
流量	: 1 mL/min
注入量	: 10 μL
オートサンブラ温度	: 10°C
分析時間	: 8 分

測定は、測定日ごとに標準溶液を連続して6回注入した。p-クロロベンズアルデヒドのピーク面積および保持時間について変動係数を求めた。

Empower 2 を用いて標準溶液のピーク面積と濃度から作成した検量線より、各試料溶液の測定濃度を求め、以下の式より調製液中の被験物質濃度、変動係数、含有率および残存率を算出した。

$$\text{被験物質濃度 (mg/mL)} = \frac{\text{測定濃度 (}\mu\text{g/mL)} \times \text{希釈係数}}{1000}$$

$$\text{変動係数(\%)} = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \times 100$$

$$\text{含有率(\%)} = \frac{\text{被験物質濃度平均値}}{\text{調製液の表示濃度}} \times 100$$

$$\text{残存率(\%)} = \frac{\text{保存後の被験物質濃度平均値}}{\text{調製時の被験物質濃度平均値}} \times 100$$

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター生産の SPF Cr1:CD(SD) ラットを用いた。ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雄雌各 46 匹(発注数 雄雌各 44 匹)を 2008 年 1 月 23 日に 4 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 83～99 g、雌で 62～74 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について馴化 1 日(受入日)から、雄雌とも馴化 6 日までの 5 日間、一般状態観察を 1 日 1 回、さらに体重を受入時および群分け時(投与開始前々日)に体重測定を実施した。検疫および馴化期間中に異常は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、異常の認められない健康な動物を雄雌各 42 匹選抜して、5 週齢で試験に供した。検疫および馴化期間最終日(投与開始前々日)の体重に基づいて、層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で 134～153 g、雌で 103～114 g であり、平均体重(雄 143.9 g、雌 108.2 g)の±20%以内であった。選抜から外れた雄雌各 4 匹は試験から除外して安楽死させた。なお、選抜された動物について投与開始前日に一般状態に異常がないことを確認した。

なお、投与開始時の体重範囲は、雄で 150～177 g、雌で 114～131 g であり、平均体重は雄で 163.4 g、雌で 123.0 g であった。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は受入時に油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。

飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および受入時の動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 $21 \sim 25^{\circ}\text{C}$)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 $39 \sim 56\%$)、換気回数 $10 \sim 15$ 回/時間、照明時間 12 時間 (8:00~20:00、人工照明) の動物飼育室 (303 号室) で飼育した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ (260W×380D×180H, mm) に、検疫および馴化期間中は雄雌別に 2 または 3 匹ずつ、群分け後は 1 匹ずつ収容した。ケージおよび給餌器は群分け時および投与 7 日、その後は 2 週に 1 回交換した。受皿は週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1 日 1 回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製、 γ 線照射固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット (070802、071105、080107) の飼料について分析した。汚染物質の分析は財団法人 日本食品分析センターが、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 3-1-1~3-2-3)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。ただし、尿検査時には給水瓶を使用した。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2008 年 1 月 7 日および 2008 年 4 月 1 日に当該飼育室と同系統配管の最末端 (301 号室) から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社が行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 4-1 および 4-2)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号を以下に示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
＜毒性試験群＞				
対照群	0	0	6 (101～106)	6 (151～156)
低用量群	8	0.8	6 (201～206)	6 (251～256)
中用量群	40	4	6 (301～306)	6 (351～356)
高用量群	200	20	6 (401～406)	6 (451～456)
最高用量群	1000	100	6 (501～506)	6 (551～556)
＜回復性試験群＞				
対照群	0	0	6 (107～112)	6 (157～162)
最高用量群	1000	100	6 (507～512)	6 (557～562)

対照群には、他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

1 群につき雄雌各 3 匹の SD 系ラット[Cr1:CD(SD)]に、トウモロコシ油に分散させた被験物質の 0(対照)、8、40、200 および 1000 mg/kg を 14 日間反復経口投与した予備試験³⁾の結果、40 mg/kg 以上の投与群の雄に尿比重の低下傾向が認められ、200 mg/kg 以上の投与群の雄雌に尿蛋白の有意な低下あるいは低下傾向が認められた。1000 mg/kg 投与群の雄雌に尿量の有意な増加、雌の AST、ALT およびアルカリホスファターゼに有意な高値が認められた。これらのことから、28 日間反復経口投与毒性試験では、予備試験と同様に确实中毒量として 1000 mg/kg/day を最高用量に設定し、以下公比 5 で除した、200、40 および 8 mg/kg/day を高用量、中用量および低用量に設定する。なお、対照群および 1000 mg/kg/day の 2 用量については 28 日間投与後 14 日間休薬による回復性を検討する回復群を設定した。

2) 投与

被験物質がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD 試験法ガイドライン(407)に従って、1 日 1 回 28 日間、9:00～12:00、尿検査時は 11:30～12:00 の間にディスポーザブル胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて強制的に胃内に経口投与した。

投与容量は 10 mL/kg とし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

(8) 観察、測定および検査項目

1) 一般状態観察

全例について個々の動物の生死、外観、行動等について、投与開始日を投与 1 日、投与 28 日の翌日を回復 1 日として起算し、投与 1 日から剖検日(投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日)まで午前(投与前)および午後の 1 日 2 回、剖検日は午前中に 1 回観察した。

2) 詳細な一般状態観察

全例について、投与開始前ならびに投与 7、14、21 および 28 日、回復 7 および 14 日に、詳細な一般状態観察を行った。観察項目は、ケージ外から姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自傷について、ケージから取り出す時に取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温について、オープンフィールド内で痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動/毛繕い・匂嗅ぎ、異常行動/後方突進・発声、呼吸について、それぞれあらかじめ定めたスコアリング法を用いてスコアを記録した。

3) 機能検査

全例について、投与 4 週および回復 2 週に、機能検査および以下の測定を行った。検査台上で視覚(接近反応)、触覚(接触反応)、聴覚(音に対する反応)、痛覚(尾根部を挟む)、固有受容反応(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射についてあらかじめ定めたスコアリング法を用いて観察し、そのスコアを記録した。また、握力および自発運動量を測定した。握力は CPU ゲージ(アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて前肢および後肢の握力を各 3 回測定し、1 g 単位で記録した。自発運動量は自発運動量測定装置(スーパーメックスおよび CompACT AMS、室町機械株式会社)を用いて測定し、データの収集間隔を 10 分として 1 時間測定した。

4) 体重測定

全例について、投与 1、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日ならびに剖検日に電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。

以下の式により体重増加量および体重増加率を算出した。

投与期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{投与 28 日体重(g)} - \text{投与 1 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 1 日体重(g)}} \times 100$$

回復期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{回復 14 日体重(g)} - \text{投与 28 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 28 日体重(g)}} \times 100$$

5) 摂餌量測定

全例について、投与 1、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日に、電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。投与開始前日に適当量を測定後ケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。ただし、剖検前日は残量のみを測定した。以下の式により摂餌量(g/rat/day)を算出した。

$$\text{摂餌量(g/rat/day)} = \frac{\text{給与量(g/rat)} - \text{残量(g/rat)}}{\text{測定日間の日数(day)}}$$

6) 尿検査

全例について投与 4 週および回復 2 週に、非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646、B-1 型、夏目製作所)を用いて採尿し、投与直後から約 3 時間の蓄尿で①～⑧を、また約 21 時間の蓄尿で⑨および⑩を実施し、採取した尿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①pH	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
②蛋白(Protein)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
③糖 (Glucose)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メデ ィカル)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨尿量(Urine Volume)	容量測定
⑩比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計エリコン-S、アタコ)

7) 血液学的検査

全例について剖検時に 16～22 時間の絶食下でラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。①～⑩については EDTA・2K (ベノジェクト II 真空採血管、テルモ株式会社) で処理した血液約 1 mL を用い、⑪、⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理した血液約 1～2 mL を 3500 回転/分で 10 分間遠心分離して得られた血漿を用いた。得られた血液および血漿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数(RBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
②ヘマトクリット値(Ht)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ヘモグロビン濃度(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦網赤血球数(Reticulocyte)	Brecher 法(鏡検)
⑧血小板数(Platelet)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨白血球数(WBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑩白血球百分比 (Differential count of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色(鏡検)
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (血液凝固自動測定装置 KC4デルタ、トリニティ・バイオテック)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (血液凝固自動測定装置 KC4デルタ、トリニティ・バイオテック)

8) 血液化学的検査

全例について剖検時に 16～22 時間絶食させたラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。検査項目のうち①および⑤については血液 1 mL あたりへパリンナトリウム(ヘパリンナトリウム注 N「味の素」、1000 単位/mL、味の素株式会社)約 20 単位で処理後、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管(セパクリーン、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃以下で凍結保存し、試験終了日に廃棄した。

検査項目および検査方法：

①AST	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
②ALT	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
③アルカリホスファターゼ (ALP)	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
④γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑤グルコース(Glucose)	ヘキソキナーゼ法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑥総コレステロール(T-Cho)	酵素法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑦トリグリセリド(TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑧総ビリルビン(T-Bil)	アゾビリルビン法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑨尿素窒素(UN)	ウレアーゼ・GLDH 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑩クレアチニン(Crea)	Jaffé 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑪ナトリウム(Na)	イオン選択電極(ISE)法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑫カリウム(K)	イオン選択電極(ISE)法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑬クロール(Cl)	イオン選択電極(ISE)法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑭カルシウム(Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑮無機リン (IP)	Fiske-Subba Row 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑯総蛋白(TP)	ビウレット法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑰蛋白分画 (Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (自動電気泳動装置 AES320、三島オリンパス)
⑱A/G 比(A/G ratio)	蛋白分画より算出
⑲アルブミン(Albumin)	総蛋白と蛋白分画より算出

9) 剖検

全例について、投与 28 日の翌日および回復 14 日の翌日に剖検した。体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液に固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70% エタノールに保存した。肺については固定液を注入後浸漬固定した。左右のある器官については、原則として左右とも固定・保存した。

器官・組織名：脳(大脳、小脳および延髄)、下垂体、脊髄、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、心臓、舌、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、大腿骨(骨髓含む、右) および坐骨神経。他に、肉眼的異常の認められた骨格筋(外側広筋)を全例について、また、各 1 例の回腸(No. 502)および腺胃(No. 556)の肉眼的異常部位を正常組織との境界部を含めて採取した。

10) 器官重量測定

全例について、剖検時に電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社 エー・アンド・デイ)を用いて以下の器官について重量を測定した。なお、左右のある器官については、左右合わせて測定した。

器官名：脳、下垂体、甲状腺、副腎、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、胸腺、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮

以下の式により相対重量を算出した。

$$\text{相対重量(\%)} = \frac{\text{絶対重量(g)}}{\text{剖検日体重(g)}} \times 100$$

11) 病理組織学的検査

剖検時に固定・保存した全例の全器官・組織についてパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、対照群および 1000 mg/kg 投与群(高用量群)の全例について鏡検した。

鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化のみられた前胃、胃の境界縁、腎臓、坐骨神経、大腿骨および外側広筋については、その他の投与群の動物についても雄雌全例の鏡検を行った。また、一部の例(No. 152、155、156、551、552、553、555)について、肝臓の Oil red O 染色標本作製し、中性脂肪の有無を確認した。

5. 統計学的方法

投与期間中は回復群の動物を合わせて集計した。

握力、自発運動量、体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿量、血液学的検査、血液化学的検査、器官の絶対重量および相対重量の成績について平均値および標準偏差を算出し、Bartlett の検定法により等分散性を解析した。等分散 ($p > 0.05$) の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散 ($p \leq 0.05$) の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Dunnett の検定法を用いて対照群との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

詳細な一般状態観察および機能検査の観察項目、尿検査の定性的項目および尿比重の成績について Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

対照群との比較検定については、有意水準を 5% とした。なお、統計学的方法に関する表示方法を INDIVIDUAL DATA の冒頭に示す。

成 績

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-5 に示す。

[投与期間]

対照群および低用量(8 mg/kg)、中用量(40 mg/kg)および高用量(200 mg/kg)群では、雄雌ともに異常は認められなかった。

最高用量(1000 mg/kg)群では、雄雌ともに投与 18 日以降に一過性の流涎が散見された。投与 22 日以降に振戦が雄雌に観察され、多くは翌日までには回復したが、数例は 2～3 日間継続して認められた。雌では投与 23 日以降に胸部や腹部あるいは外尿道口の被毛汚れが散見された。

[回復期間]

対照群には雄雌ともに異常は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、投与期間中に認められた振戦が、雄で回復 1 および 2 日、雌で回復 1 日に認められたが、他には雄雌ともに異常は認められなかった。

2. 詳細な一般状態観察

詳細な一般状態観察の成績を Table 3～8、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～4-14-2 に示す。

[投与期間]

対照群および低・中・高用量群では、雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常は認められなかった。

最高用量群では、雄雌ともに投与 28 日に振戦・痙攣の項目に雄で 8 例、雌で 2 例にやや持続的な振戦が認められ、その発現率に雄では対照群と比較して有意な差も認められた。

[回復期間]

最高用量群の雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常は認められなかった。

3. 機能検査

機能検査の成績を Table 9～12、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～6-4-2 に示す。

[投与 4 週]

各機能検査では、各投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

握力では、最高用量群の雄の前肢に有意な低値が認められた。雌には有意な差は認められなかった。

自発運動量では、低用量群の雄に測定開始後 0-10 分にのみ有意な高値が認められたが、用量依存的な変化ではなかった。一方、最高用量群の雌に測定開始後 10-30 分および総運動量(0-60

分)に有意な低値が認められ、雄にも同様の傾向が認められた。

[回復 2 週]

各機能検査および自発運動量では、最高用量群の雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

握力では、最高用量群の雄の前肢に有意な低値が認められた。雌には有意な差は認められなかった。

4. 体重推移

体重推移を Figure 1 および 2、Table 13 および 14、INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-2-5 に示す。

[投与期間]

低・中・高用量群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

最高用量群では、雄で投与 28 日に有意な低値が認められ、投与期間中の体重増加量および増加率にも有意な低値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

[回復期間]

最高用量群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

5. 摂餌量

摂餌量を Figure 3 および 4、Table 15 および 16、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-2-5 に示す。

[投与期間]

低・中・高用量群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

最高用量群では、雄で投与 28 日、雌で投与 14、21 および 28 日に有意な高値が認められた。

[回復期間]

最高用量群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

6. 尿検査

尿検査の成績を Table 17～20、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2 に示す。

[投与 4 週]

低・中・高用量群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

最高用量群の雄雌ともに尿量の有意な増加、雄で pH、蛋白排泄量および尿比重の有意な低下が認められた。

[回復 2 週]

最高用量群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

7. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 21～24、INDIVIDUAL DATA 10-1-1～10-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

低・中・高用量群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

最高用量群では、雄の血小板数に対照群と比較して有意な低値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

最高用量群では、雄で赤血球数に対照群と比較して有意な低値ならびに網赤血球数に有意な高値、雌でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量に有意な低値が認められた。

8. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 25～28、INDIVIDUAL DATA 11-1-1～11-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

低用量群では、雄でトリグリセリド、雌で γ -グロブリン分画比に対照群と比較して有意な低値が認められたが、いずれも用量依存的な変化ではなかった。

中用量群では、雌でナトリウムに有意な低値が認められたが、用量依存的な変化ではなかった。雄には有意な変化は認められなかった。

高用量群では、雌で γ -グロブリン分画比に有意な低値が認められたが、用量依存的な変化ではなかった。雄には有意な変化は認められなかった。

最高用量群では、雄雌で AST および ALT の有意な高値が認められ、さらに、雄で総蛋白、 β -グロブリン分画比の有意な低値、雌で γ -GTP の有意な低値ならびにアルカリホスファターゼおよびトリグリセリドの有意な高値が認められた。

[回復期間終了時]

最高用量群では、雄雌ともに無機リンに対照群と比較して有意な高値が認められ、さらに、雄で β -グロブリン分画比、グルコースおよびクレアチニンの有意な低値、雌で A/G 比、アルブミンおよびアルブミン分画比の有意な低値が認められた。これらの変化は β -グロブリン分画比については総蛋白に差がないこと、また、その他については投与終了時に認められていない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。

9. 剖検

剖検所見を Table 29 および 30、INDIVIDUAL DATA 12-1-1～12-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

対照群および低・中・高用量群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

最高用量群では、雄 1 例に骨格筋(外側広筋)の萎縮が認められ、雌 1 例に腺胃の多巢性の粘膜黒色斑が認められた。また、自然発生性の変化として、雄 1 例に回腸の憩室が認められた。

[回復期間終了時]

対照群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

最高用量群では、雄 1 例に骨格筋(外側広筋)の萎縮が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

10. 器官重量

器官重量の成績を Table 31～34、INDIVIDUAL DATA 13-1-1～13-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

低・中・高用量群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

最高用量群では、雌で肝臓の絶対および相対重量の有意な高値、卵巣の絶対および相対重量の有意な低値、心臓の相対重量の有意な高値が認められた。

最高用量群の雄で認められた胸腺と精巣上体の絶対重量の有意な低値、脳と副腎の相対重量の有意な高値は体重の低値に関連した変化であり毒性学的な意義はないと判断した。

[回復期間終了時]

最高用量群では雌の心臓の絶対および相対重量に有意な高値が認められた。その他にも最高用量群の雄で下垂体の絶対重量に対照群と比較して有意な低値、胸腺の相対重量に有意な高値、雌で脾臓の絶対および相対重量、胸腺の相対重量に有意な高値、脳の絶対重量に有意な低値が認められた。これらの変化は、投与終了時には認められていないことから、毒性学的な意義はないと判断した。

11. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 35 および 36、INDIVIDUAL DATA 14-1-1～14-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

前胃：対照群および低・中・高用量群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

最高用量群では、軽度な粘膜上皮の過角化が雄 6 例および雌 2 例に認められ、さらに、雌では 3 例に軽度な扁平上皮過形成も認められた。

胃の境界縁：

対照群および低・中・高用量群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

最高用量群では、雌にのみ 2 例で軽度な扁平上皮過形成が認められた。

腎臓：対照群および低・中・高用量群では、軽度な尿細管上皮の再生が雄で 2 または 3 例に認められた。雌には同様の所見は認められなかった。

最高用量群では、尿細管上皮の再生が雄で軽度 5 例、中等度 1 例、雌で軽度 3 例が認められ、発現頻度およびグレードの亢進が認められた。また、軽度な皮質における尿細管の拡張が雄 3 例および雌 1 例、軽度な集合管の嚢胞状拡張が雄 4 例および雌 1 例に認められた。

なお、中用量群の雌 1 例にも軽度な集合管の嚢胞状拡張が認められたが、同例にはその他の所見は認められなかった。また、他の雌 1 例に自然発生性の嚢胞が認められた。

坐骨神経および骨格筋(外側広筋)：

対照群および低・中・高用量群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

最高用量群では、雄 1 例にのみ軽度な神経線維の変性および筋線維の萎縮が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

大腿骨：

対照群および低・中用量群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

高用量群では、雌 1 例にのみ軽度な骨幹端における過骨症が認められた。雄には異常所見は認められなかった。

最高用量群では、雄雌各 5 例に軽度な骨幹端における過骨症が認められた。

その他の器官・組織：対照群および最高用量群の雄雌とも例数やグレードが正常範囲を逸脱する変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

腎臓：

対照群では、軽度な尿細管上皮の再生が雌 2 例に認められた。雄には同様の所見は認められなかった。

最高用量群では、尿細管上皮の再生が雄で軽度 6 例、雌で軽度 1 例、中等度 1 例が認められ、発現頻度およびグレードの亢進が認められた。また、軽度な集合管の嚢胞状拡張が雄 2 例および雌 1 例に認められた。軽度な皮質における尿細管の拡張は雄雌ともに認められなかった。

なお、最高用量群の雄 1 例で軽度な硝子円柱および自然発生性の嚢胞が認められた。

骨格筋(外側広筋)：

対照群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

最高用量群では、雄 1 例に軽度な筋線維の萎縮が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

前胃、胃の境界縁、坐骨神経および大腿骨：

対照群および最高用量群の雄雌ともに異常所見は認められなかった。

その他の器官・組織：対照群および最高用量群の雄雌とも例数やグレードが正常範囲を逸脱する変化は認められなかった。

考 察

p-クロロベンズアルデヒドの 0(対照、トウモロコシ油)、8、40、200 および 1000 mg/kg/day を 1 群雄雌各 6 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について 1 群雄雌各 6 匹の回復群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

一般状態では、最高用量(1000 mg/kg)群の雄雌に振戦が投与 22 日以降認められ、休薬 2 日まで継続してみられた例もいた。振戦は、投与 28 日に実施した詳細な一般状態観察で雄に有意な発現率の増加が認められており、機能検査でも雄の前肢握力の有意な低値や自発運動量の低値傾向、雌の自発運動量の有意な低値とも関連するものと考えられた。その他、最高用量(1000 mg/kg)群の雄雌に一過性の流涎が散見され、雌には被毛の汚れも認められた。上記の変化は投与終了とともに速やかな回復性が認められた。

また、最高用量群では雄で体重増加抑制が認められたが、一方、摂餌量は雄雌ともに有意な高値が認められた。その原因は明らかではないが、消化管の病理組織学的所見に認められている前胃の過角化や胃の境界縁の扁平上皮過形成との関連性が示唆される。

血液化学的検査では、最高用量群の雄雌に AST および ALT の有意な高値が認められ、雄で総蛋白等の有意な低値、雌でアルカリホスファターゼやトリグリセリド、さらに肝臓重量についても有意な高値が認められていることから、被験物質投与に関連した肝機能異常が考えられる。しかし、肝臓の病理組織学的所見には明らかな被験物質投与に関連する変化は認められていない。一方、アルカリホスファターゼの有意な高値に関しては、病理組織学的所見で最高用量群に大腿骨の骨幹端における過骨症が認められていることから、骨形成の亢進によるアルカリホスファターゼの上昇の可能性が考えられた。

剖検所見では、最高用量群で投与期間終了時と回復期間終了時に、雄の各 1 例に骨格筋(外側広筋)の萎縮が認められた。骨格筋の萎縮は、神経性の萎縮が異栄養症(dystrophy)として知られている。本試験では、病理組織学的所見で筋線維の萎縮に坐骨神経の軽度な神経線維の変性を伴って認められ、また、投与期間終了時および回復期間終了時の雄で各 1 例に認められていること、一般状態で振戦や自発運動量の低値傾向が認められていることから、被験物質投与に関連した変化と判断した。

剖検所見で、雌 1 例に腺胃の多巢性の粘膜黒色斑が認められ、病理組織学的検査では最高用量群で雄雌に前胃の軽度な粘膜上皮の過角化、雌に前胃の軽度な扁平上皮過形成および胃の境界縁の軽度な扁平上皮過形成が認められた。本被験物質は皮膚刺激性および眼刺激性を有することから、これらの変化は刺激性のある化学物質を経口投与したために発現した変化と推察された。また、一般状態で認められている流涎もこの影響と考えられる。

病理組織学的検査では、腎臓に最高用量群に尿細管上皮の再生について発現頻度およびグレードの亢進が認められた。最高用量群では軽度な皮質における尿細管の拡張や軽度な集合管の嚢胞状拡張も雄雌に認められ、尿検査で尿量の増加が認められた。一方、血液化学的検査に腎機能関連の変化は認められず、器官重量にも被験物質投与に関連した重量増加等は認められていないこと、また、休薬による軽減が認められていることから、被験物質の代謝経路との関連性が推察される。その他、尿検査で最高用量群の雄に pH 値の低下、蛋白排泄量の低下および尿比重の低下が認められたが、被験物質との関連性は明らかにできなかった。

大腿骨では、高用量群の雌 1 例および最高用量群の雄雌に軽度な骨幹端における過骨症が認められた。過骨症は、estrogen や ethane-1-hydroxy-1,1-diphosphonate による毒性発現や様々な化学物質あるいは食餌操作などによる栄養性的作用等により発現するとされている⁴⁾。本試験において認められた大腿骨の変化については、最高用量群に集中的に発現していることから被験物質による特異的な変化である可能性も考えられるが、消化管の変化や体重増加抑制等の変化が認められていることから栄養性的変化である可能性も考えられ、その発現機序は明らかでなかった。また、器官重量で最高用量群の雌に卵巣の絶対および相対重量の有意な低値が認められ、被験物質投与に関連する変化と考えられたが、病理組織学的所見に異常は認められず、毒性学的な意義は明らかでなかった。

投与期間終了時に認められた振戦、流涎、自発運動量の低下、握力の低下、体重増加抑制、摂餌量の増加、胃、腎臓、神経、骨格筋及び大腿骨の病理組織学的所見、尿量の増加、AST および ALT の高値、総蛋白、 β -グロブリン分画比および γ -GTP の低値、肝臓および卵巣重量の変化は回復期間終了時には消失するかあるいは軽減が認められ、いずれにも回復性が認められた。

なお、血液学的検査では、最高用量群の雄で血小板数の減少が認められたが、関連する変化が認められないことから、また、回復期間終了時に認められた赤血球パラメータの有意な変化はいずれも投与期間終了時には認められていない変化であることから、いずれも毒性学的な意義はないと判断した。血液化学的検査で最高用量群の雌で認められた γ -GTP の有意な変動は低値であることから、毒性学的意義のない変化と考えられた。器官重量では、最高用量群の雌の投与期間終了時(相対重量のみ)および回復期間終了時の心臓重量に高値が認められたが、病理組織学的検査では心臓に異常はなかったことから、毒性ではないと判断した。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、高用量(200 mg/kg)群の雌 1 例および最高用量(1000 mg/kg)群の雄雌に軽度な骨幹端における過骨症が認められ、他に最高用量群で雄雌に流涎や振戦、摂餌量の増加、AST および ALT の高値、前胃等の過角化等の変化および腎臓の尿細管上皮の再生例のグレード亢進等の変化、雄で体重増加抑制、坐骨神経の神経線維の変性および外側広筋の筋繊維の萎縮、雌で自発運動量の低下およびアルカリホスファターゼの高値等が認められた。

したがって、本試験条件下における p-クロロベンズアルデヒドの無影響量(NOEL)は雄で 200 mg/kg/day、雌で 40 mg/kg/day と推察する。

参考資料

- 1) 製品安全データシート. イハラケミカル工業株式会社. (2005)
- 2) 化学物質等安全データシート. 東京化成工業株式会社. (2000)
- 3) パラクロロベンズアルデヒドのラットにおける 14 日間反復経口投与毒性予備試験(S R 0 7 0 4 7 P) 最終報告書. 株式会社 化合物安全性研究所. (2008)
- 4) Leininger J. R. and Riley M. G., Bones, Joints, and Synovia. In Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas. Boorman G. A., Montgomery, Jr. C. A., MacKenzie W. F. Eds. Academic Press, Inc., pp. 209-226. (1990)

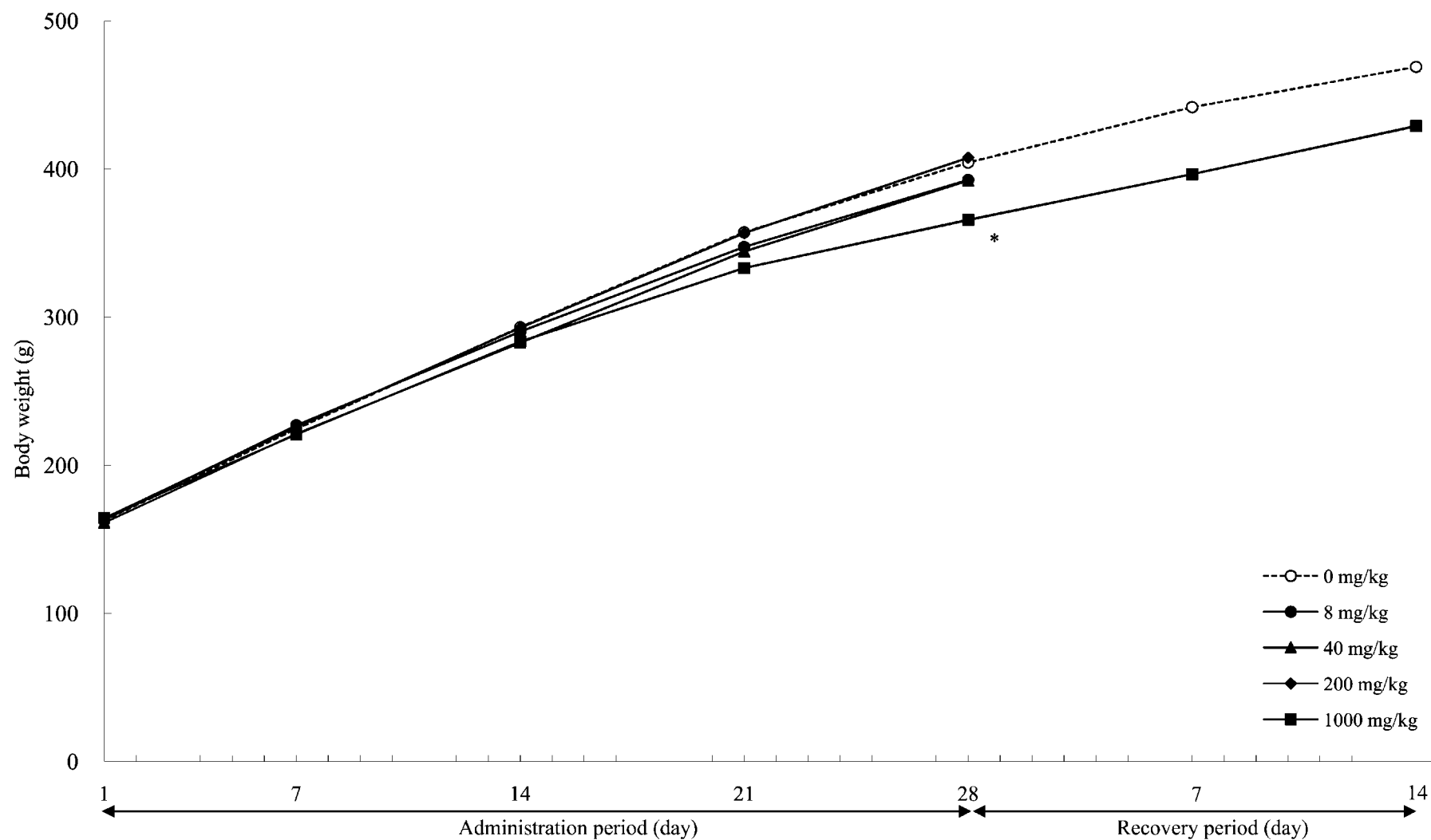


Figure 1 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

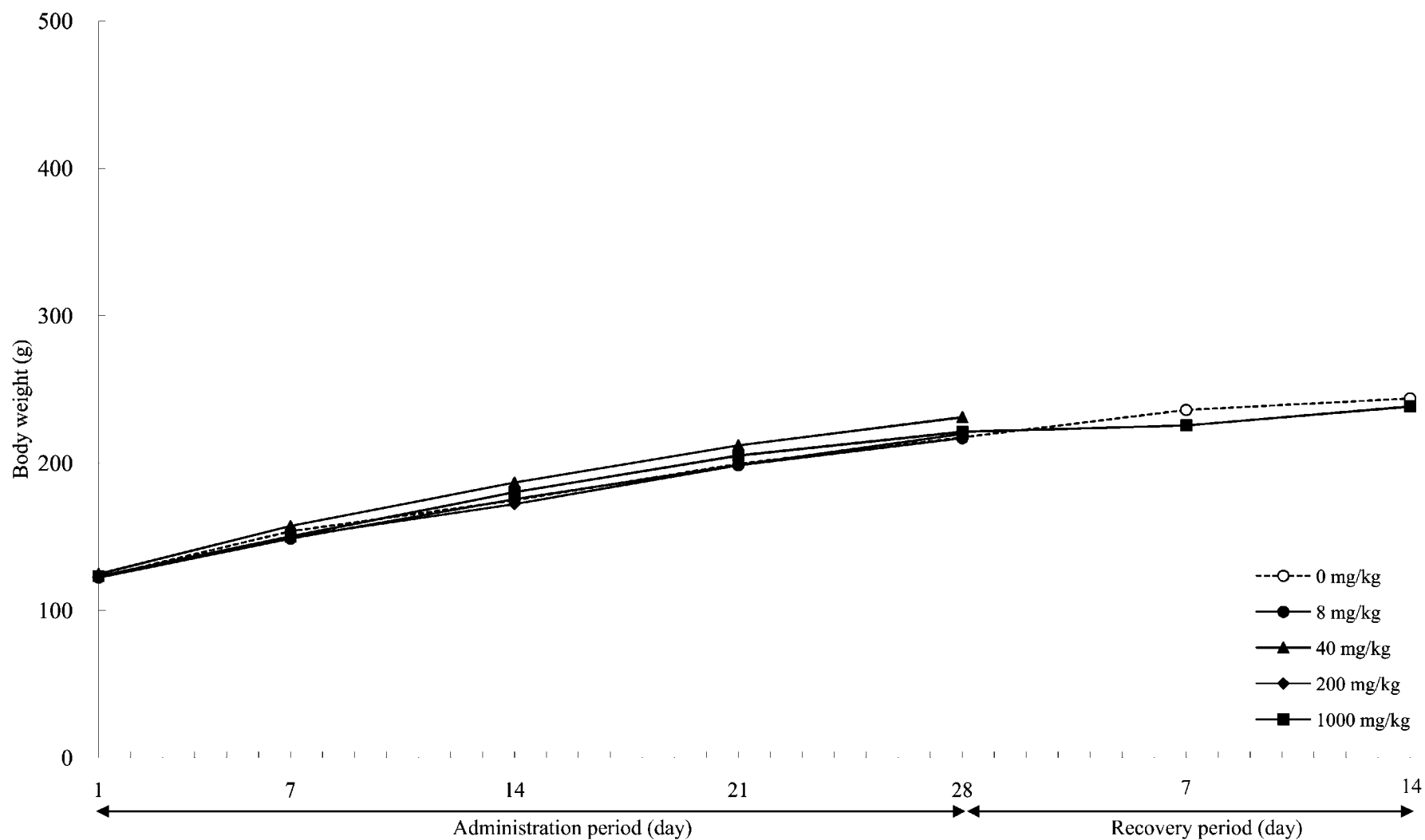


Figure 2 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

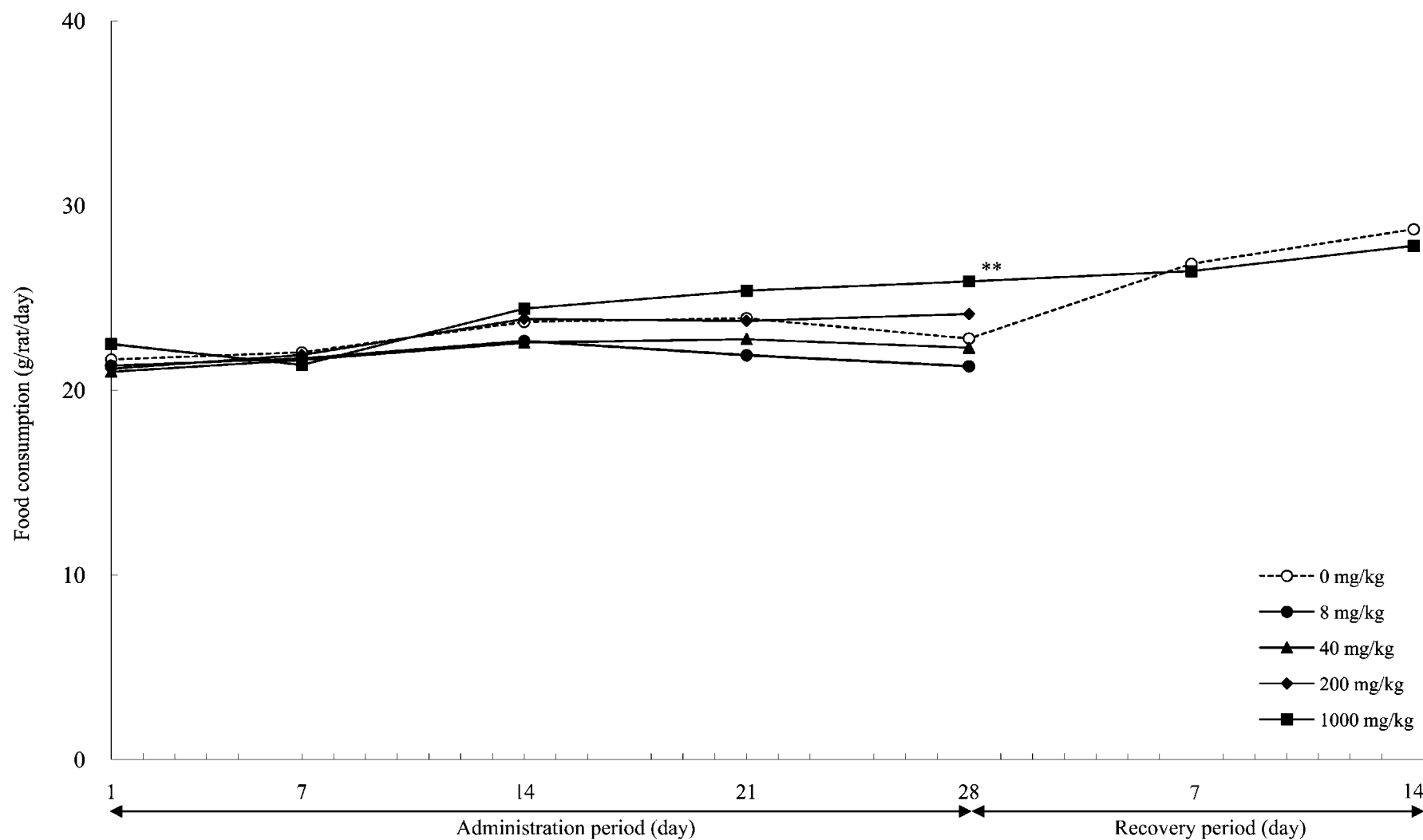


Figure 3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

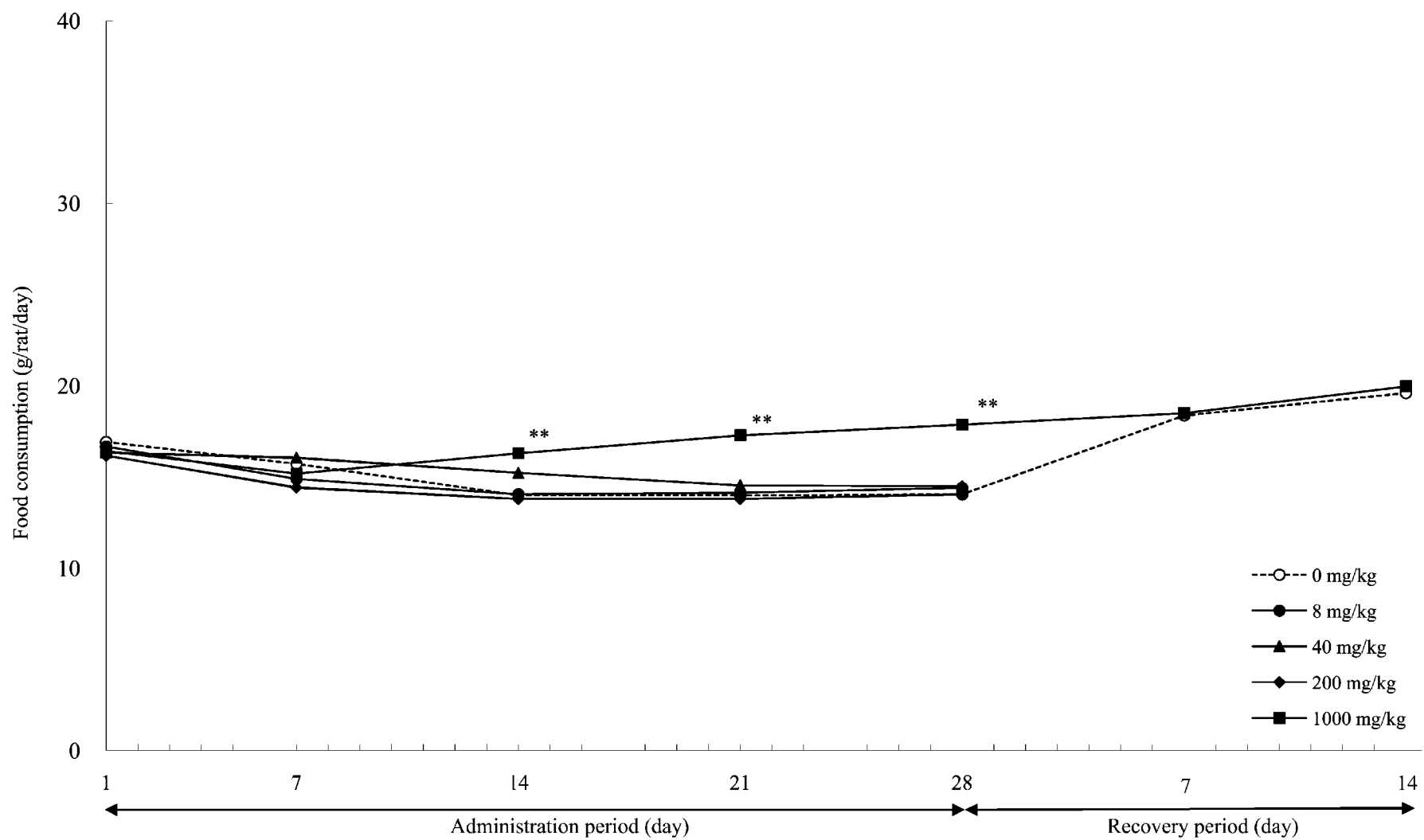


Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)
 ** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Findings	Administration period (day)										Autopsy day	Recovery period (day)		Autopsy day
		1-17	18	19	20	21	22,23	24	25	26,27	28		1,2	3-14	
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
8 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
40 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
200 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
1000 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
	No abnormal findings	12	10	11	12	11	10	8	9	8	4	2	4	6	6
	Salivation	0	2	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	2	4	3	4	7	4	2	0	0

Values are number of animals with findings.

- : Blank value.

Table 2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Findings	Administration period (day)											Autopsy day	Recovery period (day)		Autopsy day
		1-17	18	19,20	21	22	23	24	25	26	27	28		1	2-14	
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
8 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
40 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
200 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-	-
1000 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6
	No abnormal findings	12	10	11	9	10	9	10	9	9	10	8	3	5	6	6
	Salivation	0	2	1	3	1	2	0	2	1	2	3	0	0	0	0
	Soil of fur on chest and abdomen	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	1	2	2	2	2	0	2	2	1	0	0

Values are number of animals with findings.

- : Blank value.

Table 3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

(to be continued)

Table 3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion		Stereotype		Bizarre behavior
							1	3	Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	[4	8] ++	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1 2	Body temperature 1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	1	12

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

(to be continued)

Table 4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Body temperature 1
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Period	Group	Number of animals	Category	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior			
							0	1	0	1	Grooming		Sniffing 1	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	Respiratory pattern 1
											0	1				
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	0	4	2	6	0	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	0	5	1	6	0	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	3	3	6	0	5	1	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	11	1	12	0	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	0	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	0	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	0	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	11	1	11	1	12	0	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	0	5	1	6	0	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	0	5	1	6	0	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	11	1	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	0	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	0	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	11	1	12	0	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

(to be continued)

Table 5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior			
							0	1	0	1	Grooming 0	1	Sniffing 1	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	Respiratory pattern 1
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	5	1	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	0	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	0	4	2	5	1	6	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	0	6	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	5	1	4	2	6	0	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

(to be continued)

Table 6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion		Stereotype		Bizarre behavior
							1	3	Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1 2	Body temperature 1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	3	12

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

(to be continued)

Table 7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling	Treating	Muscle tone	Piloerection	Fur		Skin	Eyes	Pupil size	Mucous membranes	Lacrimation	Salivation	Body temperature
				1	1	2	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Period	Group	Number of animals	Category	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior			
							0	1	0	1	Grooming 0	1	Sniffing 1	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	Respiratory pattern 1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	8	4	12	0	12	0	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	4	2	5	1	6	0	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	3	3	6	0	6	0	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	7	5	12	0	12	0	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	8	4	12	0	12	0	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	11	1	11	1	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	0	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	0	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	5	1	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	0	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

(to be continued)

Table 8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Period	Group	Number of animals	Category	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation 0	Stereotype		Bizarre behavior		
							0	1		Grooming 0	Sniffing 1	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	Respiratory pattern 1
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 9 Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 4	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
R-Week 2	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 10 Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 4	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	8 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	40 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	200 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
R-Week 2	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 11 Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Period	Group	Number of animals		Grip strength		Motor activity measurements (count)						
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	0 mg/kg	12	Mean	985.55	518.11	437.8	311.3	166.3	114.8	74.5	29.6	1134.2
			S.D.	137.71	115.79	146.2	150.5	106.6	75.8	110.5	43.7	446.6
	8 mg/kg	6	Mean	1057.77	565.60	694.0**	376.0	198.7	201.5	94.2	20.0	1584.3
			S.D.	167.49	101.42	167.2	194.5	161.8	150.8	78.6	24.6	695.4
	40 mg/kg	6	Mean	1018.75	596.28	410.7	308.7	218.0	94.8	51.7	46.2	1130.0
			S.D.	95.51	138.53	124.9	106.5	115.8	91.5	70.2	74.9	519.2
	200 mg/kg	6	Mean	974.98	555.35	413.2	298.0	144.3	96.3	76.0	67.8	1095.7
			S.D.	135.63	89.61	146.9	65.3	107.4	72.6	74.4	87.3	384.0
	1000 mg/kg	12	Mean	772.03**	478.22	325.7	217.5	128.6	92.9	58.7	37.5	860.8
			S.D.	193.51	149.04	180.9	141.9	128.0	117.0	91.5	68.9	587.9
R-week 2	0 mg/kg	6	Mean	1396.43	704.40	590.5	408.0	309.8	241.7	183.2	109.3	1842.5
			S.D.	161.35	152.21	183.6	205.1	116.3	125.8	75.3	82.6	649.1
	1000 mg/kg	6	Mean	1064.02*	625.88	705.3	379.0	223.8	182.5	144.2	98.2	1733.0
			S.D.	238.21	157.70	234.1	162.0	112.1	134.5	153.9	92.7	538.1

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 12 Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Period	Group	Number of animals		Grip strength		Motor activity measurements (count)						
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	0 mg/kg	12	Mean	751.63	454.45	530.8	474.3	317.6	204.4	129.0	69.1	1725.2
			S.D.	102.74	68.96	164.4	207.5	209.4	216.8	167.8	112.2	888.4
	8 mg/kg	6	Mean	860.83	430.05	603.5	323.0	264.2	122.2	12.8	39.8	1365.5
			S.D.	117.77	63.77	264.8	187.6	131.2	63.0	15.6	45.2	473.6
	40 mg/kg	6	Mean	800.42	413.95	507.3	337.0	194.5	72.0	73.3	8.3	1192.5
			S.D.	99.82	107.43	189.7	162.5	129.9	65.1	71.6	12.1	394.7
	200 mg/kg	6	Mean	812.85	475.88	487.7	472.3	330.7	170.7	48.7	3.8	1513.8
			S.D.	177.87	112.91	245.3	162.8	105.4	98.3	90.1	4.8	526.8
	1000 mg/kg	12	Mean	654.03	429.89	360.8	245.3*	133.0*	98.9	43.6	11.3	893.0++
			S.D.	104.11	82.20	139.4	144.7	84.5	89.4	47.7	22.7	327.1
R-week 2	0 mg/kg	6	Mean	983.80	628.93	622.2	543.3	424.7	367.0	210.3	194.5	2362.0
			S.D.	112.47	81.76	267.4	201.0	208.8	187.8	167.7	128.0	1062.5
	1000 mg/kg	6	Mean	923.52	577.05	715.7	474.7	402.5	339.5	167.8	156.2	2256.3
			S.D.	194.39	98.25	237.0	177.6	135.5	79.5	79.8	101.5	719.0

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 13 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		Body weight (g)					Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain	
			Administration period (day)					1-28		Recovery period (day)		0-14	
			1	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%
0 mg/kg	12	Mean	162.8	224.6	293.2	357.3	404.4	241.6	148.316	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	6.1	9.3	12.9	20.1	24.5	20.7	10.746	441.8	469.0	67.5	16.772
8 mg/kg	6	Mean	163.3	227.0	290.2	347.3	392.7	229.3	140.460	-	-	-	-
		S.D.	8.0	12.9	18.5	21.7	26.5	22.1	12.563	-	-	-	-
40 mg/kg	6	Mean	161.3	221.3	282.8	344.3	392.2	230.8	142.952	-	-	-	-
		S.D.	7.5	7.0	13.0	21.6	28.4	22.4	9.963	-	-	-	-
200 mg/kg	6	Mean	164.2	225.7	292.8	356.8	407.7	243.5	148.260	-	-	-	-
		S.D.	4.4	7.9	13.6	15.9	22.7	19.9	10.594	-	-	-	-
1000 mg/kg	12	Mean	164.5	220.8	283.6	333.2	365.7*	201.2**	121.889**	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	6.8	11.8	16.8	29.4	38.1	32.5	16.274	396.5	429.0	56.5	15.068

Values in parentheses are number of animals.

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

- : Blank value.

Table 14 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		Body weight (g)					Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain	
			Administration period (day)					1-28		Recovery period (day)		0-14	
			1	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%
0 mg/kg	12	Mean	122.6	153.7	174.8	199.4	217.3	94.8	77.300	(6) 236.0	(6) 243.8	(6) 28.7	(6) 13.470
		S.D.	3.7	8.5	9.7	13.9	18.7	17.7	14.347	18.4	20.5	5.2	2.999
8 mg/kg	6	Mean	122.2	148.7	175.5	198.5	216.8	94.7	77.648	-	-	-	-
		S.D.	5.6	4.6	9.1	13.0	15.3	14.4	12.843	-	-	-	-
40 mg/kg	6	Mean	124.7	157.3	186.7	212.0	231.0	106.3	85.367	-	-	-	-
		S.D.	3.9	9.2	9.0	16.3	11.8	11.1	9.077	-	-	-	-
200 mg/kg	6	Mean	122.3	149.8	172.2	198.5	219.7	97.3	79.572	-	-	-	-
		S.D.	3.9	8.3	12.1	10.9	13.4	11.9	9.424	-	-	-	-
1000 mg/kg	12	Mean	123.3	150.2	180.3	205.0	221.2	97.9	79.642	(6) 225.5	(6) 238.3	(6) 18.3	(6) 8.395
		S.D.	4.9	7.5	8.6	9.1	11.3	11.5	10.513	12.1	14.7	10.6	5.075

Values in parentheses are number of animals.

- : Blank value.

Table 15 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)						
			Administration period (day)					Recovery period (day)	
			1	7	14	21	28	7	14
0 mg/kg	12	Mean	21.67	22.05	23.70	23.90	22.80	(6) 26.85	(6) 28.72
		S.D.	1.72	1.30	1.56	2.18	2.10	2.78	2.34
8 mg/kg	6	Mean	21.33	21.72	22.67	21.90	21.30	-	-
		S.D.	1.03	1.30	1.52	0.90	1.05	-	-
40 mg/kg	6	Mean	21.00	21.63	22.58	22.77	22.30	-	-
		S.D.	1.41	0.99	1.41	1.62	1.89	-	-
200 mg/kg	6	Mean	21.17	21.92	23.87	23.75	24.13	-	-
		S.D.	1.17	1.16	1.70	1.66	2.37	-	-
1000 mg/kg	12	Mean	22.50	21.38	24.42	25.39	25.89**	(6) 26.45	(6) 27.82
		S.D.	1.68	1.82	2.12	2.17	2.91	2.90	3.04

Values in parentheses are number of animals.

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

- : Blank value.

Table 16 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)						
			Administration period (day)					Recovery period (day)	
			1	7	14	21	28	7	14
0 mg/kg	12	Mean	16.92	15.72	14.00	13.98	14.05	(6) 18.37	(6) 19.60
		S.D.	1.51	1.46	1.29	1.15	1.26	1.18	1.81
8 mg/kg	6	Mean	16.67	14.88	14.05	14.13	14.40	-	-
		S.D.	1.21	0.88	1.01	1.28	1.09	-	-
40 mg/kg	6	Mean	16.33	16.05	15.22	14.53	14.48	-	-
		S.D.	0.82	1.10	0.77	1.03	0.62	-	-
200 mg/kg	6	Mean	16.17	14.42	13.80	13.80	14.05	-	-
		S.D.	1.60	0.93	1.24	0.85	1.36	-	-
1000 mg/kg	12	Mean	16.42	15.18	16.29**	17.28**	17.87**	(6) 18.50	(6) 19.97
		S.D.	1.56	1.25	1.09	1.73	1.60	1.83	2.00

Values in parentheses are number of animals.

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

- : Blank value.

Table 17 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals	pH					Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+				
0 mg/kg	12	1	0	0	3	8	1	1	9	1	12	12	12	12
8 mg/kg	6	1	0	0	1	4	0	0	6	0	6	6	6	6
40 mg/kg	6	0	0	1	1	4	1	1	3	1	6	6	6	6
200 mg/kg	6	1	0	0	3	2	0	4	2	0	6	6	6	6
1000 mg/kg	12	[0	1	8	1	2]+	[11	1	0	0]++	12	12	12	12

Values are number of animals with findings.

(to be continued)

- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe.

[]+ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

[]++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 17 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Group	Number of animals	Occult blood				Color A	Specific gravity					Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)	
		-	±	1+	2+		1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	<1.050		
0 mg/kg	12	11	0	0	1	12	0	1	2	5	4	9.04 ± 3.22	
8 mg/kg	6	6	0	0	0	6	0	1	1	4	0	9.00 ± 3.22	
40 mg/kg	6	6	0	0	0	6	0	1	2	2	1	10.17 ± 4.34	
200 mg/kg	6	6	0	0	0	6	0	0	3	3	0	11.33 ± 2.60	
1000 mg/kg	12	12	0	0	0	12	[1	8	3	0	0]	++ 36.96 ± 10.48 ++	

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

[]++,++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 18 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals	pH					Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+				
0 mg/kg	12	2	1	4	2	3	7	2	0	3	12	12	12	12
8 mg/kg	6	1	0	0	1	4	2	1	3	0	6	6	6	6
40 mg/kg	6	0	1	2	1	2	2	1	3	0	6	6	6	6
200 mg/kg	6	2	1	1	1	1	5	1	0	0	6	6	6	6
1000 mg/kg	12	0	1	4	5	2	12	0	0	0	12	12	12	12

Values are number of animals with findings.
 - ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe.

(to be continued)

Table 18 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Group	Number of animals	Occult blood -	Color A	Specific gravity						Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
				1.000-1.010	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	<1.050	
0 mg/kg	12	12	12	1	3	0	2	3	3	9.50 ± 6.83
8 mg/kg	6	6	6	0	0	4	0	0	2	10.67 ± 8.07
40 mg/kg	6	6	6	0	0	1	1	2	2	7.00 ± 3.44
200 mg/kg	6	6	6	0	1	0	3	1	1	10.83 ± 7.58
1000 mg/kg	12	12	12	1	1	7	1	2	0	31.79 ± 20.80 ++

Values are number of animals with findings.

- ; Normal.

Color : A; Pale yellow or yellow.

++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 19 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals	pH		Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin
		8.0	8.5	-	±	1+	2+				
0 mg/kg	6	0	6	0	0	2	4	6	6	6	6
1000 mg/kg	6	1	5	0	0	5	1	6	6	6	6

Group	Number of animals	Occult blood			Color A	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
		-	±	1+		1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<	
0 mg/kg	6	6	0	0	6	1	2	1	2	15.42 ± 5.44
1000 mg/kg	6	5	0	1	6	1	2	1	2	14.92 ± 5.23

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 20 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals	pH 8.5	Protein			Glucose -	Ketone body -	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin -
			-	±	1+				
0 mg/kg	6	6	1	2	3	6	6	6	6
1000 mg/kg	6	6	4	0	2	6	6	6	6

Group	Number of animals	Occult blood -	Color A	Specific gravity					Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
				1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	<1.050	
0 mg/kg	6	6	6	0	1	2	3	0	14.25 ± 6.24
1000 mg/kg	6	6	6	1	2	1	1	1	14.58 ± 6.70

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	6	Mean	756.8	46.12	16.02	60.93	21.18	34.72	123.3	109.50
		S.D.	33.2	1.61	0.67	0.96	0.48	0.60	27.2	11.82
8 mg/kg	6	Mean	776.3	45.48	16.12	58.62	20.78	35.42	126.0	102.72
		S.D.	18.0	1.49	0.53	2.69	1.00	0.35	21.9	6.79
40 mg/kg	6	Mean	769.0	45.03	15.95	58.60	20.75	35.43	132.7	112.03
		S.D.	21.9	1.43	0.43	2.80	0.92	0.48	17.2	1.67
200 mg/kg	6	Mean	750.7	45.07	15.77	60.08	21.02	35.00	141.2	106.88
		S.D.	44.4	2.18	0.62	1.92	0.59	0.58	29.5	7.30
1000 mg/kg	6	Mean	777.3	47.95	16.65	61.70	21.43	34.73	118.2	88.50++
		S.D.	35.6	1.71	0.57	0.99	0.76	0.99	55.4	4.24

++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

(to be continued)

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Group	Number of animals		Reticulo-cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented					
0 mg/kg	6	Mean	27.8	15.82	24.18	1.13	10.67	0.53	0.00	1.47	86.20	0.00
		S.D.	8.6	1.05	1.95	0.47	2.40	0.21	0.00	0.60	3.03	0.00
8 mg/kg	6	Mean	20.3	16.18	24.67	1.27	10.73	0.60	0.00	1.00	86.40	0.00
		S.D.	7.6	0.80	2.21	1.14	3.75	0.55	0.00	0.61	4.77	0.00
40 mg/kg	6	Mean	29.2	16.50	25.60	1.33	12.00	0.73	0.00	1.00	84.93	0.00
		S.D.	4.8	1.24	2.13	0.65	4.69	0.78	0.00	0.49	4.83	0.00
200 mg/kg	6	Mean	30.3	16.37	25.50	1.20	12.40	0.53	0.00	1.20	84.67	0.00
		S.D.	7.3	1.47	3.17	0.76	6.35	0.60	0.00	0.36	7.44	0.00
1000 mg/kg	6	Mean	30.8	15.65	21.38	1.13	12.47	0.07	0.00	1.87	84.47	0.00
		S.D.	7.2	0.56	1.15	0.30	3.59	0.16	0.00	0.74	4.28	0.00

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	6	Mean	752.8	43.68	16.07	58.13	21.37	36.77	105.3	119.00
		S.D.	49.1	1.45	0.94	1.99	0.60	1.29	52.1	17.39
8 mg/kg	6	Mean	758.7	43.82	16.25	57.77	21.43	37.08	100.0	127.82
		S.D.	18.6	1.31	0.71	2.10	1.02	1.06	21.3	15.19
40 mg/kg	6	Mean	753.7	44.17	16.22	58.63	21.52	36.73	93.7	126.10
		S.D.	20.3	0.97	0.60	1.40	0.72	1.08	3.6	12.30
200 mg/kg	6	Mean	775.8	44.88	16.23	57.97	21.00	36.20	106.8	128.02
		S.D.	50.7	1.65	0.54	2.51	1.25	0.98	29.0	12.54
1000 mg/kg	6	Mean	748.2	44.33	15.97	59.30	21.40	36.02	101.5	100.02
		S.D.	41.0	1.73	0.55	1.92	1.06	0.71	21.9	10.97

(to be continued)

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Group	Number of animals		Reticulo- cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Segmented					
0 mg/kg	6	Mean	22.7	16.13	20.37	1.13	8.07	0.87	0.00	0.67	89.27	0.00
		S.D.	6.6	1.16	0.92	0.93	3.53	0.64	0.00	0.65	4.50	0.00
8 mg/kg	6	Mean	22.8	16.00	20.25	1.13	8.33	0.53	0.00	0.40	89.60	0.00
		S.D.	7.5	0.30	0.66	1.03	2.98	0.55	0.00	0.36	4.13	0.00
40 mg/kg	6	Mean	22.0	16.07	20.80	1.13	8.73	0.67	0.07	1.00	88.40	0.00
		S.D.	7.8	0.58	1.29	0.73	3.64	0.33	0.16	0.83	4.29	0.00
200 mg/kg	6	Mean	25.5	15.80	20.37	0.93	9.00	0.60	0.00	0.60	88.87	0.00
		S.D.	6.3	0.60	1.78	0.33	6.92	0.55	0.00	0.33	7.17	0.00
1000 mg/kg	6	Mean	27.7	16.43	19.30	0.80	8.80	0.13	0.00	1.33	88.93	0.00
		S.D.	9.3	0.66	1.26	0.67	2.33	0.33	0.00	0.70	2.73	0.00

Table 23 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	6	Mean	845.0	46.85	16.97	55.43	20.10	36.23	140.5	110.65
		S.D.	27.9	2.34	0.75	2.09	0.61	0.52	28.4	14.55
1000 mg/kg	6	Mean	797.8*	44.88	16.27	56.28	20.40	36.27	126.7	107.18
		S.D.	33.9	1.78	0.47	1.52	0.49	0.84	31.7	9.91

Group	Number of animals		Reticulo-cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented					
0 mg/kg	6	Mean	25.2	20.22	27.00	0.67	7.40	0.67	0.00	1.27	90.00	0.00
		S.D.	4.5	2.48	3.98	0.33	3.14	0.74	0.00	0.59	3.90	0.00
1000 mg/kg	6	Mean	31.5*	17.47	24.28	1.13	8.80	0.60	0.00	1.73	87.73	0.00
		S.D.	5.0	1.90	2.10	1.11	3.06	0.55	0.00	0.79	4.20	0.00

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 24 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	6	Mean	769.3	42.13	15.92	54.78	20.68	37.78	86.8	108.75
		S.D.	15.6	1.23	0.38	1.36	0.19	1.18	31.8	6.15
1000 mg/kg	6	Mean	759.8	40.22*	15.32*	52.93*	20.17**	38.10	97.7	109.33
		S.D.	23.5	1.58	0.50	0.91	0.25	0.95	22.5	5.67

Group	Number of animals		Reticulo-cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho-cyte	Others
						Stab form	Segmented					
0 mg/kg	6	Mean	28.2	16.95	18.83	0.93	11.27	0.87	0.00	1.20	85.73	0.00
		S.D.	5.5	0.76	1.10	0.65	3.20	0.69	0.00	0.62	2.74	0.00
1000 mg/kg	6	Mean	33.2	16.98	19.45	1.13	8.07	0.53	0.00	1.87	88.40	0.00
		S.D.	11.5	0.38	1.40	0.47	2.20	0.65	0.00	1.31	3.38	0.00

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	6	Mean	5.52	2.908	1.115	52.72	19.98	7.78	15.83	3.68	62.0	24.8	760.7	0.77	0.047
		S.D.	0.15	0.088	0.035	0.80	1.40	0.78	0.76	0.53	8.8	2.8	187.7	0.18	0.014
8 mg/kg	6	Mean	5.55	2.947	1.137	53.15	20.15	7.53	15.18	3.98	60.7	26.5	965.3	0.38	0.050
		S.D.	0.26	0.109	0.091	1.96	2.56	0.58	0.74	0.56	6.6	3.6	351.3	0.15	0.013
40 mg/kg	6	Mean	5.47	2.880	1.117	52.75	20.38	7.43	15.48	3.95	56.8	23.3	787.2	0.57	0.048
		S.D.	0.20	0.063	0.052	1.22	1.79	0.93	0.50	0.57	8.8	2.1	148.9	0.30	0.012
200 mg/kg	6	Mean	5.55	2.832	1.048	51.08	21.40	7.78	15.78	3.95	58.5	24.3	662.2	0.70	0.047
		S.D.	0.18	0.074	0.090	2.04	2.34	0.65	1.22	0.67	3.4	3.3	105.5	0.39	0.005
1000 mg/kg	6	Mean	5.17*	2.767	1.158	53.67	19.53	8.40	14.23*	4.17	77.2**	39.3**	934.5	0.53	0.055
		S.D.	0.10	0.144	0.101	2.08	3.09	0.63	0.98	1.11	6.6	5.5	193.2	0.46	0.014

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

(to be continued)

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	6	Mean	170.2	61.5	60.2	9.35	0.503	143.0	4.978	104.2	9.68	9.13
		S.D.	13.3	4.7	17.6	2.16	0.029	1.7	0.294	0.8	0.34	0.35
8 mg/kg	6	Mean	153.3	55.0	39.0+	9.75	0.497	142.7	4.797	104.0	9.88	9.20
		S.D.	14.2	6.7	10.8	1.45	0.023	1.4	0.241	1.3	0.33	0.47
40 mg/kg	6	Mean	168.0	61.3	56.7	9.25	0.487	142.3	5.005	104.0	9.83	9.12
		S.D.	15.1	9.3	16.7	1.72	0.012	0.8	0.184	1.1	0.23	0.58
200 mg/kg	6	Mean	173.2	60.3	54.8	10.98	0.510	142.0	5.098	103.5	9.72	9.08
		S.D.	25.1	7.3	11.3	2.02	0.024	0.6	0.361	1.0	0.19	0.51
1000 mg/kg	6	Mean	146.0	67.5	123.2	10.38	0.500	143.0	4.905	103.8	9.88	9.47
		S.D.	14.1	11.9	54.6	2.13	0.028	1.8	0.365	1.6	0.35	0.76

+ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ-GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α ₁	α ₂	β	γ					
0 mg/kg	6	Mean	5.55	3.042	1.217	54.88	17.80	6.88	14.97	5.47	59.2	21.5	410.2	1.08	0.042
		S.D.	0.37	0.197	0.091	1.89	1.68	0.59	0.90	0.23	3.2	2.1	76.9	0.28	0.016
8 mg/kg	6	Mean	5.50	3.068	1.267	55.85	18.12	6.70	14.73	4.60++	59.0	24.2	416.2	0.97	0.047
		S.D.	0.23	0.121	0.067	1.29	2.12	1.07	1.07	0.35	6.4	4.3	114.5	0.39	0.008
40 mg/kg	6	Mean	5.57	3.095	1.260	55.70	17.80	6.83	15.25	4.42	58.2	19.5	460.5	0.67	0.040
		S.D.	0.20	0.119	0.071	1.41	0.85	1.15	0.84	0.93	3.1	1.6	111.8	0.29	0.017
200 mg/kg	6	Mean	5.55	3.083	1.253	55.62	17.67	7.25	14.90	4.57++	58.5	22.3	477.0	0.85	0.055
		S.D.	0.24	0.165	0.105	2.09	2.57	1.30	1.30	0.42	5.2	3.3	106.2	0.25	0.008
1000 mg/kg	6	Mean	5.20	2.925	1.288	56.30	17.18	7.65	14.37	4.50	82.5++	40.5++	585.7*	0.55*	0.058
		S.D.	0.27	0.134	0.055	1.09	1.86	0.89	0.63	0.85	29.1	14.3	78.8	0.31	0.016

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).++ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

(to be continued)

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	6	Mean	113.0	54.5	9.7	11.78	0.533	142.7	4.823	105.8	9.63	8.53
		S.D.	8.3	14.0	4.4	1.12	0.050	1.0	0.295	0.8	0.30	0.55
8 mg/kg	6	Mean	117.2	59.0	16.5	12.32	0.523	142.3	4.917	104.5	9.68	8.78
		S.D.	13.6	13.6	9.3	1.82	0.022	0.8	0.265	0.5	0.31	0.37
40 mg/kg	6	Mean	134.8	56.0	13.2	10.97	0.513	141.3*	4.995	104.8	9.87	8.82
		S.D.	22.1	9.8	6.4	0.94	0.010	0.5	0.296	1.0	0.24	0.53
200 mg/kg	6	Mean	123.0	58.7	10.5	11.83	0.538	141.8	4.847	105.2	9.62	8.18
		S.D.	18.3	17.2	4.4	1.14	0.030	0.8	0.170	1.5	0.25	0.31
1000 mg/kg	6	Mean	129.7	74.3	32.2**	10.37	0.545	142.5	4.822	105.2	9.83	8.88
		S.D.	13.9	9.9	11.7	2.06	0.036	1.0	0.300	1.5	0.29	0.81

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 27 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	6	Mean	5.67	2.860	1.028	50.58	21.03	7.57	16.23	4.58	57.7	24.0	461.3	0.47	0.050
		S.D.	0.20	0.083	0.063	1.57	2.32	0.73	0.86	0.76	5.3	2.1	97.5	0.12	0.009
1000 mg/kg	6	Mean	5.45	2.795	1.052	51.25	22.18	6.95	15.07*	4.55	59.8	23.5	506.2	0.35	0.057
		S.D.	0.24	0.104	0.032	0.70	1.58	0.29	0.84	0.77	2.1	2.4	83.4	0.23	0.012

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	6	Mean	182.2	62.2	60.8	14.70	0.522	141.8	4.895	105.3	9.82	7.65
		S.D.	17.3	11.4	6.9	1.50	0.033	0.8	0.233	1.0	0.12	0.23
1000 mg/kg	6	Mean	149.7**	66.8	59.0	13.77	0.470*	143.0	4.968	105.5	9.95	8.35**
		S.D.	7.3	9.7	21.9	2.01	0.024	1.1	0.454	1.0	0.36	0.22

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 28 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	6	Mean	5.93	3.303	1.265	55.72	18.95	5.78	14.13	5.42	58.8	23.0	269.5	0.52	0.073
		S.D.	0.31	0.183	0.091	1.66	2.36	0.48	0.62	0.88	9.1	2.7	83.1	0.17	0.015
1000 mg/kg	6	Mean	5.65	3.038**	1.162+	53.77*	19.88	6.27	14.77	5.32	60.3	21.3	326.8	0.70	0.075
		S.D.	0.14	0.083	0.031	0.66	2.20	0.85	0.80	0.61	5.7	3.3	69.3	0.23	0.018

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	6	Mean	135.7	73.3	20.7	16.68	0.558	142.5	4.723	108.0	9.78	6.37
		S.D.	15.9	11.0	15.3	1.68	0.038	0.8	0.203	1.8	0.37	0.23
1000 mg/kg	6	Mean	121.5	84.8	20.2	17.38	0.558	142.2	4.675	106.5	9.85	6.98*
		S.D.	17.9	15.1	7.8	3.61	0.026	1.0	0.191	1.8	0.25	0.52

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).+ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 29 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

	End of administration					End of recovery	
	0 mg/kg	8 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6
No abnormal findings	6	6	6	6	4	6	5
Ileum : Diverticulum	0	0	0	0	1	0	0
Lateral vastus muscle : Atrophy	0	0	0	0	1	0	1

Values are expressed as the number of animals.

Table 30 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

	End of administration					End of recovery	
	0 mg/kg	8 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6
No abnormal findings	6	6	6	6	5	6	6
Glandular stomach : Black patch, mucosa, multifocal	0	0	0	0	1	0	0

Values are expressed as the number of animals.

Table 31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	6	Mean	380.5	13.520	3.548	2.823	0.740	0.722	0.188	1.317	0.345	2.043	0.538	12.67	3.333
		S.D.	28.3	1.565	0.261	0.339	0.053	0.149	0.033	0.120	0.014	0.044	0.032	1.70	0.422
8 mg/kg	6	Mean	368.0	11.798	3.202	2.682	0.733	0.708	0.190	1.267	0.343	2.113	0.577	12.65	3.435
		S.D.	27.8	1.222	0.157	0.159	0.055	0.103	0.018	0.119	0.015	0.081	0.043	1.78	0.357
40 mg/kg	6	Mean	365.7	13.098	3.577	2.893	0.788	0.700	0.192	1.333	0.365	2.058	0.562	12.27	3.332
		S.D.	25.0	1.476	0.239	0.310	0.056	0.119	0.023	0.088	0.020	0.078	0.019	2.58	0.464
200 mg/kg	6	Mean	381.2	13.633	3.570	2.853	0.748	0.705	0.185	1.317	0.347	2.097	0.552	13.37	3.495
		S.D.	26.0	1.616	0.253	0.187	0.044	0.071	0.015	0.107	0.031	0.061	0.026	2.38	0.465
1000 mg/kg	6	Mean	324.0**	12.248	3.777	2.607	0.805	0.583	0.185	1.187	0.367	1.983	0.618+	10.15	3.130
		S.D.	37.0	1.772	0.237	0.232	0.029	0.173	0.075	0.144	0.041	0.041	0.076	1.43	0.257

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

+ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

(to be continued)

Table 31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
0 mg/kg	6	Mean	719.5	189.310	17.50	4.610	55.8	14.683	3.310	0.870	0.753	0.200	435.5	115.075	1.138	0.302
		S.D.	209.7	55.055	2.09	0.536	5.6	1.179	0.330	0.082	0.070	0.020	47.2	15.880	0.186	0.050
8 mg/kg	6	Mean	572.5	156.020	20.63	5.588	59.2	15.993	3.202	0.872	0.778	0.213	414.5	113.412	1.280	0.352
		S.D.	145.1	37.981	4.28	0.964	9.7	1.506	0.389	0.105	0.058	0.008	91.9	26.545	0.165	0.057
40 mg/kg	6	Mean	589.5	161.743	17.93	4.912	56.8	15.478	3.197	0.875	0.780	0.213	392.2	106.397	1.285	0.350
		S.D.	85.7	25.487	3.30	0.892	9.5	1.831	0.256	0.022	0.071	0.010	103.4	22.104	0.190	0.035
200 mg/kg	6	Mean	674.8	177.380	19.18	5.052	56.8	14.998	3.078	0.810	0.722	0.190	397.2	104.888	1.220	0.322
		S.D.	54.7	14.941	2.62	0.753	4.0	1.794	0.257	0.103	0.053	0.026	36.4	14.929	0.145	0.045
1000 mg/kg	6	Mean	444.7**	137.790	17.23	5.352	56.8	17.793*	2.848	0.883	0.647*	0.202	372.8	114.945	1.202	0.372
		S.D.	93.0	25.984	4.63	1.387	6.0	3.188	0.229	0.080	0.033	0.033	69.2	15.246	0.204	0.062

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	6	Mean	207.0	6.337	3.052	1.537	0.745	0.492	0.240	0.763	0.370	1.898	0.922	12.58	6.050
		S.D.	16.1	0.842	0.218	0.090	0.034	0.092	0.031	0.058	0.011	0.125	0.071	2.74	1.058
8 mg/kg	6	Mean	203.7	6.602	3.238	1.510	0.742	0.450	0.220	0.750	0.370	1.950	0.962	11.98	5.880
		S.D.	14.2	0.705	0.176	0.132	0.034	0.079	0.029	0.059	0.026	0.071	0.058	1.21	0.376
40 mg/kg	6	Mean	219.3	7.138	3.255	1.638	0.747	0.458	0.210	0.828	0.378	1.878	0.857	13.73	6.267
		S.D.	12.1	0.504	0.155	0.093	0.061	0.042	0.024	0.031	0.019	0.074	0.037	1.83	0.843
200 mg/kg	6	Mean	204.0	6.655	3.257	1.550	0.765	0.450	0.222	0.763	0.375	1.947	0.958	13.02	6.385
		S.D.	12.4	0.794	0.267	0.058	0.056	0.049	0.022	0.053	0.016	0.071	0.084	1.72	0.830
1000 mg/kg	6	Mean	201.7	7.463*	3.695**	1.573	0.780	0.410	0.203	0.827	0.410*	1.827	0.907	11.15	5.545
		S.D.	8.9	0.674	0.196	0.113	0.074	0.065	0.031	0.058	0.028	0.052	0.049	1.26	0.761

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

(to be continued)

Table 32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047) (continued)

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
0 mg/kg	6	Mean	508.3	244.053	13.62	6.608	59.3	28.680	88.5	42.618	0.445	0.213
		S.D.	121.2	49.640	1.50	0.842	5.9	2.062	22.1	9.597	0.171	0.070
8 mg/kg	6	Mean	497.0	241.978	13.30	6.557	61.2	29.933	92.5	45.217	0.473	0.233
		S.D.	155.9	65.349	1.21	0.762	9.7	3.502	19.8	8.103	0.167	0.078
40 mg/kg	6	Mean	546.8	248.013	14.65	6.677	65.3	29.832	93.8	42.632	0.460	0.213
		S.D.	108.5	37.333	2.04	0.834	7.3	3.484	16.6	6.136	0.247	0.126
200 mg/kg	6	Mean	460.2	224.590	14.72	7.225	61.3	30.125	95.8	46.878	0.525	0.258
		S.D.	84.4	30.132	3.87	1.933	4.8	2.552	18.5	7.949	0.192	0.097
1000 mg/kg	6	Mean	386.2	191.045	14.88	7.443	54.7	27.055	63.7+	31.600*	0.370	0.185
		S.D.	111.5	53.820	3.89	2.189	7.9	3.151	3.8	1.988	0.052	0.023

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

+ : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 33 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	6	Mean	435.5	13.885	3.188	3.073	0.710	0.775	0.177	1.435	0.328	2.205	0.507	13.72	3.148
		S.D.	32.9	1.441	0.254	0.135	0.051	0.116	0.019	0.189	0.034	0.098	0.036	1.41	0.157
1000 mg/kg	6	Mean	401.5	11.892	2.960	2.977	0.745	0.763	0.190	1.395	0.348	2.148	0.540	11.57**	2.923
		S.D.	51.4	1.912	0.242	0.337	0.055	0.229	0.042	0.154	0.032	0.144	0.044	0.78	0.470

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
0 mg/kg	6	Mean	534.7	122.127	22.20	5.123	63.0	14.558	3.363	0.777	1.098	0.253	691.7	161.010	1.548	0.358
		S.D.	118.4	21.547	3.52	0.927	5.7	1.930	0.179	0.072	0.117	0.028	164.0	47.801	0.169	0.057
1000 mg/kg	6	Mean	617.3	152.158*	21.92	5.458	63.5	16.180	3.280	0.830	0.992	0.250	594.0	148.053	1.473	0.367
		S.D.	166.6	23.815	4.56	0.935	9.0	4.021	0.221	0.110	0.072	0.019	95.3	16.630	0.268	0.056

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 34 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	6	Mean	228.5	6.698	2.927	1.602	0.697	0.455	0.200	0.793	0.347	1.968	0.867	14.43	6.333
		S.D.	19.0	0.831	0.201	0.349	0.127	0.044	0.014	0.037	0.020	0.044	0.067	2.21	0.932
1000 mg/kg	6	Mean	224.5	6.962	3.103	1.708	0.765	0.527*	0.233**	0.872*	0.387**	1.877*	0.835	16.15	7.250
		S.D.	11.0	0.301	0.114	0.090	0.068	0.041	0.021	0.063	0.016	0.084	0.039	3.20	1.701

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
0 mg/kg	6	Mean	405.3	176.610	14.18	6.210	62.8	27.613	90.0	39.657	0.627	0.275
		S.D.	74.9	22.868	1.51	0.450	3.3	2.184	7.0	4.865	0.268	0.124
1000 mg/kg	6	Mean	482.5	214.140*	15.78	7.008	68.3	30.487	93.7	41.885	0.558	0.250
		S.D.	87.0	31.928	3.90	1.549	9.8	4.382	11.2	6.116	0.171	0.080

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's test).

Table 35 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

		End of administration					End of recovery	
		0 mg/kg	8 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals examined		6	6	6	6	6	6	6
Organ: Findings	Grade							
Lung: Accumulation, foam cell	+	1	-	-	-	0	1	1
Mineralization, artery	+	0	-	-	-	1	0	1
Metaplasia, osseous	+	1	-	-	-	0	0	0
Forestomach: Hyperkeratosis, mucosal epithelium	+	0	0	0	0	6	0	0
Ileum: Diverticulum	+	0	-	-	-	1	0	0
Liver: Microgranuloma	+	3	-	-	-	2	4	4
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	2	2	3	3	5	0	6
	++	0	0	0	0	1	0	0
Dilatation, tubule, cortex	+	0	0	0	0	3	0	0
Dilatation, cystic, collecting duct	+	0	0	0	0	4	0	2
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	1	0	0	0	0	0	0
Cast, hyaline	+	0	0	0	0	0	0	1
Cyst	+	0	0	0	0	0	0	1
Testis: Atrophy, seminiferous tubule	+	0	-	-	-	0	0	1
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	1	-	-	-	0	4	3
Sciatic nerve: Degeneration, nerve fiber	+	0	0	0	0	1	0	0
Pituitary gland: Cyst, pars intermedia	+	1	-	-	-	0	0	0
Lateral vastus muscle: Atrophy, muscle fiber	+	0	0	0	0	1	0	1
Femur: Hyperostosis, metaphysis	+	0	0	0	0	5	0	0

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

Grade; +: slight change, ++: moderate change.

Table 36 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of p-Chlorobenzaldehyde (SR07047)

		End of administration					End of recovery	
		0 mg/kg	8 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals examined		6	6	6	6	6	6	6
Organ: Findings	Grade							
Lung: Accumulation, foam cell	+	2	-	-	-	1	0	1
Metaplasia, osseous	+	1	-	-	-	0	0	0
Fibrosis, focal	+	0	-	-	-	0	0	1
Forestomach: Hyperkeratosis, mucosal epithelium	+	0	0	0	0	2	0	0
Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	0	3	0	0
Stomach, limiting ridge: Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	0	2	0	0
Glandular stomach: Ulcer	+	0	-	-	-	1	0	0
Liver: Microgranuloma	+	5	-	-	-	2	3	4
Fatty change, periportal	+	3	-	-	-	4	0	0
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	0	0	0	0	3	2	1
	++	0	0	0	0	0	0	1
Dilatation, tubule, cortex	+	0	0	0	0	1	0	0
Dilatation, cystic, collecting duct	+	0	0	1	0	1	0	1
Cyst	+	0	0	1	0	0	0	0
Pituitary gland: Cyst, pars nervosa	+	0	-	-	-	0	0	1
Femur: Hyperostosis, metaphysis	+	0	0	0	1	5	0	0

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

Grade; +: slight change, ++: moderate change.