

## 最 終 報 告 書

試験名：クロロメチルメチルエーテルのラットを用いた  
経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

試験番号：R-1030

試験期間：2009年9月2日～2011年5月31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  
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

1. 目次

1. 目次 .....	3
4. 要約 .....	12
4.1 反復投与毒性 .....	12
4.2 生殖発生毒性 .....	13
5. 緒言 .....	14
6. 試験材料及び方法 .....	15
6.1 被験物質及び媒体 .....	15
6.1.1 被験物質 .....	15
6.1.2 媒体 .....	15
6.2 投与液の調製及び保存方法 .....	16
6.2.1 対照群投与液の採取 .....	16
6.2.2 被験液の調製 .....	16
6.2.3 被験液の安定性 .....	16
6.2.4 被験液の濃度確認 .....	16
6.3 試験動物 .....	18
6.4 飼育条件 .....	19
6.5 動物の識別 .....	19

6.6	投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間とそれらの選択理由	20
6.7	投与方法	20
6.8	投与量及び群構成	20
6.9	投与量の設定根拠	20
6.10	観察及び検査の方法	21
6.10.1	一般状態の観察	21
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	21
6.10.3	体重測定	22
6.10.4	摂餌量測定	22
6.10.5	膣垢検査	23
6.10.6	交配方法	23
6.10.7	分娩及び授乳観察	23
6.10.8	尿検査（摂水量測定を含む）	24
6.10.9	血液学検査	25
6.10.10	血液化学検査	26
6.10.11	病理学検査	27
6.11	統計解析	28
6.11.1	パラメータの算出	28
6.11.2	検定	28
7.	試験結果	30
7.1	一般状態（Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22）	30
7.2	詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定 (Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 2-1~2-258)	30
7.3	体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22）	31
7.4	摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22）	31
7.5	尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-8、Appendix 5-1~5-18）	31
7.6	血液学検査（Table 6-1~6-8、Appendix 6-1~6-8）	32
7.7	血液化学検査（Table 7-1~7-8、Appendix 7-1~7-8）	32
7.8	器官重量（Table 8-1~8-9、Appendix 8-1~8-30）	32
7.9	剖検所見（Table 9-1、9-2、Appendix 9-1~9-106）	33
7.10	病理組織学検査（Table 10-1~10-5、Appendix 9-1~9-106）	33
7.11	性周期（Table 11、Appendix 10-1~10-4）	36
7.12	交配成績（Table 12、Appendix 11-1~11-4）	36
7.13	分娩成績（Table 13、Appendix 12-1~12-4）	36
7.14	出生児の観察（Table 14、Appendix 13-1~13-4）	36
7.15	出生児の生存率（Table 15、Appendix 14-1~14-4）	36
7.16	出生児の体重（Table 16、Appendix 15-1~15-4）	36

7.17	出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)	36
8.	考察	37
8.1	反復投与毒性	37
8.2	生殖発生毒性	38
9.	文献	40

図

Fig. 1~5	自発運動量の測定
Fig. 6~8	体重
Fig. 9~11	摂餌量

表

Table 1-1~1-7	一般状態
Table 2-1~2-23	ホームケージ内観察
Table 2-24~2-46	手に持つての観察
Table 2-47~2-69	オープンフィールド内観察
Table 2-70~2-74	機能検査
Table 2-75~2-79	握力測定
Table 2-80~2-84	自発運動量の測定
Table 3-1~3-7	体重
Table 4-1~4-7	摂餌量
Table 5-1~5-8	尿検査 (含、摂水量)
Table 6-1~6-8	血液学検査
Table 7-1~7-8	血液化学検査
Table 8-1~8-9	器官重量
Table 9-1、9-2	剖検所見
Table 10-1~10-5	病理組織学検査

Table 11	性周期
Table 12	交配成績
Table 13	分娩成績
Table 14	出生児の観察
Table 15	出生児の生存率
Table 16	出生児の体重
Table 17	出生児の生後 4 日剖検所見

#### 4. 要約

クロロメチルメチルエーテルの 0 (対照群: コーンオイル)、15、50 及び 150 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの、雄には交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで (42 日間)、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 4 日まで (42~55 日間) 強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 150 mg/kg 投与群については、42 日間投与した後 14 日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

##### 4.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、血液化学検査では、被験物質投与による影響は認められなかった。

体重及び摂餌量では、150 mg/kg 投与群の雄で投与期間中に摂餌量の低値を伴った体重増加抑制がみられ、50 mg/kg 以上の投与群で投与期間終了時の剖検時体重に低値が認められた。150 mg/kg 投与群の主群の雌では、妊娠及び授乳期投与期間を通じて、体重が対照群を下回って推移し、回復群の雌では、投与期間中に体重増加抑制傾向がみられた。

尿検査では、投与 6 週検査時に 150 mg/kg 投与群で尿浸透圧の低値が認められた。

血液学検査では、投与期間終了検査時に 150 mg/kg 投与群の雄で網赤血球率及び白血球数の高値、リンパ球比率の低値、好中球比率、好中球数、好塩基球数及び単球数の高値が認められた。150 mg/kg 投与群の雌でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。

病理学検査では、投与期間終了時に 150 mg/kg 投与群の雄で副腎重量の高値が認められ、組織学的には皮質細胞の肥大がみられた。投与期間終了時に肉眼所見として、150 mg/kg 投与群の雌で前胃の壁肥厚、15 mg/kg 以上の投与群の雌雄で前胃粘膜面の隆起巣、150 mg/kg 投与群の雌雄で前胃漿膜面と周辺組織との癒着、前胃粘膜面の結節、15 mg/kg 投与群の雌で腺胃粘膜面の暗赤色巣、50 mg/kg 以上の投与群の雌雄で胃の境界縁肥厚、回復期間終了時にも 150 mg/kg 投与群の雌雄で前胃粘膜面の隆起巣及び前胃漿膜面と周辺組織との癒着がみられた。組織学的には、主群の胃において、雄の 15 mg/kg 以上の投与群で増殖帶の延長及び扁平上皮の反応性過形成、50 mg/kg 以上の投与群で腺胃粘膜の再生、前胃のびらん/潰瘍、扁平上皮のび慢性過形成及び境界縁の肥厚、150 mg/kg 投与群で腺胃のびらんがみられ、雌の 15 mg/kg 以上の投与群で増殖帶の延長、扁平上皮の反応性過形成、前胃のびらん/潰瘍及び頸部粘膜細胞の増殖、50 mg/kg 以上の投与群で境界縁の肥厚、150 mg/kg 投与群で腺胃粘膜の再生及び扁平上皮のび慢性過形成がみられた。回復群では、150 mg/kg 投与群の雌雄で粘膜下領域における限局性的線維化がみられた。また、反応性過形成がみられたが、主群に比べて程度の減弱がみられた。主群の雌において、胸腺の萎縮がみられ、回復群においてその頻度・程度は減弱したもの、回復群は母体ではないので、母体における回復性

は不明である。

体重、摂餌量、尿検査、血液学検査及び病理学検査でみられた前述の変化は、休薬により軽減するか、回復したことから、いずれも可逆性の変化と考えられた。

#### 4.2 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数、出生率及び性比に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の授乳状態にも異常は認められなかった。

出生児では、外表観察、出生時及び生後4日の体重、生後4日剖検所見並びに生後4日生存率に被験物質投与による変化は認められなかった。

これらの結果から、クロロメチルメチルエーテルの反復投与毒性に対する無影響量は雌雄ともに15 mg/kg/dayを下回り、生殖発生毒性に対しては、雌雄親動物及び児動物における無影響量は150 mg/kg/dayを上回ると判断した。

## 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委託により、クロロメチルメチルエーテルのラットを用いた経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施したので、その成績を報告する。

## 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

クロロメチルメチルエーテルは  
た（試験番号：A-2189、添付資料1）。

名称	:	クロロメチルメチルエーテル
英名	:	Chloromethyl Methyl Ether
CAS番号	:	107-30-2
構造式又は示性式	:	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{ClO}$
分子量	:	80.51
純度 (GC)	:	96.7%
不純物	:	ビスクロロメチルエーテル (GC) 0.5% 不明 2.8%
入手量	:	1025 g (500 g を 2本、25 g を 1本)
常温における性状	:	透明な液体
保存方法	:	冷蔵（実測値：4~6°C）、密栓、防湿
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並びに第2研究棟4階被験物質調製室
取扱い上の注意	:	作業場の換気を十分に行い、マスク、保護眼鏡、保護手袋等の適切な保護具を着用し、直接の接触を防ぐ。漏れ、あふれ、飛散のないように取り扱う。火気厳禁。取り扱い後は、手、顔等を良く洗い、うがいをする。
安定性	:	投与期間終了後に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所にて、残余被験物質の純度を確認した結果、試験開始前とほぼ同様であり安定性に問題はなかった。 (添付資料2)。
残量の処理	:	被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所被験物質保存室に保存した。動物試験及び分析終了後の残量はすべて焼却処分した。

#### 6.1.2 媒体

名称	:	コーンオイル
ロット番号	:	PEG0519
製造者	:	和光純薬工業株式会社

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 投与液の調製及び保存方法

### 6.2.1 対照群投与液の採取

被験液調製当日の被験物質を取り扱う前に対照群投与液として、必要量の媒体を分注した。

### 6.2.2 被験液の調製

メスシリンダーに規定量の約5割の媒体を採取した後、そこに濃度ごとに必要量の被験物質をガラスシリンジで採り、正確に秤取した。攪拌して媒体に溶解させた後、更に媒体を加えて規定量にメスアップし、所定の濃度液を調製した。調製は用時に行い、褐色ガラス瓶に入れて、安定性の確認された範囲内で投与に使用した。なお、被験液の保存はしなかった。残液はポリ瓶に回収又はペーパータオル等に吸着させて焼却処分した。

### 6.2.3 被験液の安定性

本被験物質の1及び200mg/mL溶液（媒体：コーンオイル）は、褐色瓶に入れ冷所（冷蔵庫内、1~10°C）で1日間保存後、室温で8時間は安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（試験番号：A-2189、添付資料3）。

### 6.2.4 被験液の濃度確認

投与開始前と雄の投与6週の2回、各濃度の被験液について、株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所でGC法により濃度確認を実施した。その結果、各濃度液ともに表示値に対する被験物質の割合は98.8~100.7%であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合；100.0±10.0%）であった（添付資料4、5）。

#### [測定対象標準物質]

製造者 : 東京化成工業株式会社  
名称 : クロロメチルメチルエーテル  
ロット番号 : KBEBC  
保存方法 : 冷蔵（実測値：2~7°C）、密栓、防湿  
保存場所 : 御殿場研究所被験物質保存室及び生化学部標準物質保存場所並びに第2研究棟4階被験物質調製室

#### [試薬]

トルエン (試薬特級、和光純薬工業株式会社)

## [使用機器]

GC システム (Agilent Technologies Inc.)

GC	HP6890N
インジェクタ	G2613A
オートサンプルトレイ	G2614A
データ処理ソフト	GC ChemStation G2070AJ
天秤	
分析用上皿電子天秤	AE240 (Mettler-Toledo AG)

## [標準原液及び標準溶液の調製]

クロロメチルメチルエーテルの 0.5000 g 及び 0.5016 g を秤量し、トルエンを加えて希釈して全量 50 mL とした標準原液を用時調製した（調製濃度：10.0 mg/mL）。この 1 mL を正確に採取し、トルエンで希釈して全量 100 mL とした標準溶液を用時調製した（調製濃度：0.100 mg/mL）。

## [測定実測試料の調製]

測定試料を n=1 で採取した。採取した測定試料を以下の手順に従い、トルエンで希釈して測定実測試料を調製した。

測定試料 (mg/mL)	1 次希釈		2 次希釈		希釈率
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	採取量 (mL)	定容量 (mL)	
3	1	30	—	—	30
10	1	100	—	—	100
30	1	30	1	10	300

## [測定条件]

## GC 条件

カラム	:	DB-17MS (0.25 mm I.D. × 30 m、膜厚 0.25 μm、J&W)
キャリアガス	:	He
流量モード	:	コンスタントフロー モード
He 流量	:	0.5 mL/min
注入モード	:	スプリット
スプリット比	:	5:1
注入口温度	:	140°C
検出器	:	Flame ionization detector (FID)
検出器温度	:	250°C
H <sub>2</sub> 流量	:	40 mL/min

Air 流量	:	450 mL/min
メーカーアップガス	:	N <sub>2</sub>
メーカーアップガスマード	:	コンスタント カラム+メーカーアップ流量モード
メーカーアップ流量	:	30 mL/min
オープン温度	:	40°C→70°C (10°C/分、5 分保持) →240°C (30°C/分、2 分保持)
注入量	:	1 μL

#### [システム適合性]

測定開始時に標準溶液を3回連続注入し、クロロメチルメチルエーテルの保持時間及びピーク面積の再現性を確認した。評価基準は保持時間及びピーク面積の相対標準偏差が5%以下とした。その結果、ピーク面積の相対標準偏差は1.0%以下、保持時間の相対標準偏差は0.0%であり、すべて判定基準を満たす結果であったことから、本測定の信頼性は保証された。

#### [測定試料中クロロメチルメチルエーテル濃度の算出]

標準溶液をGCへ3回注入してクロロメチルメチルエーテルのピーク面積の平均(Q<sub>s</sub>)を求めた。別に測定実測試料をGCへ1回注入してクロロメチルメチルエーテルのピーク面積(Q<sub>t</sub>)を求め、以下の式により測定試料中のクロロメチルメチルエーテル濃度を求め、その濃度を用いて表示値に対する割合(%)を算出した。

$$\text{測定試料中クロロメチルメチルエーテル濃度 (mg/mL)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times A \times F$$

Q<sub>t</sub>：測定実測試料のクロロメチルメチルエーテルのピーク面積

Q<sub>s</sub>：標準溶液のクロロメチルメチルエーテルの平均ピーク面積

A：標準溶液中のクロロメチルメチルエーテル濃度 (mg/mL)

F：希釈率

### 6.3 試験動物

Sprague-Dawley系SPFラット[Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター]の雄62匹及び雌73匹をそれぞれ8週齢で入手<sup>注1</sup>し、入荷日を馴化1日と起算して、3日間の検疫期間を含む16日間の馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察(1回/日)、体重測定(馴化1、3、9及び16日の4回)、詳細な一般状態の観察(馴化11日に1回)及び性周期観察(馴化4から15日の12日間)を実施し、それらの結果を基に、外傷のみられた雌1例(耳標番号:631)及び性周期異常の雌3例(耳標番号:578,590,613)を除き、雄は一般状態、雌は一般状態及び性周期にそれ

ぞれ異常がなく、体重増加が良好な雄 48 匹及び雌 58 匹をそれぞれ選択し、10 週齢で投与に使用した。なお、性周期については、腔垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、それらの周期が 4~5 日ごとに繰り返されない場合を性周期異常とした。投与開始時の体重範囲は雄で 334~383 g (平均体重 : 354 g)、雌は 212~248 g (平均体重 : 232 g) であった。動物は検疫・馴化期間中の体重増加量 (検疫初回の体重~群分け時の体重) により選別後、群分け当日 (投与開始の前日) の体重により各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。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み合わせ (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た) で行った。群分けから除外された動物のうち、雄 14 匹と性周期異常の雌 3 匹は投与 7 日にエーテル深麻酔下で安楽死させた。残りの雌 12 匹は無処置動物として継続飼育した。なお、継続飼育した無処置雌動物は、死亡などにより交配すべき相手がない動物が認められなかつたため、交配期間終了後にエーテル深麻酔下で安楽死させた。

注) : 試験計画書に従い、動物発注数は雄 60 匹及び雌 70 匹であったが、実際には雄 62 匹及び雌 73 匹が納入された。

#### 6.4 飼育条件

動物は、温度 20~26°C、相対湿度 39~70%、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 (飼育室番号 : 303 号室) でプラスチック製ケージ (W 250×D 350×H 200 mm : 日本ケージ株式会社) で個別に、交配中は雌雄各 1 匹の計 2 匹を収容した。なお、妊娠 17 日から授乳 4 日までは、床敷 (ホワイトフレーク : 日本チャールス・リバー株式会社) を入れたプラスチック製エコンケージ (W340×D400×H185 mm : 日本クリア株式会社) に母体単位で収容した。飼料は NMF 固形 (放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号 : 090521) をステンレス製給餌器により自由に摂取させた。飲料水は水道水 (御殿場市営水道水 : 給水瓶使用) を自由に摂取させた。

飼料中の混入物質等については使用したロットについて、Eurofis Scientific Analytice で実施した分析結果を入手し、床敷については、Eurofis Scientific Analytice で定期的 (年 6 回) に実施した分析結果を入手した。飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を東芝機械環境センター株式会社に定期的 (年 4 回) に依頼し、結果を入手した。これらのデータにより飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

#### 6.5 動物の識別

動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標 (雄 : 501~562、雌 : 563~635) をつけて行った。群分け後は、性別及び投与量ごと (対照群、低、中及び高用量の順) に 4 衍の番号をつけた。なお、1000 の位は群、100 の位は性 (0 番を雄、1 番を雌)、10 と 1 の位は個体番号とした。飼育ケージに投与量 (群) ごとに色分けしたケージラベルを

付け、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日（主群の雄及び回復群の雌雄）、交尾成立日（主群の雌雄）及び分娩日（主群の雌）を明記した。

#### 6.6 投与経路、投与期間及び投与回数並びに回復期間とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 422に準じ、経口投与を選択した。投与期間は、主群の雄及び回復群の雌雄で交配前14日間、交配期間14日間及び交配期間終了後14日間の42日間、主群の雌で交配前14日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日までの42~55日間とした。回復期間は回復群の雌雄について投与終了後14日間とし、その間休薦し、観察を行った。

#### 6.7 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は5mL/kg体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて投与液を1日1回、08:59~12:12の間に強制経口投与した（ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了後の13:56~15:35に投与した）。対照群には媒体（コーンオイル）のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量（表示単位：0.1mL）は最新の体重を基準に算出した。

#### 6.8 投与量及び群構成

投与量は15、50及び150mg/kg/dayの3用量とし、対照群を加え4群構成とした。1群当たりの動物数は交配を行う主群の各群で雌雄各12匹、交配しない回復群として対照群及び高用量群で雌各5匹とした。なお、雄の対照群及び高用量群の群内番号8番以降の動物は、最終投与終了日以降は回復群に移行した。群構成をText table 1.に示した。

Text table 1.群構成表

試験群	投与量 (mg/kg/day)	被験液濃度 (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
対照群	0	0	5	雄	12	1001~1012	5 <sup>注)</sup>	1008~1012
				雌	12	1101~1112	5	1113~1117
低用量群	15	3	5	雄	12	2001~2012	—	—
				雌	12	2101~2112	—	—
中用量群	50	10	5	雄	12	3001~3012	—	—
				雌	12	3101~3112	—	—
高用量群	150	30	5	雄	12	4001~4012	5 <sup>注)</sup>	4008~4012
				雌	12	4101~4112	5	4113~4117

注）：雄の回復群は主群より移行した。

#### 6.9 投与量の設定根拠

先に実施した「クロロメチルメチ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）」<sup>1)</sup>において、1000mg/kg投与群では、投与1及び2日に雌雄全

例が死亡した。300 mg/kg 投与群では、雄で体重増加抑制、雌雄で摂餌量の減少がみられ、剖検では、雌雄で胃の壁肥厚、隆起巣、境界縁の肥厚及び周辺組織との一部癒着、胸腺の小型化、雄で腎臓の白色巣がみられた。器官重量では、胸腺重量が減少し、副腎重量が増加した。血液学検査及び血液化学検査においては、貧血傾向が認められた。100 mg/kg 投与群では、雌雄で胃の隆起巣及び境界縁の肥厚がみられた。これらの結果から、今回実施する反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の投与期間は予備試験の3倍以上になることを考慮すると、300 mg/kg/day は本試験の投与量には高すぎると考えられた。したがって、その半量で明らかな毒性変化の発現が予想される 150 mg/kg/day を本試験の高用量とし、以下公比約3で除して 50 及び 15 mg/kg/day の3用量を設定した。

## 6.10 観察及び検査の方法

試験日の起算は下記の通りとした。

投与開始日	: 投与 1 日
投与 1 日から 7 日	: 投与 1 週
回復開始日（投与期間終了の翌日）	: 回復 1 日
回復 1 日から 7 日	: 回復 1 週
交尾成立日	: 妊娠 0 日
分娩終了日	: 授乳 0 日
出生日	: 生後 0 日

### 6.10.1 一般状態の観察

全個体について、投与期間中は毎日3回（投与前、投与直後及び投与約2時間後）、回復期間中は毎日1回（午前中）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常などの一般状態を観察した。なお、動物を手に持ての定期的な観察は、詳細な一般状態の観察と兼ねて行った。また、妊娠0、8日及び授乳1日は動物を手に持ての定期的な観察を行った。

### 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行った。投与開始前（馴化期間中）に1回、また、主群の雄は投与期間中毎週1回、雌では交配前投与期間中は毎週1回、交配期間中、妊娠期間中及び授乳期間中は指定された日（交尾動物は妊娠1、7、14及び20日、未交尾動物は交配7及び14日、分娩動物は授乳4日）にそれぞれ行った。回復群は投与期間中及び回復期間中毎週1回行った。

機能検査、握力測定及び自発運動量の測定は、対照群及び高用量群の雄では群内番号8~12番の5匹、その他の主群及び回復群では動物番号が若い順（但し、主群雌は分娩順）の5匹について行った。投与期間中は、主群の雌で授乳4日（投与42~44日）に、その他は投与期間終了週（投与6週、投与37日）に、回復期間中は、対照群及び

高用量群の雌雄で回復期間終了週（回復 2 週、雌雄とともに回復 9 日）を行った。

上記の観察、検査及び測定は、動物をランダムに配置し、観察者に対して投与量などの情報を制限（ブラインド化）した状態で行った。なお、詳細な一般状態の観察及び機能検査の観察・検査結果について、実数データ以外はスコア化した評点法を用いて記録した。

1) 詳細な一般状態の観察

- ケージ内観察
  - 姿勢、痙攣、異常行動
- 手を持っての観察
  - ケージからの取り出し易さ、被毛・皮膚の状態、眼・鼻の分泌物、眼球突出、眼瞼閉鎖状態、可視粘膜、自律神経機能（流涙、流涎、立毛、瞳孔径、異常呼吸）、ハンドリングに対する反応、ハンドリング時の発声
- 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）

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

3) 握力測定

機能検査に引き続き、CPU ゲージ MODEL-9502A（アイユ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。

4) 自発運動量の測定

握力測定に引き続き、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

主群の雄は投与 1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42 日及び剖検日に、回復群の雌雄は主群の雄の測定日に加え、回復 1、4、8、11、14 日及び剖検日に、主群の雌は投与 1、4、8、11、15 日（未交尾動物は交配期間中の投与 18、22 及び 25 日）、妊娠 0、4、7、11、14、17 及び 20 日、授乳 0 及び 4 日並びに剖検日に体重を測定した。

なお、午後の分娩観察時に分娩の終了が確認された個体の授乳 0 日の体重測定（13:46~16:37）を除き、08:02~10:43 の間に体重測定を行った。剖検日には相対器官重量算出に備えて、前日から約 16 時間絶食させた後の体重を 07:53~08:16 の間に測定した。

#### 6.10.4 摂餌量測定

全個体について、主群の雄は投与 1、4、8、11、15、32、36、39 及び 42 日に、回

復群の雌雄は主群の雄の測定日に加え回復 1、4、8、11 及び 14 日に、主群の雌は投与 1、4、8、11 及び 15 日、妊娠 1、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに授乳 2 及び 4 日に残餌量を測定し、前日の給餌量との差から 1 匹当たりの 1 日摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は 08:22~11:29 の間に行った。

#### 6.10.5 膣垢検査

主群の雌の全個体について、投与開始翌日から交尾が認められるまで毎日（午前中）膣垢を採取し、鏡検した。交配前投与期間中は膣垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べ、交配期間中は膣垢内の精子の有無を調べた。

#### 6.10.6 交配方法

交配前投与期間終了後、主群の同じ投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膣栓形成あるいは膣垢中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を調べた。

なお、交尾が確認されなかった 50 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：3112）は、交配期間終了日を妊娠 0 日として、一般状態の観察、詳細な一般状態の観察、体重及び摂餌量測定並びに投与を行った。また、本例は妊娠 25 日の 10 時までに分娩が終了しなかつたため、エーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後剖検を行い、妊娠の有無を確認した結果、着床は認められず、不妊とみなし、妊娠期間中のデータを統計解析より除外した。

#### 6.10.7 分娩及び授乳観察

##### 1) 母動物の観察

交尾確認雌動物は全例自然分娩させ、分娩状態の異常の有無を観察した。分娩終了の確認（授乳 0 日の測定及び観察）は、妊娠 21 日から妊娠 25 日までの午前・午後、1 日 2 回（妊娠 25 日は午前 10 時までに 1 回）を行い、妊娠期間を 1 日単位で算出した。分娩が 17 時までに終了していた場合、その日を授乳 0 日とした。分娩が終了した母動物は胎盤及び羊膜の処理の有無を観察し、分娩終了日を授乳 0 日とし、授乳 4 日まで出生児を授乳させ、児集め、営巣及び授乳を指標として哺育状態を観察した。

##### 2) 出生児の観察

出生日（生後 0 日）に出生児数、死産児数を数えた。出生児は外表異常の有無を観察<sup>注)</sup>し、性別を判定して体重を測定した後、母動物に授乳させた。出生児の生死の観察を生後 4 日まで毎日 1 回行った。なお、死産児及び死亡児は廃棄した。

生後 4 日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈切断により放血致死させ剖検を行い、体外表、胸部・腹部を含む器官・組織の異常の有無を調べた。なお、出生児の体重は個体別に測定し、各腹単位で雌雄別に平均値を算出した。

注) : 頭部の陥没や裂、顔面の鼻吻や上下顎、口唇のゆがみや裂、眼瞼や耳介の大きさ、形状、左右のバランス、胸腔部のゆがみや大きさ、内部臓器の突出、尾部の長さ、形状、数、欠損、四肢部の長さ、形状、指の数、欠損及び左右のバランスに注意して観察し、正常と異なる場合を異常とした。

#### 6.10.8 尿検査（摂水量測定を含む）

投与終了週（投与 6 週、投与 36~37 日）及び回復終了週（回復 2 週、回復 8~9 日）に雄の各群 5 例（対照群及び高用量群の群内番号 8~12 番の 5 匹、その他の群は動物番号が若い 5 例）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 時間尿を採取した。検査項目を Text table 2.に示した。採取した最初の 4 時間尿について pH 以下沈渣までの検査と尿量を、その後に得られた 20 時間尿を用いて浸透圧及び尿量の測定を行った。尿量は 4 時間の尿量と 20 時間の尿量を合計して 1 日量を算出した。摂水量は、採尿器をセットしたケージに収容した状態で前日からの 1 日の摂取量を、給水瓶を用いて測定した。

なお、投与 6 週検査において、雄 2 例（動物番号 4009 及び 4012）の尿量及び摂水量に著明な高値が認められた。飲水の混入が疑われたため、摂水量、尿量及び浸透圧について再検査を実施したが、初回値と同様の高値であったため初回値を採用し、再検査のデータは参考データとした。

Text table 2. 尿検査の項目、測定法及び使用機器など

検査項目	測定方法
pH	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] <sup>a)</sup>
たん白質	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] <sup>a)</sup>
ケトン体	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] <sup>a)</sup>
グルコース	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] <sup>a)</sup>
潜血	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] <sup>a)</sup>
ビリルビン	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] <sup>a)</sup>
ウロビリノーゲン	オーションスティックス-7EA 試験紙 [アークレイ株式会社] <sup>a)</sup>
色調	肉眼観察
沈渣	鏡検法
尿量（4 時間量）	目盛付スピッツ管を用いた容量測定（単位：mL）
浸透圧	冰点降下法 <sup>b)</sup> （単位：mOsm/kg）
尿量（20 時間量）	メスシリンダーを用いた容量測定（単位：mL）
摂水量（24 時間量）	重量測定
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フ OM-6030 (アークレイ株式会社)	

### 6.10.9 血液学検査

全例を最終投与翌日及び回復期間終了日の前日から一夜（16~20時間）絶食させ、そのうち各群雌雄各5匹（動物番号が若い順、但し、主群雌は分娩順の5匹<sup>注1)</sup>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）に血液約1mLを採取した。得られた血液について、次のText table 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）に採取した血液を遠心分離（約3,000 rpm、約1,600×g、約10分間）し、得られた血漿についてText table 3.-2)に記載の項目及び方法により検査した。なお、採血した全例について、May-Grünwald-Giemsa染色法による血液塗抹標本を作製した。

注1：主群の検査対象各群雌雄各5匹は以下の例とした。

雄	雌
1001~1005	1103、1105、1106、1108、1110
2001~2005	2102、2104、2106、2108、2111
3001~3005	3101、3102、3103、3105、3108
4001~4005	4105、4106、4107、4109、4112

Text table 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(RBC)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>c)</sup>	10 <sup>4</sup> /μL
ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン変法 <sup>c)</sup>	g/dL
ヘマトクリット値(Ht)	赤血球数及び平均赤血球容積から算出 <sup>c)</sup>	%
平均赤血球容積(MCV)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>c)</sup>	fL
平均赤血球血色素量(MCH)	赤血球数及びヘモグロビン量から算出 <sup>c)</sup>	pg
平均赤血球血色素濃度(MCHC)	ヘモグロビン量及びヘマトクリット値から算出 <sup>c)</sup>	g/dL
網赤血球率(Reticulocyte)	RNA染色によるレーザーフローサイトメトリー法 <sup>c)</sup>	%
血小板数(Platelet)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>c)</sup>	10 <sup>4</sup> /μL
白血球数(WBC)	2角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>c)</sup>	10 <sup>2</sup> /μL
白血球百分率 <sup>注)</sup>	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>c)</sup>	%
白血球各細胞の絶対数 <sup>注)</sup>	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリー法 +2角度レーザーフローサイトメトリー法 <sup>c)</sup>	10 <sup>2</sup> /μL
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(PT)	クロット法 <sup>d)</sup>	s
活性化部分トロンボ		
プラスチン時間(APTT)	クロット法 <sup>d)</sup>	s
フィブリノーゲン量(Fibrinogen)	トロンボプラスチン法 <sup>d)</sup>	mg/dL
使用測定機器		
c) : 総合血液学検査装置アドヴィア 120 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		
d) : 血液凝固自動測定装置 ACL 100 (Instrumentation Laboratory)		
注) : 好中球(Neut.)、好酸球(Eosino.)、好塩基球(Baso.)、リンパ球(Lymph.)、単球(Mono.) 及び大型非染色球(LUC)		

### 6.10.10 血液化学検査

血液学検査用試料と同時に採取した血液約 4 mL を凝固促進剤入り試験管（ベノジエクト II-オートセップ：テルモ株式会社）に取り、遠心分離（約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）し、得られた血清について Text table 4.-1）に記載の項目及び方法により検査した。また、ヘパリン加試験管（血液 1 mL 当たり約 20 単位のヘパリン）に採取した血液約 2 mL を遠心分離（約 3,000 rpm、約 1,600×g、約 10 分間）して得られた血漿について Text table 4.-2）に記載の項目及び方法により検査した。

**Text table 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
AIP	Bessey-Lowry 法 <sup>e)</sup>	IU/L
総コレステロール(T.cho)	CEH-COD-POD 法 <sup>e)</sup>	mg/dL
トリグリセライド(TG)	LPL-GK-GPO-POD 法 <sup>e)</sup>	mg/dL
リン脂質(PL)	PLD-ChOD-POD 法 <sup>e)</sup>	mg/dL
総ビリルビン(T.bilirubin)	ビリルビンオキシダーゼ法 <sup>e)</sup>	mg/dL
グルコース(Glucose)	グルコースデヒドログナーゼ法 <sup>e)</sup>	mg/dL
尿素窒素(BUN)	Urease-LEDH 法 <sup>e)</sup>	mg/dL
クレアチニン(Creatinine)	Creatininase-creatinase-sarcosine oxidase-POD 法 <sup>e)</sup>	mg/dL
ナトリウム(Na)	イオン選択電極法 <sup>e)</sup>	mmol/L
カリウム(K)	イオン選択電極法 <sup>e)</sup>	mmol/L
塩素(Cl)	イオン選択電極法 <sup>e)</sup>	mmol/L
カルシウム(Ca)	OCPC 法 <sup>e)</sup>	mg/dL
無機リン(P)	モリブデン酸法 <sup>e)</sup>	mg/dL
総たん白質(TP)	Biuret 法 <sup>e)</sup>	g/dL
アルブミン(Albumin)	BCG 法 <sup>e)</sup>	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 <sup>e)</sup>	IU/L
ALT(GPT)	UV-rate 法 <sup>e)</sup>	IU/L
LDH	UV-rate 法 <sup>e)</sup>	IU/L
γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド法 <sup>e)</sup>	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)		

#### 6.10.11 病理学検査

##### 1) 剖検及び器官重量測定

最終投与翌日及び回復期間終了日にすべての生存動物について、血液学検査及び血液化学検査のために採血した動物（各群雌雄各5匹）は採血後に、その他の動物はエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後に、それぞれ体外表・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。なお、授乳5日の剖検時には雌動物（母動物）の黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、全例の精巣及び精巣上体と、血液学検査及び血液化学検査の採血を行った各群雌雄各5匹について、以下に示す器官の重量を測定した。それら器官重量（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、精巣及び精巣上体と\*印をつけ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、甲状腺\*（上皮小体を含む）、副腎\*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓\*

##### 2) 病理組織学検査

全動物について、以下に示す器官・組織をリン酸緩衝10vol%ホルマリン液で固定、保存した（固定時に肺にはリン酸緩衝10vol%ホルマリン液を注入した。ただし、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後リン酸緩衝10vol%ホルマリン液に置換し保存した）。次いで、パラフィン包埋した後、切片とし（下線を施した器官・組織は固定・保存のみとした）、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色を行った。鏡検は、先ず主群の対照群及び高用量群で血液学及び血液化学検査に供した雌雄各5匹並びに全動物の肉眼的異常部位について行い（両側性の器官については両側を摘出し、坐骨神経、甲状腺、上皮小体、副腎、腎臓及び大腿骨（骨髄を含む）は片側、精巣、精巣上体及び精囊は両側並びに子宮の両角部を鏡検）、その結果、高用量群で被験物質投与による変化が疑われた副腎、胸腺及び胃に関し、中及び低用量群並びに回復群含め全例について鏡検した。なお、精巣についてはH・E染色標本で被験物質投与の影響が認められなかつたため、PAS・ヘマトキシリン染色標本の作製及び精子形成サイクル（ステージVII又はVIII）の観察は行わなかつた。

大脳、小脳、下垂体、脊髄（胸部）、坐骨神経、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、肺（気管支を含む）、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、精囊、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、肉眼的異常部位、個体識別部（耳介）

## 6.11 統計解析

### 6.11.1 パラメータの算出

以下の式により交尾率、受胎率、授精率、出産率及び出生児の性比を群ごとに、妊娠期間、着床率、死産児率、出生率、外表異常率及び生後4日生存率を母動物ごとに算出した。なお、出生児の体重については母動物ごと雌雄別に平均値を求めた。

$$\text{交尾率}(\%) = (\text{交尾動物数}/\text{同居動物数}) \times 100$$

$$\text{受胎率}(\%) = (\text{妊娠した雌の数}/\text{交尾した雌の数}) \times 100$$

$$\text{授精率}(\%) = (\text{雌を妊娠させた雄の数}/\text{交尾した雄の数}) \times 100$$

$$\text{妊娠期間(日)} = \text{妊娠0日から分娩した日までの日数}$$

$$\text{出産率}(\%) = (\text{出生児出産雌数}/\text{妊娠雌数}) \times 100$$

$$\text{着床率}(\%) = (\text{着床痕数}/\text{黄体数}) \times 100$$

$$\text{死産児率}(\%) = (\text{死産児数}/\text{総出産児数}) \times 100$$

$$\text{出生率}(\%) = (\text{出生児数}/\text{総出産児数}) \times 100$$

$$\text{外表異常率}(\%) = (\text{外表異常児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

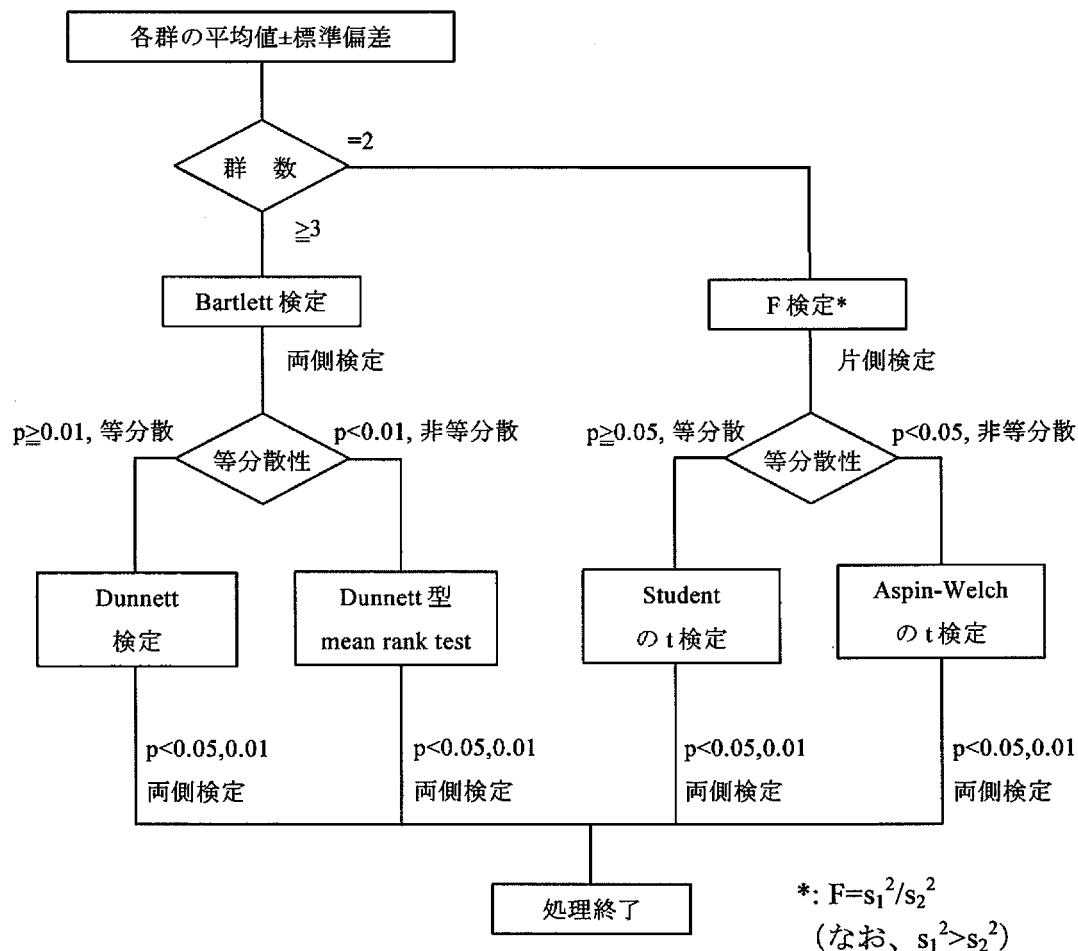
$$\text{性比} = \text{雄数}/(\text{雄数} + \text{雌数})$$

$$\text{生後4日生存率}(\%) = (\text{生後4日生存児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

### 6.11.2 検定

データは対照群と各用量群との差について統計学的有意性の検定を行った。

体重、体重増加量（雄及び回復群雌：投与1~42日及び回復1~14日、主群雌：投与1~15日、妊娠0~20日及び授乳0~4日、出生児：生後0~4日）、摂餌量、摂水量、発情期像発現回数、性周期、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、生存児数、オープンフィールド内観察（排糞数、立ち上がり回数）、機能検査（着地開脚幅）、握力及び自発運動量、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は、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した<sup>2), 3)</sup>。



着床率、死産児率、出生率、外表異常率、生後4日生存率については Dunnett型検定を行った（有意水準0.05及び0.01、両側）<sup>3)</sup>。

交尾率、授精率、受胎率、出産率、出生児の性比、聴覚反応、接近反応、接触反応、痛覚反応、瞳孔反射、空中正向反射は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、生存児出産雌動物数、雄生存児数、雌生存児数、正常反射のみられた動物数より算出し、Yeatesの連続修正による $\chi^2$ 検定を行った（有意水準0.05及び0.01、両側）。ただし、期待度数が5以下のセルがみられる場合にはFisherの直接確率計算法により検定を行った（有意水準0.05及び0.01、両側）<sup>3)</sup>。

## 7. 試験結果

### 7.1 一般状態 (Table 1-1~1-7、Appendix 1-1~1-22)

主群及び回復群のいずれの動物にも投与期間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、握力測定及び自発運動量の測定

(Fig. 1~5、Table 2-1~2-84、Appendix 2-1~2-258)

#### 1) ホームケージ内観察 (Table 2-1~2-23、Appendix 2-1~2-72)

主群及び回復群の雌雄の投与期間中及び回復群の雌雄の回復期間中は、いずれの動物にも異常はなかった。

#### 2) 手に持つての観察 (Table 2-24~2-46、Appendix 2-73~2-144)

主群及び回復群の雌雄の投与期間中及び回復群の雌雄の回復期間中において、軽度にケージから取り出しにくい動物、ハンドリング時取り扱いにくい動物又は発声する動物が対照群を含む各群でみられたが、被験物質投与群に偏った発現ではなかった。

#### 3) オープンフィールド内観察 (Table 2-47~2-69、Appendix 2-145~2-216)

主群の雌の 15 mg/kg 投与群で、投与 1 週の立ち上がり回数に有意な高値が認められたが、用量との関連がみられないことから、偶発的変化と判断した。他の検査項目では主群及び回復群の雌雄の投与期間中及び回復群の雌雄の回復期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、排糞の個数には対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。

#### 4) 機能検査 (Table 2-70~2-74、Appendix 2-217~2-230)

主群の雌雄及び回復群の雌の投与期間終了時並びに回復群の雌雄の回復期間終了時は、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、着地開脚幅には対照群と各投与群との間に有意な差はなく、空中正向反射にも異常はみられなかった。

#### 5) 握力測定 (Table 2-75~2-79、Appendix 2-231~2-244)

主群の雌雄及び回復群の雌の投与期間終了時並びに回復群の雌雄の回復期間終了時は、対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。

#### 6) 自発運動量の測定 (Fig. 1~5、Table 2-80~2-84、Appendix 2-245~2-258)

主群の雌雄及び回復群の雌の投与期間終了時は、対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。

回復群の雌の回復期間終了時は、150 mg/kg 投与群と対照群との間に有意な差は認められなかったが、雄の 150 mg/kg 投与群で 10-20 分の運動量に有意な高値が認めら

れた。しかし、軽微であり、投与期間終了時にみられない変化であることから、偶発的変化と判断した。

### 7.3 体重 (Fig. 6~8, Table 3-1~3-7, Appendix 3-1~3-22)

#### 1) 投与期間

150 mg/kg 投与群の雄で投与 15 日以降、各測定時点の体重に有意な低値が認められ、投与期間中の体重増加量も有意な低値を示した。

150 mg/kg 投与群の雌で交配前投与期間中の体重増加量が有意な低値を示し、授乳 0 日の体重に有意な低値が認められた。妊娠期間中の各測定時点の体重及び体重増加量には、対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。また、回復群雌の 150 mg/kg 投与群では、各測定時点の体重及び体重増加量には、対照群との間に有意な差は認められなかったが、投与 15 日頃から投与期間を通じて低値な傾向を示した。

#### 2) 回復期間

150 mg/kg 投与群の雄で回復 1 日の体重に有意な低値が認められたが、回復期間中の体重増加量は有意な高値を示した。

150 mg/kg 投与群の雌の各測定時点の体重及び体重増加量には、対照群との間に有意な差は認められなかったが、回復期間中の体重増加量は対照群を上回る傾向がみられ、回復 14 日の体重は対照群と同等の値を示した。

### 7.4 摂餌量 (Fig. 9~11, Table 4-1~4-7, Appendix 4-1~4-22)

#### 1) 投与期間

150 mg/kg 投与群の雄で投与 11 日以降、各測定時点の摂餌量に有意な低値が認められた。

15 mg/kg 投与群の雌で、妊娠 11 及び 14 日の摂餌量に有意な高値が認められたが、用量に関連しない変化であることから偶発的変化と判断した。150 mg/kg 投与群の回復群雌で投与 39 日の摂餌量に有意な高値が認められたが、一時的な対照群の低値に伴う相対的な変化であり、関連する体重推移への影響はみられないことから偶発的変化と判断した。

#### 2) 回復期間

150 mg/kg 投与群の雄の各測定時点の摂餌量には、対照群との間に有意な差は認められなかった。

150 mg/kg 投与群の雌で回復 11 及び 14 日の摂餌量に有意な高値が認められた。

### 7.5 尿検査 (摂水量測定を含む) (Table 5-1~5-8, Appendix 5-1~5-18)

#### 1) 投与期間終了時検査

定性項目については、いずれの動物にも異常はみられなかった。

定量項目については、150 mg/kg 投与群で尿浸透圧に有意な低値が認められた。

## 2) 回復期間終了時検査

定性項目については、いずれの動物にも異常はみられなかった。

定量項目については、いずれの検査項目においても対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。

## 7.6 血液学検査 (Table 6-1~6-8, Appendix 6-1~6-8)

### 1) 投与期間終了時検査

150 mg/kg 投与群の雄で網赤血球率及び白血球数の有意な高値、リンパ球比率の有意な低値、好中球比率、好中球数、好塩基球数及び単球数の有意な高値が認められた。

150 mg/kg 投与群の雌でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められた。

### 2) 回復期間終了時検査

150 mg/kg 投与群の雄で平均血球血色素濃度の有意な低値及び網赤血球率の有意な高値が認められたが、平均血球血色素濃度については投与期間終了時検査にみられない軽微な変化であり、網赤血球率については投与期間終了時検査の対照群と同程度の値であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。雌では白血球数の有意な高値、リンパ球数、好塩基球数及び大型非染色球数の有意な高値が認められたが、投与期間終了時検査にみられない軽微な変化であり、また、各白血球百分率に異常はみられないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

## 7.7 血液化学検査 (Table 7-1~7-8, Appendix 7-1~7-8)

### 1) 投与期間終了時検査

150 mg/kg 投与群の雄で、ALP 及びアルブミンの有意な低値が認められたが、いずれも軽微であり、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

### 2) 回復期間終了時検査

150 mg/kg 投与群の雌で、塩素、アルブミン及び A/G 比の有意な低値が認められたが、軽微な変化であり、投与期間終了時検査にはみられないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

## 7.8 器官重量 (Table 8-1~8-9, Appendix 8-1~8-30)

### 1) 投与期間終了時検査

50 及び 150 mg/kg 投与群の雄で剖検時体重に有意な低値、150 mg/kg 投与群の雄で副腎の絶対及び相対重量の有意な高値が認められた。

その他、50 及び 150 mg/kg 投与群の雄で脳の相対重量の有意な高値、150 mg/kg 投

与群の雄で胸腺の絶対重量の有意な低値が認められたが、剖検時体重の低値に伴う生理的変動範囲内の変化と考えられた。

## 2) 回復期間終了時検査

150 mg/kg 投与群の雄で脾臓の絶対重量の有意な高値、雌で絶対及び相対重量の有意な高値が認められた。

その他、150 mg/kg 投与群の雌で腎臓の相対重量の有意な高値が認められたが、軽微な相対重量のみの変化であり、投与期間終了時検査に異常がみられないことから偶発的変化と判断した。

## 7.9 剖検所見 (Table 9-1、9-2、Appendix 9-1~9-106)

### 1) 投与期間終了時検査

被験物質投与の影響と考えられる変化が胃にみられた。

胃 : 前胃の壁肥厚が 150 mg/kg 投与群の雌 1/12 例に、前胃の隆起巣が 150 mg/kg 投与群の雄 7/7 例、雌 11/12 例、50 mg/kg 投与群の雌雄各 12/12 例、15 mg/kg 投与群の雄 1/12 例、雌 2/12 例に、前胃の癒着が 150 mg/kg 投与群の雄 3/7 例、雌 7/12 例に、前胃の結節が 150 mg/kg 投与群の雄 4/7 例、雌 11/12 例に、腺胃の暗赤色巣が 15 mg/kg 投与群の雌 1/12 例に、境界縁の肥厚が 150 mg/kg 投与群の雄 6/7 例、雌 1/12 例、50 mg/kg 投与群の雄 7/12 例、雌 1/12 例にみられた。

その他、Table 及び Appendix に示す器官・組織に所見がみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的変化と考えられた。

### 2) 回復期間終了時検査

胃 : 前胃の隆起巣が 150 mg/kg 投与群の雄 4/5 例、雌 5/5 例に、前胃の癒着が 150 mg/kg 投与群の雄 2/5 例、雌 1/5 例にみられた。

その他、Table 及び Appendix に示す器官・組織に所見がみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的変化と考えられた。

## 7.10 病理組織学検査 (Table 10-1~10-5、Appendix 9-1~9-106)

### 1) 投与期間終了時検査

被験物質投与の影響と考えられる変化が雌雄の胃、雄の副腎及び雌の胸腺にみられた。

胃 : 前胃のびらん/潰瘍が雄の 50 mg/kg 以上の投与群、雌の 15 mg/kg 以上の投与群で、扁平上皮の反応性過形成

が雌雄の 15 mg/kg 以上の投与群で、扁平上皮のび慢性過形成が雄の 50 mg/kg 以上の投与群、雌の 150 mg/kg 投与群で、境界縁の肥厚が雌雄の 50 mg/kg 以上の投与群で、腺胃のびらんが雄の 150 mg/kg 投与群で、腺胃粘膜の再生が雄の 50 mg/kg 以上の投与群、雌の 150 mg/kg 投与群で、頸部粘液細胞の増加が雌の 15 mg/kg 以上の投与群で、増殖帶の延長が雌雄の 15 mg/kg 以上の投与群でみられた。

なお、腺胃のびらんが 15 及び 150 mg/kg 投与群の雌で各 1 例にみられたが、対照群でみられた変化と組織的な差異はなく、偶発性変化との差異が明確ではないため、被験物質投与の影響とはしなかった。

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg/day:	Male				Female			
		Main				Main			
		0	15	50	150	0	15	50	150
<b>Stomach</b>									
Number examined		7	12	12	7	12	12	12	12
Erosion/ulcer, forestomach		0	0	12	7	0	1	12	12
Mild		0	0	1	0	0	1	0	0
Moderate		0	0	11	3	0	0	12	4
Severe		0	0	0	4	0	0	0	8
Hyperplasia, squamous, reactive		0	1	12	7	0	2	12	12
Minimal		0	0	0	0	0	0	1	0
Mild		0	1	12	7	0	2	11	12
Hyperplasia, squamous, diffuse		0	0	5	7	0	0	0	11
Minimal		0	0	5	1	0	0	0	5
Mild		0	0	0	5	0	0	0	6
Moderate		0	0	0	1	0	0	0	0
Thickening, limiting ridge		0	0	12	7	0	0	6	12
Minimal		0	0	0	1	0	0	4	6
Mild		0	0	12	6	0	0	2	6
Erosion, glandular stomach		0	0	0	3	1	1	0	1
Minimal		0	0	0	2	1	1	0	1
Mild		0	0	0	1	0	0	0	0
Regeneration, mucosal		0	0	3	6	0	0	0	9
Minimal		0	0	2	3	0	0	0	9
Mild		0	0	1	3	0	0	0	0
Increased, mucous neck cell		0	0	0	0	0	5	4	10
Minimal		0	0	0	0	0	5	4	4
Mild		0	0	0	0	0	0	0	6
Elongate, proliferative zone		0	3	12	7	0	1	1	10
Minimal		0	3	7	3	0	1	1	5
Mild		0	0	5	4	0	0	0	5

Hyperplasia, squamous, reactive : 前胃における潰瘍周辺の扁平上皮の反応性過形成

Hyperplasia, squamous, diffuse : 前胃のびらん/潰瘍周辺以外の部位における扁平上皮のび慢性過形成

副腎 : 150 mg/kg 投与群の雄3/7例に皮質細胞の肥大がみられた。

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg/day:	Male				Female			
		Main		Main		Main		Main	
	0	15	50	150	0	15	50	150	
<b>Adrenal</b>									
Number examined		7	12	12	7	5	0	0	5
Hypertrophy, cortical cell		0	0	0	3	0	-	-	0
Minimal		0	0	0	3	0	-	-	0

胸腺 : 雌で対照群から萎縮がみられ、150 mg/kg 投与群で程度及び頻度の増強がみられた。

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg/day:	Male				Female			
		Main		Main		Main		Main	
	0	15	50	150	0	15	50	150	
<b>Thymus</b>									
Number examined		5	0	0	5	12	12	12	12
Atrophy		0	-	-	0	5	4	4	9
Minimal		0	-	-	0	3	3	3	6
Mild		0	-	-	0	0	1	1	2
Moderate		0	-	-	0	2	0	0	1

Table 及び Appendix に示すその他の所見は、出現状況及び病理組織学的性状から偶発病変と考えられた。

## 2) 回復期間終了時検査

胃に被験物質投与の影響が認められた。

胃 : 扁平上皮の反応性過形成が雌雄の 150 mg/kg 投与群で、境界縁の肥厚が雌の 150 mg/kg 投与群で、前胃の限局性の線維化が雌雄の 150 mg/kg 投与群でみられた。

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg/day:	Male		Female	
		Recovery		Recovery	
	0	150	0	150	
<b>Stomach</b>					
Number examined		5	5	5	5
Hyperplasia, squamous, reactive		0	5	0	5
Minimal		0	2	0	1
Mild		0	3	0	4
Thickening, limiting ridge		0	0	0	1
Minimal		0	0	0	1
Fibrosis, focal, forestomach		0	5	0	5
Minimal		0	2	0	1
Mild		0	3	0	4

Hyperplasia, squamous, reactive : 前胃における潰瘍周辺の扁平上皮の反応性過形成

投与期間終了時検査でみられた胸腺の萎縮に比し、回復期間終了時検査でのそれは頻度・程度が減弱した。

Table 及び Appendix に示すその他の所見は、出現状況及び病理組織学的性状から偶発病変と考えられた。

#### 7.11 性周期 (Table 11、Appendix 10-1~10-4)

性周期異常の動物はみられず、平均性周期日数には対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。

#### 7.12 交配成績 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)

交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。

#### 7.13 分娩成績 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)

妊娠動物の分娩状態では、妊娠 21~23 日に全例が正常に分娩し、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率には対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。

#### 7.14 出生児の観察 (Table 14、Appendix 13-1~13-4)

性比及び出生時体重には対照群と各投与群との間に有意な差はなく、外表異常を有する出生児はみられなかった。

#### 7.15 出生児の生存率 (Table 15、Appendix 14-1~14-4)

授乳期間中の死亡児は対照群で 0 例、15、50 及び 150 mg/kg 投与群で 6、7 及び 0 例であった。50 mg/kg 投与群で生後 4 日生存率に有意な低値が認められたが、用量に関連しない変化であった。

#### 7.16 出生児の体重 (Table 16、Appendix 15-1~15-4)

出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに生後 0~4 日の間の体重増加量には対照群と各投与群との間に有意な差は認められなかった。

#### 7.17 出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)

いずれの投与群の出生児にも異常はみられなかった。

## 8. 考察

クロロメチルメチルエーテルの 0 (対照群: コーンオイル)、15、50 及び 150 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄には交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで (42 日間)、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 4 日まで (42~55 日間) 強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 150 mg/kg 投与群については 42 日間投与した後、14 日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

### 8.1 反復投与毒性

一般状態、詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定、血液化学検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。

150 mg/kg 投与群の雄では、投与 15 日以降、投与期間を通じて摂餌量の低値を伴った体重増加抑制がみられたが、回復期間中の摂餌量は対照群と差はなく、体重増加量は対照群を上回ったことから、休薬による回復性が認められた。150 mg/kg 投与群の雌では、交配前投与期間中の体重増加量が低値を示し、妊娠及び授乳期投与期間を通じて、体重が対照群を下回って推移した。回復群の雌では、150 mg/kg 投与群で投与期間中に体重増加抑制傾向がみられたが、回復 2 週の摂餌量及び回復期間中の体重増加量は対照群を上回り、回復 14 日の体重は対照群と同等の値を示したことから、休薬による回復性が認められた。

尿検査では、投与 6 週検査時に 150 mg/kg 投与群で尿浸透圧の低値が認められた。しかし、同群の摂水量及び尿量は高値傾向であり、他の尿検査項目および腎臓組織に異常はみられなかったことから、生理的変動内の変化である可能性も考えられたが詳細は不明であった。この変化は休薬により消失した。

血液学検査では、投与期間終了検査時に 150 mg/kg 投与群の雄で網赤血球率及び白血球数の高値、リンパ球比率の低値、好中球比率、好中球数、好塩基球数及び单球数の高値が認められた。後述するように、投与終了時の剖検で胃に前胃部の壁肥厚や粘膜面の隆起巣、癒着を伴う結節などがみられ、組織学的に前胃のびらん/潰瘍など出血性の所見がみられていることから、炎症に伴う反応性の変化と考えられた。また、150 mg/kg 投与群の雌でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。雄の血球系にみられた変化と同様に胃の所見に関連した変化の可能性も考えられたが、いずれも軽微であり、フィブリノーゲン量及び血小板数など凝固系関連パラメータに変動はなく、延長の原因は不明であった。

剖検時体重では、投与期間終了時に 50 及び 150 mg/kg 投与群の雄で低値が認められたが、休薬により回復性が認められた。

器官重量では、投与期間終了時に 150 mg/kg 投与群の雄で副腎重量の高値が認められ、組織学的には皮質細胞の肥大がみられた。これらの変化は胃の変化に対するストレス性の反応と考えられ、休薬により消失した。回復期間終了時に 150 mg/kg 投与群

の雌雄で脾臓重量の高値が認められたが、血液学検査に貧血を示唆する変化はみられず、投与終了時の組織学検査においても、脾臓重量増加に関連する変化はみられないことから、毒性学的意義はないと判断した。

病理学検査では、投与期間終了時に肉眼所見として、 $150 \text{ mg/kg}$  投与群の雌で前胃の壁肥厚、 $15 \text{ mg/kg}$  以上の投与群の雌雄で前胃粘膜面の隆起巣、 $150 \text{ mg/kg}$  投与群の雌雄で前胃漿膜面と周辺組織との癒着、前胃粘膜面の結節、 $15 \text{ mg/kg}$  投与群の雌で腺胃粘膜面の暗赤色巣、 $50 \text{ mg/kg}$  以上の投与群の雌雄で胃の境界縁肥厚、回復期間終了時にも  $150 \text{ mg/kg}$  投与群の雌雄で前胃粘膜面の隆起巣及び前胃漿膜面と周辺組織との癒着がみられた。これらの変化の要因としては、本物質は加水分解によりホルムアルデヒドや塩化水素を生じることから（日本化学会編、実験化学ガイドブック、丸善（1984）.[Hazardous Substances Data Bank]）、それら分解物の胃壁への物理的刺激の影響が考えられた。

組織学的には、主群の胃において、雌雄で前胃のびらん/潰瘍、扁平上皮の反応性過形成、扁平上皮のび慢性過形成、境界縁の肥厚、腺胃粘膜の再生、増殖帶の延長がみられた。

また、雄で腺胃のびらん、雌で頸部粘膜細胞の増殖がそれぞれみられた。これらの変化はその組織学的性状から、被験物質の刺激による可能性が示唆された。回復群では前胃のびらん/潰瘍の回復像とみられる変化として、粘膜下領域における限局性の線維化がみられた。また、反応性過形成がみられたが、主群に比べて程度の減弱がみられており、休薬による回復性が伺われた。その他の変化は 14 日間の休薬により回復した。主群の雌において、胸腺の萎縮がみられた。この変化は対照群からみられており、雌の妊娠・分娩・授乳に対する変化が被験物質投与による状態悪化によって増強されたものと考えられた。この変化は回復群において頻度・程度が減弱したもの、回復群は母体ではないので、母体における回復性は不明である。

体重、摂餌量、尿検査、血液学検査及び病理学検査でみられた変化は、いずれも休薬により軽減するか、回復したことから、いずれも可逆性の変化と考えられた。

## 8.2 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数、出生率及び性比に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の授乳状態にも異常が認められないことから、 $150 \text{ mg/kg}$  投与群においても雌雄動物の交尾能、授精能及び受胎能、母動物の妊娠維持、分娩及び哺育行動などの生殖機能への影響はないと判断した。

出生児では、外表観察、出生時及び生後 4 日の体重、並びに生後 4 日の生存率及び剖検所見に被験物質投与による変化は認められなかった。

これらの結果から、クロロメチルメチルエーテルの反復投与毒性に対する無影響量

R-1030

は、15 mg/kg 投与群の雌雄で前胃の隆起巣がみられたため雌雄とともに 15 mg/kg/day を下回ると考えられた。また、生殖発生毒性に対する無影響量は、雌雄親動物及び児動物のいずれも 150 mg/kg/day を上回ると判断した。

## 9. 文献

- 1) クロロメチルメチ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-R126、2009年）
- 2) Shayne C. Gad and Carroll 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—計画と分析-II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会, 東京.

R-1030

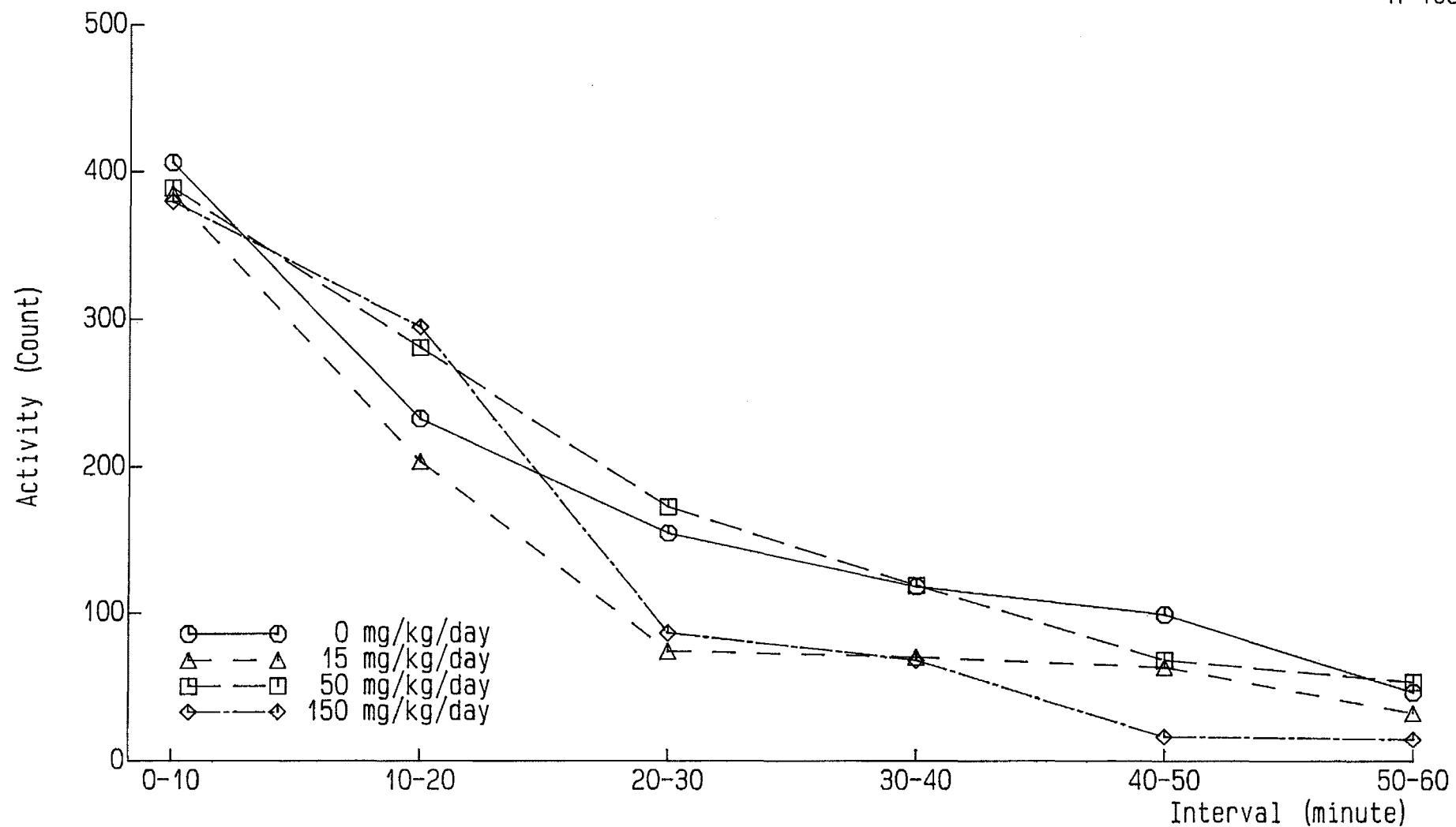


Fig.1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

R-1030

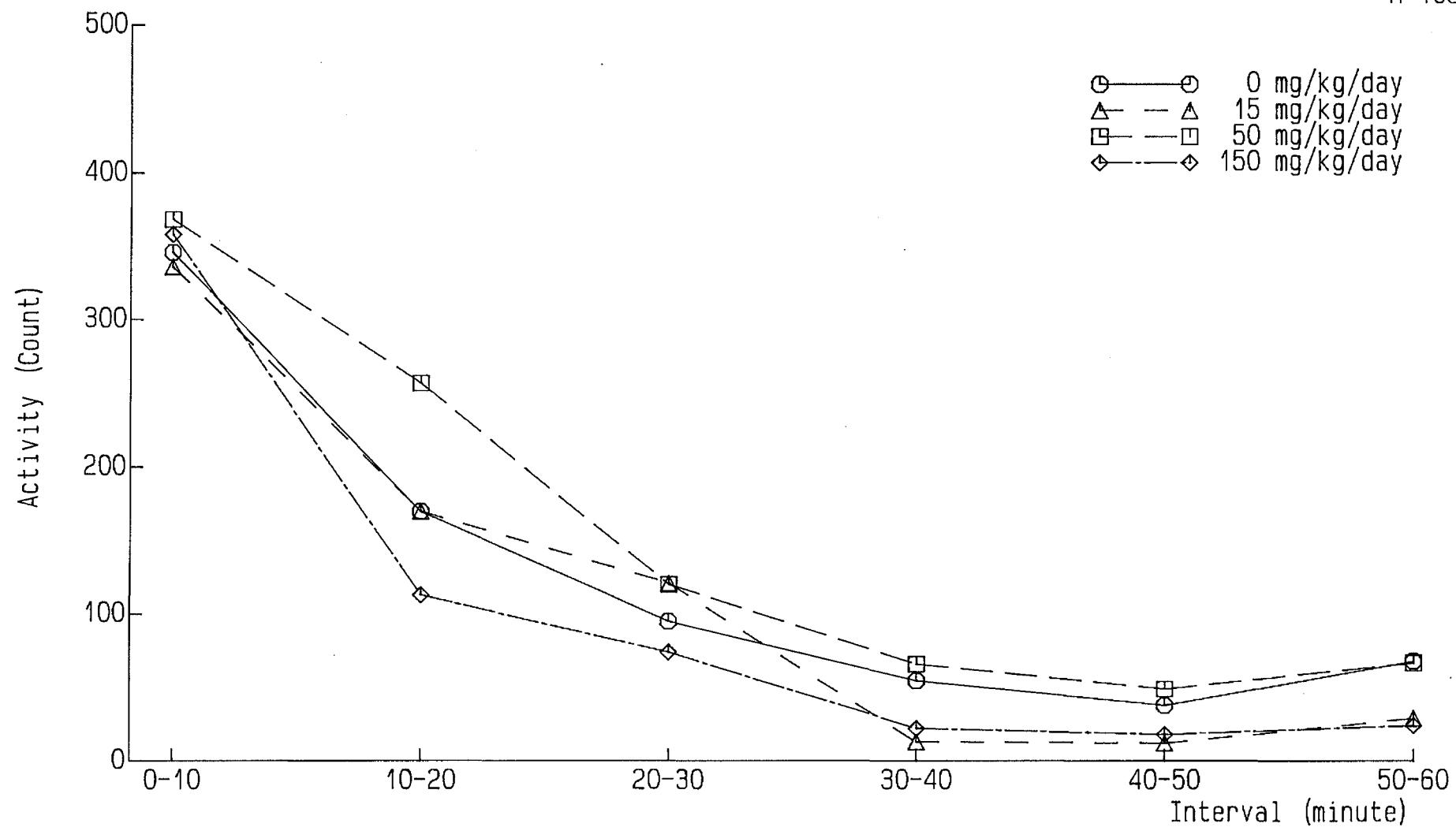


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Motor activity of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

R-1030

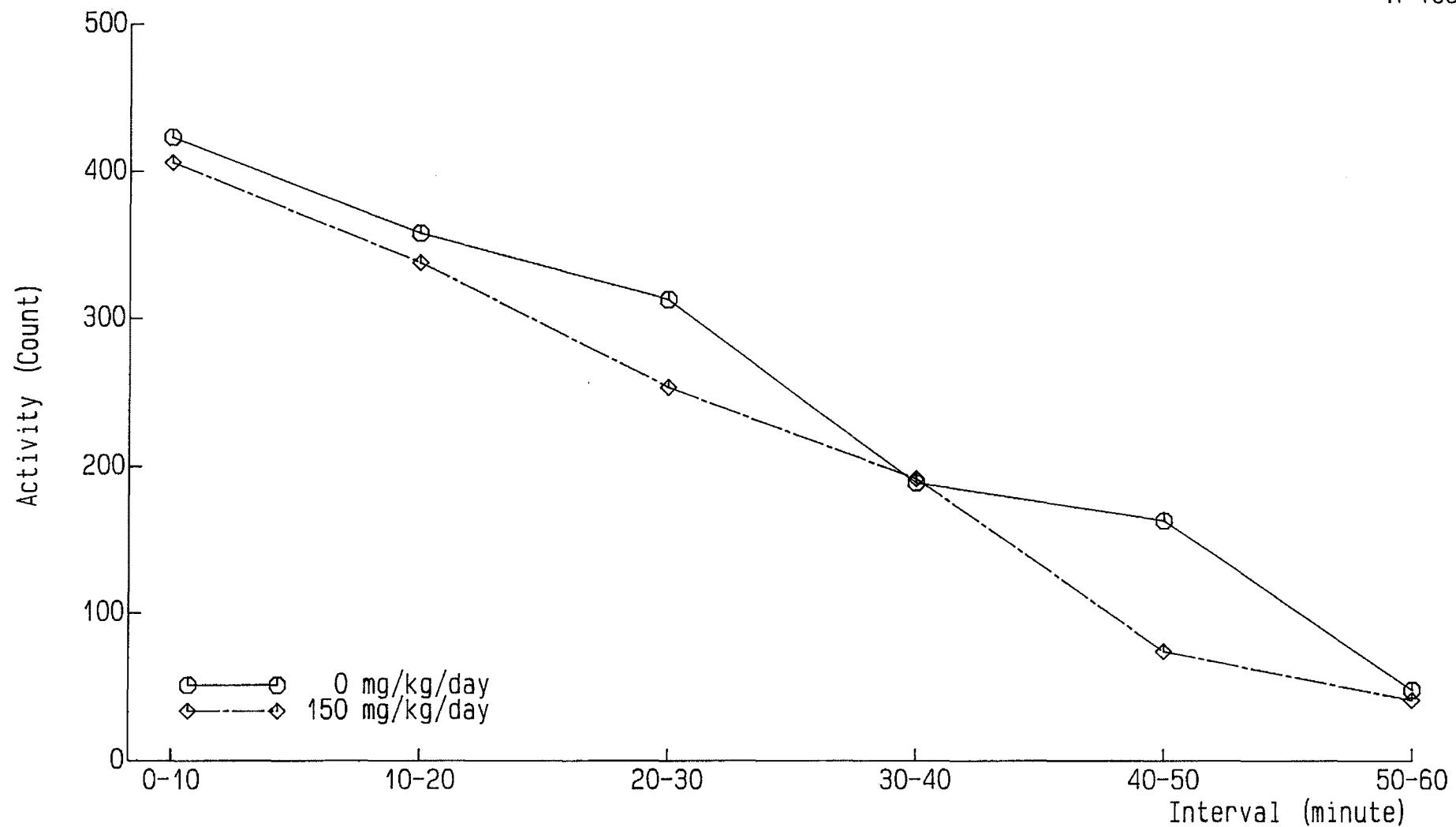


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Motor activity of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

R-1030

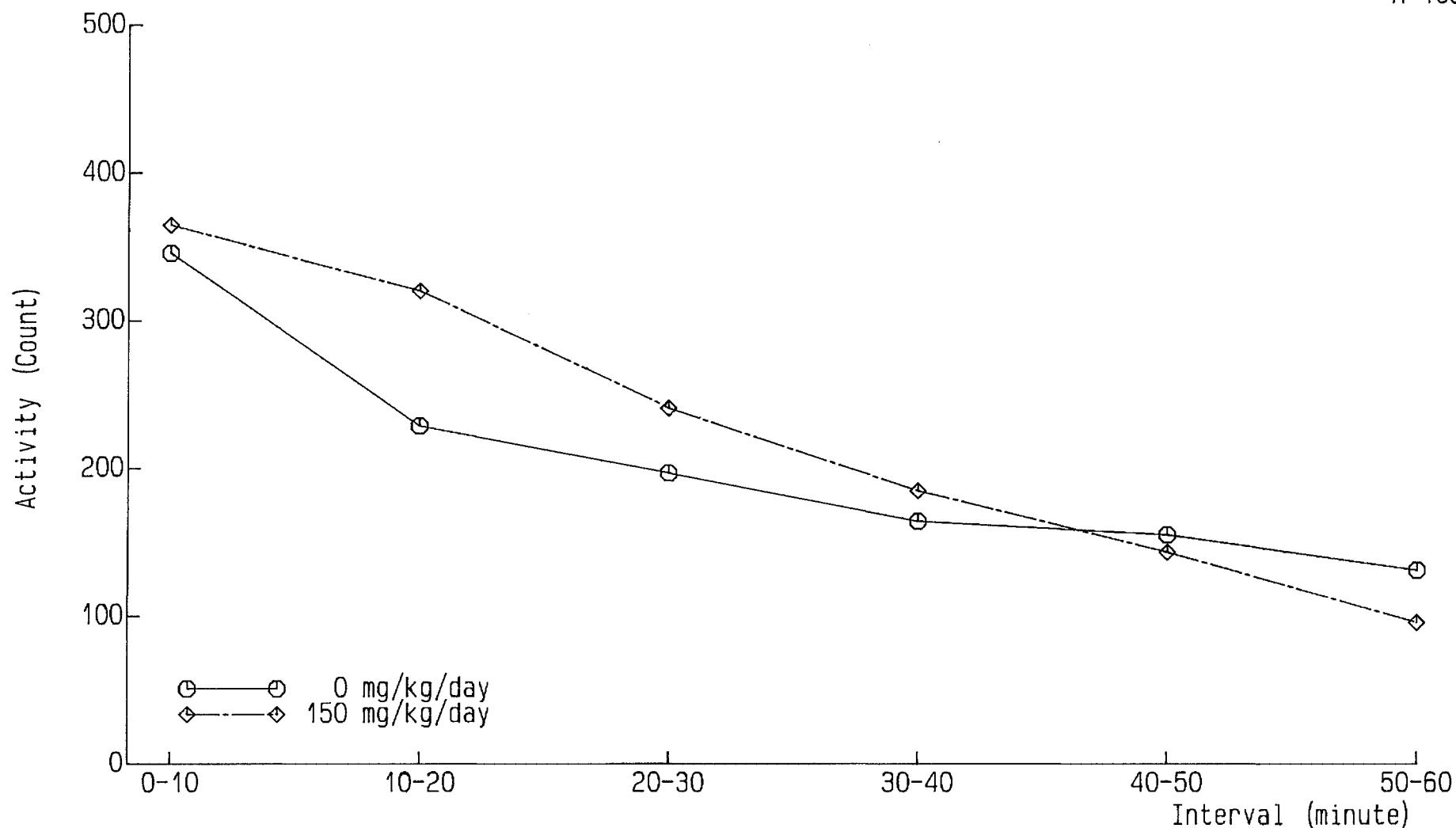


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

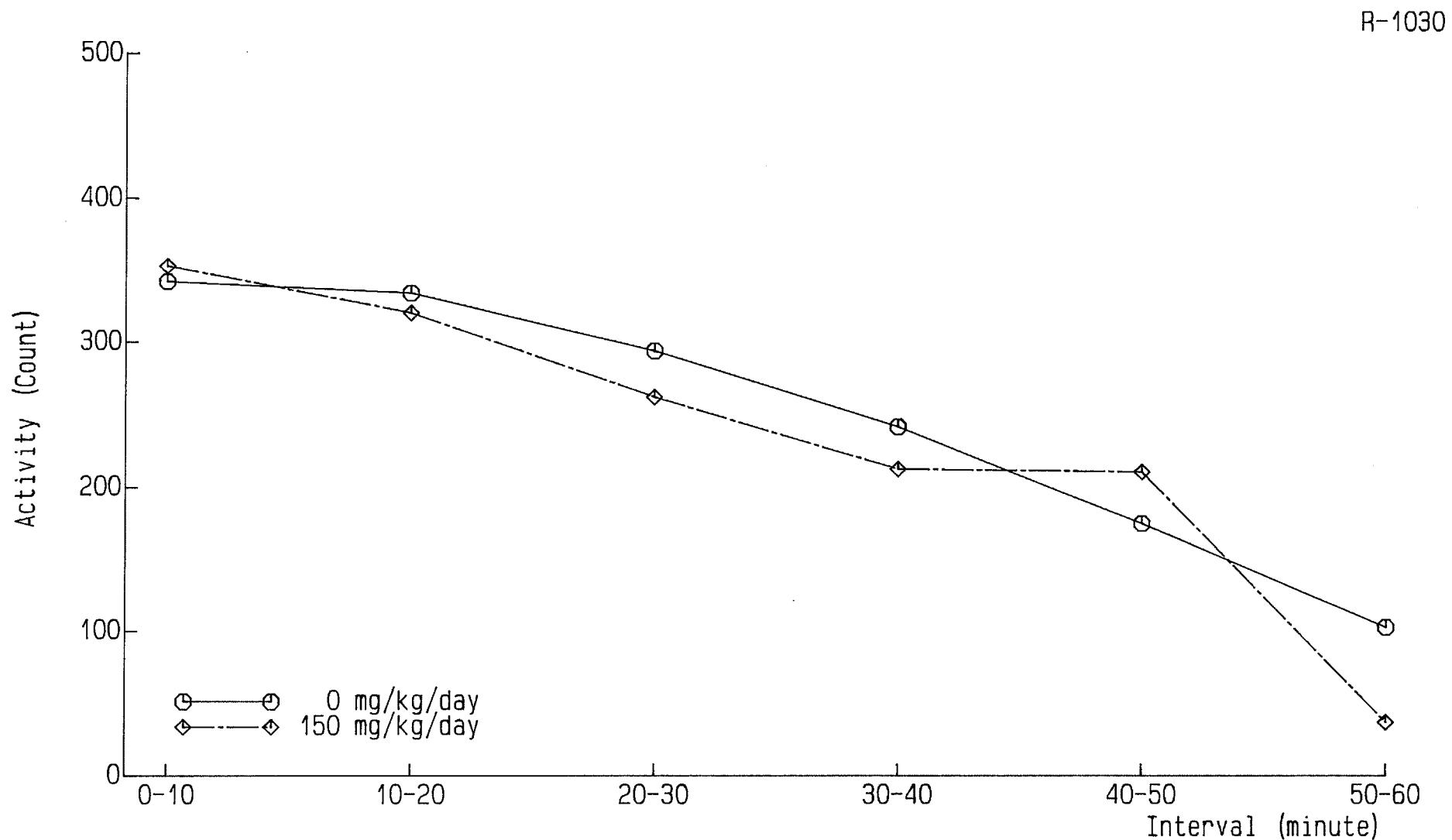


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

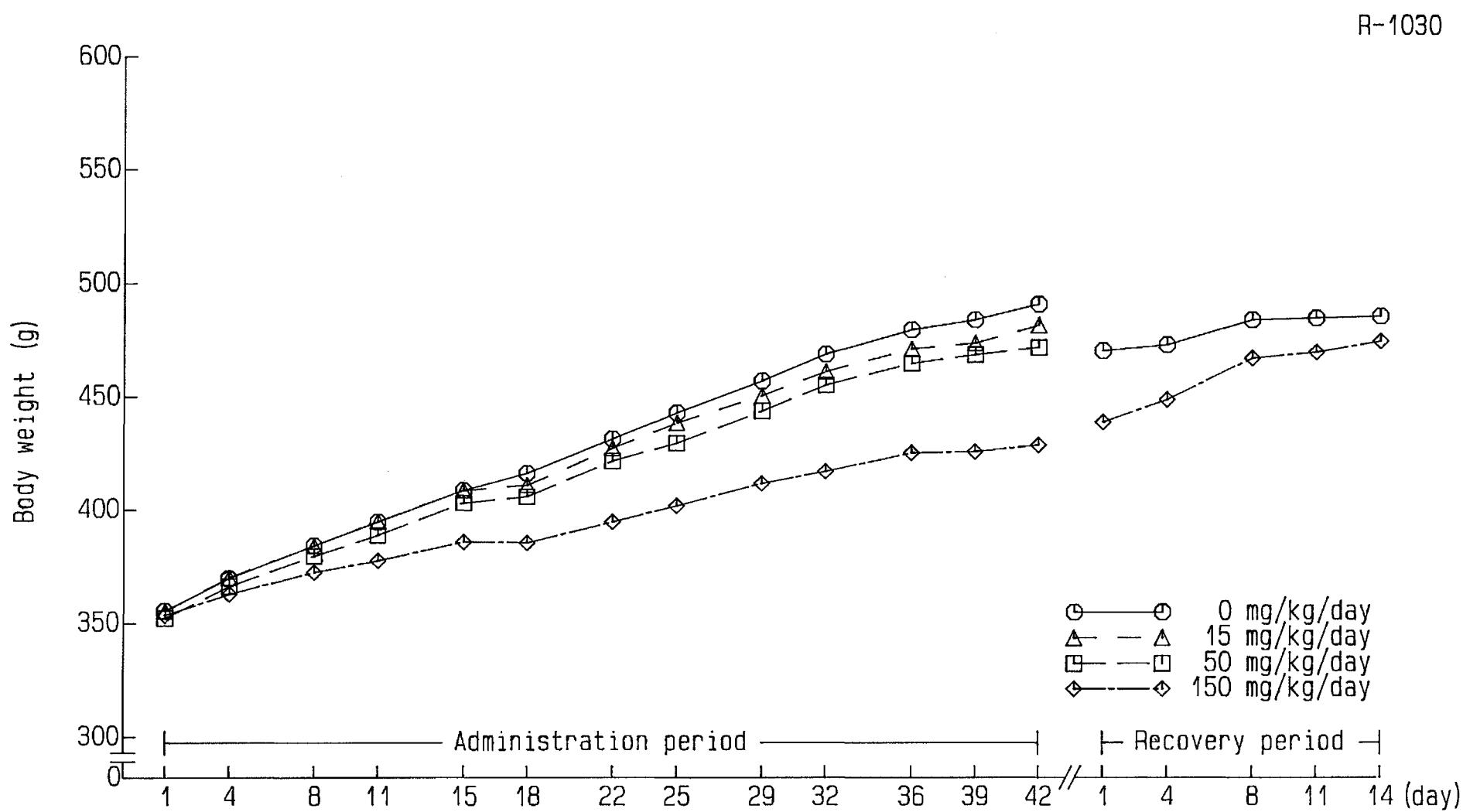


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Body weight changes of male rats

R-1030

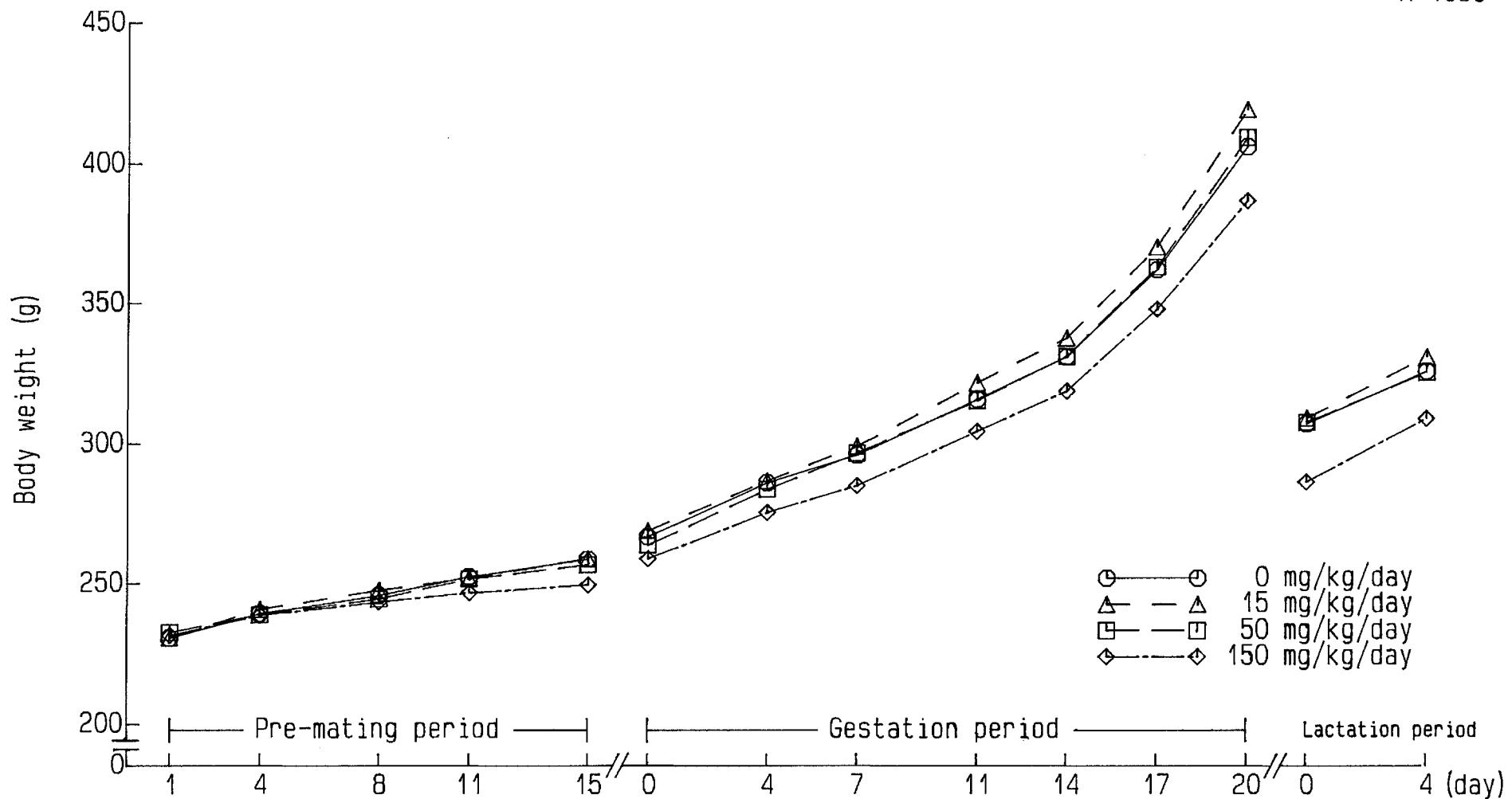


Fig.7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Body weight changes of female rats (Main group)

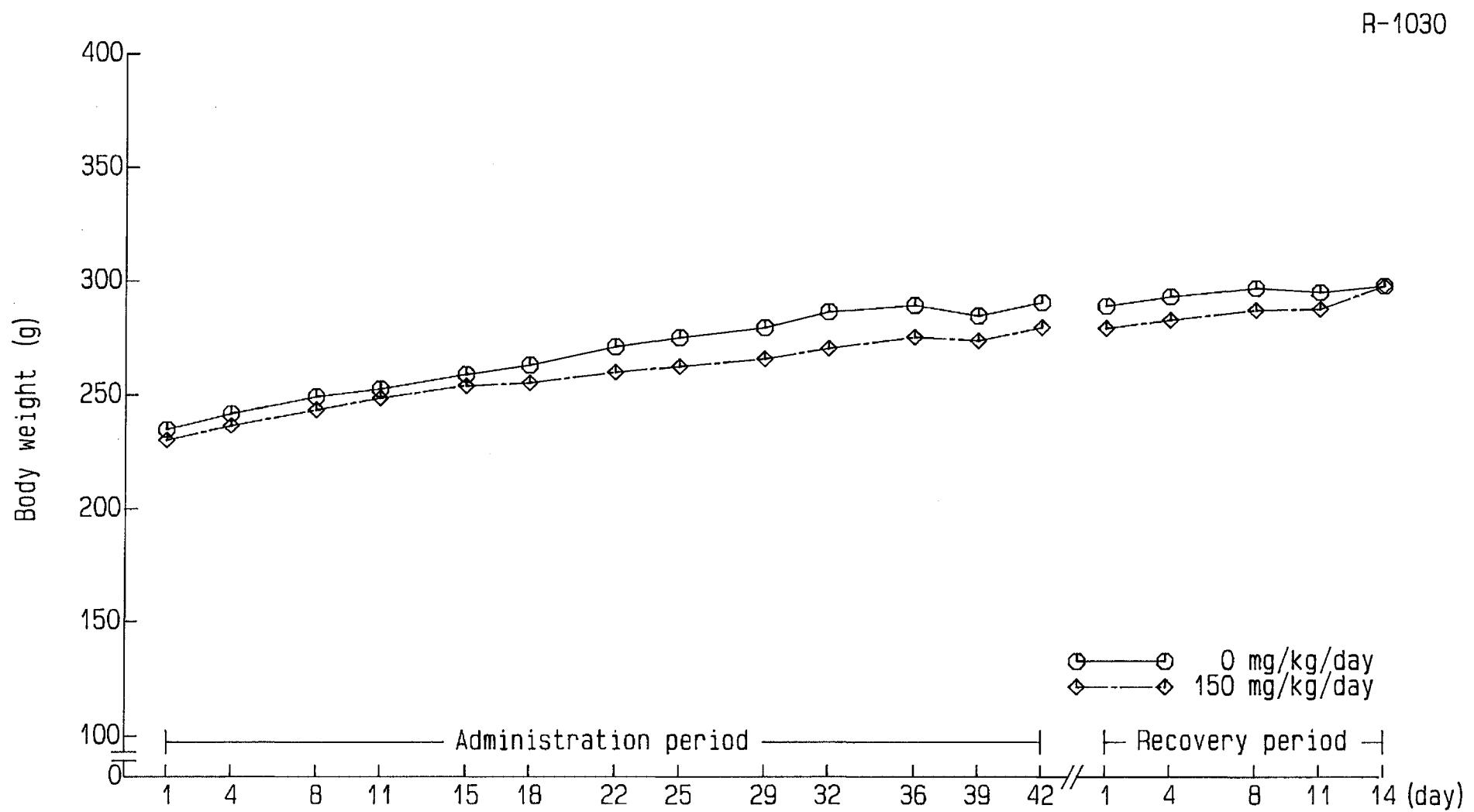


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Body weight changes of female rats (Recovery group)

R-1030

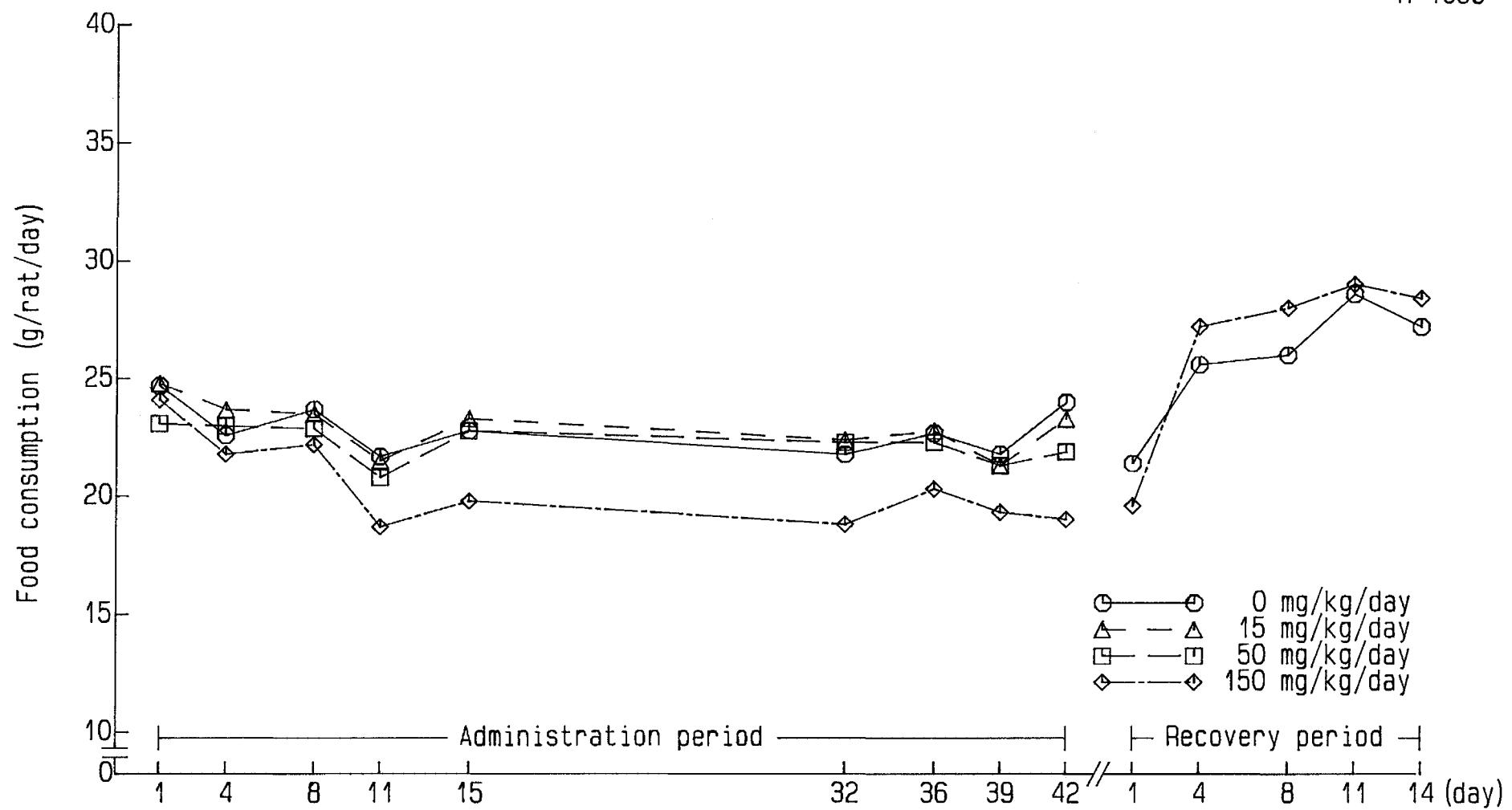


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Food consumption of male rats

R-1030

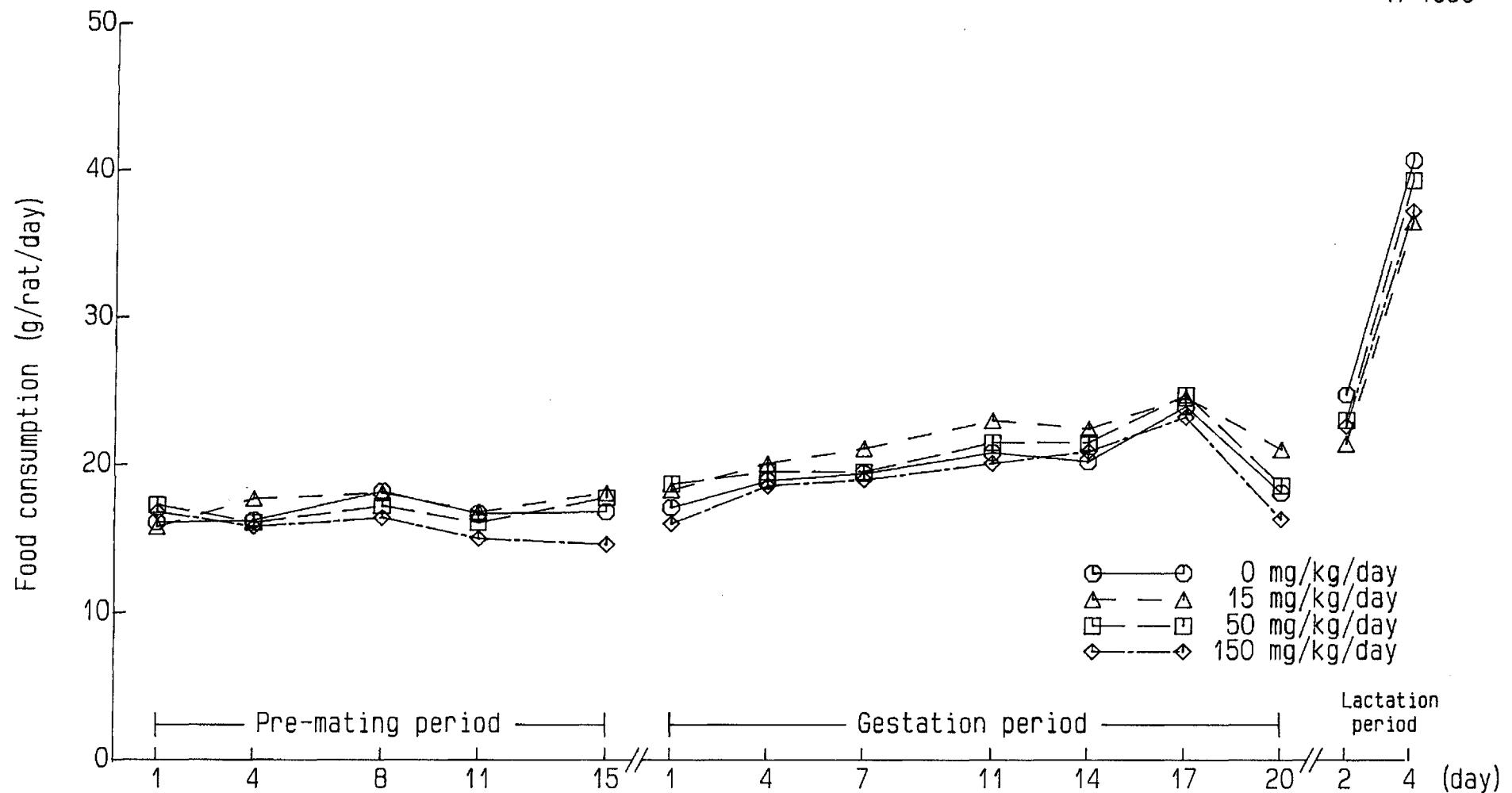


Fig. 10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Food consumption of female rats (Main group)

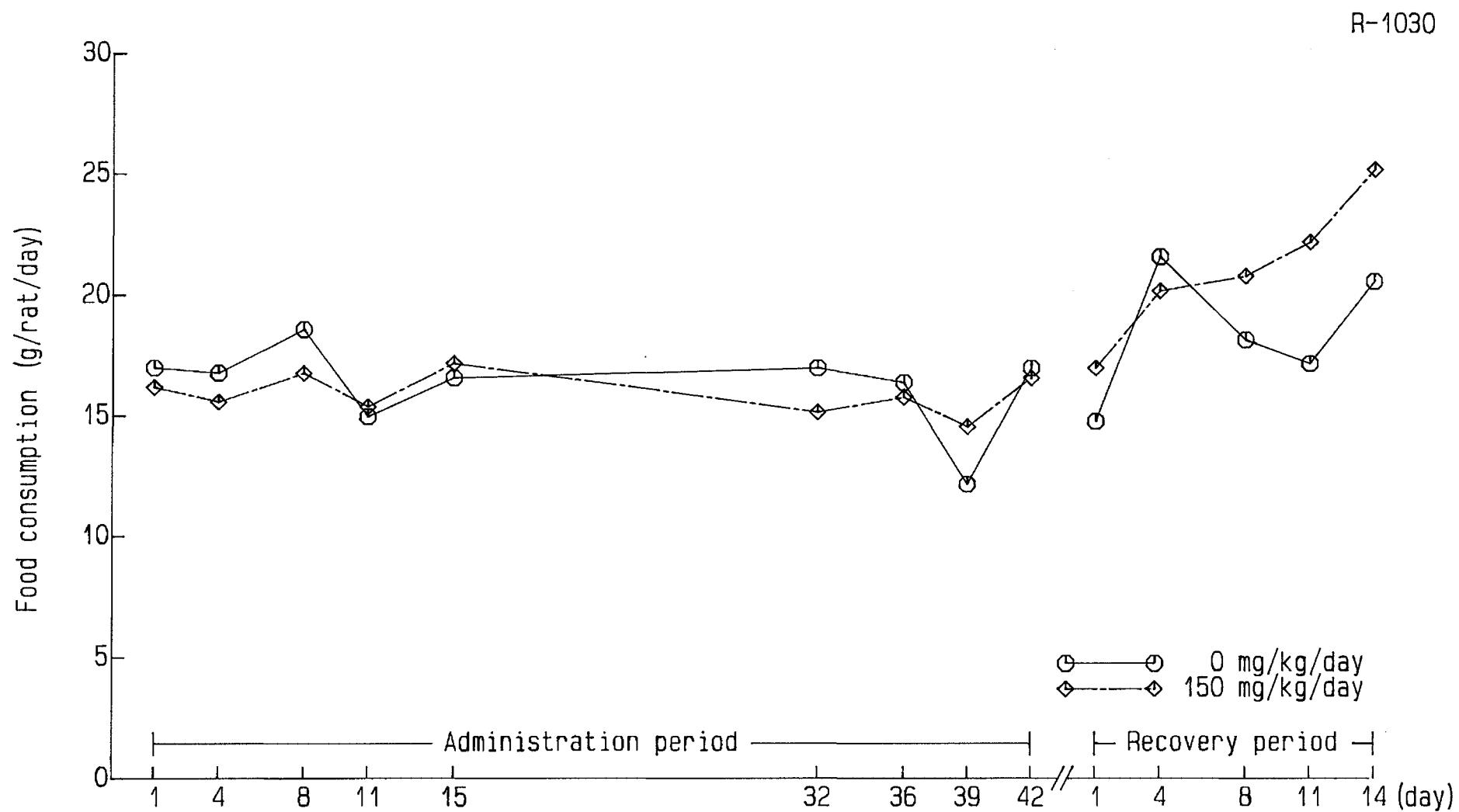


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether  
Food consumption of female rats (Recovery group)

Table 1-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Clinical signs in male rats (Administration period)

Dose mg/kg/day	Signs	Day of administration					
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
15	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
50	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
150	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

Table 1-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

#### Clinical signs in female rats during the pre-mating period (Main group)

Table 1-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Clinical signs in dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg/day	Signs	Administration																								
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)	
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	0	
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
15	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	2	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
50	No. of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	0	
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
150	No. of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	1	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

a): Day of gestation

Table 1-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Clinical signs in dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg/day	Signs	Administration				
		0	1	2	3	4a)
0	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
15	No. of dams	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
50	No. of dams	10	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
150	No. of dams	10	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0

a): Day of lactation

Table 1-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Clinical signs in female rats (Recovery group, administration period)

Dose mg/kg/day	Signs	Day of administration					
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
150	No. of animals	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

Table 1-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

#### Clinical signs in male rats (Recovery period)

Table 1-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

#### Clinical signs in female rats (Recovery period)

Table 2-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 1 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Posture					
Normal		12	11	10	10
Convulsion					
None		12	11	10	10
Abnormal behavior					
None		12	11	10	10

Table 2-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 7 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Posture					
Normal		12	11	10	10
Convulsion					
None		12	11	10	10
Abnormal behavior					
None		12	11	10	10

Table 2-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 14 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Posture					
Normal		12	11	10	10
Convulsion					
None		12	11	10	10
Abnormal behavior					
None		12	11	10	10

Table 2-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 20 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Posture					
Normal		12	11	10	10
Convulsion					
None		12	11	10	10
Abnormal behavior					
None		12	11	10	10

Table 2-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Posture Normal		12	11	10	10
Convulsion None		12	11	10	10
Abnormal behavior None		12	11	10	10

Table 2-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)		
		0	150
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-18

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)		
		0	150
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-19

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-20

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-21

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-22

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Week 1 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-23

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-24

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
		No. of animals	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		10	8	4	9
Soft		2	4	8	2
Moderate		0	0	0	1
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-25

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	10	12	11	12	
Some resistance/avoidance	2	0	1	0	
Fur condition					
Normal	12	12	12	12	
Skin					
Normal	12	12	12	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	12	12	
Exophthalmos					
Absent	12	12	12	12	
Palpebral closure					
Normal	12	12	12	12	
Mucosal membranes					
Normal	12	12	12	12	
Lacrimation					
Normal	12	12	12	12	
Piloerection					
Absent	12	12	12	12	
Pupil size					
Normal	12	12	12	12	
Salivation					
None	12	12	12	12	
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	
Vocalization					
None	9	12	10	12	
Soft	2	0	1	0	
Moderate	1	0	1	0	
Reactivity to handling					
Easy	10	12	12	12	
Slightly awkward	1	0	0	0	
Difficult	1	0	0	0	

Table 2-26

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		11	11	10	10
Soft		1	1	2	2
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-27

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	12	12
Fur condition					
Normal	12	12	12	12	12
Skin					
Normal	12	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent	12	12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal	12	12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal	12	12	12	12	12
Lacration					
Normal	12	12	12	12	12
Piloerection					
Absent	12	12	12	12	12
Pupil size					
Normal	12	12	12	12	12
Salivation					
None	12	12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	9	11	10	11	
Soft	3	1	2	1	
Reactivity to handling					
Easy	12	12	12	12	

Table 2-28

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacrimation					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	12	11	12
Moderate		0	0	1	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-29

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: in-the-hand observations (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	11	12	12	12	12
Some resistance/avoidance	1	0	0	0	0
Fur condition					
Normal	12	12	12	12	12
Skin					
Normal	12	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent	12	12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal	12	12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal	12	12	12	12	12
Lacrimation					
Normal	12	12	12	12	12
Piloerection					
Absent	12	12	12	12	12
Pupil size					
Normal	12	12	12	12	12
Salivation					
None	12	12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	11	12	10	11	11
Soft	1	0	2	1	1
Reactivity to handling					
Easy	11	12	12	11	11
Slightly awkward	0	0	0	1	1
Difficult	1	0	0	0	0

Table 2-30

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
		No. of animals	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	12	12	12
Fur condition					
Normal		12	12	12	12
Skin					
Normal		12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent		12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal		12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal		12	12	12	12
Lacration					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		11	10	12	12
Soft		1	2	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-31

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	12	12	12	12
Fur condition					
Normal	12	12	12	12	12
Skin					
Normal	12	12	12	12	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	12	12	12	12
Exophthalmos					
Absent	12	12	12	12	12
Palpebral closure					
Normal	12	12	12	12	12
Mucosal membranes					
Normal	12	12	12	12	12
Lacrimation					
Normal	12	12	12	12	12
Piloerection					
Absent	12	12	12	12	12
Pupil size					
Normal	12	12	12	12	12
Salivation					
None	12	12	12	12	12
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	12	12	12	11	11
Moderate	0	0	0	1	1
Reactivity to handling					
Easy	12	12	12	11	11
Slightly awkward	0	0	0	1	1

Table 2-32

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 1 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Ease of removal from cage					
Easy	12	11	10	10	
Fur condition					
Normal	12	11	10	10	
Skin					
Normal	12	11	10	10	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	11	10	10	
Exophthalmos					
Absent	12	11	10	10	
Palpebral closure					
Normal	12	11	10	10	
Mucosal membranes					
Normal	12	11	10	10	
Lacration					
Normal	12	11	10	10	
Piloerection					
Absent	12	11	10	10	
Pupil size					
Normal	12	11	10	10	
Salivation					
None	12	11	10	10	
Abnormal respiration					
Absent	12	11	10	10	
Vocalization					
None	12	10	9	10	
Soft	0	1	1	0	
Reactivity to handling					
Easy	12	11	10	10	

Table 2-33

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 7 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	11
Ease of removal from cage					
Easy		12	11	10	10
Fur condition					
Normal		12	11	10	10
Skin					
Normal		12	11	10	10
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	11	10	10
Exophthalmos					
Absent		12	11	10	10
Palpebral closure					
Normal		12	11	10	10
Mucosal membranes					
Normal		12	11	10	10
Lacration					
Normal		12	11	10	10
Piloerection					
Absent		12	11	10	10
Pupil size					
Normal		12	11	10	10
Salivation					
None		12	11	10	10
Abnormal respiration					
Absent		12	11	10	10
Vocalization					
None		11	11	8	10
Soft		1	0	2	0
Reactivity to handling					
Easy		12	11	10	10

Table 2-34

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 14 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Ease of removal from cage					
Easy	12	11	10	10	
Fur condition					
Normal	12	11	10	10	
Skin					
Normal	12	11	10	10	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	11	10	10	
Exophthalmos					
Absent	12	11	10	10	
Palpebral closure					
Normal	12	11	10	10	
Mucosal membranes					
Normal	12	11	10	10	
Lacrimation					
Normal	12	11	10	10	
Piloerection					
Absent	12	11	10	10	
Pupil size					
Normal	12	11	10	10	
Salivation					
None	12	11	10	10	
Abnormal respiration					
Absent	12	11	10	10	
Vocalization					
None	12	11	9	10	
Soft	0	0	1	0	
Reactivity to handling					
Easy	12	11	9	10	
Slightly awkward	0	0	1	0	

Table 2-35

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 20 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Ease of removal from cage					
Easy		12	11	10	10
Fur condition					
Normal		12	11	10	10
Skin					
Normal		12	11	10	10
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	11	10	10
Exophthalmos					
Absent		12	11	10	10
Palpebral closure					
Normal		12	11	10	10
Mucosal membranes					
Normal		12	11	10	10
Lacrimation					
Normal		12	11	10	10
Piloerection					
Absent		12	11	10	10
Pupil size					
Normal		12	11	10	10
Salivation					
None		12	11	10	10
Abnormal respiration					
Absent		12	11	10	10
Vocalization					
None		11	11	10	10
Soft		1	0	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	11	10	10

Table 2-36

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Main group, Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Ease of removal from cage					
Easy	12	11	10	10	
Fur condition					
Normal	12	11	10	10	
Skin					
Normal	12	11	10	10	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	11	10	10	
Exophthalmos					
Absent	12	11	10	10	
Palpebral closure					
Normal	12	11	10	10	
Mucosal membranes					
Normal	12	11	10	10	
Lacrimation					
Normal	12	11	10	10	
Piloerection					
Absent	12	11	10	10	
Pupil size					
Normal	12	11	10	10	
Salivation					
None	12	11	10	10	
Abnormal respiration					
Absent	12	11	10	10	
Vocalization					
None	12	11	10	10	
Reactivity to handling					
Easy	12	11	10	10	

Table 2-37

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		4	5
Soft		1	0
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-38

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy	5	5	
Fur condition			
Normal	5	5	
Skin			
Normal	5	5	
Secretions-Eye, Nose			
Absent	5	5	
Exophthalmos			
Absent	5	5	
Palpebral closure			
Normal	5	5	
Mucosal membranes			
Normal	5	5	
Lacrimation			
Normal	5	5	
Piloerection			
Absent	5	5	
Pupil size			
Normal	5	5	
Salivation			
None	5	5	
Abnormal respiration			
Absent	5	5	
Vocalization			
None	5	5	
Reactivity to handling			
Easy	5	5	

Table 2-39

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-40

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-41

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-42

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observations (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy	5	5	
Fur condition			
Normal	5	5	
Skin			
Normal	5	5	
Secretions-Eye, Nose			
Absent	5	5	
Exophthalmos			
Absent	5	5	
Palpebral closure			
Normal	5	5	
Mucosal membranes			
Normal	5	5	
Lacration			
Normal	5	5	
Piloerection			
Absent	5	5	
Pupil size			
Normal	5	5	
Salivation			
None	5	5	
Abnormal respiration			
Absent	5	5	
Vocalization			
None	5	5	
Reactivity to handling			
Easy	5	5	

Table 2-43

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-44

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy	5	5	
Fur condition			
Normal	5	5	
Skin			
Normal	5	5	
Secretions-Eye, Nose			
Absent	5	5	
Exophthalmos			
Absent	5	5	
Palpebral closure			
Normal	5	5	
Mucosal membranes			
Normal	5	5	
Lacrimation			
Normal	5	5	
Piloerection			
Absent	5	5	
Pupil size			
Normal	5	5	
Salivation			
None	5	5	
Abnormal respiration			
Absent	5	5	
Vocalization			
None	5	5	
Reactivity to handling			
Easy	5	5	

Table 2-45

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-46

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Ease of removal from cage			
Easy		5	5
Fur condition			
Normal		5	5
Skin			
Normal		5	5
Secretions-Eye, Nose			
Absent		5	5
Exophthalmos			
Absent		5	5
Palpebral closure			
Normal		5	5
Mucosal membranes			
Normal		5	5
Lacrimation			
Normal		5	5
Piloerection			
Absent		5	5
Pupil size			
Normal		5	5
Salivation			
None		5	5
Abnormal respiration			
Absent		5	5
Vocalization			
None		5	5
Reactivity to handling			
Easy		5	5

Table 2-47

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	4 $\pm$ 3	4 $\pm$ 1
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
Urination					
None		12	11	11	11
Small amount		0	1	1	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-48

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
No/minimal location		1	0	0	0
Normal		11	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		3 $\pm$ 2	2 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 3
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0
Urination					
None		12	11	12	11
Small amount		0	1	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-49

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		3± 2	3± 3	5± 3	3± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 1	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	11	12	12
Small amount		0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-50

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		4 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	4 $\pm$ 1	4 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1
Urination					
None		11	11	12	11
Small amount		1	1	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-51

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		4± 2	5± 2	6± 2	4± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		9	10	11	10
Small amount		3	2	1	2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-52

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in male rats: open field observation (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		5± 3	5± 2	6± 3	5± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		10	11	12	10
Small amount		2	1	0	2

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-53

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		6± 2	8± 2*D	6± 2	6± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	12	12

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

D : Dunnett's test

Table 2-54

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	12	12	12
Arousal					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12
Stereotypy					
None		12	12	12	12
Gait					
Normal		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		7± 1	9± 3	6± 2	6± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	12	11	12
Small amount		0	0	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-55

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 1 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Arousal					
Normal		12	11	10	10
Convulsion					
None		12	11	10	10
Abnormal behavior					
None		12	11	10	10
Stereotypy					
None		12	11	10	10
Gait					
Normal		12	11	10	10
Posture					
Normal		12	11	10	10
Grooming					
None		12	11	10	10
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		6 $\pm$ 1	7 $\pm$ 1	7 $\pm$ 2	6 $\pm$ 1
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination					
None		12	11	10	10

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-56

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 7 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
		12	11	10	10
Arousal					
Normal		12	11	10	10
Convulsion					
None		12	11	10	10
Abnormal behavior					
None		12	11	10	10
Stereotypy					
None		12	11	10	10
Gait					
Normal		12	11	10	10
Posture					
Normal		12	11	10	10
Grooming					
None		12	11	10	10
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)	6 $\pm$ 2	7 $\pm$ 3	7 $\pm$ 2	6 $\pm$ 2	
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Urination					
None	12	11	10	8	
Small amount	0	0	0	2	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-57

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 14 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Arousal					
Normal		12	11	10	10
Convulsion					
None		12	11	10	10
Abnormal behavior					
None		12	11	10	10
Stereotypy					
None		12	11	10	10
Gait					
Normal		12	11	10	10
Posture					
Normal		12	11	10	10
Grooming					
None		12	11	10	10
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		6 $\pm$ 2	6 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination					
None		12	11	10	10

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-58

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Day 20 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Arousal					
Normal		12	11	10	10
Convulsion					
None		12	11	10	10
Abnormal behavior					
None		12	11	10	10
Stereotypy					
None		12	11	10	10
Gait					
Normal		12	11	10	10
Posture					
Normal		12	11	10	10
Grooming					
None		12	11	10	10
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		5 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	5 $\pm$ 1	4 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination					
None		12	11	10	10

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-59

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group. Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	12	11	10	10
Arousal					
Normal		12	11	10	10
Convulsion					
None		12	11	10	10
Abnormal behavior					
None		12	11	10	10
Stereotypy					
None		12	11	10	10
Gait					
Normal		12	11	10	10
Posture					
Normal		12	11	10	10
Grooming					
None		12	11	10	10
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		7 $\pm$ 1	7 $\pm$ 3	7 $\pm$ 2	6 $\pm$ 1
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination					
None		12	11	10	10

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-60

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		7 $\pm$ 2	6 $\pm$ 1
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination			
None		5	4
Small amount		0	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-61

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		7 $\pm$ 3	8 $\pm$ 3
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-62

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		8 $\pm$ 2	8 $\pm$ 1
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-63

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean±S.D.)		11± 2	10± 2
Defecation count (Mean±S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		5	4
Small amount		0	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-64

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)		
		0	150
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		8 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-65

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		10 $\pm$ 1	8 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-66

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
No/minimal location		0	1
Normal		5	4
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-67

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)		
		0	150
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
No/minimal location		1	0
Normal		4	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean+S.D.)		3± 2	4± 1
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		4	5
Small amount		1	0

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-68

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		7 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-69

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

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

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Arousal			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5
Stereotypy			
None		5	5
Gait			
Normal		5	5
Posture			
Normal		5	5
Grooming			
None		5	5
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		10 $\pm$ 2	11 $\pm$ 3
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination			
None		5	5

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-70

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Manipulative test of male rats (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response					
Normal	5	5	5	5	5
Approach response					
Normal	5	5	5	5	5
Touch response					
Normal	5	5	5	5	5
Tail pinch response					
Normal	5	5	5	5	5
Pupillary reflex					
Pass, both	5	5	5	5	5
Aerial righting reflex (Total score: Mean $\pm$ S.D.)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Landing foot splay (mm: Mean $\pm$ S.D.)	84 $\pm$ 21	77 $\pm$ 20	68 $\pm$ 35	70 $\pm$ 21	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-71

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Manipulative test of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
	No. of animals	5	5	5	5
Auditory response					
Normal		5	5	5	5
Approach response					
Normal		5	5	5	5
Touch response					
Normal		5	5	5	5
Tail pinch response					
Normal		5	5	5	5
Pupillary reflex					
Pass, both		5	5	5	5
Aerial righting reflex					
(Total score: Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Landing foot splay (mm: Mean $\pm$ S.D.)		52 $\pm$ 15	54 $\pm$ 21	43 $\pm$ 15	52 $\pm$ 16

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-72

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Manipulative test of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Landing foot splay (mm: Mean $\pm$ S.D.)		53 $\pm$ 25	50 $\pm$ 12

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-73

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Manipulative test of male rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Landing foot splay (mm: Mean $\pm$ S.D.)		81 $\pm$ 17	71 $\pm$ 15

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-74

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Manipulative test of female rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg/day)	0	150
	No. of animals	5	5
Auditory response			
Normal		5	5
Approach response			
Normal		5	5
Touch response			
Normal		5	5
Tail pinch response			
Normal		5	5
Pupillary reflex			
Pass, both		5	5
Aerial righting reflex			
(Total score: Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Landing foot splay (mm: Mean $\pm$ S.D.)		56 $\pm$ 23	52 $\pm$ 21

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-75

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1564	661
	S.D.	268	110
15	No.	5	5
	Mean	1504	716
	S.D.	185	151
50	No.	5	5
	Mean	1558	729
	S.D.	141	126
150	No.	5	5
	Mean	1352	569
	S.D.	376	46

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-76

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Grip strength of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1041	539
	S.D.	278	90
15	No.	5	5
	Mean	920	419
	S.D.	261	119
50	No.	5	5
	Mean	996	455
	S.D.	187	73
150	No.	5	5
	Mean	1138	521
	S.D.	170	24

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-77

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Grip strength of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1132	479
	S.D.	177	53
150	No.	5	5
	Mean	1253	479
	S.D.	122	52

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-78

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1298	816
	S.D.	307	188
150	No.	5	5
	Mean	1359	804
	S.D.	138	99

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-79

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	956	565
	S.D.	184	115
150	No.	5	5
	Mean	955	665
	S.D.	232	171

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-80

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 406 40	5 233 82	5 155 67	5 118 64	5 99 82	5 47 45
15	No. Mean S.D.	5 385 72	5 204 87	5 75 60	5 71 66	5 64 54	5 33 27
50	No. Mean S.D.	5 389 39	5 281 65	5 173 96	5 119 140	5 69 84	5 54 86
150	No. Mean S.D.	5 380 28	5 295 72	5 87 54	5 69 51	5 17 12	5 15 9
							1059 833 1083 862 141

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-81

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Motor activity of female rats (Main group, Day 4 of lactation)

Dose mg/kg/day	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 346 85	5 170 114	5 95 103	5 55 95	5 38 29	5 68 106
15	No. Mean S.D.	5 336 81	5 170 107	5 121 72	5 13 4	5 12 6	5 29 25
50	No. Mean S.D.	5 368 50	5 257 79	5 120 55	5 66 101	5 49 43	5 67 40
150	No. Mean S.D.	5 358 20	5 113 113	5 74 59	5 22 18	5 18 17	5 24 16
Total(0-60)							

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-82

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Motor activity of female rats (Recovery group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day	Interval (minutes)							
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)	
0	No. Mean S.D.	5 423 54	5 358 42	5 313 105	5 189 134	5 163 148	5 48 51	5 1494 405
150	No. Mean S.D.	5 406 28	5 338 22	5 254 109	5 192 206	5 74 43	5 41 15	5 1305 317

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-83

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 346 26	5 229 66	5 197 67	5 164 88	5 155 114	5 131 70
150	No. Mean S.D.	5 365 46	5 320* 42T	5 241 66	5 185 104	5 143 103	5 96 96
							1222 1351 384 309

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

T: Student's t-test

Table 2-84

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 342 48	5 334 76	5 294 134	5 242 170	5 175 103	5 103 480
150	No. Mean S.D.	5 353 53	5 320 50	5 262 49	5 213 82	5 211 115	5 37 54
							1396 202

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-1

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Body weight of male rats (Administration period)

Dose mg/kg/day	Day of administration												Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
0	Mean	355.3	369.5	384.0	394.7	408.8	416.3	431.6	443.2	456.9	468.6	479.5	483.9
0	S.D.	14.5	16.9	19.4	22.2	23.6	23.7	24.6	25.9	28.2	30.3	29.5	32.4
15	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
15	Mean	355.3	370.1	384.0	394.8	408.8	410.9	427.5	438.6	450.4	460.9	471.0	473.6
15	S.D.	14.2	14.2	14.0	15.6	16.4	16.0	16.7	19.1	21.0	23.0	24.5	23.0
50	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
50	Mean	352.2	366.2	379.4	388.8	403.2	406.0	421.8	429.7	443.8	455.0	464.7	468.4
50	S.D.	12.6	14.0	19.9	24.4	29.6	27.9	31.0	29.9	32.6	35.2	32.9	35.8
150	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
150	Mean	353.6	362.9	372.3	377.5	386.0*	385.4**	394.6**	401.8**	411.7**	417.3**	425.4**	425.9**
150	S.D.	12.9	11.3	10.9	12.7	11.6D	14.0D	13.7D	16.7D	17.4D	18.8D	23.6D	23.8D
													428.8**
													75.3**
													22.0D

Unit: g

No.: No. of animals

\*: p&lt;0.05; \*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Body weight of female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg/day	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	230.8	239.3	245.8	252.4	258.8
	S.D.	8.7	9.1	9.7	9.1	6.1
15	No.	12	12	12	12	12
	Mean	231.0	241.1	247.7	252.0	259.0
	S.D.	10.3	9.3	9.6	9.0	8.3
50	No.	12	12	12	12	12
	Mean	232.8	239.0	244.7	251.8	256.8
	S.D.	9.9	8.0	8.9	10.6	5.9
150	No.	12	12	12	12	12
	Mean	231.8	238.9	243.5	246.7	249.5
	S.D.	7.8	11.1	11.3	11.3	7.5D

Unit: g

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 3-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Body weight of dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg/day	Administration							Gain 0-20	
	0	4	7	11	14	17	20a)		
0	No. Mean S.D.	12 266.8 17.2	12 286.3 15.7	12 296.2 16.3	12 315.9 17.2	12 330.8 18.1	12 362.3 20.3	12 406.3 26.1	12 139.5 22.4
15	No. Mean S.D.	11 269.1 11.5	11 286.9 12.7	11 299.1 11.9	11 321.6 11.7	11 337.7 13.3	11 370.5 14.7	11 419.3 18.1	11 150.2 13.8
50	No. Mean S.D.	10 263.9 10.1	10 284.0 11.8	10 296.7 14.1	10 315.3 16.6	10 330.9 13.6	10 363.2 17.5	10 409.3 24.4	10 145.4 17.7
150	No. Mean S.D.	10 259.0 13.9	10 275.7 11.0	10 285.2 10.9	10 304.4 12.1	10 318.7 12.0	10 348.0 17.7	10 387.0 20.4	10 128.0 14.6

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day of gestation

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Body weight of dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg/day	Administration			Gain 0-4
	0	4a)		
0	No.	12	12	12
	Mean	307.4	325.8	18.4
	S.D.	20.6	23.0	15.1
15	No.	11	11	11
	Mean	309.3	330.9	21.6
	S.D.	16.4	9.5	18.2
50	No.	10	10	10
	Mean	307.9	325.5	17.6
	S.D.	13.4	15.3	14.5
150	No.	10	10	10
	Mean	286.7*	309.1	22.4
	S.D.	15.3D	12.6	13.1

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day of lactation

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

D: Dunnett's test

Table 3-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Body weight of female rats during the administration period (Recovery group)

Dose mg/kg/day	Day of administration												Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	234.8	241.8	249.2	252.6	259.0	263.0	271.0	275.2	279.6	286.4	289.2	284.6
	S.D.	11.4	12.3	11.7	10.7	16.2	16.3	18.3	18.5	22.6	22.4	23.4	23.9
150	No.	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	230.2	236.6	243.6	248.6	254.2	255.4	260.0	262.6	266.0	270.4	275.4	273.8
	S.D.	6.6	12.8	11.1	11.8	12.4	12.5	12.6	17.1	15.2	14.9	13.1	15.2

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Body weight of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg/day	Day of recovery						Gain 1-14
	1	4	8	11	14		
0	No.	5	5	5	5	5	5
0	Mean	470.2	472.8	483.8	484.6	485.4	15.2
0	S.D.	23.2	25.3	23.3	23.8	25.3	4.0
150	No.	5	5	5	5	5	5
150	Mean	439.0*	448.6	467.0	469.4	474.4	35.4**
150	S.D.	17.0T	14.3	15.8	14.6	13.5	8.4T

Unit: g

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

Table 3-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Body weight of female rats during the recovery period (Recovery group)

Dose mg/kg/day	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	289.0	293.2	296.8	295.2	298.0
	S.D.	23.9	26.2	25.8	26.5	25.9
150	No.	5	5	5	5	5
	Mean	279.2	282.8	287.2	287.8	298.0
	S.D.	16.2	15.6	18.1	17.6	20.6

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Food consumption of male rats (Administration period)

Dose mg/kg/day	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	24.7	22.6	23.7	21.7	22.8	21.8	22.7	21.8
	S.D.	2.5	2.6	1.7	1.8	2.3	1.9	1.2	1.7
15	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	24.8	23.7	23.5	21.5	23.3	22.4	22.8	21.3
	S.D.	2.2	2.0	2.0	2.3	1.7	2.8	2.5	3.1
50	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	23.1	23.0	22.9	20.8	22.8	22.3	22.3	21.3
	S.D.	2.3	1.8	1.9	2.4	2.5	2.6	2.2	2.1
150	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	24.1	21.8	22.2	18.7**	19.8**	18.8*	20.3*	19.3*
	S.D.	2.4	1.9	1.5	2.2D	2.2D	2.6D	2.7D	2.7D

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 4-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Food consumption of female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg/day	Day of administration				
	1	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12
	Mean	16.1	16.2	18.2	16.7
	S.D.	3.7	1.6	2.9	1.9
15	No.	12	12	12	12
	Mean	15.8	17.7	18.1	16.8
	S.D.	2.7	2.2	2.8	2.3
50	No.	12	12	12	12
	Mean	17.3	16.1	17.2	16.1
	S.D.	3.0	2.7	2.2	1.5
150	No.	12	12	12	12
	Mean	16.8	15.8	16.4	15.0
	S.D.	2.7	2.3	3.5	1.7

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Food consumption of dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg/day	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No. Mean S.D.	12 17.1 2.0	12 18.9 3.4	12 19.4 2.2	12 20.8 2.5	12 20.2 2.0	12 23.9 2.6
15	No. Mean S.D.	11 18.3 2.7	11 20.1 1.9	11 21.1 2.1	11 23.0* 2.3D	11 22.4* 2.2D	11 24.5 2.5
50	No. Mean S.D.	10 18.7 2.1	10 19.5 2.4	10 19.5 1.8	10 21.5 1.9	10 21.5 2.0	10 24.7 3.2
150	No. Mean S.D.	10 16.0 2.5	10 18.6 1.8	10 19.0 1.9	10 20.1 1.0	10 20.9 1.5	10 23.2 3.0
							16.3 3.5

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Day of gestation

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

D: Dunnett's test

Table 4-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Food consumption of dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg/day	Administration	
	2	4a)
0	No. 12 Mean 24.7 S.D. 5.1	12 40.7 6.7
15	No. 11 Mean 21.4 S.D. 5.0	11 36.5 5.1
50	No. 10 Mean 23.0 S.D. 8.1	10 39.3 8.8
150	No. 10 Mean 22.6 S.D. 5.4	10 37.2 4.9

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Day of lactation

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Food consumption of female rats during the administration period (Recovery group)

Dose mg/kg/day	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
0	Mean	17.0	16.8	18.6	15.0	16.6	17.0	16.4	12.2
0	S.D.	2.5	2.6	2.1	1.0	2.3	3.1	3.2	4.5
150	No.	5	5	5	5	5	5	5	5
150	Mean	16.2	15.6	16.8	15.4	17.2	15.2	15.8	14.6*
150	S.D.	3.1	2.3	1.5	2.3	1.8	1.5	2.5	1.1T
									1.7

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

Table 4-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Food consumption of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg/day	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5
	Mean	21.4	25.6	26.0	28.6
	S.D.	1.7	2.9	1.9	1.9
150	No.	5	5	5	5
	Mean	19.6	27.2	28.0	29.0
	S.D.	1.7	1.6	2.7	1.6

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Food consumption of female rats during the recovery period (Recovery group)

Dose mg/kg/day	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5
	Mean	14.8	21.6	18.2	17.2
	S.D.	2.9	6.8	3.8	3.4
150	No.	5	5	5	5
	Mean	17.0	20.2	20.8	22.2*
	S.D.	2.9	3.6	5.3	1.9T

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

AT: Aspin-Welch t-test

Table 5-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day	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	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	4	0	0	0	1	1	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0
15	5	2	0	0	0	0	1	1	1	0	4	0	1	0	0	0	0	1	3	1	0	0	5	0	0	0	0	0
50	5	0	0	0	0	1	0	0	0	4	2	0	3	0	0	0	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0
150	5	0	0	4	1	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0

1) - : &lt;10 mg/dL

+- : 10 - 25 mg/dL

+ : 26 - 85 mg/dL

++ : 86 - 250 mg/dL

+++ : 251 - 600 mg/dL

++++ : &gt;600 mg/dL

2) - : &lt;5 mg/dL

+- : 5 - 7.5 mg/dL

+ : 7.6 - 30 mg/dL

++ : 31 - 70 mg/dL

+++ : 71 - 125 mg/dL

++++ : &gt;125 mg/dL

3) - : &lt;30 mg/dL

+- : 30 - 60 mg/dL

+ : 61 - 125 mg/dL

++ : 126 - 250 mg/dL

+++ : 251 - 750 mg/dL

++++ : &gt;750 mg/dL

Table 5-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day	No.	4) Occult blood			5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color				
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0
15	5	4	0	0	1	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0
50	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0
150	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	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

Table 5-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg/day	No.	URINE SEDIMENT												CRYSTALLIZATION						PS			CO							
		RBC				WBC				SEC				SREC				Cast			PS			CO						
		-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0
15	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0
50	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	3	2	0	0	0	5	0	0	0	0
150	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	2	3	0	0	0	5	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 combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Water intake and urinalysis (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	33	11.7	1760
		S.D.	5	3.9	187
15	5	Mean	37	10.4	1944
		S.D.	6	1.7	428
50	5	Mean	33	8.8	2175
		S.D.	4	2.4	380
150	5	Mean	55	31.5	1022*
		S.D.	28	23.8	512D

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

D : Dunnett's test

Table 5-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

#### Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day	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	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	2	3	0	0	0	2	2	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0
150	5	0	0	0	0	0	0	1	0	4	0	2	3	0	0	0	2	3	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0

Table 5-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg/day	No.	4) Occult blood				5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color			
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY	
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0
150	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	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

Table 5-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

#### Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

URINE SEDIMENT																																
Dose mg/kg/day	No.	CRYSTALLIZATION						RBC			WBC			SEC			SREC			Cast			PS			CO						
		-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++	-	+	-	+	++	+++	-	+	++	+++			
		0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0		
150	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0

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

Table 5-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	33	13.4	2244
		S.D.	7	3.7	379
150	5	Mean	39	17.3	1874
		S.D.	7	3.4	312

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Hematology (Day 42 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	No.		RBC ×10 <sup>4</sup> /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	PT s	APTT s	FIB mg/dL	Plate- let ×10 <sup>4</sup> /μL	WBC ×10 <sup>2</sup> /μL
0	5	Mean	884	15.8	45.3	51.2	17.9	34.9	2.1	11.9	19.5	258	112.9	94.1
		S.D.	28	0.4	0.9	1.1	0.5	0.5	0.2	0.6	3.4	31	10.8	20.8
15	5	Mean	880	15.3	43.9	50.0	17.4	34.9	2.1	13.0	20.6	254	107.2	99.0
		S.D.	50	0.3	1.2	2.2	0.9	0.5	0.5	1.6	2.5	36	4.3	18.0
50	5	Mean	901	15.7	45.4	50.4	17.4	34.5	1.9	13.5	21.8	264	101.2	100.6
		S.D.	36	0.3	1.2	1.2	0.4	0.3	0.2	1.3	2.3	31	16.1	23.0
150	5	Mean	873	15.7	45.6	52.2	18.0	34.5	2.8*	11.6	20.8	291	127.1	155.3**
		S.D.	22	0.4	1.5	2.1	0.7	0.5	0.4D	0.5	2.8	36	20.1	22.2D

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

D : Dunnett's test

Table 6-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Hematology (Day 42 of administration)

## Male

Dose mg/kg/day	No.	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )						
		Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	74.4	20.7	1.0	0.4	2.1	1.4	70.6	19.1	0.9	0.3	1.9	1.3
		S.D.	8.3	7.4	0.2	0.1	0.9	0.6	19.7	6.0	0.2	0.1	0.5	0.6
15	5	Mean	73.3	22.1	1.1	0.3	2.1	1.1	72.4	22.0	1.1	0.3	2.1	1.0
		S.D.	5.1	4.4	0.5	0.1	0.2	0.7	13.2	6.4	0.5	0.1	0.5	0.7
50	5	Mean	67.5	27.8	1.2	0.3	2.3	0.9	67.0	28.9	1.2	0.3	2.4	0.9
		S.D.	12.3	12.0	0.4	0.1	0.8	0.4	17.2	16.8	0.4	0.2	1.1	0.3
150	5	Mean	56.5**	38.7**	0.9	0.4	2.4	1.2	87.8	60.2**	1.3	0.6*	3.6*	1.9
		S.D.	3.4D	3.7D	0.4	0.1	0.7	0.5	14.1	10.7D	0.6	0.2D	1.0D	0.9

LUC : Large unstained cells

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

D : Dunnett's test

Table 6-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chlormethyl Methyl Ether

## Hematology (Day 5 of lactation)

## Female

Dose mg/kg/day	No.	RBC X10 <sup>4</sup> /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	PT s	APTT s	FIB mg/dL	Plate- let X10 <sup>4</sup> /μL	WBC X10 <sup>3</sup> /μL	
0	5	Mean S.D.	666 28	12.9 0.4	38.3 1.2	57.5 4.0	19.5 1.2	33.8 0.2	8.0 2.6	11.1 0.4	15.2 1.9	317 53	157.1 30.0	150.7 36.1
15	5	Mean S.D.	700 47	13.4 0.6	39.2 1.8	56.1 1.7	19.2 0.6	34.2 0.4	7.0 1.9	11.1 0.3	14.6 2.6	286 47	142.8 18.6	128.5 20.7
50	5	Mean S.D.	684 37	12.9 0.5	37.8 1.2	55.2 1.7	18.8 0.5	34.1 0.5	7.3 1.6	11.3 0.3	15.3 2.1	286 67	138.0 18.7	152.6 32.1
150	5	Mean S.D.	715 57	13.6 0.6	40.4 2.0	56.6 2.9	19.0 1.0	33.6 0.4	7.9 2.4	12.0** 0.1D	19.9* 2.8D	284 9	147.3 7.1	165.2 44.4

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

D : Dunnett's test

Table 6-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Hematology (Day 5 of lactation)

Female

Dose mg/kg/day	No.	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )						
		Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	61.7	34.4	0.3	0.3	2.4	0.8	98.5	51.6	0.5	0.5	3.3	1.3
		S.D.	8.9	8.7	0.1	0.1	1.4	0.2	27.8	18.1	0.0	0.2	1.2	0.5
15	5	Mean	57.7	38.1	0.5	0.3	2.7	0.7	74.2	48.9	0.7	0.4	3.5	0.8
		S.D.	11.3	11.4	0.3	0.1	0.3	0.1	18.2	15.0	0.5	0.2	0.4	0.1
50	5	Mean	59.8	35.7	0.5	0.3	2.6	1.1	88.8	57.0	0.8	0.4	4.0	1.6
		S.D.	13.7	13.8	0.2	0.1	0.7	0.4	16.8	25.6	0.3	0.1	1.4	0.6
150	5	Mean	55.9	39.4	0.4	0.3	3.1	0.9	89.9	67.6	0.6	0.5	5.1	1.5
		S.D.	9.6	9.9	0.3	0.1	0.7	0.2	16.0	33.0	0.2	0.3	2.0	0.4

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	No.	RBC ×10 <sup>4</sup> /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let ×10 <sup>4</sup> /μL	PT s	APTT s	FIB mg/dL	WBC ×10 <sup>2</sup> /μL
0	5	Mean 899	15.9	44.9	49.9	17.6	35.3	1.6	110.0	13.7	22.1	256	109.8
		S.D. 30	0.4	1.1	1.1	0.6	0.6	0.2	13.2	1.1	2.5	19	29.5
150	5	Mean 915	16.0	46.5	50.8	17.5	34.4*	1.9*	112.8	14.3	23.5	263	111.1
		S.D. 9	0.4	1.5	2.1	0.6	0.3T	0.2T	17.7	1.6	5.1	12	17.8

\* : p&lt;0.05 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 6-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	No.	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )						
		Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	82.5	13.7	1.1	0.4	1.7	0.6	90.3	15.4	1.1	0.5	1.9	0.7
		S.D.	4.0	4.1	0.4	0.1	0.3	0.1	22.7	7.8	0.3	0.2	0.7	0.3
150	5	Mean	82.3	14.1	0.9	0.4	1.5	0.8	91.4	15.6	1.1	0.4	1.7	0.9
		S.D.	1.3	1.4	0.2	0.1	0.4	0.2	15.0	2.1	0.4	0.2	0.6	0.4

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg/day	No.	RBC X10 <sup>4</sup> /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 <sup>4</sup> /μL	PT s	APTT s	FIB mg/dL	WBC X10 <sup>2</sup> /μL	
0	5	Mean S.D.	859 23	15.8 0.3	44.5 1.3	51.8 1.0	18.4 0.2	35.5 0.4	1.9 0.5	125.5 16.5	11.6 0.4	17.8 2.4	177 16	48.2 14.2
150	5	Mean S.D.	843 36	15.5 0.6	44.1 1.7	52.3 1.7	18.4 0.5	35.3 0.4	2.7 1.8	133.2 23.3	12.2 0.4	16.7 1.7	187 18	68.2* 5.6AT

\* : p&lt;0.05 (Significant difference from control group)

AT : Aspin-Welch t-test

Table 6-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg/day	No.	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts ( $\times 10^2/\mu\text{L}$ )						
		Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	72.4	22.4	2.4	0.2	2.0	0.6	34.8	10.8	1.2	0.1	1.0	0.3
		S.D.	5.0	5.3	0.8	0.1	0.6	0.2	9.9	4.8	0.5	0.1	0.5	0.2
150	5	Mean	76.1	19.2	1.8	0.3	1.7	0.9	52.0**	13.1	1.2	0.2*	1.1	0.6*
		S.D.	3.7	3.5	0.3	0.1	0.3	0.3	5.0T	2.6	0.2	0.0T	0.2	0.2T

LUC : Large unstained cells

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

T : Student's t-test

Table 7-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Blood chemistry (Day 42 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	$\gamma$ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	83	36	78	1	450	56	39	86	0.1	139
		S.D.	63	25	70	0	80	15	9	14	0.0	11
15	5	Mean	59	31	58	1	431	53	41	86	0.1	142
		S.D.	3	4	28	1	67	14	11	16	0.0	13
50	5	Mean	66	29	43	1	360	56	39	89	0.1	136
		S.D.	14	3	5	0	64	15	21	20	0.0	9
150	5	Mean	61	33	52	1	316*	54	28	83	0.1	129
		S.D.	8	6	23	0	95D	3	7	4	0.1	5

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

D : Dunnett's test

Table 7-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Blood chemistry (Day 42 of administration)

Male

Dose mg/kg/day	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	13	0.29	144	4.8	106	9.8	6.7	6.1	3.1	1.01
		S.D.	2	0.02	1	0.2	1	0.3	0.3	0.2	0.1	0.11
15	5	Mean	12	0.26	144	4.8	105	9.8	7.0	6.1	3.1	1.00
		S.D.	1	0.04	1	0.3	1	0.1	0.4	0.1	0.2	0.06
50	5	Mean	13	0.27	143	4.8	106	9.7	6.6	6.2	3.1	0.98
		S.D.	2	0.03	1	0.2	2	0.4	0.6	0.4	0.1	0.09
150	5	Mean	12	0.29	144	4.9	106	9.9	6.9	6.0	2.9*	0.94
		S.D.	1	0.02	1	0.3	1	0.2	0.3	0.3	0.1D	0.08

\* : p&lt;0.05 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 7-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Blood chemistry (Day 5 of lactation)

## Female

Dose mg/kg/day	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	$\gamma$ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	82	49	38	1	252	56	43	101	0.1	123
		S.D.	19	11	6	0	104	9	20	20	0.0	8
15	5	Mean	75	44	43	1	285	58	58	108	0.1	128
		S.D.	12	8	11	0	90	6	26	12	0.0	6
50	5	Mean	94	45	51	1	256	60	49	110	0.1	129
		S.D.	30	10	13	0	69	15	20	25	0.0	13
150	5	Mean	89	51	51	1	261	56	50	104	0.1	115
		S.D.	28	5	3	0	107	11	27	11	0.0	14

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Blood chemistry (Day 5 of lactation)

## Female

Dose mg/kg/day	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	12	0.27	141	5.0	107	10.0	7.8	6.3	3.1	0.99
		S.D.	1	0.03	1	0.3	3	0.3	0.5	0.4	0.2	0.07
15	5	Mean	13	0.28	142	4.7	108	10.1	7.5	6.1	3.1	1.04
		S.D.	2	0.04	1	0.2	2	0.2	1.2	0.3	0.2	0.09
50	5	Mean	14	0.31	141	4.7	106	10.0	7.9	6.1	3.1	1.05
		S.D.	2	0.01	1	0.2	1	0.3	0.9	0.2	0.1	0.04
150	5	Mean	14	0.30	141	5.0	108	10.0	7.0	6.2	2.9	0.91
		S.D.	2	0.03	1	0.2	2	0.3	0.5	0.3	0.1	0.04

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	$\gamma$ -GTP IU/L	AlP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	60	26	44	1	329	55	47	86	0.1	153
		S.D.	5	2	4	0	33	9	15	8	0.0	10
150	5	Mean	88	29	44	1	361	53	49	85	0.1	139
		S.D.	36	3	6	1	86	9	23	15	0.0	16

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg/day	No.		BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	16	0.26	142	4.7	105	9.5	6.4	6.3	3.1	0.98
		S.D.	1	0.04	2	0.2	2	0.2	0.2	0.4	0.1	0.11
150	5	Mean	17	0.27	144	4.7	105	9.6	6.4	6.5	3.2	0.94
		S.D.	2	0.02	2	0.3	2	0.1	0.7	0.3	0.1	0.07

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg/day	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	$\gamma$ -GTP IU/L	A1P IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL
0	5	Mean	69	36	42	1	156	69	19	125	0.1	132
		S.D.	12	11	11	0	17	5	5	4	0.0	8
150	5	Mean	70	30	44	1	203	57	16	107	0.1	123
		S.D.	10	10	8	1	51	10	8	15	0.0	6

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Blood chemistry (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg/day	No.	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL	Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean 19	0.34	143	4.3	111	9.7	3.8	6.8	3.7	1.21
		S.D. 2	0.02	1	0.3	1	0.2	0.5	0.1	0.1	0.07
150	5	Mean 18	0.30	143	4.3	109*	9.8	4.8	6.6	3.4*	1.10*
		S.D. 3	0.04	1	0.3	1T	0.3	1.0	0.3	0.2T	0.06T

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

T : Student's t-test

Table 8-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Organ weight of male rats (Main group)

		Dose mg/kg/day	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
	0	No. Mean S.D.	5 476 24	5 2.05 0.04	5 22.7 3.3	5 320 49	5 1.34 0.09	5 12.66 0.69
Absolute	15	No. Mean S.D.	5 465 16	5 2.02 0.06	5 20.2 3.4	5 286 70	5 1.37 0.08	5 12.45 1.03
	50	No. Mean S.D.	5 432* 31D	5 2.06 0.06	5 22.4 4.5	5 248 47	5 1.26 0.12	5 11.79 2.36
	150	No. Mean S.D.	5 410** 23D	5 2.02 0.06	5 20.4 1.8	5 220* 52D	5 1.22 0.11	5 10.81 1.37
	0	No. Mean S.D.	5 0.43 0.02	5 4.8 0.6	5 68 12	5 0.28 0.01	5 2.66 0.07	
Relative	15	No. Mean S.D.	5 0.43 0.02	5 4.4 0.9	5 62 15	5 0.29 0.02	5 2.68 0.23	
	50	No. Mean S.D.	5 0.48** 0.03D	5 5.2 1.4	5 57 9	5 0.29 0.01	5 2.71 0.38	
	150	No. Mean S.D.	5 0.49** 0.02D	5 5.0 0.4	5 54 12	5 0.29 0.01	5 2.63 0.21	

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

D: Dunnett's test

Table 8-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Organ weight of male rats (Main group)

		Dose mg/kg/day	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
		0	No. Mean S.D.	5 0.73 0.08	5 2.94 0.25
	Absolute	15	No. Mean S.D.	5 0.78 0.11	5 57 7
		50	No. Mean S.D.	5 0.73 0.16	5 62 8
		150	No. Mean S.D.	5 0.66 0.11	5 94** 26D
		0	No. Mean S.D.	5 0.15 0.02	5 13 2
	Relative	15	No. Mean S.D.	5 0.17 0.03	5 12 2
		50	No. Mean S.D.	5 0.17 0.03	5 14 2
		150	No. Mean S.D.	5 0.16 0.02	5 23** 6D

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

D: Dunnett's test

Table 8-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Organ weight of male rats (Main group)

		Dose mg/kg/day	Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	7	7	7
		Mean	481	3.27	1276
		S.D.	27	0.13	163
	15	No.	12	12	12
		Mean	457	3.03	1180
		S.D.	25	0.61	223
	50	No.	12	12	12
		Mean	447*	3.29	1232
		S.D.	33D	0.17	81
	150	No.	7	7	7
		Mean	401**	3.01	1148
		S.D.	29D	0.34	79
<hr/>					
Relative	0	No.	7	7	7
		Mean	0.68	267	47
		S.D.	0.06		
	15	No.	12	12	12
		Mean	0.66	259	51
		S.D.	0.14		
	50	No.	12	12	12
		Mean	0.74	277	28
		S.D.	0.06		
	150	No.	7	7	7
		Mean	0.75	288	35
		S.D.	0.11		

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

D: Dunnett's test

Table 8-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Organ weight of female rats (Main group)

		Dose mg/kg/day	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
		0	No. Mean S.D.	5 295 29	5 1.89 0.04	5 15.5 3.1	5 186 57	5 0.95 0.09
Absolute	15		No. Mean S.D.	5 301 9	5 1.91 0.09	5 16.0 4.1	5 193 32	5 0.93 0.05
	50		No. Mean S.D.	5 303 18	5 1.93 0.05	5 16.0 2.9	5 205 60	5 0.99 0.05
	150		No. Mean S.D.	5 273 16	5 1.91 0.08	5 15.1 2.1	5 124 32	5 0.87 0.06
	0		No. Mean S.D.	5 0.65 0.07	5 5.2 0.6	5 62 16	5 0.32 0.02	5 3.35 0.16
Relative	15		No. Mean S.D.	5 0.63 0.04	5 5.3 1.5	5 64 11	5 0.31 0.02	5 3.29 0.30
	50		No. Mean S.D.	5 0.64 0.03	5 5.3 1.0	5 67 20	5 0.32 0.01	5 3.33 0.17
	150		No. Mean S.D.	5 0.70 0.03	5 5.5 0.8	5 46 13	5 0.32 0.03	5 3.49 0.11

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Organ weight of female rats (Main group)

		Dose mg/kg/day	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5
		Mean	0.68	1.94	85
		S.D.	0.10	0.17	7
	15	No.	5	5	5
		Mean	0.60	1.92	70
		S.D.	0.09	0.13	14
	50	No.	5	5	5
		Mean	0.65	1.91	85
		S.D.	0.04	0.16	15
	150	No.	5	5	5
		Mean	0.60	1.79	90
		S.D.	0.09	0.19	18
Relative	0	No.	5	5	5
		Mean	0.23	0.66	29
		S.D.	0.04	0.03	2
	15	No.	5	5	5
		Mean	0.20	0.64	23
		S.D.	0.03	0.06	5
	50	No.	5	5	5
		Mean	0.21	0.63	28
		S.D.	0.02	0.03	4
	150	No.	5	5	5
		Mean	0.22	0.66	33
		S.D.	0.03	0.04	6

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	454	2.02	23.0	263	12.25
		S.D.	21	0.09	3.6	50	1.21
	150	No.	5	5	5	5	5
		Mean	443	2.04	19.4	251	11.60
		S.D.	16	0.14	3.0	28	0.69
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.44	5.0	58	0.28	2.69
		S.D.	0.03	0.6	9	0.03	0.17
	150	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.46	4.4	57	0.28	2.62
		S.D.	0.02	0.7	7	0.02	0.17

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Organ weight of male rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5
		Mean	0.67	3.00	3.23	1342
		S.D.	0.03	0.28	0.33	90
	150	No.	5	5	5	5
		Mean	0.74*	2.85	3.32	1275
		S.D.	0.05T	0.21	0.15	56
Relative	0	No.	5	5	5	5
		Mean	0.15	0.66	0.71	296
		S.D.	0.01	0.07	0.05	20
	150	No.	5	5	5	5
		Mean	0.17	0.64	0.75	288
		S.D.	0.01	0.03	0.04	14

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

T: Student's t-test

Table 8-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	277	1.91	14.4	249	6.53
		S.D.	25	0.10	2.0	56	0.84
	150	No.	5	5	5	5	5
		Mean	275	1.87	15.4	266	6.61
		S.D.	18	0.03	1.9	72	0.34
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.69	5.2	89	0.32	2.86
		S.D.	0.05	0.5	17	0.02	0.12
	150	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.68	5.6	96	0.32	2.41
		S.D.	0.05	1.0	25	0.03	0.09

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Organ weight of female rats (Recovery group)

	Dose mg/kg/day	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5
		Mean	0.47	68
		S.D.	0.08	12
	150	No.	5	5
		Mean	0.59*	74
		S.D.	0.03T	9
Relative	0	No.	5	5
		Mean	0.17	24
		S.D.	0.02	3
	150	No.	5	5
		Mean	0.21**	27
		S.D.	0.02T	4

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

T: Student's t-test

Table 9-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Gross pathological findings (End of administration period)

Organs Findings	Dose(mg/kg/day): Number:	Sex: M 0 7		M 15 12		M 50 12		M 150 7		F 0 12		F 15 12		F 50 12		F 150 12	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Epididymis																	
Nodule		1		1		0		0		-		-		-		-	
Focus,white		0		0		0		1		-		-		-		-	
Kidney																	
Cyst		0		0		0		0		0		0		1		0	
Dilatation,pelvic		1		0		0		0		0		0		0		0	
Lung(bronchus)																	
Focus,dark red		0		0		1		2		0		0		1		1	
Focus,white		1		0		0		0		0		0		0		0	
Stomach																	
Thickening,wall,forestomach		0		0		0		0		0		0		0		1	
Focus,raised,forestomach		0		1		12		7		0		2		12		11	
Adhesion,forestomach		0		0		0		3		0		0		0		7	
Nodule,forestomach		0		0		0		4		0		0		0		11	
Focus,dark red,glandular stomach		0		0		0		0		0		1		0		0	
Thickening,limiting ridge		0		0		7		6		0		0		1		1	
Thyroid																	
Small		0		0		0		0		0		0		0		1	

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 9-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Gross pathological findings (End of recovery period)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg/day): Number:	M 0 5	M 150 5	F 0 5	F 150 5
Lung(bronchus) Focus,dark red		0	1	0	1
Stomach Focus,raised,forestomach Adhesion,forestomach		0	4	0	5
		0	2	0	1

M : Male, F : Female

Table 10-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Histopathological findings (End of administration period)

Organs Findings	Dose(mg/kg/day): Number:	Sex: M 0 F 7		M 15 M 12		M 50 M 12		M 150 M 7		F 0 F 12		F 15 F 12		F 50 F 12		F 150 F 12	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Adrenal																	
Number examined	7	12	12	7	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	7	11	12	4	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Hypertrophy,cortical cell minimal	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy,zona glomerulosa,focal minimal	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bone+Bone marrow,femoral																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Bone+Bone marrow,sternal																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Cerebellum																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Cerebrum																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Epididymis																	
Number examined	5	1	0	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Not remarkable	4	0	0	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Granuloma,spermatic mild	1	1	0	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	3	0	0	3	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	4
Cell infiltration,lymphocytic minimal	2	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Intestine,duodenum																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Intestine,jejunum																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Intestine,ileum																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Intestine,cecum																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Intestine,colon																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Intestine,rectum																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Kidney																	
Number examined	5	0	0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5
Not remarkable	2	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Cyst minimal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dilatation,pelvic mild	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

M : Male, F : Female  
- : Not applicable

Table 10-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Histopathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg/day):	0	15	50	150	0	15	50	150
	Number:	7	12	12	7	12	12	12	12
<b>Kidney (continued)</b>									
Regeneration,tubular		3	0	0	2	2	0	0	2
minimal		3	0	0	2	2	0	0	2
Mineralization,tubular cell		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
Cell infiltration,interstitial		0	0	0	0	1	0	0	2
minimal		0	0	0	0	1	0	0	2
<b>Liver</b>									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		4	0	0	4	5	0	0	5
Hematopoiesis,extramedullary		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Mineralization,capsule,focal		0	0	0	1	0	0	0	0
minimal		0	0	0	1	0	0	0	0
<b>Lung(bronchus)</b>									
Number examined		5	0	1	5	5	0	1	6
Not remarkable		4	0	0	4	4	0	0	5
Hemorrhage,focal		0	0	1	1	0	0	1	1
minimal		0	0	1	1	0	0	1	1
Cell infiltration,inflammatory		1	0	0	0	0	0	1	0
mild		1	0	0	0	0	0	1	0
Appearance,alveolar macrophage		0	0	0	0	1	0	0	0
minimal		0	0	0	0	1	0	0	0
<b>Lymph node,mesenteric</b>									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
<b>Lymph node,submandibular</b>									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
<b>Parathyroid</b>									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
<b>Pituitary</b>									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		3	0	0	5	5	0	0	4
Aberrant craniopharyngeal tissue		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	1
Cyst		1	0	0	0	0	0	0	1
minimal		1	0	0	0	0	0	0	1
<b>Sciatic nerve</b>									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
<b>Seminal vesicle</b>									
Number examined		5	0	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	5	-	-	-	-
<b>Spinal cord,thoracic</b>									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5

M : Male, F : Female  
- : Not applicable

Table 10-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Histopathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg/day):	0	15	50	150	0	15	50	150
	Number:	7	12	12	7	12	12	12	12
<b>Spleen</b>									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	0	0	0	0
Hematopoiesis, extramedullary		0	0	0	0	5	0	0	5
minimal		0	0	0	0	2	0	0	1
mild		0	0	0	0	2	0	0	3
moderate		0	0	0	0	1	0	0	1
<b>Stomach</b>									
Number examined		7	12	12	7	12	12	12	12
Not remarkable		7	8	0	0	11	5	0	0
Regeneration, mucosal		0	0	3	6	0	0	0	9
minimal		0	0	2	3	0	0	0	9
mild		0	0	1	3	0	0	0	0
Erosion, glandular stomach		0	0	0	3	1	1	0	1
minimal		0	0	0	2	1	1	0	1
mild		0	0	0	1	0	0	0	0
Erosion/ulcer, forestomach		0	0	12	7	0	1	12	12
mild		0	0	1	0	0	1	0	0
moderate		0	0	11	3	0	0	12	4
severe		0	0	0	4	0	0	0	8
Increased, mucous neck cell		0	0	0	0	0	5	4	10
minimal		0	0	0	0	0	5	4	4
mild		0	0	0	0	0	0	0	6
Elongate, proliferative zone		0	3	12	7	0	1	1	10
minimal		0	3	7	3	0	1	1	5
mild		0	0	5	4	0	0	0	5
Hyperplasia, squamous, reactive		0	1	12	7	0	2	12	12
minimal		0	0	0	0	0	1	1	0
mild		0	1	12	7	0	2	11	12
Hyperplasia, squamous, diffuse		0	0	5	7	0	0	0	11
minimal		0	0	0	5	0	0	0	5
mild		0	0	0	5	0	0	0	6
moderate		0	0	0	1	0	0	0	0
Thickening, limiting ridge		0	0	12	7	0	0	6	12
minimal		0	0	0	1	0	0	4	6
mild		0	0	12	6	0	0	2	6
<b>Testis</b>									
Number examined		5	0	0	5	-	-	-	-
Not remarkable		5	0	0	5	-	-	-	-
<b>Thymus</b>									
Number examined		5	0	0	5	12	12	12	12
Not remarkable		5	0	0	5	7	8	8	3
Atrophy		0	0	0	0	5	4	4	9
minimal		0	0	0	0	3	3	3	6
mild		0	0	0	0	0	1	1	2
moderate		0	0	0	0	2	0	0	1
<b>Thyroid</b>									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5
<b>Urinary bladder</b>									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Not remarkable		5	0	0	5	5	0	0	5

M : Male, F : Female  
- : Not applicable

Table 10-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Histopathological findings (End of administration period)

Organs Findings	Sex: Number:	Dose(mg/kg/day):							
		M 0 7	M 15 12	M 50 12	M 150 7	F 0 12	F 15 12	F 50 12	F 150 12
Uterus		-	-	-	-	5	0	0	5
Number examined		-	-	-	-	5	0	0	5
Not remarkable		-	-	-	-	5	0	0	5

M : Male. F : Female

- : Not applicable

Table 10-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats  
treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Histopathological findings (End of recovery period)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg/day): Number:	M	M	F	F
		0	150	0	150
Adrenal					
Number examined		5	5	0	0
Not remarkable		5	5	0	0
Lung(bronchus)					
Number examined		0	1	0	1
Not remarkable		0	0	0	1
Hemorrhage,focal		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Cell infiltration,inflammatory		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Stomach					
Number examined		5	5	5	5
Not remarkable		5	0	5	0
Fibrosis,focal,forestomach		0	5	0	5
minimal		0	2	0	1
mild		0	3	0	4
Hyperplasia,squamous,reactive		0	5	0	5
minimal		0	2	0	1
mild		0	3	0	4
Thickening,limiting ridge		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Thymus					
Number examined		0	0	5	5
Not remarkable		0	0	5	4
Atrophy		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1

M : Male, F : Female

Table 11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg/day	No. of animals	Count of estrus					Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4	
0	12	0	0	0	10	2	3.2±0.4
15	12	0	0	0	10	2	3.2±0.4
50	12	0	0	0	8	4	3.3±0.5
150	12	0	0	1	6	5	3.3±0.7

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 12

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Mating and fertility of animals

Dose mg/kg/day	No. of males	Male			Female			Fertility index (%) c)
		Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	
0	12	4.2±4.7	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	4.2±4.7	12/12(100.0)	12/12(100.0)
15	12	2.8±1.4	12/12(100.0)	11/12( 91.7)	12	2.8±1.4	12/12(100.0)	11/12( 91.7)
50	12	2.1±1.0	11/12( 91.7)	10/11( 90.9)	12	2.1±1.0	11/12( 91.7)	10/11( 90.9)
150	12	2.7±1.4	12/12(100.0)	10/12( 83.3)	12	2.7±1.4	12/12(100.0)	10/12( 83.3)

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals) X 100

b): (No. of pregnant females / No. of copulated males) X 100

c): (No. of pregnant females / No. of copulated females) X 100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 18

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

## Delivery data on dams

Dose mg/kg/day		No. of pregnant females	No. of females with live pups	Delivery index % a)	Gestation period	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborn pups (%c)	No. of liveborn pups	Live birth index % d)
0	Total	12	12	100.0	21.9 0.3	196	182	93.3 8.3	1	173	99.5 1.8
	Mean					16.3	15.2		( 0.5)	14.4	
	S.D.					2.0	1.7		( 1.8)	2.1	
15	Total	11	11	100.0	22.2 0.4	176	167	95.1 6.3	3	158	98.3 2.8
	Mean					16.0	15.2		( 1.7)	14.4	
	S.D.					1.9	1.9		( 2.8)	1.9	
50	Total	10	10	100.0	22.0 0.0	158	150	95.3 6.1	4	141	96.8 6.0
	Mean					15.8	15.0		( 3.2)	14.1	
	S.D.					1.9	1.5		( 6.0)	2.2	
150	Total	10	10	100.0	22.1 0.3	158	153	97.1 4.2	1	144	99.4 1.9
	Mean					15.8	15.3		( 0.6)	14.4	
	S.D.					1.7	1.3		( 1.9)	1.7	

a): (No. of females which delivered live pups / No. of pregnant females) × 100

b): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

c): (No. of stillborn pups / No. of stillborn and liveborn pups) × 100

d): (No. of liveborn pups / No. of stillborn and liveborn pups) × 100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

External examination of liveborn pups

Dose mg/kg/day	No. of dams	No. of males	No. of females	a) Sex ratio	Body weight(g)		External b) abnor- malities(%)c)
					Male	Female	
0	12	Total	91	82	0.53		0
		Mean	7.6	6.8		6.4	( 0.0 )
		S.D.	2.5	1.9		0.4	( 0.0 )
15	11	Total	74	84	0.47		0
		Mean	6.7	7.6		6.6	( 0.0 )
		S.D.	2.8	2.0		0.6	( 0.0 )
50	10	Total	67	74	0.48		0
		Mean	6.7	7.4		6.5	( 0.0 )
		S.D.	1.5	2.1		0.4	( 0.0 )
150	10	Total	77	67	0.53		0
		Mean	7.7	6.7		6.3	( 0.0 )
		S.D.	2.1	2.9		0.4	( 0.0 )

a): No. of males / (No. of males + No. of females)

b): No. of liveborn pups with external abnormalities

c): (No. of liveborn pups with external abnormalities / No. of liveborn pups) × 100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Viability index of pups

Dose mg/kg/day	No. of dams	No. of live pups		Viability index on day 4 after birth % a)
		Day 0	Day 4	
0	Total	12	173	173
	Mean		14.4	14.4
	S.D.		2.1	2.1
15	Total	11	158	152
	Mean		14.4	13.8
	S.D.		1.9	1.8
50	Total	10	141	134
	Mean		14.1	13.4
	S.D.		2.2	2.9
150	Total	10	144	144
	Mean		14.4	14.4
	S.D.		1.7	1.7

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborn pups on day 0) × 100

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

DT: Dunnett-type rank test

Table 16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally  
with Chloromethyl Methyl Ether

## Body weight of pups

Dose mg/kg/day	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	6.4	9.9	3.5	6.0	9.5
	S.D.	0.4	1.3	1.0	0.3	1.2
15	No.	11	11	11	11	11
	Mean	6.6	9.9	3.3	6.2	9.4
	S.D.	0.6	1.1	0.7	0.4	0.9
50	No.	10	10	10	10	10
	Mean	6.5	10.3	3.7	6.0	9.6
	S.D.	0.4	0.7	0.7	0.5	0.7
150	No.	10	10	10	9	9
	Mean	6.3	9.4	3.1	6.0	9.0
	S.D.	0.4	0.9	0.8	0.2	0.8

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day after birth

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with Chloromethyl Methyl Ether

Gross pathological findings in pups on day 4 after birth

	Dose (mg/kg/day)	0	15	50	150
Male					
No. of pups examined		91	69	64	77
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		82	83	70	67
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0