

## 最 終 報 告 書

試験表題：4-クロロベンゾイルクロリドのラットを用いた  
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-1072

試験期間：2010年9月24日～2011年3月30日

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

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

株式会社ボゾリサーチセンター  
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

1. 目次

1. 目次 .....	3
3. 要約 .....	10
3.1 反復投与毒性 .....	10
3.2 生殖発生毒性 .....	10
4. 緒言 .....	12
5. 試験材料及び方法 .....	13
5.1 被験物質及び媒体 .....	13
5.1.1 被験物質 .....	13
5.1.2 媒体 .....	14
5.2 投与液の調製 .....	14
5.2.1 対照群投与液の採取 .....	14
5.2.2 被験液の調製 .....	14
5.2.3 被験液の安定性 .....	15
5.2.4 被験液の濃度確認 .....	15
5.3 試験動物種及び系統の選択理由 .....	17
5.4 試験動物 .....	17
5.5 飼育条件 .....	18
5.6 動物の識別 .....	19
5.7 投与経路、投与期間及び投与回数並びに休薬期間とそれらの選択理由	

	.....	19
5.8	投与方法 .....	19
5.9	投与量及び群構成 .....	19
5.10	投与量の設定根拠 .....	20
5.11	観察及び検査の方法.....	20
5.11.1	一般状態の観察 .....	20
5.11.2	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
5.11.3	体重測定 .....	22
5.11.4	摂餌量測定 .....	22
5.11.5	腫瘍検査 .....	22
5.11.6	交配方法 .....	22
5.11.7	分娩及び哺育観察 .....	22
5.11.8	尿検査（摂水量測定を含む） .....	24
5.11.9	血液学検査 .....	25
5.11.10	血液化学検査.....	26
5.11.11	血中ホルモン（TSH、T <sub>3</sub> 及びT <sub>4</sub> ）測定.....	26
5.11.12	病理学検査 .....	27
5.12	統計解析 .....	28
5.12.1	パラメータの算出 .....	28
5.12.2	検定 .....	29
6.	試験結果.....	31
6.1	一般状態（Table 1-1~1-11、Appendix 1-1~1-34） .....	31
6.2	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 2-1~2-87、Appendix 2-1~2-261) .....	31
6.3	体重（Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22） .....	32
6.4	摂餌量（Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22） .....	32
6.5	尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-16、Appendix 5-1~5-30） .....	33
6.6	血液学検査（Table 6-1~6-10、Appendix 6-1~6-10） .....	33
6.7	血液化学検査（Table 7-1~7-10、Appendix 7-1~7-10） .....	34
6.8	血中ホルモン(TSH、T <sub>3</sub> 及びT <sub>4</sub> )測定(Table 8-1~8-5、Appendix 8-1~8-5) .....	34
6.9	器官重量（Table 9-1~9-12、Appendix 9-1~9-46） .....	35
6.10	剖検所見（Table 10-1~10-6、Appendix 10-1~10-116） .....	35
6.11	病理組織学検査（Table 11-1~11-17、Appendix 10-1~10-116） .....	36
6.12	性周期（Table 12、Appendix 11-1~11-4） .....	39
6.13	交配成績（Table 13、Appendix 12-1~12-4） .....	39
6.14	分娩成績（Table 14、Appendix 13-1~13-4） .....	39
6.15	出生児の観察（Table 15、Appendix 14-1~14-4） .....	39

6.16	出生児の生存率 (Table 16、Appendix 15-1~15-4) .....	39
6.17	出生児の体重 (Table 17、Appendix 16-1~16-4) .....	40
6.18	出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 18、Appendix 17-1~17-4) .....	40
7.	考察 .....	41
7.1	反復投与毒性.....	41
7.2	生殖発生毒性.....	42
8.	文献 .....	43

**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 1-1~1-11	一般状態
Table 2-1~2-24	ホームケージ内観察
Table 2-25~2-48	手に持つての観察
Table 2-49~2-72	オープンフィールド内観察
Table 2-73~2-77	機能検査
Table 2-78~2-82	握力測定
Table 2-83~2-87	自発運動量の測定
Table 3-1~3-7	体重
Table 4-1~4-7	摂餌量
Table 5-1~5-16	尿検査 (含、摂水量)
Table 6-1~6-10	血液学検査
Table 7-1~7-10	血液化学検査

Table 8-1~8-5	血中ホルモン測定
Table 9-1~9-12	器官重量
Table 10-1~10-6	剖検所見
Table 11-1~11-17	病理組織学検査
Table 12	性周期
Table 13	交配成績
Table 14	分娩成績
Table 15	出生児の性比及び外表観察
Table 16	出生児の生存率
Table 17	出生児の体重
Table 18	出生児の生後 4 日剖検所見

### 3. 要約

4-クロロベンゾイルクロリドの 0 (対照群: トウモロコシ油)、20、100 及び 500 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの、雄には交配前 14 日間に加え交配期間を通して剖検前日まで (42 日間)、雌には交配前 14 日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで (42~48 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 500 mg/kg 投与群の一部の動物については、雌雄とともに 42 日間投与した後 14 日間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

#### 3.1 反復投与毒性

機能検査、握力測定、自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査（定性項目）、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン (TSH、 $T_3$  及び  $T_4$ ) 測定では、被験物質投与の影響は認められなかった。

一般状態では、500 mg/kg 投与群の雌雄に投与期間を通じ流涎が散見されたが、雄に比べ雌では低頻度であった。

詳細な一般状態の観察における手に持つての観察では、雄の 500 mg/kg 投与群で投与 3 週以降に軽度な流涎が小数例でみられた。

尿検査では、投与期間終了時検査において雄の 500 mg/kg 投与群で摂水量及び尿量に高値が認められた。

器官重量では、投与期間終了時検査で雄の 500 mg/kg 投与群で腎臓重量に高値が認められ、交配群雌の 500 mg/kg 投与群で胸腺重量に低値が認められた。

病理学検査では、肉眼的に腎臓の表面粗造が 500 mg/kg 投与群の雄で、前胃の壁肥厚及び隆起巣が 500 mg/kg 投与群の雌雄でみられた。組織学的には、500 mg/kg 投与群において腎臓の尿細管の好塩基性化が雌雄に、尿細管の拡張、顆粒円柱及び線維化が雄にみられた。500 mg/kg 投与群の胃において、扁平上皮細胞における細胞間水腫、前胃粘膜上皮のび漫性過形成及び前胃粘膜内細胞浸潤が雌雄に、前胃でびらん/潰瘍が雌にみられた。交配群雌の 500 mg/kg 投与群で胸腺の萎縮が増強したが、本変化の回復性については交配群の休薬終了時の検索がないため判断することができなかった。

病理学検査でみられた胸腺以外の変化は、いずれも 14 日間の休薬により軽減あるいは消失したことから、可逆性の変化と考えられた。

#### 3.2 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、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状態にも異常が認められないことから、500 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、出生時の外表観察、出生時及び生後 4 日の性比、生後 4 日の生存率及び剖検所見に被験物質投与による影響は認められなかった。

500 mg/kg 投与群で雌雄の生後 0 日及び雄の生後 4 日の体重に低値が認められたが、生後 0~4 日の間の体重増加量には対照群との間に差は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下で 4-クロロベンゾイルクロリドを反復経口投与することにより、500 mg/kg 投与群で雌雄の腎臓及び胃、母動物の胸腺に被験物質投与に起因すると考えられる変化が惹起され、雌雄児体重に低値が認められた。したがって、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量及び無毒性量は雌雄共に 100 mg/kg と判断し、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量は、雌雄親動物ではいずれも 500 mg/kg 以上、児動物では 100 mg/kg と判断した。

#### 4. 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、4-クロロベンゾイルクロリド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。

なお、本試験は以下の基準を遵守し、ガイドライン等に準拠して、株式会社ボヅリサーチセンターで実施した。

## 5. 試験材料及び方法

### 5.1 被験物質及び媒体

#### 5.1.1 被験物質

4-クロロベンゾイルクロリドは [ ] から以下の情報とともに購入した。また、試験開始前に赤外吸収スペクトルの測定により特性が確認されている（試験番号：A-2316、添付資料1）。

名称 : 4-クロロベンゾイルクロリド

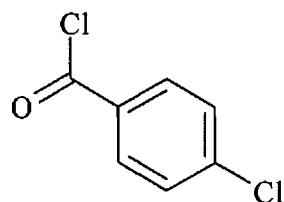
英語名称 : 4-chlorobenzoyl chloride

別名 : 4-クロロ安息香酸クロリド

CAS番号 : 122-01-0

官報公示整理番号 : 3-62、3-1409

構造式又は示性式 :



分子式 : C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>O

分子量 : 175.01

常温における性状 : 無色透明液体～白色結晶塊

融点 : 12°C (凝固点)

沸点 : 220~222°C

引火点 : 118°C

蒸気圧 : 20 mmHg/110°C

比重 : 1.377/20°C

臭氣 : 強い刺激臭

溶解性 : 易溶；アセトン (656 mg/mL)、DMSO、メタノール、エタノール、DMF、エーテル、ケトン、トルエン  
難溶；水

純度 (GC) : 99.6%

不純物 : 不明

比重 (20/20) : 1.3646

屈折率 n<sub>20/D</sub> : 1.5788

入手量 : 1500 g

保存方法 : 密栓、室温 (許容値: 1~30°C、実測値: 5~26°C)、防湿

保存場所	:	御殿場研究所被験物質保存室及び第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。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おいて、残余被験物質の赤外吸収スペクトルを確認した結果、実験実施前に確認した参照スペクトル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5gを保存試料として御殿場研究所の資料保存施設に保存した。動物試験及び分析終了後の残量は全て焼却処分した。

### 5.1.2 媒体

名称	:	トウモロコシ油
製造者	:	ナカライトスク株式会社
ロット番号	:	V0M3906
保存方法	:	室温
保存場所	:	御殿場研究所第2研究棟4階被験物質調製室

なお、媒体については、本試験に先立って実施した被験液中濃度測定法バリデーション及び安定性試験（試験番号：A-2316）において、トウモロコシ油中の被験物質の安定性に良好な結果が得られていることから、トウモロコシ油を選択した。

## 5.2 投与液の調製

### 5.2.1 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、媒体を1日使用分ずつ、褐色ガラス瓶に分注し、投与に使用するまで被験液と同様に保存した。

### 5.2.2 被験液の調製

ビーカーに規定量の約3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ソングで採り、正確に秤量した。手で振り攪拌して混合し、完全に溶解したことを確認後、メスシリンダーに移すとともにビーカーを少量の媒体で数回洗い、その液もメスシリンダーに加えた。更に媒体をメスシリンダーに加え、規定量にメスアップした。メスシリンダーの口をラップなどで閉じて十分に転倒混和した後、全量をビーカーに移し、1日使用分ずつ、褐色ガラス瓶に分注し、投与に使用するまで冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C、実測値：4~9°C）に保存した。なお、調製操作はドラフト内で実施し、残液は冷却しながらアルカリ水溶液に少量ずつ加え分解、中和し

た後に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。

### 5.2.3 被験液の安定性

本被験物質の 1.00 及び 200 mg/mL 溶液（媒体：トウモロコシ油）は、褐色ガラス瓶に入れ冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C）で 7 日間、その後室温で 24 時間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-2316、添付資料 3）。

### 5.2.4 被験液の濃度確認

雄の投与 1 週と投与 6 週の 2 回、投与に用いる各濃度の被験液について投与に使用する前に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所で GC により濃度確認を実施した。その結果、各濃度液における表示値に対する被験物質の割合は 98.0~104.0% 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）ことから、被験液の調製に問題はなかったと考えられた。分析法の概略を以下に示す。

#### [測定対象標準物質]

被験物質の一部を標準物質として使用した。

名称	:	4-クロロベンゾイルクロリド
ロット番号	:	KSSFK
保存方法	:	密栓、室温（許容値：1~30°C、実測値：5~23°C）、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

#### [試薬]

試薬名	等級	メーカー
ヘキサン	高速液体クロマトグラフ用	和光純薬工業株式会社

#### [使用機器及び器具]

##### 1) GC システム

機器名及び型式	メーカー
GC HP6890N	Agilent Technologies
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	

##### 2) 天秤

機器名及び型式	メーカー
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]

標準物質の 0.1006 又は 0.1001 g を採取し、ヘキサンを加えて全量 20 mL として標準原液を用時調製した（調製濃度：5030 又は 5010 µg/mL）。この標準原液の 1 mL を正確に採取し、ヘキサンを加えて全量 50 mL として標準溶液を用時調製した（調製濃度：101 又は 100 µg/mL）。

## [測定実測試料の調製]

各測定試料を無作為に n=1 で採取し、以下の表に従って測定実測試料を用時調製した。

濃度 (mg/mL)	1 次希釈		2 次希釈		
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	上清 採取量 (mL)	定容量 (mL)	希釈率
4	1	50	—	—	50
20	1	20	1	10	200
100	1	50	1	20	1000

溶媒：ヘキサン

## [GC 測定条件]

カラム	:	DB-1 (0.32 mm I.D.×30 m、膜厚 0.25 µm、Agilent Technologies Inc.)
キャリアガス	:	He
流量モード	:	コンスタントフロー モード
流量	:	0.50 mL/min
注入口	:	スプリット注入口
スプリット比	:	5:1
注入口温度	:	240°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
Make up ガス	:	N <sub>2</sub>
Make up ガスマード	:	コンスタントメークアップ流量
Makeup ガス流量	:	10 mL/min
オーブン温度	:	70°C (Hold 0 分) → 250°C (10°C/min、Hold 5 分)
注入量	:	1 µL

## 注入順序

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液（システム適合性用）
2	3	標準溶液（定量用）
3	1	測定実測試料（4 mg/mL）
4	1	測定実測試料（20 mg/mL）
5	1	測定実測試料（100 mg/mL）

標準溶液及び測定実測試料の測定は、注入後 24 時間以内に実施した。なお、バリデーション試験で、オートサンプラー内における 24 時間保存後の安定性が確認されている。

## [測定システム適合性]

測定開始時に標準溶液を 3 回連続注入し、4-クロロベンゾイルクロリドの保持時間及びピーク面積の再現性を確認した。判定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、保持時間の相対標準偏差は 0.1%、ピーク面積の相対標準偏差は 3.5% 以下であり、判定基準を満たす結果であったことから、本測定の妥当性が確認された。

## [測定試料中 4-クロロベンゾイルクロリド濃度の算出]

標準溶液を 3 回測定して 4-クロロベンゾイルクロリドのピーク面積の平均値 (Q<sub>s</sub>) を求めた。別に測定実測試料を 1 回測定して 4-クロロベンゾイルクロリドのピーク面積 (Q<sub>t</sub>) を求めた。以下の式により測定試料中の 4-クロロベンゾイルクロリド濃度 (mg/mL) 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。

$$\text{測定試料中 4-クロロベンゾイルクロリド濃度 (mg/mL)} = \frac{Q_t}{Q_s} \times A \times F \times \frac{1}{1000}$$

Q<sub>t</sub> : 測定実測試料の 4-クロロベンゾイルクロリドのピーク面積

Q<sub>s</sub> : 標準溶液の 4-クロロベンゾイルクロリドの平均ピーク面積

A : 標準溶液中の 4-クロロベンゾイルクロリド濃度 (μg/mL)

F : 希釈率

## 5.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりげつ歯類を用いた試験が必要とされていることからラットを選択した。また、この試験に使用された系統のラットは一般毒性試験、生殖発生毒性試験に広く用いられ、かつ、その特性がよく知られており、背景資料が豊富であることから選択した。

## 5.4 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 83 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 19 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、8、15 及び 19 日の 5 回)、詳細な一般状態の観察 (馴化 14 日に 1 回) 及び膣垢検査 (馴化 4 から 17 日の 14 日間) を実施し

た結果、腔垢検査で性周期異常が 4 例（耳標番号：935、938、944、990）にみられた。それらの異常例を除き、一般状態、詳細な一般状態及び性周期に異常がなく、体重増加が良好な雄 48 匹及び雌 68 匹を選択し、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。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、非交配群も含め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。投与開始時の体重範囲は雄で 395~476 g（平均体重：428 g）、雌は 225~282 g（平均体重：248 g）であった。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 4 匹は投与開始 3 日後に試験から除外し、動物管理責任者に移管した。残りの雌 11 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動物の雌は、試験群で死亡などにより交配すべき相手がない動物は認められず、交配に用いなかったため、交配終了後に試験から除外し、動物管理責任者に移管した。

注）：試験計画書に従い、動物発注数は雄 60 匹及び雌 80 匹であったが、実際には雄 62 匹及び雌 83 匹が納入された。

## 5.5 飼育条件

動物は、温度  $23\pm3^{\circ}\text{C}$ （実測値：21~24°C）、相対湿度  $50\pm20\%$ （実測値：40~56%）、換気回数 10~15 回/h、照明 12 時間/日（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：908 号室）でプラケット式金属製網ケージ（W254×D350×H170 mm：リードエンジニアリング株式会社）に個別に、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：日本クレア株式会社）に収容した。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：100713、100817）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：自動給水装置使用）を自由に摂取させた。ただし、プラスチック製エコンケージに収容している間は給水瓶を使用した。飼料及び床敷中の混入物質等に関しては、供試飼料全ロットについて、Eurofins Scientific Analytice で実施した分析結果を入手し、床敷については、Eurofins 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芝浦セムテック株式会社（旧社名：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。

### 5.6 動物の識別

動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標（雄：855~916、雌：917~999）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桁の番号をつけた。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（雄及び非交配群の雌）、交尾成立日（交配群の雌雄）及び分娩日（交配群の雌）を明記した。

### 5.7 投与経路、投与期間及び投与回数並びに休薬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、雄では42日間（交配前14日間、交配期間14日間、その後14日間）、交配群の雌では42~48日間（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）、非交配群の雌では42日間とした。また、不妊であった動物（動物番号：2106及び3108）については41~43日間とした。休薬期間は投与終了後14日間とし、その間休薬した。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている1回/日（7回/週）とした。

### 5.8 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、08:48~12:12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を待って、13:33~15:17の間に投与した。対照群には媒体（トウモロコシ油）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、小数第二位を四捨五入）は、直近の体重を基準に算出した。

### 5.9 投与量及び群構成

投与量は20、100及び500mg/kgの3用量とし、媒体を投与する対照群を加え4群構成とした。1群当たりの動物数は交配を行う交配群として各群で雌雄各12匹、交配しない非交配群として対照群及び高用量群で雌各10匹とした。なお、対照群及び高用量群における雄の群内番号8番以降、雌の群内番号18番以降の各5匹は、最終投与終了日以後、休薬動物とした。群構成をText table 1-1.及び1-2.に示した。

Text table 1-1.群構成表（雄）

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	交配群	
				動物数	動物番号
対照群	0	0	5	12	1001~1012 <sup>注1</sup>
低用量群	20	4	5	12	2001~2012
中用量群	100	20	5	12	3001~3012
高用量群	500	100	5	12	4001~4012 <sup>注1</sup>

注1：群内番号8番以降の5匹は、最終投与終了日以後、休薬動物とした。

Text table 1-2.群構成表（雌）

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	交配群		非交配群	
				動物数	動物番号	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	12	1101~1112	10	1113~1122 <sup>注2</sup>
低用量群	20	4	5	12	2101~2112	—	—
中用量群	100	20	5	12	3101~3112	—	—
高用量群	500	100	5	12	4101~4112	10	4113~4122 <sup>注2</sup>

注2：群内番号18番以降の5匹は、最終投与終了日以降、休薬動物とした。

### 5.10 投与量の設定根拠

本試験の投与量は、先に実施した「4-クロロベンゾイルクロリドのラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）」<sup>1)</sup>の結果（添付資料6）を参考に設定した。すなわち、投与量設定試験では、いずれの投与群においても死亡動物はみられず、摂餌量及び血液学検査に被験物質投与の影響は認められなかった。250 mg/kg投与群の雄1例が投与初期に一般状態の悪化及び著しい摂餌量の低値を伴った体重減少を示したため、投与9日に採血後、安楽死させ剖検を行ったが、明らかな瀕死の原因と考えられる所見はみられなかった。1000 mg/kg投与群では、軟便及び流涎が雌雄で、白色便が雌でみられ、軽度の体重増加抑制、T-CHOの高値及びBUNの低値が雄で、肝臓重量の高値が雌で認められた。また、前胃の隆起巣が雌雄で、腺胃の暗赤色巣が雄でみられた。500 mg/kg投与群では、前胃の隆起巣が雌雄で、腺胃の暗赤色巣が雄でみられた。250 mg/kg投与群では、前胃の隆起巣が雌でみられた。したがって、本試験では、投与期間を考慮し胃に明らかな毒性変化の発現が予想される500 mg/kgを高用量とし、以下公比5で除して100及び20 mg/kgをそれぞれ中及び低用量に設定した。

### 5.11 観察及び検査の方法

試験日の起算は、投与開始日を投与1日、投与1日から7日を投与1週、休薬開始日（投与期間終了の翌日）を休薬1日、休薬1日から7日を休薬1週、交尾成立日を妊娠0日、分娩終了日を授乳0日、出産日（出生日）を哺育0日（生後0日）とし、以下に示す項目について、それぞれ記載の時期に観察及び検査を実施した。

#### 5.11.1 一般状態の観察

全個体について、馴化期間中は毎日1回、投与期間中は毎日3回（投与前、投与直後及び投与後1~3時間）、休薬期間中は毎日1回（午前中）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態における異常の有無を観察した。なお、投与2週以降の動物を手に持つ定期的な観察は、詳細な一般状態の観察と兼ねて行った。

### 5.11.2 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、雄及び非交配群は投与期間中及び休薬期間中毎週1回、交配群雌は交配前投与期間中毎週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日、分娩動物は授乳4日）にそれぞれ行った。

機能検査、握力測定及び自発運動量の測定は、雄では群内番号8~12番、交配群雌では分娩順で動物番号が若い順<sup>注1</sup>、非交配群では群内番号18~22番のそれぞれ5匹について行った。投与期間中は、交配群の雌で授乳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、休薬期間中は、対照群及び高用量群の雌雄で休薬期間終了週（休薬2週、雌雄ともに休薬9日）に行った。

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。ただし、自発運動量の測定に関しては、ブラインド化を行わなかった。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。

注1：交配群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	動物番号
対照群	1101、1103、1105、1106、1107
低用量群	2101、2104、2105、2111、2112
中用量群	3101、3103、3107、3109、3110
高用量群	4102、4106、4108、4110、4112

#### 1) 詳細な一般状態の観察

ケージ内観察として姿勢、痙攣、異常行動、手に持つての観察として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として覚醒状態、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）について観察した。

#### 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、着地開脚幅について検査した。

#### 3) 握力測定

機能検査に引き続き、CPU ゲージ MODEL-RX-5（アイコーエンジニアリング株式会社）を用いて前肢及び後肢の握力を測定した。

#### 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。測定時間は1時間とし、10分間隔及び0~60分の測定値を集計した。

### 5.11.3 体重測定

全個体について、馴化 1、3、8、15 及び 19 日に体重を測定した。交配群の雄及び非交配群の雌は投与 1、4、8、11、15、18、22、25、29、32、36、39、42 日及び剖検日に、休薬動物は更に休薬 1、4、8、11、14 日及び剖検日に、交配群の雌は投与 1、4、8、11、15 日（未交尾動物は交配期間中の投与 18 及び 22 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(13:20~16:59)を除き、08:19~11:16 の間に体重測定を行った。剖検日には、前日から約 16 時間絶食させた後、相対器官重量算出に備えて体重を 08:00~08:44 の間に測定した。妊娠 25 日未分娩動物については、搬出前に測定した（ただし、データは参考値とし帳票には記載しなかった）。

### 5.11.4 摂餌量測定

全個体について、交配群の雄及び非交配群の雌は投与 1、4、8、11、15、32、36、39 及び 42 日に、休薬動物は更に休薬 1、4、8、11 及び 14 日に、交配群の雌は投与 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 08:19~11:22 の間に行つた。

### 5.11.5 膀胱検査

馴化期間中は雌全個体について、膀胱を採取し鏡検した。投与期間中は交配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膀胱を採取し、鏡検した。馴化期間中の標本については性周期異常の有無について調べた。交配前投与期間中の標本については多数の角化上皮細胞から成る膀胱像を発情の指標とし、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、交配期間中は膀胱内の精子の有無を調べた。

### 5.11.6 交配方法

交配前投与期間終了後、交配群の同じ投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膣栓形成あるいは膀胱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。同一雌雄による同居期間は最長 8 日間であった。

### 5.11.7 分娩及び哺育観察

#### 1) 母動物の観察

交尾の確認された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）行い、妊娠期間を0.5日単位で表示し、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。胎盤及び羊膜の処理の有無を観察後、分娩が終了した母動物は授乳4日まで出生児を哺育させ、児集め、営巣及び授乳を指標として哺育状態を観察した。

分娩した母動物は授乳5日の時点で、対象動物は採血後に、それぞれ病理学検査に供した。なお、妊娠25日の10時までに分娩が終了しなかった20mg/kg投与群の1例（動物番号：2106）及び100mg/kg投与群の2例（動物番号：3108及び3112）は、イソフルラン麻酔下で採血後、腹大動脈切断により放血致死させ、病理学検査に供した。妊娠の有無を確認した結果、2例（動物番号：2106及び3108）は着床が認められなかったため不妊とみなし、妊娠期間中のデータを統計解析より除外した。

## 2) 出生児の観察

出生日（生後0日）に出生児数及び死産児数を数えた。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、母動物に哺育させた。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。いずれの個体にも肉眼的異常はみられなかつたため、保存は行なわなかつた。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。

### 5.11.8 尿検査（摂水量測定を含む）

投与期間終了週（投与 6 週、投与 39~40 日）及び休薬期間終了週（休薬 2 週、休薬 11~12 日）に検査を実施した。投与期間中は検査当日の投与後に、雄では群内番号 8~12 番、非交配群では群内番号 18~22 番の各群それぞれ 5 匹を、休薬期間中は休薬動物の全個体を、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。

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）	メスシリンドラ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 オートアンドスタート OM-6030 (アークレイ株式会社)	

### 5.11.9 血液学検査

全例を最終投与翌日あるいは休薬期間終了日の前日から一夜（16~20 時間）絶食させ、そのうち対照群及び高用量群は全例、低及び中用量群は雌雄各 5 匹（動物番号が若い順、但し、交配群雌は分娩順の 5 匹）<sup>注1</sup>について、イソフルラン麻酔下に開腹し、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 1 mL 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（3,000 rpm、1,600×g、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。妊娠 25 日未分娩動物及び授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物についても検査したが、その成績は統計解析から除外した。

注 1：交配群雌の検査対象動物を以下に示した。

試験群	動物番号
対 照 群	1101、1103~1112
低用 量 群	2101、2104、2105、2111、2112
中用 量 群	3101、3103、3107、3109、3110
高用 量 群	4101~4112

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>6</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>3</sup> /µL
白血球百分率 <sup>注2)</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2)</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>3</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 プラスチニン時間(APTT)	クロット法 <sup>d)</sup>	s
フィブリノーゲン量(Fibrinogen)	トロンボプラスチニン法 <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) : 血液凝固自動分析装置 ACL Elite Pro (Instrumentation Laboratory, MA, USA)		
注) : 好中球(Neut.)、好酸球(Eosino.)、好塩基球(Baso.)、リンパ球(Lymph.)、单球(Mono.) 及び大型非染色球(LUC)		

対照群の1例（No. 1102）の血液学検査（アドヴィア 120）において、機器より赤血球系の測定が不良である旨の表示がなされたため再測定を実施した。その結果、再測定も同様の表示がみられ再現性が認められたことから初回測定値を採用した。

#### 5.11.10 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 6 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）に採り、遠心分離（3,000 rpm、1,670×g、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（3,000 rpm、1,600×g、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。妊娠 25 日未分婉動物及び授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物についても検査したが、その成績は統計解析から除外した。

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
ALP	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 (東芝メディカルシステムズ株式会社)		

#### 5.11.11 血中ホルモン (TSH、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub>) 測定

5.11.10 で得られた血清について、Text table 5.に記載の項目及び方法により検査した。血清は約 0.5 mL×3 本をサンプルチューブに分注し、測定まで-80°C の冷凍庫（許

容範囲 : -70°C 以下、実測値 : -86~72°C) に保存した。ただし、妊娠 25 日未分婬動物及び授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物については、測定は実施しなかった。

**Text table 5. 血中ホルモン測定の項目、測定法及び使用機器など**

検査項目	測定方法	単位
T <sub>3</sub>	CLEIA 法 <sup>f)</sup>	ng/dL
T <sub>4</sub>	CLEIA 法 <sup>f)</sup>	μg/dL
TSH	CLEIA 法 <sup>f)</sup>	ng/mL
使用測定機器		
f) : 全自動免疫化学発光測定システム IMMULYZE(Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Illinois, USA)		

対照群の 1 例 (No. 1001) の初回測定において T<sub>4</sub> の測定値が高値を示したため、再測定を実施した。その結果、初回値とほぼ同様の結果を示したため、初回値を採用した。

#### 5.11.12 病理学検査

##### 1) 剖検及び器官重量測定

最終投与翌日及び休薬期間終了日に全ての生存動物について、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン測定のために採血した動物は採血後に、その他の動物はイソフルラン麻酔下で、腹大動脈切断により放血致死させ、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、母動物については剖検時に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、血液化学検査及び血中ホルモン測定の採血を行った動物について、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 100 g 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。妊娠 25 日未分婬動物及び授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物については、採血して放血致死させた後、病理解剖を行い、器官の重量を測定したが、統計解析からは除外した。

脳、下垂体、甲状腺\*（上皮小体を含む）、副腎\*、胸腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓\*、前立腺、精嚢（凝固腺を含む）、卵巣\*、子宮

##### 2) 病理組織学検査

全ての個体について、以下に示す全検査対象器官/組織をリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定し、保存した。固定時に肺にはリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液を注入した。ただし、眼球、視神経はリン酸緩衝液で調製した 3 vol% グルタルアルデヒド・2.5 vol% ホルマリン液で固定後、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝 10 vol% 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、まず投与終了時剖検群における対照群及び高用量群の全個体の全検査対象器官/組織並びに全動物の肉眼的異常部位について行った。両側性の器官については両側を摘出し、坐骨神経、眼球、甲状腺、上皮小体、副腎、頸下腺、腎臓、大腿骨（骨髄を含む）及び乳腺（鼠径部）は左側、精巣、卵巣、精巣上体及び精嚢は両側並びに子宮は両角部を鏡検した。なお、舌下線、視神経及び皮膚（鼠径部）は H・E 染色標本作製までとし、病理組織学検査は実施しなかった。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、腎臓及び胃に関しては雌雄の中及び低用量群並びに休薬終了時剖検群の全例について、胸腺に関しては雌の中及び低用量群並びに休薬終了時剖検群の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 染色標本による観察は行わなかつた。また、腎臓所見で「好酸性小体」は観察されなかつたため、 $\alpha$ 2u グロブリンの免疫組織化学的染色による観察は行なわなかつた。動物番号 2010 の上皮小体が標本上欠落したが、上皮小体に被験物質投与による影響はなく、当該動物は検査対象でなかつたため、試験成績へ及ぼす影響はなかつた。

大脳、小脳（橋を含む）、坐骨神経、脊髄（胸部）、眼球、視神経、ハーダー腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、頸下リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、胸大動脈、気管、肺（気管支を含む）、舌、喉頭、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸（ペイエル板を含む）、盲腸、結腸、直腸、頸下腺、舌下線、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、精巣上体、子宮、腔、前立腺、精嚢（凝固腺を含む）、乳腺（鼠径部）、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、大腿部骨格筋、皮膚（鼠径部）、肉眼的異常部位、個体識別部（耳標を装着した耳介）

## 5.12 統計解析

### 5.12.1 パラメータの算出

以下の式により交尾率、授精率、受胎率及び出産率を群ごとに、妊娠期間、着床率、死産児率、外表異常率、出生率、生後 4 日生存率、生後 0 及び 4 日の出生児の性比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。

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

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

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

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

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

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

$$\text{死産児率}(\%) = (\text{死産児数}/\text{出生児数及び死産児数}) \times 100$$

外表異常率(%) = (外表異常児数/出生児数) ×100

出生率(%) = (出生児数/着床痕数) ×100

生後 4 日生存率(%) = (生後 4 日の生存児数/出生児数) ×100

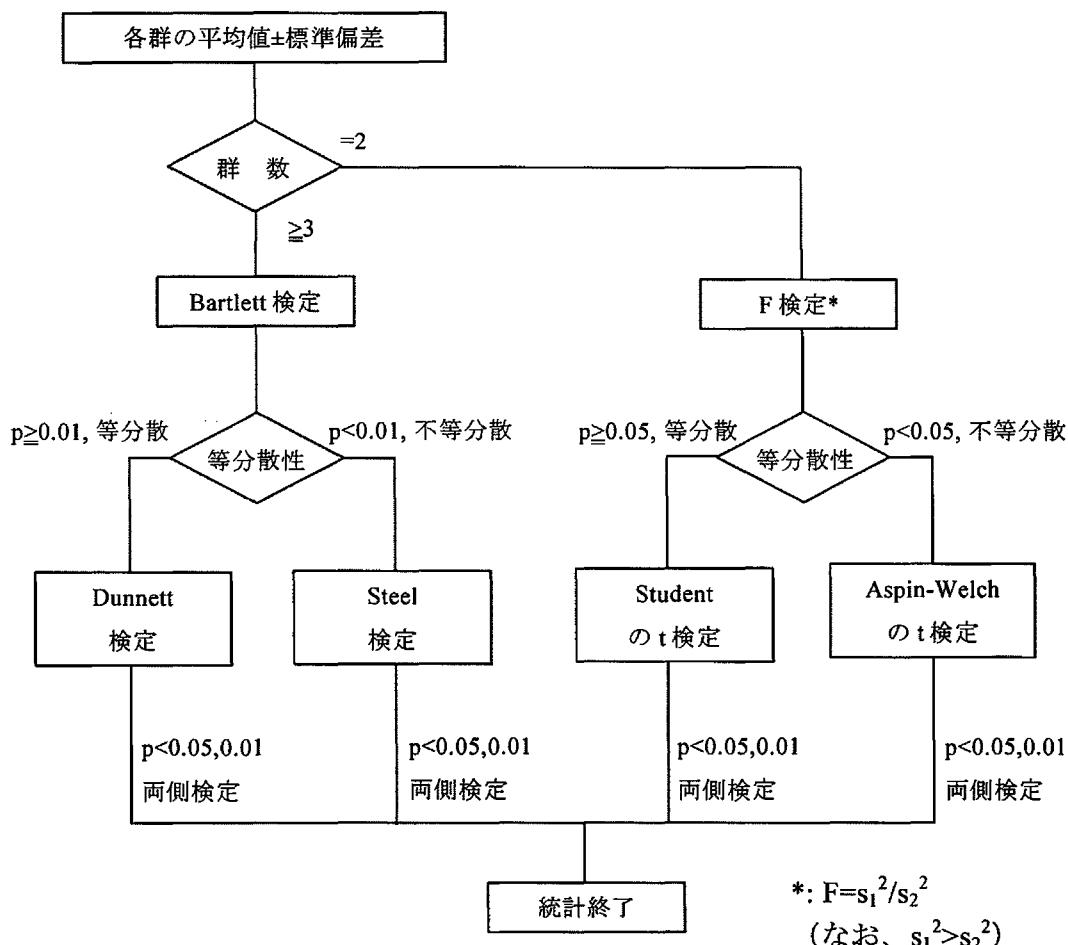
生後 0 日の性比 = 雄出生児数/出生児数

生後 4 日の性比 = 生後 4 日の雄生存児数/生後 4 日の生存児数

### 5.12.2 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（雄及び非交配群雌：投与 1~42 日及び休薬 1~14 日、交配群雌：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（発情周期）、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、性比（生後 0 及び 4 日）、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、血中ホルモン及び器官重量（含、剖検時体重）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),4)</sup>。



着床率、死産児率、外表異常率、出生率及び生後 4 日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Steel 検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った<sup>4)</sup>。

交尾率、授精率、受胎率、出産率、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、出生児出産雌動物数、正常反射のみられた動物数より算出し、期待度数が 5 以下のセルであったため Fisher の直接確率計算法により検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った<sup>4)</sup>。

## 6. 試験結果

### 6.1 一般状態 (Table 1-1~1-11、Appendix 1-1~1-34)

雄では、500 mg/kg 投与群で流涎が投与 12 日以降、投与期間を通じて 1/12 から 7/12 例にみられた。

交配群雌では、500 mg/kg 投与群で流涎が投与 12 日以降、1/12 例に散見されたが、妊娠 16 日以降はみられなかった。対照群の 1 例 (No. 1102) で授乳 1 日に尿道口周囲の被毛の汚染、皮膚の蒼白及び哺育行動の低下がみられ、授乳 2 日に全哺育児が死亡した。

非交配群雌では、500 mg/kg 投与群で流涎が投与 17 日に 1/10 例にみられた。

20 及び 100 mg/kg 投与群のいずれの動物にも投与期間を通じて異常はみられなかった。

休薬動物では、いずれの動物にも休薬期間を通じて異常はみられなかった。

### 6.2 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 2-1~2-87、Appendix 2-1~2-261)

#### 1) ホームケージ内観察 (Table 2-1~2-24、Appendix 2-1~2-73)

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。

#### 2) 手に持つての観察 (Table 2-25~2-48、Appendix 2-74~2-146)

雄の 500 mg/kg 投与群で投与 3~6 週に軽度な流涎がそれぞれ 1、2、4 及び 2 例にみられた。ハンドリング時にやわらかく発声する動物が雄の対照群で投与 1、2 及び 5 週に各 1 例、20 mg/kg 投与群で投与 2、4、5 及び 6 週にそれぞれ 1、1、1 及び 2 例、100 mg/kg 投与群で投与 3 及び 5 週に各 1 例、交配群雌の 100 mg/kg 投与群で投与 2 週に 1 例、軽度に扱いにくい動物が雄の 100 mg/kg 投与群で投与 5 週に 1 例みられたが、発現頻度から偶発性と判断した。その他の観察項目では、交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。

#### 3) オープンフィールド内観察 (Table 2-49~2-72、Appendix 2-147~2-219)

ほとんど動かず歩行の評価ができない、あるいは少量を排尿した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。その他の観察項目では交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間中及び休薬動物雌雄の休薬期間中は、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、立ち上がり回数及び排糞の個数には対照群と各被験物質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 2-73~2-77、Appendix 2-220~2-233)

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間終了週並びに休薬動物雌雄の休薬期間終了週

の検査では、いずれの動物にも異常はみられなかった。また、着地開脚幅に対照群と各被験物質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 2-78~2-82、Appendix 2-234~2-247)

交配群雌雄及び非交配群雌の投与期間終了週並びに休薬動物雌雄の休薬期間終了週の測定には、対照群と各被験物質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 2-83~2-87、Appendix 2-248~2-261)

雄の 500 mg/kg 投与群で投与期間終了週の 50-60 分の間の運動量に対照群と比べ有意な低値が認められたが、用量との明確な相関性はみられず、0-60 分間の総運動量には異常は認められないことから、偶発性変化と判断した。

交配群雌及び非交配群雌の投与期間終了週には、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

休薬終了週に対照群と比べ雄の 500 mg/kg 投与群で 0-10 分の間の運動量に有意な低値、雌の 500 mg/kg 投与群で 30-40 分の間の運動量に有意な高値が認められたが、一過性の軽微な変化であり、0-60 分間の総運動量には異常は認められていないことから、偶発性変化と判断した。

6.3 体重 (Fig. 6~8、Table 3-1~3-7、Appendix 3-1~3-22)

1) 投与期間

雄では、被験物質投与群の投与期間中の各測定時点の体重及び投与期間中の体重増加量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

交配群雌では、被験物質投与群の交配前、妊娠及び授乳期投与期間中の各測定時点の体重及び各期間中の体重増加量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

非交配群雌では、500 mg/kg 投与群の投与期間中の各測定時点の体重及び投与期間中の体重増加量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

2) 休薬期間

雌雄とも休薬期間中の各測定時点の体重及び休薬期間中の体重増加量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

6.4 摂餌量 (Fig. 9~11、Table 4-1~4-7、Appendix 4-1~4-22)

1) 投与期間

雄では、500 mg/kg 投与群で投与 36 日の摂餌量に対照群と比べ有意な高値が認められたが、軽度な一過性の高値であり、その他の測定時点で差は認められないため偶発性と判断した。

交配群雌では、被験物質投与群の交配前、妊娠及び授乳期投与期間中の各測定時点の摂餌量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

非交配群雌では、500 mg/kg 投与群の投与期間中の各測定時点の摂餌量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

## 2) 休薬期間

雌雄とも休薬期間中の各測定時点の摂餌量に対照群と比べ有意な差は認められなかった。

## 6.5 尿検査（摂水量測定を含む）（Table 5-1~5-16、Appendix 5-1~5-30）

### 1) 投与期間終了週検査

定性項目については、雄及び非交配群雌の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、雄の 500 mg/kg 投与群で摂水量及び尿量に対照群と比べ有意な高値が認められた。非交配群雌ではいずれの定量項目においても被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

### 2) 休薬期間終了週検査

定性項目については、雄及び非交配群雌の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雄及び非交配群雌の被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

## 6.6 血液学検査（Table 6-1~6-10、Appendix 6-1~6-10）

### 1) 投与期間終了時検査

雄の 500 mg/kg 投与群で、活性化部分トロンボプラスチン時間に対照群と比べ有意な延長が認められたが、他の凝固系パラメータに異常はなく、軽微な変化であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

交配群雌の 500 mg/kg 投与群で、平均赤血球血色素濃度に対照群と比べ有意な高値が認められたが、軽微な変化であり、他の赤血球系パラメータ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。他に 20 mg/kg 投与群で、活性化部分トロンボプラスチン時間に対照群と比べ有意な短縮が認められたが、用量に関連しない変化であった。

非交配群雌の 500 mg/kg 投与群でプロトロンビン時間に対照群と比べ有意な延長が認められたが、他の凝固系パラメータに異常はなく、軽微な変化であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。他に 500 mg/kg 投与群で大型非染色球数に対照群と比べ有意な低値が認められたが、分画比率に異常はないことから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

### 2) 休薬期間終了時検査

雄の 500 mg/kg 投与群で活性化部分トロンボプラスチン時間に対照群と比べ有意な延長が認められたが、他の凝固系パラメータに異常はなく、軽微な変化であることか

ら、生理学的変動範囲内の変化と判断した。他に同群で対照群と比べ赤血球数に有意な低値が認められたが、投与期間終了時検査ではみられない軽微な変化であり、他の赤血球系パラメータ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。

非交配群雌の 500 mg/kg 投与群でプロトロンビン時間に对照群と比べ有意な延長が認められたが、他の凝固系パラメータに異常はなく、軽微な変化であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

### 6.7 血液化学検査 (Table 7-1~7-10、Appendix 7-1~7-10)

#### 1) 投与期間終了時検査

雄の 500 mg/kg 投与群で対照群と比べグルコースに有意な低値が認められたが、他のパラメータに低血糖をきたす病態を示唆する変化は認められず、雌では同様の変化はみられないことから、偶発性変化と判断した。

交配群雌の 500 mg/kg 投与群で対照群と比べ総たん白質に有意な低値が認められたが、軽微な変化であり、アルブミン及び A/G 比に異常はみられないことから、偶発性変化と判断した。

非交配群雌の 500 mg/kg 投与群の各項目には、対照群との間に有意な差は認められなかった。

#### 2) 休薬期間終了時検査

雄の 500 mg/kg 投与群で対照群と比べ塩素に有意な高値が認められたが、投与期間終了時検査にはみられない軽微な高値であることから、生理学的変動範囲内の変化と判断した。

非交配群雌の 500 mg/kg 投与群の各項目には、対照群との間に有意な差は認められなかった。

### 6.8 血中ホルモン (TSH、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub>) 測定 (Table 8-1~8-5、Appendix 8-1~8-5)

#### 1) 投与期間終了時検査

交配群雌では、対照群と比べ T<sub>3</sub> に 100 mg/kg 投与群で有意な高値、500 mg/kg 投与群で有意な低値、TSH に 100 mg/kg 投与群で有意な高値が認められたが、いずれも用量との相関性はみられないことから、偶発性と判断した。その他、雄及び非交配群雌の各被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

#### 2) 休薬期間終了時検査

雄及び非交配群雌の被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

### 6.9 器官重量 (Table 9-1~9-12、Appendix 9-1~9-46)

#### 1) 投与期間終了時検査

雄では、500 mg/kg 投与群で腎臓の相対重量に対照群と比べ有意な高値が認められた。

交配群雌では、500 mg/kg 投与群で胸腺の絶対及び相対重量に対照群と比べ有意な低値が認められた。

非交配群雌では、いずれの器官重量にも、被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。

#### 2) 休薬期間終了時検査

雄の 500 mg/kg 投与群で、対照群と比べ甲状腺の相対重量に有意な低値、心臓及び精巣の相対重量に有意な高値、雌の 500 mg/kg 投与群で下垂体及び心臓の相対重量に有意な低値が認められたが、いずれも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生理学的変動範囲内の変化と判断した。

### 6.10 剖検所見 (Table 10-1~10-6、Appendix 10-1~10-116)

#### 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として、500 mg/kg 投与群の雄の腎臓に表面粗造、雌雄の胃に前胃の壁肥厚および隆起巣がみられた。

**Text table 6-1.剖検所見（雄及び非交配群雌）の総括**

器官/組織 所見	投与量(mg/kg): 検査例数:	性別:		雄		雌		
		群:	交配群				非交配群	
			0	20	100	500	0	500
Kidney			7	12	12	7	5	5
Irregular surface			0	0	0	1	0	0
Stomach								
Thickening, wall, forestomach			0	0	0	5	0	5
Focus, raised, forestomach			0	0	0	1	0	0

**Text table 6-2.剖検所見（交配群雌）の総括**

器官/組織 所見	投与量(mg/kg): 検査例数:	性別:		雌		
		群:	交配群			
			0	20	100	500
Stomach			11	11	10	12
Thickening, wall, forestomach			0	0	0	4
Focus, raised, forestomach			0	0	0	4

その他、腎臓の囊胞（片側性）が雄の 100 mg/kg 投与群の 1/12 例に、胃の腺胃部に暗赤色巣が雄の 500 mg/kg 投与群の 1/7 例と交配群雌の対照群、20 及び 500 mg/kg 投

与群の各 1/11、2/11 及び 1/12 例に、甲状腺の形成不全（片側性）が雄の 20 mg/kg 投与群の 1/12 例にみられたが、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。なお、全哺育児死亡動物（授乳 2 日：No. 1102）で皮膚の蒼白化、尿道口周囲の被毛の汚染、腎臓の表面粗造及び白色巣がみられたが、全哺育児死亡となった原因は明らかではなかった。また、妊娠 25 日未分娩動物（Nos. 2106、3108、3112）に肉眼的異常はみられなかった。

## 2) 休薬期間終了時検査

投与期間終了時検査でみられた変化は、休薬動物にはみられなかった。

精巣上体に白色巣が 500 mg/kg 投与群の 1/5 例に、胃に結節が 500 mg/kg 投与群の雌 1/5 例に、胃の腺胃部に暗赤色巣が対照群の雌 2/5 例にみられたが、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。

## 6.11 病理組織学検査 (Table 11-1~11-17, Appendix 10-1~10-116)

### 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 500 mg/kg 投与群で雌雄の腎臓、胃、雌の胸腺にみられた。

腎臓 : 500 mg/kg 投与群において尿細管の好塩基性化が雌雄に、尿細管の拡張、顆粒円柱及び線維化が雄にみられた。

Text table 7-1. 病理組織学検査（雄及び非交配群雌）の総括（腎臓）

器官/組織 所見	性別: 群: 投与量(mg/kg): 検査例数:	雄				雌		
		交配群				非交配群		
		0	20	100	500	0	500	
<b>Kidney</b>								
Basophilic change, tubular cell		0	0	0	7	0	1	
Minimal		0	0	0	1	0	1	
Mild		0	0	0	3	0	0	
Moderate		0	0	0	3	0	0	
Dilatation, tubular		0	0	0	7	0	0	
Minimal		0	0	0	5	0	0	
Mild		0	0	0	2	0	0	
Urinary cast, granular		0	0	0	2	0	0	
Minimal		0	0	0	2	0	0	
Fibrosis		0	0	0	1	0	0	
Minimal		0	0	0	1	0	0	

Text table 7-2. 病理組織学検査（交配群雌）の総括（腎臓）

器官/組織 所見	投与量(mg/kg): 検査例数:	性別:			
		雌			
		群:	交配群		
Kidney		0	20	100	500
		11	11	10	12
Basophilic change, tubular cell		0	0	0	12
Minimal		0	0	0	9
Mild		0	0	0	3

胃 : 500 mg/kg 投与群において、扁平上皮細胞における細胞間水腫、前胃粘膜上皮のび漫性過形成及び前胃粘膜内細胞浸潤が雌雄にみられた。さらに、前胃でびらん/潰瘍が軽微な程度で雌 1 例にみられ、発現例数は少數であるが上記の変化を考慮し被験物質投与の影響と考えた。

Text table 7-3. 病理組織学検査（雄及び非交配群雌）の総括（胃）

器官/組織 所見	投与量(mg/kg): 検査例数:	性別:		雄		雌	
		群:		交配群		非交配群	
		0	20	100	500	0	500
Stomach		7	12	12	7	5	5
Hyperplasia, mucosal, diffuse, forestomach		0	0	0	7	0	5
Minimal		0	0	0	2	0	2
Mild		0	0	0	4	0	3
Moderate		0	0	0	1	0	0
Cell infiltration, mucosal, forestomach		0	0	0	7	0	5
Minimal		0	0	0	3	0	5
Mild		0	0	0	4	0	0
Edema, squamous cell, intercellular		0	0	0	5	0	3
Minimal		0	0	0	4	0	2
Mild		0	0	0	1	0	1

Text table 7-4. 病理組織学検査（交配群雌）の総括（胃）

器官/組織 所見	投与量(mg/kg): 検査例数:	性別:			
		群:			
		0	20	100	500
Stomach		11	11	10	12
Hyperplasia, mucosal, diffuse, forestomach		0	0	0	10
Minimal		0	0	0	7
Mild		0	0	0	3
Cell infiltration, mucosal, forestomach		0	0	0	10
Minimal		0	0	0	10
Edema, squamous cell, intercellular		0	0	0	5
Minimal		0	0	0	5
Erosion/ ulcer, forestomach		0	0	0	1
Minimal		0	0	0	1

胸腺 : 雌の交配群全群において萎縮がみられたが、発生頻度の増加がみられた 500 mg/kg 群を被験物質の影響と判断した。

Text table 7-5.病理組織学検査所見（交配群雌）の総括（胸腺）

器官/組織 所見	性別: 群: 投与量(mg/kg): 検査例数:	雌			
		交配群			
		0	20	100	500
Thymus		11	11	10	12
Atrophy		3	4	5	10
minimal		2	4	4	5
mild		0	0	1	3
moderate		1	0	0	2

以上その他に、いくつかの器官・組織に種々の変化がみられたが、この系統の動物に背景的にみられる変化と質的及び頻度的な差はなく、その病理組織学的性状及び発現状況から、偶発的変化と判断した。なお、全哺育児死亡動物（授乳 2 日：No. 1102）ではリンパ系組織の萎縮性変化等、状態の悪化に伴う変化がみられたが、全哺育児死亡となった原因は明らかではなかった。また、妊娠 25 日未分婬動物（Nos. 2106, 3108, 3112）では特記すべき変化はみられず、未分婬となった原因は不明であった。

## 2) 休薬期間終了時検査

腎臓において尿細管の好塩基性化、拡張、顆粒円柱及び線維化が雄にみられたが、いずれも 14 日間の休薬により軽減し、雌では消失した。前胃において粘膜上皮のび漫性過形成及び粘膜内細胞浸潤がみられたが、いずれも 14 日間の休薬により軽減した。

Text table 7-6.病理組織学検査所見（休薬動物）の総括（腎臓）

器官/組織 所見	性別: 群: 投与量(mg/kg): 検査例数:	雄		雌	
		交配群		非交配群	
		0	500	0	500
Kidney		5	5	5	5
Basophilic change, tubular cell		0	3	0	0
Minimal		0	1	0	0
Mild		0	1	0	0
Moderate		0	1	0	0
Dilatation, tubular		0	1	0	0
Mild		0	1	0	0
Urinary cast, granular		0	1	0	0
Minimal		0	1	0	0
Fibrosis		0	1	0	0
Minimal		0	1	0	0

**Text table 7-7 病理組織学検査所見（休薬動物）の総括（胃）**

器官/組織 所見	性別: 群: 投与量(mg/kg): 検査例数:	雄		雌	
		交配群		非交配群	
		0	500	0	500
Stomach		5	5	5	5
Hyperplasia, mucosal, diffuse, forestomach		0	1	0	1
Minimal		0	1	0	1
Cell infiltration, mucosal, forestomach		0	1	0	1
Minimal		0	1	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的変化と考えられた。

#### 6.12 性周期 (Table 12, Appendix 11-1~11-4)

性周期異常の動物はみられず、発情期像発現回数及び平均性周期日数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

#### 6.13 交配成績 (Table 13, Appendix 12-1~12-4)

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被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

#### 6.14 分娩成績 (Table 14, Appendix 13-1~13-4)

妊娠動物の分娩状態では、妊娠 25 日時点で未分娩であった 100 mg/kg 投与群の 1 例 (動物番号 : 3112) を除き、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、死産児率及び出生児数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

500 mg/kg 投与群で出生率に対照群と比べ有意な高値が認められたが、高値であり、偶発性変化と判断した。

#### 6.15 出生児の観察 (Table 15, Appendix 14-1~14-4)

100 mg/kg 投与群で出生時及び生後 4 日の性比に対照群と比べ有意な高値が認められたが、用量に関連しない変化であった。

いずれの投与群においても外観異常を有する出生児はみられなかった。

#### 6.16 出生児の生存率 (Table 16, Appendix 15-1~15-4)

授乳期間中の死亡児は対照群で 15 例、20、100 及び 500 mg/kg 投与群で 4、2 及び 7 例であった。生後 4 日生存率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

**6.17 出生児の体重 (Table 17、Appendix 16-1~16-4)**

500 mg/kg 投与群で雌雄の生後 0 日及び雄の生後 4 日の体重に对照群と比べ有意な低値が認められたが、生後 0~4 日の間の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。

20 及び 100 mg/kg 投与群では、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の間に有意な差は認められなかった。

**6.18 出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 18、Appendix 17-1~17-4)**

いずれの投与群の出生児にも肉眼的異常はみられなかった。

## 7. 考察

4-クロロベンゾイルクロリドの 0 (対照群: トウモロコシ油)、20、100 及び 500 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの、雄には交配前 14 日間に加え交配期間を通して剖検前日まで (42 日間)、雌には交配前 14 日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで (42~48 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 500 mg/kg 投与群の一部の動物については雌雄とともに 42 日間投与した後、14 日間の休薬期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

### 7.1 反復投与毒性

機能検査、握力測定、自発運動量の測定、体重、摂餌量、尿検査（定性項目）、血液学検査、血液化学検査及び血中ホルモン (TSH、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub>) 測定では、被験物質投与の影響は認められなかった。

一般状態では、500 mg/kg 投与群の雌雄に投与期間を通じ流涎が散見されたが、雄に比べ雌では低頻度であった。

詳細な一般状態の観察における手に持つての観察では、雄の 500 mg/kg 投与群で投与 3 週以降に軽度な流涎が小数例でみられた。

尿検査では、投与期間終了時検査において雄の 500 mg/kg 投与群で摂水量及び尿量に高値が認められた。

器官重量では、投与期間終了時検査で雄の 500 mg/kg 投与群で腎臓重量に高値が認められ、交配群雌の 500 mg/kg 投与群で胸腺重量に低値が認められた。

病理学検査では、肉眼的に腎臓の表面粗造が 500 mg/kg 投与群の雄で、前胃の壁肥厚及び隆起巣が 500 mg/kg 投与群の雌雄でみられた。組織学的には、500 mg/kg 投与群において腎臓の尿細管の好塩基性化が雌雄に、尿細管の拡張、顆粒円柱及び線維化が雄にみられた。尿細管の好塩基性化は主として集合管（皮質～髓質外帯）にみられ、個体によっては近位尿細管にも変化が観察された。なお、尿細管の好塩基性化が肉眼的にみられた表面粗造に相当する変化と考えられた。500 mg/kg 投与群の胃において、扁平上皮細胞における細胞間水腫、前胃粘膜上皮のび漫性過形成及び前胃粘膜内細胞浸潤が雌雄にみられた。さらに、前胃でびらん/潰瘍が軽微な程度で雌 1 例にみられ、発現例数は少數であるが前述の変化を考慮し被験物質の影響と考えた。粘膜内に浸潤している細胞は不整形の核を有し、核周囲に明るい間隙（ハロー）がみられ、このハロー内に好酸性の顆粒が散見されたが、細胞種は不明であった。なお、粘膜上皮のび漫性過形成は肉眼的にみられた前胃の壁肥厚及び隆起巣に相当した。雌の交配群全群において胸腺の萎縮がみられたが、発生頻度の増加がみられた 500 mg/kg 投与群を被験物質の影響と判断した。交配群の対照群などにみられた本変化は、非交配群においては観察されていないことから、妊娠・出産・授乳期のストレスに起因する変化と推察され、500 mg/kg 群においては、この妊娠・出産・授乳期のストレスに、前述した腎臓及び胃の変化に伴うストレスが加わったと推察された。本変化の回復性について

は交配群の休薬終了時の検索がないため判断することができなかつた。

病理学検査でみられた胸腺以外の変化は、いずれも 14 日間の休薬により軽減あるいは消失したことから、いずれも可逆性の変化と考えられた。

## 7.2 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つた。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の哺育状態にも異常が認められないことから、500 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、出生時の外観観察、出生時及び生後 4 日の性比、生後 4 日の生存率及び剖検所見に被験物質投与による影響は認められなかつた。

500 mg/kg 投与群で雌雄の生後 0 日及び雄の生後 4 日の体重に低値が認められ、児の子宮内発育に影響を及ぼすことが推察されたが、生後 0~4 日の間の体重増加量には対照群との間に差は認められないことから、影響は軽度であると考えられた。

これらの結果から、本試験条件下で 4-クロロベンゾイルクロリドを反復経口投与することにより、500 mg/kg 投与群の雌雄の腎臓及び胃、母動物の胸腺に被験物質投与に起因すると考えられる変化が惹起され、雌雄児体重に低値が認められた。したがつて、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量及び無毒性量は雌雄共に 100 mg/kg と判断した。また、雌雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量は、いずれも雌雄親動物では 500 mg/kg 以上、児動物では 100 mg/kg と判断した。

## 8. 文献

- 1) 4-クロロベンゾイルクロリドのラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験(投与量設定試験)(株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号:C-R153、2010年)
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-121.
- 4) 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-1072

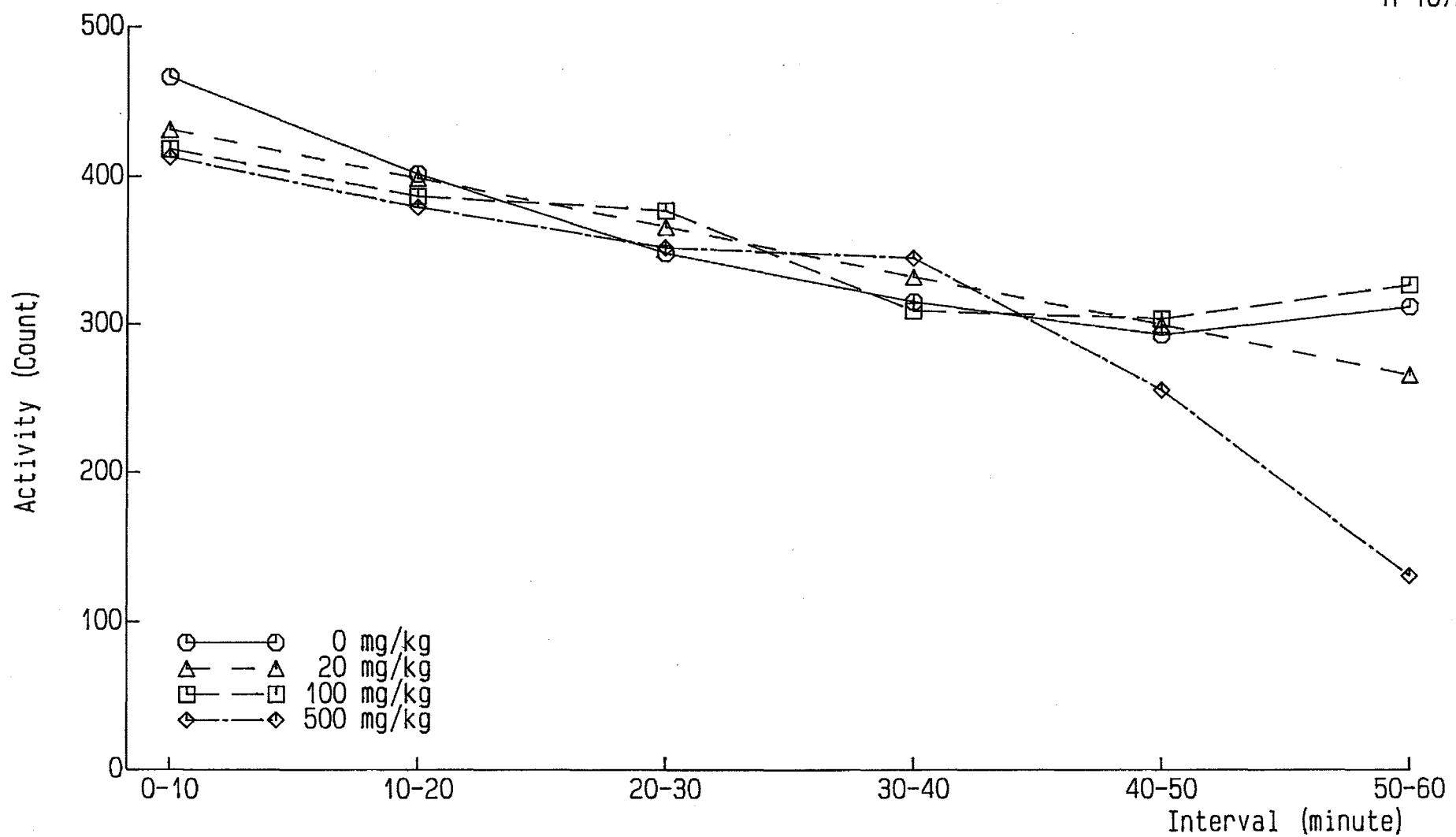


Fig. 1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

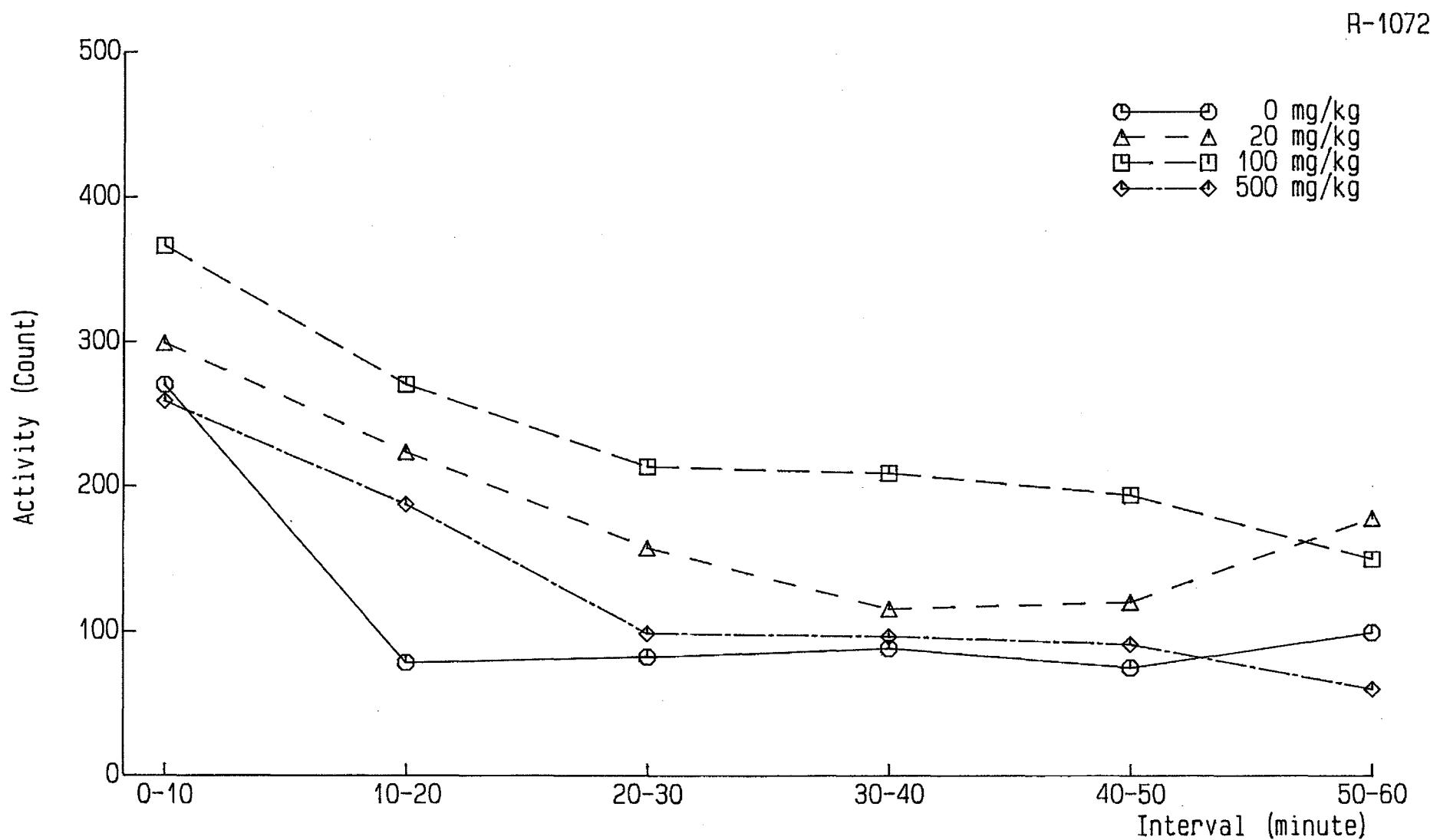


Fig.2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
Motor activity of female rats (Main group, Lactation day 4)

R-1072

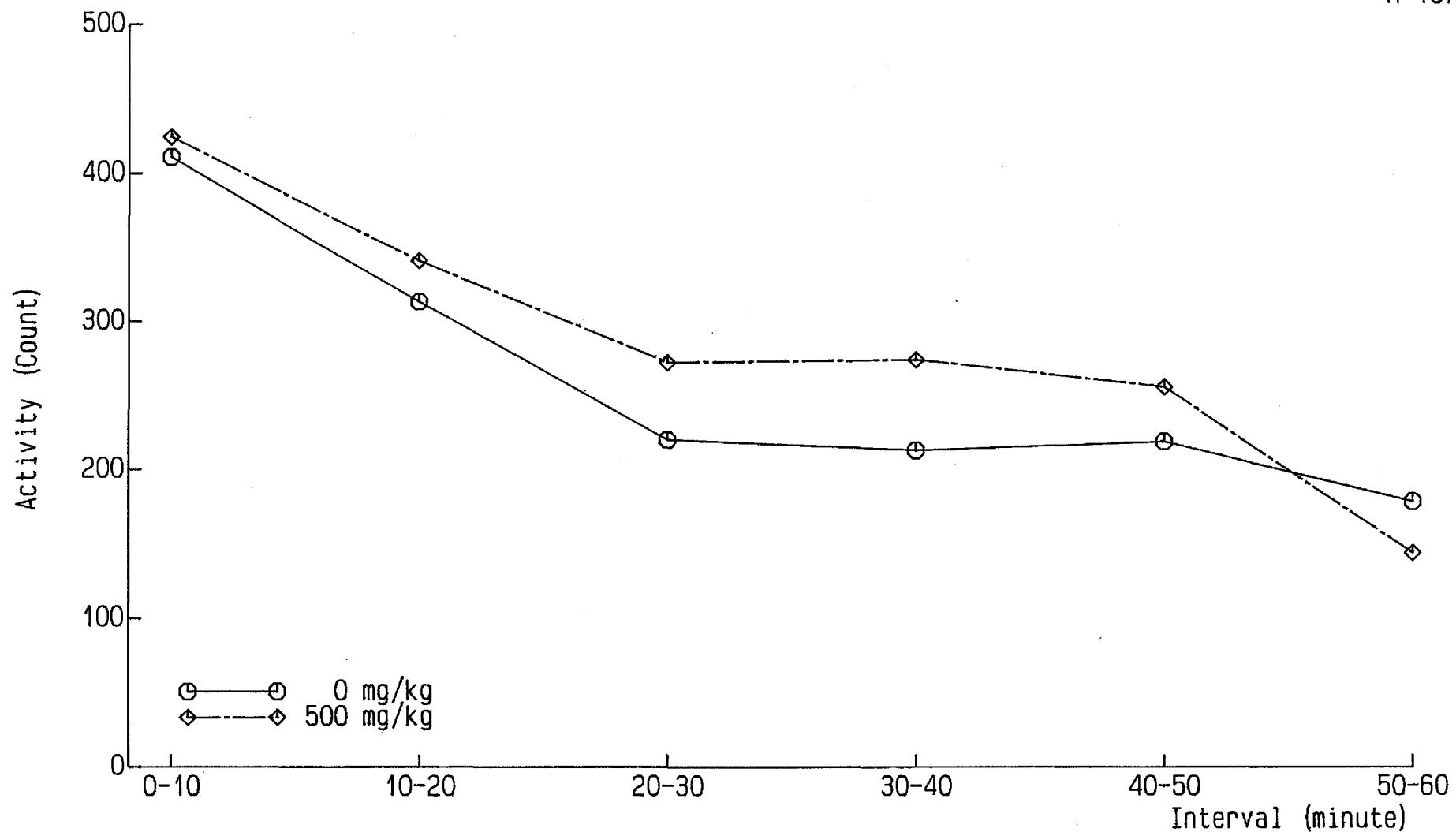


Fig.3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
Motor activity of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

R-1072

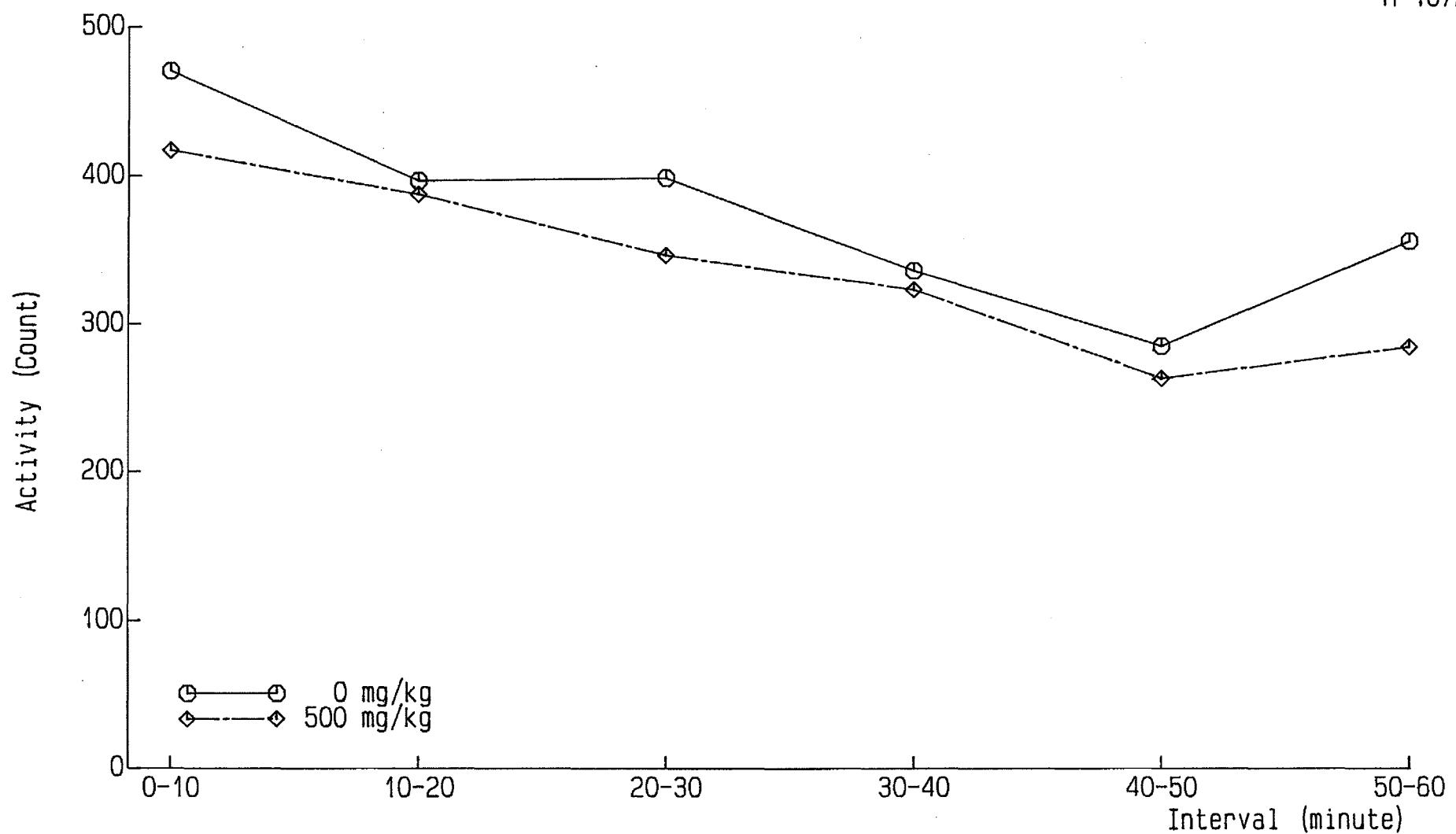


Fig.4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

R-1072

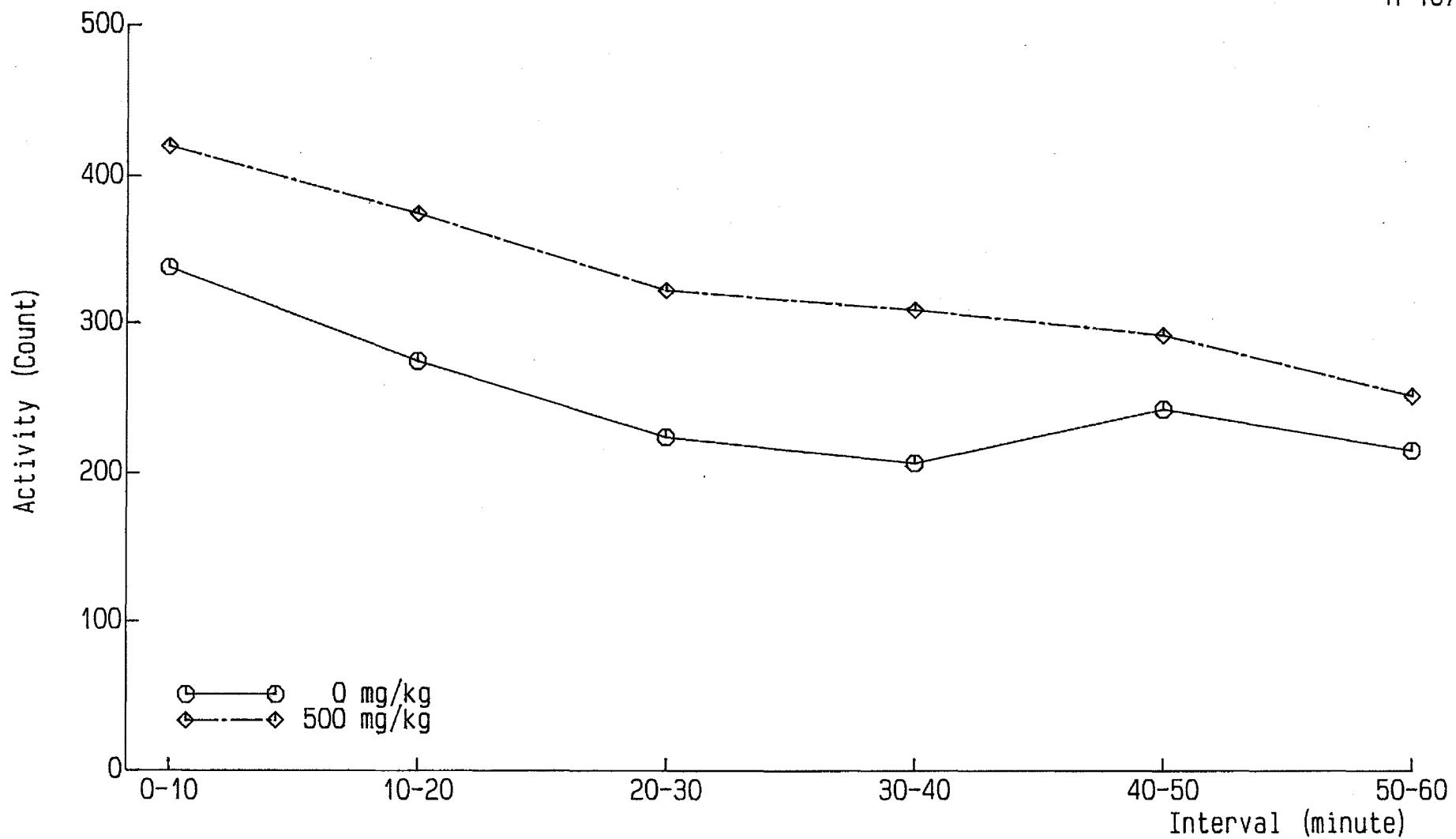


Fig.5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

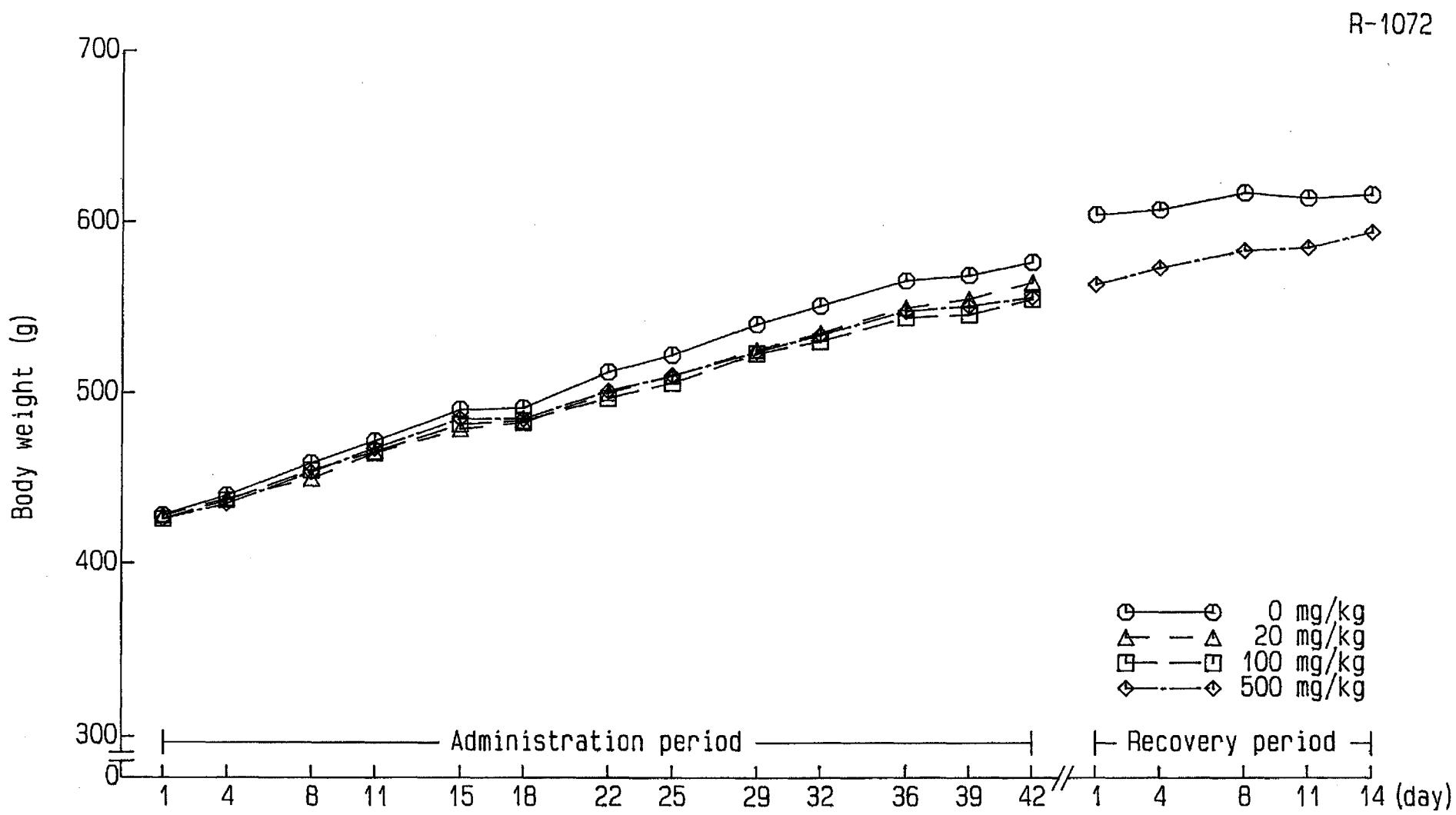


Fig.6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
Body weight of male rats

R-1072

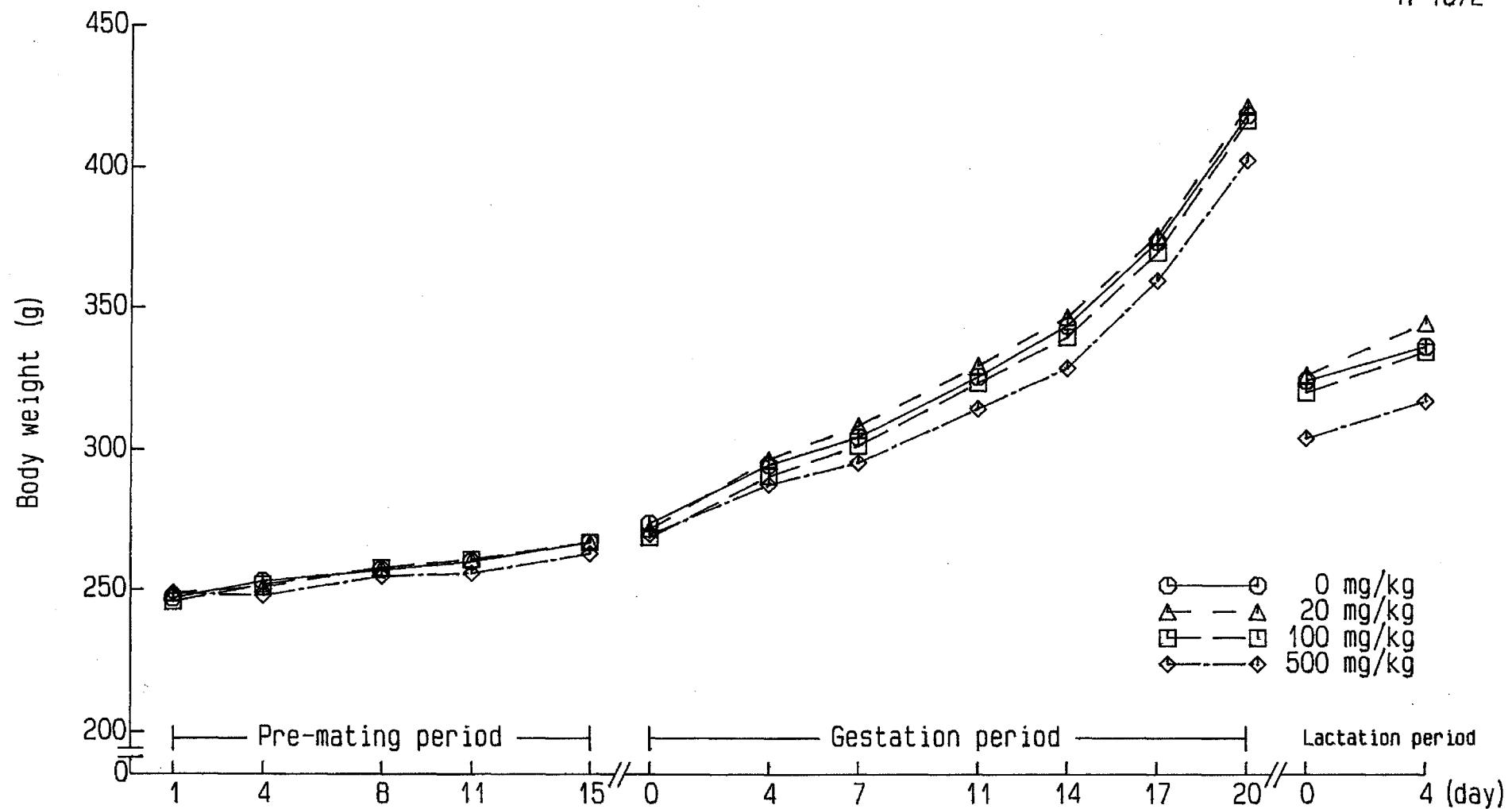


Fig. 7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
Body weight of female rats (Main group)

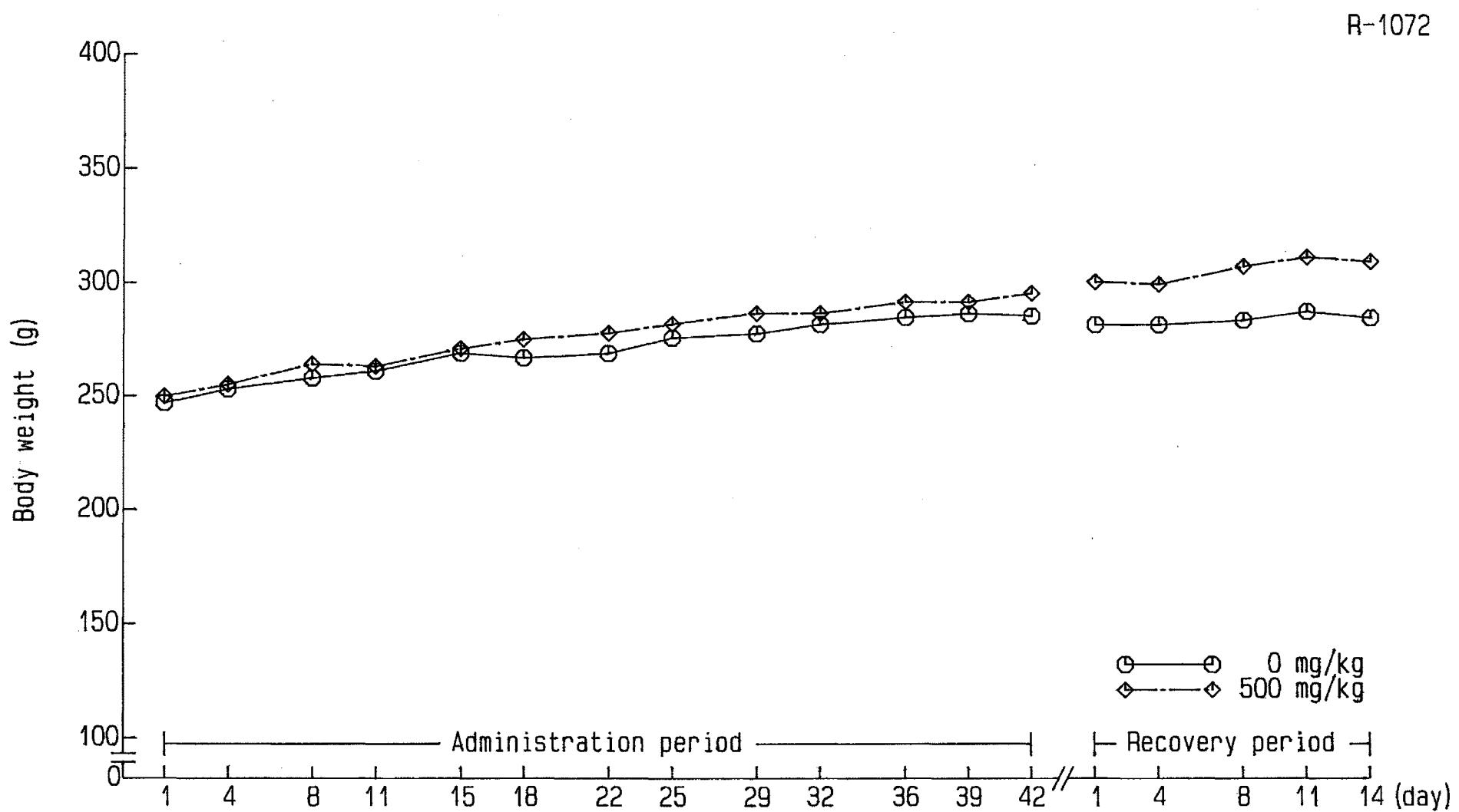


Fig.8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
 Body weight of female rats (Satellite group)

R-1072

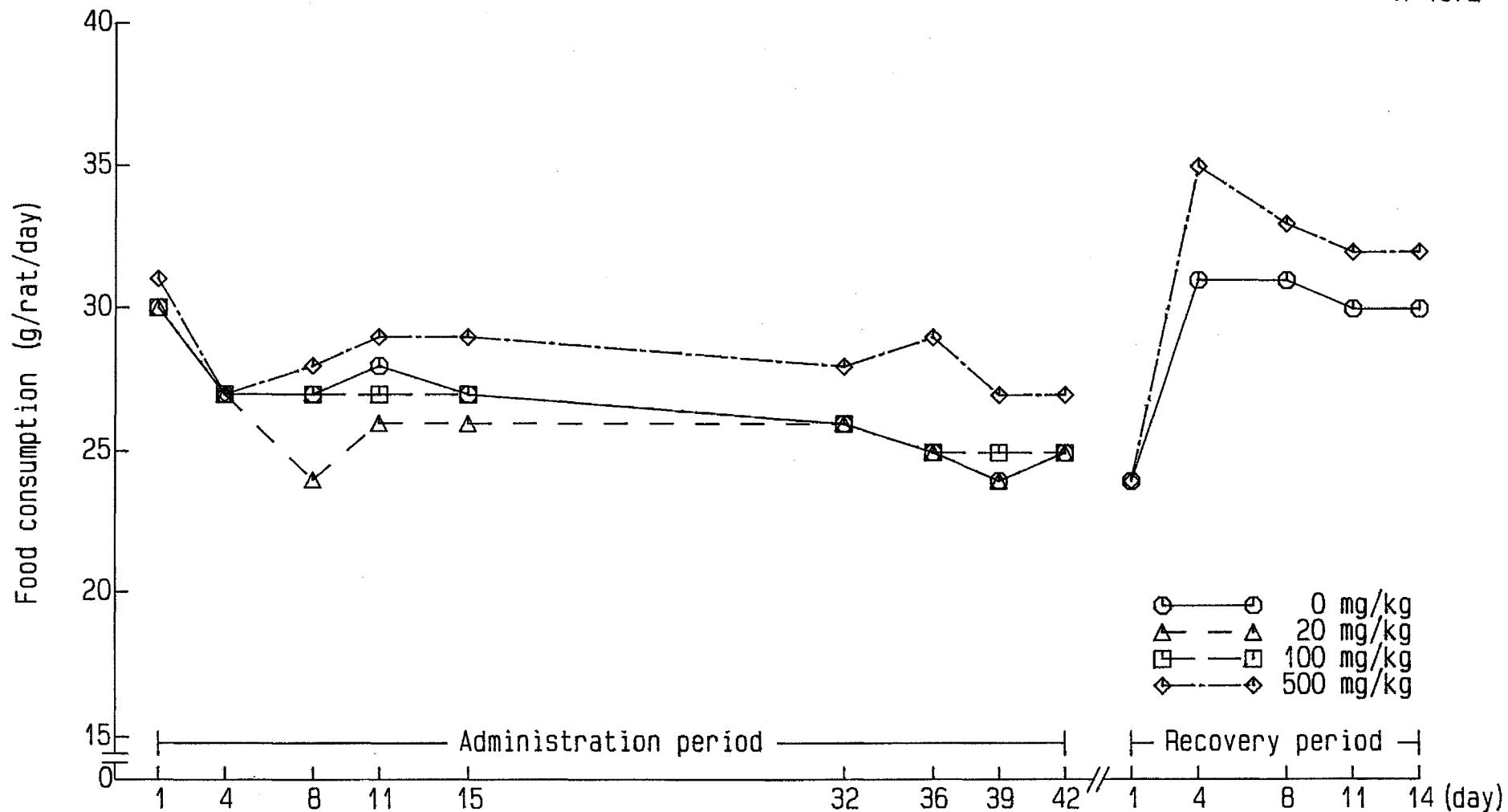


Fig.9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
Food consumption of male rats

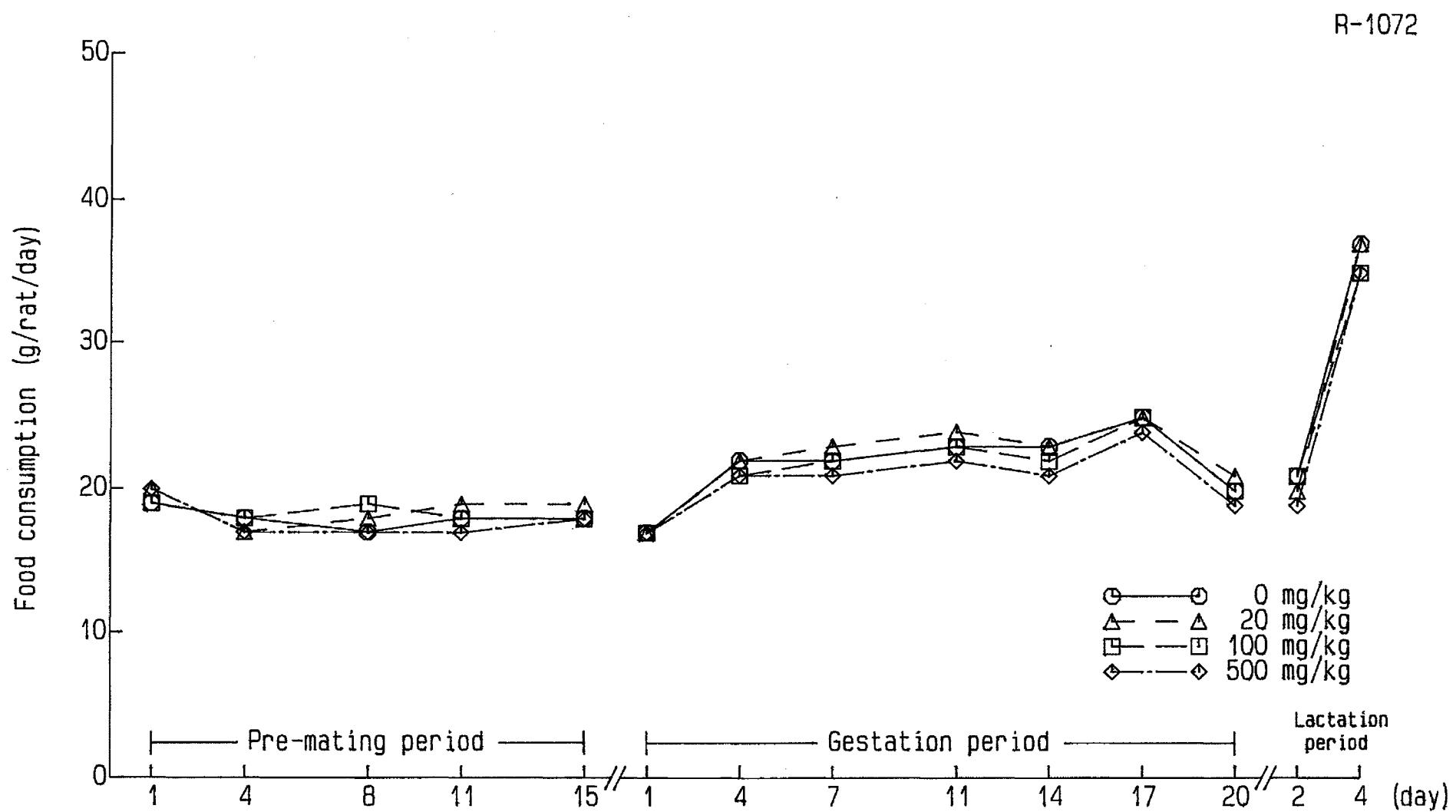


Fig.10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
 Food consumption of female rats (Main group)

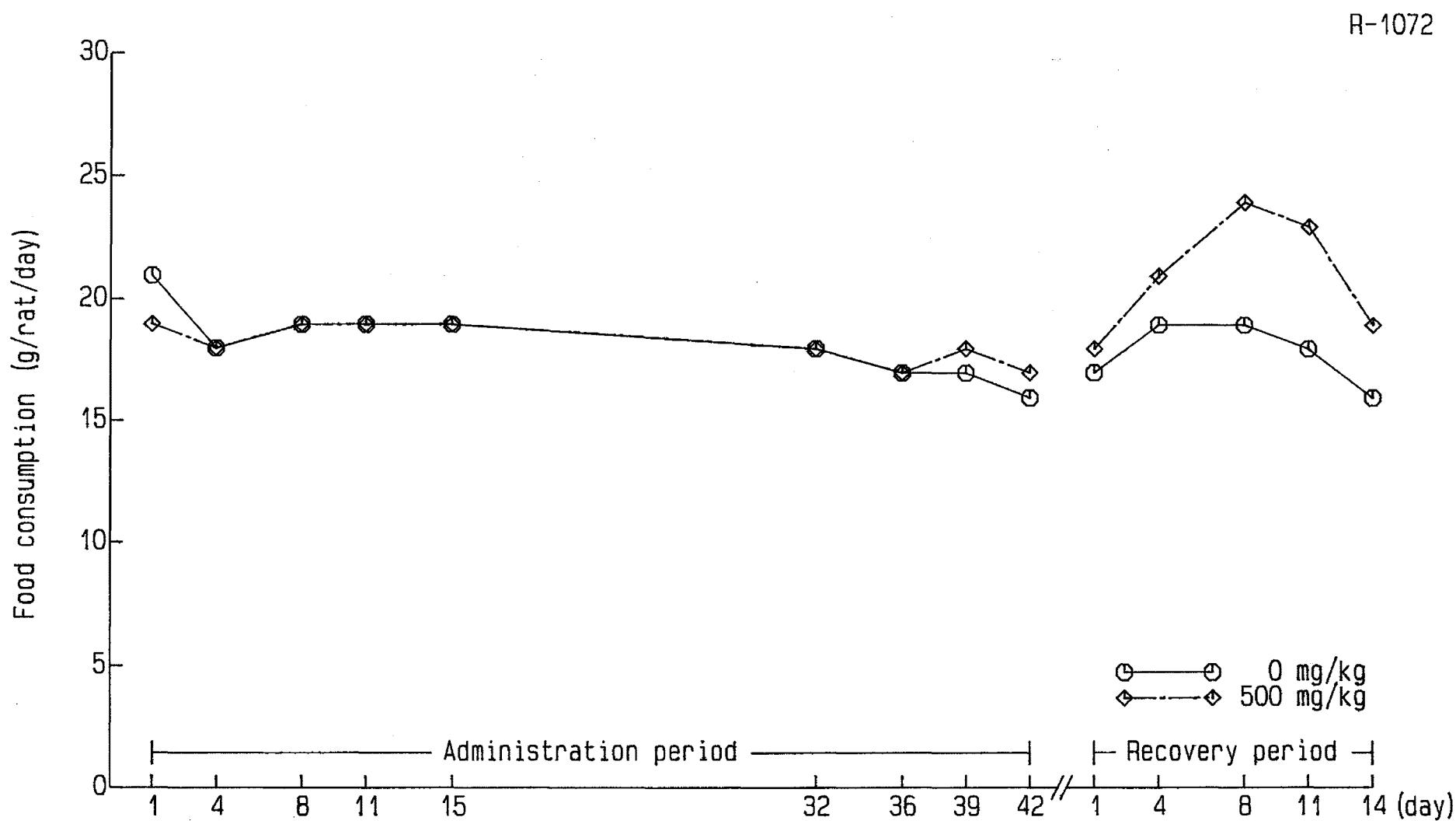


Fig.11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
 Food consumption of female rats (Satellite group)

Table 1-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Clinical signs in male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1

Table 1-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Clinical signs in male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration													
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	3	2	3	4	3	2	4	4	4	3	5	4	5	4
	Salivation	3	2	3	4	3	2	4	4	4	3	5	4	5	4

Table 1-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Clinical signs in male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration														
		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43a)
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7
	No. of animals with abnormal findings	5	5	4	3	4	4	5	6	6	7	2	3	4	4	0
	Salivation	5	5	4	3	4	4	5	6	6	7	2	3	4	4	0

a): Day of necropsy

Table 1-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Signs	Day of administration														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Table 1-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	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	23	24	25a)	
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	12	12	3	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	0	0	
20	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	11	3	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	0	0	
100	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	11	1	1	1
	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	0	0	
500	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	12	11	1	0	
	No. of dams with abnormal findings	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	
	Salivation	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

a): Gestation day

Table 1-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Signs	Administration					
		0	1	2	3	4a)	5b)
0	No. of dams	12	12	12	11 <sup>c)</sup>	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	1	1	0	0	0
	Smudge of peri-genitourinary area	0	1	1	0	0	0
	Pale skin	0	1	1	0	0	0
20	Decrease in nursing behavior	0	1	0	0	0	0
	No. of dams	11	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
100	No. of dams	10	10	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
500	No. of dams	12	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0

a): Lactation day

b): Day of necropsy

c): One dam was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

Table 1-7

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

#### Clinical signs in female rats (Satellite group, administration period)

Table 1-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

#### Clinical signs in female rats (Satellite group, administration period)

Table 1-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Signs	Day of administration														
		29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43a)
0	No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 1-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Clinical signs in male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Signs	Day of recovery														15a)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
500	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 1-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Clinical signs in female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Signs	Day of recovery														15a)
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
0	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
500	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
500	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 2-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	No. of animals
	500	
Posture		
Normal		1
Convulsion		
None		1
Abnormal behavior		
None		1

Table 2-10

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 1)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Posture					
Normal		12	11	11	12
Convulsion					
None		12	11	11	12
Abnormal behavior					
None		12	11	11	12

Table 2-11

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 7)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Posture Normal		12	11	11	12
Convulsion None		12	11	11	12
Abnormal behavior None		12	11	11	12

Table 2-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 14)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Posture					
Normal		12	11	11	12
Convulsion					
None		12	11	11	12
Abnormal behavior					
None		12	11	11	12

Table 2-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Gestation day 20)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
		12	11	11	12
Posture					
Normal		12	11	11	12
Convulsion					
None		12	11	11	12
Abnormal behavior					
None		12	11	11	12

Table 2-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: home cage observation (Main group, Lactation day 4)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	11	11	10	12
Posture					
Normal		11	11	10	12
Convulsion					
None		11	11	10	12
Abnormal behavior					
None		11	11	10	12

Table 2-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Posture Normal		10	10
Convulsion None		10	10
Abnormal behavior None		10	10

Table 2-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-18

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
		No. of animals	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-19

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Posture			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10

Table 2-20

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Posture Normal		10	10
Convulsion None		10	10
Abnormal behavior None		10	10

Table 2-21

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)		
		0	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
		No. of animals	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5

Table 2-25

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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	11	12	12	12	12
Soft	1	0	0	0	0
Reactivity to handling					
Easy	12	12	12	12	12

Table 2-26

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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	11	11	12	12	12
Soft	1	1	0	0	0
Reactivity to handling					
Easy	12	12	12	12	12

Table 2-27

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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	11
Slight		0	0	0	1
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	12	11	12
Soft		0	0	1	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-28

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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	10	10
Slight	0	0	0	2	2
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	12	11	12	12	12
Soft	0	1	0	0	0
Reactivity to handling					
Easy	12	12	12	12	12

Table 2-29

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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	8	
Slight	0	0	0	4	
Abnormal respiration					
Absent	12	12	12	12	12
Vocalization					
None	11	11	11	12	
Soft	1	1	1	0	
Reactivity to handling					
Easy	12	12	11	12	
Slightly awkward	0	0	1	0	

Table 2-30

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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
Lacration					
Normal		12	12	12	12
Piloerection					
Absent		12	12	12	12
Pupil size					
Normal		12	12	12	12
Salivation					
None		12	12	12	10
Slight		0	0	0	2
Abnormal respiration					
Absent		12	12	12	12
Vocalization					
None		12	10	12	12
Soft		0	2	0	0
Reactivity to handling					
Easy		12	12	12	12

Table 2-31

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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	12	12	12	12	12
Reactivity to handling					
Easy	12	12	12	12	12

Table 2-32

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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	11	12	0
Soft	0	0	1	0	12
Reactivity to handling					
Easy	12	12	12	12	12

Table 2-33

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	No. of animals
	500	1
Ease of removal from cage		
Easy		1
Fur condition		
Normal		1
Skin		
Normal		1
Secretions-Eye, Nose		
Absent		1
Exophthalmos		
Absent		1
Palpebral closure		
Normal		1
Mucosal membranes		
Normal		1
Lacration		
Normal		1
Piloerection		
Absent		1
Pupil size		
Normal		1
Salivation		
None		1
Abnormal respiration		
Absent		1
Vocalization		
None		1
Reactivity to handling		
Easy		1

Table 2-34

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 1)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Ease of removal from cage					
Easy		12	11	11	12
Fur condition					
Normal		12	11	11	12
Skin					
Normal		12	11	11	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		12	11	11	12
Exophthalmos					
Absent		12	11	11	12
Palpebral closure					
Normal		12	11	11	12
Mucosal membranes					
Normal		12	11	11	12
Lacration					
Normal		12	11	11	12
Piloerection					
Absent		12	11	11	12
Pupil size					
Normal		12	11	11	12
Salivation					
None		12	11	11	12
Abnormal respiration					
Absent		12	11	11	12
Vocalization					
None		12	11	11	12
Reactivity to handling					
Easy		12	11	11	12

Table 2-35

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 7)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	11	11	12	
Fur condition					
Normal	12	11	11	12	
Skin					
Normal	12	11	11	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	11	11	12	
Exophthalmos					
Absent	12	11	11	12	
Palpebral closure					
Normal	12	11	11	12	
Mucosal membranes					
Normal	12	11	11	12	
Lacration					
Normal	12	11	11	12	
Piloerection					
Absent	12	11	11	12	
Pupil size					
Normal	12	11	11	12	
Salivation					
None	12	11	11	12	
Abnormal respiration					
Absent	12	11	11	12	
Vocalization					
None	12	11	11	12	
Reactivity to handling					
Easy	12	11	11	12	

Table 2-36

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 14)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	11	11	12	
Fur condition					
Normal	12	11	11	12	
Skin					
Normal	12	11	11	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	11	11	12	
Exophthalmos					
Absent	12	11	11	12	
Palpebral closure					
Normal	12	11	11	12	
Mucosal membranes					
Normal	12	11	11	12	
Lacration					
Normal	12	11	11	12	
Piloerection					
Absent	12	11	11	12	
Pupil size					
Normal	12	11	11	12	
Salivation					
None	12	11	11	12	
Abnormal respiration					
Absent	12	11	11	12	
Vocalization					
None	12	11	11	12	
Reactivity to handling					
Easy	12	11	11	12	

Table 2-37

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Gestation day 20)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Ease of removal from cage					
Easy	12	11	11	12	
Fur condition					
Normal	12	11	11	12	
Skin					
Normal	12	11	11	12	
Secretions-Eye, Nose					
Absent	12	11	11	12	
Exophthalmos					
Absent	12	11	11	12	
Palpebral closure					
Normal	12	11	11	12	
Mucosal membranes					
Normal	12	11	11	12	
Lacrimation					
Normal	12	11	11	12	
Piloerection					
Absent	12	11	11	12	
Pupil size					
Normal	12	11	11	12	
Salivation					
None	12	11	11	12	
Abnormal respiration					
Absent	12	11	11	12	
Vocalization					
None	12	11	11	12	
Reactivity to handling					
Easy	12	11	11	12	

Table 2-38

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: in-the-hand observation (Main group, Lactation day 4)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	11	11	10	12
Ease of removal from cage					
Easy		11	11	10	12
Fur condition					
Normal		11	11	10	12
Skin					
Normal		11	11	10	12
Secretions-Eye, Nose					
Absent		11	11	10	12
Exophthalmos					
Absent		11	11	10	12
Palpebral closure					
Normal		11	11	10	12
Mucosal membranes					
Normal		11	11	10	12
Lacrimation					
Normal		11	11	10	12
Piloerection					
Absent		11	11	10	12
Pupil size					
Normal		11	11	10	12
Salivation					
None		11	11	10	12
Abnormal respiration					
Absent		11	11	10	12
Vocalization					
None		11	11	10	12
Reactivity to handling					
Easy		11	11	10	12

Table 2-39

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy	10	10	
Fur condition			
Normal	10	10	
Skin			
Normal	10	10	
Secretions-Eye, Nose			
Absent	10	10	
Exophthalmos			
Absent	10	10	
Palpebral closure			
Normal	10	10	
Mucosal membranes			
Normal	10	10	
Lacration			
Normal	10	10	
Piloerection			
Absent	10	10	
Pupil size			
Normal	10	10	
Salivation			
None	10	10	
Abnormal respiration			
Absent	10	10	
Vocalization			
None	10	10	
Reactivity to handling			
Easy	10	10	

Table 2-40

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy	10	10	
Fur condition			
Normal	10	10	
Skin			
Normal	10	10	
Secretions-Eye, Nose			
Absent	10	10	
Exophthalmos			
Absent	10	10	
Palpebral closure			
Normal	10	10	
Mucosal membranes			
Normal	10	10	
Lacrimation			
Normal	10	10	
Piloerection			
Absent	10	10	
Pupil size			
Normal	10	10	
Salivation			
None	10	10	
Abnormal respiration			
Absent	10	10	
Vocalization			
None	10	10	
Reactivity to handling			
Easy	10	10	

Table 2-41

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy	10	10	
Fur condition			
Normal	10	10	
Skin			
Normal	10	10	
Secretions-Eye, Nose			
Absent	10	10	
Exophthalmos			
Absent	10	10	
Palpebral closure			
Normal	10	10	
Mucosal membranes			
Normal	10	10	
Lacrimation			
Normal	10	10	
Piloerection			
Absent	10	10	
Pupil size			
Normal	10	10	
Salivation			
None	10	10	
Abnormal respiration			
Absent	10	10	
Vocalization			
None	10	10	
Reactivity to handling			
Easy	10	10	

Table 2-42

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy	10	10	
Fur condition			
Normal	10	10	
Skin			
Normal	10	10	
Secretions-Eye, Nose			
Absent	10	10	
Exophthalmos			
Absent	10	10	
Palpebral closure			
Normal	10	10	
Mucosal membranes			
Normal	10	10	
Lacrimation			
Normal	10	10	
Piloerection			
Absent	10	10	
Pupil size			
Normal	10	10	
Salivation			
None	10	10	
Abnormal respiration			
Absent	10	10	
Vocalization			
None	10	10	
Reactivity to handling			
Easy	10	10	

Table 2-43

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy	10	10	
Fur condition			
Normal	10	10	
Skin			
Normal	10	10	
Secretions-Eye, Nose			
Absent	10	10	
Exophthalmos			
Absent	10	10	
Palpebral closure			
Normal	10	10	
Mucosal membranes			
Normal	10	10	
Lacrimation			
Normal	10	10	
Piloerection			
Absent	10	10	
Pupil size			
Normal	10	10	
Salivation			
None	10	10	
Abnormal respiration			
Absent	10	10	
Vocalization			
None	10	10	
Reactivity to handling			
Easy	10	10	

Table 2-44

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Ease of removal from cage			
Easy	10	10	
Fur condition			
Normal	10	10	
Skin			
Normal	10	10	
Secretions-Eye, Nose			
Absent	10	10	
Exophthalmos			
Absent	10	10	
Palpebral closure			
Normal	10	10	
Mucosal membranes			
Normal	10	10	
Lacration			
Normal	10	10	
Piloerection			
Absent	10	10	
Pupil size			
Normal	10	10	
Salivation			
None	10	10	
Abnormal respiration			
Absent	10	10	
Vocalization			
None	10	10	
Reactivity to handling			
Easy	10	10	

Table 2-45

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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 2-48

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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 2-49

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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	4 $\pm$ 3	4 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0
Urination					
None		11	8	11	9
Small amount		1	4	1	3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-50

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	5 $\pm$ 3	
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	
Urination					
None	11	10	10	12	
Small amount	1	2	2	0	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-51

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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+S.D.)		3± 2	4± 2	4± 2	4± 3
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	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 2-52

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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	5 $\pm$ 2	4 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination					
None		10 2	7 5	8 4	11 1
Small amount					

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-53

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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 $\pm$ 1	5 $\pm$ 3	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		10 2	8 4	9 3	6 6
Small amount					

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-54

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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		0	1	0	0
Normal		12	11	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Grooming					
None		12	12	12	12
Rearing (Mean+S.D.)		4± 1	5± 2	5± 2	4± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	8	11	9
Small amount		1	4	1	3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-55

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
		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.)	6 $\pm$ 2	6 $\pm$ 2	6 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Urination					
None		12	12	12	12

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-56

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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.)	8 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2	8 $\pm$ 3	
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Urination					
None		12	12	12	11
Small amount		0	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-57

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	No. of animals
	500	
		1
Arousal		
Normal		1
Convulsion		
None		1
Abnormal behavior		
None		1
Stereotypy		
None		1
Gait		
Normal		1
Posture		
Normal		1
Grooming		
None		1
Rearing		13
Defecation count		0
Urination		
None		1

Table 2-58

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 1)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Arousal					
Normal		12	11	11	12
Convulsion					
None		12	11	11	12
Abnormal behavior					
None		12	11	11	12
Stereotypy					
None		12	11	11	12
Gait					
Normal		12	11	11	12
Posture					
Normal		12	11	11	12
Grooming					
None		12	11	11	12
Rearing (Mean+S.D.)		7± 2	6± 2	7± 3	7± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	10	10	12
Small amount		0	1	1	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-59

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 7)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Arousal					
Normal		12	11	11	12
Convulsion					
None		12	11	11	12
Abnormal behavior					
None		12	11	11	12
Stereotypy					
None		12	11	11	12
Gait					
Normal		12	11	11	12
Posture					
Normal		12	11	11	12
Grooming					
None		12	11	11	12
Rearing (Mean+S.D.)		7± 2	6± 2	6± 2	8± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	10	11	12
Small amount		0	1	0	0

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-60

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 14)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Arousal					
Normal		12	11	11	12
Convulsion					
None		12	11	11	12
Abnormal behavior					
None		12	11	11	12
Stereotypy					
None		12	11	11	12
Gait					
Normal		12	11	11	12
Posture					
Normal		12	11	11	12
Grooming					
None		12	11	11	12
Rearing (Mean+S.D.)		6± 2	6± 2	6± 2	7± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		11	11	11	11
Small amount		1	0	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-61

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Gestation day 20)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	12	11	11	12
Arousal					
Normal		12	11	11	12
Convulsion					
None		12	11	11	12
Abnormal behavior					
None		12	11	11	12
Stereotypy					
None		12	11	11	12
Gait					
Normal		12	11	11	12
Posture					
Normal		12	11	11	12
Grooming					
None		12	11	11	12
Rearing (Mean+S.D.)		6± 2	5± 1	5± 2	5± 1
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0	0± 0	0± 0
Urination					
None		12	10	11	11
Small amount		0	1	0	1

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-62

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Detailed clinical signs in female rats: open field observation (Main group, Lactation day 4)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	No. of animals	11	11	10	12
Arousal					
Normal		11	11	10	12
Convulsion					
None		11	11	10	12
Abnormal behavior					
None		11	11	10	12
Stereotypy					
None		11	11	10	12
Gait					
Normal		11	11	10	12
Posture					
Normal		11	11	10	12
Grooming					
None		11	11	10	12
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)	6 $\pm$ 2	6 $\pm$ 2	6 $\pm$ 2	7 $\pm$ 1	
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Urination					
None	10	11	10	11	
Small amount	1	0	0	1	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-63

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean+S.D.)		6± 2	6± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	9
Small amount		0	1

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-64

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)	7 $\pm$ 3	7 $\pm$ 3	
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-65

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
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		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-66

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		7 $\pm$ 3	7 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-67

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean+S.D.)		8± 2	9± 2
Defecation count (Mean+S.D.)		0± 0	0± 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-68

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	No. of animals	10	10
Arousal			
Normal		10	10
Convulsion			
None		10	10
Abnormal behavior			
None		10	10
Stereotypy			
None		10	10
Gait			
Normal		10	10
Posture			
Normal		10	10
Grooming			
None		10	10
Rearing (Mean $\pm$ S.D.)		7 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)		0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Urination			
None		10	10

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-69

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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.)	4 $\pm$ 1	5 $\pm$ 3	
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Urination			
None		5	2
Small amount		0	3

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-70

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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.)	4 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	
Defecation count (Mean $\pm$ S.D.)	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	
Urination			
None	1	3	
Small amount	4	2	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-71

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)		
		0	500
	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	7 $\pm$ 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 2-72

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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 $\pm$ 3	9 $\pm$ 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 2-73

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Manipulative test of male rats (Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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.)	91 $\pm$ 22	97 $\pm$ 23	70 $\pm$ 7	87 $\pm$ 24	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-74

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Manipulative test of female rats (Main group, Lactation day 4)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
	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+S.D.)	0± 0	0± 0	0± 0	0± 0	
Landing foot splay (mm: Mean+S.D.)	79±12	63±14	69±20	56± 9	

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-75

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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.)	69 $\pm$ 16	50 $\pm$ 16	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-76

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Manipulative test of male rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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.)	84 $\pm$ 26	98 $\pm$ 23	

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-77

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Manipulative test of female rats (Week 2 of recovery)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	500
	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.)		68 $\pm$ 20	47 $\pm$ 13

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-78

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Grip strength of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1393	776
	S.D.	227	155
20	No.	5	5
	Mean	1599	774
	S.D.	114	134
100	No.	5	5
	Mean	1322	724
	S.D.	192	77
500	No.	5	5
	Mean	1505	835
	S.D.	207	147

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-79

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Grip strength of female rats (Main group, Lactation day 4)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1124	658
	S.D.	302	56
20	No.	5	5
	Mean	1014	684
	S.D.	139	71
100	No.	5	5
	Mean	1131	701
	S.D.	181	181
500	No.	5	5
	Mean	1070	585
	S.D.	229	91

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-80

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1107	484
	S.D.	113	38
500	No.	5	5
	Mean	1023	575
	S.D.	227	116

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-81

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Grip strength of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1399	750
	S.D.	205	88
500	No.	5	5
	Mean	1550	851
	S.D.	130	66

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-82

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Grip strength of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg		Fore limb g	Hind limb g
0	No.	5	5
	Mean	1118	573
	S.D.	92	100
500	No.	5	5
	Mean	1100	497
	S.D.	162	55

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-83

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Motor activity of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 466 45	5 402 53	5 349 79	5 316 51	5 294 91	5 313 68
20	No. Mean S.D.	5 431 24	5 399 31	5 367 50	5 333 93	5 301 55	5 267 82
100	No. Mean S.D.	5 418 105	5 387 61	5 378 33	5 310 79	5 305 58	5 328 60
500	No. Mean S.D.	5 413 23	5 380 50	5 353 52	5 346 57	5 257 88	5 132** 80D
							1881 234

Unit : Count

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 2-84

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Motor activity of female rats (Main group, Lactation day 4)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 270 121	5 79 75	5 83 78	5 89 114	5 76 88	5 100 97
20	No. Mean S.D.	5 299 122	5 224 153	5 158 94	5 116 144	5 121 127	5 179 123
100	No. Mean S.D.	5 367 108	5 271 145	5 214 101	5 210 118	5 195 94	5 151 143
500	No. Mean S.D.	5 259 121	5 188 125	5 99 131	5 97 103	5 92 82	5 61 78
							697 1097 1408 795 454

Unit : Count

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 2-85

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. 5	5	5	5	5	5	5
	Mean 411	314	221	214	220	180	1559
	S.D. 75	100	114	95	103	131	530
500	No. 5	5	5	5	5	5	5
	Mean 424	342	273	275	257	145	1716
	S.D. 51	52	122	47	58	119	381

Unit : Count

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 2-86

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Motor activity of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 470 24	5 397 66	5 399 51	5 337 70	5 286 36	5 357 68
500	No. Mean S.D.	5 417* 347	5 388 59	5 347 49	5 324 46	5 264 51	5 285 130
							2246 172
							2026 259

Unit : Count

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

Table 2-87

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Motor activity of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	Interval (minutes)						
	0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	Total(0-60)
0	No. Mean S.D.	5 338 84	5 275 109	5 225 131	5 208 57	5 244 97	5 217 71
500	No. Mean S.D.	5 420 54	5 375 66	5 323 42	5 310* 39T	5 293 48	5 253 42
							1508 514
							1975 163

Unit : Count

No.: No. of animals

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

T: Student's t-test

Table 3-1

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Body weight of male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Day of administration													Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	429	441	460	473	491	492	513	523	541	552	567	570	578
	S.D.	21	25	28	32	33	37	38	41	44	42	47	48	30
20	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	429	439	451	466	480	484	501	511	526	536	551	556	566
	S.D.	20	22	24	27	30	28	31	33	35	34	35	37	24
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	427	438	456	467	483	485	498	507	524	531	545	547	556
	S.D.	19	24	26	27	30	29	30	31	33	36	36	39	24
500	No.	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	427	436	455	469	486	486	502	511	525	535	549	552	557
	S.D.	23	23	29	32	34	37	34	36	39	40	43	43	27

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-2

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	247	253	257	260	267
	S.D.	14	15	15	17	7
20	No.	12	12	12	12	12
	Mean	249	251	258	261	267
	S.D.	16	13	15	19	10
100	No.	12	12	12	12	12
	Mean	246	252	258	261	267
	S.D.	15	16	18	18	9
500	No.	12	12	12	12	12
	Mean	249	248	255	256	263
	S.D.	15	13	16	16	9

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
0	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	274	295	305	326	344	374	419
	S.D.	18	22	24	25	25	27	15
20	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	272	297	309	330	347	376	422
	S.D.	17	20	20	23	23	25	23
100	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	269	291	302	324	340	370	417
	S.D.	17	19	23	23	28	33	29
500	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	270	288	296	315	329	360	403
	S.D.	14	16	15	15	16	16	14

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Administration			Gain 0-4
	0	4a)		
0	No.	12	11 <sup>b)</sup>	11
	Mean	325	337	11
	S.D.	28	27	18
20	No.	11	11	11
	Mean	327	345	18
	S.D.	27	17	17
100	No.	10	10	10
	Mean	321	335	14
	S.D.	27	23	13
500	No.	12	12	12
	Mean	305	318	13
	S.D.	15	26	18

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): One dam was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 3-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Body weight of female rats (Satellite group, administration period)

Dose mg/kg	Day of administration												Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	
0	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	247	253	258	261	269	267	269	276	278	282	285	287
	S.D.	17	15	17	16	15	17	18	19	18	14	17	15
500	No.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	250	255	264	263	271	275	278	282	287	287	292	296
	S.D.	14	17	20	18	16	16	16	15	14	16	15	17

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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Body weight of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	606	609	619	616	618
	S.D.	57	62	67	71	73
500	No.	5	5	5	5	5
	Mean	565	575	585	587	596
	S.D.	55	56	57	55	59

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

No significant difference between treated group and control group.

Table 3-7

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Body weight of female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery					Gain 1-14
	1	4	8	11	14	
0	No.	5	5	5	5	5
	Mean	282	282	284	288	285
	S.D.	13	15	16	13	15
500	No.	5	5	5	5	5
	Mean	301	300	308	312	310
	S.D.	21	22	26	28	26

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-1

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Food consumption of male rats (Administration period)

Dose mg/kg	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	30	27	27	28	27	26	25	24
	S.D.	3	4	4	4	3	3	4	2
20	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	30	27	24	26	26	26	25	24
	S.D.	3	3	3	2	2	3	3	2
100	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	30	27	27	27	27	26	25	25
	S.D.	3	5	3	4	4	4	3	4
500	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	31	27	28	29	29	28	29*	27
	S.D.	3	2	3	3	3	4D	4	4

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

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

D: Dunnett's test

Table 4-2

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Day of administration				
	1	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12
	Mean	19	18	17	18
	S.D.	3	2	3	3
20	No.	12	12	12	12
	Mean	20	17	18	19
	S.D.	4	3	3	4
100	No.	12	12	12	12
	Mean	19	18	19	18
	S.D.	4	3	3	3
500	No.	12	12	12	12
	Mean	20	17	17	18
	S.D.	3	2	3	3

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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No. 12	12	12	12	12	12	12
0	Mean 17	22	22	23	23	25	20
0	S.D. 3	3	3	2	2	3	3
20	No. 11	11	11	11	11	11	11
20	Mean 17	22	23	24	23	25	21
20	S.D. 2	2	3	3	3	2	3
100	No. 11	11	11	11	11	11	11
100	Mean 17	21	22	23	22	25	20
100	S.D. 3	3	3	2	3	4	3
500	No. 12	12	12	12	12	12	12
500	Mean 17	21	21	22	21	24	19
500	S.D. 4	2	3	3	2	3	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-4

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	Administration	
	2	4a)
0	No.	11 <sup>b)</sup>
	Mean	21
	S.D.	6
20	No.	11
	Mean	20
	S.D.	8
100	No.	10
	Mean	21
	S.D.	7
500	No.	12
	Mean	19
	S.D.	9
		37
		5
		11
		37
		10
		35
		2
		35
		8

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): One dam was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 4-5

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Food consumption of female rats (Satellite group, administration period)

Dose mg/kg	Day of administration								
	1	4	8	11	15	32	36	39	42
0	No.	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	21	18	19	19	19	18	17	16
	S.D.	2	2	2	2	2	3	2	3
500	No.	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	19	18	19	19	19	18	17	17
	S.D.	2	2	2	2	3	2	2	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 4-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Food consumption of male rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5
	Mean	24	31	31	30
	S.D.	4	3	3	5
500	No.	5	5	5	5
	Mean	24	35	33	32
	S.D.	2	5	3	4

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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Food consumption of female rats (Recovery period)

Dose mg/kg	Day of recovery				
	1	4	8	11	14
0	No.	5	5	5	5
	Mean	17	19	19	18
	S.D.	2	4	4	3
500	No.	5	5	5	5
	Mean	18	21	24	23
	S.D.	2	1	4	4

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-1

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose								
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	
0	5	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	1	2	2	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0	0	
20	5	0	0	0	1	0	1	3	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
100	5	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0	0	3	2	0	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0
500	5	0	0	1	4	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0	0

1) - : <10 mg/dL      +- : 10 - 25 mg/dL      + : 26 - 85 mg/dL      ++ : 86 - 250 mg/dL      +++ : 251 - 600 mg/dL      +++++ : >600 mg/dL  
 2) - : <5 mg/dL      +- : 5 - 7.5 mg/dL      + : 7.6 - 30 mg/dL      ++ : 31 - 70 mg/dL      +++ : 71 - 125 mg/dL      +++++ : >125 mg/dL  
 3) - : <30 mg/dL      +- : 30 - 60 mg/dL      + : 61 - 125 mg/dL      ++ : 126 - 250 mg/dL      +++ : 251 - 750 mg/dL      +++++ : >750 mg/dL

Table 5-2

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	--	+	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	5	0
20	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	5	0
100	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	5	0
500	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0

4) - : &lt;0.03 mg/dL      +- : 0.03 - 0.05 mg/dL      + : 0.06 - 0.15 mg/dL      ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL      +++ : &gt;0.75 mg/dL

5) - : &lt;0.5 mg/dL      + : 0.5 - 1.5 mg/dL      ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL      +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL      ++++ : &gt;10.0 mg/dL

6) +- : &lt;2.0 mg/dL      + : 2.0 - 3.5 mg/dL      ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL      +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL      ++++ : &gt;12.0 mg/dL

7) LY : Light yellow      Y : Yellow      DY : Dark yellow

Table 5-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	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	0	5	0	0	0	0	5	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0
20	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	5	0	0	0	5	0	0	1	3	1	0	0	5	0	0	0	0
100	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	5	0	0	0	5	0	0	0	4	1	0	0	5	0	0	0	0
500	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	5	0	0	0	5	0	0	1	4	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	38	12.3	1786
		S.D.	5	5.9	441
20	5	Mean	36	8.1	1884
		S.D.	5	3.0	344
100	5	Mean	39	13.5	1737
		S.D.	8	6.7	304
500	5	Mean	51*	21.9*	1302
		S.D.	12D	6.3D	448

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

D : Dunnett's test

Table 5-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose							
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	0	1	2	1	1	0	0	1	0	3	1	0	0	1	0	4	0	0	0	5	0	0	0	0	0
500	5	0	0	0	4	1	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	5	0	0	0	0	0
1)	-	:	<10	mg/dL	+ -	: 10	-	25	mg/dL	+ :	26	-	85	mg/dL	++ :	86	-	250	mg/dL	+++ :	251	-	600	mg/dL	++++ :	>600	mg/dL	
2)	-	:	<5	mg/dL	+ -	: 5	-	7.5	mg/dL	+ :	7.6	-	30	mg/dL	++ :	31	-	70	mg/dL	+++ :	71	-	125	mg/dL	++++ :	>125	mg/dL	
3)	-	:	<30	mg/dL	+ -	: 30	-	60	mg/dL	+ :	61	-	125	mg/dL	++ :	126	-	250	mg/dL	+++ :	251	-	750	mg/dL	++++ :	>750	mg/dL	

Table 5-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	++	+++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY	
0	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	5	0
500	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Satellite group, Week 6 of administration)

Dose mg/kg	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	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0				
500	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	1	3	1	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 5-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Satellite group, Week 6 of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	27	7.3	1680
		S.D.	5	3.4	413
500	5	Mean	38	12.2	1614
		S.D.	6	4.2	285

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose					
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	++	+++	++++	-	+-	++	+++	++++	-	+-	++	+++	++++	
0	5	0	0	0	0	1	3	0	1	0	0	1	1	3	0	0	1	1	2	1	0	0	5	0	0	0
500	5	0	0	0	0	0	2	1	2	0	1	1	3	0	0	0	1	3	1	0	0	0	5	0	0	0

Table 5-10

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood				5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color			
		-	+-	++	+++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY	
0	5	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	5	0
500	5	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	

4) - : &lt;0.03 mg/dL      +- : 0.03 - 0.05 mg/dL      + : 0.06 - 0.15 mg/dL      ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL      +++ : &gt;0.75 mg/dL

5) - : &lt;0.5 mg/dL      + : 0.5 - 1.5 mg/dL      ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL      +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL      +++++ : &gt;10.0 mg/dL

6) +- : &lt;2.0 mg/dL      + : 2.0 - 3.5 mg/dL      ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL      +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL      +++++ : &gt;12.0 mg/dL

7) LY : Light yellow      Y : Yellow      DY : Dark yellow

Table 5-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats  
Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT												CRYSTALLIZATION																	
		RBC				WBC				SEC				SREC			Cast		PS												
		-	+-	+	++	---	+-	+	++	---	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++	-	+-	+	++	+++							
0	5	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	1	4	0	0	0	5	0	0	0	0
500	5	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	4	1	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 5-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	46	14.1	2093
		S.D.	8	5.0	424
500	5	Mean	47	17.4	1881
		S.D.	7	5.6	360

No significant difference between treated group and control group.

Table 5-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

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

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose							
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++	-	+-	+	++	+++	++++
0	5	0	0	1	3	1	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	1	3	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0
500	5	0	0	0	1	4	0	0	0	0	1	2	2	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0

Table 5-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	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	4	1	0	0	0	0	5	0
500	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	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 5-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Urinalysis of female rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT												CRYSTALLIZATION															
		RBC				WBC				SEC				SREC			Cast		PS			CO							
		-	+-	+	++	-	+-	+	++	-	+-	+	++	-	+-	+	-	+-	-	+-	+	++	-	+-	+	++			
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0
500	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	5	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 5-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	5	Mean	28	7.0	2355
		S.D.	6	3.6	393
500	5	Mean	33	10.7	2106
		S.D.	5	5.4	781

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hematology (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.	RBC X10 <sup>6</sup> /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 <sup>3</sup> /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	7	Mean 901	15.5	45.8	50.9	17.3	34.0	1.7	107.9	12.4	18.1	275
		S.D. 42	0.3	0.6	2.3	0.8	0.3	0.4	11.4	0.5	1.1	26
20	5	Mean 896	15.5	45.7	51.0	17.3	33.9	1.9	108.3	12.8	19.2	286
		S.D. 37	0.7	1.7	1.4	0.4	0.6	0.2	10.6	0.5	1.2	39
100	5	Mean 904	15.6	45.7	50.6	17.3	34.1	1.7	103.8	12.7	18.7	291
		S.D. 46	0.3	0.9	2.3	1.1	0.7	0.2	7.1	0.4	0.8	12
500	7	Mean 924	15.9	47.0	50.9	17.2	33.8	1.7	106.2	13.3	20.2*	305
		S.D. 28	0.5	1.5	2.1	0.7	0.3	0.5	12.1	1.4	2.2D	51

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

D : Dunnett's test

Table 6-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hematology (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.	WBC X10 <sup>3</sup> /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (X10 <sup>2</sup> /μL)						
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	7	Mean	98.5	72.4	23.0	1.3	0.3	2.6	0.5	71.3	22.7	1.2	0.3	2.6	0.5
		S.D.	34.8	5.2	4.9	0.3	0.1	0.4	0.2	26.3	9.0	0.4	0.2	1.1	0.3
20	5	Mean	84.0	73.8	21.3	1.5	0.2	2.6	0.5	62.0	17.9	1.3	0.2	2.2	0.4
		S.D.	19.4	8.6	8.1	0.7	0.1	0.8	0.2	14.8	9.0	0.6	0.0	1.0	0.2
100	5	Mean	106.1	75.8	19.9	1.2	0.3	2.4	0.4	81.0	20.6	1.3	0.4	2.4	0.4
		S.D.	28.8	6.8	6.5	0.4	0.1	1.1	0.1	24.4	7.9	0.6	0.2	0.7	0.2
500	7	Mean	96.8	73.5	21.3	1.3	0.3	2.8	0.8	70.9	20.8	1.2	0.3	2.7	0.9
		S.D.	26.7	4.8	5.2	0.4	0.1	0.5	0.5	19.9	7.4	0.4	0.2	1.0	0.8

LUC : Large unstained cells

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl  
chloride by oral administration in rats

Hematology (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.	RBC X10 <sup>6</sup> /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 <sup>3</sup> /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL	
0	11	Mean S.D.	730 45	13.3 0.7	40.0 1.9	54.9 2.9	18.3 0.9	33.4 0.3	6.7 1.3	150.0 17.3	12.3 0.4	17.5 1.2	310 55
20	5	Mean S.D.	709 61	13.1 1.1	39.1 3.3	55.2 2.1	18.4 0.7	33.4 0.4	6.8 1.1	143.8 13.7	11.6 0.8	15.0* 0.6D	364 47
100	5	Mean S.D.	715 84	13.3 0.5	40.0 1.4	56.4 5.1	18.7 1.7	33.2 0.6	6.8 2.9	131.7 21.4	11.7 0.6	16.2 2.7	281 40
500	12	Mean S.D.	689 75	12.7 1.4	37.6 4.1	54.5 2.0	18.5 0.6	33.9* 0.5D	6.8 2.5	149.8 22.7	12.5 0.8	16.3 2.2	310 69

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

D : Dunnett's test

Table 6-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hematology (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.	WBC X10 <sup>3</sup> /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (X10 <sup>3</sup> /μL)						
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	11	Mean	121.3	56.5	39.4	0.8	0.2	2.6	0.6	69.6	46.8	0.9	0.3	3.1	0.6
		S.D.	54.1	9.5	9.4	0.5	0.1	0.6	0.2	36.0	20.1	0.6	0.2	1.6	0.4
20	5	Mean	98.4	58.2	37.9	0.8	0.1	2.3	0.7	57.2	37.3	0.7	0.2	2.2	0.7
		S.D.	20.9	6.0	6.6	0.4	0.1	1.1	0.3	18.8	10.0	0.3	0.1	1.0	0.4
100	5	Mean	102.5	60.9	34.3	0.8	0.2	2.9	0.8	59.9	38.1	0.7	0.2	2.9	0.8
		S.D.	36.8	11.5	12.1	0.3	0.0	0.6	0.6	17.3	20.3	0.2	0.1	0.9	0.6
500	12	Mean	124.1	57.3	38.6	0.5	0.2	2.9	0.6	72.3	47.1	0.5	0.3	3.3	0.7
		S.D.	42.2	7.3	7.4	0.3	0.1	1.0	0.2	28.4	16.5	0.2	0.2	1.0	0.2

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 of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hematology (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No. 5	RBC X10 <sup>6</sup> /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 <sup>3</sup> /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	Mean	836	14.7	42.2	50.4	17.6	34.9	1.5	104.0	11.9	17.0	197
	S.D.	19	0.4	1.3	1.4	0.5	0.4	0.3	12.0	0.2	1.8	27
500	Mean	824	14.8	42.4	51.4	17.9	34.8	1.6	102.3	12.5**	16.2	218
	S.D.	10	0.2	0.6	1.1	0.3	0.3	0.3	5.4	0.3T	0.9	18

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

T : Student's t-test

Table 6-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hematology (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.	WBC X10 <sup>3</sup> /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (X10 <sup>2</sup> /μL)						
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	70.9	77.4	18.4	1.5	0.2	1.9	0.5	55.0	13.0	1.1	0.2	1.4	0.4
		S.D.	5.7	8.9	9.2	0.6	0.1	0.5	0.1	7.8	6.2	0.4	0.1	0.2	0.1
500	5	Mean	62.4	77.7	18.2	1.5	0.2	2.0	0.4	48.1	11.7	0.9	0.1	1.2	0.2*
		S.D.	9.8	8.3	8.4	0.6	0.1	0.3	0.1	6.6	6.4	0.4	0.0	0.3	0.1T

LUC : Large unstained cells

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

T : Student's t-test

Table 6-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	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	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	952	16.3	47.0	49.3	17.1	34.7	1.7	107.8	15.0	20.9
		S.D.	30	0.3	1.1	0.7	0.4	0.4	0.4	12.4	2.4	1.0
500	5	Mean	887**	15.7	45.0	50.7	17.7	34.9	1.6	111.3	15.0	22.7**
		S.D.	20T	0.5	1.8	2.1	0.6	0.4	0.2	20.1	1.5	0.6T
												43

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

T : Student's t-test

Table 6-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.	WBC ×10 <sup>3</sup> /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (×10 <sup>3</sup> /μL)						
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	106.8	78.4	16.9	1.4	0.3	2.4	0.7	84.1	17.5	1.5	0.4	2.5	0.7
		S.D.	19.5	6.3	5.9	0.6	0.1	0.9	0.5	18.9	5.6	0.7	0.2	0.9	0.5
500	5	Mean	90.5	79.2	15.8	1.2	0.3	2.8	0.8	71.2	14.6	1.1	0.3	2.5	0.8
		S.D.	26.3	4.0	2.8	0.5	0.1	0.7	0.5	19.4	5.7	0.6	0.2	1.1	0.6

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	RBC X10 <sup>6</sup> /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticu- locyte %	Plate- let X10 <sup>3</sup> /μL	PT s	APTT s	Fibri- nogen mg/dL
0	5	Mean	860	15.6	44.1	51.3	18.1	35.4	1.6	112.9	11.8	17.3
		S.D.	29	0.6	1.5	0.8	0.2	0.2	0.5	14.0	0.2	1.5
500	5	Mean	869	15.8	44.9	51.7	18.2	35.3	1.6	118.3	12.3**	18.9
		S.D.	36	0.5	1.7	0.5	0.2	0.3	0.3	12.0	0.2T	1.4

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

T : Student's t-test

Table 6-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hematology (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.	WBC X10 <sup>3</sup> /μL	Differential leukocyte counts (%)					Differential leukocyte counts (X10 <sup>3</sup> /μL)							
			Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	
0	5	Mean	59.8	82.4	18.5	1.6	0.2	1.7	0.7	49.4	7.8	0.9	0.1	1.1	0.5
		S.D.	23.3	7.1	6.9	0.5	0.1	0.5	0.5	19.8	4.1	0.3	0.1	0.7	0.6
500	5	Mean	60.5	75.4	20.0	1.6	0.2	2.3	0.6	46.3	11.5	0.9	0.1	1.3	0.3
		S.D.	17.9	6.4	5.9	0.3	0.1	0.8	0.4	16.8	2.7	0.3	0.1	0.5	0.1

LUC : Large unstained cells

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Blood chemistry (End of administration)

Male

Dose mg/kg	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	7	Mean	62	27	56	1	415	56	30	88	0.1	136
		S.D.	8	6	14	0	99	9	22	13	0.0	15
20	5	Mean	60	26	62	1	416	53	35	86	0.1	127
		S.D.	6	7	12	0	116	7	17	11	0.0	8
100	5	Mean	67	30	60	1	393	55	46	92	0.1	132
		S.D.	10	6	19	0	86	11	17	15	0.0	8
500	7	Mean	66	32	47	1	382	51	48	87	0.1	113**
		S.D.	8	6	6	0	80	10	17	13	0.0	14D

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

D : Dunnett's test

Table 7-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Blood chemistry (End of administration)

Male

Dose mg/kg	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	7	Mean	11	0.28	143	4.5	106	9.7	5.6	5.9	3.1	1.13
		S.D.	2	0.03	1	0.1	2	0.4	0.5	0.2	0.1	0.07
20	5	Mean	11	0.24	144	4.6	106	9.8	6.2	6.0	3.1	1.06
		S.D.	1	0.03	1	0.2	1	0.3	0.3	0.3	0.1	0.05
100	5	Mean	11	0.25	145	4.4	106	9.9	6.1	5.9	3.1	1.11
		S.D.	2	0.04	1	0.4	1	0.2	0.5	0.2	0.1	0.13
500	7	Mean	13	0.28	143	4.5	105	9.9	6.0	6.0	3.2	1.12
		S.D.	3	0.06	2	0.1	2	0.3	0.3	0.3	0.1	0.06

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Blood chemistry (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	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	11	Mean	71	49	38	1	257	54	40	107	0.1	121
		S.D.	15	15	8	0	101	8	11	12	0.0	12
20	5	Mean	86	55	43	1	259	58	37	115	0.1	120
		S.D.	29	16	15	0	89	18	10	32	0.0	3
100	5	Mean	73	48	40	1	308	58	31	112	0.1	113
		S.D.	10	6	4	0	148	7	6	15	0.0	9
500	12	Mean	163	104	106	1	356	57	60	118	0.1	121
		S.D.	302	174	239	1	205	12	26	26	0.0	15

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl  
chloride by oral administration in rats

Blood chemistry (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	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	11	Mean	12	0.24	142	4.0	106	9.9	6.4	6.0	3.3	1.17
		S.D.	2	0.03	1	0.3	2	0.3	0.8	0.2	0.1	0.05
20	5	Mean	11	0.23	142	4.0	106	10.1	6.5	6.1	3.3	1.16
		S.D.	2	0.03	1	0.4	2	0.2	0.6	0.2	0.1	0.04
100	5	Mean	11	0.23	142	4.4	106	10.1	6.7	6.2	3.3	1.11
		S.D.	1	0.03	1	0.4	2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.03
500	12	Mean	13	0.27	142	4.0	105	10.1	6.4	5.7*	3.1	1.17
		S.D.	4	0.02	1	0.5	2	0.3	1.1	0.4D	0.2	0.08

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

D : Dunnett's test

Table 7-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Blood chemistry (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	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	64	30	45	1	207	54	19	110	0.1
		S.D.	9	4	12	0	66	12	2	16	0.0
500	5	Mean	56	25	38	1	243	63	34	129	0.1
		S.D.	7	5	5	0	117	7	16	11	0.0

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Blood chemistry (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	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 14	0.31	141	4.4	107	9.7	4.1	6.2	3.5	1.33
		S.D. 2	0.02	1	0.2	1	0.2	0.3	0.2	0.1	0.09
500	5	Mean 15	0.32	141	4.4	106	9.9	4.1	6.3	3.5	1.30
		S.D. 2	0.05	1	0.2	2	0.2	0.6	0.2	0.1	0.09

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	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	63	32	45	1	313	58	55	92	0.1
		S.D.	17	8	5	0	50	17	20	20	0.0
500	5	Mean	57	26	46	1	285	53	44	87	0.1
		S.D.	6	2	8	0	55	6	11	5	0.0

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	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 15	0.24	141	4.5	104	9.7	5.6	6.1	3.1	1.05
		S.D. 2	0.03	1	0.1	1	0.4	0.5	0.1	0.1	0.05
500	5	Mean 16	0.24	142	4.5	106*	9.4	5.4	6.0	3.1	1.06
		S.D. 1	0.04	1	0.2	1T	0.3	0.5	0.3	0.2	0.06

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

T : Student's t-test

Table 7-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	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	71	42	51	1	185	56	17	112	0.1
		S.D.	14	21	10	0	58	4	7	8	0.0
500	5	Mean	61	29	43	1	159	61	23	121	0.1
		S.D.	14	13	7	0	35	14	13	26	0.0

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Blood chemistry (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	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 3	16 0.28	143 1	4.4 0.1	108 2	9.9 0.4	5.1 1.4	6.5 0.3	3.7 0.2	1.32 0.09
500	5	Mean 4	20 0.30	142 1	4.4 0.2	109 2	9.7 0.1	4.8 0.3	6.4 0.1	3.5 0.1	1.22 0.06

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hormones (End of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		T <sub>s</sub> ng/dL	T <sub>4</sub> μg/dL	TSH ng/mL
0	7	Mean	84.0	9.6	3.82
		S.D.	12.9	4.2	4.50
20	5	Mean	67.2	6.8	3.22
		S.D.	11.4	1.1	1.33
100	5	Mean	67.2	7.3	4.36
		S.D.	2.5	1.1	2.28
500	7	Mean	82.6	6.4	6.06
		S.D.	15.3	1.9	2.59

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 8-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hormones (Lactation day 5)

Female

Dose mg/kg	No.		T <sub>3</sub> ng/dL	T <sub>4</sub> μg/dL	TSH ng/mL
0	11	Mean	77.4	5.4	2.40
		S.D.	9.3	1.1	0.98
20	5	Mean	81.2	5.8	3.22
		S.D.	8.9	2.2	1.26
100	5	Mean	97.6**	6.9	4.55*
		S.D.	8.2D	1.6	1.72ST
500	12	Mean	66.4*	4.3	3.80
		S.D.	10.7D	1.0	3.40

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

D : Dunnett's test

ST : Steel's test

Table 8-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hormones (Satellite group, End of administration)

Female

Dose mg/kg	No.		T <sub>3</sub> ng/dL	T <sub>4</sub> μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	78.6	4.9	0.90
		S.D.	15.2	1.6	0.81
500	5	Mean	76.9	5.6	0.94
		S.D.	13.8	1.6	0.61

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hormones (End of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		T <sub>3</sub> ng/dL	T <sub>4</sub> μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	87.9	6.4	4.22
		S.D.	19.1	1.6	2.04
500	5	Mean	72.7	6.4	2.50
		S.D.	7.8	3.0	0.74

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Hormones (End of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		T <sub>3</sub> ng/dL	T <sub>4</sub> μg/dL	TSH ng/mL
0	5	Mean	99.2	4.2	2.91
		S.D.	10.2	0.3	2.24
500	5	Mean	105.2	5.0	1.81
		S.D.	15.9	1.8	2.20

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of administration period)

	Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
	0	No. Mean S.D.	7 535 38	7 2.12 0.06	7 14.5 0.9	7 23.9 3.9	7 290 42
Absolute	20	No. Mean S.D.	5 540 40	5 2.16 0.10	5 14.5 0.6	5 23.5 5.1	5 299 22
	100	No. Mean S.D.	5 550 40	5 2.14 0.04	5 13.8 1.7	5 24.4 2.2	5 252 75
	500	No. Mean S.D.	7 516 41	7 2.10 0.05	7 18.0 1.3	7 22.3 5.4	7 367 118
	0	No. Mean S.D.	7 0.40 0.04	7 2.7 0.3	7 4.5 0.8	7 54 8	7 0.28 0.03
Relative	20	No. Mean S.D.	5 0.40 0.03	5 2.7 0.3	5 4.4 0.9	5 55 3	5 0.29 0.01
	100	No. Mean S.D.	5 0.39 0.03	5 2.5 0.4	5 4.4 0.4	5 46 12	5 0.28 0.02
	500	No. Mean S.D.	7 0.41 0.04	7 2.5 0.1	7 4.4 1.1	7 72 23	7 0.29 0.03

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of administration period)

		Dose mg/kg	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Seminal vesicle g(g/100g BW)	Prostate g(g/100g BW)
		0	No. Mean S.D.	7 14.79 1.88	7 0.79 0.11	7 3.29 0.27	7 65 13	7 1.84 0.11
Absolute	20		No. Mean S.D.	5 15.51 2.08	5 0.74 0.08	5 3.56 0.37	5 59 6	5 1.99 0.34
	100		No. Mean S.D.	5 15.93 1.60	5 0.87 0.20	5 3.62 0.36	5 65 9	5 2.07 0.11
	500		No. Mean S.D.	7 14.30 1.95	7 0.79 0.11	7 3.60 0.33	7 75 16	7 1.64 0.25
	0		No. Mean S.D.	7 2.76 0.20	7 0.15 0.02	7 0.61 0.03	7 12 2	7 0.35 0.03
Relative	20		No. Mean S.D.	5 2.86 0.20	5 0.14 0.02	5 0.66 0.04	5 11 2	5 0.37 0.07
	100		No. Mean S.D.	5 2.90 0.14	5 0.16 0.04	5 0.66 0.06	5 12 2	5 0.38 0.03
	500		No. Mean S.D.	7 2.77 0.26	7 0.15 0.01	7 0.71* 0.10D	7 15 3	7 0.32 0.06

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

D: Dunnett's test

Table 9-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of administration period)

	Dose mg/kg		Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
	0	No.	7	7	7
	0	Mean	535	3.43	1290
	0	S.D.	38	0.16	68
Absolute	20	No.	12	12	12
Absolute	20	Mean	540	3.49	1346
Absolute	20	S.D.	37	0.21	109
	100	No.	12	12	12
	100	Mean	533	3.33	1309
	100	S.D.	37	0.32	96
	500	No.	7	7	7
	500	Mean	516	3.43	1345
	500	S.D.	41	0.31	91
	0	No.	7	7	7
	0	Mean	0.64	242	20
	0	S.D.	0.05		
Relative	20	No.	12	12	12
Relative	20	Mean	0.65	250	24
Relative	20	S.D.	0.06		
	100	No.	12	12	12
	100	Mean	0.63	248	32
	100	S.D.	0.09		
	500	No.	7	7	7
	500	Mean	0.67	262	28
	500	S.D.	0.09		

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of female rats (Main group, end of administration period)

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	11	11	11	11	11	11
		Mean	309	1.95	18.1	18.6	212	1.03
		S.D.	25	0.04	2.8	2.6	66	0.10
	20	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	306	2.02	18.7	17.7	200	1.07
		S.D.	21	0.10	2.4	2.9	66	0.04
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	311	2.00	17.6	18.2	181	1.01
		S.D.	27	0.07	2.6	1.9	40	0.08
	500	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	290	1.98	17.4	19.1	142*	0.96
		S.D.	22	0.07	2.4	3.1	51D	0.05
<hr/>								
Relative	0	No.	11	11	11	11	11	11
		Mean	0.63	5.9	6.0	68	0.33	
		S.D.	0.05	0.9	0.9	20	0.02	
	20	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.66	6.1	5.8	66	0.35	
		S.D.	0.05	1.1	1.2	26	0.02	
	100	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.65	5.6	5.9	58	0.32	
		S.D.	0.06	0.4	0.7	9	0.02	
	500	No.	12	12	12	12	12	12
		Mean	0.69	6.0	6.6	49*	0.33	
		S.D.	0.05	0.8	1.1	17D	0.03	

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

D: Dunnett's test

Table 9-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of female rats (Main group, end of administration period)

		Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
Dose mg/kg							
Absolute	0	No. Mean S.D.	11 10.33 0.65	11 0.69 0.10	11 2.07 0.14	11 82 5	11 111.6 13.9
	20	No. Mean S.D.	5 10.31 1.02	5 0.65 0.04	5 2.15 0.11	5 84 11	5 108.3 9.4
	100	No. Mean S.D.	5 10.33 1.30	5 0.70 0.16	5 2.19 0.13	5 87 17	5 105.8 18.7
Relative	500	No. Mean S.D.	12 10.19 0.83	12 0.60 0.08	12 2.05 0.13	12 76 8	12 100.9 11.3
	0	No. Mean S.D.	11 3.36 0.26	11 0.22 0.03	11 0.67 0.05	11 27 2	11 36.4 5.4
	20	No. Mean S.D.	5 3.37 0.28	5 0.21 0.02	5 0.70 0.07	5 28 4	5 35.5 3.9
	100	No. Mean S.D.	5 3.32 0.27	5 0.22 0.04	5 0.70 0.04	5 28 5	5 33.8 3.3
	500	No. Mean S.D.	12 3.52 0.23	12 0.20 0.02	12 0.71 0.04	12 27 4	12 34.9 4.4
							220 224 203 217 24

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of female rats (Satellite group, end of administration period)

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	280	2.03	16.2	17.0	322	0.94
		S.D.	13	0.09	1.8	2.5	48	0.07
	500	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	278	1.96	16.7	16.2	264	0.95
		S.D.	8	0.08	2.5	1.8	37	0.04
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.72	5.8	6.1	115	0.33	
		S.D.	0.04	0.6	1.1	14	0.02	
	500	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	0.71	6.0	5.8	95	0.34	
		S.D.	0.04	0.7	0.6	15	0.01	

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of female rats (Satellite group, end of administration period)

	Dose mg/kg	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Ovary (R+L) mg(mg/100g BW)	Uterus mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No. Mean S.D.	5 7.37 0.64	5 0.53 0.05	5 1.92 0.10	5 69 6	5 85.8 24.5
	500	No. Mean S.D.	5 7.62 0.57	5 0.50 0.04	5 1.92 0.14	5 66 8	5 84.7 11.0
							545 107 611 147
Relative	0	No. Mean S.D.	5 2.63 0.12	5 0.19 0.02	5 0.69 0.03	5 25 2	5 30.4 7.5
	500	No. Mean S.D.	5 2.73 0.14	5 0.18 0.02	5 0.69 0.05	5 24 3	5 30.4 4.3
							194 32 219 50

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of recovery period)

		Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	587	2.23	13.5	23.6	255	1.63
		S.D.	67	0.09	1.6	3.7	88	0.18
	500	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	561	2.17	14.1	19.5	318	1.67
		S.D.	55	0.05	0.7	1.7	114	0.19
Relative	0	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.38	2.3	4.0	43	0.28
		S.D.		0.03	0.1	0.3	13	0.01
	500	No.		5	5	5	5	5
		Mean		0.39	2.5	3.5**	56	0.30*
		S.D.		0.04	0.2	0.2T	18	0.01T

\*: p<0.05; \*\*: p<0.01 (Significant difference from control group)  
T: Student's t-test

Table 9-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of recovery period)

		Dose mg/kg	Liver g(g/100g BW)	Spleen g(g/100g BW)	Kidney (R+L) g(g/100g BW)	Adrenal (R+L) mg(mg/100g BW)	Seminal vesicle g(g/100g BW)	Prostate g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	17.16	0.78	3.81	63	1.99	1.45
		S.D.	4.20	0.12	0.44	11	0.24	0.20
	500	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	14.54	0.80	3.73	62	1.77	1.52
		S.D.	1.49	0.14	0.07	11	0.21	0.17
Relative	0	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.89	0.14	0.65	11	0.34	0.25
		S.D.	0.41	0.02	0.03	2	0.05	0.02
	500	No.	5	5	5	5	5	5
		Mean	2.59	0.14	0.67	11	0.32	0.27
		S.D.	0.15	0.01	0.06	2	0.05	0.02

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-10

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of male rats (End of recovery period)

		Dose mg/kg	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5
		Mean	3.23	1358
		S.D.	0.26	158
	500	No.	5	5
		Mean	3.53	1414
		S.D.	0.19	46
Relative	0	No.	5	5
		Mean	0.55	233
		S.D.	0.04	35
	500	No.	5	5
		Mean	0.63*	254
		S.D.	0.05T	31

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

T: Student's t-test

Table 9-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of female rats (End of recovery period)

	Dose mg/kg	Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Pituitary mg(mg/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	269	1.92	18.2	12.7	253
		S.D.	14	0.05	2.3	1.8	43
	500	No.	5	5	5	5	5
		Mean	294	1.96	15.5	14.4	266
		S.D.	26	0.08	2.7	2.0	45
Relative	0	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.72	6.8	4.7	94	0.35
		S.D.	0.05	1.2	0.7	14	0.02
	500	No.	5	5	5	5	5
		Mean	0.67	5.3*	4.9	91	0.32*
		S.D.	0.06	0.6T	0.6	14	0.01T

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

Table 9-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Organ weight of female rats (End of recovery period)

Dose mg/kg		Liver	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Ovary (R+L)	Uterus
		g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	No. 5	5	5	5	5	5
		Mean 7.30	0.49	1.96	79	89.8	614
		S.D. 0.67	0.03	0.20	11	22.6	198
	500	No. 5	5	5	5	5	5
		Mean 7.53	0.53	2.04	76	97.6	587
		S.D. 0.75	0.05	0.17	8	14.3	171
Relative	0	No. 5	5	5	5	5	5
		Mean 2.71	0.18	0.73	29	33.3	230
		S.D. 0.16	0.01	0.07	4	7.5	78
	500	No. 5	5	5	5	5	5
		Mean 2.56	0.18	0.70	26	33.3	200
		S.D. 0.09	0.01	0.08	4	4.6	58

No significant difference between treated group and control group.

Table 10-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Gross pathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Number:	M 0 7	M 20 12	M 100 12	M 500 7
Kidney					
Irregular surface		0	0	0	1
Cyst		0	0	1	0
Stomach					
Thickening,wall,forestomach		0	0	0	5
Focus,raised,forestomach		0	0	0	1
Focus,dark red,glandular stomach		0	0	0	1
Thyroid					
Aplasia		0	1	0	0

M : Male

Table 10-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Gross pathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 500 5
Stomach Thickening,wall,forestomach		0	5

F : Female

Table 10-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Gross pathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 11	F 20 11	F 100 10	F 500 12
Stomach					
Thickening,wall,forestomach		0	0	0	4
Focus,raised,forestomach		0	0	0	4
Focus,dark red,glandular stomach		1	2	0	1

F : Female

Table 10-4

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Gross pathological findings (End of recovery period)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 5	M 500 5	F 0 5	F 500 5
Epididymis					
Focus,white		0	1	-	-
Stomach					
Nodule		0	0	0	1
Focus,dark red,glandular stomach		0	0	2	0

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 10-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Gross pathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 20 1	F 100 2
All tissues			
Not remarkable		1	2

F : Female

Table 10-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Gross pathological findings (All littermates died)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg):	0
	Number:	1
<b>General descriptions</b>		
Discoloration,pale,skin		1
Smudge,around urethral openings		1
<b>Kidney</b>		
Focus,white		1
Irregular surface		1

F : Female

Table 11-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 20 12	M 100 12	M 500 7
Adrenal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Bone+Bone marrow,femoral					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Bone+Bone marrow,sternal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Cerebellum(Pons)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Cerebrum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Epididymis					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Eye					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Heart					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	6
Cell infiltration,interstitial minimal		1	0	0	1
Intestine,duodenum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,jejunum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,cecum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		4	0	0	3
Cell infiltration,mucosal minimal		3	0	0	4
Intestine,colon					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Intestine,rectum					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7

M : Male

Table 11-2

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 20 12	M 100 12	M 500 7
Kidney					
Number examined		7	12	12	7
Not remarkable		7	12	11	0
Cyst		0	0	1	0
minimal		0	0	1	0
Dilatation,tubular		0	0	0	7
minimal		0	0	0	5
mild		0	0	0	2
Basophilic change,tubular cell		0	0	0	7
minimal		0	0	0	1
mild		0	0	0	3
moderate		0	0	0	3
Urinary cast,hyaline		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Urinary cast,granular		0	0	0	2
minimal		0	0	0	2
Cell infiltration,interstitial		0	0	0	3
minimal		0	0	0	3
Fibrosis		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Liver					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		1	0	0	0
Microgranuloma		6	0	0	7
minimal		6	0	0	7
Lung(bronchus)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		4	0	0	5
Accumulation,foamy macrophage		3	0	0	2
minimal		3	0	0	2
Lymph node,mesenteric					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Lymph node,submandibular					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Mammary gland,inguinal					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Pancreas					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Cell infiltration,interstitial		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Parathyroid					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Pituitary					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Cyst,anterior lobe		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0

M : Male

Table 11-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 20 12	M 100 12	M 500 7
Prostate					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		1	0	0	5
Cell infiltration, interstitial		6	0	0	2
minimal		6	0	0	2
Salivary gland, submandibular					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Sciatic nerve					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Seminal vesicle(Coagulating gland)					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Spinal cord, thoracic					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Spleen					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	4
Hematopoiesis, extramedullary		1	0	0	3
minimal		1	0	0	3
Stomach					
Number examined		7	12	12	7
Not remarkable		7	12	12	0
Edema, squamous cell, intercellular		0	0	0	5
minimal		0	0	0	4
mild		0	0	0	1
Erosion, glandular stomach		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Cell infiltration, mucosal, forestomach		0	0	0	7
minimal		0	0	0	3
mild		0	0	0	4
Hyperplasia, mucosal, diffuse, forestomach		0	0	0	7
minimal		0	0	0	2
mild		0	0	0	4
moderate		0	0	0	1
Testis					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Thymus					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Thyroid					
Number examined		7	1	0	7
Not remarkable		5	0	0	5
Ectopic thymus		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Cyst, ultimobranchial		2	0	0	2
minimal		2	0	0	0
Aplasia		0	1	0	0
present		0	1	0	0

M : Male

Table 11-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 7	M 20 12	M 100 12	M 500 7
Trachea					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		7	0	0	7
Urinary bladder					
Number examined		7	0	0	7
Not remarkable		6	0	0	7
Cell infiltration,muscle layer minimal		1	0	0	0

M : Male

Table 11-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 500 5
Adrenal			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Bone+Bone marrow,femoral			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Bone+Bone marrow,sternal			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Cerebellum(Pons)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Cerebrum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Eye			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Heart			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine,duodenum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine,jejunum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine,ileum(Peyer's patch)			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine,cecum			
Number examined		5	5
Not remarkable		4	4
Cell infiltration,mucosal minimal		1	1
Intestine,colon			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Intestine,rectum			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Kidney			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	4
Basophilic change,tubular cell minimal		0	1

F : Female

Table 11-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 5	F 500 5
Liver			
Number examined		5	5
Not remarkable		2	0
Microgranuloma		3	5
minimal		3	5
Lung(bronchus)			
Number examined		5	5
Not remarkable		3	0
Accumulation, foamy macrophage		2	0
minimal		2	0
Lymph node,mesenteric			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Lymph node,submandibular			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Mammary gland,inguinal			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Ovary			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Pancreas			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Parathyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Pituitary			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Salivary gland,submandibular			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Sciatic nerve			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Spinal cord,thoracic			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Spleen			
Number examined		5	5
Not remarkable		2	2
Hematopoiesis,extramedullary		3	3
minimal		2	3
mild		1	0
Stomach			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	0

F : Female

Table 11-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (D42))

Organs	Sex:	F	F
	Dose(mg/kg):	0	500
	Findings	Number:	5
<b>Stomach (continued)</b>			
Edema,squamous cell,intercellular		0	3
minimal		0	2
mild		0	1
Cell infiltration,mucosal,forestomach		0	5
minimal		0	5
Hyperplasia,mucosal,diffuse,forestomach		0	5
minimal		0	2
mild		0	3
Thymus			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Thyroid			
Number examined		5	5
Not remarkable		3	5
Cyst,ultimobranchial		2	0
minimal		2	0
Trachea			
Number examined		5	5
Not remarkable		3	4
Cell infiltration,submucosal		2	1
minimal		2	1
Urinary bladder			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Uterus			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5
Vagina			
Number examined		5	5
Not remarkable		5	5

F : Female

Table 11-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 11	F 20 11	F 100 10	F 500 12
Adrenal					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Bone+Bone marrow,femoral					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Bone+Bone marrow,sternal					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Cerebellum(Pons)					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Cerebrum					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Eye					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Heart					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	11
Cell infiltration,interstitial		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Intestine,duodenum					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Intestine,jejunum					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Intestine,ileum(Peyer's patch)					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Intestine,cecum					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	11
Cell infiltration,mucosal		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Intestine,colon					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Intestine,rectum					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Kidney					
Number examined		11	11	10	12
Not remarkable		10	11	9	0
Basophilic change,tubular cell		0	0	0	12
minimal		0	0	0	9
mild		0	0	0	3

F : Female

Table 11-9

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 11	F 20 11	F 100 10	F 500 12
Kidney (continued)					
Cell infiltration, interstitial minimal		1 1	0 0	1 1	0 0
Liver					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	7		0	0	8
Microgranuloma minimal	4 4		0 0	0 0	4 4
Lung(bronchus)					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	7		0	0	9
Hemorrhage, focal minimal	0 0		0 0	0 0	1 1
Accumulation, foamy macrophage minimal	4 4		0 0	0 0	3 3
Lymph node,mesenteric					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	11		0	0	12
Lymph node,submandibular					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	11		0	0	12
Mammary gland,inguinal					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	11		0	0	12
Ovary					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	11		0	0	12
Pancreas					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	11		0	0	12
Parathyroid					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	11		0	0	12
Pituitary					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	11		0	0	11
Cyst,anterior lobe minimal	0 0		0 0	0 0	1 1
Salivary gland,submandibular					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	11		0	0	12
Sciatic nerve					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	11		0	0	12
Spinal cord,thoracic					
Number examined	11		0	0	12
Not remarkable	11		0	0	12

F : Female

Table 11-10

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Histopathological findings (End of administration period (L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 11	F 20 11	F 100 10	F 500 12
Spleen					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		0	0	0	1
Hematopoiesis, extramedullary		11	0	0	11
minimal		2	0	0	3
mild		9	0	0	8
Stomach					
Number examined		11	11	10	12
Not remarkable		10	9	7	1
Edema, squamous cell, intercellular		0	0	0	5
minimal		0	0	0	5
Cell infiltration, submucosal		0	0	1	0
mild		0	0	1	0
Erosion, glandular stomach		1	2	2	1
minimal		0	2	2	0
mild		1	0	0	1
Erosion/ulcer, forestomach		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Cell infiltration, mucosal, forestomach		0	0	0	10
minimal		0	0	0	10
Hyperplasia, mucosal, diffuse, forestomach		0	0	0	10
minimal		0	0	0	7
mild		0	0	0	3
Hyperplasia, mucosal, focal, forestomach		0	0	1	1
minimal		0	0	0	1
mild		0	0	1	0
Thymus					
Number examined		11	11	10	12
Not remarkable		8	7	5	2
Atrophy		3	4	5	10
minimal		2	4	4	5
mild		0	0	1	3
moderate		1	0	0	2
Thyroid					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		6	0	0	5
Cyst, ultimobranchial		4	0	0	7
minimal		4	0	0	7
Cell infiltration, interstitial		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Trachea					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		10	0	0	12
Cell infiltration, submucosal		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
Urinary bladder					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Uterus					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Vagina					
Number examined		11	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12

F : Female

Table 11-11

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (End of recovery period)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 5	M 500 5	F 0 5	F 500 5
Epididymis					
Number examined		0	1	-	-
Granuloma,spermatic mild		0	1	-	-
Kidney					
Number examined		5	5	5	5
Not remarkable		4	2	5	5
Dilatation,tubular mild		0	1	0	0
Basophilic change,tubular cell minimal		0	3	0	0
mild		0	1	0	0
moderate		0	1	0	0
Urinary cast,hyaline minimal		1	0	0	0
Urinary cast,granular minimal		0	1	0	0
Cell infiltration,interstitial minimal		1	1	0	0
Fibrosis minimal		0	1	0	0
Stomach					
Number examined		5	5	5	5
Not remarkable		5	4	3	3
Cyst,epidermal mild		0	0	0	1
Erosion,glandular stomach mild		0	0	2	0
Cell infiltration,mucosal,forestomach minimal		0	1	0	1
Hyperplasia,mucosal,diffuse,forestomach minimal		0	1	0	1
Thymus					
Number examined		0	0	5	5
Not remarkable		0	0	5	5

M : Male, F : Female

- : Not applicable

Table 11-12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 20 1	F 100 2
Adrenal			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Bone+Bone marrow,femoral			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Bone+Bone marrow,sternal			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Cerebellum(Pons)			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Cerebrum			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Eye			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Heart			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Intestine,duodenum			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Intestine,jejunum			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Intestine,ileum(Peyer's patch)			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Intestine,cecum			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Intestine,colon			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Intestine,rectum			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Kidney			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Liver			
Number examined		1	2
Not remarkable		0	1
Microgranuloma minimai		1	1

F : Female

Table 11-13

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 20 1	F 100 2
Lung(bronchus)			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Lymph node,mesenteric			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Lymph node,submandibular			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Mammary gland,inguinal			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Ovary			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Pancreas			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Parathyroid			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Pituitary			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Salivary gland,submandibular			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Sciatic nerve			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Spinal cord,thoracic			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Spleen			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	1
Hematopoiesis,extramedullary minimal		0	1
Stomach			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Thymus			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2

F : Female

Table 11-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 20 1	F 100 2
Thyroid			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	1
Cyst, ultimobranchial		0	1
minimal		0	1
Trachea			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Urinary bladder			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Uterus			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Vagina			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2

F : Female

Table 11-15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (All littermates died)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 1
Adrenal		
Number examined		1
Not remarkable		1
Bone+Bone marrow,femoral		
Number examined		1
Not remarkable		1
Bone+Bone marrow,sternal		
Number examined		1
Not remarkable		1
Cerebellum(Pons)		
Number examined		1
Not remarkable		1
Cerebrum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Eye		
Number examined		1
Not remarkable		1
Heart		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,duodenum		
Number examined		1
Erosion		1
minimal		1
Intestine,jejunum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,ileum(Peyer's patch)		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,cecum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,colon		
Number examined		1
Not remarkable		1
Intestine,rectum		
Number examined		1
Not remarkable		1
Kidney		
Number examined		1
Dilatation,tubular		1
minimal		1
Vacuolation,tubular cell		1
moderate		1
Regeneration,tubular		1
mild		1

F : Female

Table 11-16

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (All littermates died)

Organs	Sex:	F
	Dose(mg/kg):	0
Findings	Number:	1
Kidney (continued)		
Urinary cast,granular	1	
minimal	1	
Urinary cast,red blood cell	1	
mild	1	
Liver		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Lung(bronchus)		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Lymph node,mesenteric		
Number examined	1	
Atrophy	1	
minimal	1	
Lymph node,submandibular		
Number examined	1	
Atrophy	1	
mild	1	
Mammary gland,inguinal		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Ovary		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Pancreas		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Parathyroid		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Pituitary		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Salivary gland,submandibular		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Sciatic nerve		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Spinal cord,thoracic		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Spleen		
Number examined	1	
Hematopoiesis,extramedullary	1	
mild	1	

F : Female

Table 11-17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Histopathological findings (All littermates died)

Organs	Sex:	F
	Dose(mg/kg):	0
Findings	Number:	1
Stomach		
Number examined	1	
Edema,squamous cell,intercellular	1	
mild	1	
Erosion/ulcer,forestomach	1	
mild	1	
Thymus		
Number examined	1	
Atrophy	1	
severe	1	
Thyroid		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Trachea		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Urinary bladder		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Uterus		
Number examined	1	
Not remarkable	1	
Vagina		
Number examined	1	
Not remarkable	1	

F : Female

Table 12

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus						Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4	Mean±S.D.	
0	12	0	0	0	8	4	3.3±0.5	4.3±0.4
20	12	0	0	0	6	6	3.5±0.5	4.3±0.4
100	12	0	0	0	8	4	3.3±0.5	4.1±0.3
500	12	0	0	0	6	6	3.5±0.5	4.1±0.3

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male			Female			
		Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)
0	12	2.9±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.9±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)
20	12	3.2±1.1	12/12(100.0)	11/12( 91.7)	12	3.2±1.1	12/12(100.0)	11/12( 91.7)
100	12	2.2±1.0	12/12(100.0)	11/12( 91.7)	12	2.2±1.0	12/12(100.0)	11/12( 91.7)
500	12	3.3±1.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.3±1.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)

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

b): (No. of males which impregnated females / No. of copulated males) × 100

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

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 14

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with liveborns	Delivery index % a)	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	Live birth index % d)
0	Total	12	12	100.0	22.1 0.3	193 16.1 1.9	186 15.5 1.4	96.8 6.3	8 ( 3.9) ( 8.0)	168 14.0 1.5	90.6 8.4
	Mean										
	S.D.										
20	Total	11	11	100.0	21.9 0.3	167 15.2 3.8	163 14.8 4.1	97.2 7.1	1 ( 1.0) ( 3.3)	152 13.8 4.5	92.4 10.6
	Mean										
	S.D.										
100	Total	11	10	90.9	22.0 0.0	159 15.9 2.4	157 15.7 2.4	98.8 2.6	4 ( 2.3) ( 3.9)	146 14.6 1.8	93.4 4.1
	Mean										
	S.D.										
500	Total	12	12	100.0	21.8 0.5	194 16.2 1.4	189 15.8 1.1	97.6 3.0	1 ( 0.6) ( 2.2)	181 15.1 1.3	95.9* 7.2ST
	Mean										
	S.D.										

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

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

c): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

d): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

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

ST: Steel's test

Table 15

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Sex ratio and external examination of pups

Dose mg/kg	No. of dams	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
		No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
0	12	Total	74	94	66	87	0.43	0 ( 0.0)
		Mean	6.2	7.8	6.0	7.9	0.09	( 0.0)
		S.D.	1.3	1.7	1.3	1.6	0.09	( 0.0)
20	11	Total	74	78	74	74	0.50	0 ( 0.0)
		Mean	6.7	7.1	6.7	6.7	0.08	( 0.0)
		S.D.	2.3	2.7	2.3	2.6	0.08	( 0.0)
100	10	Total	82	64	81	63	0.57**	0 ( 0.0)
		Mean	8.2	6.4	8.1	6.3	0.11D	( 0.0)
		S.D.	1.7	2.1	1.7	1.9	0.11D	( 0.0)
500	12	Total	89	92	84	90	0.48	0 ( 0.0)
		Mean	7.4	7.7	7.0	7.5	0.09	( 0.0)
		S.D.	1.6	1.4	1.5	1.5	0.09	( 0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

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

D: Dunnett's test

Table 16

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
		Day 0	Day 4	
0	Total	12	168	153
	Mean		14.0	12.8
	S.D.		1.5	4.3
20	Total	11	152	148
	Mean		13.8	13.5
	S.D.		4.5	4.3
100	Total	10	146	144
	Mean		14.6	14.4
	S.D.		1.8	1.8
500	Total	12	181	174
	Mean		15.1	14.5
	S.D.		1.3	1.4

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborns on day 0) × 100  
 No significant difference in any treated groups from control group.

Table 17

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

Body weight of pups

Dose mg/kg	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No.	12	11 <sup>b)</sup>	11	12	11 <sup>b)</sup>
	Mean	6.5	10.1	3.5	6.2	9.6
	S.D.	0.5	1.0	0.8	0.5	0.9
20	No.	11	11	11	11	11
	Mean	6.4	9.6	3.2	6.1	9.3
	S.D.	0.6	1.7	1.2	0.5	1.5
100	No.	10	10	10	10	10
	Mean	6.4	9.3	2.9	6.0	8.8
	S.D.	0.3	0.8	0.6	0.3	0.8
500	No.	12	12	12	12	12
	Mean	5.9**	8.6*	2.7	5.7*	8.5
	S.D.	0.4D	1.2D	0.9	0.4D	1.1

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

b): All pups in one dam died.

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

D: Dunnett's test

Table 18

## A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study of 4-chlorobenzoyl chloride by oral administration in rats

## Gross pathological findings in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	20	100	500
<b>Male</b>					
No. of pups examined		66	74	81	84
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
<b>Female</b>					
No. of pups examined		87	74	63	90
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0