

最 終 報 告 書

エチルシクロヘキサンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

(試験番号：05-229)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目 次

本文

要 約	1 頁
-----------	-----

目 的	2
-----------	---

材料および方法

1. 被験物質	2
---------------	---

2. 動物および飼育条件	2
--------------------	---

3. 投与量の設定, 試験群の構成および投与方法	3
--------------------------------	---

4. 観察および検査

1) 一般状態観察	4
-----------------	---

2) 詳細な臨床観察	4
------------------	---

3) 感覚機能検査	5
-----------------	---

4) 握力および自発運動量測定	5
-----------------------	---

5) 体重および摂餌量測定	5
---------------------	---

6) 尿検査	5
--------------	---

7) 血液学検査	6
----------------	---

8) 血液生化学検査	6
------------------	---

9) 剖検および器官重量測定	7
----------------------	---

10) 病理組織学検査	7
-------------------	---

5. 統計解析	8
---------------	---

結 果

1. 一般状態	9
---------------	---

2. 詳細な臨床観察	9
------------------	---

3. 感覚機能検査	9
-----------------	---

4. 握力および自発運動量	9
---------------------	---

5. 体重	9
-------------	---

6. 摂餌量	9
--------------	---

7. 尿検査	9
--------------	---

8. 血液学検査	10
9. 血液生化学検査	10
10. 剖検	10
11. 器官重量	11
12. 病理組織学検査	11
考 察	13
文 献	15

添付資料

A. 図・群別平均値表

Figure 1, 2 体重	1
Tables 1, 2 一般状態	3
Tables 3～6 詳細な臨床観察	5
Tables 7～10 感覚機能検査	19
Tables 11～14 握力・自発運動量	23
Tables 15, 16 体重	27
Tables 17, 18 摂餌量	29
Tables 19～22 尿検査	31
Tables 23～26 血液学検査	35
Tables 27～30 血液生化学検査	39
Tables 31, 32 剖検	43
Tables 33～36 器官重量	45
Tables 37, 38 病理組織学検査	49

要 約

エチルシクロヘキサンの 28 日間反復投与毒性試験を、ラットを用い、0, 40, 200 および 1000 mg/kg/day の経口投与により実施した。動物数は各群雌雄それぞれ 5 匹とし、6 群を設け、4 群は投与期間終了時に屠殺した。2 群は 0 および 1000 mg/kg 群のサテライト群で、投与終了後 14 日間の回復期間終了時に屠殺した。

1000 mg/kg 群で雌雄に投与直後の流涎が認められた。血液学検査においては、1000 mg/kg 群で雄にプロトロンビン時間の延長、雌に血色素濃度およびヘマトクリット値の低値が認められた。血液生化学検査においては、200 および 1000 mg/kg 群で雌に総ビリルビン濃度の高値、さらに 1000 mg/kg 群で雄に γ -GTP 活性並びにカルシウムおよびナトリウム濃度の高値、雌にアルカリホスファターゼ活性、血糖値および尿素窒素濃度の低値が認められた。器官重量においては、200 mg/kg 群で雄に腎臓の相対重量、1000 mg/kg 群の雄では腎臓の絶対および相対重量のいずれも高値が認められた。さらに、1000 mg/kg 群で雌雄に肝臓の絶対および相対重量の高値が認められた。病理組織学検査においては、200mg/kg 以上の群で雄に腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴の増加が認められた。1000mg/kg 群では、雄の腎臓に α 2u-グロブリン免疫染色陽性の近位尿細管上皮好酸性小体の増加も認められた。さらに、1000mg/kg 群で雌雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

このような投与期間中あるいは投与期間終了時の検査で認められた変化は、回復期間中あるいは回復期間終了時の検査では、雄のプロトロンビン時間の高値が残ったがその他の変化はいずれも回復し、可逆的な変化であると考えられた。また、遅発的な毒性影響は認められなかった。

以上の結果から、エチルシクロヘキサンのラットへの 28 日間反復経口投与により認められた主な毒性は肝臓および腎臓に対する影響であり、軽度の血液学的および血液生化学的影響も認められた。無影響量は、雌雄とも 40 mg/kg/day と結論された。

目 的

エチルシクロヘキサンをラットに 28 日間経口投与し、本物質の反復投与毒性について検討する。

材料および方法

1. 被験物質

エチルシクロヘキサン (ethylcyclohexane, 略号 ECH, CAS No.1678-91-7) は、分子量 112.22 の、水に不溶、エタノールやエーテルに可溶な、ナフテン臭のある無色透明の液体である。試験には

提供された (純度 99.9%) を、冷暗所 (2~6 °C) で密栓して保管し、使用した。被験物質は試験終了後に分析し、保管条件下の安定性を確認した。エチルシクロヘキサンの特性は、Appendix 1 に示す。本被験物質は油溶性で、食物油に可溶であったので、投与液は局方オリーブ油 (宮澤薬品株式会社, ロット番号 BA26) を媒体として、所定の投与用量となる濃度の溶液に調製した。被験物質調製液の安定性について、0.2 および 20 w/v%液を冷所 (2~6 °C), 遮光下で 7 日間保管し、さらに投与時の動物室条件下での安定性を考慮して室温に 1 日放置した後、ガスクロマトグラフを用いて分析した結果、安定であることが確認された (Appendix 2)。したがって、投与液の使用期間は調製後 7 日間とし、調製した投与液は 1 日の使用量ごとに小分けし、使用時まで冷所 (2~6 °C), 遮光下で保管した。また、初回に調製した投与液について分析し、所定の濃度で調製されていることを確認した (Appendix 3)。

2. 動物および飼育条件 (Appendices 4~6)

4 週齢の SD 系 [CrI:CD(SD)] SPF ラットを、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター (神奈川県厚木市下古沢 795) から搬入 (雌雄各 35 匹注文したが実際の搬入数は雌雄各 36 匹であった) し、雄は 7 日間、雌は 8 日間試験環境に馴化させた。検疫期間は搬入の翌日から雄で 5 日間、雌で 6 日間とし、その間の一般状態と体重増加量から全例が健常であることが確認されたので、これらを群分けに供した。

ラットは、温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数 10 回以上/時 (オー

ルフレッシュエアー方式), 照明 12 時間/日 (午前 7 時~午後 7 時) に設定したバリアーシステム動物室 (第 6 室) で, 個体別にステンレス製金網ケージ (260W×380D×180H mm) に収容し, これをステンレス製 5 段のラックに配置して飼育した。飼料 (日本農産工業株式会社, 固型飼料ラボ MR ストック, ロット番号 061255, 061272) および飲料水 (孔径 1 μ m のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水) は, それぞれバスケット型固型飼料用給餌器および自動給水装置により自由に摂取させた。動物の個体識別は耳パンチ法により行い, ケージには試験番号, 用量, 動物番号およびケージ番号を表示したラベルを付けた。

なお, 動物の飼育期間を通じて, 動物室の温度は 21.7~22.6℃, 湿度は 55~62% の範囲で推移した (温度・湿度の測定結果: Appendix 4)。また, 飼料中の汚染物質の分析結果 (Appendix 5) は, 米国環境保護庁有害物質規制法の「飼料および媒体の汚染物質限度 (1979)」を参考にして当研究所が設定した基準の許容範囲内の値であり, 飲料水は水道法に基づく水質検査 (Appendix 6) で基準に適合することを確認した。したがって, 動物の飼育期間を通じて, 試験成績の信頼性に影響を及ぼすと考えられる環境要因の変化は, なかったものと判断された。

本試験は, 動物実験を科学的観点および倫理的な配慮の下に実施するために遵守すべき事項などを定めた「財団法人 畜産生物科学安全研究所の動物実験実施規定」に従い, 本施設の動物実験委員会の承認を得て行った。

3. 投与量の設定, 試験群の構成および投与方法

投与量は, 投与量設定試験の結果に基づいて設定した。各 1 匹の雌ラットに, エチルシクロヘキサンの 300, 1000 あるいは 2000 mg/kg 用量を単回経口投与した結果, 明らかな急性毒性徴候は認められなかった。そこで, 1 群雌雄各 4 匹のラットに, 0 (溶媒対照), 30, 100, 300 あるいは 1000 mg/kg/day 用量を 14 日間経口投与し, 一般状態の観察, 体重および摂餌量の測定, 尿検査, 血液学検査, 血液生化学検査, 剖検並びに器官重量の測定を行った。その結果, 1000 mg/kg 群で, 雌雄に肝臓重量および γ -GTP の高値ないし高値傾向が認められ, 肝臓に対する影響が示唆された。300 mg/kg 群においても, 雄の肝臓重量の高値傾向が認められた。これらの変化に加えて, 1000 mg/kg 群の雌雄に投与直後の流涎が認められた。以上の結果から, 本試験における投与量については, 確実に反復投与毒性が発現すると予測される 1000

mg/kg/day を最高用量，毒性影響が発現しないと予測される 40 mg/kg/day を最低用量とし，これらの用量の間に 200 mg/kg/day の計 3 用量を設定した。

試験群の構成は，①媒体投与群（以下，対照群），②被験物質の 40 mg/kg/day 投与群（40 mg/kg 群），③同 200 mg/kg/day 投与群（200 mg/kg 群），④同 1000 mg/kg/day 投与群（1000 mg/kg 群）の 4 群とし，1 群につき雌雄各 5 匹の動物を供した。また，現れる変化の可逆性，持続性，遅発性毒性等について観察するため，対照群および 1000 mg/kg 群については別に 1 群雌雄各 5 匹からなるサテライト群を設けた。動物の群分けは，投与開始前日に行い，雌雄それぞれ当該日の測定体重の平均値に近いものから各 30 匹を選別し，体重により層別化した後，動物を無作為に各群に振り分け，各群の体重分布が均一化するようにした。投与開始時（5 週齢）の平均体重（体重範囲）は，雄 162（151～168）g，雌 142（133～151）g であり，各個体の体重は平均体重の±20%以内にあることを確認した。群分け後の余剰動物は，試験から除外した。

投与方法は，投与液量を体重 1 kg 当たり 5 mL とし，テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて，被験物質の 0.8w/v%（40 mg/kg 群），4.0w/v%（200 mg/kg 群）あるいは 20w/v%（1000 mg/kg 群）液を，1 日 1 回（午前中），28 日間にわたって経口投与した。各個体の投与液量は，至近日の測定体重に基づいて算出した。対照群には，媒体として用いた局方オリーブ油を，同様に投与した。サテライト群の 28 日間投与終了後における回復期間は 14 日間とし，その間は投与を行わなかった。

4. 観察および検査

1) 一般状態観察

全例について，毎日，投与期間においては投与前，投与直後，投与後概ね 30 分～1 時間および 4 時間以降の 4 回，回復期間においては少なくとも 1 回，動物の生死，外観，行動等について観察した。

2) 詳細な臨床観察

全例について，投与開始の前日およびその後は週 1 回（投与 6，13，20 および 27 日並びにサテライト群ではさらに回復 6 および 13 日）は，ケージサイドでの観察に加えて，動物をケージから取り出す時およびケージ外の標準的な観察の場（アルミ製オープンフィールド，370W×560D×40H mm）で，詳細な

臨床観察を行い、認められた変化を評点で記録した。観察項目および評点は、Appendix 7 に示す。観察に当たっては、完全無作為化法で動物に観察番号を付け、観察者以外の者が群や動物番号を表示したケージのラベルを観察番号のみ表示した標識札に取り替え、観察者は観察番号順に観察を行うことにより、投与内容が不明な状態で観察した。

3) 感覚機能検査

投与期間終了時屠殺動物は投与 4 週（投与 27 日）およびサテライト群は回復 2 週（回復 13 日）に、詳細な臨床観察に加えて、視覚反応（顔面に棒を近づけた場合の反応）、聴覚反応（ピンセットで軽くケージを叩く音に対する反応）、触覚反応（腰部に触れた場合の反応）、痛覚反応（尾根部をピンセットで挟んだ場合の逃避、発声等の反応）、瞳孔反射（光に対する瞳孔の反応）および正向反射（面上で背臥位にした場合の正常姿勢にもどる反応）について、投与内容が不明な状態で検査し、認められた反応を評点（Appendix 8）で記録した。

4) 握力および自発運動量測定

投与期間終了時屠殺動物は投与 4 週（投与 27 日）およびサテライト群は回復 2 週（回復 13 日）において、握力（ラット・マウス用握力測定装置、MK-380R/FR、室町機械株式会社）および自発運動量（自発運動量測定装置、SUPERMEX、室町機械株式会社）を測定した。握力は、投与の内容が不明な状態で、前肢、後肢とも 3 回測定し、その平均値から最も外れる値を除く 2 回の平均値を当該個体の握力とした。また、自発運動量は、測定装置内区画の間の 60 分間における移動回数（10 分間隔で 6 回、動物が発する遠赤外線をセンサーが感知）を測定した。

5) 体重および摂餌量測定

全例について、投与 1 日（投与初日の投与直前）、7、14、21 および 28 日、回復 7 および 14 日並びに屠殺日に体重を測定し、投与期間中および回復期間中の体重増加量を算出した。摂餌量は、毎週 1 回、雄は投与 5、12、19 および 26 日並びに回復 5 および 12 日、雌は投与 4、11、18 および 25 日並びに回復 4 および 11 日に、それぞれ翌日までの 24 時間飼料消費量を測定した。

6) 尿検査

投与期間終了時屠殺動物は投与 4 週（投与 22 日）およびサテライト群は回復

2 週（回復 8 日）に、腰部を刺激して新鮮尿を採取し、外観の観察並びに pH, 潜血, タンパク, 糖, ケトン体, ビリルビンおよびウロビリノーゲンの定性的検査（試験紙法：マルティスティックス, バイエル メディカル株式会社）を行った。

7) 血液学検査

採血は、投与期間終了時屠殺動物については投与期間終了時、回復期間終了時屠殺動物については回復期間終了時に、それぞれ 1 晩絶食（16～20 時間、給水のみ）の後、エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈から行った。採取した血液は 3 分割し、その一部は EDTA-2K で凝固防止処理し、多項目自動血球分析装置（XT-2000iV, シスメックス株式会社）により、赤血球数（RBC, 電気抵抗検出法）、血色素濃度（Hb, ラウリル硫酸ナトリウムヘモグロビン法）、ヘマトクリット値（Ht, 赤血球パルス波高値検出法）、平均赤血球容積（MCV, 計算値）、平均赤血球血色素量（MCH, 計算値）、平均赤血球血色素濃度（MCHC, 計算値）、網状赤血球数（Ret., フローサイトメトリー法）、白血球数（WBC, フローサイトメトリー法）および白血球百分率〔好塩基球（Baso.）、好酸球（Eosin.）、好中球（Neutro.）、リンパ球（Lymph.）、単球（Mono.）、フローサイトメトリー法〕並びに血小板数（Plat., 電気抵抗検出法）を検査した。さらに、一部は 3.8%クエン酸ナトリウム液で処理して血漿を分離し、血液凝固自動測定装置（KC-10A, 米国アメルング社）により、プロトロンビン時間（PT, Quick 一段法）および活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT, エラジン酸活性化法）を検査した。

8) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し、生化学自動分析装置（JCA-BM8 型クリナライザー、日本電子株式会社）により、総タンパク（T.P., ビューレット法）、アルブミン（Alb., BCG 法）、A/G 比（A/G, 計算値）、血糖（Glu., GluK¹⁾-G-6-PDH²⁾法）、総コレステロール〔T-Cho., 酵素法（CES³⁾-CO⁴⁾-POD⁵⁾系〕、トリグリセライド〔T.G., 酵素法（LPL⁶⁾-GK⁷⁾-GPO⁸⁾-POD⁵⁾系〕、尿素窒素（BUN, ウレアーゼ・UV 法）、クレアチニン（Crea., Jaffe 法）、AST（GOT, JSCC 法⁹⁾）、ALT（GPT, JSCC 法⁹⁾）、 γ -GTP（SSCC 法¹⁰⁾）、ALP（JSCC 法⁹⁾）、LDH（SFBC 法¹¹⁾）、カルシウム（Ca, OCPC 法）および

無機リン〔P, 酵素法 (PNP¹²⁾-XOD¹³-POD⁵系)〕を、また電解質自動分析装置 (NAKL-132, 東亜電波工業株式会社) により、ナトリウム (Na, イオン電極法), カリウム (K, イオン電極法) および塩素 (Cl, イオン電極法) を検査した。なお、血清は分離後検査に供するまで、-75℃以下で凍結保管した。

1) : グルコキナーゼ, 2) : グルコース-6-リン酸脱水素酵素, 3) : コレステロールエステラーゼ,

4) : コレステロールオキシダーゼ, 5) : ペルオキシダーゼ, 6) : リボプロテインリパーゼ,

7) : グリセロールキナーゼ, 8) : L- α -グリセロリン酸オキシダーゼ, 9) : 日本臨床化学会,

10) : スカンジナビア臨床生物学会, 11) : フランス臨床生物学会,

12) : プリンヌクレオシドホスホリラーゼ, 13) : キサンチンオキシダーゼ

9) 剖検および器官重量測定

所定の投与期間あるいは回復期間終了翌日の採血に続いて放血屠殺し、体表、開口部粘膜および内部諸器官を肉眼的に観察した。また、脳、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、甲状腺、下垂体、さらに雄では精巣、精巣上体、雌では卵巣を秤量 (絶対重量) し、また屠殺日の体重に基づいて対体重比 (相対重量) を算出した。腎臓、副腎、精巣、精巣上体および卵巣は左右を一括して、甲状腺および下垂体は固定後に秤量した。

10) 病理組織学検査

次の器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液 (精巣、精巣上体はブアン液で前固定) で固定し、保存した。

脳、眼球、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、心臓、気管および肺 (固定液を注入後浸漬)、肝臓、腎臓、胸腺、脾臓、副腎、胃、腸 (十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、パイエル板を含む)、生殖器 (精巣または卵巣)、副生殖器 (精巣上体、前立腺、精囊または子宮、陰)、膀胱、坐骨神経、リンパ節 (頸部リンパ節、腸間膜リンパ節) および骨髄 (大腿骨)

病理組織学検査は、投与期間終了時屠殺動物の対照群および 1000 mg/kg 群の上記保存器官について行い、常法に従ってパラフィン切片を作製し、H-E 染色を施して鏡検した。また、沈着物を同定するため、雄の一部の腎臓については $\alpha 2\mu$ -グロブリン免疫染色を実施した。その結果、被験物質の投与に起因する変化が雌雄の肝臓および雄の腎臓に認められたため、40 および 200 mg/kg 群並び

に回復期間終了時屠殺動物については、雌雄の肝臓および雄の腎臓並びに肉眼的異常部位を検査した。

5. 統計解析

パラメトリックデータ（握力・自発運動量・体重・体重増加量・摂餌量・血液学検査データ・血液生化学検査データ・器官重量）については、群ごとに平均値および標準偏差を求めた。また、試験群が3群以上の場合は Bartlett の分散検定を行い、その結果分散が一樣な場合は一元配置の分散分析を行った。分散が一樣でない場合並びにノンパラメトリックデータ（白血球百分率、尿検査データ）は、Kruskal-Wallis の順位検定を行った。それらの結果有意差を認めた場合は、Dunnett ないし Dunnett 型の検定法で対照群に対する有意差を調べた。試験群が2群の場合は、パラメトリックデータについて F 検定を行い、その結果分散が一樣な場合は Student の t 検定を、一樣でない場合は Aspin-Welch の t 検定を行った。また、ノンパラメトリックデータは、Mann-Whitney の U 検定を行った。

カテゴリカルデータ（一般状態の観察・詳細な臨床観察・感覚機能検査・剖検・病理組織学検査における異常例の発現率）には Fisher の直接確率法を用いた。有意水準は、いずれの検定法も 5% とした。

結 果

1. 一般状態および死亡 (Tables 1, 2, Appendices 9, 10)

投与期間中の観察において、1000 mg/kg 群で雌雄の全例に投与直後の流涎が認められた。流涎は軽度なもので、涎で湿潤した口周囲被毛は投与後 15 分頃には乾燥していた。回復期間において、流涎は認められなかった。死亡は、観察期間を通じて認められなかった。

2. 詳細な臨床観察 (Tables 3~6, Appendices 11~14)

投与期間中および回復期間中の観察において、各観察項目に有意な変化は認められなかった。

3. 感覚機能検査 (Tables 7~10, Appendices 15~18)

投与期間中および回復期間中の検査において、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

4. 握力および自発運動量 (Tables 11~14, Appendices 19~22)

被験物質の投与による影響は認められなかった。投与期間中の測定において、200 mg/kg 群で雄の前肢握力にのみ、有意な高値が認められたが、変化に用量相関性は認められなかった。回復期間中の測定では、握力に変化は認められなかった。自発運動量は、投与期間中および回復期間中の測定とも、有意な変化は認められなかった。

5. 体重 (Figures 1, 2, Tables 15, 16, Appendices 23, 24)

各測定時点での体重並びに投与期間中および回復期間中の体重増加量に有意な変化は認められなかった。

6. 摂餌量 (Tables 17, 18, Appendices 25, 26)

投与期間および回復期間とも、摂餌量に有意な変化は認められなかった。

7. 尿検査 (Tables 19~22, Appendices 27~30)

投与期間中および回復期間中の検査において、各検査項目に有意な変化は認めら

れなかった。

8. 血液学検査 (Tables 23～26, Appendices 31～34, 背景データ : Appendices 51, 52)

投与期間終了時屠殺動物において、1000 mg/kg 群で雄にプロトロンビン時間の有意な延長、雌に血色素濃度およびヘマトクリット値の有意な低値が認められた。なお、雌の被験物質投与各群のプロトロンビン時間は対照群と比べて全般的にやや低値傾向にあり、1000 mg/kg 群に有意差が認められた。また、40 mg/kg 群の雄の網状赤血球数に有意な高値が認められた。しかしながら、雄の網状赤血球数の変化には用量相関性は認められず、被験物質の影響を示す変化ではなかった。

回復期間終了時屠殺動物において、雄にプロトロンビン時間の延長が認められ有意差が残ったが、対照群からの変動範囲は投与期間終了時屠殺動物と比べて小さかった。雌には変化は認められなかった。

9. 血液生化学検査 (Tables 27～30, Appendices 35～38, 背景データ : Appendices 51, 52)

投与期間終了時屠殺動物において、200 および 1000 mg/kg 群で雌に総ビリルビン濃度の有意な高値が認められ、有意差はなかったが雄においても 200 および 1000 mg/kg 群で同様の傾向が認められた。さらに、1000 mg/kg 群で γ -GTP 活性並びにカルシウムおよびナトリウム濃度の有意な高値が雄に、アルカリホスファターゼ活性並びに血糖値および尿素窒素濃度の有意な低値が雌に認められた。なお、200 mg/kg 群の雄の LDH 活性に有意な高値が認められたが、LDH の変化に用量相関性は認められなかった。

回復期間終了時屠殺動物において、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

10. 剖検 (Tables 31, 32, Appendices 39～42)

投与期間終了時屠殺動物において、1000 mg/kg 群の雄で、1 匹に肝臓の白色域、別の 1 匹に精巣の小型化（右側）が認められた。また、胸腺の赤色域が対照群および 1000 mg/kg 群のいずれも雄の 1 匹に認められた。

回復期間終了時屠殺動物においては、変化は認められなかった。

11. 器官重量 (Tables 33~36, Appendices 43~50)

投与期間終了時屠殺動物において、200 mg/kg 群で雄に腎臓の相対重量、1000 mg/kg 群の雄では腎臓の絶対および相対重量のいずれも有意な高値が認められた。200 および 1000 mg/kg 群の雌には腎臓の絶対重量のみの有意な高値が認められた。さらに、1000 mg/kg 群では、雌雄に肝臓の絶対および相対重量の有意な高値が認められた。

回復期間終了時屠殺動物において、各器官の絶対重量および相対重量に有意な変化は認められなかった。

12. 病理組織学検査 (Tables 37, 38, Appendices 39~42, Photos 1~4)

被験物質の投与に起因する変化が雌雄の肝臓および雄の腎臓に認められた。

投与期間終了時屠殺動物において、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が 1000 mg/kg 群で雄の 4 匹および雌の 5 匹に認められ、これら雌雄の発現率には対照群と比べて有意差が認められた。肝細胞肥大はいずれも軽度な変化であった。

腎臓において、200 および 1000 mg/kg 群の雄で近位尿細管上皮の硝子滴の増加および 1000 mg/kg 群の雄で近位尿細管上皮の好酸性小体の増加が認められた。硝子滴は、対照群および 40 mg/kg 群においても認められたが、いずれも一部のネフロンに小さな好酸性の小滴として認められる軽度な変化であった。しかしながら、200 mg/kg 群では 4 匹が比較的多くのネフロンでその数および大きさが増加した中等度例、さらに 1000 mg/kg 群では 3 匹が中等度例および 1 匹はほとんどのネフロンに多数の大きな硝子滴がみられる高度例で、200 および 1000 mg/kg 群の中等度および高度例の発現率に有意差が認められた。また、エオシン好性、 $\alpha 2\mu$ -グロブリン免疫染色陽性の、多くは周囲に輪状の空隙が形成されている無構造物として観察された好酸性小体は、対照群で認められず、40 および 200 mg/kg 群で各 2 匹、1000 mg/kg 群では 5 匹に認められ、1000 mg/kg 群の発現率に有意差が認められた。被験物質無投与動物であっても、回復期間終了時屠殺動物の対照群の雄では 1 匹に好酸性小体が認められた。

なお、投与期間終了時屠殺動物の剖検で認められた 1000 mg/kg 群の雄の 1 匹の白色域を認めた肝臓には、巣状壊死が融合したと思われる病変が被膜直下に沿って認められた。被膜直下の巣状壊死は、1000 mg/kg 以外の群にも散発的に認められて

いる変化である。1000 mg/kg 群の雄の別の1匹に認められた小型化した精巣には精細管萎縮および関連する変化として精巣上体の精巣上体管内精子減少が認められたが片側性の変化であった。また、対照群および1000 mg/kg 群の雄の各1匹に認められた胸腺の赤色域には出血が認められた。これらはいずれも、被験物質の投与とは無関係な病変と判断された。さらに、投与期間終了時屠殺動物の対照群にのみ、あるいは対照群と1000 mg/kg 群に散発的に、肺の泡沫細胞集簇、動脈壁鉍質沈着、血管周囲性リンパ球浸潤および骨化生、肝臓の微小肉芽腫、小葉周辺帯肝細胞脂肪変性および血管周囲性炎症性細胞浸潤、腺胃の胃低腺拡張、腎臓の好塩基性尿細管および孤立性嚢胞並びに胸腺の出血が認められた。また、脾臓に髓外造血および褐色色素沈着が高い頻度で認められたが、対照群と1000 mg/kg 群における変化の程度に差は認められなかった。対照群には認められず被験物質投与群にのみ、肝臓の巣状壊死並びに腎臓の皮質リンパ球浸潤および皮質線維化巣が認められたが、これらはラットに背景病変としてしばしば認められる変化であり、用量相関的に発現率が増加する傾向も認められなかったことから、被験物質の投与とは無関係な変化と判断された。

回復期間終了時屠殺動物においては、投与期間終了時屠殺動物で認められた肝臓細胞肥大並びに雄の腎臓の硝子滴および好酸性小体の増加は認められなかった。

考 察

エチルシクロヘキサンを 40, 200 および 1000 mg/kg の用量で、ラットに 28 日間反復経口投与した結果、肝臓および腎臓等に対する毒性影響が認められた。

肝臓に対する影響について、1000 mg/kg 群で雌雄に肝臓の絶対および相対重量の高値が認められた。病理組織学検査では、同群の肝臓に肝細胞の小葉中心性肥大が観察され、被験物質の投与による影響と考えられた。

血液学検査および血液生化学検査で認められた 200 および 1000 mg/kg 群の雌雄の総ビリルビン濃度の高値あるいは高値傾向並びに 1000 mg/kg 群の雄のプロトロンビン時間の延長および γ -GTP 活性の高値についても、被験物質の肝臓に対する毒性影響と関連する変化と考えられる。

なお、1000mg/kg 群の雌のプロトロンビン時間は雄とは逆に低値を示したが、プロトロンビン時間の短縮には毒性学的意義は少なく、また、変化が用量相関的に増強する傾向も認められていないことから、被験物質投与による毒性影響とは考え難い。

腎臓に対する影響について、雄で腎臓相対重量の高値が 200 mg/kg 群に、絶対重量および相対重量の高値が 1000 mg/kg 群に認められ、病理組織学検査では、200 および 1000 mg/kg 群の雄の腎臓に近位尿細管上皮の硝子滴の増加が認められ、1000mg/kg 群の雄の腎臓ではさらに近位尿細管上皮の好酸性小体の増加も認められた。

近位尿細管上皮では糸球体で濾過された蛋白をエンドサイトシスによって再吸収し、これらはリソソームの蛋白分解酵素によってアミノ酸に分解され、再利用される。硝子滴はこのリソソームにおける高分子蛋白アルブミンの蓄積像で、糸球体からの蛋白の漏出の増加やリソソーム内酵素による異化作用の阻害により発現すると考えられている。一方、好酸性小体は雄ラットの肝臓で産成される低分子蛋白 α 2u-グロブリンの再吸収より生ずる巨大リソソームであり、去勢や estrogen 作用により抑制されるラット特有の変化とされている^{1,2)}。免疫染色により、本試験で認められた好酸性小体も α 2u-グロブリンの沈着像であることを確認した。

血液生化学検査で認められた 1000 mg/kg 群の雄のナトリウム濃度やカルシウム濃度の高値も、被験物質の腎臓に対する影響と関連する可能性が考えられる。

なお、200 および 1000 mg/kg 群の雌には腎臓の絶対重量のみの高値が認められたが、雌の腎臓には関連する病理組織学的変化が認められず、最終体重が対照群と比べてやや高値であったことによる毒性とは無関係な変化と判断された。

1000 mg/kg 群で雌に認められた血色素濃度およびヘマトクリット値の低値（それぞれ、13.6 g/dL および 41.1%）について、いずれも背景データにおける基準値（血色素濃度：13.5～15.9 g/dL，ヘマトクリット値：41.2～47.9%）内の変動で末梢血中網状赤血球数や造血組織の変化も認められず、軽度な所見であったが、同群の雄においても同様の变化傾向が伺われ、被験物質の血液に対する軽度な影響を示す変化と考えられた。

また、1000 mg/kg 群で雌に認められた血液生化学的变化についても、アルカリホスファターゼ活性（337 IU/L）は背景データにおける基準値（356～1037 IU/L）を僅かに下回る低値であったが、血糖値（114 mg/dL）および尿素窒素濃度（9.2 mg/dL）の低値は背景データにおける基準値（血糖値：96～148 mg/dL，尿素窒素：8.9～18.6 mg/dL）内の变化であり、血液生化学的影響としては軽度なものであった。

なお、1000 mg/kg 群の雌雄に認められた流涎については、投与直後に発現し、投与後 15 分頃には失消することから、投与液に対する忌避反応を示す所見と考えられ、被験物質の吸収に伴う毒性影響とは考え難い。

このような投与期間中あるいは投与期間終了時の検査で認められた変化は、回復期間中あるいは回復期間終了時の検査では、雄のプロトロンビン時間の延長が持続していたものの回復傾向にあり、その他の変化はいずれも回復していた。したがって、毒性影響は可逆的であると考えられた。また、遅発的な毒性影響は認められなかった。

以上の結果から、エチルシクロヘキサンのラットへの 28 日間反復経口投与により認められた主な毒性は肝臓および腎臓に対する影響であり、軽度な血液学的および血液生化学的影響も認められた。無影響量は、雌雄とも 40 mg/kg/day と結論された。

文 献

- 1) 田中寿子, “毒科学の基礎と実際 1”, 日本毒科学会編, 薬業時報社, 1995:165-167.
- 2) Uwagawa,S., Saito,K., Nakayama,A., Umihira,M. and Yasuyoshi,O.:
Comparison of hyaline droplets in rats with chronic progressive nephropathy
and chemical-induced alfa 2u-globulin nephropathy. J. Toxicol. Pathol., 1992, 5,
195-21.

エチルシクロヘキサンのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

(試験番号：05-229)

最終報告書 添付資料A

(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

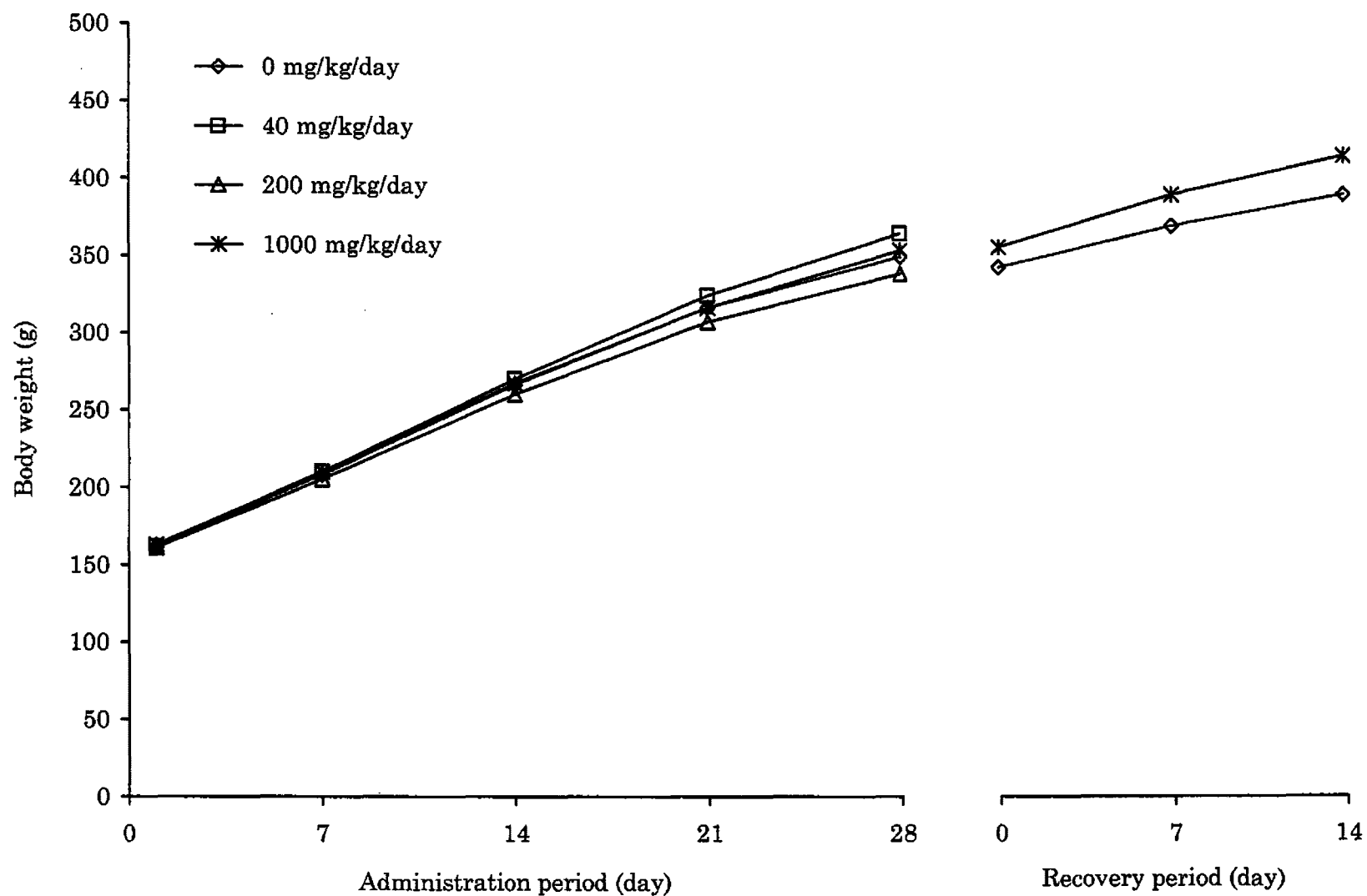


Fig.1 Body weight change of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

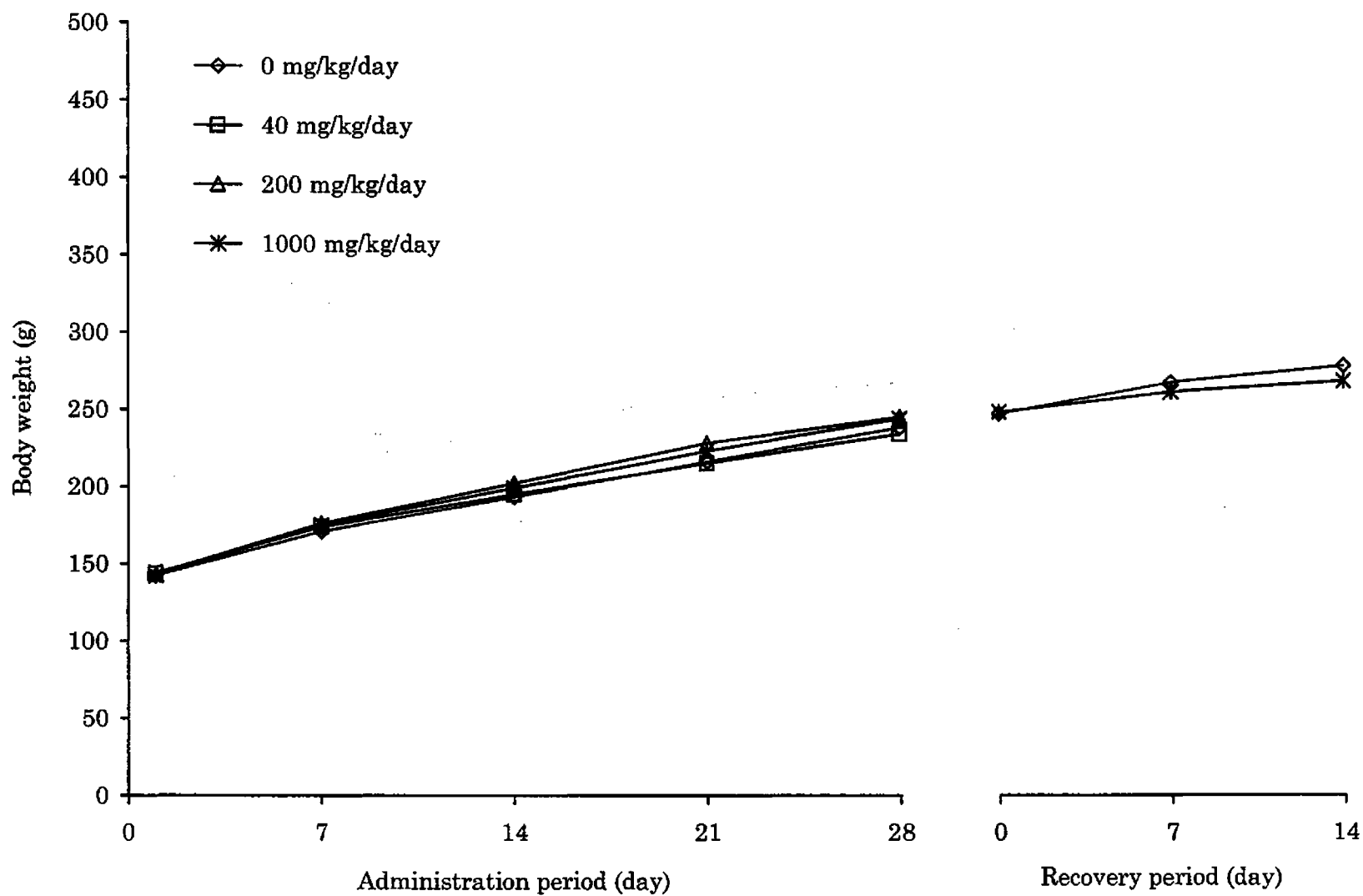


Fig.2 Body weight change of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Table 1 General conditions and mortality of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions (Clinical signs)			Administration period								Recovery period	
			0			40	200	1000			0	1000
			KA	KR	Total	KA	KA	KA	KR	Total	KR	KR
	Grade	Fate No. of animals	5	5	10	5	5	5	5	10	5	5
Salivation	—		5	5	10	5	5	0	0	0	5	5
	+		0	0	0	0	0	5	5	10 **	0	0
Mortality (%)			0			0	0	0			0	0

KA : Killed by design at the end of administration period

KR : Killed by design at the end of recovery period

— : Negative ; + : Slight

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 2 General conditions and mortality of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions (Clinical signs)			Administration period								Recovery period	
			0			40	200	1000			0	1000
			KA	KR	Total	KA	KA	KA	KR	Total	KR	KR
	Grade	Fate No. of animals	5	5	10	5	5	5	5	10	5	5
Salivation	—		5	5	10	5	5	0	0	0	5	5
	+		0	0	0	0	0	5	5	10 **	0	0
Mortality (%)				0		0	0		0		0	0

KA : Killed by design at the end of administration period

KR : Killed by design at the end of recovery period

— : Negative ; + : Slight

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 3-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 Before administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1 2 or more	10 0	3 2	5 0	10 0
Defecation	Color: Pale yellow	3/3	3/3	1/1	-
	Not detected or 1 2 or more	10 0	3 2	5 0	8 2
	Appearance: Normal	1/1	3/3	-	3/3

Table 3-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 1 of administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	4	10
	2 or more	0	0	1	0
	Color: Pale yellow	1/1	-	4/4	3/3
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	1/1	-	1/1

Table 3-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	9	5	5	10
	2 or more	1	0	0	0
	Color: Pale yellow	1/1	-	1/1	-
Defecation	Not detected or 1	9	5	5	10
	2 or more	1	0	0	0
	Appearance:Normal	2/2	-	-	1/1

Table 3-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 3 of administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	9	4	5	10
	2 or more	1	1	0	0
	Color: Pale yellow	3/3	2/2	-	2/2
Defecation	Not detected or 1	7	5	4	9
	2 or more	3	0	1	1
	Appearance:Normal	3/3	-	1/1	1/1

Table 3-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of administration period 〉

		Dose(mg/kg/day)	0	40	200	200
Items		No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		9	3	5	10
	2 or more		1	2	0	0
	Color: Pale yellow		3/3	4/4	2/2	4/4
Defecation	Not detected or 1		8	3	4	8
	2 or more		2	2	1	2
	Appearance: Normal		3/3	2/2	2/2	3/3

Table 4-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 Before administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	9
	Temporally in handling	0	0	0	1
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	9
	2 or more	0	0	0	1
	Color: Pale yellow	2/2	-	3/3	3/3
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	9
	2 or more	0	0	0	1
	Appearance: Normal	-	-	1/1	3/3

Table 4-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 1 of administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	1/1	-	2/2	1/1
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance: Normal	-	-	-	-

Table 4-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 2 of administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	9
	2 or more	0	0	0	1
	Color: Pale yellow	1/1	-	-	1/1
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	-

Table 4-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 3 of administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	40	200	1000
		10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Eye discharge	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Alertness	Normal	10	5	5	10
Locomotor activity	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected	10	5	5	10
Limb tone	Normal	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	2/2	-	1/1	2/2
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance: Normal	-	-	-	-

Table 4-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 4 of administration period)

Items		Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 10	40 5	200 5	200 10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Smudge around mouth-nose	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Alertness	Normal		10	5	5	10
Locomotor activity	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Failure of consciousness	Not detected		10	5	5	10
Limb tone	Normal		10	5	5	10
Urination	Not detected or 1		10	5	4	10
	2 or more		0	0	1	0
	Color: Pale yellow		1/1	-	2/2	-
Defecation	Not detected or 1		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance:Normal		-	-	-	-

Table 5-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 1 of recovery period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Color: Pale yellow	-	1/1
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance:Normal	1/1	-

Table 5-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of recovery period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1	3	5
	2 or more	2	0
	Color: Pale yellow	2/2	3/3
Defecation	Not detected or 1	4	5
	2 or more	1	0
	Appearance: Normal	2/2	1/1

Table 6-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 1 of recovery period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1	4	5
	2 or more	1	0
	Color: Pale yellow	2/2	-
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance:Normal	-	-

Table 6-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 2 of recovery period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Not detected	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Color: Pale yellow	1/1	-
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance: Normal	-	-

Table 7 Incidence of responses in the sensory function test of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000
	No. of animals examined	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5

Table 8 Incidence of responses in the sensory function test of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000
	No. of animals examined	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5

Table 9 Incidence of responses in the sensory function test of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 2 of recovery period)

Items	Dose(mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals examined	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 10 Incidence of responses in the sensory function test of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of recovery period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals examined	0	1000
		5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 11 Mean value of grip strength and motor activity of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of administration period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	20	511	365	10964
		± 67	± 73	± 3835
40	10	639	412	15707
		± 72	± 47	± 1358
200	10	656 *	379	13960
		± 106	± 47	± 3229
1000	10	559	368	15112
		± 69	± 65	± 1833

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 12 Mean value of grip strength and motor activity of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of administration period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	20	506	348	14819
		± 94	± 75	± 1893
40	10	515	324	14760
		± 106	± 99	± 2205
200	10	614	388	15436
		± 133	± 82	± 1972
1000	10	580	401	16637
		± 77	± 69	± 585

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 13 Mean value of grip strength and motor activity of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of recovery period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	10	756	312	13379
		± 161	± 69	± 2193
1000	10	712	383	14024
		± 182	± 85	± 3368

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 14 Mean value of grip strength and motor activity of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of recovery period 〉

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	10	630	299	10125
		± 180	± 61	± 3929
1000	10	558	335	10993
		± 144	± 78	± 2417

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 15 Body weight of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)											
Dose (mg/kg/day)	Day	Administration period					Gain 1~28	Recovery period			
		1	7	14	21	28		0	7	14	Gain 0~14
0		162	208	266	316	349	187	342	369	389	47
		± 5	± 11	± 20	± 30	± 34	± 31	± 46	± 55	± 57	± 11
		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)
40		162	210	270	324	364	203				
		± 6	± 11	± 14	± 20	± 19	± 14				
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)				
200		161	205	260	307	338	176				
		± 6	± 11	± 18	± 28	± 36	± 33				
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)				
1000		163	210	267	316	353	190	355	389	414	59
		± 5	± 6	± 11	± 12	± 13	± 13	± 18	± 20	± 24	± 11
		(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(5)	(5)	(5)	(5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals

Table 16 Body weight of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)											
Dose (mg/kg/day)	Day	Administration period					Gain 1~28	Recovery period			
		1	7	14	21	28		0	7	14	Gain 0~14
0		142	171	193	216	238	96	247	267	278	31
		± 6 (10)	± 9 (10)	± 9 (10)	± 12 (10)	± 15 (10)	± 12 (10)	± 13 (5)	± 17 (5)	± 19 (5)	± 9 (5)
40		144	174	195	215	234	91				
		± 5 (5)	± 8 (5)	± 7 (5)	± 10 (5)	± 13 (5)	± 9 (5)				
200		143	176	202	228	245	102				
		± 7 (5)	± 9 (5)	± 13 (5)	± 15 (5)	± 13 (5)	± 11 (5)				
1000		142	175	199	223	244	102	248	261	268	20
		± 5 (10)	± 7 (10)	± 11 (10)	± 16 (10)	± 19 (9)	± 17 (10)	± 10 (5)	± 11 (5)	± 11 (5)	± 4 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals

Table 17 Food consumption of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Dose (mg/kg/day)	Week	(g/rat/day)					
		Administration period				Recovery period	
		1	2	3	4	1	2
0		26	28	29	27	29	31
		± 2	± 3	± 4	± 3	± 6	± 5
		(10)	(10)	(10)	(10)	(5)	(5)
40		26	28	29	28		
		± 1	± 2	± 2	± 2		
		(5)	(5)	(5)	(5)		
200		27	28	29	29		
		± 2	± 3	± 3	± 4		
		(5)	(5)	(5)	(5)		
1000		27	29	30	31	23	35
		± 4	± 3	± 2	± 3	± 2	± 4
		(10)	(10)	(10)	(10)	(5)	(5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals

Table 18 Food consumption of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Dose (mg/kg/day)	Week	(g/rat/day)					
		Administration period				Recovery period	
		1	2	3	4	1	2
0		20	20	21	21	16	29
		± 2	± 2	± 4	± 3	± 3	± 3
		(10)	(10)	(10)	(10)	(5)	(5)
40		21	18	21	19		
		± 3	± 3	± 2	± 3		
		(5)	(5)	(5)	(5)		
200		21	20	22	21		
		± 2	± 2	± 2	± 2		
		(5)	(5)	(5)	(5)		
1000		21	21	21	21	14	24
		± 2	± 2	± 3	± 4	± 1	± 4
		(10)	(10)	(10)	(10)	(5)	(5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals

Table 19

Urinary findings of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		pH								Protein					Glucose			
		C	PY	—	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	1+	2+	3+	—	1+	2+	3+	
0	5		5		5				1		3	1		2	3			5				
40	5		5		5						5			2	2	1		5				
200	5		5		5						3	2		1	4			5				
1000	5		5		5						4	1			5			5				

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		—	±	1+	2+	3+	—	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8	—	1+	2+	3+
0	5	3	2				5					5					5			
40	5	4		1			5					5					5			
200	5	4	1				5					5					5			
1000	5	4	1				5					5					5			

Color : C(colorless), PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dL), 1+ (30mg/dL), 2+ (100mg/dL), 3+ (300mg/dL)

Glucose : - (negligible), 1+ (100mg/dL), 2+ (250mg/dL), 3+ (500mg/dL)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dL), 1+ (15mg/dL), 2+ (40mg/dL), 3+ (80mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), 1+ (slight), 2+ (moderate), 3+ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), 1+ (slight), 2+ (moderate), 3+ (marked)

Table 20

Urinary findings of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 4 of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		pH								Protein					Glucose			
		C	PY	—	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	1+	2+	3+	—	1+	2+	3+	
0	5		5		5							5		1		2	2			5		
40	5		5		5				1	1	1	2				2	3			5		
200	5		5		5							4	1	1		4				5		
1000	5		5		5				1	2		2			1	1	3			5		

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		—	±	1+	2+	3+	—	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8	—	1+	2+	3+
0	5	5					5					5					5			
40	5	5					3	2				5					5			
200	5	5					5					5					5			
1000	5	5					5					5					5			

Color : C(colorless), PY(pale yellow)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)

Glucose : -(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL)

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL), 3+(80mg/dL)

Occult blood : -(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : -(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)

Table 21

Urinary findings of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		pH								Protein					Glucose			
		C	PY	—	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	1+	2+	3+	—	1+	2+	3+	
0	5		5		5					1	1	3			4	1			5			
1000	5		5		5						3	2			4	1			5			

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		—	±	1+	2+	3+	—	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8	—	1+	2+	3+
0	5	3	2				5						5						5	
1000	5	3	2				5						5						5	

Color : C(colorless), PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)

Glucose : - (negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL)

Ketone body : - (negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL), 3+(80mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)

Table 22

Urinary findings of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		pH								Protein					Glucose			
		C	PY	—	+	5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	1+	2+	3+	—	1+	2+	3+	
0	5		5		5				1		4		1	1	3				5			
1000	5		5		5					1	4			1	4				5			

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		—	±	1+	2+	3+	—	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	8	—	1+	2+	3+
0	5	5					5					5								5
1000	5	5					5					5								5

Color : C(colorless), PY(pale yellow)

Cloudy : -(negligible), +(cloudy)

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL)

Glucose : -(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL)

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL), 3+(80mg/dL)

Occult blood : -(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : -(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked)

Table 23 Hematological findings of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)
0	5	800 ± 36	15.5 ± 0.7	47.3 ± 2.0	59 ± 1	19.4 ± 0.5	32.8 ± 0.2	28.6 ± 4.5	13.2 ± 0.6
40	5	788 ± 23	15.3 ± 0.5	47.2 ± 1.4	60 ± 1	19.5 ± 0.2	32.5 ± 0.4	38.1 * ± 4.2	13.0 ± 0.4
200	5	794 ± 56	15.3 ± 0.9	46.8 ± 2.4	59 ± 3	19.3 ± 0.5	32.6 ± 0.8	29.0 ± 8.2	13.4 ± 0.3
1000	5	760 ± 27	15.1 ± 0.3	46.0 ± 1.3	61 ± 2	19.9 ± 0.5	32.9 ± 0.4	30.0 ± 2.8	14.0 * ± 0.6

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	22.0 ± 0.7	158 ± 28	60 ± 9	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.5	19.8 ± 6.0	77.0 ± 5.2	2.3 ± 0.7
40	5	22.8 ± 1.8	147 ± 19	54 ± 23	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.3	17.9 ± 8.1	80.0 ± 8.2	1.5 ± 0.2
200	5	21.0 ± 2.0	139 ± 8	73 ± 18	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.2	14.2 ± 1.3	83.3 ± 1.2	2.0 ± 0.8
1000	5	22.5 ± 2.1	160 ± 14	66 ± 13	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.1	19.0 ± 6.5	78.4 ± 6.7	2.1 ± 0.4

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 24

Hematological findings of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)
0	5	742 ± 30	14.6 ± 0.3	44.1 ± 1.3	60 ± 1	19.7 ± 0.4	33.1 ± 0.4	33.3 ± 6.3	12.2 ± 0.5
40	5	760 ± 34	14.7 ± 0.6	43.6 ± 1.1	58 ± 2	19.4 ± 0.5	33.7 ± 0.6	30.3 ± 5.4	11.6 ± 0.4
200	5	761 ± 28	14.9 ± 0.6	44.3 ± 1.8	58 ± 1	19.5 ± 0.3	33.6 ± 0.5	34.7 ± 12.1	11.9 ± 0.1
1000	5	697 ± 26	13.6 * ± 0.4	41.1 * ± 1.5	59 ± 1	19.6 ± 0.4	33.2 ± 0.4	37.1 ± 10.6	11.5 * ± 0.5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	17.7 ± 1.8	142 ± 21	48 ± 19	0.0 ± 0.0	1.3 ± 0.5	19.7 ± 1.5	77.6 ± 1.6	1.4 ± 0.7
40	5	19.0 ± 1.3	154 ± 12	53 ± 11	0.0 ± 0.0	1.5 ± 0.5	17.0 ± 1.7	79.7 ± 1.9	1.9 ± 0.8
200	5	18.3 ± 0.3	150 ± 9	55 ± 14	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.2	18.4 ± 4.0	79.7 ± 3.9	1.1 ± 0.1
1000	5	20.8 ± 3.4	139 ± 10	47 ± 8	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.3	21.1 ± 8.3	76.4 ± 8.2	1.5 ± 0.4

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 25 Hematological findings of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)
0	5	837 ± 47	15.8 ± 0.7	46.8 ± 1.4	56 ± 2	18.9 ± 0.5	33.7 ± 0.5	23.6 ± 6.0	12.1 ± 0.5
1000	5	845 ± 22	15.9 ± 0.5	46.9 ± 1.2	56 ± 1	18.8 ± 0.5	33.8 ± 0.5	20.6 ± 2.9	12.9 * ± 0.5
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	17.2 ± 1.2	137 ± 11	74 ± 19	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.3	13.6 ± 5.7	81.8 ± 6.3	3.7 ± 0.5
1000	5	16.0 ± 1.7	136 ± 18	68 ± 13	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.3	15.9 ± 3.0	78.4 ± 2.8	4.5 ± 1.0

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 26

Hematological findings of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	800 ± 34	15.1 ± 0.6	44.2 ± 1.8	55 ± 1	18.9 ± 0.3	34.3 ± 0.4	16.7 ± 4.5	12.2 ± 0.5
1000	5	745 ± 59	14.2 ± 1.7	42.2 ± 4.3	57 ± 2	19.0 ± 0.8	33.5 ± 0.8	22.6 ± 11.8	12.7 ± 0.5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ² /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	16.9 ± 0.9	133 ± 13	52 ± 13	0.0 ± 0.0	2.2 ± 0.9	14.1 ± 4.0	79.5 ± 5.8	4.3 ± 1.2
1000	5	15.6 ± 1.5	115 ± 21	56 ± 25	0.0 ± 0.0	1.6 ± 0.8	9.9 ± 2.0	84.1 ± 2.6	4.4 ± 2.4

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 27 Blood biochemical findings of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	219 ± 68	65 ± 8	33 ± 5	683 ± 133	0.38 ± 0.14	5.80 ± 0.10	2.92 ± 0.12	1.02 ± 0.08	67 ± 12	66 ± 14
40	5	328 ± 211	64 ± 7	33 ± 2	786 ± 77	0.44 ± 0.17	5.96 ± 0.14	3.03 ± 0.12	1.03 ± 0.05	66 ± 15	54 ± 24
200	5	599 ** ± 460	78 ± 8	34 ± 6	882 ± 153	0.51 ± 0.11	5.89 ± 0.22	2.93 ± 0.19	0.99 ± 0.06	72 ± 11	79 ± 19
1000	5	394 ± 224	79 ± 30	40 ± 23	691 ± 116	1.17 ** ± 0.45	6.06 ± 0.36	2.99 ± 0.26	0.97 ± 0.07	68 ± 14	70 ± 27
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	136 ± 5	10.2 ± 2.4	0.30 ± 0.02	0.37 ± 0.03	9.9 ± 0.2	7.8 ± 0.6	145 ± 1	4.73 ± 0.14	105 ± 1	
40	5	142 ± 9	10.5 ± 1.7	0.36 ± 0.12	0.37 ± 0.02	10.1 ± 0.5	8.3 ± 0.4	145 ± 2	4.86 ± 0.22	104 ± 2	
200	5	127 ± 14	11.3 ± 1.7	0.29 ± 0.02	0.42 ± 0.04	10.0 ± 0.2	8.9 ± 1.3	144 ± 1	4.89 ± 0.19	103 ± 1	
1000	5	118 ± 23	9.7 ± 2.6	0.26 ± 0.04	0.44 ± 0.08	10.5 * ± 0.4	8.7 ± 0.3	147 * ± 1	4.61 ± 0.17	102 ± 3	

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 28 Blood biochemical findings of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	361 ± 172	63 ± 5	23 ± 3	505 ± 83	0.96 ± 0.53	5.83 ± 0.30	2.98 ± 0.25	1.05 ± 0.08	68 ± 10	27 ± 11
40	5	420 ± 103	66 ± 10	24 ± 3	433 ± 65	0.86 ± 0.49	6.02 ± 0.35	3.06 ± 0.29	1.04 ± 0.10	76 ± 13	34 ± 14
200	5	530 ± 128	67 ± 10	23 ± 5	435 ± 106	0.75 ± 0.28	5.86 ± 0.18	3.04 ± 0.12	1.08 ± 0.05	83 ± 9	46 ± 14
1000	5	370 ± 121	61 ± 7	22 ± 2	337 * ± 61	1.08 ± 0.48	6.04 ± 0.22	3.10 ± 0.24	1.05 ± 0.09	80 ± 23	24 ± 8
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	140 ± 8	13.9 ± 1.8	0.31 ± 0.02	0.24 ± 0.01	10.1 ± 0.4	8.0 ± 1.1	143 ± 2	4.86 ± 0.21	105 ± 2	
40	5	134 ± 24	11.7 ± 1.2	0.29 ± 0.03	0.25 ± 0.01	10.0 ± 0.3	7.4 ± 0.4	143 ± 1	4.67 ± 0.20	105 ± 2	
200	5	139 ± 10	11.0 ± 3.5	0.29 ± 0.02	0.28 * ± 0.03	9.8 ± 0.2	7.0 ± 0.4	143 ± 1	4.70 ± 0.32	104 ± 1	
1000	5	114 * ± 8	9.2 * ± 2.2	0.37 ± 0.06	0.29 ** ± 0.02	9.8 ± 0.3	7.2 ± 0.6	143 ± 1	4.62 ± 0.32	105 ± 2	

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 29 Blood biochemical findings of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	351 ± 259	81 ± 21	40 ± 6	573 ± 158	0.47 ± 0.21	5.78 ± 0.16	2.81 ± 0.13	0.95 ± 0.07	66 ± 6	56 ± 23
1000	5	259 ± 65	78 ± 27	35 ± 6	559 ± 91	0.53 ± 0.35	5.78 ± 0.30	2.86 ± 0.23	0.98 ± 0.06	69 ± 14	59 ± 28
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	152 ± 7	16.3 ± 2.0	0.36 ± 0.03	0.35 ± 0.04	9.7 ± 0.2	7.4 ± 0.1	141 ± 1	4.76 ± 0.42	105 ± 1	
1000	5	162 ± 24	16.0 ± 2.7	0.33 ± 0.02	0.36 ± 0.04	9.6 ± 0.2	7.4 ± 0.5	141 ± 1	4.32 ± 0.23	104 ± 2	

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 30 Blood biochemical findings of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	315 ± 102	87 ± 20	35 ± 4	341 ± 87	0.71 ± 0.29	6.20 ± 0.34	3.33 ± 0.21	1.16 ± 0.05	83 ± 20	55 ± 27
1000	5	297 ± 134	83 ± 42	38 ± 20	278 ± 90	1.72 ± 1.63	6.00 ± 0.27	2.90 ± 0.41	0.94 ± 0.18	86 ± 19	67 ± 35
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	144 ± 17	17.4 ± 2.2	0.38 ± 0.04	0.25 ± 0.03	10.0 ± 0.2	6.4 ± 0.7	142 ± 1	4.46 ± 0.50	106 ± 1	
1000	5	135 ± 10	17.7 ± 1.7	0.39 ± 0.08	0.26 ± 0.04	9.8 ± 0.3	6.8 ± 0.6	143 ± 2	4.73 ± 0.33	106 ± 1	

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 31 Incidence of necropsy findings of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period				At the end of recovery period		
			Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000	0	1000
			Fate	KA	KA	KA	KA	KR	KR
			No.of animals	5	5	5	5	5	5
Liver	: White area	-	5	5	5	4	5	5	
		+	0	0	0	1	0	0	
Thymus	: Reddish area	-	4	5	5	4	5	5	
		+	1	0	0	1	0	0	
Testis	: Small, right side	-	5	5	5	4	5	5	
		+	0	0	0	1	0	0	

KA : Killed by design at the end of administration period

KR : Killed by design at the end of recovery period

Grade, -:Negative; +:Slight

Table 32 Incidence of necropsy findings of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Findings	At the end of administration period				At the end of recovery period		
	Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000	0	1000
	Fate	KA	KA	KA	KA	KR	KR
	No.of animals	5	5	5	5	5	5
Abnormalities		0	0	0	0	0	0

KA : Killed by design at the end of administration period

KR : Killed by design at the end of recovery period

Table 33 Absolute and relative organ weights of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study
<At the end of administration period>

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididy- mis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	327 ± 17	1.87 ± 0.13	0.47 ± 0.06	1.08 ± 0.08	9.85 ± 0.72	2.40 ± 0.24	55.7 ± 8.8	0.60 ± 0.03	3.06 ± 0.20	0.76 ± 0.08	10.8 ± 1.1	21.3 ± 1.8
	40	5	334 ± 18	1.90 ± 0.07	0.50 ± 0.10	1.11 ± 0.11	10.24 ± 1.03	2.64 ± 0.24	56.4 ± 5.2	0.69 ± 0.08	3.07 ± 0.12	0.78 ± 0.02	10.8 ± 1.6	22.8 ± 3.3
	200	5	311 ± 32	1.87 ± 0.05	0.46 ± 0.09	1.09 ± 0.09	9.61 ± 1.11	2.58 ± 0.11	57.3 ± 13.3	0.58 ± 0.11	3.10 ± 0.27	0.78 ± 0.08	10.6 ± 1.3	22.0 ± 2.9
	1000	5	315 ± 10	1.91 ± 0.10	0.47 ± 0.08	1.11 ± 0.09	13.00 ** ± 0.45	2.96 ** ± 0.24	57.7 ± 18.9	0.64 ± 0.19	3.15 ± 0.33	0.78 ± 0.07	11.3 ± 0.6	24.0 ± 2.8
Relative @	0	5	327 ± 17	0.57 ± 0.01	0.15 ± 0.02	0.33 ± 0.02	3.01 ± 0.10	0.73 ± 0.04	17.2 ± 3.7	0.19 ± 0.02	0.94 ± 0.09	0.23 ± 0.02	3.3 ± 0.2	6.5 ± 0.5
	40	5	334 ± 18	0.57 ± 0.01	0.15 ± 0.03	0.33 ± 0.02	3.06 ± 0.16	0.79 ± 0.05	16.8 ± 1.1	0.21 ± 0.02	0.92 ± 0.06	0.23 ± 0.02	3.3 ± 0.5	6.8 ± 0.8
	200	5	311 ± 32	0.61 ± 0.06	0.15 ± 0.04	0.35 ± 0.02	3.08 ± 0.11	0.84 * ± 0.07	18.2 ± 2.3	0.19 ± 0.03	1.00 ± 0.11	0.25 ± 0.02	3.4 ± 0.2	7.1 ± 0.8
	1000	5	315 ± 10	0.61 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.35 ± 0.02	4.12 ** ± 0.15	0.94 ** ± 0.05	18.2 ± 5.7	0.20 ± 0.06	1.00 ± 0.11	0.25 ± 0.02	3.6 ± 0.2	7.6 ± 0.8

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 34 Absolute and relative organ weights of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study
<At the end of administration period>

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	212 ± 14	1.76 ± 0.07	0.49 ± 0.10	0.77 ± 0.07	6.42 ± 0.50	1.60 ± 0.10	70.1 ± 5.9	0.46 ± 0.08	93.2 ± 11.9	12.1 ± 2.1	20.5 ± 4.4
	40	5	217 ± 9	1.83 ± 0.05	0.45 ± 0.07	0.77 ± 0.06	6.47 ± 0.60	1.67 ± 0.08	71.8 ± 12.3	0.46 ± 0.03	79.3 ± 13.1	11.9 ± 1.5	17.7 ± 2.2
	200	5	226 ± 12	1.81 ± 0.12	0.47 ± 0.09	0.78 ± 0.04	6.95 ± 0.42	1.80 * ± 0.17	64.7 ± 9.2	0.47 ± 0.05	87.1 ± 13.1	13.2 ± 1.2	20.6 ± 2.7
	1000	5	220 ± 22	1.83 ± 0.04	0.42 ± 0.11	0.76 ± 0.08	7.76 ** ± 0.53	1.82 * ± 0.12	74.1 ± 10.6	0.48 ± 0.10	88.5 ± 18.6	12.7 ± 2.0	20.7 ± 4.1
Relative @	0	5	212 ± 14	0.83 ± 0.09	0.23 ± 0.04	0.36 ± 0.01	3.04 ± 0.21	0.76 ± 0.06	33.2 ± 2.9	0.21 ± 0.03	44.0 ± 4.6	5.8 ± 1.5	9.8 ± 2.2
	40	5	217 ± 9	0.84 ± 0.05	0.21 ± 0.03	0.34 ± 0.02	2.98 ± 0.21	0.77 ± 0.02	33.1 ± 5.3	0.21 ± 0.02	36.7 ± 6.7	5.5 ± 0.7	8.1 ± 0.9
	200	5	226 ± 12	0.81 ± 0.08	0.21 ± 0.04	0.35 ± 0.02	3.08 ± 0.08	0.80 ± 0.07	28.6 ± 3.6	0.21 ± 0.03	38.6 ± 5.6	5.9 ± 0.6	9.1 ± 1.0
	1000	5	220 ± 22	0.84 ± 0.07	0.19 ± 0.04	0.35 ± 0.02	3.54 ** ± 0.13	0.84 ± 0.11	34.3 ± 7.9	0.22 ± 0.03	40.7 ± 10.3	5.8 ± 0.5	9.4 ± 1.4

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 35 Absolute and relative organ weights of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study
<At the end of recovery period>

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididy- mis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	355 ± 53	1.93 ± 0.07	0.44 ± 0.08	1.15 ± 0.16	9.77 ± 1.92	2.63 ± 0.55	64.8 ± 9.2	0.67 ± 0.12	3.16 ± 0.46	1.12 ± 0.09	11.7 ± 1.4	24.8 ± 2.4
	1000	5	378 ± 23	1.96 ± 0.06	0.47 ± 0.08	1.19 ± 0.10	11.22 ± 1.41	2.87 ± 0.15	63.7 ± 7.5	0.74 ± 0.15	3.24 ± 0.18	1.05 ± 0.08	11.8 ± 1.2	26.0 ± 3.3
Relative @	0	5	355 ± 53	0.55 ± 0.07	0.13 ± 0.01	0.33 ± 0.03	2.74 ± 0.15	0.74 ± 0.07	18.5 ± 2.6	0.19 ± 0.03	0.92 ± 0.26	0.33 ± 0.07	3.4 ± 0.6	7.1 ± 1.4
	1000	5	378 ± 23	0.52 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.32 ± 0.03	2.96 ± 0.21	0.77 ± 0.06	16.9 ± 2.1	0.20 ± 0.04	0.86 ± 0.08	0.28 ± 0.02	3.1 ± 0.2	6.9 ± 0.6

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

Table 36 Absolute and relative organ weights of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study
<At the end of recovery period>

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	258 ± 19	1.85 ± 0.05	0.47 ± 0.08	0.88 ± 0.08	7.19 ± 0.99	1.78 ± 0.19	71.0 ± 9.6	0.54 ± 0.07	105.4 ± 10.2	14.1 ± 2.3	20.5 ± 2.6
	1000	5	252 ± 11	1.82 ± 0.06	0.45 ± 0.10	0.86 ± 0.04	7.27 ± 0.41	1.81 ± 0.11	66.6 ± 7.7	0.53 ± 0.07	94.7 ± 13.0	13.6 ± 1.3	24.3 ± 3.8
Relative @	0	5	258 ± 19	0.72 ± 0.06	0.18 ± 0.03	0.34 ± 0.02	2.78 ± 0.22	0.69 ± 0.05	27.8 ± 5.5	0.21 ± 0.02	40.9 ± 3.7	5.5 ± 0.9	8.0 ± 0.9
	1000	5	252 ± 11	0.73 ± 0.04	0.18 ± 0.04	0.34 ± 0.03	2.89 ± 0.09	0.72 ± 0.05	26.5 ± 3.2	0.21 ± 0.03	37.7 ± 4.8	5.4 ± 0.5	9.7 ± 1.9

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

Table 37-1 Incidence of histopathological findings of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period				At the end of recovery period			
			Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000	0	1000	
				Fate	KA	KA	KA	KA	KR	KR
				No.of animals	5	5	5	5	5	5
Lung	: Mineralization, artery	-	3	#	#	4	#	#		
		+	2	#	#	1	#	#		
	Accumulation, foam cell	-	4	#	#	5	#	#		
		+	1	#	#	0	#	#		
	Cellular infiltration, lymphocyte, perivascular	-	4	#	#	5	#	#		
		+	1	#	#	0	#	#		
	Metaplasia, osseous	-	5	#	#	4	#	#		
		+	0	#	#	1	#	#		
	Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-	5	5	5	1	5	5	
			+	0	0	0	4 *	0	0	
Microgranuloma		-	5	4	3	5	4	4		
		+	0	1	2	0	1	1		
Necrosis, focal		-	5	4	4	4	4	5		
		+	0] (0)	1] (1)	1] (1)	0] (1)	1] (1)	0] (0)		
++		0	0	0	1	0	0			
Degeneration, fatty, hepatocyte, periportal		-	4	5	5	5	4	5		
		+	1	0	0	0	1	0		
Infiltration, inflammatory cell, perivascular, focal		-	4	5	5	5	5	5		
	+	1	0	0	0	0	0			
Glandular stomach : Dilatation, fundic gland	-	3	#	#	3	#	#			
	+	2	#	#	2	#	#			

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Grade, -:Negative; +:Slight; ++:Moderate

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 1000 mg/kg group.

Table 37-2 Incidence of histopathological findings of male rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period				At the end of recovery period			
			Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000	0	1000	
				Fate	KA	KA	KA	KA	KR	KR
				No.of animals	5	5	5	5	5	5
Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-	1	0	0	0	2	2		
		+	4	5	1	1	3	3		
		++	0	0	4	3	0	0		
		+++	0	0	0	1	0	0		
	Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	-	5	3	3	0	4	5		
		+	0	2	2	4	1	0		
		++	0	0	0	1	0	0		
	Basophilic tubule	-	3	5	4	4	4	1		
		+	2	0	1	1	1	3		
		++	0	0	0	0	0	1		
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-	5	4	5	5	5	5		
		+	0	1	0	0	0	0		
	Cyst, solitary	-	4	4	5	4	5	5		
		+	1	1	0	1	0	0		
	Fibrosis, cortex, focal	-	5	4	5	4	5	5		
		+	0	1	0	1	0	0		
Thymus	: Hemorrhage	-	3	#	#	3	#	#		
		+	2	#	#	2	#	#		
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-	0	#	#	0	#	#		
		+	5	#	#	5	#	#		
	Deposit, pigment, brown	-	0	#	#	0	#	#		
		+	5	#	#	5	#	#		
Testis	: Atrophy, seminiferous tubule, unilateral	-	5	#	#	4	#	#		
		++	0	#	#	1	#	#		
Epididymis	: Decrease, sperm, unilateral	-	5	#	#	4	#	#		
		+++	0	#	#	1	#	#		

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Grade, -:Negative; +:Slight; ++:Moderate; +++:Severe

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 1000 mg/kg group.

Table 38 Incidence of histopathological findings of female rats treated with ethylcyclohexane in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period				At the end of recovery period	
			Dose(mg/kg/day)	0	40	200	1000	
			Fate	KA	KA	KA	KA	KR
			No.of animals	5	5	5	5	5
Lung	: Mineralization, artery	-		4	#	#	4	#
		+		1	#	#	1	#
	Accumulation, foam cell	-		4	#	#	5	#
		+		1	#	#	0	#
	Metaplasia, osseous	-		4	#	#	5	#
		+		1	#	#	0	#
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-		5	5	5	0	5
		+		0	0	0	5 **	0
	Microgramuloma	-		3	5	4	4	5
		+		2	0	1	1	0
	Necrosis, focal	-		5	4	5	5	5
		+		0	1	0	0	0
Kidney	: Basophilic tubules	-		4	#	#	4	#
		+		1	#	#	1	#
	Fibrosis, cortex, focal	-		5	#	#	4	#
		+		0	#	#	1	#
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-		0	#	#	0	#
		+		5	#	#	5	#
	Deposit, pigment, brown	-		0	#	#	0	#
		+		5	#	#	5	#

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Grade, -:Negative; +:Slight; ++:Moderate; +++:Severe

No abnormalities were brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, ovary, uterus, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 1000 mg/kg group.