B-6821

# 最終報告書

**試験名：2-クロロハイドロキノンジメチルエーテルのラットを用いた急性経口毒性試験**

**試験番号：B-6821**

試験期間：2010年3月18日-2011年6月17日

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

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

## 2. 目次

2. 目次 ..... 3

4. 要約 ..... 7
5. 緒言 ..... 8
6. 試験材料及び方法 ..... 9
6.1 被験物質 ..... 9
6.2 媒体 ..... 10
6.3 被験物質の調製 ..... 10
6.4 被験液の保存方法 ..... 10
6.4.1 被験液の安定性 ..... 10
6.4.2 被験液の濃度確認 ..... 10
6.5 試験動物 ..... 11
6.6 飼育条件 ..... 11
6.7 投与経路の選択理由、投与方法及び観察期間 ..... 11
6.8 投与量及び群構成 ..... 11
6.9 観察・測定及び検査方法 ..... 12
6.9.1 一般状態の観察 ..... 12
6.9.2 体重測定 ..... 12
6.9.3 病理学検査 ..... 12
6.10 $LD_{50}$値の推定及び統計処理 ..... 12
6.10.1 $LD_{50}$値の推定 ..... 12
6.10.2 統計処理 ..... 12
7. 試験結果 ..... 13
7.1 死亡状況 ..... 13

7.2 一般状態 ..... 13
7.3 体重 ..... 13
7.4 剖検 ..... 13
8. 考察 ..... 14

**図**

Fig. 1 体重

**表**

Table 1 死亡状況及び $LD_{50}$ 値
Table 2~5 一般状態
Table 6~9 体重
Table 10~13 剖検所見

## 4. 要約

2-クロロハイドロキノンジメチルエーテルの急性経口毒性を 8~9 週齢の Sprague-Dawley 系 SPF ラット〔Crl:CD(SD)、1 投与段階につき雌 3 匹〕により検討し、以下の知見を得た。投与量は、第 1 及び第 2 投与段階を 300 mg/kg、第 3 及び第 4 投与段階を 2000 mg/kg とした。

### 1) 死亡状況

各投与段階のいずれの動物にも死亡は認められなかった。

### 2) 一般状態

300 mg/kg の投与段階では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

2000 mg/kg の投与段階では、投与 15 分後から自発運動の減少が、投与 30 分後から異常歩行が認められた。更に、投与 6 時間後には一部の動物で散瞳も認められた。なお、これらの症状は投与翌日にはほぼ消失したが、すべて消失したのは投与 2 日後であった。

### 3) 体重

300 mg/kg の投与段階では、いずれの動物も順調な体重推移を示した。

2000 mg/kg の投与段階では、投与翌日に一部の動物で減少が認められたものの、その後は順調な体重推移を示した。他の動物はいずれも順調な体重推移を示した。

### 4) 剖検

各投与段階のいずれの動物にも異常は認められなかった。

以上の結果から、2-クロロハイドロキノンジメチルエーテルをラットに単回経口投与したときの $LD_{50}$ 値は 2000 mg/kg を上回ると推定された。また、GHS（化学品の分類及び表示に関する世界調和システム）に基づく毒性区分は「Category 5 or Unclassified」に分類された。

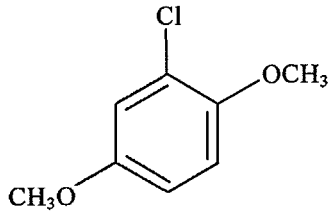
## 5. 緒言

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室の依頼により、2-クロロハイドロキノンジメチルエーテルの安全性評価の一環として、ラットを用いた急性経口毒性試験を実施したので、その成績を報告する。

## 6. 試験材料及び方法

### 6.1 被験物質

被験物質のロット番号及び純度などを以下に示した。また、試験成績書を添付資料1に示した。

| | | |
|---|---|---|
| 名称 | : | 2-クロロハイドロキノンジメチルエーテル |
| 英名 | : | Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- |
| 別名 | : | 1-クロロ-2,5-ジメトキシベンゼン |
| CAS 番号 | : | 2100-42-7 |
| 官報公示整理番号 | : | 3-918 |
| 分子式 | : | $C_8H_9ClO_2$ |
| 構造式 | : |  |
| 分子量 | : | 172.61 |
| 純度 | : | 99.2% |
| 入手量 | : | 75 g（25 g を 3 本） |
| 性状 | : | 無色透明な液体 |
| 沸点 | : | 247°C |
| 融点（凝固点） | : | 8°C |
| 引火点 | : | 123°C |
| 溶解性 | : | 水に不溶 |
| 保存方法 | : | 冷暗所（冷蔵庫内、実測値；3~6°C） |
| 安定性 | : | 動物試験（投与）終了後、試験受託者で安定であることが確認された（添付資料 2）。 |
| 保存場所 | : | 御殿場研究所　被験物質保存室及び第 1 研究棟被験物質調製室 |
| 取扱い上の注意 | : | マスク、手袋を着用した。<br>取扱い場所及び周囲の火気を厳禁し、高温物及び強酸化剤との接触を避けた。 |
| 使用後の処理 | : | 投与に使用した被験物質の残余は安定性を確認後、全て廃棄した。また、分析用に小分けした被験物質も廃棄した。 |

### 6.2 媒体

| | | |
|---|---|---|
| 名称 | : | コーン油 |
| 選択理由 | : | 被験物質は第三石油類であることより、コーン油を媒体として使用した。 |
| メーカー | : | 和光純薬工業株式会社 |
| ロット番号 | : | PEG0519 |
| 保存方法 | : | 室温 |
| 保存場所 | : | 御殿場研究所第1研究棟被験物質調製室 |

### 6.3 被験物質の調製

必要量の被験物質を秤取し、コーン油で希釈して所定濃度とし、調製後5日以内に使用した。

### 6.4 被験液の保存方法

褐色ガラス瓶に入れ、冷所（冷蔵庫内、実測値：4~5°C）で保存した。使用時には室温に戻した。

#### 6.4.1 被験液の安定性

0.1及び200 mg/mL濃度の被験液について、冷所（冷蔵庫内、1~10°C）で8日間保存後、室温で24時間放置したときの安定性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-2277、添付資料3）。

#### 6.4.2 被験液の濃度確認

30及び200 mg/mL濃度の被験液について株式会社ボゾリサーチセンターでHPLC法を用いて確認した。その結果、表示値に対する濃度の割合は100.7と101.5%（許容範囲：表示値に対する割合；100±10%）であり、いずれも許容範囲内であった（添付資料4-1及び4-2）。測定条件以下に示す。

HPLC測定条件

| | | |
|---|---|---|
| カラム | : | L-column ODS<br>（4.6 mm×150 mm 、粒子径5 μm、財団法人化学物質評価研究機構） |
| カラム恒温槽設定温度 | : | 40°C |
| 移動相 | : | アセトニトリル／精製水混液（7/3、v/v） |
| 流速 | : | 1 mL/min |
| 検出 | : | UV（測定波長290 nm） |
| 注入量 | : | 20 μL |

オートサンプラー内設定温度
: 10°C

## 6.5 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〕の雌 21 匹[注)] を 7 週齢で入手し、検疫・馴化期間を含め当所で 1 週間以上飼育した後、一般状態及び体重に異常の認められていない健康な動物を 8~9 週齢で試験に供した。投与時の体重範囲は 202~216 g であった。群分けは投与前日あるいは 2 日前に行い、群分けに使うすべての動物の体重を測定し、その中から投与段階内（群内）及び各投与段階の体重が可能な限り均一となるような動物を選択した。動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標を付けて行った。飼育ケージには、ケージラベルに試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号及び投与日を明記して表示した。余剰動物は、投与終了と判断した時点で試験系から除外した。

注)： 試験計画書に従い注文匹数は 20 匹であったが、実際には 21 匹が納入された。

## 6.6 飼育条件

動物は、温度 23±3°C、相対湿度 50±20%、換気回数 1 時間当たり 10~15 回、照明 1 日 12 時間（07:00~19:00）となるように設定した飼育室（飼育室番号：102 号室）でブラケット式金属製網ケージ（W 250×D 350×H 200 mm：日本ケージ株式会社）に個別収容し、固形飼料 CRF-1（オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：091005、091104）及び飲料水（御殿場市営水道水：給水瓶使用）を自由に摂取させ飼育した。飼育期間中の飼育室の実際の温度は 21~24°C、相対湿度は 48~57%であった。また、飼料は使用したロットについて Eurofins Scientific Analytics で分析したデータを入手し、飲料水は水道法に準拠した水質の分析を東芝機械環境センター株式会社に定期的（年 4 回）に依頼してそのデータを入手し、それぞれ混入物質などの異常がないことを確認してそれらの写しを保存した。

## 6.7 投与経路の選択理由、投与方法及び観察期間

投与経路は毒性試験ガイドラインに準じ、経口を選択した。

投与容量は 10 mL/kg 体重とし、投与前一夜（約 16 時間）絶食させたラットに胃ゾンデを用いて、所定量の被験物質を単回強制経口投与した。投与液量は投与日（投与 0 日）の体重を基準に算出した。絶食後の再給餌は投与 4 時間後の一般状態の観察終了後に実施した。また、観察期間は投与後 14 日間とした。

## 6.8 投与量及び群構成

被験物質の毒性情報がないことから、開始投与量は 300 mg/kg を選択した。以降の投与量については、毒性試験ガイドライン「急性毒性等級法」の試験手順に従って、第 2 投与段階の投与量は 300 mg/kg を、第 3 投与段階の投与量は 2000 mg/kg を、第 4

投与段階の投与量は 2000 mg/kg を選択した。1 投与段階（1 群）の動物数は雌 3 匹とした。群構成を次に示す。

| 投与段階 | 投与量 (mg/kg) | 被験物質濃度 (mg/mL) | 投与容量 (mL/kg 体重) | 性 | 動物数 | 動物番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 1 | 300 | 30 | 10 | 雌 | 3 | 1101~1103 |
| 第 2 | 300 | 30 | 10 | 雌 | 3 | 2101~2103 |
| 第 3 | 2000 | 200 | 10 | 雌 | 3 | 3101~3103 |
| 第 4 | 2000 | 200 | 10 | 雌 | 3 | 4101~4103 |

### 6.9 観察・測定及び検査方法

試験日は投与日を投与 0 日として起算し、以下の観察・測定を実施した。

#### 6.9.1 一般状態の観察

投与後 6 時間は頻繁（投与直後~投与 5 分後、15 分後、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後）に、その後は 1 日 1 回（07:50~10:49）14 日間、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常などの一般状態を観察した。

#### 6.9.2 体重測定

投与 0 日（投与直前）、投与 1、3、7 及び 14 日後に体重を測定（08：28~10：47）した。

#### 6.9.3 病理学検査

全動物は 14 日間の観察期間終了後にエーテル麻酔下で放血致死（腹部大動脈切断）させ、体外表並びに頭部、胸部及び腹部の器官・組織を肉眼的に観察した。なお、剖検において異常が認められなかったことから器官・組織の保存は行わなかった。

### 6.10 $LD_{50}$ 値の推定及び統計処理

#### 6.10.1 $LD_{50}$ 値の推定

毒性試験ガイドライン「急性毒性等級法」に従って、投与後 14 日間の死亡状況をもとに、おおよその $LD_{50}$ 値を推定し、GHS（化学品の分類及び表示に関する世界調和システム）に基づいた毒性区分を求めた。

#### 6.10.2 統計処理

体重については、各投与段階の測定日ごとに平均値及び標準偏差を算出するとともに、投与 0 日及び投与 14 日後の体重から観察期間中の体重増加量を求め、同様に平均値及び標準偏差を算出した。

## 7. 試験結果

### 7.1 死亡状況

死亡状況及び $LD_{50}$ 値を Table 1 に示した。

300 mg/kg の第 1 及び第 2 投与段階と 2000 mg/kg の第 3 及び第 4 投与段階のいずれの動物にも死亡は認められなかった。したがって、$LD_{50}$ 値は 2000 mg/kg を上回ると推定された。

### 7.2 一般状態

一般状態を Table 2~5 に示した。

300 mg/kg の投与段階では、いずれの動物にも観察期間を通じて一般状態に異常は認められなかった。

2000 mg/kg の投与段階では、投与 15 分後から自発運動の減少が各投与段階の全例で、投与 30 分後から異常歩行が各投与段階の 1 例、投与 6 時間後には第 3 投与段階の全例と第 4 投与段階の 2 例で認められた。更に、投与 6 時間後に散瞳が第 4 投与段階の 1 例で認められた。なお、これらの症状は投与翌日にはほぼ消失したが、第 4 投与段階の 1 例では自発運動の減少が継続してみられ、すべての症状が消失したのは投与 2 日後であった。

### 7.3 体重

体重変化を Fig. 1、Table 6~9 に示した。

300 mg/kg の投与段階では、観察期間を通じてほぼ順調な体重推移を示した。

2000 mg/kg の投与段階では、投与翌日に第 4 投与段階の 1 例で体重減少が認められた。しかし、その後は順調な体重推移を示した。なお、その他の動物はいずれも観察期間を通じてほぼ順調な体重推移を示した。

### 7.4 剖検

剖検所見を Table 10~13 に示した。

300 及び 2000 mg/kg の各投与段階のいずれの動物にも、体外表並びに頭部、胸部及び腹部の器官・組織に異常は認められなかった。

## 8. 考察

2-クロロハイドロキノンジメチルエーテルの急性経口毒性を 8~9 週齢の Sprague-Dawley 系 SPF ラット〔Crl:CD(SD)、1 投与段階につき雌 3 匹〕により検討した。投与量は、第 1 及び第 2 投与段階を 300 mg/kg、第 3 及び第 4 投与段階を 2000 mg/kg とした。

300 及び 2000 mg/kg の各投与段階のいずれにも死亡動物は認められなかった。

一般状態では、300 mg/kg の投与段階に異常は認められなかった。また、2000 mg/kg の各投与段階では投与 15 分後から自発運動の減少が、投与 30 分後から異常歩行が認められた。更に、投与 6 時間後には一部の動物で散瞳が認められた。なお、これらの症状は投与翌日にはほぼ消失したが、すべて消失したのは投与 2 日後であった。

体重では、300 mg/kg の各投与段階では順調な体重推移を示した。また、2000 mg/kg 投与群では、投与翌日に第 4 投与段階の 1 部の動物で体重減少が認められたものの、その後の推移は順調であった。なお、その他の動物はいずれも順調な体重推移を示した。

剖検では、300 及び 2000 mg/kg の各投与段階のいずれの動物にも異常はみられず、被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、2-クロロハイドロキノンジメチルエーテルをラットに単回経口投与したときの $LD_{50}$ 値は 2000 mg/kg を上回ると推定された。また、GHS（化学品の分類及び表示に関する世界調和システム）に基づく毒性区分は「Category 5 or Unclassified」に分類された。

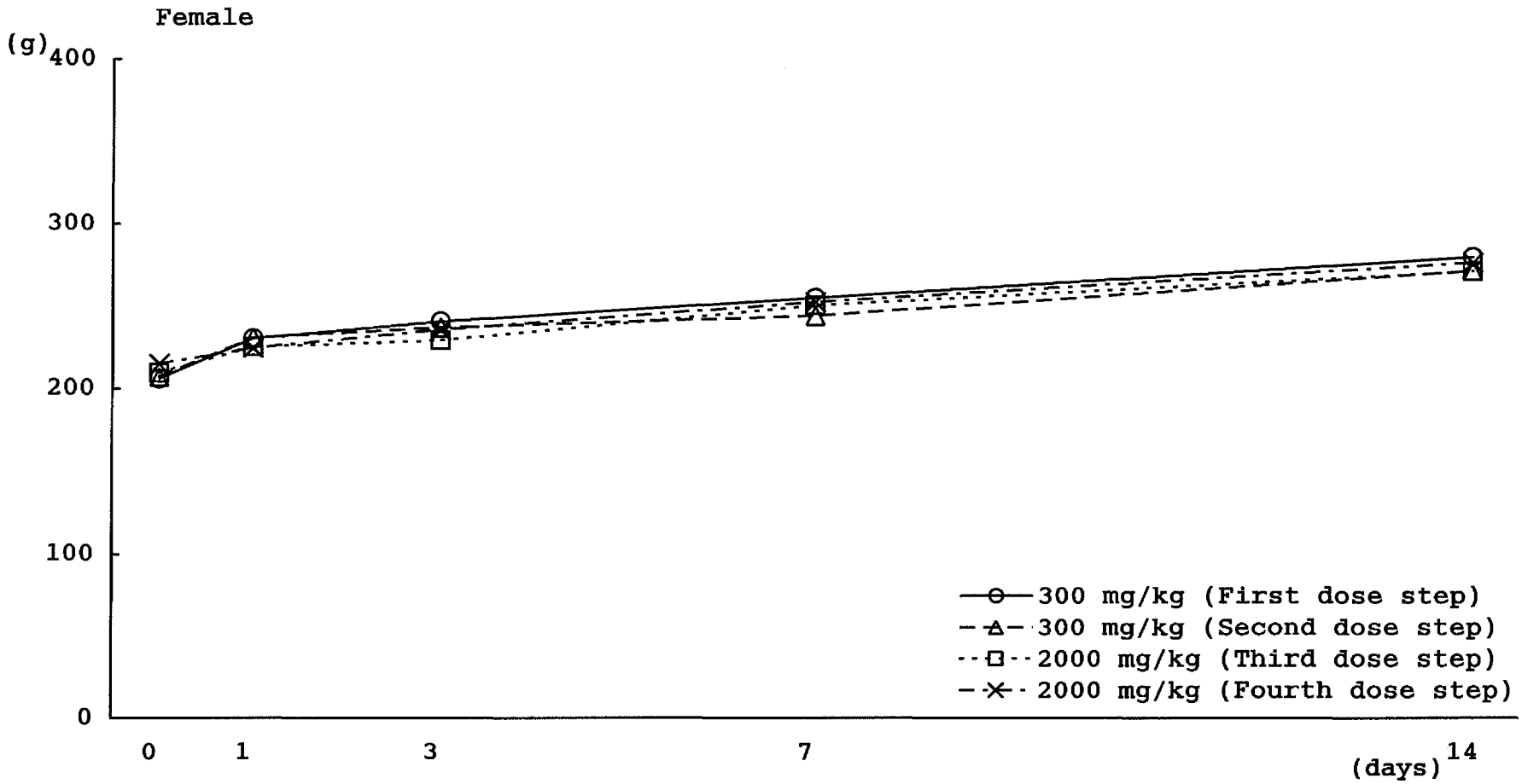



Fig.1 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

——— Body weight ———

Table 1 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Mortality and $LD_{50}$ values

Sex : Female

| Dose (mg/kg) | Number of animals | Distribution of death | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Mortality | $LD_{50}$ (mg/kg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | minutes | | | hours | | | | days | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | i~5 | 15 | 30 | 1 | 2 | 4 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | | |
| 300 (1) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/3 | >2000 |
| 300 (2) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/3 | |
| 2000 (3) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/3 | |
| 2000 (4) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0/3 | |

(1): First dose step
(2): Second dose step
(3): Third dose step
(4): Fourth dose step
i : Immediately after administration

Table 2 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Clinical signs

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 300 (First dose step)

| Animal No. | minutes | | | hours | | | | days | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | i~5 | 15 | 30 | 1 | 2 | 4 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| 1101 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1102 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 1103 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

i : Immediately after administration
- : No abnormality

Table 3 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Clinical signs

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 300 (Second dose step)

| Animal No. | minutes | | | hours | | | | days | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | i~5 | 15 | 30 | 1 | 2 | 4 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| 2101 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2102 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 2103 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

i : Immediately after administration
- : No abnormality

Table 4 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Clinical signs

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 2000 (Third dose step)

| Animal No. | minutes | | | hours | | | | days | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | i~5 | 15 | 30 | 1 | 2 | 4 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| 3101 | - | A | A | A | A | A | AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 3102 | - | A | A | A | A | A | AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 3103 | - | A | AG | AG | AG | AG | AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

i : Immediately after administration
- : No abnormality
A : Decrease in spontaneous movement
G : Abnormal gait

Table 5 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Clinical signs

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 2000 (Fourth dose step)

| Animal No. | minutes | | | hours | | | | days | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | i~5 | 15 | 30 | 1 | 2 | 4 | 6 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| 4101 | - | A | A | A | A | A | A | A | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4102 | - | A | A | A | A | A | AGT | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 4103 | - | A | AG | AG | AG | AG | AG | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

i : Immediately after administration
- : No abnormality
A : Decrease in spontaneous movement
G : Abnormal gait
T : Mydriasis

Table 6 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Body weight

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 300 (First dose step)

| Animal No. | Day after administration 0 | 1 | 3 | 7 | 14 | Gain 0-14 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1101 | 210 | 240 | 251 | 268 | 293 | 83 |
| 1102 | 206 | 221 | 237 | 249 | 270 | 64 |
| 1103 | 202 | 230 | 233 | 248 | 277 | 75 |
| Mean | 206 | 230 | 240 | 255 | 280 | 74 |
| S.D. | 4 | 10 | 9 | 11 | 12 | 10 |

Unit : g

Table 7 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Body weight

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 300 (Second dose step)

| Animal No. | Day after administration 0 | 1 | 3 | 7 | 14 | Gain 0-14 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2101 | 206 | 226 | 234 | 240 | 261 | 55 |
| 2102 | 211 | 234 | 238 | 248 | 271 | 60 |
| 2103 | 204 | 232 | 238 | 244 | 283 | 79 |
| Mean | 207 | 231 | 237 | 244 | 272 | 65 |
| S.D. | 4 | 4 | 2 | 4 | 11 | 13 |

Unit : g

Table 8 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Body weight

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 2000 (Third dose step)

| Animal No. | Day after administration 0 | 1 | 3 | 7 | 14 | Gain 0-14 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 3101 | 210 | 229 | 230 | 244 | 267 | 57 |
| 3102 | 210 | 225 | 228 | 256 | 283 | 73 |
| 3103 | 208 | 221 | 229 | 251 | 264 | 56 |
| Mean | 209 | 225 | 229 | 250 | 271 | 62 |
| S.D. | 1 | 4 | 1 | 6 | 10 | 10 |

Unit : g

Table 9 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Body weight

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 2000 (Fourth dose step)

| Animal No. | Day after administration 0 | 1 | 3 | 7 | 14 | Gain 0-14 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 4101 | 216 | 212 | 232 | 250 | 280 | 64 |
| 4102 | 215 | 225 | 237 | 254 | 272 | 57 |
| 4103 | 213 | 236 | 237 | 253 | 278 | 65 |
| Mean | 215 | 224 | 235 | 252 | 277 | 62 |
| S.D. | 2 | 12 | 3 | 2 | 4 | 4 |

Unit : g

Table 10 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Gross pathological findings

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 300 (First dose step)

| Organs | Findings | Animal No. | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 1101 | 1102 | 1103 |
| External appearance | | - | - | - |
| Cerebrum | | - | - | - |
| Cerebellum | | - | - | - |
| Pituitary | | - | - | - |
| Submandibular gland | | - | - | - |
| Sublingual gland | | - | - | - |
| Submandibular lymph node | | - | - | - |
| Thyroid | | - | - | - |
| Thoracic cavity | | - | - | - |
| Thymus | | - | - | - |
| Heart | | - | - | - |
| Lung | | - | - | - |
| Abdominal cavity | | - | - | - |
| Liver | | - | - | - |
| Spleen | | - | - | - |
| Pancreas | | - | - | - |
| Kidney | | - | - | - |
| Adrenal | | - | - | - |
| Esophagus | | - | - | - |
| Stomach | | - | - | - |
| Intestine | | - | - | - |
| Mesenteric lymph node | | - | - | - |
| Bone marrow | | - | - | - |
| Femoral muscle | | - | - | - |
| Urinary bladder | | - | - | - |
| Ovary | | - | - | - |
| Uterus | | - | - | - |
| Vagina | | - | - | - |
| Other tissues or organs | | - | - | - |

- : No abnormality

Table 11 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Gross pathological findings

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 300 (Second dose step)

| Organs | Findings | Animal No. | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2101 | 2102 | 2103 |
| External appearance | | - | - | - |
| Cerebrum | | - | - | - |
| Cerebellum | | - | - | - |
| Pituitary | | - | - | - |
| Submandibular gland | | - | - | - |
| Sublingual gland | | - | - | - |
| Submandibular lymph node | | - | - | - |
| Thyroid | | - | - | - |
| Thoracic cavity | | - | - | - |
| Thymus | | - | - | - |
| Heart | | - | - | - |
| Lung | | - | - | - |
| Abdominal cavity | | - | - | - |
| Liver | | - | - | - |
| Spleen | | - | - | - |
| Pancreas | | - | - | - |
| Kidney | | - | - | - |
| Adrenal | | - | - | - |
| Esophagus | | - | - | - |
| Stomach | | - | - | - |
| Intestine | | - | - | - |
| Mesenteric lymph node | | - | - | - |
| Bone marrow | | - | - | - |
| Femoral muscle | | - | - | - |
| Urinary bladder | | - | - | - |
| Ovary | | - | - | - |
| Uterus | | - | - | - |
| Vagina | | - | - | - |
| Other tissues or organs | | - | - | - |

- : No abnormality

Table 12 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Gross pathological findings

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 2000 (Third dose step)

| Organs | Findings | Animal No. | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 3101 | 3102 | 3103 |
| External appearance | | - | - | - |
| Cerebrum | | - | - | - |
| Cerebellum | | - | - | - |
| Pituitary | | - | - | - |
| Submandibular gland | | - | - | - |
| Sublingual gland | | - | - | - |
| Submandibular lymph node | | - | - | - |
| Thyroid | | - | - | - |
| Thoracic cavity | | - | - | - |
| Thymus | | - | - | - |
| Heart | | - | - | - |
| Lung | | - | - | - |
| Abdominal cavity | | - | - | - |
| Liver | | - | - | - |
| Spleen | | - | - | - |
| Pancreas | | - | - | - |
| Kidney | | - | - | - |
| Adrenal | | - | - | - |
| Esophagus | | - | - | - |
| Stomach | | - | - | - |
| Intestine | | - | - | - |
| Mesenteric lymph node | | - | - | - |
| Bone marrow | | - | - | - |
| Femoral muscle | | - | - | - |
| Urinary bladder | | - | - | - |
| Ovary | | - | - | - |
| Uterus | | - | - | - |
| Vagina | | - | - | - |
| Other tissues or organs | | - | - | - |

- : No abnormality

Table 13 Acute oral toxicity study of Benzene,1-Chloro-2,5-dimethoxy- in rats

Gross pathological findings

Sex : Female

Dose (mg/kg) : 2000 (Fourth dose step)

| Organs | Findings | Animal No. | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 4101 | 4102 | 4103 |
| External appearance | | - | - | - |
| Cerebrum | | - | - | - |
| Cerebellum | | - | - | - |
| Pituitary | | - | - | - |
| Submandibular gland | | - | - | - |
| Sublingual gland | | - | - | - |
| Submandibular lymph node | | - | - | - |
| Thyroid | | - | - | - |
| Thoracic cavity | | - | - | - |
| Thymus | | - | - | - |
| Heart | | - | - | - |
| Lung | | - | - | - |
| Abdominal cavity | | - | - | - |
| Liver | | - | - | - |
| Spleen | | - | - | - |
| Pancreas | | - | - | - |
| Kidney | | - | - | - |
| Adrenal | | - | - | - |
| Esophagus | | - | - | - |
| Stomach | | - | - | - |
| Intestine | | - | - | - |
| Mesenteric lymph node | | - | - | - |
| Bone marrow | | - | - | - |
| Femoral muscle | | - | - | - |
| Urinary bladder | | - | - | - |
| Ovary | | - | - | - |
| Uterus | | - | - | - |
| Vagina | | - | - | - |
| Other tissues or organs | | - | - | - |

- : No abnormality