

最終報告書

表 題：2-エチルアニリンのラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

試 験 番 号：S R 0 8 2 0 0

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表紙 -----	1
目次 -----	5
要約 -----	13
緒言 -----	14
材料および方法 -----	14
成績 -----	31
考察 -----	41
参考資料 -----	43

Figures

1. Body weight of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	45
2. Body weight of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	46
3. Body weight of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	47
4. Food consumption of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	48
5. Food consumption of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	49
6. Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	50

7. Body weight of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-ethylaniline (SR08200) -----	51
---	----

Tables

1. General appearance of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	52
2. General appearance of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	53
3-1~3-3. Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	57
4-1-1~4-2-3. Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	63
5. Functional test of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	75
6. Functional test of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	77
7. Body weight of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	79
8. Body weight before gestation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	80
9. Body weight during gestation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	81
10. Body weight during lactation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	82
11. Body weight of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	83
12. Food consumption of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	84
13. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	85

14. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	86
15. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	87
16. Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	88
17. Urinary findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	89
18. Urinary findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	90
19. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	91
20. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	92
21. Hematological findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	93
22. Hematological findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	95
23. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	97
24. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	98
25. Blood chemical findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	99
26. Blood chemical findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	101
27. Blood chemical findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	103

28. Blood chemical findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	104
29. Gross findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	105
30. Gross findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	106
31. Gross findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	107
32. Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	108
33. Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	109
34. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	110
35. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	111
36. Histopathological findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	112
37. Histopathological findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	113
38. Histopathological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	115
39. Histopathological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	116
40. Reproduction performance in parental rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	117
41. Estrous cycle of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	118

42. Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) -----	119
43. General appearance of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-ethylaniline (SR08200) -----	120
44. Body weight of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-ethylaniline (SR08200) -----	121
45. Gross findings of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-ethylaniline (SR08200) -----	122

要 約

2-エチルアニリンの0(対照、トウモロコシ油)、3、12.5 および 50 mg/kg を1群雄雌各12匹のCr1:CD(SD)ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計42日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに分娩後5日までの期間(42～55日間)経口投与し、雄雌動物への反復投与による影響、雄雌動物の生殖および新生児の発生に及ぼす影響について検討した。また、0(対照)および50 mg/kg について、投与終了後14日間の回復性を検討した。なお、回復群については、雄は12匹中から選抜し、雌は交配させない回復群を設け、1群につき雄雌各5匹を用いた。本試験の成績を以下に示す。

1. 反復投与毒性

- (1) 一般状態では、妊娠期間に3 mg/kg 群で雌1例、哺育期間に3および50 mg/kg 群で各雌1例の死亡例が認められた。死亡例では、3 mg/kg 群の2例で下痢または粘液便が、哺育期間の死亡例2例では自発運動の低下が認められ、被毛汚れ(肛門、外尿道口周囲)も認められた。
- (2) 血液学的検査では、12.5 mg/kg 群の雌でヘモグロビン濃度の低値、50 mg/kg 群の雄雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度の低値、平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の高値、平均赤血球血色素濃度の低値、網赤血球数の高値、雌でヘマトクリット値の低値が認められた。
- (3) 血液化学的検査では、50 mg/kg 群の雄雌で総ビリルビンの高値が認められた。
- (4) 剖検所見では、雄雌で12.5 mg/kg 以上の群で脾臓の暗紫色化、50 mg/kg 群で脾臓の腫大が認められた。
- (5) 器官重量では、50 mg/kg 群の脾臓で雄に絶対重量、雌に絶対および相対重量の高値が認められた。
- (6) 病理組織学的検査では、12.5 mg/kg 群の雄雌で肝臓のヘモジデリン沈着ならびに脾臓のうっ血およびヘモジデリン沈着の亢進、髄外造血の亢進、雌で肝臓の髄外造血、50 mg/kg 群の雄雌で白脾髄の萎縮、雄の大腿骨骨髓で赤血球造血の亢進が認められた。

2. 生殖発生毒性

- (1) 性周期検査、生殖能検査、妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率、新生児の一般状態、体重、剖検所見のいずれについても、各投与群の親動物ならびに新生児に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、2-エチルアニリンの本試験条件下における無影響量(NOEL)は、反復投与毒性については3 mg/kg 群の雌で死亡例が認められていること、3 mg/kg 以上の雌、12.5 mg/kg 以上の雄で貧血傾向が認められていることから、雄で3 mg/kg/day、雌で3 mg/kg/day 未満、親動物の生殖能ならびに新生児の発生についてはいずれも50 mg/kg/day と考えられた。

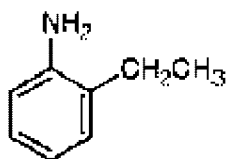
緒 言

2-エチルアニリンの0(対照、トウモロコシ油)、3、12.5 および 50 mg/kg を1群雄雌各12匹のCr1:CD(SD)ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計42日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに分娩後5日までの期間(42～55日間)経口投与し、雄雌動物への反復投与による影響、雄雌動物の生殖および新生児の発生に及ぼす影響について検討した。また、0(対照)および50 mg/kg について、投与終了後14日間の回復性を検討した。

材料および方法

1. 被験物質

名称	: 2-エチルアニリン ; 2-ethylaniline
別名	: 2-エチルベンゼンアミン ; 2-ETHYLBENZENAMINE o-アミノエチルベンゼン ; O-AMINOETHYLBENZENE o-エチルアニリン ; O-ETHYLANILINE
CAS No.	: 578-54-1
化審法官報公示整理番号	: (3)-206
示性式(構造式) ^{1,3)}	: $C_2H_5(C_6H_4)NH_2$



分子式 ^{1,2)}	: $C_8H_{11}N$
分子量	: 121.2 ¹⁾ 、121.18 ^{2,3)}
物理化学的性質	: 外観 ; 黄色液体, 放置により黒変する ¹⁾ 。暗赤色液体 ³⁾ 。 比重 ; 0.9835(Appendix 1-1)、0.98(25～25°C) ^{1,2,3)} 屈折率 ; 1.5609(n ₂₀ /D、Appendix 1-1) 蒸気密度 ; 4.17 ¹⁾ 融点 ; -63.5°C ¹⁾ 沸点 ; 215°C ¹⁾ 、216°C ^{2,3)} 引火点 ; 85°C ¹⁾ 、99°C ^{2,3)} LogPOW ; 1.74 ¹⁾

溶解性；水に不溶³⁾。アルコール、トルエンに可溶³⁾。

純度	: 99.2% (GC、Appendix 1-1)
	実験終了後に、使用した被験物質の純度に関する分析成績を入手し、被験物質の安定性について確認した (Appendix 1-2)。
不純物の名称およびその濃度：記載なし	
入手量	: 500 mL (関連試験と共用)
安定性	: 熱分解性 加熱分解し、アニリンと NOx のきわめて有毒なガスを発生 ¹⁾ 。酸化性物質と反応し得る ¹⁾ 。通常の取扱い条件においては安定 ³⁾ 。酸化剤との接触に注意した ³⁾ 。
保存条件 ³⁾	: 密栓した後、冷暗所に保管した。長期間の保管を避けた。火気や熱源などの着火源から遠ざけた。
保存場所	: 被験物質保存室の冷蔵庫 (実測範囲 2~9℃) 2009年4月28日 (受入) ~ 2010年10月27日 (産業廃棄物として回収)
取扱い上の注意 ³⁾	: 取扱いは換気のよい場所で行い、漏れ、あふれ、飛散しないよう注意し、みだりに蒸気を発生させないようにした。周辺での火気、スパーク、高温物の使用を禁止した。静電気対策を行い、作業衣、安全靴は導電性のものを用いた。取扱い機器や設備などは防爆型を用いた。適切な保護具を着用し、吸い込んだり、眼、皮膚および衣類にふれないようにした。取扱い後は、手、顔などを良く洗った。
サンプリング	: 関連試験と共通のサンプルとして、約 5 g を採取し、試験施設の資料保存室に保存した。
残余被験物質の処置	: 関連試験も含めすべての試験操作終了後、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。
有害性情報、他	: ラット、経口 LD ₅₀ 1260 mg/kg ^{1,3)} 。皮膚、眼、粘膜に対して刺激性がある ³⁾ 。

2. 媒体

名称	: トウモロコシ油
ロット番号	: V0A2417、V0H3633
製造者	: ナカライテスク株式会社

保存条件	: 室温
取扱上の注意	: 特になし。

3. 投与液の調製および化学分析

調製方法	: 40 mg/mL の調製液について被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体を添加後、スターラーを用いて分散(溶解)させた。各投与液は用時に媒体で希釈調製した。
調製頻度	: 40 mg/mL の調製液は 8 日間に 1 回以上、投与液は用時に希釈した。
保存条件	: 室温
保存場所	: 40 mg/mL の調製液を被験物質保存室に保存した。 投与液は 40 mg/mL の調製液を用時に希釈して使用し、保存しなかった。
使用期限	: 40 mg/mL の調製液は調製後 8 日以内に使用し、各投与液は 4 時間以内に使用した。
調製上の注意	: 被験物質はドラフト内で取扱い、調製の際にはマスク、手袋等を着用し、吸入、眼、皮膚および衣類等との接触を避けた。
残余投与液の処置	: 残余の投与液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。
投与液の安定性	: 0.1 mg/mL の調製液について調製後約 4 時間および 40 mg/mL の調製液について調製後 8 日間の室温保存条件下における安定性を確認した (Appendix 2-1)。
投与液の濃度確認	: 被験物質の全濃度に関する投与液中における濃度を、初回および雄の投与期間終了時に使用した投与液の計 2 回について確認した。その結果、いずれの投与液も適切な濃度であることが確認された (Appendix 2-1 および 2-2)。
濃度分析方法	: 被験物質調製液の濃度分析方法を Appendix 3 に示す。

4. 試験方法

(1) 試験系

種・系統	: ラット、Cr1:CD(SD)
微生物統御	: SPF
生産業者	: 日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター
微生物モニタリング	: 動物生産業者よりデータを入力した。
動物選択理由	: ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、繁殖成

績が安定していることと当研究所における背景対照データが利用できることから、この系統を選定した。

発注動物数	: 雄 52 匹、雌 62 匹
受入動物数	: 雄 54 匹、雌 64 匹
発注動物週齢	: 雄雌とも 8 週齢
出荷時体重基準	: 雄は 240～330 g、雌は 160～230 g
受入時体重範囲	: 雄は 248～280 g、雌は 179～210 g
投与開始時週齢	: 雄雌とも 10 週齢
群数	: 雄雌各 6 群（主試験群 雄雌各 4 群、回復群 雄雌各 2 群）
各群動物数	: 主試験群 雄雌各 12 匹、回復群 雄雌各 5 匹

(2) 検疫および馴化

検疫方法 : 一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を受入時(馴化 1 日)および馴化期間終了日(馴化 14 日: 投与開始 2 日前)を含め約 1 週に 1 回の頻度となるように計 3 回測定した。

性周期検査 : 雌動物について、性周期検査を膣垢スメア塗抹法により群分け日までの 10 日間行った。

期間 : 雄雌とも馴化 14 日までの 13 日間

検疫および馴化期間中に雌雄とも異常は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間中に実施した一般状態観察および体重測定ならびに雌の性周期検査の結果を参考にして、動物の使用の適否を決定し、健康な雄 48 匹および雌 58 匹を選抜し、10 週齢で試験に供した。検疫および馴化期間終了日の体重に基づいて、投与開始 2 日前に層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。試験に供された動物の体重範囲は、雄で 334～398 g、雌で 220～258 g であり、平均体重(雄 366.3 g、雌 242.6 g)の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外し標準操作手順書に従って適切に取扱った。なお、雄の回復群については、投与 28 日に各群の体重の平均値が選抜の前後で近似するように選抜を行った。

選抜された動物について、投与開始前日に一般状態に異常がないことを確認した。

(4) 動物およびケージの識別

動物 : 群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。出生児については、個体の識別は行わなかった。

飼育ケージ : 性別毎に色分けしたラベルに群分け前は試験番号および動物番号を、群分け後は試験群も明記して、それぞれ各ケージの前面

に標示した。

(5)動物飼育

1) 飼育環境

飼育室番号 : 305 号室
 温度・湿度 : $22\pm 3^{\circ}\text{C}$, $50\pm 20\%$ (実測範囲 $21\sim 24^{\circ}\text{C}$ 、 $41\sim 77\%$: 湿度上限の逸脱は冷却機の故障による)
 換気回数 : 10～15 回／時間
 照明時間 : 人工照明 12 時間(8:00～20:00)

2) 飼育器材および飼育方法

ケージの種類 : ブラケット式金属製金網床ケージ (260W×380D×180H, mm)
 なお、交尾成立雌動物については妊娠 17 日から哺育 4 日まで同ケージの金網床を小型受皿に代えて実験動物用床敷(ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社)を使用した。

1 ケージあたりの収容動物数

: 検疫および馴化期間中は雄雌別に 2 匹ずつ、群分け後は 1 匹ずつ、交配期間中は雄雌各 1 匹ずつ、妊娠期間中は 1 匹、分娩後は 1 腹を収容した。

ケージおよび給餌器の交換

: 群分け時に 1 回実施し、その後は 2 週に 1 回の頻度で交換した。
 ただし、交配後の雌親動物については妊娠 0 日および 14 日に実施した。

受皿交換 : 週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。

自動給水装置の水抜き : 週 1 回実施した。

室内の清掃および清拭消毒

: 1 日 1 回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

種類・名称 : 固型飼料、CRF-1
 ロット番号 : 100406、100607
 製造業者 : オリエンタル酵母工業株式会社
 給餌方法 : 金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。
 ただし、剖検前日の夕刻からは全例を絶食させた。

汚染物質および微生物検査

: 試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有

無を、使用した各ロットについて分析した。汚染物質の分析は財団法人 日本食品分析センター(分析試験成績書：第10035281004-01)および Eurofins Analytics 社(分析報告書：AR-10-JP-000751-01)が、微生物検査は飼料製造業者(分析試験報告書：No. 10G03-055、10G03-089)がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった。

4) 飲料水

種類 : 札幌市水道水

給水方法 : 自動給水装置を用いて自由に摂取させた。ただし、尿検査時には給水器を使用した。

汚染物質検査 : 試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2010 年 7 月 1 日および 2010 年 10 月 1 日に当該飼育室と同系統配管の最末端(301 号室)から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社(水質検査結果表：No. A220982、A223085)が行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった。

(6) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

投与量 : 0 (対照群)、3、12.5 および 50 mg/kg とした。

設定理由 : 2-エチルアニリンの 6、25、100 および 400 mg/kg を雄雌ラットに 14 日間反復経口投与した予備試験⁴⁾では、25 mg/kg 以上の投与群で貧血を示唆する赤血球系パラメータの低下、総ビリルビンの高値、脾臓の腫大および暗紫色化、脾臓重量の増加、100 mg/kg 投与群ではさらに平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量の高値、肝臓および腎臓の暗褐色化あるいは暗紫色化が認められた。400 mg/kg 投与群では死亡がみられ、投与 9 日に状態悪化のため、全例安楽死させた。これらのことから、25 と 100 mg/kg の間である 50 mg/kg/day を高用量群とし、以下公比約 4 で 12.5 および 3 mg/kg/day を中および低用量群に設定した。なお、対照群には媒体(トウモロコシ油)を投与し、対照群と 50 mg/kg 群について投与終了 14 日間の回復期間を設

定した。

試験群の構成 : 試験群の構成と各群の動物番号は以下の通りとした。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
＜主試験群＞				
対照群	0	0	12 (101～112)	12 (151～162)
低用量群	3	0.3	12 (201～212)	12 (251～262)
中用量群	12.5	1.25	12 (301～312)	12 (351～362)
高用量群	50	5	12 (401～412)	12 (451～462)
＜回復群＞				
対照群	0	0	5 (101～112)*	5 (163～167)
高用量群	50	5	5 (401～412)*	5 (463～467)

対照群は他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

* : 主試験群から投与 28 日に選抜した。

2) 投与

投与方法および投与経路

: ディスポーザブル胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて強制的に胃内に経口投与した。

投与回数 : 1 日 1 回、連日投与した。

投与時刻 : 9 : 00～12 : 00

投与期間 : 雄 ; 交配 14 日前より 42 日間

雌 ; 交配前 14 日間および交尾成立までの交配期間、さらに交尾成立例は妊娠期間および分娩後 5 日(哺育 0 日を分娩後 0 日として起算)までの期間(最長 55 日間)、回復群については 42 日間。

妊娠期間の観察は交尾成立後 26 日間を限度とした。

回復期間 : 投与期間終了後 14 日間

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

投与方法、投与経路、投与回数および投与期間の選定理由

: 「試験法ガイドライン」を参考にした。

5. 観察、測定および検査項目

I. 反復投与毒性

投与開始日を投与 1 日と起算し、さらに、主試験群の雌は交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を哺育 0 日、回復群は投与 42 日の翌日を回復 1 日と起算した。

1) 一般状態観察

例数 : 全例
 期間 : 投与 1 日から剖検日まで。
 頻度 : 午前(投与期間中は投与前)および午後の 1 日 2 回。ただし、剖検日は午前中に 1 回。
 観察方法 : 個々の動物の生死、外観、行動等について観察した。

2) 詳細な状態観察

例数 : 全例
 時期 : 投与開始前ならびに投与 7、14、21、28、35 および 42 日。
 回復群の動物について回復 7 および 14 日。
 交配期間が 3 週に及んだ雌 1 匹について投与 49 日にも実施したが参考データ扱いとした。
 観察方法 : あらかじめ定めたスコアリング基準を用いてスコア化した観察結果を記録した。
 観察項目およびその方法 :

- ①体位・姿勢、呼吸状態、振戦・痙攣、常同行動(回転・旋回)、異常行動(自咬)をケージ外から観察した。
- ②取り出し易さ、取扱い易さ、筋収縮性、立毛、被毛の状態、皮膚、眼・眼球および粘膜の外観、瞳孔径、流涙、流涎、その他分泌物の有無について、ケージから取り出す時に観察した。
- ③歩行、運動協調性、環境刺激に対する反応、探索行動、排泄状態(排尿・排糞)、常同行動(身づくろい・くびふり)、異常行動(後ずさり・異常発声)、攻撃性について、オープンフィールド内で観察した。

3) 機能検査

例数 : 各群の体重の平均値に近似するように選抜した雄(回復群を含む)および哺育期間終了の早いものから順に選抜した主試験群の雌の各群 5 例ならびに回復群の雌全例。
 時期 : 投与 6 週(投与 40 日)および回復 2 週(回復 12 日)。
 主試験群の雌は哺育 4 日。

観察／測定方法 : あらかじめ定めたスコアリング基準を用いてスコア化した観察結果あるいは測定機器による測定値を記録した。

観察項目およびその方法 :

①刺激に対する感覚運動反応 : 検査台上で以下を観察した。

視覚刺激、触覚刺激、聴覚刺激、痛覚刺激、固有受容器刺激、空中正向反射

②握力 : CPU ゲージ(アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて前肢および後肢について各 3 回測定し、1 g 単位で記録した。

③自発運動量 : 自発運動量測定装置(スーパーメックスおよび CompAct、室町機械株式会社)を用いて、上記に引続き、10 分間隔で 1 時間測定した。

4) 体重測定

例数 : 全例

測定日 : 雄および回復群は投与 1、3、5、7、10、14、21、28、35 および 42 日の投与前、回復 7 および 14 日ならびに剖検日に、主試験群の雌は投与 1、3、5、7、10、14 および 21 日の投与前(投与 21 日は No. 452 のみ)、妊娠 0、1、3、5、7、10、14、17 および 20 日の投与前、哺育 0、1 および 4 日の投与前ならびに分娩後 6 日の剖検日。

測定方法 : 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。

体重増加量および体重増加率

: 次式により算出した。

〈雄および回復群の雌〉

投与期間 ;

体重増加量(g) = 投与 42 日体重(g) - 投与 1 日体重(g)

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

回復期間 ;

体重増加量(g) = 回復 14 日体重(g) - 投与 42 日体重(g)

体重増加率(%) = $\frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 42 日体重(g)}} \times 100$

〈主試験群の雌〉

交配開始前投与期間 ;

体重増加量(g) = 投与 14 日体重(g) - 投与 1 日体重(g)

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

妊娠期間；

$$\text{体重増加量(g)} = \text{妊娠 20 日体重(g)} - \text{妊娠 0 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{妊娠 0 日体重(g)}} \times 100$$

哺育期間；

$$\text{体重増加量(g)} = \text{哺育 4 日体重(g)} - \text{哺育 0 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{哺育 0 日体重(g)}} \times 100$$

5) 摂餌量測定

例数 : 全例

測定日 : 雄および回復群の雌は剖検日および交配期間を除き、体重測定と同じ日に実施した。

主試験群の雌については、妊娠 20 日は残量、哺育 0 日は給与量のみを測定した。

測定方法 : 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。投与開始前日に適当量を測定後ケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。ただし、最終回の測定は残量のみ測定した。

摂餌量(g/rat/day)の算出

: 次式により算出した。

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

6) 尿検査

例数 : 機能検査と同一の主試験群の各群雄 5 例および回復群の全例

時期 : 投与 6 週(投与 36~37 日)および回復 2 週(回復 11~12 日)

採尿方法 : ラット用代謝ケージ(KN-646、B-1 型、株式会社夏目製作所)を用いて採尿し、投与直後からの約 3 時間に排泄した新鮮尿について①~⑧を、また約 21 時間の蓄尿で⑨および⑩を実施した。採取した尿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

① 尿pH	試験紙法
② 蛋白(Protein)	試験紙法
③ 尿糖(Glucose)	試験紙法
④ 尿ケトン体(Ketone body)	試験紙法
⑤ ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法
⑥ ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法
⑦ 潜血(Occult blood)	試験紙法
⑧ 色調(Color)	肉眼観察
⑨ 尿量(Urine Volume)	容量測定
⑩ 比重(Specific gravity)	屈折計法

- ①～⑦ マルティスティックス、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス
 ⑩ 尿比重屈折計ユリコン-S、アタゴ

7) 血液学的検査

- 例数 : 主試験群の雄は機能検査に用いた動物以外から動物番号の若い順に選抜した各群 5 例について、主試験群の雌は機能検査に用いた動物について、回復群は全例について実施した。
- 時期 : 主試験群の雄は投与 42 日の翌日、雌は分娩後 6 日、回復群は回復 14 日の翌日の剖検時に採血した。
- 採血方法 : 16～22 時間の絶食下でラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。検査項目のうち、①～⑩については EDTA・2K (ベノジェクト II 真空採血管、テルモ株式会社) で処理した血液約 1 mL を用い、⑪および⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理した血液約 1～2 mL を、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離して得られた血漿を用いた。得られた血液および血漿は検査終了後廃棄した。
- なお、白血球塗抹標本 (May-Grünwald-Giemsa 染色) を作製し、保存した。白血球百分比の分布に異常がみられなかったため白血球塗抹標本の鏡検は行わなかった。

検査項目および検査方法：

① 赤血球数 (RBC)	電気抵抗検出法
② ヘマトクリット値 (HCT)	電気抵抗検出法
③ ヘモグロビン濃度 (HGB)	SLS ヘモグロビン法
④ 平均赤血球容積 (MCV)	RBC, HCT 値より算出
⑤ 平均赤血球血色素量 (MCH)	RBC, HGB 値より算出
⑥ 平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	HCT, HGB 値より算出
⑦ 血小板数 (Platelet)	電気抵抗検出法
⑧ 白血球数 (WBC)	フローサイトメトリー法
⑨ 網赤血球数 (Reticulocyte)	フローサイトメトリー法
⑩ 白血球分画 (Differential count of WBC)	フローサイトメトリー法
⑪ プロトロンビン時間 (PT)	トロンボプラスチン法
⑫ 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法
①～⑩ 自動血球分析装置 XT-2000 iV、シスメックス	
⑪⑫ 血液凝固自動測定装置 KC4 デルタ、トリニティ・バイオテック	

8) 血液生化学的検査

- 例数 : 血液学的検査と同一の各群 5 例。
- 時期 : 剖検時に採血した。
- 採血方法 : 16～22 時間の絶食下でラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。検査項目のうち、①および⑤については、血液 1 mL

あたりヘパリンナトリウム（ヘパリンナトリウム注 N「味の素」、1000 単位/mL、味の素株式会社）約 20 単位で処理後、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管（セパクリーン A、栄研器材株式会社）に血液を採取し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後-20℃以下で凍結保存し、最終報告書提出時に廃棄した。

検査項目および検査方法：

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

9) 剖検

例数 : 全例

時期 : 主試験群の雄は投与 42 日の翌日、雌の分娩例は分娩後 6 日（哺育 4 日の翌々日）に、妊娠 25 日まで分娩が認められない交尾成立例（分娩遅延例）は妊娠 26 日に、回復群は雄雌とも回復 14 日の翌日に実施した。

検査方法 : 体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70% エタノールに保存した。肺につ

いては固定液を注入後浸漬固定した。左右のある器官については原則として左右とも固定・保存した。

器官・組織名 : 脳(大脳、小脳および脳橋)、脊髄、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、心臓、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢(凝固腺含む)、眼球およびハーダー腺、大腿骨(骨髓含む、右)、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、坐骨神経および肉眼的異常部位(正常組織との境界部含む)として皮下腫瘍(No. 251、354)。

10) 器官重量測定

例数 : 血液学的検査と同一の各群 5 例。
精巣および精巣上体については全例。

時期 : 剖検時

測定方法 : 電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて以下の器官の重量を測定した。左右のある器官については、左右併せて測定した。

検査器官 : 脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、精巣、精巣上体、卵巣

相対重量の算出 : 次式により算出した。

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

11) 病理組織学的検査

例数 : 剖検時に固定・保存した全例の全器官・組織について標本作製を実施し、対照群および高用量群の各 5 例について鏡検した。鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化がみられた肝臓、脾臓および大腿骨骨髓については全例(他投与群を含む)鏡検した。また、死亡例の主要器官・組織ならびに剖検時にみられた肉眼的異常部位についても鏡検した。

検査方法 : パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製して鏡検した。他に、回復群も含めた雄雌全例について、肝臓と脾臓のベルリン青染色標本作製してヘモジデリン沈着の有無を確認した。また、雄雌各群の数例(No. 102、112、208、210、305、154、253、454)について、Oil red O 染色標本作製して中性脂肪の有無を確認した。雄 2 例(No. 404、410)の腎臓につい

て抗 α_{gu} -グロブリン抗体による免疫組織学的染色を実施した。
主試験群の対照群と 50 mg/kg 群の雄は、精巣の精子形成について精査した。

II. 生殖発生毒性

1) 性周期検査

例数 : 雌の全例
期間 : 群分け前 10 日間および主試験群は交尾成立まで
回復群は回復 14 日の翌日の剖検日まで
方法 : ギムザ染色による膣垢塗抹標本作製し、光学顕微鏡下で性周期段階を観察した。
判定 : 性周期の各段階(発情前期、発情期、発情後期および発情休止期)を 4 日から 6 日の間隔で繰返すものを正常と判定し、発情期間隔を算出した。なお、発情期間隔が 4 未満の例について、周期の回帰状況を確認し、異常が認められない場合は正常と判定した。発情休止期が 7 日以上継続してみられる場合は、連続非発情とし異常と判定した。

2) 生殖能検査

例数 : 主試験群の雄雌の全例
時期、方法 : 投与 14 日を交配開始日、交配開始日の翌日を交配 1 日とし、交配開始日の夕刻から主試験群の同試験群内の雄雌 1 対を交尾が確認されるまで連続同居させた。
なお、同一例の交配期間は 14 日を限度とした。
交配組み合わせ : 無作為組み合わせ
交尾成立の確認方法 : 膣内または受皿上に落下した膣栓、あるいは膣垢スメア標本中の精子確認により判定した。いずれかが認められた日を妊娠 0 日とした。
次式から群毎に交尾率を算出した。

$$\text{交尾率(Copulation index, \%)} = \frac{\text{交尾した雄/雌の数}}{\text{同居させた雄/雌の数}} \times 100$$

受胎能 : 妊娠の確認を分娩の有無および剖検時に子宮内の着床痕の計数により行った。次式から群毎に受胎率を算出した。

$$\text{受胎率(Fertility index, \%)} = \frac{\text{受胎動物数}}{\text{交尾した雄/雌の数}} \times 100$$

3) 分娩および哺育状態観察

例数 : 受胎した雌の全例

分娩観察 : 交尾が確認された雌動物は全例自然分娩させた。

分娩状態を妊娠 21 日から 25 日まで、毎日少なくとも 3 回 (9 : 00、13 : 00 および 17 : 00) 観察した。

妊娠 25 日まで分娩の認められない例が 3 mg/kg 群に 2 例みられ、剖検により不妊例であることを確認した。

分娩終了の確認 : 9 : 00 に母動物が児を巣の中に集めて腹の下に抱え込んでいるのが観察された場合に分娩終了とし、その日を哺育 0 日 (生後 0 日) とした。1 匹以上の生存児を出産したものを正常出産とした。出産児が全て死亡した場合、難産などの分娩異常あるいは分娩終了の確認ができなかった場合にも異常出産とした。

次式から群毎に出産率を算出した。

$$\text{出産率 (Gestation index, \%)} = \frac{\text{生児出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

出産児の観察 : 生後 0 日に正常に出産した腹毎に生存児数と死亡児数とを計数し、それらの合計を出産児数とした。次式から腹毎に出生率を算出した。

$$\text{出生率 (Live birth index, \%)} = \frac{\text{出産時生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

出産児の性比の算出 : 生後 0 日に個々の児動物の性を肛門と生殖突起の間の長さで判定した。死亡児も含めた哺育 0 日の全出産児、死亡例を含めない哺育 0 日の生存児ならびに哺育 4 日の生存児を対象として以下を算出した。

$$\text{哺育 0 日の全出産児の性比 (Sex ratio)} = \frac{\text{雄出産児数}}{\text{雄出産児数} + \text{雌出産児数}}$$

$$\text{哺育 0 日の生存児の性比 (Sex ratio)} = \frac{\text{雄生存児数}}{\text{雄生存児数} + \text{雌生存児数}}$$

$$\text{哺育 4 日の生存児の性比 (Sex ratio)} = \frac{\text{雄生存児数}}{\text{雄生存児数} + \text{雌生存児数}}$$

妊娠期間の算出 : 妊娠 0 日から哺育 0 日までの期間の日数を計数した。

分娩率の算出 : 剖検時に各雌の子宮内の着床痕を肉眼的に計数した。次式から腹毎に分娩率を算出した。

$$\text{分娩率 (Delivery index, \%)} = \frac{\text{出産児数}}{\text{着床数}} \times 100$$

着床率の算出 : 剖検時に各雌の卵巣の黄体数を計数した。次式から腹毎に着床率を算出した。

$$\text{着床率(Implantation index、\%)} = \frac{\text{着床数}}{\text{黄体数}} \times 100$$

哺育4日の哺育率の算出

: 次式から群毎に算出した。

$$\text{哺育率(Nursing index、\%)} = \frac{\text{哺育1日に生存児を持つ雌数}}{\text{生児出産雌数}} \times 100$$

4) 新生児の一般状態観察

例数 : 全例

頻度 : 1回/日

期間 : 分娩終了日を生後0日として起算し、生後0日から生後4日(剖検日)までとした。

観察方法 : 生存または死亡の確認、一般状態および外表について観察した。
なお、死亡例は発見後速やかに剖検し、Whole body を10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。

生後4日の新生児生存率の算出

: 次式により1腹単位で算出した。

$$\text{新生児生存率 (Viability index、\%)} = \frac{\text{生後4日の生存児数}}{\text{出産時生存児数}} \times 100$$

5) 新生児の体重測定

例数・時期 : 生存児全例について、生後0、1および4日に実施した。

測定方法 : 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて雄雌別に1腹まとめて測定し、0.1 gまで記録した。
雄雌毎に1腹当たりの平均体重を求めた。

6) 新生児の剖検

時期・例数 : 生後4日に全例について実施した。

検査方法 : 体外表(口腔内を含む)を観察し、二酸化炭素吸入法により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。異常例については、Whole body を10%中性緩衝ホルマリン液に固定・保存した。

6. 統計学的方法

握力、自発運動量、体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿量、血液学的検査、血液生化学的検査、器官の絶対重量および相対重量、発情期間隔、黄体数、着床数および着床率、出産児数、出産時の生存児数および死亡児数、分娩率、出生率、性比、妊娠期間、生後4日の生存児数および新生児生存率の成績について平均値および標準偏差を算出し、Bartlettの検定法を行い等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合はKruskal-Wallisの検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合はDunnettの検定法を用いて対照群との比較を行った。Kruskal-Wallis法の解析の結果、有意差がみられた場合はMann-WhitneyのU-検定法を用い対照群との比較を行った。なお、新生児の雄雌別体重は、1腹を標本単位とした。

詳細な状態観察および機能検査の観察項目、尿検査の定性的項目、尿比重ならびに病理組織学的検査のうち2段階以上のグレードが認められた所見については、群毎の傾向をKruskal-Wallisの検定法で解析し、有意差がみられた場合はMann-WhitneyのU-検定法を用いて対照群との比較を行った。

性周期の異常の発現率、交尾率、受胎率、出産率、哺育4日の哺育率、ならびに病理組織学的検査のうち1段階のグレードが認められた所見については、多試料カイ二乗検定を行い、その結果有意差が認められた場合には2試料カイ二乗検定で対照群との比較を行った。ただし、2試料カイ二乗検定に不適合の場合にはFisherの直接確率検定法を用いた。

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

成 績

I. 反復投与毒性

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-3-2 に示す。

[投与期間]

(1) 雄

対照群(0 mg/kg 群)および 12.5 mg/kg 群では、各 1 例に下痢および軟便が散見され、さらに、対照群では肛門周囲の被毛汚れも認められた。他に対照群の 2 例で軟便が認められた。

3 および 50 mg/kg 群では、異常は認められなかった。

(2) 雌：回復群

対照群では、異常は認められなかった。

50 mg/kg 群では、2 例で下痢が 1 回のみ認められた。

(3) 雌：主試験群

交配前期間；

対照群、3 および 12.5 mg/kg 群では、異常は認められなかった。

50 mg/kg 群では、1 例で下痢が 1 回、他の 1 例で軟便が散見された。

妊娠期間；

対照群および 50 mg/kg 群では、異常は認められなかった。

3 mg/kg 群では、1 例で妊娠 23 日に粘液便ならびに被毛汚れ(肛門および外尿道口周囲)が認められ、翌日死亡した。他に、1 例の胸部に皮下腫瘍が認められた。

12.5 mg/kg 群では、1 例の鼠径部に皮下腫瘍が認められた。

哺育期間；

対照群では、1 例で哺育 6 日に軟便が認められた以外に異常は認められなかった。

3 mg/kg 群では、1 例で哺育 1 日に自発運動の低下が認められ、哺育 2 日には下痢、被毛汚れ(肛門および外尿道口周囲)ならびに体温低下が認められ、哺育 3 日に死亡した。

12.5 mg/kg 群では、妊娠期間から継続して 1 例の鼠径部に皮下腫瘍が認められた。

50 mg/kg 群では、1 例で哺育 2 日に自発運動の低下および手・足・耳介の蒼白が認められ、哺育 3 日には呼吸緩徐も加わり、哺育 4 日に外尿道口周囲の被毛汚れを伴い死亡した。

[回復期間]

(1) 雄

対照群ならびに 50 mg/kg 群ともに異常は認められなかった。

(2) 雌

対照群ならびに 50 mg/kg 群ともに異常は認められなかった。

2. 詳細な一般状態観察

詳細な一般状態観察の成績を Table 3-1～4-2-3、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-18-6、Definitions for detailed clinical and functional observations を INDIVIDUAL DATA 2-1-1 の直前に示す。

[投与期間]

(1) 雄

3、12.5 および 50 mg/kg 群ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 雌：回復群

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

(3) 雌：主試験群

3、12.5 および 50 mg/kg 群ともに有意な変化は認められなかった。

[回復期間]

(1) 雄

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

(2) 雌

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

3. 機能検査

機能検査の成績を Table 5～6、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-10-2、Definitions for detailed clinical and functional observations を INDIVIDUAL DATA 2-1-1 の直前に示す。

[投与 6 週]

(1) 雄

3、12.5 および 50 mg/kg 群ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 雌：回復群

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

[回復 2 週]

(1) 雄

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

(2) 雌

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

[哺育 4 日]

(1) 雌：主試験群

自発運動の測定において、3 mg/kg 群では、測定開始後 50'-60'および総運動量(Total:0'-60')に有意な高値が認められた。12.5 mg/kg 群では有意な変化は認められなかった。50 mg/kg 群で

は、総運動量(Total:0'-60')に有意な高値が認められた。

握力では、3、12.5 および 50 mg/kg 群ともに有意な変化は認められなかった。

4. 体重推移

体重推移を Figure 1～3、Table 7～11、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-5-2 に示す。

[投与期間]

(1) 雄

3、12.5 および 50 mg/kg 群ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 雌：回復群

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

(3) 雌：主試験群

交配前、妊娠期間および哺育期間いずれにおいても有意な変化は認められなかった。

[回復期間]

(1) 雄

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

(2) 雌

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

5. 摂餌量

摂餌量を Figure 4～6、Table 12～16、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～5-5-2 に示す。

[投与期間]

(1) 雄

3、12.5 および 50 mg/kg 群ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 雌：回復群

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

(3) 雌：主試験群

交配前の投与期間では、投与3日に3および50 mg/kg 群で有意な低値が認められた。12.5 mg/kg 群には有意な変化は認められなかった。

妊娠期間および哺育期間では各投与群ともに有意な変化は認められなかった。

[回復期間]

(1) 雄

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

(2) 雌

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

6. 尿検査

尿検査の成績を Table 17～20、INDIVIDUAL DATA 6-1-1～6-4-2 に示す。

[投与 6 週]

(1) 雄

3、12.5 および 50 mg/kg 群ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 雌：回復群

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

[回復 2 週]

(1) 雄

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

(2) 雌

50 mg/kg 群に有意な変化は認められなかった。

7. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 21～24、INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

(1) 雄

3 および 12.5 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

50 mg/kg 群では、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン濃度(HGB)および平均赤血球血色素濃度(MCHC)の有意な低値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)および網赤血球数(Reticulocyte)の有意な高値が認められた。

(2) 雌：主試験群

3 mg/kg 群では有意な変化は認められなかった。

12.5 mg/kg では、ヘモグロビン濃度の有意な低値が認められた。また、血小板数(Platelet)の有意な高値が認められたが用量依存性のない変化であり、毒性学的な意義はないと判断した。

50 mg/kg 群では、赤血球数、ヘマトクリット値(HCT)、ヘモグロビン濃度および平均赤血球血色素濃度の有意な低値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および網赤血球数の有意な高値が認められた。

[回復期間終了時]

(1) 雄

50 mg/kg 群に赤血球数および平均赤血球血色素濃度の有意な低値、平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の有意な高値が認められた。

(2) 雌

50 mg/kg 群に赤血球数の有意な低値、平均赤血球容積および平均赤血球血色素量の有意な高値が認められた。

8. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 25～28、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

(1) 雄

3 mg/kg 群では対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

12.5 mg/kg 群では、蛋白分画(Protein fraction)でアルブミン分画比(Albumin)の有意な高値および γ -グロブリン分画比(γ -Globulin)の有意な低値が認められた。

50 mg/kg 群では、A/G 比(A/G ratio)の有意な高値、蛋白分画でアルブミン分画比の有意な高値および α_1 -グロブリン分画比(α_1 -Globulin)の有意な低値、ならびに総ビリルビン(T-Bil)の有意な高値が認められた。

(2) 雌：主試験群

3 および 12.5 mg/kg 群では有意な変化は認められなかった。

50 mg/kg 群では、総ビリルビンの有意な高値が認められた。

[回復期間終了時]

(1) 雄

50 mg/kg 群に総ビリルビンの有意な低値が認められたが、投与終了時とは逆の有意差であり、毒性学的な意義はないと判断した。

(2) 雌

50 mg/kg 群に総蛋白(TP)カルシウム(Ca)および無機リン(IP)の有意な高値が認められたが、投与終了時には認められていない有意差であり、毒性学的な意義はないと判断した。

9. 剖検所見

剖検所見を Table 29～31、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

(1) 雄

対照群では、7 例中 1 例で脾臓の腫大および表面粗造が認められた。

3 mg/kg 群では、12 例全例で異常所見は認められなかった。

12.5 mg/kg 群では、12 例中 6 例で脾臓の暗紫色化が認められた。

50 mg/kg 群では、7 例全例で脾臓の暗紫色化、5 例で脾臓の腫大が認められた。

(2) 雌：主試験群

分娩例；

対照群では、12 例中 1 例で胸腺の萎縮が認められた。

3 mg/kg 群では、生存例 8 例中の 1 例で胃の境界縁に白色腫瘍が認められた。また、死亡例 2 例では胸腺および脾臓の萎縮が認められ、各 1 例に肺の水腫状変化および腺胃粘膜の多巣性

黒色斑あるいは前胃粘膜の多巢性暗赤色斑、腺胃幽門部の暗赤色斑および左右副腎の肥大が認められた。

12.5 mg/kg 群では、12 例中 5 例で脾臓の暗紫色化、1 例で鼠径部の黄褐色皮下腫瘍が認められた。

50 mg/kg 群では、生存例 11 例全例で脾臓の暗紫色化が認められ、9 例に脾臓の腫大、各 1 例に脾臓と後腹膜との癒着ならびに右腎臓の嚢胞が認められた。また、死亡例 1 例で前胃粘膜の表面顆粒状、脾臓および胸腺の萎縮が認められた。

不妊例；

3 mg/kg 群の 2 例中 1 例で胸部右側に黄白色皮下腫瘍が認められたが、他の 1 例には異常所見は認められなかった。なお、対照群、12.5 および 50 mg/kg 群には不妊例は認められなかった。

[回復期間終了時]

(1) 雄

対照群では異常所見は認められなかった。

50 mg/kg 群では、5 例中 4 例で脾臓の暗紫色化が認められた。

(2) 雌

対照群では 5 例中 1 例に脾臓と脂肪組織との癒着が認められた。

50 mg/kg 群では、5 例全例に脾臓の暗紫色化が認められた。

10. 器官重量

器官の絶対重量および相対重量の成績を Table 32～35、INDIVIDUAL DATA 10-1-1～10-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

(1) 雄

3 mg/kg 群では、副腎の相対重量に対照群と比較して有意な低値が認められた。

12.5 mg/kg 群では、有意な変化は認められなかった。

50 mg/kg 群では、脾臓の絶対重量に高値傾向、相対重量に有意な高値、ならびに副腎の相対重量に有意な低値が認められた。

(2) 雌：主試験群

3 mg/kg 群では有意な変化は認められなかった。

12.5 mg/kg 群では、肝臓の絶対重量に有意な高値が認められたが、用量依存性のない変化であり、毒性学的な意義はないと判断した。

50 mg/kg 群では、脾臓の絶対および相対重量に有意な高値が認められた。他に、心臓の相対重量に有意な高値が認められたが、絶対重量には有意差がないことから偶発的な有意差と考えられ、毒性学的な意義はないと判断した。

[回復期間終了時]

(1) 雄

50 mg/kg 群の肝臓の相対重量に有意な高値が認められたが、投与終了時には認められていない有意差であり、毒性学的な意義はないと判断した。

(2) 雌

50 mg/kg 群では有意な変化は認められなかった。

11. 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 36～39、INDIVIDUAL DATA 11-1-1～11-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

(1) 雄

〈肝臓〉

12.5 mg/kg 群でヘモジデリン沈着(ベルリン青陽性)が 7 例(軽度)、50 mg/kg 群でヘモジデリン沈着(ベルリン青陽性)が 7 例(軽度 3 例、中等度 4 例)、髄外造血が 6 例(軽度)に認められた。他には、被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

〈脾臓〉

12.5 mg/kg 群でうっ血が 9 例(軽度)、ヘモジデリン沈着の亢進(ベルリン青染色実施)が 8 例(軽度)、髄外造血の亢進が 4 例(軽度)、50 mg/kg 群でうっ血が 7 例(軽度 2 例、中等度 5 例)、ヘモジデリン沈着の亢進が 7 例(軽度)、髄外造血の亢進が 7 例(軽度 6 例、中等度 1 例)、さらに白脾髄の萎縮が 1 例(軽度)に認められた。

〈大腿骨骨髓〉

50 mg/kg 群で赤血球造血の亢進が 5 例(軽度)に認められた。

〈その他の器官・組織〉

被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

雄 2 例(No. 404、410)の腎臓について実施した抗 α_{2u} -グロブリン抗体による免疫組織学的染色ではいずれも陽性反応が認められた。

[剖検時に肉眼的所見の認められた例]

対照群の 1 例でみられた脾臓の腫大および表面粗造に関して髄外造血の亢進(中等度)が認められた。

(2) 雌：主試験群

[死亡例]

3 mg/kg 群では、妊娠 24 日の死亡例に脾臓の白脾髄の萎縮(重度)および赤脾髄の萎縮(中等度)が認められた。他に、食道に粘膜上皮の炎症性細胞浸潤(軽度)および錯角化(中等度)ならびに肺の血管周囲の水腫(軽度)が認められた。

同群の哺育3日の死亡例では、脾臓のヘモジデリン沈着の亢進(軽度)、白脾髄の萎縮(重度)および赤脾髄の萎縮(中等度)が認められた。他に、副腎の束状帯における皮質細胞の肥大(軽度)、前胃の潰瘍(中等度)および脾臓のチモーゲン顆粒の減少(軽度)が認められた。

50 mg/kg 群では、哺育4日の死亡例に肝臓のヘモジデリン沈着(軽度、ベルリン青陽性)、脾臓のヘモジデリン沈着の亢進(軽度)、白脾髄の萎縮(重度)および赤脾髄の萎縮(軽度)が認められた。他に、脾臓のチモーゲン顆粒の減少(軽度)が認められた。

〈肝臓〉

12.5 mg/kg 群でヘモジデリン沈着(ベルリン青陽性)が7例(軽度)、髄外造血が1例(軽度)、50 mg/kg 群でヘモジデリン沈着(ベルリン青陽性)が11例(軽度1例、中等度10例)、髄外造血が11例(軽度)に認められた。他には、被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

〈脾臓〉

3 mg/kg 群でヘモジデリン沈着の亢進(ベルリン青染色実施)が2例(軽度)、12.5 mg/kg 群でうっ血が4例(軽度)、ヘモジデリン沈着の亢進が4例(軽度)、髄外造血の亢進が4例(軽度)、50 mg/kg 群でうっ血が9例(軽度)、ヘモジデリン沈着の亢進が11例(軽度)、髄外造血の亢進が11例(軽度6例、中等度5例)、さらに白脾髄の萎縮が1例(軽度)、被膜炎が1例(軽度)に認められた。

〈その他の器官・組織〉

被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

[剖検時に肉眼的所見の認められた例]

対照群の1例でみられた胸腺の萎縮に関して、皮質の萎縮(中等度)が認められた。

3 mg/kg 群の1例でみられた胃の境界縁の白色腫瘤に関して扁平上皮嚢胞(軽度)が認められた。

12.5 mg/kg 群の1例でみられた鼠径部の黄褐色皮下腫瘤に関して、陰核腺に異常は認められなかった。

50 mg/kg 群の1例にみられた右腎臓の嚢胞に関して、嚢胞(軽度)が認められた。

[回復期間終了時]

(1) 雄

〈肝臓〉

50 mg/kg 群でヘモジデリン沈着(ベルリン青陽性)が5例(軽度3例、中等度2例)に認められた。他には、被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

〈脾臓〉

50 mg/kg 群でヘモジデリン沈着の亢進(ベルリン青染色実施)が5例(中等度)に認められた。

＜大腿骨骨髓＞

50 mg/kg 群に特記すべき変化は認められなかった。

＜その他の器官・組織＞

被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

(2) 雌

＜肝臓＞

50 mg/kg 群でヘモジデリン沈着(ベルリン青陽性)が5例(軽度2例、中等度3例)に認められた。他には、被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

＜脾臓＞

50 mg/kg 群でヘモジデリン沈着(ベルリン青陽性)の亢進が5例(中等度)に認められた。

対照群でヘモジデリン沈着(ベルリン青陽性)の亢進が2例(軽度)、さらに被膜炎が1例(軽度)に認められた。

＜その他の器官・組織＞

被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

[剖検時に肉眼的所見の認められた例]

対照群の1例でみられた脾臓と脂肪組織との癒着に関して、脾臓の被膜炎(軽度)が認められた。

II. 生殖発生毒性

(1) 性周期検査

性周期検査の成績を Table 40 および 41、INDIVIDUAL DATA 12-1-1～12-2-2 に示す。

[主試験群]

対照群、3 および 12.5 mg/kg 群では、異常性周期を示す雌は認められなかった。

50 mg/kg 群では、交配前の投与期間中に1例で連続非発情が認められ、この例では、交配期間の2日目に交尾がみられ、妊娠および分娩が確認された。他の1例では交配期間中に連続非発情が認められたが、交配期間の最終日に交尾がみられ、妊娠および分娩が確認された。しかし、異常性周期の出現率および発情期間隔に対照群と比較して有意な差は認められなかった。

[回復群]

50 mg/kg 群に異常性周期を示す雌の出現率および発情期間隔に有意な差は認められなかった。

性周期で連続非発情と判定された例が、対照群で回復期間中に1例にみられたが、その後周期性に回帰が認められた。

(2) 生殖能検査

生殖能検査の成績を Table 40、INDIVIDUAL DATA 13-1～13-4 に示す。

3、12.5 および 50 mg/kg 群ともに交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間および哺育4日の哺育

率に对照群と比較して有意な差は認められなかった。

非妊娠例が 3 mg/kg 群で 2 例に認められた。剖検所見では、雌 1 例の胸部右側に黄白色皮下腫瘍が認められたが、この例では他の検査項目に異常はなく、皮下腫瘍と不妊との間にも関連性はないと考えられた。また、他の雌 1 例および交配相手の雄 2 例についても病理組織学的所見等に異常は認められず、この 2 例の不妊の原因を特定することは出来なかった。

(3) 妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率

妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率の成績を Table 42、INDIVIDUAL DATA 14-1～14-4 に示す。

3、12.5 および 50 mg/kg 群ともに黄体数、着床痕数、着床率、分娩率、出産児数、生産児数、出産児および生存児(哺育 0 および 4 日)の性比、出生率および哺育 4 日の新生児生存率に对照群と比較して有意な変化は認められなかった。

3 mg/kg 群の 1 例が分娩開始後に死亡した。

(4) 新生児の一般状態

新生児の一般状態の成績を Table 43、INDIVIDUAL DATA 15-1～15-4 に示す。

分娩終了確認時の死亡児は、对照群で雄 1 例、3 mg/kg 群で雌 2 例が認められた。

哺育 4 日までの死亡児あるいは不明児は、对照群で雄 3 例および雌 2 例、3 mg/kg 群で雄 10 例および雌 8 例、12.5 mg/kg 群で雄 5 例および雌 6 例、50 mg/kg 群で雄 7 例および雌 11 例が認められた。

他に、对照群も含めた各投与群で死亡児および生存児ともミルクバンドの認められない例が散見された。

(5) 新生児の体重

新生児の体重推移を Figure 7、Table 44、INDIVIDUAL DATA 16-1～16-4 に示す。

3、12.5 および 50 mg/kg 群の雄雌ともに哺育期間中に对照群と比較して有意な差は認められなかった。

(6) 新生児の剖検所見

新生児の剖検所見を Table 45、INDIVIDUAL DATA 17～18-4 に示す。

生後 4 日間の死亡児ならびに哺育 4 日の生存児で、左右あるいは片側の腎臓に腎盂拡張が对照群を含む各投与群に散見された。

考 察

2-エチルアニリンの0(対照、トウモロコシ油)、3、12.5 および 50 mg/kg を1群雄雌各12匹のCr1:CD(SD)ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計42日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに分娩後5日までの期間(42～55日間)経口投与し、雄雌動物への反復投与による影響、雄雌動物の生殖および新生児の発生に及ぼす影響について検討した。また、0(対照)および50 mg/kg について、投与終了後14日間の回復性を検討した。

1. 反復投与毒性

妊娠期間に3 mg/kg 群で雌1例、哺育期間に3および50 mg/kg 群で各雌1例の死亡例が認められた。死亡例のうち、3 mg/kg 群の2例では下痢または粘液便、哺育期間の死亡例2例では自発運動の低下が認められ、いずれの例にも被毛汚れ(肛門、外尿道口周囲)が認められた。50 mg/kg 群の1例では、自発運動の低下、呼吸緩徐、手足耳介の蒼白および被毛汚れ(外尿道口周囲)が認められた。剖検所見では、脾臓および胸腺の萎縮が2例にみられ、他に、前胃粘膜の多巣性暗赤色斑や表面顆粒状、腺胃粘膜の多巣性黒色斑や幽門部の暗赤色斑の消化管の変化あるいは左右副腎の肥大が認められた。これらの変化からは、被験物質投与に関連した衰弱が推察されたが、同一用量を投与している回復群には同様の変化が認められないことから、妊娠あるいは妊娠による体重増加に伴う投与量の増加等が関与している可能性が考えられた。病理組織学的検査では、肝臓のヘモジデリン沈着や脾臓のヘモジデリン沈着の亢進、白脾髄の萎縮等の生存例にも認められる変化に加え、脾臓のチモールゲン顆粒の減少や白脾髄・赤脾髄の萎縮等の衰弱時の変化が認められることから、死因は妊娠あるいは妊娠による体重増加に伴う被験物質の過剰投与に出産、哺育等が重なることによる衰弱と考えられた。

造血系への影響として、50 mg/kg 群の雄雌で赤血球数、ヘモグロビン濃度の有意な低値ならびに平均赤血球容積と平均赤血球血色素量の有意な高値、平均赤血球血色素濃度の有意な低値、さらに網赤血球数の有意な高値、雌ではヘマトクリット値の有意な低値も認められ、被験物質投与に関連した貧血傾向と推察された。また、剖検所見で認められた脾臓の腫大や暗紫色化および重量増加、病理組織学的検査で認められた肝臓のヘモジデリン沈着や髄外造血ならびに脾臓のうっ血、ヘモジデリン沈着および髄外造血の亢進は、この貧血傾向に関連した変化と考えられ、血液化学的検査で50 mg/kg 群の雄雌に認められている総ビリルビンの有意な高値と合せ、被験物質投与による赤血球破壊に起因するものと推察された。ヘモジデリン沈着および髄外造血の亢進については、対照群の雄で1例、回復群の雌で2例に認められていることから、3例以上の発現を被験物質投与による影響と判断した。また、50 mg/kg 群の雄で認められている大腿骨骨髓の赤血

球造血の亢進はこの貧血傾向に対する反応性の変化と推察された。

同様の貧血傾向は回復群にも認められたが、ヘモグロビン濃度やヘマトクリット値、網赤血球数の有意差は認められないことから、投与終了後 14 日間で若干の回復性が認められるものと推察された。一方、12.5 mg/kg 群の雌で認められたヘモグロビン濃度の有意な低値もこれらの変化に関連する変化と考えられた。

免疫関連の変化として、50 mg/kg 群の雄雌の脾臓で白脾髄の萎縮が認められた。同変化は 3 および 50 mg/kg 群の雌の死亡例にも認められている変化であるが、体重や摂餌量には衰弱を示唆する変化は認められないことから、被験物質投与に関連した免疫性の低下に起因する可能性が推察された。

雌の哺育 4 日の自発運動量で 3 mg/kg 群の測定開始後 50'-60'ならびに 3 および 50 mg/kg 群の総運動量(Total:0'-60')に有意な高値が認められたが、一過性の有意差を反映した有意差と考えられることから、毒性学的な意義はないと判断した。

その他、血液化学的検査で認められている蛋白系の有意差、器官重量で認められている心臓や副腎の有意差、病理組織学的検査で認められている肝臓の小肉芽腫や脂肪化、腎臓の尿細管上皮の再生、抗 α_{2u} -グロブリン抗体に陽性を示す近位尿細管上皮の好酸性小体等の変化は、それぞれ関連する有意差がないこと、また、発現頻度の増加を示す所見ではないことから、被験物質投与に関連した変化ではないと判断した。

以上のことから、2-エチルアニリンの本試験条件下における無影響量(NOEL)は、3 mg/kg 群の雌で死亡例が認められていること、3 mg/kg 以上の雌、12.5 mg/kg 以上の雄で貧血傾向が認められていることから、雄で 3 mg/kg/day、雌で 3 mg/kg/day 未満と考えられた。

2. 生殖発生毒性

性周期検査、生殖能検査、妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率、新生児の一般状態、体重、剖検所見のいずれについても、各投与群の親動物ならびに新生児に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、2-エチルアニリンの本試験条件下における親動物の生殖能ならびに新生児の発生に関する無影響量(NOEL)はいずれも 50 mg/kg/day と考えられた。

参考資料

- 1) 神奈川県環境科学センター 環境情報部. Kis-net.
- 2) 東京化成工業株式会社ホームページ. オンラインカタログ.
- 3) 化学物質等安全データシート. 東京化成工業株式会社.
- 4) 最終報告書：2-エチルアニリンのラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性併合予備試験(試験番号 SR08200P). 2010.

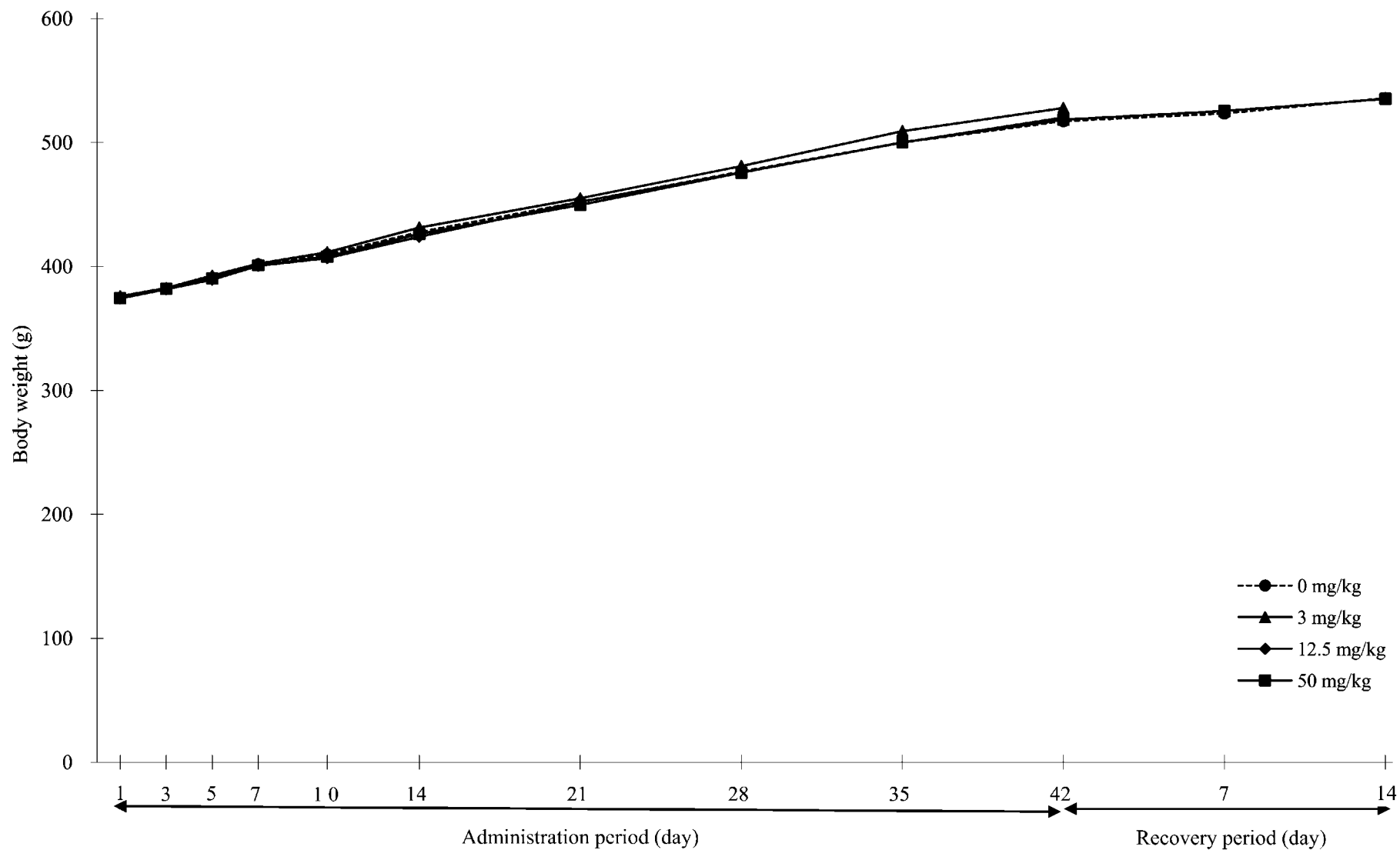


Figure 1 Body weight of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

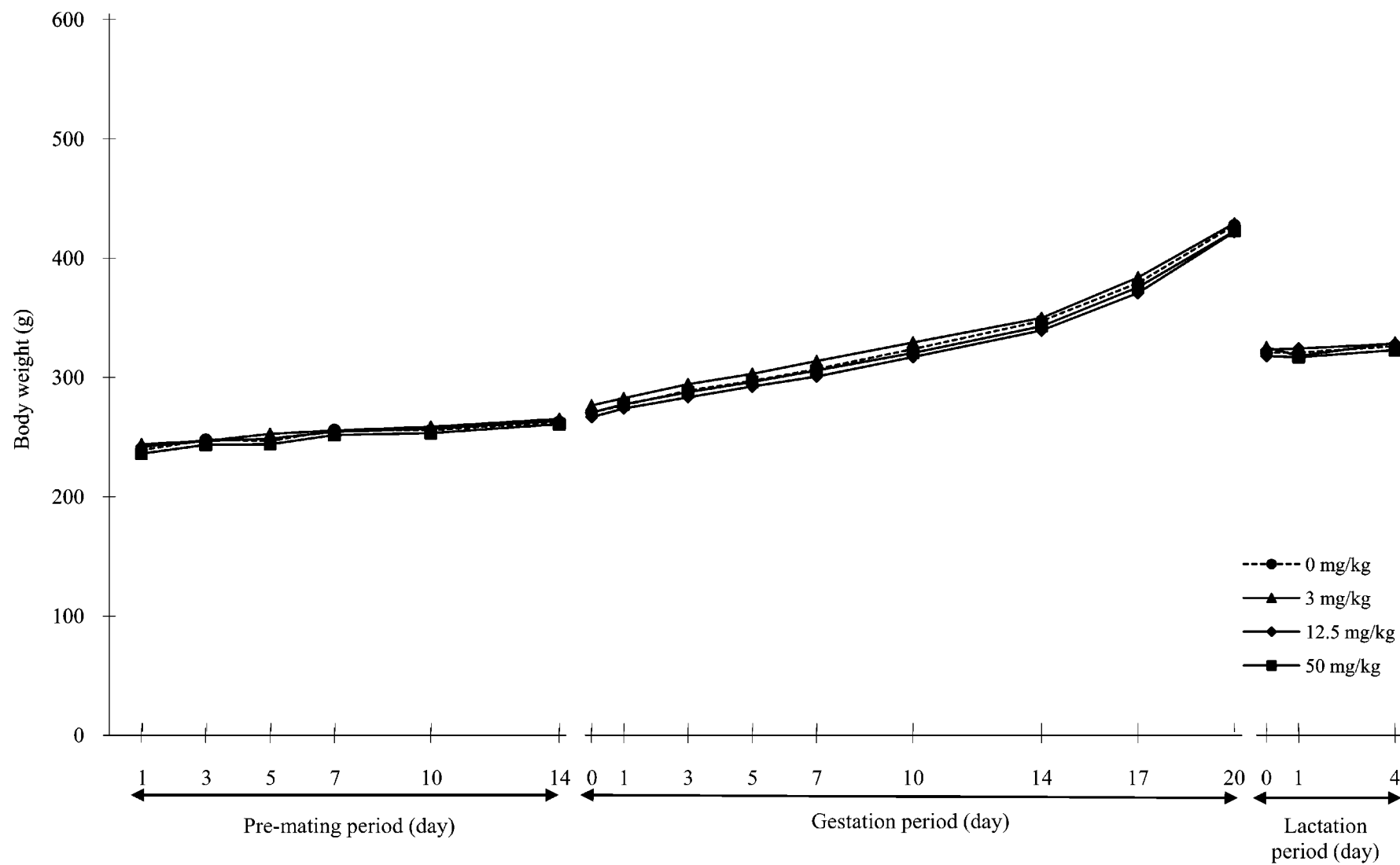


Figure 2 Body weight of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

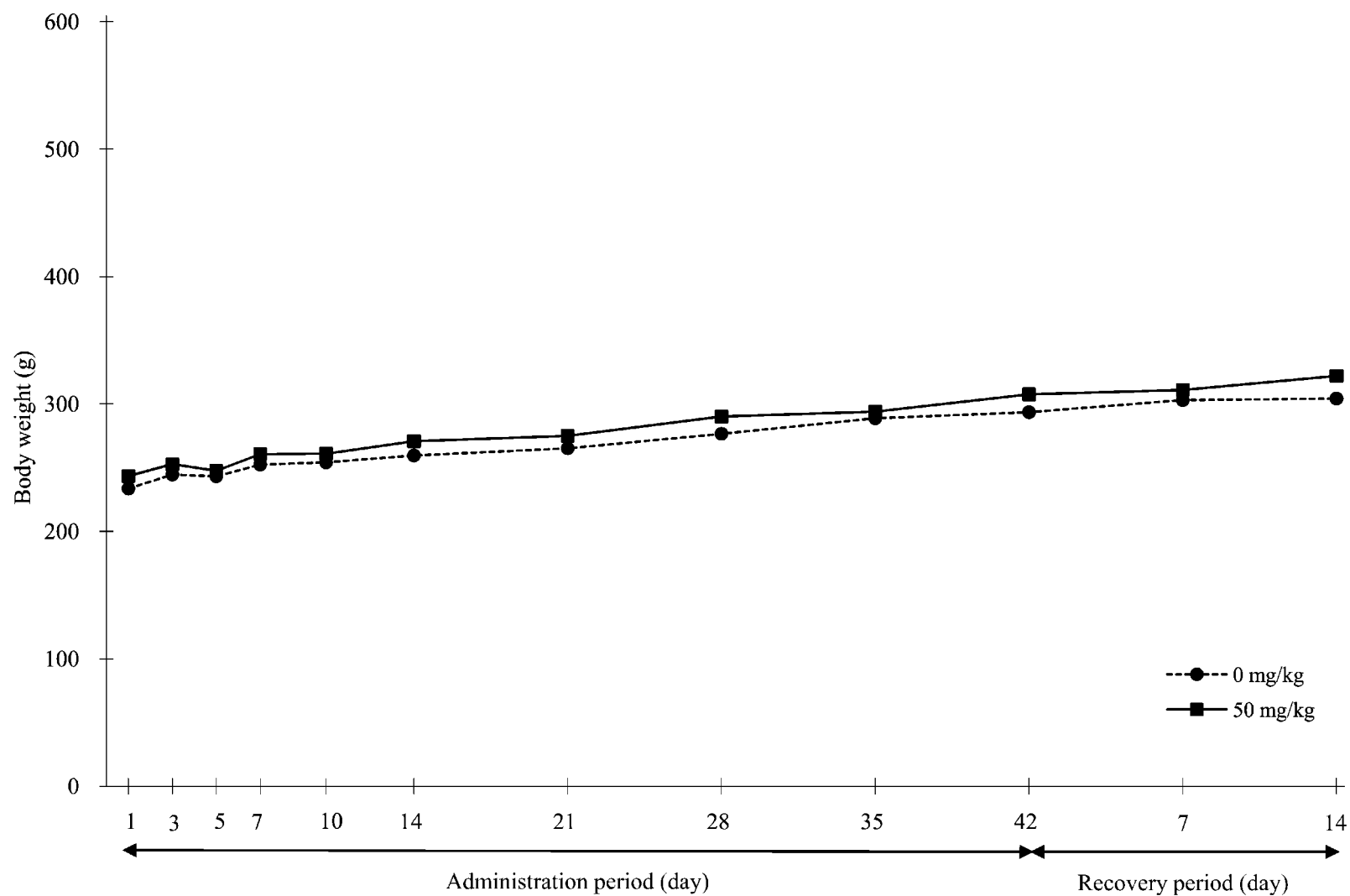


Figure 3 Body weight of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

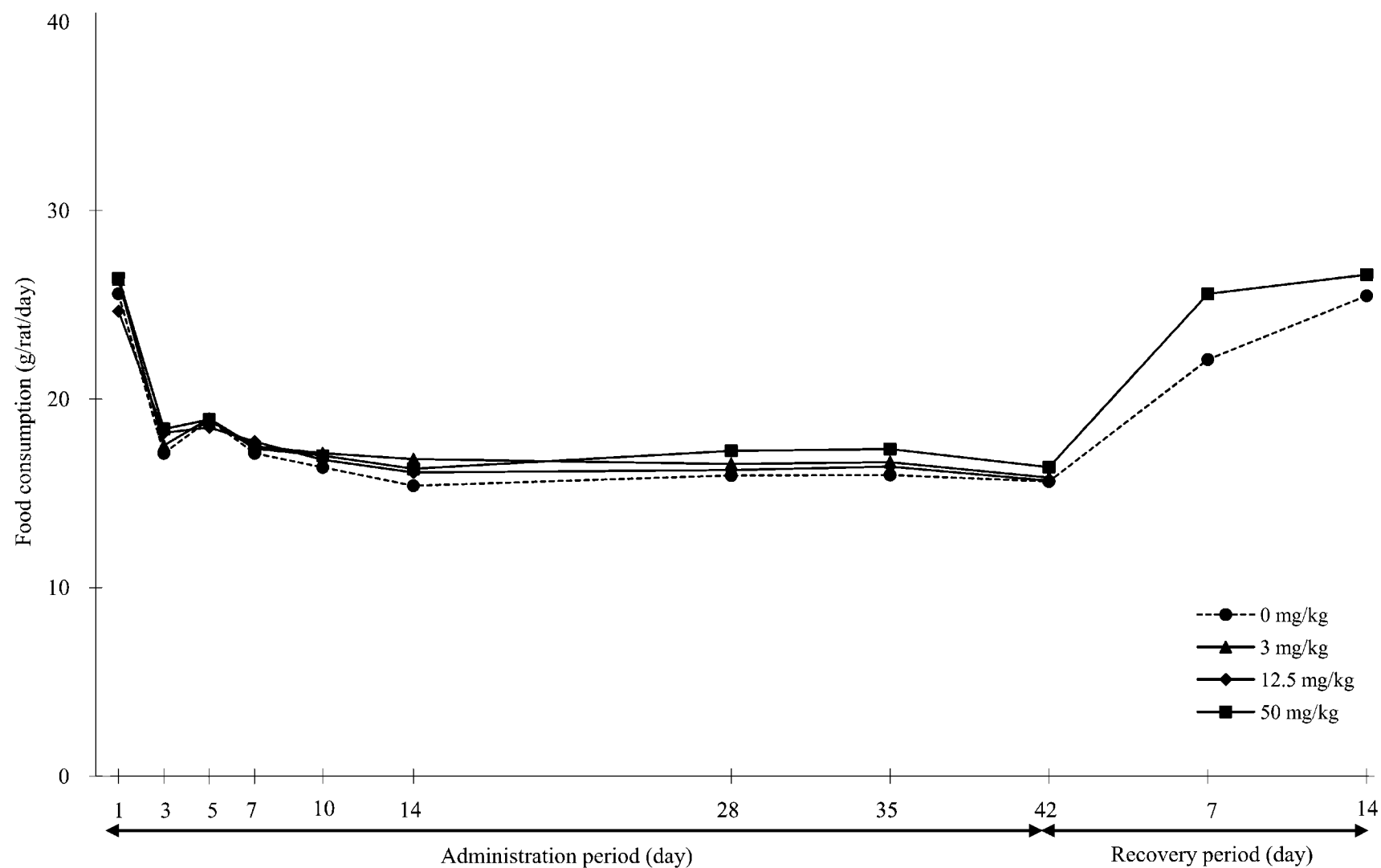


Figure 4 Food consumption of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

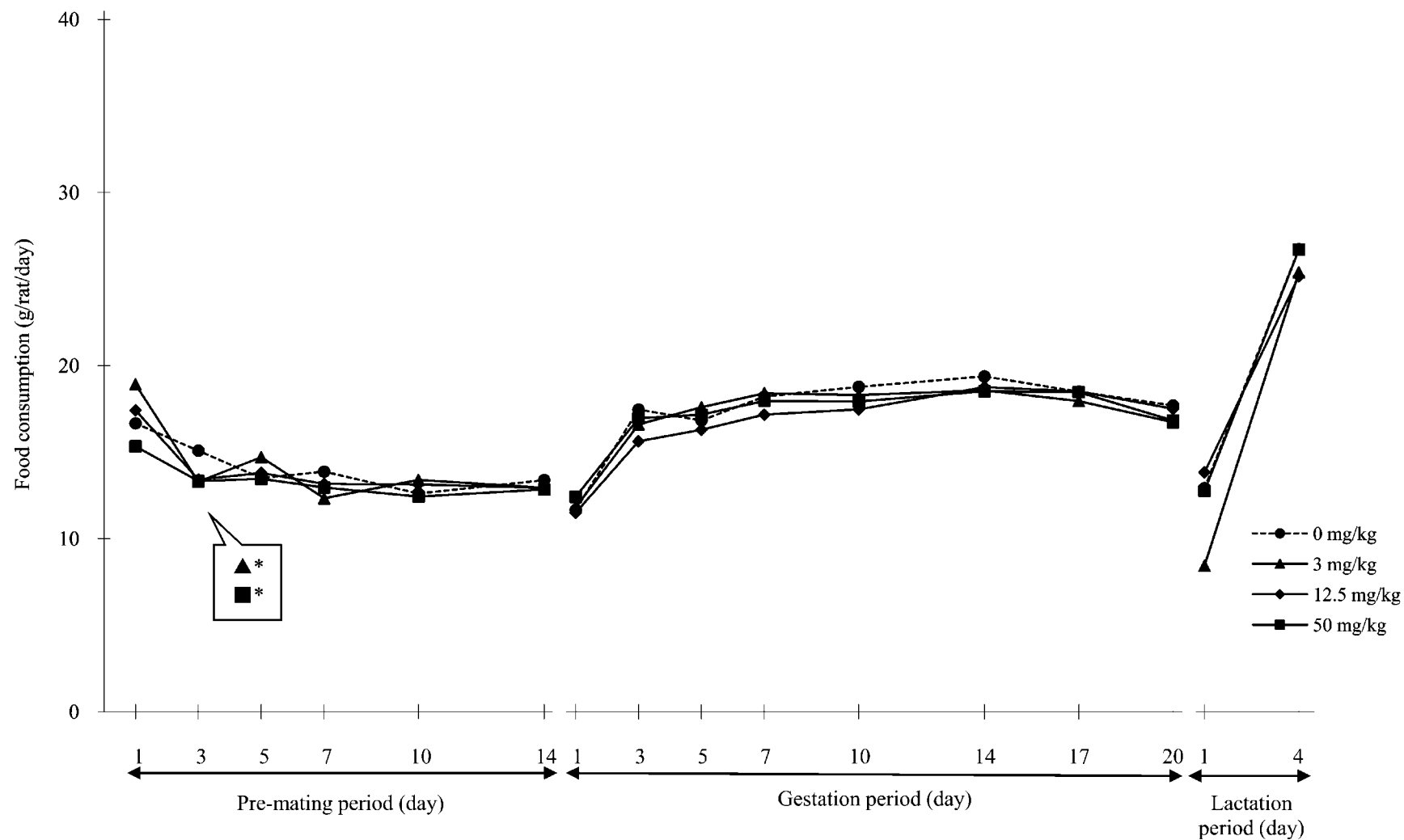


Figure 5 Food consumption of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

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

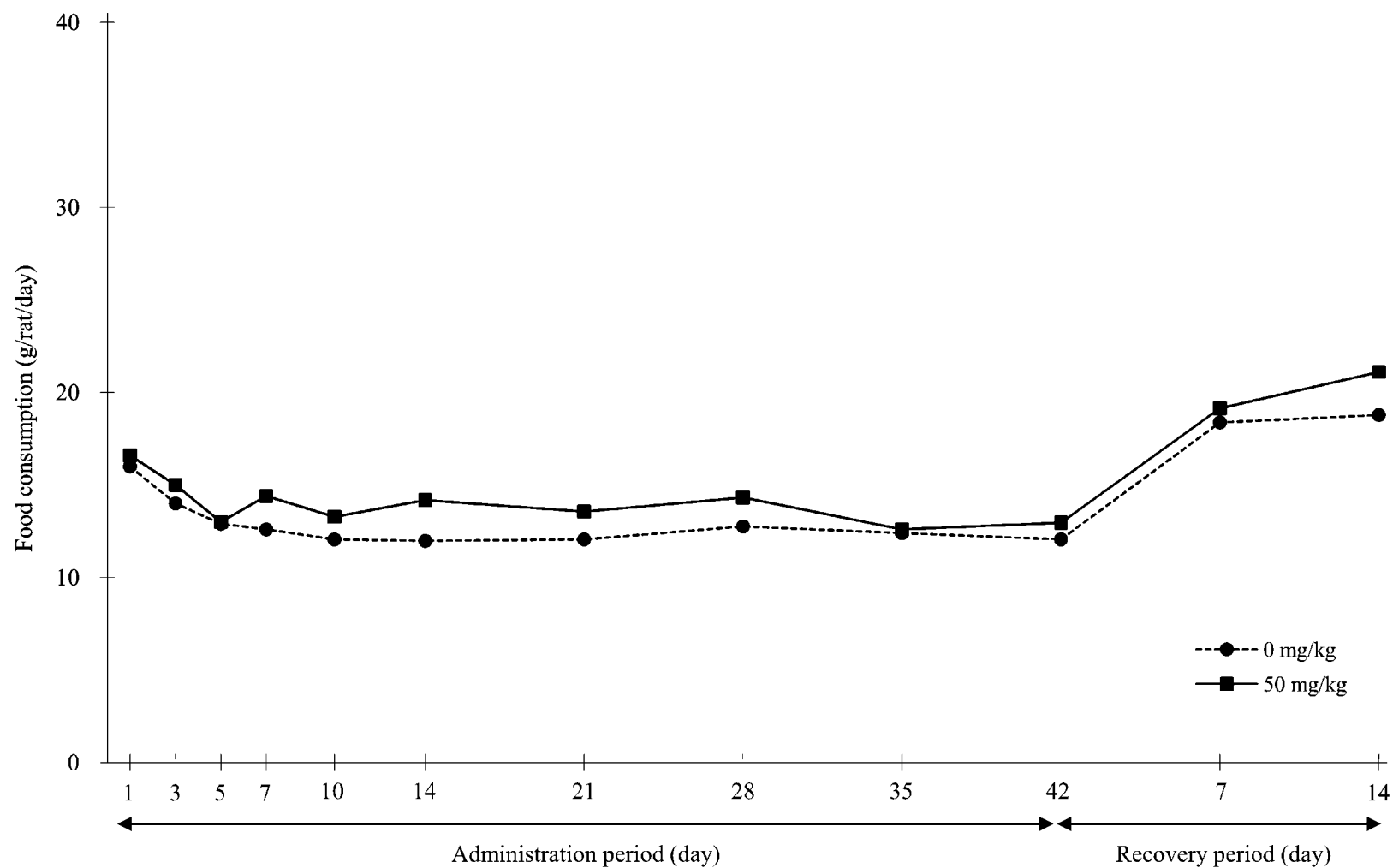


Figure 6 Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

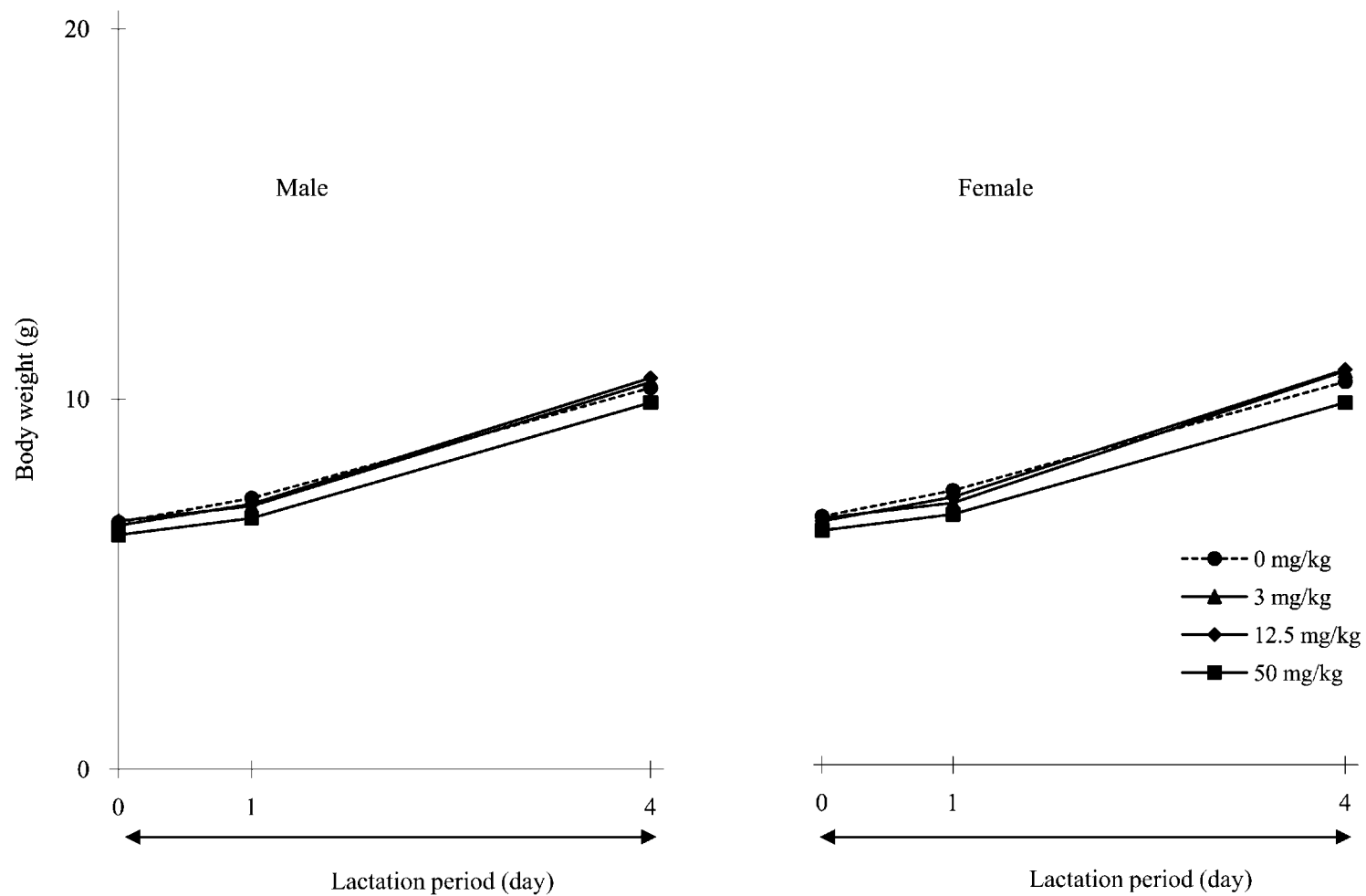


Figure 7 Body weight of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-ethylaniline (SR08200)

Table 1 General appearance of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Findings	Administration period (day)														Autopsy day
		1-25	26	27	28	29	30,31	32	33,34	35,36	37	38	39	40,41	42	
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7
	No abnormal findings	12	12	11	12	11	12	11	11	10	11	12	12	11	12	7
	Diarrhea	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	Soft feces	0	0	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0
	Soil of perianal fur	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
3 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
12.5 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	11	11	11	11	12	11	11	11	11	11	12	11	12	12
	Diarrhea	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Soft feces	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0
50 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	7

Group	Findings	Recovery period (day)		Autopsy day
		1-14		
0 mg/kg	Number of animals examined	5		5
	No abnormal findings	5		5
50 mg/kg	Number of animals examined	5		5
	No abnormal findings	5		5

Values are number of animals with findings.

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with 2-ethylalaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Findings	Pre-mating period (day)										
		1	2	3	4-7	8	9	10-14	15	16	17	18-27
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	10	9	1	-
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	10	9	1	-
3 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	8	5	3	-
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	8	5	3	-
12.5 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	6	6	-	-
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	6	6	-	-
50 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	10	9	1	1
	No abnormal findings	12	11	12	11	12	11	12	10	9	1	1
	Diarrhea	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Soft feces	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Values are number of animal with findings.

- : Blank.

(to be continued)

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with 2-ethylalaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) (continued-1)

Group	Findings	Gestation period (day)							
		0-15	16	17-21	22	23	24	25	26
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	6	-	-	-	-
	No abnormal findings	12	12	12	6	-	-	-	-
3 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	7	3	3	2	2
	No abnormal findings	12	11	11	6	1	1	1	1
	Subcutaneous mass, right side of thoracic region	0	1	1	1	1	1	1	1
	Dead	0	0	0	0	0	1	0	0
	Mucous feces	0	0	0	0	1	0	0	0
	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	1	1	0	0
	Soil of perianal fur	0	0	0	0	1	0	0	0
12.5 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	2	-	-	-	-
	No abnormal findings	12	12	11	2	-	-	-	-
	Subcutaneous mass, right side of inguinal region	0	0	1	0	-	-	-	-
50 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	4	-	-	-	-
	No abnormal findings	12	12	12	4	-	-	-	-

Values are number of animal with findings.

(to be continued)

- : Blank.

Day 26 of gestation : Autopsy day.

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with 2-ethylalaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) (continued-2)

Group	Findings	Lactation period (day)						Autopsy day
		0	1	2	3	4	5	
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	11
	Soft feces	0	0	0	0	0	0	1
3 mg/kg	Number of animals examined	9	9	9	9	8	8	8
	No abnormal findings	9	8	8	8	8	8	8
	Dead	0	0	0	1	0	0	0
	Diarrhea	0	0	1	0	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	0	1	1	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	1	0	0	0	0
	Soil of perianal fur	0	0	1	0	0	0	0
	Soil of perigenital fur	0	0	1	1	0	0	0
12.5 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormal findings	11	11	11	11	11	11	11
	Subcutaneous mass, right side of inguinal region	1	1	1	1	1	1	1
50 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	11	11
	No abnormal findings	12	12	11	11	11	11	11
	Dead	0	0	0	0	1	0	0
	Bradypnea	0	0	0	1	0	0	0
	Decrease in locomotor activity	0	0	1	1	0	0	0
	Pale skin of the auricle and the extremities	0	0	1	1	0	0	0
	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	1	0	0

Values are number of animal with findings.

(to be continued)

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with 2-ethylalaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) (continued-3)

Group	Findings	Administration period (day)			Recovery period (day)	Autopsy day
		1-12	13	14-42	1-14	
0 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5
	No abnormal findings	5	5	5	5	5
50 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5
	No abnormal findings	5	3	5	5	5
	Diarrhea	0	2	0	0	0

Values are number of animal with findings.

Table 3-1 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Body position/ Posture 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
							Rolling 0	Repetitive circling 0	Biting/ Selfmutilation 1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12

Category No. : The category number observed in each item.

(to be continued)

Pre : Pre-administration.

Day 7, 14, 21 and 28 : Day 7, 14, 21 and 28 of administration.

Table 3-1 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)
(continued)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Body position/ Posture 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
							Rolling 0	Repetitive circling 0	Biting/ Selfmutilation 1
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

Day 35 and 42 : Day 35 and 42 of administration.

Recovery day 7 and 14 : Day 7 and 14 of recovery.

Table 3-2 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Ease of		Muscle tone	Piloerection	Fur	Eyes	Mucous membranes	Skin	Pupil size	Lacrimation	Salivation	Secretions/ Excretions
				Removal	Handling										
				1	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	0
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Category No. : The category number observed in each item.

(to be continued)

Pre : Pre-administration.

Day 7, 14, 21 and 28 : Day 7, 14, 21 and 28 of administration.

Table 3-2 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)
(continued)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Ease of		Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur		Eyes 1	Mucous membranes 0	Skin 1	Pupil size 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Secretions/ Excretions 0
				Removal 1	Handling 1			1	3							
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

Day 35 and 42 : Day 35 and 42 of administration.

Recovery day 7 and 14 : Day 7 and 14 of recovery.

Table 3-3 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Gait	Co-ordination of movement	Reactivity to environmental stimuli	Searching	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		
								0	1	0	1	Excessive grooming	Unusual head movement	Walking backward	Vocalization	Aggression
				1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	8	4	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	8	4	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	10	2	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	9	3	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	10	2	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	11	1	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	10	2	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	9	3	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	9	3	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	9	3	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	9	3	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	9	3	10	2	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	11	1	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	11	1	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	11	1	12	12	12	12	12

Category No. : The category number observed in each item.

(to be continued)

Pre : Pre-administration.

Day 7, 14, 21 and 28 : Day 7, 14, 21 and 28 of administration.

Table 3-3 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)
(continued)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Gait 1	Co-ordination of movement 1	Reactivity to environmental stimuli 1	Searching 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		
								0	1	0	1	Excessive grooming 0	Unusual head movement 0	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	Aggression 1
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	9	3	11	1	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	11	1	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	4	1	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	3	2	4	1	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	4	1	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	4	1	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

Day 35 and 42 : Day 35 and 42 of administration.

Recovery day 7 and 14 : Day 7 and 14 of recovery.

Table 4-1-1 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Body position/ Posture 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
							Rolling 0	Repetitive circling 0	Biting/ Selfmutilation 1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12

Category No. : The category number observed in each item.

(to be continued)

Pre : Pre-administration.

Day 7, 14, 21 and 28 : Day 7, 14, 21 and 28 of administration.

Table 4-1-1 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)
(continued)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Body position/ Posture 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
							Rolling 0	Repetitive circling 0	Biting/ Selfmutilation 1
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	8		8	8	8	8	8	8
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	11		11	11	11	11	11	11

Category No. : The category number observed in each item.

Day 35 and 42 : Day 35 and 42 of administration.

Recovery day 7 and 14 : Day 7 and 14 of recovery.

Table 4-1-2 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Ease of		Muscle tone	Piloerection	Fur	Eyes	Mucous membranes	Skin	Pupil size	Lacrimation	Salivation	Secretions/ Excretions
				Removal	Handling										
				1	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	0
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Category No. : The category number observed in each item.

(to be continued)

Pre : Pre-administration.

Day 7, 14, 21 and 28 : Day 7, 14, 21 and 28 of administration.

Table 4-1-2 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)
(continued)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Ease of		Muscle tone	Piloerection	Fur	Eyes	Mucous membranes	Skin	Pupil size	Lacrimation	Salivation	Secretions/ Excretions
				Removal	Handling										
				1	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	0
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	8		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	11		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

Category No. : The category number observed in each item.

Day 35 and 42 : Day 35 and 42 of administration.

Recovery day 7 and 14 : Day 7 and 14 of recovery.

Table 4-1-3 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Gait 1	Co-ordination of movement 1	Reactivity to environmental stimuli 1	Searching 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		
								0	1	0	1	Excessive grooming 0	Unusual head movement 0	Walking backward 1	Vocalization 1	Aggression 1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	9	3	12	0	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	11	1	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	11	1	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	11	1	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12

Category No. : The category number observed in each item.

(to be continued)

Pre : Pre-administration.

Day 7, 14, 21 and 28 : Day 7, 14, 21 and 28 of administration.

Table 4-1-3 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)
(continued)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Gait 1	Co-ordination of movement 1	Reactivity to environmental stimuli 1	Searching 1	Urination 0 1		Defecation 0 1		Stereotype			Bizarre behavior		
												Excessive grooming 0 1	Unusual head movement 0	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	Aggression 1	
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
	3 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	11	1	12	0	12	12	12	12
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	11	1	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	0	12	12	12	12
	3 mg/kg	8		8	8	8	8	8	0	8	0	8	0	8	8	8	8
	12.5 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	0	12	12	12	12
	50 mg/kg	11		11	11	11	11	11	0	11	0	11	0	11	11	11	11

Category No. : The category number observed in each item.

Day 35 and 42 : Day 35 and 42 of administration.

Recovery day 7 and 14 : Day 7 and 14 of recovery.

Table 4-2-1 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Body position/ Posture 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
							Rolling 0	Repetitive circling 0	Biting/ Selfmutilation 1
Pre	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Day 21	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Day 28	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

(to be continued)

Pre : Pre-administration.

Day 7, 14, 21 and 28 : Day 7, 14, 21 and 28 of administration.

Table 4-2-1 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)
(continued)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Body position/ Posture 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
							Rolling 0	Repetitive circling 0	Biting/ Selfmutilation 1
Day 35	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Day 42	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

Day 35 and 42 : Day 35 and 42 of administration.

Recovery day 7 and 14 : Day 7 and 14 of recovery.

Table 4-2-2 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Ease of		Muscle tone	Piloerection	Fur	Eyes	Mucous membranes	Skin	Pupil size	Lacrimation	Salivation	Secretions/ Excretions
				Removal	Handling										
				1	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	0
Pre	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Day 21	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Day 28	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7, 14, 21 and 28 : Day 7, 14, 21 and 28 of administration.

(to be continued)

Table 4-2-2 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)
(continued)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Ease of		Muscle tone	Piloerection	Fur	Eyes	Mucous membranes	Skin	Pupil size	Lacrimation	Salivation	Secretions/ Excretions
				Removal	Handling										
				1	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	0
Day 35	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Day 42	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

Day 35 and 42 : Day 35 and 42 of administration.

Recovery day 7 and 14 : Day 7 and 14 of recovery.

Table 4-2-3 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Gait	Co-ordination of movement	Reactivity to environmental stimuli	Searching	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		
								0	1	0	1	Excessive grooming	Unusual head movement	Walking backward	Vocalization	Aggression
				1	1	1	1					0	0	1	1	1
Pre	0 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	4	1	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	4	1	5	5	5	5	5
Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
Day 21	0 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
Day 28	0 mg/kg	5		5	5	5	5	3	2	5	0	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

(to be continued)

Pre : Pre-administration.

Day 7, 14, 21 and 28 : Day 7, 14, 21 and 28 of administration.

Table 4-2-3 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)
(continued)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Gait 1	Co-ordination of movement 1	Reactivity to environmental stimuli 1	Searching 1	Urination		Defecation 0	Stereotype		Bizarre behavior		
								0	1		Excessive grooming 0	Unusual head movement 0	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	Aggression 1
Day 35	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	4	1	5	5	5	5	5	5
Day 42	0 mg/kg	5		5	5	5	5	3	2	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	3	2	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	0	5	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

Day 35 and 42 : Day 35 and 42 of administration.

Recovery day 7 and 14 : Day 7 and 14 of recovery.

Table 5 Functional test of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category No.	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Tactile 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 6	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	3 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	12.5 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Recovery week 2	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

(to be continued)

Values are expressed as the number of animals.

Visual reactivity : approach response.

Pain reactivity : tail pinch response.

Tactile reactivity : tactile response.

Proprioceptive reactivity : returning from enforced posture.

Auditory reactivity : response to Galton's whistle.

Righting reflex : landing performance from 30 cm above.

Week 6 : Week 6 of administration.

Recovery week 2 : Week 2 of recovery.

Table 5 Functional test of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) (continued)

Period	Group	Number of animals	Grip strength		Motor activity measurements (count)							
			Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total	
Week 6	0 mg/kg	5	Mean	1734.22	636.54	523.6	308.6	121.0	146.6	125.6	108.2	1333.6
			S.D.	233.12	102.03	264.8	219.1	97.4	110.4	126.8	141.1	884.3
	3 mg/kg	5	Mean	1535.74	597.74	376.6	232.4	155.2	130.0	61.2	80.4	1035.8
			S.D.	153.74	93.26	86.6	83.2	94.8	53.4	70.3	48.9	332.7
	12.5 mg/kg	5	Mean	1567.14	576.98	499.8	250.8	129.2	150.2	84.0	100.0	1214.0
			S.D.	135.96	51.11	193.5	110.0	61.8	130.5	70.0	73.7	502.1
	50 mg/kg	5	Mean	1525.14	619.88	581.0	293.2	217.0	176.8	130.0	142.6	1540.6
			S.D.	204.50	91.38	403.0	228.4	159.4	147.3	107.0	138.1	1156.2
Recovery week 2	0 mg/kg	5	Mean	1805.46	674.42	487.4	271.0	105.2	83.0	43.8	31.8	1022.2
			S.D.	152.53	49.99	206.8	170.8	173.9	165.7	86.9	48.3	755.2
	50 mg/kg	5	Mean	1626.66	585.40	415.4	181.0	87.8	45.6	67.0	55.2	852.0
			S.D.	165.13	113.79	159.7	79.5	76.7	41.0	62.0	82.2	364.1

Week 6 : Week 6 of administration.

Recovery week 2 : Week 2 of recovery.

Table 6 Functional test of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Tactile 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 6	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Recovery week 2	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Lactation day 4	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	3 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	12.5 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Category No. : The category number observed in each item.

(to be continued)

Values are expressed as the number of animals.

Visual reactivity : approach response.

Pain reactivity : tail pinch response.

Tactile reactivity : tactile response.

Proprioceptive reactivity : returning from enforced posture.

Auditory reactivity : response to Galton's whistle.

Righting reflex : landing performance from 30 cm above.

Week 6 : Week 6 of administration.

Recovery week 2 : Week 2 of recovery.

Table 6 Functional test of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) (continued)

Period	Group	Number of animals	Grip strength		Motor activity measurements (count)							Total
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	
Week 6	0 mg/kg	5	Mean	1323.52	465.12	682.4	553.2	417.2	285.0	111.8	111.4	2161.0
			S.D.	110.55	88.90	196.8	140.4	160.7	58.2	117.3	129.9	388.0
	50 mg/kg	5	Mean	1240.06	404.18	607.4	443.0	243.4	209.4	141.6	85.6	1730.4
			S.D.	129.83	59.01	150.4	133.0	115.5	50.6	55.8	52.6	458.5
Recovery week 2	0 mg/kg	5	Mean	1329.48	449.52	791.4	603.0	335.0	203.6	171.2	107.6	2211.8
			S.D.	61.05	70.19	266.0	337.8	414.4	221.4	270.5	173.6	1562.7
	50 mg/kg	5	Mean	1349.32	432.86	830.2	475.2	308.2	241.4	210.4	139.4	2204.8
			S.D.	188.88	92.96	184.8	282.4	222.2	237.1	235.6	210.7	1244.1
Lactation day 4	0 mg/kg	5	Mean	1263.56	424.12	477.4	67.2	32.0	32.4	34.6	5.2	648.8
			S.D.	96.49	63.40	24.3	43.1	40.7	54.4	67.4	11.6	145.8
	3 mg/kg	5	Mean	1216.98	416.02	486.8	176.0	132.2	103.2	141.4	134.6+	1174.2+
			S.D.	109.69	46.97	181.8	106.9	78.9	119.9	60.0	182.5	292.7
	12.5 mg/kg	5	Mean	1182.74	417.54	532.0	175.4	111.0	58.0	62.6	69.2	1008.2
			S.D.	98.42	57.45	180.1	141.8	235.4	123.6	140.0	112.0	862.6
	50 mg/kg	5	Mean	1165.68	418.38	583.2	126.0	73.0	67.0	67.8	123.8	1040.8+
			S.D.	68.53	82.90	177.5	69.1	72.4	66.4	70.8	134.0	295.3

Week 6 : Week 6 of administration.

Recovery week 2 : Week 2 of recovery.

Lactation day 4 : Day 4 of lactation.

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

Table 7 Body weight of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Body weight (g) on administration period (day)										Body weight gain	
													Day 1-42	
			1	3	5	7	10	14	21	28	35	42	g	%
0 mg/kg	12	Mean	374.4	381.8	390.5	401.7	409.8	427.8	452.2	476.5	499.9	517.3	142.8	38.223
		S.D.	21.9	22.3	23.8	25.1	26.2	27.1	29.6	32.8	34.9	32.9	21.5	5.738
3 mg/kg	12	Mean	376.0	382.7	392.7	402.2	411.4	431.3	455.0	481.0	509.1	527.8	151.8	40.356
		S.D.	21.0	21.4	22.4	24.3	23.7	30.0	30.7	37.5	39.6	39.5	26.4	6.342
12.5 mg/kg	12	Mean	374.2	381.6	389.3	400.5	406.7	423.9	452.2	475.8	500.0	520.2	146.0	38.903
		S.D.	22.3	22.9	23.5	26.3	26.6	28.3	33.2	39.0	44.5	48.8	33.4	8.030
50 mg/kg	12	Mean	374.3	382.0	390.3	400.8	407.8	426.3	449.7	475.7	500.2	518.4	144.1	38.247
		S.D.	21.0	22.9	26.4	26.8	29.8	34.0	37.7	43.4	49.0	51.3	33.0	7.021

Group	Number of animals		Body weight (g)		Body weight gain	
			on recovery period (day)		Day 42-R14	
			7	14	g	%
0 mg/kg	5	Mean	523.4	535.8	19.0	3.638
		S.D.	23.0	28.7	8.8	1.572
50 mg/kg	5	Mean	525.4	535.2	16.4	3.172
		S.D.	24.9	23.7	4.8	0.958

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on day 1 or day 42) x 100.

R14 : Recovery day 14

Table 8 Body weight before gestation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Body weight (g) on pre-mating period (day)							Body weight gain	
										Day 1-14	
			1	3	5	7	10	14	21	g	%
0 mg/kg	12	Mean	239.1	247.8	246.7	255.9	255.8	262.7	-	23.6	9.834
		S.D.	12.5	11.0	15.2	13.7	14.3	17.1	-	8.3	3.285
3 mg/kg	12	Mean	244.1	246.8	252.8	255.6	258.7	265.3	-	21.3	8.743
		S.D.	10.9	9.4	11.2	10.9	13.9	14.6	-	10.9	4.545
12.5 mg/kg	12	Mean	242.0	246.7	248.7	254.5	256.9	263.6	-	21.6	8.974
		S.D.	13.2	9.7	13.0	12.4	13.5	13.8	-	7.7	3.280
50 mg/kg	12	Mean	236.2	243.5	244.0	251.8	253.3	260.8	(1) (279.0)	24.7	10.389
		S.D.	10.1	11.9	11.4	14.7	16.7	20.8		15.6	6.415

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on day 1) x 100.

Values in parentheses are the number of animals examined and reference data (Mean).

- : Blank.

Table 9 Body weight during gestation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Body weight (g) on gestation period (day)									Body weight gain	
			0	1	3	5	7	10	14	17	20	Day 0-20	
												g	%
0 mg/kg	12	Mean	270.8	276.8	289.0	297.0	307.0	323.8	347.4	379.2	427.5	156.7	58.028
		S.D.	19.3	17.5	19.1	19.6	20.3	19.4	22.5	24.9	30.0	19.5	7.534
3 mg/kg	10	Mean	276.6	282.6	294.4	303.0	313.8	329.3	349.9	383.8	429.2	152.6	55.287
		S.D.	12.5	12.1	11.1	12.4	11.7	12.1	13.7	15.0	18.5	13.8	5.826
12.5 mg/kg	12	Mean	266.8	274.0	283.4	292.5	300.8	317.2	339.4	370.8	422.1	155.3	58.183
		S.D.	13.7	14.9	14.8	16.5	17.4	20.5	20.1	23.8	28.8	18.8	5.995
50 mg/kg	12	Mean	270.6	277.5	287.8	296.3	305.9	320.6	342.9	375.6	422.7	152.1	56.558
		S.D.	19.9	17.7	16.8	16.0	14.7	15.5	16.4	18.3	19.4	9.2	6.157

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on day 0) x 100.

Table 10 Body weight during lactation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Body weight (g) on lactation period (day)			Body weight gain	
			0	1	4	Day 0-4	
						g	%
0 mg/kg	12	Mean	320.8	320.8	326.3	5.4	1.763
		S.D.	20.0	21.3	27.4	21.7	6.834
3 mg/kg	9	Mean	325.3	318.0	(8) 329.1	(8) 1.6	(8) 0.850
		S.D.	24.7	25.0	13.6	18.2	5.923
12.5 mg/kg	12	Mean	323.3	324.3	328.3	4.9	1.536
		S.D.	16.0	15.9	18.1	10.0	2.971
50 mg/kg	12	Mean	318.0	317.0	(11) 323.0	(11) 3.5	(11) 1.098
		S.D.	14.7	20.4	16.2	4.3	1.350

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on day 0) x 100.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 11 Body weight of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Body weight (g) on administration period (day)										Body weight gain	
													Day 1-42	
			1	3	5	7	10	14	21	28	35	42	g	%
0 mg/kg	5	Mean	233.6	244.6	243.2	252.4	254.2	259.6	265.2	276.6	288.8	293.6	60.0	25.768
		S.D.	13.0	13.0	16.0	13.5	14.9	15.3	16.4	16.8	17.2	18.9	14.6	6.557
50 mg/kg	5	Mean	243.4	252.8	247.6	260.6	261.0	270.8	275.0	290.2	294.0	307.6	64.2	26.370
		S.D.	10.0	7.1	10.6	9.7	8.0	12.3	15.4	16.9	12.1	21.5	17.5	6.898

Group	Number of animals		Body weight (g) on recovery period (day)		Body weight gain	
					Day 42-R14	
			7	14	g	%
0 mg/kg	5	Mean	303.0	304.2	10.6	3.604
		S.D.	25.7	21.1	7.0	2.407
50 mg/kg	5	Mean	311.0	322.0	14.4	4.724
		S.D.	21.0	20.5	4.4	1.565

Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on day 1 or day 42) x 100.

R14 : Recovery day 14

Table 12 Food consumption of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)								
			Administration period (day)								
			0-1	1-3	3-5	5-7	7-10	10-14	14-28	28-35	35-42
0 mg/kg	12	Mean	25.58	17.13	18.92	17.13	16.38	15.41	15.95	15.98	15.63
		S.D.	3.29	2.04	3.57	1.33	1.59	1.25	1.76	1.99	1.62
3 mg/kg	12	Mean	26.33	17.54	18.96	17.50	17.13	16.82	16.56	16.66	15.83
		S.D.	2.74	1.44	1.27	2.08	1.29	2.01	1.78	1.88	1.87
12.5 mg/kg	12	Mean	24.67	18.21	18.50	17.75	16.78	16.11	16.24	16.43	15.68
		S.D.	2.90	2.08	2.37	2.51	2.10	2.24	2.53	2.26	1.89
50 mg/kg	12	Mean	26.42	18.42	18.92	17.38	17.00	16.31	(11) 17.25	17.35	16.39
		S.D.	2.97	2.25	2.98	2.23	2.39	2.25	2.17	2.61	2.17

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)	
			Recovery period (day)	
			0-7	7-14
0 mg/kg	5	Mean	22.10	25.48
		S.D.	1.39	2.34
50 mg/kg	5	Mean	25.58	26.60
		S.D.	4.27	1.97

Values on Day 0-1 are pre-administration values.

Recovery day 0 is identical to administration day 28.

The food consumption on Days 35-42 of administration and Days 7-14 of recovery period is the mean value of 6 days.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 13 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)					
			Pre-mating period (day)					
			0-1	1-3	3-5	5-7	7-10	10-14
0 mg/kg	12	Mean	16.67	15.08	13.50	13.88	12.61	13.38
		S.D.	2.02	1.12	2.31	1.43	1.68	1.97
3 mg/kg	12	Mean	18.92	13.29*	14.71	12.33	13.40	12.94
		S.D.	3.06	1.91	1.81	2.35	1.86	1.86
12.5 mg/kg	12	Mean	17.42	13.42	13.79	13.17	13.13	12.93
		S.D.	4.72	1.33	2.02	1.96	1.91	1.49
50 mg/kg	12	Mean	15.33	13.33*	13.46	12.96	12.43	12.84
		S.D.	3.20	2.32	2.42	2.33	2.32	2.22

Values on Day 0-1 are pre-administration values.

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

Table 14 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)							
			Gestation period (day)							
			0-1	1-3	3-5	5-7	7-10	10-14	14-17	17-20
0 mg/kg	12	Mean	11.67	17.46	16.83	18.21	18.78	19.38	18.49	17.69
		S.D.	2.10	2.74	3.10	2.56	2.64	2.05	2.26	2.31
3 mg/kg	10	Mean	11.80	16.60	17.60	18.40	18.30	18.57	17.95	16.73
		S.D.	1.87	1.81	2.17	2.13	2.86	1.90	1.52	1.95
12.5 mg/kg	12	Mean	11.50	15.63	16.29	17.17	17.47	18.76	18.51	17.51
		S.D.	2.91	1.99	2.43	2.04	2.39	2.09	2.39	0.83
50 mg/kg	12	Mean	12.42	16.96	17.17	17.96	17.93	18.52	18.47	16.83
		S.D.	2.23	1.88	2.56	2.54	2.19	2.20	1.78	1.48

Gestation day 0 is identical to the day of copulation.

Table 15 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals	Food consumption (g/rat/day)		
		Lactation period (day)		
			0-1	1-4
0 mg/kg	12	Mean	12.92	26.73
		S.D.	6.24	8.53
3 mg/kg	9	Mean	8.44	(8) 25.38
		S.D.	5.34	7.93
12.5 mg/kg	12	Mean	13.83	25.17
		S.D.	3.51	3.07
50 mg/kg	12	Mean	12.75	(11) 26.70
		S.D.	5.50	4.29

Lactation day 0 is identical to the day of parturition.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 16 Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)									
			Administration period (day)									
			0-1	1-3	3-5	5-7	7-10	10-14	10-15	14-28	28-35	35-42
0 mg/kg	5	Mean	16.00	14.00	12.90	12.60	12.06	11.98	12.06	12.76	12.40	12.06
		S.D.	3.08	2.37	1.56	1.92	1.55	1.02	1.17	1.49	1.08	1.35
50 mg/kg	5	Mean	16.60	15.00	13.00	14.40	13.28	14.18	13.56	14.32	12.60	12.96
		S.D.	4.51	2.55	2.37	2.16	1.83	2.57	1.28	2.27	0.73	1.18

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)	
			Recovery period (day)	
			0-7	7-14
0 mg/kg	5	Mean	18.38	18.78
		S.D.	1.75	2.63
50 mg/kg	5	Mean	19.14	21.10
		S.D.	0.90	1.42

Values on Day 0-1 are pre-administration values.

Recovery day 0 is identical to administration day 28.

The food consumption on Days 35-42 of administration and Days 7-14 of recovery period is the mean value of 6 days.

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

Table 17 Urinary findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals	pH				Protein					Glucose -	Ketone body -	Urobili- nogen 0.1 EU/dL	Bili- rubin -	Occult blood		Color A	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
		7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+	3+					-	±		1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050	1.050<	
0 mg/kg	5	1	1	0	3	0	0	1	3	1	5	5	5	5	5	0	5	0	1	1	3	5.80 ± 1.75
3 mg/kg	5	1	1	0	3	0	1	2	2	0	5	5	5	5	5	0	5	0	2	1	2	8.00 ± 3.89
12.5 mg/kg	5	0	0	1	4	0	1	3	1	0	5	5	5	5	4	1	5	2	0	2	1	11.40 ± 6.61
50 mg/kg	5	1	0	0	4	0	0	3	2	0	5	5	5	5	5	0	5	1	3	0	1	12.10 ± 8.79

Values are number of animals with findings.

-, Negative ; ±, Slight ; 1+, Moderate ; 2+, Severe ; 3+, Very severe.

Color : A = Pale yellow or yellow

Table 18 Urinary findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals											Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bili-rubin	Occult blood	Color A	Specific gravity					Urine volume (mL/24hr, mean±S.D.)
		pH						Protein										1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+							-	-	0.1 EU/dL	-	-	
																		(4)					(4)
0 mg/kg	5	1	0	2	1	1	0	1	3	1	0	5	5	5	5	5	5	1	1	0	2	0	10.63 ± 6.21
50 mg/kg	5	0	0	1	0	2	2	0	4	0	1	5	5	5	5	5	5	1	1	1	1	1	12.70 ± 7.82

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-, Negative ; $\pm$, Slight ; 1+, Moderate ; 2+, Severe.

Color : A = Pale yellow or yellow

Table 19 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals	pH				Protein				Glucose -	Ketone body -	Urobili- nogen 0.1 EU/dL	Bili- rubin -	Occult blood		Color A	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
		7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+					-	±		1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050	1.050<	
0 mg/kg	5	1	0	2	2	0	0	3	2	5	5	5	5	4	1	5	0	1	2	2	13.50 ± 3.98
50 mg/kg	5	0	1	2	2	0	0	1	4	5	5	5	5	5	0	5	1	0	2	2	15.10 ± 8.61

Values are number of animals with findings.
 -, Negative ; ±, Slight ; 1+, Moderate ; 2+, Severe.
 Color : A = Pale yellow or yellow

Table 20 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals	pH				Protein			Glucose	Ketone body	Urobili-nogen	Bili-rubin	Occult blood	Color	Specific gravity				Urine volume (mL/24hr, mean±S.D.)						
		7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+							-	-	0.1 EU/dL	-		-	A	1.021-	1.031-	1.041-	1.050<
																						1.030	1.040	1.050	
																(4)				(4)					
0 mg/kg	5	1	0	2	2	0	3	2	5	5	5	5	5	5	5	0	2	2	0	13.38 ± 6.09					
50 mg/kg	5	0	0	2	3	0	1	4	5	5	5	5	5	5	5	1	2	1	1	16.60 ± 6.84					

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-, Negative ; $\pm$, Slight ; 1+, Moderate.

Color : A = Pale yellow or yellow

Table 21 Hematological findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		WBC 10 ² /μL	RBC 10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	121.40	857.6	15.00	43.76	50.98	17.50	34.30	125.50
		S.D.	52.89	32.4	0.92	3.12	2.21	0.59	0.45	16.71
3 mg/kg	5	Mean	97.88	899.8	15.58	45.66	50.74	17.30	34.14	114.90
		S.D.	24.21	30.8	0.43	1.77	0.80	0.25	0.36	22.41
12.5 mg/kg	5	Mean	113.76	879.8	14.90	44.30	50.46	16.96	33.64	131.40
		S.D.	33.63	42.4	0.32	1.25	2.96	0.73	0.56	13.97
50 mg/kg	5	Mean	155.08	728.0**	13.48**	42.40	58.26**	18.54*	31.78**	125.30
		S.D.	21.31	26.1	0.36	1.23	1.74	0.59	0.15	11.27

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

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

(to be continued)

Table 21 Hematological findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) (continued)

Group	Number of animals		Reticulo-cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (10 ² /μL)				
						Neutrophil	Lymphocyte	Monocyte	Eosinophil	Basophil
0 mg/kg	5	Mean	4.012	17.76	25.50	21.82	95.64	2.58	1.34	0.02
		S.D.	1.015	2.80	4.21	9.61	43.89	1.11	0.46	0.04
3 mg/kg	5	Mean	3.494	18.20	27.14	24.16	69.52	3.04	1.16	0.00
		S.D.	0.185	1.34	1.55	11.21	15.82	0.73	0.40	0.00
12.5 mg/kg	5	Mean	4.008	18.32	28.70	18.46	91.90	2.38	1.00	0.02
		S.D.	0.661	1.44	2.85	6.84	36.43	0.77	0.32	0.04
50 mg/kg	5	Mean	12.394**	17.54	26.34	28.48	123.72	1.74	1.10	0.04
		S.D.	0.583	1.21	2.09	5.29	18.31	0.65	0.38	0.05

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

Table 22 Hematological findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		WBC 10 ² /μL	RBC 10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	96.56	781.0	14.72	44.04	56.46	18.88	33.42	121.64
		S.D.	21.70	43.5	0.51	1.34	2.15	0.46	0.50	10.89
3 mg/kg	5	Mean	123.02	765.6	14.26	42.90	56.04	18.64	33.26	141.66
		S.D.	25.76	17.5	0.38	1.43	1.86	0.36	0.52	20.40
12.5 mg/kg	5	Mean	109.42	731.8	13.70*	41.84	57.22	18.72	32.74	157.24**
		S.D.	22.75	23.0	0.56	1.23	1.65	0.55	0.44	12.61
50 mg/kg	5	Mean	107.74	587.60**	12.20**	40.26**	68.56**	20.74**	30.32**	120.56
		S.D.	19.72	29.9	0.56	2.09	2.62	0.61	0.50	10.84

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

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

(to be continued)

Table 22 Hematological findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) (continued)

Group	Number of animals		Reticulo-cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (10 ² /μL)				
						Neutrophil	Lymphocyte	Monocyte	Eosinophil	Basophil
0 mg/kg	5	Mean	9.638	17.40	21.42	27.04	63.50	5.24	0.78	0.00
		S.D.	2.782	0.79	1.11	10.50	11.13	1.08	0.39	0.00
3 mg/kg	5	Mean	11.156	17.96	20.94	40.30	75.50	6.32	0.86	0.04
		S.D.	2.921	0.89	1.78	15.60	14.73	0.67	0.11	0.05
12.5 mg/kg	5	Mean	11.012	18.18	20.04	32.74	71.36	4.66	0.66	0.00
		S.D.	2.252	0.60	1.10	12.88	19.01	1.13	0.30	0.00
50 mg/kg	5	Mean	26.606**	18.66	21.16	27.40	75.30	4.40	0.60	0.04
		S.D.	3.448	0.93	0.51	8.85	11.87	1.74	0.12	0.05

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

Table 23 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		WBC 10 ² /μL	RBC 10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	114.08	936.2	15.74	44.60	47.68	16.82	35.30	117.40
		S.D.	26.02	33.4	0.40	1.07	1.63	0.40	0.56	8.24
50 mg/kg	5	Mean	139.42	834.0**	15.60	45.82	54.98**	18.74**	34.06**	120.42
		S.D.	43.22	35.7	0.71	2.06	2.55	0.99	0.51	15.57

Group	Number of animals		Reticulo-cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (10 ² /μL)				
						Neutrophil	Lympho-cyte	Monocyte	Eosinophil	Basophil
0 mg/kg	5	Mean	3.040	19.66	25.36	12.04	97.58	2.82	1.64	0.00
		S.D.	0.625	2.12	1.51	2.16	24.43	0.64	0.63	0.00
50 mg/kg	5	Mean	3.372	19.04	25.56	12.10	121.78	3.52	1.98	0.04
		S.D.	0.787	1.47	2.31	1.46	43.64	0.61	0.92	0.05

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

Table 24 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		WBC 10 ² /μL	RBC 10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	69.42	841.4	15.04	42.58	50.58	17.88	35.28	121.18
		S.D.	27.03	27.0	1.08	2.75	2.04	0.87	0.40	12.78
50 mg/kg	5	Mean	74.56	786.6**	15.28	44.14	56.14**	19.42**	34.64	111.08
		S.D.	7.42	10.4	0.19	0.95	1.49	0.40	0.54	13.96

Group	Number of animals		Reticulo-cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (10 ² /μL)				
						Neutrophil	Lympho-cyte	Monocyte	Eosinophil	Basophil
0 mg/kg	5	Mean	2.680	17.58	19.32	7.66	59.10	1.58	1.08	0.00
		S.D.	0.669	0.72	2.01	2.46	24.82	0.58	0.59	0.00
50 mg/kg	5	Mean	2.776	17.82	19.44	11.78	60.22	1.66	0.90	0.00
		S.D.	0.409	0.73	1.10	3.91	8.81	0.65	0.57	0.00

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

Table 25 Blood chemical findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	5	Mean	5.74	2.716	0.922	47.40	21.32	7.92	18.08	5.28	68.8	31.0	597.6	0.72	0.052
		S.D.	0.15	0.384	0.229	7.33	2.98	0.68	3.42	0.98	22.3	9.0	297.8	0.23	0.018
3 mg/kg	5	Mean	5.56	2.838	1.050	51.04	21.02	7.64	16.14	4.16	69.6	30.0	518.8	0.48	0.058
		S.D.	0.11	0.183	0.115	2.75	1.99	0.55	0.57	0.59	15.7	3.2	162.1	0.15	0.013
12.5 mg/kg	5	Mean	5.52	2.890	1.102	52.38+	20.32	7.80	15.66	3.84*	71.4	33.0	415.0	0.38	0.050
		S.D.	0.26	0.145	0.054	1.16	1.22	0.55	0.73	0.86	28.5	14.1	66.5	0.13	0.012
50 mg/kg	5	Mean	5.48	2.984	1.198*	54.42+	17.32*	7.80	16.22	4.24	70.2	33.4	447.2	0.56	0.098**
		S.D.	0.18	0.147	0.093	1.92	0.67	0.41	0.94	0.52	12.3	4.3	57.0	0.30	0.023

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

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

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

(to be continued)

Table 25 Blood chemical findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	161.4	59.4	26.4	10.56	0.568	143.2	5.102	106.8	9.42	6.90
		S.D.	23.1	10.0	23.6	1.29	0.020	0.8	0.261	1.3	0.15	0.42
3 mg/kg	5	Mean	161.6	49.8	34.0	9.74	0.556	143.4	4.810	107.0	9.44	6.82
		S.D.	12.1	7.1	14.3	1.04	0.054	0.5	0.141	1.2	0.25	0.69
12.5 mg/kg	5	Mean	165.2	51.6	22.4	10.08	0.552	143.0	5.110	106.8	9.42	6.84
		S.D.	9.0	6.7	12.3	1.06	0.037	0.0	0.283	1.8	0.23	0.76
50 mg/kg	5	Mean	170.4	51.4	34.0	9.94	0.578	143.4	5.068	106.6	9.56	6.92
		S.D.	16.3	6.7	9.9	0.67	0.043	0.5	0.339	0.9	0.31	0.29

Table 26 Blood chemical findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	5	Mean	6.18	3.230	1.100	52.28	18.34	7.38	17.52	4.48	76.4	29.0	234.6	0.68	0.052
		S.D.	0.11	0.115	0.102	2.27	0.86	0.82	0.82	0.49	27.9	6.9	55.4	0.19	0.008
3 mg/kg	5	Mean	6.18	3.156	1.046	51.08	18.08	7.96	17.84	5.04	105.0	30.0	322.0	0.64	0.060
		S.D.	0.19	0.158	0.065	1.61	2.24	0.34	0.87	0.95	71.4	11.6	171.6	0.24	0.014
12.5 mg/kg	5	Mean	6.24	3.038	0.954	48.62	19.52	8.16	19.00	4.70	83.8	26.6	245.6	0.68	0.050
		S.D.	0.33	0.356	0.126	3.43	1.44	0.74	1.56	0.52	35.2	4.3	84.2	0.22	0.007
50 mg/kg	5	Mean	6.20	3.210	1.076	51.76	18.10	7.58	17.56	5.00	93.6	32.2	281.2	0.82	0.114**
		S.D.	0.32	0.189	0.064	1.52	1.58	0.63	0.78	1.35	36.5	6.9	109.3	0.30	0.019

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

(to be continued)

Table 26 Blood chemical findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	163.8	63.4	26.2	20.64	0.614	139.6	4.758	103.2	10.86	8.90
		S.D.	9.4	4.0	6.8	4.24	0.044	1.8	0.546	1.3	0.27	0.66
3 mg/kg	5	Mean	143.4	69.6	31.2	22.78	0.652	140.4	5.048	103.8	10.96	8.84
		S.D.	18.7	18.8	11.8	4.74	0.041	2.1	0.087	1.3	0.40	0.71
12.5 mg/kg	5	Mean	158.6	61.2	37.6	20.50	0.666	141.8	5.068	104.8	10.76	8.78
		S.D.	20.1	8.4	15.8	4.42	0.044	0.8	0.398	0.8	0.30	0.82
50 mg/kg	5	Mean	144.4	65.2	38.8	21.12	0.632	140.2	5.430	104.4	10.68	8.74
		S.D.	9.0	12.4	30.0	1.68	0.075	1.5	0.284	1.1	0.40	0.32

Table 27 Blood chemical findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	5	Mean	5.54	2.692	0.944	48.64	21.44	7.60	16.62	5.70	68.2	26.8	349.8	0.82	0.064
		S.D.	0.26	0.097	0.082	2.11	3.93	0.88	1.13	1.12	7.4	3.0	45.5	0.15	0.005
50 mg/kg	5	Mean	5.60	2.766	0.976	49.38	20.62	7.94	17.28	4.78	65.0	27.2	347.0	0.76	0.052**
		S.D.	0.25	0.174	0.085	2.19	3.45	0.88	1.66	0.71	2.1	2.2	40.6	0.11	0.004

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	162.2	67.8	31.4	14.34	0.550	142.0	4.896	106.6	9.44	6.30
		S.D.	11.4	8.5	5.7	0.71	0.019	1.2	0.068	0.5	0.32	0.32
50 mg/kg	5	Mean	178.6	73.8	37.8	15.32	0.594	142.0	4.828	105.4	9.48	6.52
		S.D.	14.0	21.1	10.4	1.26	0.057	0.7	0.206	1.3	0.33	0.38

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

Table 28 Blood chemical findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ-GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α ₁	α ₂	β	γ					
0 mg/kg	5	Mean	6.26	3.440	1.226	54.98	18.40	5.94	15.12	5.56	76.6	29.0	156.2	0.78	0.082
		S.D.	0.05	0.166	0.137	2.85	2.59	0.13	0.68	1.00	31.9	11.3	69.2	0.33	0.011
50 mg/kg	5	Mean	6.54+	3.628	1.252	55.46	16.94	6.14	15.18	6.28	66.8	28.2	160.8	1.06	0.066
		S.D.	0.23	0.217	0.140	2.74	2.02	0.30	1.38	1.68	8.5	10.1	22.5	0.56	0.018

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Chol mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	145.6	72.8	14.0	15.98	0.686	142.2	4.542	106.8	9.70	4.98
		S.D.	14.6	8.8	5.2	1.68	0.053	0.8	0.239	1.3	0.14	0.36
50 mg/kg	5	Mean	158.0	77.4	15.6	17.28	0.708	143.0	4.298	107.0	9.98**	5.76*
		S.D.	11.8	15.8	8.4	1.55	0.059	0.7	0.349	1.2	0.11	0.52

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

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

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

Table 29 Gross findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

	Group	End of administration				End of recovery	
		0 mg/kg	3 mg/kg	12.5 mg/kg	50 mg/kg	0 mg/kg	50 mg/kg
Number of animals examined		7	12	12	7	5	5
No abnormal findings		6	12	6	0	5	1
Organ : Findings							
Spleen : Swelling		1	0	0	5	0	0
Rough surface		1	0	0	0	0	0
Dark purple discoloration		0	0	6	7	0	4

Values are number of animals with findings.

Table 30 Gross findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

	Group	0 mg/kg	3 mg/kg	12.5 mg/kg	50 mg/kg
Number of animals examined		12	12	12	12
Number of pregnant animals		12	8 (2)	12	11 (1)
No abnormal findings		11	7 (0)	6	0 (0)
Organ : Findings					
Lung : Edematous change		0	0 (1)	0	0 (0)
Stomach : White mass, limiting ridge		0	1 (0)	0	0 (0)
Forestomach : Dark red patch, mucosa, multifocal		0	0 (1)	0	0 (0)
Granular surface, mucosa		0	0 (0)	0	0 (1)
Glandular stomach : Black patch, mucosa, multifocal		0	0 (1)	0	0 (0)
Dark red patch, mucosa, pylorus		0	0 (1)	0	0 (0)
Kidney : Cyst, unilateral		0	0 (0)	0	1 (0)
Spleen : Adhesion, retroperitoneum		0	0 (0)	0	1 (0)
Atrophy		0	0 (2)	0	0 (1)
Dark purple discoloration		0	0 (0)	5	11 (0)
Swelling		0	0 (0)	0	9 (0)
Thymus : Atrophy		1	0 (2)	0	0 (1)
Adrenal : Hypertrophy, bilateral		0	0 (1)	0	0 (0)
Skin of right inguinal region : Subcutaneous yellowish brown mass		0	0 (0)	1	0 (0)
Number of non-pregnant animals		0	2	0	0
No abnormal findings		-	1	-	-
Organ : Findings					
Skin of right thoracic region : Subcutaneous yellowish white mass		-	1	-	-

Values are number of animals with findings. Values in parentheses are number of dead animals with findings.

- : Blank.

Table 31 Gross findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

	Group	0 mg/kg	50 mg/kg
Number of animals examined		5	5
No abnormal findings		4	0
Organ : Findings			
Spleen : Dark purple discoloration		0	5
Adhesion, adipose tissue		1	0

Values are number of animals with findings.

Table 32 Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group		Number of animals	Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus		Adrenal	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	477.8	12.480	2.608	2.838	0.594	0.834	0.174	1.282	0.268	2.114	0.444	336.2	71.098	63.2	13.238
		S.D.	18.8	1.220	0.196	0.168	0.021	0.453	0.088	0.140	0.029	0.061	0.019	114.1	26.067	1.3	0.377
3 mg/kg	5	Mean	493.2	12.366	2.502	2.986	0.608	0.650	0.132	1.314	0.268	2.216	0.454	296.2	60.874	55.8	11.276++
		S.D.	42.9	1.298	0.079	0.309	0.058	0.073	0.016	0.076	0.008	0.071	0.038	60.1	15.476	8.0	0.802
12.5 mg/kg	5	Mean	469.8	12.038	2.562	2.826	0.606	0.664	0.142	1.364	0.290	2.060	0.442	291.8	62.720	54.0	11.612
		S.D.	49.0	1.558	0.159	0.130	0.048	0.084	0.013	0.143	0.000	0.114	0.022	87.0	20.932	4.9	1.730
50 mg/kg	5	Mean	470.4	13.054	2.766	2.958	0.626	1.492	0.318+	1.410	0.302	2.134	0.456	293.0	61.958	51.2	10.848+
		S.D.	50.7	2.238	0.205	0.578	0.057	0.259	0.045	0.158	0.027	0.093	0.035	78.2	13.622	10.5	1.639
Group		Number of animals	Body weight g	Testis		Epididymis											
				g	%	g	%										
0 mg/kg	7	Mean	500.4	3.089	0.621	1.314	0.263										
		S.D.	42.0	0.103	0.070	0.088	0.029										
3 mg/kg	12	Mean	508.8	3.273	0.645	1.281	0.253										
		S.D.	36.4	0.234	0.038	0.128	0.016										
12.5 mg/kg	12	Mean	500.8	3.314	0.665	1.253	0.252										
		S.D.	47.8	0.246	0.048	0.109	0.015										
50 mg/kg	7	Mean	496.7	3.113	0.634	1.241	0.253										
		S.D.	63.4	0.234	0.075	0.104	0.034										

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

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

Table 33 Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus		Adrenal	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	305.8	10.276	3.360	1.880	0.616	0.688	0.224	0.954	0.310	1.996	0.654	210.4	68.748	79.6	26.090
		S.D.	10.2	0.650	0.180	0.075	0.040	0.118	0.042	0.064	0.016	0.107	0.021	42.5	13.567	11.9	4.299
3 mg/kg	5	Mean	312.0	10.290	3.298	1.868	0.598	0.750	0.242	1.004	0.322	2.066	0.662	236.6	75.584	71.2	22.814
		S.D.	12.9	0.582	0.123	0.174	0.053	0.150	0.053	0.052	0.013	0.116	0.037	51.2	14.774	7.7	2.167
12.5 mg/kg	5	Mean	319.8	11.492*	3.598	1.954	0.612	0.738	0.232	1.024	0.320	2.038	0.638	279.6	87.436	77.6	24.268
		S.D.	10.7	0.321	0.165	0.216	0.055	0.037	0.004	0.061	0.023	0.041	0.023	41.3	12.741	5.6	1.595
50 mg/kg	5	Mean	299.2	10.588	3.544	1.900	0.634	1.396++	0.466++	1.020	0.342*	2.072	0.692	258.6	86.144	65.8	22.072
		S.D.	11.5	0.980	0.348	0.119	0.023	0.274	0.100	0.060	0.019	0.069	0.038	63.5	19.391	8.9	3.529
Group	Number of animals		Ovary														
			mg	10 ⁻³ %													
0 mg/kg	5	Mean	98.4	32.114													
		S.D.	11.8	2.944													
3 mg/kg	5	Mean	122.2	39.034													
		S.D.	21.4	5.634													
12.5 mg/kg	5	Mean	116.0	36.196													
		S.D.	16.8	4.385													
50 mg/kg	5	Mean	108.2	36.188													
		S.D.	15.3	5.231													

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

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

Table 34 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus		Adrenal	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	508.0	11.918	2.344	3.016	0.596	0.784	0.156	1.346	0.264	2.204	0.434	282.0	55.682	58.0	11.434
		S.D.	28.4	0.967	0.075	0.132	0.027	0.066	0.013	0.131	0.013	0.054	0.032	33.9	7.387	4.8	0.986
50 mg/kg	5	Mean	508.8	12.656	2.488*	3.056	0.602	0.778	0.156	1.468	0.290	2.122	0.416	285.6	56.230	55.8	11.040
		S.D.	27.1	0.930	0.086	0.127	0.046	0.082	0.025	0.133	0.023	0.083	0.019	36.7	7.377	11.4	2.571

Group	Number of animals		Testis		Epididymis	
			g	%	g	%
0 mg/kg	5	Mean	3.244	0.638	1.396	0.276
		S.D.	0.320	0.070	0.155	0.027
50 mg/kg	5	Mean	3.172	0.626	1.248	0.248
		S.D.	0.241	0.073	0.135	0.036

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

Table 35 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus		Adrenal	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	283.6	6.988	2.464	1.812	0.638	0.536	0.190	0.912	0.322	2.070	0.732	255.8	89.710	78.0	27.502
		S.D.	17.7	0.717	0.150	0.122	0.016	0.092	0.029	0.049	0.025	0.107	0.049	70.6	21.115	10.8	3.376
50 mg/kg	5	Mean	298.6	7.706	2.584	1.798	0.604	0.566	0.192	0.956	0.322	2.044	0.686	307.2	103.514	68.8	23.158
		S.D.	18.2	0.614	0.192	0.194	0.075	0.065	0.023	0.046	0.019	0.031	0.038	42.6	17.812	8.8	3.741

Group	Number of animals		Ovary	
			mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	92.0	32.330
		S.D.	13.2	2.873
50 mg/kg	5	Mean	103.0	34.262
		S.D.	29.5	9.035

Table 36 Histopathological findings of male rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

	Group	Control	3 mg/kg	12.5 mg/kg	50 mg/kg
Number of animals examined		7	12	12	7
Organ: Findings	Grade				
Lung: Mineralization, artery	+	0 (5)	-	-	2 (5)
Metaplasia, osseous, alveoli	+	1 (5)	-	-	0 (5)
Liver: Deposit, hemosiderin	+	0	0	7	3
	++	0	0	0	4
Extramedullary hematopoiesis	+	0	0	0	6
Microgranuloma	+	3	8	4	4
Fatty change, centrilobular	+	0	1	2	0
Fatty change, diffuse	+	1	1	0	0
Heart: Myocardial degeneration, focal	+	1 (5)	-	-	0 (5)
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	2 (5)	-	-	2 (5)
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	0 (5)	-	-	2 (5)
Cast, hyaline	+	0 (5)	-	-	1 (5)
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	1 (5)	-	-	0 (5)
Spleen: Congestion	+	0	0	9	2
	++	0	0	0	5
Increase, deposit, hemosiderin	+	0	0	8	7
Increase, extramedullary hematopoiesis	+	0	0	4	6
	++	1	0	0	1
Atrophy, white pulp	+	0	0	0	1
Bone marrow: Increase, erythropoiesis	+	0	0	0	5
Thyroid: Vacuolar change, follicular cell	+++	1 (5)	-	-	0 (5)

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank.

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

Table 37 Histopathological findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

	Group	Control	3 mg/kg	12.5 mg/kg	50 mg/kg
Number of animals examined		12	12	12	12
Findings of dead animals					
Number of animals		0	2	0	1
Organ: Findings	Grade				
Lung: Edema, perivascular	+	-	1	-	0
Esophagus: Cellular infiltration, inflammatory cell, mucosal epithelium	+	-	1	-	0
Parakeratosis	++	-	1	-	0
Forestomach: Ulcer	++	-	1	-	0
Pancreas: Decrease, zymogen granule	+	-	1	-	1
Liver: Deposit, hemosiderin	+	-	0	-	1
Spleen: Increase, deposit, hemosiderin	+	-	1	-	1
Atrophy, white pulp	+++	-	2	-	1
Atrophy, red pulp	+	-	0	-	1
	++	-	2	-	0
Adrenal: Hypertrophy, cortical cell, zona fasciculata	+	-	1	-	0

(to be continued)

Table 37 Histopathological findings of female rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200) (continued)

	Group	Control	3 mg/kg	12.5 mg/kg	50 mg/kg
Number of animals examined		12	12	12	12
Findings of surviving animals					
Number of animals		12	10	12	11
Organ: Findings	Grade				
Lung: Aggregation, macrophage, alveolar	+	0 (5)	-	-	1 (5)
Mineralization, artery	+	1 (5)	-	-	1 (5)
Stomach, limiting ridge: Cyst, squamous cell	+	0 (5)	1 (1)	-	0 (5)
Liver: Deposit, hemosiderin	+	0	0	7	1
	++	0	0	0	10
Extramedullary hematopoiesis	+	0	0	1	11
Microgranuloma	+	7	3	5	8
Fatty change, periportal	+	2	2	0	2
Kidney: Cyst	+	0 (5)	-	-	1 (6)
Cellular infiltration, inflammatory cell, cortex	+	0 (5)	-	-	1 (6)
Regeneration, tubular epithelium	+	0 (5)	-	-	1 (6)
Spleen: Congestion	+	0	0	4	9
Increase, deposit, hemosiderin	+	0	2	4	11
Increase, extramedullary hematopoiesis	+	0	0	4	6
	++	0	0	0	5
Atrophy, white pulp	+	0	0	0	1
Capsulitis	+	0	0	0	1
Thymus: Atrophy, cortex	++	1 (6)	-	-	0 (5)
Mammary gland: Fibroadenoma	+	0 (5)	1 (1)	-	0 (5)

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank.

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

Table 38 Histopathological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

	Group	Control	50 mg/kg
Number of animals examined		5	5
Organ: Findings	Grade		
Lung: Aggregation, macrophage, alveolar	+	0	1
Mineralization, artery	+	1	2
Metaplasia, osseous, alveoli	+	0	1
Liver: Deposit, hemosiderin	+	0	3
	++	0	2
Microgranuloma	+	3	3
Fatty change, diffuse	+	1	0
Heart: Myocardial degeneration, focal	+	1	0
Kidney: Cyst	+	1	0
Regeneration, tubular epithelium	+	1	2
Cellular infiltration, inflammatory cell, cortex	+	1	1
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	5	1
Spleen: Increase, deposit, hemosiderin	++	0	5
Pituitary gland: Cyst, pars distalis	+	1	0
Cyst, pars intermedia	+	0	1

Values are number of animals with findings.

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

Table 39 Histopathological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

	Group	Control	50 mg/kg
Number of animals examined		5	5
Organ: Findings	Grade		
Lung: Aggregation, macrophage, alveolar	+	1	0
Mineralization, artery	+	0	1
Liver: Deposit, hemosiderin	+	0	2
	++	0	3
Microgranuloma	+	1	3
Kidney: Mineralization, cortex	+	1	0
Mineralization, renal pelvic mucosa	+	0	1
Mineralization, papilla	+	0	2
Uterus: Cyst, squamous cell	+	0	1
Spleen: Increase, deposit, hemosiderin	+	2	0
	++	0	5
Capsulitis	+	1	0
Eyeball: Atrophy, retina	+	0	1

Values are number of animals with findings.
Grade; +: slight change, ++: moderate change.

Table 40 Reproduction performance in parental rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Estrous cycle		Length (days)	Copulation index		Fertility index	Gestation index	Gestation length (days)	Nursing index
	Abnormality	Incidence (%)		Male	Female				
				Incidence (%)	Incidence (%)	Incidence (%)	Incidence (%)		Incidence (%)
0 mg/kg	0/12	Mean	3.98	12/12	12/12	12/12	12/12	Mean	12/12
	(0.0)	S.D.	0.17	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	S.D.	(100.0)
3 mg/kg	0/12	Mean	4.06	12/12	12/12	10/12	9/9	Mean	8/9
	(0.0)	S.D.	0.24	(100.0)	(100.0)	(83.3)	(100.0)	S.D.	(88.9)
12.5 mg/kg	0/12	Mean	4.06	12/12	12/12	12/12	12/12	Mean	12/12
	(0.0)	S.D.	0.20	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	S.D.	(100.0)
50 mg/kg	2/12	Mean	4.07	12/12	12/12	12/12	12/12	Mean	11/12
	(16.7)	S.D.	0.22	(100.0)	(100.0)	(100.0)	(100.0)	S.D.	(91.7)

Abnormal estrous cycle = (number of female with abnormal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (number of males/females copulated / number of males/females placed in a cage) x 100.

Fertility index = (number of pregnant females / number of pairs with successful copulation) x 100.

Gestation index = (number of females with live pups / number of pregnant females) x 100.

Nursing index = (number of females nursing live pups on lactation day 4 / number of females with live pups delivery) x 100.

Table 41 Estrous cycle of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Administration period			Recovery period		
	Estrous cycle		Length (days)	Estrous cycle		Length (days)
	Abnormality			Abnormality		
	Incidence (%)			Incidence (%)		
0 mg/kg	0/5	Mean	4.00	1/5	Mean	4.00
	(0.0)	S.D.	0.00	(20.0)	S.D.	0.00
50 mg/kg	0/5	Mean	4.20	0/5	Mean	4.06
	(0.0)	S.D.	0.45	(0.0)	S.D.	0.13

Abnormal estrous cycle = (number of female with abnormal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Table 42 Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 2-ethylaniline in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR08200)

Group	Number of Pregnant animals		Number of corpora lutea	Number of implantation sites	Implantation index (%)	Delivery index (%)	Number of pups delivered	Day 0 of lactation period				Day 4 of lactation period		
								Number of live pups	Sex ratio		Live birth index (%)	Number of live pups	Sex ratio	Viability index (%)
									All pups	Live pups				
Pup data														
0 mg/kg	12	Mean	16.2	15.8	97.516	92.571	14.6	14.5	0.538	0.536	99.444	14.1	0.538	97.698
		S.D.	2.6	2.5	4.223	7.076	2.6	2.6	0.098	0.097	1.925	2.0	0.113	5.379
3 mg/kg	10	Mean	16.0	15.6	97.527	88.902	13.9	13.7	0.548	0.558	98.197	13.1	0.559	99.039
		S.D.	1.2	1.3	3.204	10.589	1.7	1.9	0.129	0.133	3.611	1.6	0.138	2.719
12.5 mg/kg	12	Mean	16.1	15.2	94.464	95.970	14.5	14.5	0.513	0.513	100.000	13.6	0.512	94.550
		S.D.	3.1	3.4	13.342	4.746	3.1	3.1	0.193	0.193	0.000	2.9	0.196	10.517
50 mg/kg	12	Mean	15.8	15.6	98.530	96.233	15.0	15.0	0.577	0.577	100.000	(11) 14.7	(11) 0.595	(11) 99.465
		S.D.	1.6	1.6	3.655	4.389	1.7	1.7	0.128	0.128	0.000	1.6	0.113	1.773

Implantation index = (Number of implantations / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (Number of pups delivered / number of implantations) x 100.

Sex ratio = Number of male pups / number of male and female pups.

Live birth index = (Number of live pups at delivery / number of pups delivered) x 100.

Viability index = (Number of live pups on day 4 after birth / number of live pups at parturition) x 100.

Values in parentheses are number of pups examined.

Table 43 General appearance of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-ethylaniline (SR08200)

Group	Findings	Male					Female				
		Day after birth					Day after birth				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
0 mg/kg	Number of pups examined	94	93	92	92	91	81	81	81	81	80
	No abnormal findings	92	92	92	90	89	81	81	81	80	79
	Milk-band negative	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	Death	1	1	0	1	1	0	0	0	1	1
	Milk-band negative	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Lost	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
3 mg/kg	Number of pups examined	68	68	68	64	58	57	55	55	54	47
	No abnormal findings	68	58	58	58	58	55	48	48	47	47
	Milk-band negative	0	10	6	0	0	0	7	6	0	0
	Death	0	0	4	6	0	2	0	1	7	0
	Milk-band negative	0	0	4	6	0	2	0	1	7	0
12.5 mg/kg	Number of pups examined	90	90	88	87	87	84	84	84	82	81
	No abnormal findings	90	88	87	85	85	84	83	82	80	78
	Milk-band negative	0	0	0	2	0	0	1	0	1	0
	Death	0	2	1	0	2	0	0	2	1	3
	Milk-band positive	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	Lost	0	2	1	0	2	0	0	1	1	3
50 mg/kg	Number of pups examined	103	103	102	102	96	77	77	77	76	66
	No abnormal findings	102	102	96	96	94	77	77	66	66	66
	Milk-band negative	1	0	6	0	2	0	0	10	0	0
	Death	0	1	0	6	0	0	0	1	10	0
	Milk-band negative	0	0	0	6	0	0	0	1	10	0
	Lost	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Values are number of animals with findings.

Table 44 Body weight of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-ethylaniline (SR08200)

Group	Number of litters		Male			Female		
			Body weight (g) on day after birth			Body weight (g) on days after birth		
			0	1	4	0	1	4
0 mg/kg	12	Mean	6.68	7.33	10.31	6.33	6.98	9.75
		S.D.	0.47	0.64	1.57	0.46	0.67	1.78
3 mg/kg	9	Mean			(8)			(8)
		S.D.	6.71	7.11	10.46	6.28	6.67	10.03
12.5 mg/kg	12	Mean	6.59	7.17	10.58	6.20	6.82	10.06
		S.D.	0.45	0.84	1.09	0.48	0.87	1.06
50 mg/kg	12	Mean			(11)			(11)
		S.D.	6.59	7.17	10.58	6.20	6.82	10.06
50 mg/kg	12	Mean	6.33	6.78	9.91	5.97	6.38	9.22
		S.D.	0.88	1.22	2.32	0.95	1.27	2.15
50 mg/kg	12	Mean	6.33	6.78	9.91	5.97	6.38	9.22
		S.D.	0.54	0.70	1.04	0.40	0.61	0.89

Values in parentheses are number of pups examined.

Table 45 Gross findings of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-ethylaniline (SR08200)

Item	Group	Male				Female			
		0 mg/kg	3 mg/kg	12.5 mg/kg	50 mg/kg	0 mg/kg	3 mg/kg	12.5 mg/kg	50 mg/kg
Findings of dead pups during days 0-4 after birth									
Number of pups examined		4	10	5	7	2	10	6	11
No abnormal findings		0	6	0	4	1	10	1	11
Intraperitoneum : Autolysis		1	0	0	0	0	0	0	0
Hind limb : Trauma		0	0	0	0	1	0	0	0
Kidney : Dilatation, renal pelvis, bilateral		0	4	0	2	0	0	0	0
Lost		3	0	5	1	0	0	5	0
Findings of pups euthanized on day 4 after birth									
Number of pups examined		90	58	85	96	79	47	78	66
No abnormal findings		87	58	85	94	75	47	77	66
Kidney : Dilatation, renal pelvis, unilateral		3	0	0	1	3	0	0	0
Kidney : Dilatation, renal pelvis, bilateral		0	0	0	1	1	0	1	0

Values are number of pups with findings.