

最終報告書

表 題：2-クロロベンゾイルクロリド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：SR06171

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表紙	1
目次	5
要約	14
緒言	16
材料および方法	16
成績	30
考察	38
参考文献	42

Figures

1. Body weight changes of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	44
2. Body weight changes of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	45
3. Body weight changes of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	46
4. Food consumption of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	47
5. Food consumption of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	48
6. Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	49

7. Body weight changes of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-chlorobenzoyl chloride in rats (SR06171) -----	50
---	----

Tables

1. General appearance of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	51
2. General appearance of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	52
3-1~3-3. Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	54
4-1-1~4-2-3. Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	60
5. Functional test of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	69
6. Functional test of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	71
7. Body weight changes of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	73
8. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	74
9. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	75
10. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	76
11. Body weight changes of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	77
12. Food consumption of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	78

13. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	79
14. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	80
15. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	81
16. Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	82
17. Urinary findings of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	83
18. Urinary findings of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	84
19. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	85
20. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	86
21. Hematological findings of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	87
22. Hematological findings of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	88
23. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	89
24. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	90
25. Biochemical findings of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)	91

26. Biochemical findings of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	92
27. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	93
28. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	94
29. Gross findings of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/ developmental toxicity screening test (SR06171) -----	95
30. Gross findings of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/ developmental toxicity screening test (SR06171) -----	96
31. Gross findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	97
32. Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	98
33. Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	99
34. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/ developmental toxicity screening test (SR06171) -----	100
35. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/ developmental toxicity screening test (SR06171) -----	101
36. Histopathological findings of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	102
37. Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	103
38. Histopathological findings of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	104

39. Histopathological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	105
40. Stages of spermatogenesis of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	106
41. Histopathological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	107
42. Reproduction performance in parental rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	108
43. Estrus cycle of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	109
44. Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) -----	110
45. General appearance of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-chlorobenzoyl chloride in rats (SR06171) -----	111
46. Body weight changes of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-chlorobenzoyl chloride in rats (SR06171) -----	112
47. Gross findings of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-chlorobenzoyl chloride in rats (SR06171) -----	113

要 約

2-クロロベンゾイルクロリドの0（対照群、トウモロコシ油）、40、200 および 1000 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、ならびに哺育 5 日までの期間経口投与し、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（対照群）および 1000 mg/kg について、雄動物は各 5 匹を選抜し、雌動物は各 5 匹を別に設け、42 日間の投与終了後 14 日間の休薬による回復性についても併せて検討した。

1. 反復投与毒性

一般状態観察では、投与期間中 200 mg/kg 群において雄で流涎および軟便がそれぞれ 1 例に、雌で妊娠 22 日の分娩開始前に死亡が 1 例にみられた。1000 mg/kg 群では雌雄で流涎、肛門周囲/外尿道口周囲被毛汚染、粘液便または軟便が観察された。さらに雌の死亡が投与 5 日および妊娠 23 日の分娩中にそれぞれ 1 例に観察された。

詳細な一般状態観察および機能検査では、雌雄とも被験物質投与に関連すると考えられる変化はいずれの投与群においてもみられなかった。

体重および摂餌量については、1000 mg/kg 群の雄で投与 7 日以降剖検日まで体重が有意に低く、投与 1-42 日の体重増加量および体重増加率ならびに投与 3 日の摂餌量に有意な低値がみられた。回復期間中の体重は対照群と比較して有意な低値であったが、体重増加量および体重増加率は有意な高値であり、回復性があるものと考えられた。雌では体重に変化はみられなかったが、哺育 4 日の摂餌量に有意な低値がみられた。

尿検査では、1000 mg/kg 群の投与 6 週の検査で、雌雄で尿 pH の低値、雄で尿量の高値がみられた。

血液学的検査では、1000 mg/kg 群の雄で投与期間終了時に平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量に有意な高値がみられた。雌では被験物質投与に関連すると考えられる変化はいずれの投与群においてもみられなかった。

血液化学的検査では、投与期間終了時に、1000 mg/kg 群の雌雄で A/G 比およびアルブミン分画比の有意な高値および β -グロブリン分画比の有意な低値、加えて雄で AST、ALT、アルブミン量の有意な高値および α_1 -グロブリン分画比、総コレステロール、カリウム、クロールおよび無機リンの有意な低値、雌で尿素窒素およびカルシウムの有意な低値がみられた。

剖検では、1000 mg/kg 群において、投与期間終了時に雌雄とも前胃の粘膜肥厚および胃の境界縁肥厚がみられた。

器官重量では、投与期間終了時に 1000 mg/kg 群で雌雄とも肝臓および腎臓の相対重量に有意な高値がみられた。

病理組織学的検査では、投与期間終了時に 200 mg/kg 群の雄で前胃の扁平上皮過形成の発生頻度の増加傾向がみられた。1000 mg/kg 群では、雌雄とも前胃の扁平上皮過形成がさまざまなグレードで全例に観察された。さらに前胃の粘膜下組織の炎症性細胞浸潤および胃の境界縁の扁平上皮過形成の発生頻度が雌雄で、ならびに前胃の粘膜下組織の水腫の発生頻度が雌で有意に増加した。回復期間終了時には 1000 mg/kg 群で前胃の扁平上皮過形成（グレード：軽微）が雄で 5 例中 3 例、雌で 4 例中 1 例にみられたが、グレードおよび発生頻度の低下から回復の傾向が認められた。

雌の死亡動物の病理学的検査において、200 mg/kg 群では被験物質投与に関連すると考えられる所見はみられなかった。1000 mg/kg 群では、被験物質投与に関連すると考えられる所見として、肉眼的に前胃の粘膜肥厚および胃の境界縁肥厚が、組織学的に前胃の扁平上皮過形成および粘膜下組織の炎症性細胞浸潤が 1 例に観察された。

精巣の精子形成の検査では、投与期間終了時に 1000 mg/kg 群でステージⅨ～ⅩⅠおよびⅩⅡ～ⅩⅣにおけるセルトリ細胞数に有意な低値がみられた。

回復期間中には雌雄とも投与期間中と同様の症状は認められなかった。また、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、器官重量および精子形成の検査において投与期間終了時に 1000 mg/kg 群でみられた変化と同様の変化は、いずれの項目においても回復期間終了時にはみられなかった。以上の結果から、本試験条件下における 2-クロロベンゾイルクロリドの無影響量（NOEL）は雄雌ともに 40 mg/kg/day と考えられた。

2. 生殖発生毒性

生殖能検査では、発情期間隔、交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間および哺育 4 日の哺育率、母動物の黄体数、着床数、着床率、分娩率および出産児数ならびに出産児の性比、出産時の生存児数、出生率、生後 4 日の生存児数、新生児生存率、新生児の一般状態および剖検には、いずれの投与群にも被験物質投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

200 mg/kg 群では分娩開始前に死亡が 1 例みられた。1000 mg/kg 群では、分娩中に死亡が 1 例みられた。さらに 1000 mg/kg 群では、性周期異常（連続非発情）の増加傾向および不妊動物の増加傾向がみられた。また、新生児の体重は、生後 0、1 および 4 日において雌雄とも有意な低値がみられた。

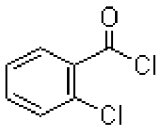
以上の結果から、本試験条件下における 2-クロロベンゾイルクロリドの反復投与による親動物の生殖に対する無影響量（NOEL）は 40 mg/kg/day および新生児の発生に対する無影響量（NOEL）は 200 mg/kg/day と考えられた。

緒 言

2-クロロベンゾイルクロリドを、0 (対照群、トウモロコシ油)、40、200 および 1000 mg/kg/day の用量で、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、ならびに哺育 5 日までの期間経口投与し、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 (対照群) および 1000 mg/kg について、雄動物は各 5 匹を選抜し、雌動物は各 5 匹を別に設け、42 日間の投与終了後 14 日間の休薬による回復性についても併せて検討した。

材料および方法

1. 被験物質

名称	: 2-クロロベンゾイルクロリド
化学名 (IUPAC)	: 2-Chlorobenzoyl chloride
別名	: 2-クロロ安息香酸クロリド
CAS No.	: 609-65-4
化学物質番号	: 化審法 (3)-62, (3)-1409・安衛法 4-(7)-345, 4-(7)-1733
示性式	: $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{COCl}$
分子式	: $\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}$
構造式	: 
分子量	: 175.01
物理化学的性質	: 外観 ; 無色透明液体 融点 ; -4°C 沸点 ; $235\sim 238^{\circ}\text{C}$ 引火点 ; 124°C 比重 ; 1.3788 (20/20) 屈折率 ; 1.5720 ($n_{20/D}$) 安定性 ; 湿気や水との接触により徐々に分解する。アルコール類と反応する。

純度 (GC)	: 99.2% (Appendix 1-1)
不純物の濃度	: 0.8% (物質名は不明)
入手量	: 1500 mL (関連試験と共に一括受入)
保存条件	: 遮光気密容器に入れ、冷蔵保存 (実測温度範囲: 2~10℃) した。
保存場所	: 株式会社 化合物安全性研究所の検体保存室
取扱い上の注意	: 眼、皮膚および衣服にふれないように、また吸引することのないように適切な保護具を着用した。湿気や水との接触を避け、使用のつど密栓をした。また、アルコール類、酸化剤、強塩基などとの接触を避けた。
サンプリング	: 被験物質サンプルとして、約 1 g を採取し、試験施設の資料保存室に保存した。
安定性	: 関連試験を含め全試験操作の終了後、使用した被験物質の純度に関する分析成績を入手し、被験物質の試験期間中の安定性を確認した (Appendix 1-2)。この分析は非 GLP で行われた。
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。
参考資料	: 化学物質等安全データシート。

2. 媒体

トウモロコシ油 (ロット番号 V7E3272、ナカライテスク株式会社) を媒体として投与液の調製に使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 調製方法、調製頻度および保存方法

各濃度について、被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体を加え混合した。調製は 15 日間に 1 回以上の頻度で行った。調製液は遮光気密容器に入れて室温保存 (実測範囲: 23~25℃) し、14 日以内に使用した。被験物質はクリーンベンチ内で取扱い、調製の際にはゴム手袋およびマスクを着用し、吸い込んだり、眼、皮膚および衣類に触れないようにした。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。

(2) 調製液の均一性、安定性および濃度分析

投与開始前に、0.5 および 200 mg/mL の濃度の調製液について分析を実施し、被験物質の調製液中における均一性および室温保存 15 日間 (調製日を 0 日として起算した) の安定性を確認した (Appendix 2-1 および 2-2)。

さらに、全試験群の動物への投与に用いる初回、投与期間中 1 回および最終回調製時の各濃度の調製液について、被験物質の濃度を分析し、含有率が設定濃度の 90～110%であることを確認した (Appendix 2-3～2-5)。

(3) 被験物質調製液の濃度分析方法

1) 使用機器

高速液体クロマトグラフ (HPLC)

UV Detector	L-4000	株式会社 日立製作所
Intelligent Pump	L-6200	株式会社 日立製作所
Column Oven	655A-52	株式会社 日立製作所
Autosampler	AS-2000	株式会社 日立製作所
Degasser	ERC-3315 α	株式会社 イーアールシー
データ処理装置	Empower 2	日本ウォーターズ 株式会社
電子式上皿天秤	GH-202	株式会社 エー・アンド・デイ

2) 標準物質 (遮光下、冷蔵庫内に保存)

2-クロロベンゾイルクロリド (被験物質)

化学用 (比重 1.3788)、

Lot No. GK01

東京化成工業株式会社

3) 試薬

テトラヒドロフラン (安定剤不含)

	高速液体クロマトグラフ用	和光純薬工業株式会社
蒸留水	分取クロマトグラフ用	和光純薬工業株式会社
アセトニトリル	高速液体クロマトグラフ用	和光純薬工業株式会社

4) 調製 (以下の割合で調製)

a) 標準溶液 (約 20 μ g/mL)

2-クロロベンゾイルクロリドの 14 μ L を 20 mL 容のメスフラスコに採取し、2-クロロベンゾイルクロリドの重量を正確に量りとした。テトラヒドロフランで定容して約 1000 μ g/mL 溶液を調製した (標準原液)。この液 1 mL を正確に 50 mL 容のメスフラスコに採取し、テトラヒドロフランで定容して約 20 μ g/mL 溶液とした (標準溶液)。調製は 1 回、HPLC への注入は 3 回行った。調製後は当日中に使用した。

b) 試料溶液の調製

被験物質調製液の採取点数は、濃度確認試験および安定性試験については被験物質調製液の中層付近から 3 点とし、均一性試験については被験物質調製液の上、中、下層付近から各 3 点の計 9 点とした。安定性試験における調製後 0 日の値には、均一性試験の中層 3 点の分析結

果を用いた。

- ① 各被験物質調製液を採取し、被験物質の最終濃度が $20 \mu\text{g/mL}$ 、媒体の割合が 5%以下となるようにテトラヒドロフランを加えたものを試料溶液とした。

- ② 試料溶液の調製は 1 点につき 1 回、HPLC への注入は各 1 回行った。

c) 移動相およびオートサンブラ洗浄液

アセトニトリル 600 mL に蒸留水 200 mL およびテトラヒドロフラン 200 mL を加え、十分に混合したものを移動相とした。調製後は室温で保存し、15 日以内に使用した（調製日を 0 日として起算）。

d) 洗浄用注入液

テトラヒドロフランそのものを洗浄用注入液とした。

5) HPLC 条件

カラム	: SUMIPAX ODS-A-212、 $5 \mu\text{m}$ 、6.0 mm I.D. $\times$ 150 mm、 株式会社 住化分析センター
移動相	: アセトニトリル/蒸留水/テトラヒドロフラン (600 : 200 : 200)
オートサンブラ洗浄液	: アセトニトリル/蒸留水/テトラヒドロフラン (600 : 200 : 200)
洗浄用注入液	: テトラヒドロフラン
測定波長	: 246 nm
カラム温度	: 40°C
流量	: 1 mL/min
注入量	: $10 \mu\text{L}$
オートサンブラ温度	: 10°C
分析時間	: 8 分

6) 計算

Empower 2 を用いて標準溶液のピーク面積と濃度から作成した検量線より、各試料溶液の測定濃度を求め、以下の式より調製液中の被験物質濃度、変動係数、含有率および残存率を算出した。

$$\text{被験物質濃度 (mg/mL)} = [\text{測定濃度 (}\mu\text{g/mL)} \times \text{希釈係数}] / 1000$$

$$\text{変動係数 (\%)} = (\text{標準偏差} / \text{平均値}) \times 100$$

$$\text{含有率 (\%)} = (\text{被験物質濃度平均値} / \text{調製液の表示濃度}) \times 100$$

$$\text{残存率 (\%)} = (\text{保存後の被験物質濃度平均値} / \text{調製時の被験物質濃度平均値}) \times 100$$

7) 数値の表示

- a) 標準溶液の濃度は秤量値より算出し、四捨五入して有効数字 3 桁に丸めた（計算値）。
- b) 調製液の被験物質濃度は四捨五入して有効数字 3 桁に丸めた。ただし、3 桁以上の整数となる場合は小数点以下第 1 位を四捨五入し、整数で表示した。

c) 変動係数、含有率および残存率は四捨五入して小数点以下第 1 位に丸めた。

8) 判定基準

- a) 濃度確認試験：含有率が 90～110%、変動係数が 5%以下の場合を適とした。
- b) 安定性試験：残存率が 90～110%、変動係数が 5%以下の場合を適とした。
- c) 均一性試験：変動係数が 5%以下の場合を適とした。

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センター生産の Cr1:CD(SD) 系ラット (SPF) の雌雄を用いた。微生物モニタリングデータは、動物生産業者より入手した。ラットはこの種の試験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。

雄 53 匹、雌 64 匹を 2007 年 8 月 8 日に 8 週齢で受入れた。受入時の動物の体重範囲は、雄で 241～276 g、雌で 167～203 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について 2 週間の検疫および馴化を行い、この間一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を動物受入日、検疫および馴化 8 日ならびに検疫および馴化期間最終日に測定した。さらに雌動物について、群分け前の 9 日間に膣垢スメア塗抹法により性周期検査を行った。検疫および馴化期間中、一般状態の観察ではいずれの動物にも異常はみられなかった。体重測定の結果では増加率の比較的低い雌が 1 例みられた。また性周期の異常（連続非発情：発情休止期が 7 日以上継続してみられる）が 1 例みられ、これらの雌は群分けに使用しなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間最終日（投与開始前々日）に、体重増加率の低かった雌 1 例および性周期異常の雌 1 例を除くすべての動物の体重に基づいて、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。これらの動物の体重範囲は、雄で 342～407 g、雌で 204～249 g であり、平均体重（雄、376.5 g；雌、225.8 g）の±20%以内であった。選抜された動物の投与開始前日の一般状態の観察では、異常はみられなかった。選抜から外れた動物は試験から除外後、雌雄それぞれ 2 匹について抗体検査のため採血した。すべての動物について体外表を観察した後、エーテル麻酔下で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。なお、組織・器官の保存は行わなかった。

(4) 動物およびケージの識別

親動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾に印を付けて個体識別を行った。群分け後は右耳介に群識別番号を、左耳介に群内個体識別番号を入れ墨した。新生児については個体識別を行わなかった。

飼育ケージについては、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および入荷時の動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

検疫および馴化期間ならびに試験期間中、動物は温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 20\%$ 、換気回数 10～15 回／時間、照明時間 12 時間（8:00～20:00；人工照明）のバリアシステムの動物飼育室（309 号室）で飼育した。動物飼育室の温度および湿度を毎日監視し、実測範囲はそれぞれ $21 \sim 25^{\circ}\text{C}$ および 44～69% であった。

2) 飼育器材および飼育方法

雌雄別にブラケット式金属製金網床ケージ（300W×410D×200H、mm）に、検疫および馴化期間中は 1 または 2 匹、群分け後は 1 匹収容した。交配時は雄と雌を 1 匹ずつ、哺育期間の雌は 1 腹を収容した。ケージおよび給餌器は群分け時に 1 回洗浄滅菌済のものと交換し、その後は 2 週に 1 回（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）交換した。受皿は週 2 回交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。給水器を使用した場合は、2 日または 3 日に 1 回の頻度で交換した。妊娠 17 日以降および哺育期間中の雌は、同ケージの金網床を小型受皿に代えて、巣材として実験動物用床敷（ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社）を使用して分娩と哺育を行わせた。小型受皿の交換は妊娠 20 日に行った。動物飼育室内の清掃および床面清拭消毒は 1 日 1 回の頻度で実施した。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

オリエンタル酵母工業株式会社製 γ 線照射固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の分析あるいは微生物検査を、使用したロット（070405 および 070709）の飼料について実施した。汚染物質の分析は財団法人日本食品分析センター、また微生物検査はオリエンタル酵母工業株式会社がそれぞれ行った。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、いずれの項目にも規定された許容値を超える値は認められなかった（Appendix 3-1-1、3-1-2、3-2-1 および 3-2-2）。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置または給水器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の分析を、2007 年 7 月 2 日、2007 年 10 月 1 日、および 2008 年 1 月 7 日に当該飼育室と同系統配管の最末端（306 号室）から試料を採取して実施した。分析は日本衛生株式会社において行った。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、いずれの項目にも規定された許容値を超える値は認められなかった（Appendix 4-1～4-3）。

(6) 被験物質の投与

被験物質がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD 試験法ガイドライン（422）に従って、1 日 1 回、雄については交配 14 日前より 42 日間、雌については交配前 14 日間および交尾成立までの交配期間、さらに交尾成立後は妊娠期間および哺育 5 日までの期間、妊娠 25 日まで分娩が認められない交尾成立例については妊娠 25 日までの期間、回復群については 42 日間、9：00 から 11：52 の間（ただし、投与時に分娩中であった動物は、分娩終了後 13：10 までの間）に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。回復群については、回復期間を投与期間終了後 14 日間とした。

投与容量は 5 mL/kg とし、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。

(7) 試験群の構成

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	40	8	12（201～212）	12（251～262）
中用量群	200	40	12（301～312）	12（351～362）
高用量群	1000	200	12（401～412）	12（451～462）
＜回復群＞				
対照群	0	0	5（103, 105, 107, 108, 109）	5（163～167）
高用量群	1000	200	5（403, 404, 407, 409, 410）	5（463～467）

対照群の動物には、被験物質投与群と同様の方法で媒体のみを投与した。
回復群の雄は、主試験群から交配期間終了後に投与 35 日の体重に基づいて、全体の平均値に近似するよう集団の中央値の周辺に位置する動物を各群から 5 匹ずつ選抜した。

(8) 被験物質の投与量の設定理由

先に実施した予備試験（投与量：0、30、100、300 および 1000 mg/kg/day、雌雄各 5 匹/群）の結果、1000 mg/kg 群において雄の体重増加量および増加率ならびに摂餌量の低値がみられ、さらに雄の尿 pH の低下がみられた。雌の赤血球数およびヘモグロビン量の低値、雌雄のトリグリセリドの高値、器官重量では雌雄の肝臓および腎臓重量の増加、剖検で雌雄の全例に前胃の粘膜肥厚が認められた。300 mg/kg 群では前胃の粘膜肥厚が雄 1 例に観察され、雄のトリグリセリドに高値がみられた。30 および 100 mg/kg 群では被験物質投与に関連すると思われる変化は認められなかった。したがって、本試験では投与期間の延長を考慮して、1000 mg/kg/day を最高用量とし、以下公比 5 で除して 200 および 40 mg/kg/day を設定した。そのほかに媒体のみを同様の方法で投与する対照群を設けた。

(9) 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、回復群の雌雄は投与 42 日の翌日を回復 1 日と起算した。

1) 一般状態観察

全例について投与 1 日から剖検日まで、個々の動物の生死、外観、行動等について投与前および投与後の毎日最低 2 回、回復期間中は午前および午後の毎日最低 2 回、剖検日は午前中に少なくとも 1 回観察した。

2) 詳細な一般状態観察

全例について、投与開始前ならびに投与 7、14、21、28、35 および 42 日、および回復 7 および 14 日に、主試験群の雌は投与 42 日以降も 1 回/週の頻度で、ケージ外から姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動（回転・旋回）、異常行動（自傷）について、ケージから取り出す時に取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温について、オープンフィールド内で痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動（毛繕い・匂嗅ぎ）、異常行動（後方突進・発声）、呼吸について、それぞれあらかじめ定めたスコアリング法を用いてそのスコアを記録した。

3) 機能検査

雄は回復群として選抜した例を含む各群 5 例について、回復群の雌は全例について投与 6 週（投与 36 日）および回復 2 週（回復 11 日）に、主試験群の雌は分娩日の早いものから順に選抜した各群 5 例（ただし哺育途中で全児が死亡した例を除く）を哺育 4 日に検査した。検査台上で視覚（接近反応）、触覚（接触反応）、聴覚（音に対する反応）、痛覚（尾根部を挟む）、固有受容反応（強制姿勢からの復帰）、空中正向反射についてあらかじめ定めたスコアリング法を用いて観察し、そのスコアを記録した。次に、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の握力を各 3 回測定し 1 g 単位で記録した。続いて、自発運動量を自発運動量測定システム (スーパーメックスおよび CompACT AMS、室町機械株式会社) を用いて測定し、データの収集間隔を 10 分として 1 時間測定した。

4) 体重測定

雄および回復群の雌の全例について、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、主試験群の雌は投与 1、3、5、7、10、14 日の投与前、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剖検日に、電子式上皿天秤 (GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ) を用いて測定した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

〈主試験群の雄〉

体重増加量 = (投与 42 日体重) - (投与 1 日体重)

体重増加率 = 体重増加量 ÷ 投与 1 日体重 × 100

〈主試験群の雌〉

妊娠前投与期間

体重増加量 = (投与 14 日体重) - (投与 1 日体重)

体重増加率 = 体重増加量 ÷ 投与 1 日体重 × 100

妊娠期間

体重増加量 = (妊娠 20 日体重) - (妊娠 0 日体重)

体重増加率 = 体重増加量 ÷ 妊娠 0 日体重 × 100

哺育期間

体重増加量 = (哺育 4 日体重) - (哺育 0 日体重)

体重増加率 = 体重増加量 ÷ 哺育 0 日体重 × 100

〈回復群〉

体重増加量 = (回復 14 日体重) - (投与 42 日体重)

体重増加率 = 体重増加量 ÷ 投与 42 日体重 × 100

5) 摂餌量測定

全例について、交配期間と剖検日および雌の哺育 0 日を除き、体重測定日と同じ日に実施した。各測定日に、電子式上皿天秤 (GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ) を用いて各ケージの給与量と残量を測定した。給与量から残量を減じた後、1 日分の消費量を算出して摂餌量 (g/rat/day) とした。

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

6) 尿検査

雄は機能検査と同一の各群 5 例について、雌は回復群の各群 5 例について、投与 6 週 (投与 40~41 日) および回復 2 週 (回復 12~13 日)、非絶食下で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、投与直後から約 3 時間の蓄尿で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：

①pH	試験紙法(マルティステックス、ハニエルメディカル)
②蛋白(Protein)	試験紙法(マルティステックス、ハニエルメディカル)
③糖 (Glucose)	試験紙法(マルティステックス、ハニエルメディカル)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(マルティステックス、ハニエルメディカル)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(マルティステックス、ハニエルメディカル)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(マルティステックス、ハニエルメディカル)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティステックス、ハニエルメディカル)
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(尿比重屈折計ユリコン-S、アコ)

7) 血液学的検査

剖検時に一晚(16～21 時間)絶食後、ラットをエーテル麻酔し、投与期間終了時の雄は剖検時に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、回復期間終了時の雄は各群 5 例全例、雌は機能検査に用いた各群 5 例について腹部大動脈から採血した。

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。検査終了後、得られた血液および血漿を廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数(RBC)	電気抵抗検出法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
②ヘマトクリット値(Ht)	電気抵抗検出法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ヘモグロビン濃度(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦網赤血球数(Reticulocyte)	Brecher 法(鏡検)
⑧血小板数(Platelet)	電気抵抗検出法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨白血球数(WBC)	電気抵抗検出法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑩白血球百分比 (Differential count of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色(鏡検)
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (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)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (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) 血液化学的検査

剖検時に一晚（16～21 時間）絶食後、ラットをエーテル麻酔し、血液学的検査と同一の各群雌雄それぞれ 5 例について腹部大動脈より採血した。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、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、最終報告書提出後廃棄する。

検査項目および検査方法：

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

9) 剖検

雄は回復群を除いて投与 42 日の翌日に、主試験群の雌のうち分娩例は哺育 4 日の翌々日（哺育 6 日）に、妊娠 25 日まで分娩が認められない交尾成立例は妊娠 26 日に、回復群は雄雌とも回復 14 日の翌日に全例について剖検した。死亡例は発見後速やかに剖検した。体外表を観

察した後、エーテル麻酔下で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。検査終了後、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。肺は注入固定した。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。左右のある器官は左右とも保存した。

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）、卵巣、子宮（角部および頸部）、眼球およびハーダー腺、乳腺（右腹部）、大腿骨（骨髓を含む、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）。

10) 器官重量測定

血液学的検査と同一の各群 5 例について、剖検時に電子式上皿天秤（ER-180A、株式会社エー・アンド・デイ）を用いて以下の器官について重量を測定した。ただし、精巣および精巣上体については全例実施した。左右のある器官については、左右併せて測定した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、精巣、精巣上体、卵巣

個々の器官の絶対重量と剖検当日に測定した体重から以下の式により相対重量を算出した。

$$\text{相対重量(\%)} = \text{絶対重量} \div \text{体重} \times 100$$

11) 病理組織学的検査

全例について剖検時に固定・保存した全器官・組織をパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した。対照群および高用量群の雌雄それぞれ 5 例（血液学的検査と同一例）ならびに死亡動物（動物番号 352、461、463）について鏡検した。雄の精巣については精子形成サイクルを精査した。ステージ分類を行って、各ステージの精細管 5 個について細胞数を計数した。さらに、胃（前胃）については、高用量群で肉眼的異常がみられたため全投与群の全例を検査した。

また、剖検で異常がみられた部位の検査を実施した：対照群；胸腺の萎縮（動物番号 160）、脱毛（動物番号 163）、40 mg/kg 群；回腸の憩室（動物番号 203）、脱毛（動物番号 254）：200 mg/kg 群；脱毛（動物番号 301）、膵臓、肝臓および腎臓の癒着（動物番号 360）：1000 mg/kg 群；脱毛（動物番号 407、457）。

II. 生殖発生毒性

1) 性周期検査

雌全例について、投与開始日から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の連日、ギムザ染色による膣垢塗抹標本を作製し、光学顕微鏡下で性周期の各段階（発情前期、発情期、発情後期および発情休止期）の判定を行い、性周期の各段階を 4 日から 6 日の間隔で繰り返すものを正常と判定し、発情期間隔を算出した。発情休止期が 7 日以上継

続してみられる例は連続非発情とし異常と判定した。

2) 雄雌の生殖能検査

投与 14 日の夕方から、同試験群内の雄雌を 1 対 1 (末尾同一番号) で 14 日間を限度として同居させた。交尾の成立は、膈内または受皿上に落下した膈栓、あるいは膈垢スメア標本中の精子が確認された場合とし、いずれかが認められた日を妊娠 0 日とした。妊娠成立の確認を、分娩の有無および剖検時に子宮内の着床痕の有無を調べることによって行った。交尾率および受胎率を以下の式により算出した。

交尾率(Copulation index、%) = 交尾した雄または雌の数 ÷ 同居させた雄または雌の数 × 100

受胎率(Fertility index、%) = 受胎動物数 ÷ 交尾した雄または雌の数 × 100

3) 分娩および哺育状態観察

交尾確認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。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を観察することによって分娩終了を確認し、その日を哺育 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。哺育 0 日に、腹毎に生存児数および死亡児数を数え、哺育状態、出産児の性別および外表を観察した。生存児数および死亡児数の合計を出産児数とした。児動物の性は、肛門と生殖突起の間の長さで判定した。各雌の卵巣の黄体数および子宮内の着床痕の数を肉眼的に数えて記録した。

妊娠期間を妊娠 0 日から哺育 0 日までの日数とした。

また、出産率、分娩率、着床率、出生率、哺育 4 日の哺育率および性比を以下の式より算出した。

出産率(Gestation index、%) = 生児出産雌数 ÷ 妊娠雌数 × 100

分娩率(Delivery index、%) = 出産児数 ÷ 着床数 × 100

着床率(Implantation index、%) = 着床数 ÷ 黄体数 × 100

出生率(Live birth index、%) = 出産時生存児数 ÷ 出産児数 × 100

哺育率(Nursing index、%) = 哺育 4 日に生存児を持つ雌数 ÷ 生児出産雌数 × 100

性比(Sex ratio) = 雄出産児数 ÷ (雄出産児数 + 雌出産児数)

4) 新生児の一般状態観察および生存率

全例について、生後 0 日から生後 4 日まで 1 日 1 回、生存および死亡を確認し、一般状態および外表について観察した。

観察結果から新生児生存率を以下の式より 1 腹単位で算出した。

新生児生存率(Viability index、%) = 生後 4 日の生存児数 ÷ 出産時生存児数 × 100

5) 新生児の体重測定

全例について、生後 0、1 および 4 日に電子式上皿天秤 (GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ) を用いて雌雄別に 1 腹まとめて 0.1 g 単位で測定した。腹毎に雄雌別の平均体重を求

めた。

6) 新生児の剖検

全例について、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。生存例については、生後 4 日に体外表（口腔内を含む）を観察後、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。異常が認められた個体は、Whole body を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。

5. 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、血液化学的検査、器官の絶対重量および相対重量、精巣の精子形成、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-検定法を用いて対照群との比較を行った。新生児の出生率、性比、新生児生存率および雄雌別体重については、1 腹を標本単位として処理した。

詳細な一般状態観察および検査台上の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。

正常性周期の雌の出現率、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。統計学的方法に関する表示方法を Appendix 5 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。

(1) 主試験群雄

対照群および 40 mg/kg 群では異常は認められなかった。200 mg/kg 群では流涎、軟便および脱毛がそれぞれ 1 例にみられた。1000 mg/kg 群では、流涎、肛門周囲/外尿道口周囲被毛汚染、粘液便または軟便が投与期間を通じて 3～12 例に観察された。

(2) 主試験群雌

対照群では哺育期間に外尿道口周囲被毛汚染が 1 例にみられた。40 mg/kg 群では、妊娠および哺育期間に脱毛が 1 例観察された。200 mg/kg 群では、妊娠前の期間には異常はみられなかったが、妊娠 22 日の分娩開始前に死亡が 1 例（動物番号 352）みられた。哺育期間には外尿道口周囲被毛汚染が 1 例にみられた。1000 mg/kg 群では、流涎が投与期間を通じて 3～6 例にみられ、妊娠前の期間には肛門周囲/外尿道口周囲被毛汚染または軟便も 4～8 例にみられた。また妊娠期間に脱毛が 1 例にみられた。さらに妊娠 23 日の分娩中に難産によると考えられる死亡が 1 例（動物番号 461）観察された。

(3) 回復群雄

回復期間中に 1000 mg/kg 群で脱毛が 1 例みられたが、その他の動物には異常は認められなかった。

(4) 回復群雌

対照群では、投与期間中に異常は認められなかったが、回復期間中に脱毛が 1 例みられた。1000 mg/kg 群では、投与期間中に、1 例の動物（動物番号 463）に投与 1 日から 4 日の間に流涎、口周囲/肛門周囲/外尿道口周囲被毛汚染、粘液便/軟便、体温低下、自発運動の低下、腹臥がみられ、投与 5 日に死亡した。その他の動物では投与期間中に流涎、肛門周囲/外尿道口周囲被毛汚染または軟便が 1～3 例みられた。1000 mg/kg 群では回復期間中には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 3-1～3-3 および 4-1-1～4-2-3、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-18-6、スコアリングの基準を Appendix 6 に示す。

(1) 主試験群雄

投与期間中の観察では、いずれの項目にも 40、200 および 1000 mg/kg 群と対照群の間に有

意な差はみられなかった。

(2) 主試験群雌

投与期間中の観察では、いずれの項目にも 40、200 および 1000 mg/kg 群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

(3) 回復群雄

1000 mg/kg 群の回復期間中の観察では、いずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。

(4) 回復群雌

1000 mg/kg 群の投与期間および回復期間中の観察では、いずれの項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。

3. 機能検査

機能検査の成績を Table 5 および 6、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-10-2、スコアリングの基準を Appendix 7 に示す。

(1) 主試験群雄

投与 6 週の検査では、いずれの項目にも各被験物質投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

(2) 主試験群雌

哺育 4 日の検査では、いずれの項目にも各被験物質投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

(3) 回復群雄

1000 mg/kg 群の回復 2 週の検査では、前肢の握力に対照群と比較して有意な低値がみられた。自発運動量には有意な差はみられなかった。

(4) 回復群雌

1000 mg/kg 群では、投与 6 週の検査において後肢の握力に有意な高値がみられた。また、自発運動量の測定では、測定開始後 20-30 分、50-60 分および総運動量で有意な高値がみられた。回復 2 週の検査では、測定開始後 50-60 分の自発運動量の有意な高値がみられた。

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。

(1) 主試験群雄

40 および 200 mg/kg 群では体重推移、体重増加量および体重増加率のいずれにも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、投与 7 日以降剖検日まで体重が有意に低く、投与 1-42 日の体重増加量および体重増加率に有意な低値がみられた。

(2) 主試験群雌

被験物質投与のいずれの群においても交配前、交配期間、妊娠および哺育期間中を通して体重推移、体重増加量および体重増加率に对照群と比較して有意な差はみられなかった。

(3) 回復群雄

1000 mg/kg 群では、回復期間中の体重は对照群と比較して有意な低値であったが、体重増加量および体重増加率は有意な高値であった。

(4) 回復群雌

1000 mg/kg 群では、投与期間中および回復期間中を通して体重推移、体重増加量および体重増加率に对照群と比較して有意な差はみられなかった。

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。

(1) 主試験群雄

40 および 200 mg/kg 群では、对照群と比較して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、投与 3 日に有意な低値がみられた。

(2) 主試験群雌

40 および 200 mg/kg 群では、交配前、妊娠および哺育期間中を通して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、交配前および妊娠期間中には有意な差はみられなかったが、哺育 4 日に有意な低値がみられた。

(3) 回復群雄

1000 mg/kg 群では、回復期間中に对照群と比較して有意な差はみられなかった。

(4) 回復群雌

1000 mg/kg 群では、投与 10 日および回復 7 日に对照群と比較して有意な高値がみられた。

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。

(1) 主試験群雄

投与 6 週の検査では、40 および 200 mg/kg 群ではいずれの項目にも对照群と比較して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、尿 pH が有意に低下し、尿量が有意に増加した。

(2) 回復群雄

1000 mg/kg 群の回復 2 週の検査では、尿量が有意に減少した。

(3) 回復群雌

1000 mg/kg 群の投与 6 週の検査では、尿 pH が对照群と比較して有意に低下した。回復 2 週の検査ではいずれの項目にも对照群と比較して有意な差はみられなかった。

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。

(1) 主試験群雄

投与期間終了時には、40 および 200 mg/kg 群ではいずれの検査項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、平均赤血球容積 (MCV) および平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) の有意な高値がみられた。

(2) 主試験群雌

投与期間終了時には、40 および 200 mg/kg 群ではいずれの検査項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、血小板数の有意な低値および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の有意な短縮がみられた。

(3) 回復群雄

回復期間終了時の 1000 mg/kg 群では、対照群と比較して血小板数の有意な低値がみられた。

(4) 回復群雌

回復期間終了時の 1000 mg/kg 群では、対照群と比較してプロトロンビン時間 (PT) の有意な短縮がみられた。

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。

(1) 主試験群雄

投与期間終了時に、40 mg/kg 群では対照群と比較して β -グロブリン分画比 (%) の有意な高値がみられた。200 mg/kg 群では α_1 -グロブリン分画比 (%) の有意な低値がみられた。1000 mg/kg 群では、アルブミン量 (g/dL)、A/G 比およびアルブミン分画比 (%) の有意な高値ならびに α_1 -グロブリンおよび β -グロブリン分画比 (%) の有意な低値がみられた。さらに、AST および ALT の有意な高値、総コレステロール、カリウム、クロールおよび無機リンの有意な低値がみられた。

(2) 主試験群雌

投与期間終了時には、40 および 200 mg/kg 群ではいずれの検査項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、A/G 比およびアルブミン分画比 (%) の有意な高値および β -グロブリン分画比 (%) の有意な低値がみられた。さらに、尿素窒素およびカルシウムの有意な低値がみられた。

(3) 回復群雄

回復期間終了時の 1000 mg/kg 群ではいずれの検査項目にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。

(4) 回復群雌

回復期間終了時の 1000 mg/kg 群では α_1 -グロブリン分画比(%)の有意な高値および γ -グロブリン分画比(%)の有意な低値がみられた。また、カリウムおよびクロールの有意な低値がみられた。

9. 剖検所見

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

(1) 主試験群雄

投与期間終了時の剖検では、1000 mg/kg 群において前胃の粘膜肥厚が 7 例全例にみられ、加えて胃の境界縁肥厚が 1 例にみられた。その他に、40 mg/kg 群で回腸の憩室が 1 例と 200 mg/kg 群で脱毛が 1 例にみられた。

(2) 主試験群雌

投与期間終了時の剖検では、1000 mg/kg 群において、前胃の粘膜肥厚が 12 例中 11 例にみられ、加えて胃の境界縁肥厚が 6 例にみられた。その他に、対照群で前胃の粘膜肥厚と胸腺の萎縮が 1 例、40 mg/kg 群で腺胃の多巣性暗赤色斑および脱毛が 1 例、200 mg/kg 群で前胃の粘膜陷凹部が 1 例、肝臓、膵臓および腎臓の癒着が 1 例、1000 mg/kg 群で脱毛が 1 例にみられた。死亡動物の剖検では、200 mg/kg 群の 1 例（動物番号 352）には子宮内に着床痕が 15 個および死亡胎児 15 匹みられたが、その他の異常はみられなかった。1000 mg/kg 群の 1 例（動物番号 461）には子宮内に着床痕が 12 個みられ、死産児数 10 匹、腔内に死亡胎児 1 匹がみられた。剖検所見としては前胃の粘膜肥厚、胃の境界縁肥厚および腺胃の粘膜多巣性黒色斑が観察された。

(3) 回復群雄

回復期間終了時の剖検では、対照群では異常所見はみられなかった。1000 mg/kg 群では脱毛が 1 例みられたのみであった。

(4) 回復群雌

投与 5 日に死亡した 1000 mg/kg 群の 1 例（動物番号 463）では、小脳および延髄に髄膜下出血、胸腺および脾臓の萎縮、腺胃粘膜黒色斑および菲薄化、尿道の暗赤色化が観察された。

回復期間終了時の剖検では、1000 mg/kg 群で異常所見は認められなかった。その他に、対照群で脱毛が 1 例みられた。

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。

(1) 主試験群雄

投与期間終了時に、40 および 200 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、肝臓、腎臓および精巣の相対重量に対照群と比較して有意な高値がみられた。

(2) 主試験群雌

投与期間終了時に、40 および 200 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、肝臓および腎臓の相対重量に対照群と比較して有意な高値がみられた。

(3) 回復群雄

回復期間終了時に、1000 mg/kg 群では、剖検時の体重の有意な低値ならびに肝臓および脳の絶対重量に有意な低値がみられた。

(4) 回復群雌

回復期間終了時に、1000 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な差はみられなかった。

11. 病理組織学的検査

病理組織学的検査および精巣の精子形成の成績を Table 36～41、INDIVIDUAL DATA 11-1-1～11-8-2 および 12-1-1～12-2-4 に示す。

(1) 主試験群雄

対照群および 40 mg/kg 群における前胃の検査では異常はみられなかった。200 mg/kg 群では、前胃の扁平上皮過形成が 12 例中 4 例、粘膜下組織の炎症性細胞浸潤が 2 例、粘膜下組織の水腫が 1 例、潰瘍が 1 例にみられた。これらの発生頻度には対照群と比較して有意な差はみられなかったが、扁平上皮過形成の発生頻度は増加傾向を示した。1000 mg/kg 群では前胃の扁平上皮過形成がさまざまなグレードで 7 例全例にみられ、さらに粘膜下組織の炎症性細胞浸潤が 5 例、胃の境界縁の扁平上皮過形成が 7 例にみられ、これらの発生頻度は対照群と比較して有意に増加した。加えて、前胃の粘膜下組織の水腫が 3 例、粘膜下組織の肉芽形成が 3 例および潰瘍が 1 例にみられた。その他に、対照群および 1000 mg/kg 群において肝臓の小肉芽腫、腎臓の尿細管上皮の再生等の所見が散見された。

剖検時の肉眼的異常所見については、40 mg/kg 群で回腸の憩室、200 mg/kg 群で毛嚢の萎縮がそれぞれ 1 例にみられた。

精巣の精子形成の検査では、1000 mg/kg 群でステージ IX～X I および X II～X IV におけるセルトリ細胞数に対照群と比較して有意な低値がみられた。また、ステージ I～VI のパキテン期精母細胞、VII～VIII のプレプトテン期精母細胞、IX～X I のレプトテン期精母細胞およびパキテン期精母細胞、X II～X IV のパキテン期またはディプロテン期精母細胞のセルトリ細胞当たりの数に有意な高値がみられ、ステージ I～VI および VII～VIII においてもセルトリ細胞数に低値傾向がみられた。

(2) 主試験群雌

対照群の前胃の検査では、1 例に扁平上皮過形成、粘膜下組織の炎症性細胞浸潤、水腫および肉芽形成がみられた。40 mg/kg 群では粘膜下組織の肉芽形成が 1 例にみられた。200 mg/kg 群では前胃の扁平上皮過形成が 2 例、粘膜下組織の炎症性細胞浸潤が 2 例、水腫が 2 例、潰瘍が 1 例および肉芽形成が 1 例にみられたが、その発生頻度に対照群と比較して有意な差は認められなかった。1000 mg/kg 群では、前胃の扁平上皮過形成がさまざまなグレードで 11 例全例にみられ、さらに粘膜下組織の炎症性細胞浸潤が 7 例、粘膜下組織の水腫が 6 例、胃の境界縁の扁平上皮過形成が 11 例にみられ、その発生頻度是对照群と比較して有意に増加した。加えて、前胃の粘膜下組織の肉芽形成が 5 例にみられた。その他に、対照群および 1000 mg/kg 群において肝臓の小肉芽腫、腎臓の乳頭の鉍質沈着等の所見が散見された。

死亡動物では、200 mg/kg 群の 1 例（動物番号 352）には心臓と肺のうっ血がみられた。1000 mg/kg 群の 1 例（動物番号 461）には前胃の扁平上皮過形成、粘膜下組織の炎症性細胞浸潤および子宮のうっ血が観察された。

剖検時の肉眼的異常所見については、対照群で前胃の扁平上皮過形成および胸腺の皮質萎縮が 1 例、40 mg/kg 群で毛嚢の萎縮、200 mg/kg 群で肝臓の小肉芽腫および被膜炎、前胃の潰瘍、脾臓の間質の浮腫ならびに腎臓の被膜炎、1000 mg/kg 群で毛嚢の萎縮がそれぞれ 1 例に観察された。

(3) 回復群雄

1000 mg/kg 群で前胃の扁平上皮過形成（グレード：軽微）が 3 例にみられた。その他には被験物質投与に関連した所見あるいは発生頻度の増加を示す所見は認められなかった。

剖検時の肉眼的異常所見については、1000 mg/kg 群で毛嚢の萎縮および膿瘍が 1 例にみられた。

精巣の精子形成の検査では、1000 mg/kg 群のステージ I ～VIにおける精子細胞（round）数に対照群と比較して有意な高値がみられたが、セルトリ細胞当たりの数には有意な差はみられなかった。他には各ステージとも有意な差はみられなかった。

(4) 回復群雌

1000 mg/kg 群で前胃の扁平上皮過形成（グレード：軽微）が 1 例にみられた。その他には被験物質投与に関連した所見あるいは発生頻度の増加を示す所見は認められなかった。

投与 5 日に死亡した 1000 mg/kg 群の 1 例（動物番号 463）では、小脳および延髄に髄膜の出血、胸腺の皮質の萎縮、脾臓の白脾髄の萎縮、脾臓のチモーゲン顆粒の減少、尿道の筋層のうっ血が観察された。

回復期間終了時の剖検における肉眼的異常所見については、対照群で毛嚢の萎縮が 1 例にみられた。

Ⅱ. 生殖発生毒性

(1) 生殖能検査

生殖能検査の成績を Table 42 および 43、INDIVIDUAL DATA 13-1-1～13-2-2 および 14-1～14-4 に示す。

正常性周期を示す雌の出現率、発情期間隔、交尾率、出産率、妊娠期間および哺育 4 日の哺育率にはいずれの被験物質投与群にも対照群と比較して有意な差はみられなかった。受胎率については、1000 mg/kg 群で低下傾向がみられた。

性周期検査で連続非発情と判定された雌が 1000 mg/kg 群において主試験群で 12 例中 3 例および回復群で 4 例中 1 例にみられた。

妊娠が成立しなかった雌が対照群に 1 例および 1000 mg/kg 群に 4 例にみられた。妊娠の成立した雌のうち、200 mg/kg 群では妊娠 22 日の分娩開始前に、および 1000 mg/kg 群では妊娠 23 日の分娩中にそれぞれ 1 例ずつ死亡がみられた。正常に出産した雌のうち、哺育 4 日までの全児死亡が対照群、200 および 1000 mg/kg 群でそれぞれ 1 例ずつみられた。

(2) 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 44、INDIVIDUAL DATA 15-1～15-4 に示す。

黄体数、着床数、着床率、分娩率、出産児数、出産児の性比、出産時の生存児数、出生率、生後 4 日の生存児数、新生児生存率には、各被験物質投与群と対照群の間で有意な差はみられなかった。

(3) 新生児の一般状態

新生児の一般状態の成績を Table 45、INDIVIDUAL DATA 16-1～16-4 に示す。

生後 0 日から生後 4 日までの期間の死亡または不明（母動物に食されたと考えられる）児および授乳の証拠としてのミルクバンドのみられない児が対照群を含む各群で散見された。その他に、200 mg/kg 群の雌で鎖肛および無尾が 1 例にみられた。

(4) 新生児の体重推移

新生児の体重推移を Figure 7、Table 46、INDIVIDUAL DATA 17-1～17-4 に示す。

40 および 200 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、生後 0、1 および 4 日の体重に雌雄とも対照群と比較して有意な低値がみられた。

(5) 新生児の剖検

新生児の剖検の成績を Table 47、INDIVIDUAL DATA 18 および 19-1～19-4 に示す。

死亡児の剖検では、対照群または 200 mg/kg 群で、消化管黒色内容物、腎盂拡張等の所見が散見された。生後 4 日の生存児の剖検では、対照群の雄で肝臓の黄白色化が 1 例みられた。200 mg/kg 群の雌で外表に鎖肛および無尾がみられた 1 例ではその他に異常はみられなかった。

考 察

2-クロロベンゾイルクロリドの0（対照群、トウモロコシ油）、40、200 および 1000 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、ならびに哺育 5 日までの期間経口投与し、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（対照群）および 1000 mg/kg について、雄動物は各 5 匹を選抜し、雌動物は各 5 匹を別に設け、42 日間の投与終了後 14 日間の休薬による回復性についても併せて検討した。

1. 反復投与毒性

一般状態については、被験物質投与に関連すると考えられる変化として、投与期間中 200 mg/kg 群の雄で流涎および軟便がそれぞれ 1 例にみられた。雌では妊娠 22 日の分娩開始前に死亡が 1 例にみられた。哺育期間には外尿道口周囲被毛汚染が 1 例にみられた。1000 mg/kg 群では、雄で流涎、肛門周囲/外尿道口周囲被毛汚染、粘液便または軟便が投与期間を通じて 3～12 例に観察された。雌の主試験群では、流涎が投与期間を通じて 3～6 例にみられ、妊娠前の期間には肛門周囲/外尿道口周囲被毛汚染または軟便も 4～8 例にみられた。さらに妊娠 23 日の分娩中に難産によると考えられる死亡が 1 例に観察された。別に設定した 1000 mg/kg 群の雌の回復群では、1 例の動物に投与 1 日から 4 日の間に流涎、口周囲/肛門周囲/外尿道口周囲被毛汚染、粘液便/軟便、体温低下、自発運動の低下、腹臥がみられ、投与 5 日に死亡した。その他の動物では投与期間中に流涎、肛門周囲/外尿道口周囲被毛汚染または軟便が 1～3 例みられた。回復期間中には雌雄とも同様の症状は認められなかった。その他に、各群の雄または雌に脱毛が散見されたが、発生頻度が低いことから被験物質投与に関連しない変化と考えられた。

詳細な一般状態観察では、被験物質投与のいずれの群においても雌雄とも対照群との間に有意な差はみられなかった。

機能検査では、1000 mg/kg 群の雄の回復 2 週における前肢の握力の有意な低値については、投与 6 週の検査で同様の変化がみられなかったことから被験物質投与と関連性のない変化と考えられた。回復群の雌の投与 6 週における後肢の握力の有意な高値については、高値であることから毒性学的に意味のない変化と考えられた。また、1000 mg/kg 群の回復群の雌の投与 6 週および回復 2 週の検査における自発運動量の高値（投与 6 週；測定開始後 20-30 分、50-60 分および総運動量：回復 2 週；測定開始後 50-60 分）については、主試験群の雌で同様の変化がみられなかったことから偶発的な変動と考えられた。

体重推移については、1000 mg/kg 群の雄で投与 7 日以降剖検日までの体重ならびに投与 1-42

日の体重増加量および体重増加率に有意な低値がみられ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。1000 mg/kg 群の雄の回復期間中の体重は対照群と比較して有意な低値であったが、体重増加量および体重増加率は有意な高値であり、回復性があるものと考えられた。雌では、40、200 および 1000 mg/kg 群の投与期間中ならびに 1000 mg/kg 群の回復期間中の体重推移に、被験物質投与に関連する変化はみられなかった。

摂餌量では、1000 mg/kg 群の雄で投与 3 日および雌で哺育 4 日に有意な低値がみられ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。1000 mg/kg 群の雌の回復群では投与 10 日および回復 7 日に対照群と比較して有意な高値がみられたが、高値であることから毒性学的意義はないと考えられた。

尿検査では、1000 mg/kg 群の投与 6 週に、雌雄で尿 pH の低値、雄で尿量の高値がみられた。回復 2 週には雄の尿量の低値がみられた。尿 pH の低値は予備試験¹⁾の 1000 mg/kg 群の雄でも認められていることから、被験物質投与に関連する変化と考えられた。雄の尿量の高値については、被験物質に粘膜刺激性があり、一般状態で流涎および病理組織学的検査で前胃に炎症性の変化が観察されていることから飲水量が増加しているものと推察された。これらの項目について回復 2 週に同様の変化がみられなかったことから、休薬により速やかに回復する変化と考えられた。回復 2 週の尿量の低値については、当試験施設の背景データ（平均;16.9 mL:範囲;8.8-32.4 mL）の範囲内であることから偶発的な変動と考えられた。

血液学的検査では、1000 mg/kg 群の雄で投与期間終了時に平均赤血球容積（MCV）および平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）に有意な高値がみられ、被験物質投与との関連性が示唆されたが、赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量のいずれにも変化がみられていないことから、その影響は軽微と考えられた。1000 mg/kg 群の雌では、血小板数に有意な低値および活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）に有意な短縮がみられた。回復期間終了時には、1000 mg/kg 群の雄で血小板数の有意な低値、雌でプロトロンビン時間（PT）の有意な短縮がみられたが、いずれも病理学的検査において血栓や出血などを疑わせる所見がみられないこと、凝固系項目の短縮については臨床的意義が乏しいことから、被験物質投与と関連性のない変化と考えられた。

血液化学的検査では、投与期間終了時に、1000 mg/kg 群の雌雄で A/G 比およびアルブミン分画比(%)の有意な高値および β -グロブリン分画比(%)の有意な低値、加えて雄で AST、ALT、アルブミン量 (g/dL) の有意な高値および α_1 -グロブリン分画比(%)、総コレステロール、カリウム、クロールおよび無機リンの有意な低値、雌で尿素窒素およびカルシウムの有意な低値がみられ、いずれも被験物質投与に関連する変化と考えられた。1000 mg/kg 群では体重増加抑制、流涎や軟便、肝臓および腎臓の相対重量の増加、前胃に炎症性の病理組織学的変化がみられていることから、血液化学的検査項目の変動は被験物質の代謝や排泄あるいは消化管の障害性変化に伴うものと推察された。これらの変化は、回復期間終了時には観察されなかったことから休薬により回復する変化と考えられた。また、1000 mg/kg 群の雌の回復期間終了時の検査でカリウムおよびクロ

ールに有意な低値がみられたが、投与期間終了時に変化がみられなかったことから偶発的な変動と考えられた。

投与期間終了時にみられた雄の 40 mg/kg群における β -グロブリン分画比(%)の高値については用量相関性がみられないこと、雄の 200 mg/kg群における α_1 -グロブリン分画比(%)の低値については他の分画比に変化のないことから被験物質投与に関連しない変化と考えられた。回復期間終了時にみられた雌の 1000 mg/kg群における α_1 -グロブリン分画比(%)の高値と γ -グロブリン分画比(%)の低値については、投与期間終了時に変化がみられなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。

剖検では、被験物質投与に関連すると考えられる変化として、1000 mg/kg 群で投与期間終了時に雌雄とも前胃の粘膜肥厚および胃の境界縁肥厚がみられた。これらの変化は被験物質の粘膜に対する刺激性または腐食性に起因すると考えられた。回復期間終了時には胃に変化は認められず休薬によって回復する変化と考えられた。雌の死亡動物の剖検では、被験物質投与に関連すると考えられる変化として、1000 mg/kg 群で主試験群の 1 例に前胃の粘膜肥厚および胃の境界縁肥厚が観察された。その他に、各群の雄または雌に回腸の憩室、脱毛等の所見が散見されたが、発生頻度が低いことから被験物質投与に関連しない変化と考えられた。

器官重量では、投与期間終了時には 40 および 200 mg/kg 群の雌雄とも対照群と比較して有意な差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、雌雄とも肝臓および腎臓の相対重量に有意な高値がみられ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。また、雄の精巣の相対重量に有意な高値がみられた。回復期間終了時に 1000 mg/kg 群の雄の肝臓および脳の絶対重量に有意な低値がみられたが、体重の低値に伴う二次的変化と考えられ、雌の回復期間終了時には変化はみられなかったことから、投与期間終了時にみられた肝臓および腎臓重量の増加は休薬により回復する変化であると考えられた。

前胃の病理組織学的検査では、投与期間終了時には 40 mg/kg 群の雌雄とも被験物質投与に関連すると考えられる所見の発生頻度の増加は認められなかった。200 mg/kg 群の雄では前胃の扁平上皮過形成の発生頻度が有意な差はみられなかったが増加傾向を示した。1000 mg/kg 群では、雌雄とも前胃の扁平上皮過形成がさまざまなグレードで全例に観察された。さらに前胃の粘膜下組織の炎症性細胞浸潤および胃の境界縁の扁平上皮過形成の発生頻度が雌雄で、ならびに前胃の粘膜下組織の水腫の発生頻度が雌で有意に増加した。これらの変化は被験物質の粘膜に対する刺激性あるいは腐食性に起因する変化と考えられた。回復期間終了時には 1000 mg/kg 群で前胃の扁平上皮過形成（グレード：軽微）が雄で 5 例中 3 例、雌で 4 例中 1 例にみられたが、グレードおよび発生頻度の低下から回復の傾向が認められた。1000 mg/kg 群ではその他に肝臓の小肉芽腫、腎臓の尿細管上皮の再生等の所見が散見されたが、自然発生する種類であり発生頻度も低いことから被験物質投与に関連しない変化と考えられた。

雌の死亡動物の病理組織学的検査において、200 mg/kg 群では被験物質投与に関連すると考え

られる所見はみられなかった。1000 mg/kg 群では、被験物質投与に関連すると考えられる所見として前胃の扁平上皮過形成および粘膜下組織の炎症性細胞浸潤が 1 例に観察された。

投与期間終了時の精巣の精子形成の検査では、1000 mg/kg 群でステージ IX～X I および X II～X IV におけるセルトリ細胞数に対照群と比較して有意な低値がみられた。また、ステージ I～VI のパキテン期精母細胞、VII～VIII のプレプトテン期精母細胞、IX～X I のレプトテン期精母細胞およびパキテン期精母細胞、X II～X IV のパキテン期またはディプロテン期精母細胞のセルトリ細胞当たりの数に有意な高値がみられ、これらはセルトリ細胞数の低値または低値傾向に起因する変化と考えられ、被験物質投与との関連性が示唆された。回復期間終了時の精巣の精子形成の検査では、1000 mg/kg 群のステージ I～VI における精子細胞 (round) 数に対照群と比較して有意な高値がみられたが、セルトリ細胞当たりの数には有意な差はみられなかったこと、また投与期間終了時に同様の変化はみられなかったことから、偶発的な変動と考えられた。したがって、投与期間終了時にみられたセルトリ細胞数の低値は休薬により回復する変化と考えられた。

以上をまとめると、2-クロロベンゾイルクロリドの反復投与により 40 mg/kg 群では被験物質投与に関連した変化は認められなかった。200 mg/kg 以上の投与群の雄または雌で投与期間中に流涎、死亡等の所見がみられ、1000 mg/kg 群の雌雄で体重または摂餌量の低値、尿 pH の低値、血液化学的検査で A/G 比およびアルブミン分画比の高値および β -グロブリン分画比の低値、剖検および病理組織学的検査で前胃粘膜の炎症性変化、肝臓および腎臓の相対重量の高値等の被験物質投与に関連した変化が認められた。

したがって、本試験条件下における 2-クロロベンゾイルクロリドの無影響量 (NOEL) は雄雌ともに 40 mg/kg/day と考えられた。

2. 生殖発生毒性

生殖能検査では、発情期間隔、交尾率、出産率、妊娠期間、哺育 4 日の哺育率、母動物の黄体数、着床数、着床率、分娩率および出産児数ならびに出産児の性比、出産時の生存児数、出生率、生後 4 日の生存児数、新生児生存率、新生児の一般状態および剖検には、いずれの投与群にも被験物質投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

性周期検査で連続非発情と判定された雌が 1000 mg/kg 群において主試験群で 12 例中 3 例および回復群で 4 例中 1 例にみられ、発生頻度の増加傾向を示した。統計学的に有意な差はみられないものの、対照群では発生のないことから被験物質投与との関連性が示唆された。

妊娠が成立しなかった雌が対照群に 1 例および 1000 mg/kg 群に 4 例にみられ、1000 mg/kg 群で受胎率の低下傾向がみられた。妊娠の成立した雌のうち、200 mg/kg 群では妊娠 22 日の分娩開始前に、および 1000 mg/kg 群では妊娠 23 日の分娩中にそれぞれ 1 例ずつ死亡がみられ、分娩時の異常は各群 1 例のみの発生であるが被験物質投与に関連する可能性が考えられた。また、これ

らの投与群でみられた全児死亡については、対照群でも発生していることから被験物質投与との関連性は不明であった。

新生児の体重では、1000 mg/kg 群において生後 0、1 および 4 日に雌雄とも有意な低値がみられ、被験物質投与に関連する変化と考えられた。

以上をまとめると、40 mg/kg 群では親動物の生殖能および新生児の発生に被験物質投与に関連した変化は認められなかった。200 mg/kg 群では親動物の分娩開始前の死亡が 1 例みられた。1000 mg/kg 群では親動物の分娩中の死亡が 1 例、性周期異常の増加傾向および不妊動物の増加傾向ならびに新生児の体重の低値がみられた。

したがって、本試験条件下における 2-クロロベンゾイルクロリドの反復投与による親動物の生殖に対する無影響量 (NOEL) は 40 mg/kg/day および新生児の発生に対する無影響量 (NOEL) は 200 mg/kg/day と考えられた。

参考文献

- 1) 最終報告書：2-クロロベンゾイルクロリドのラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(予備試験)(試験番号 S R 0 6 1 7 1 P)，2007.

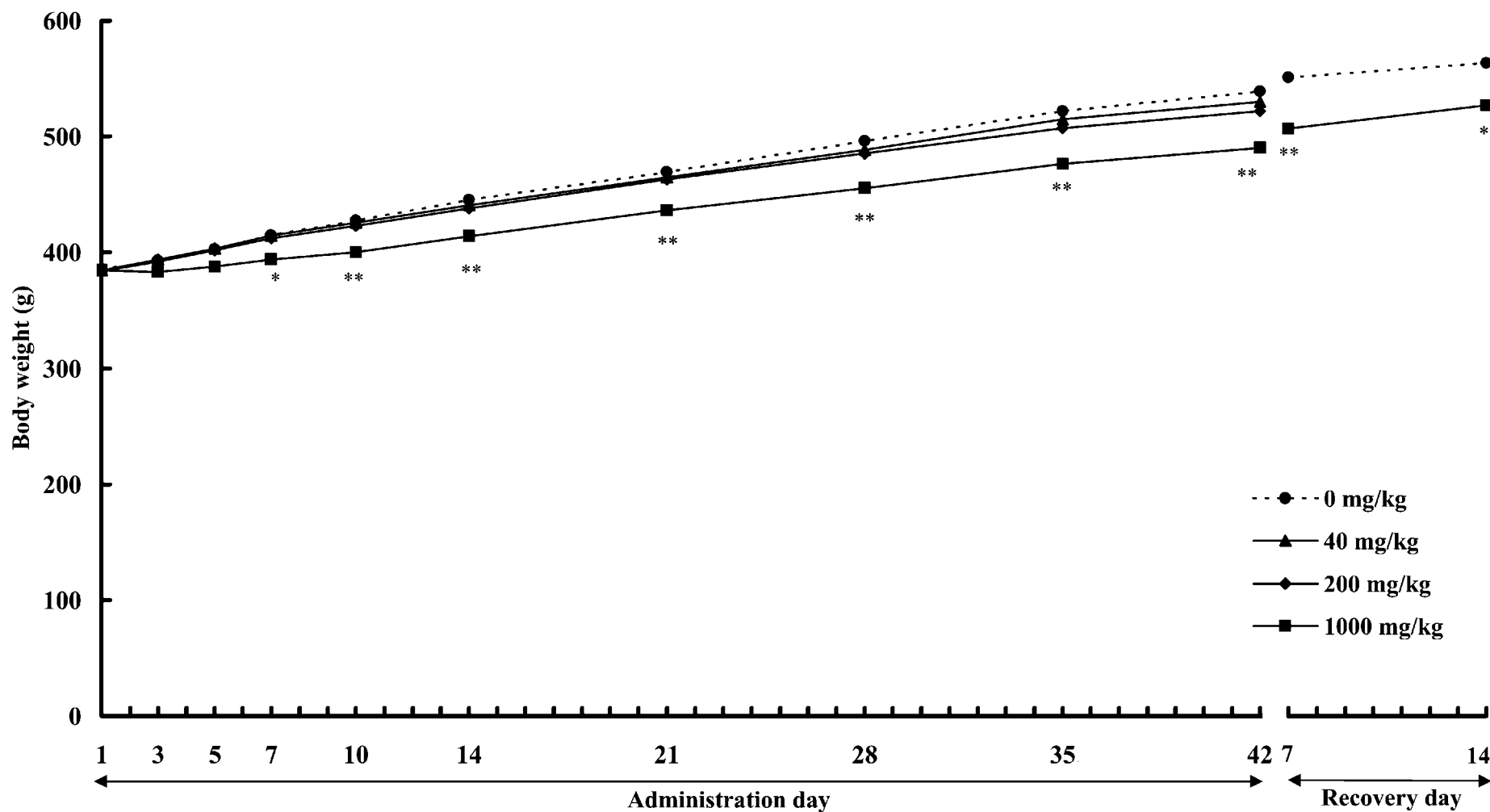


Figure 1 Body weight changes of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

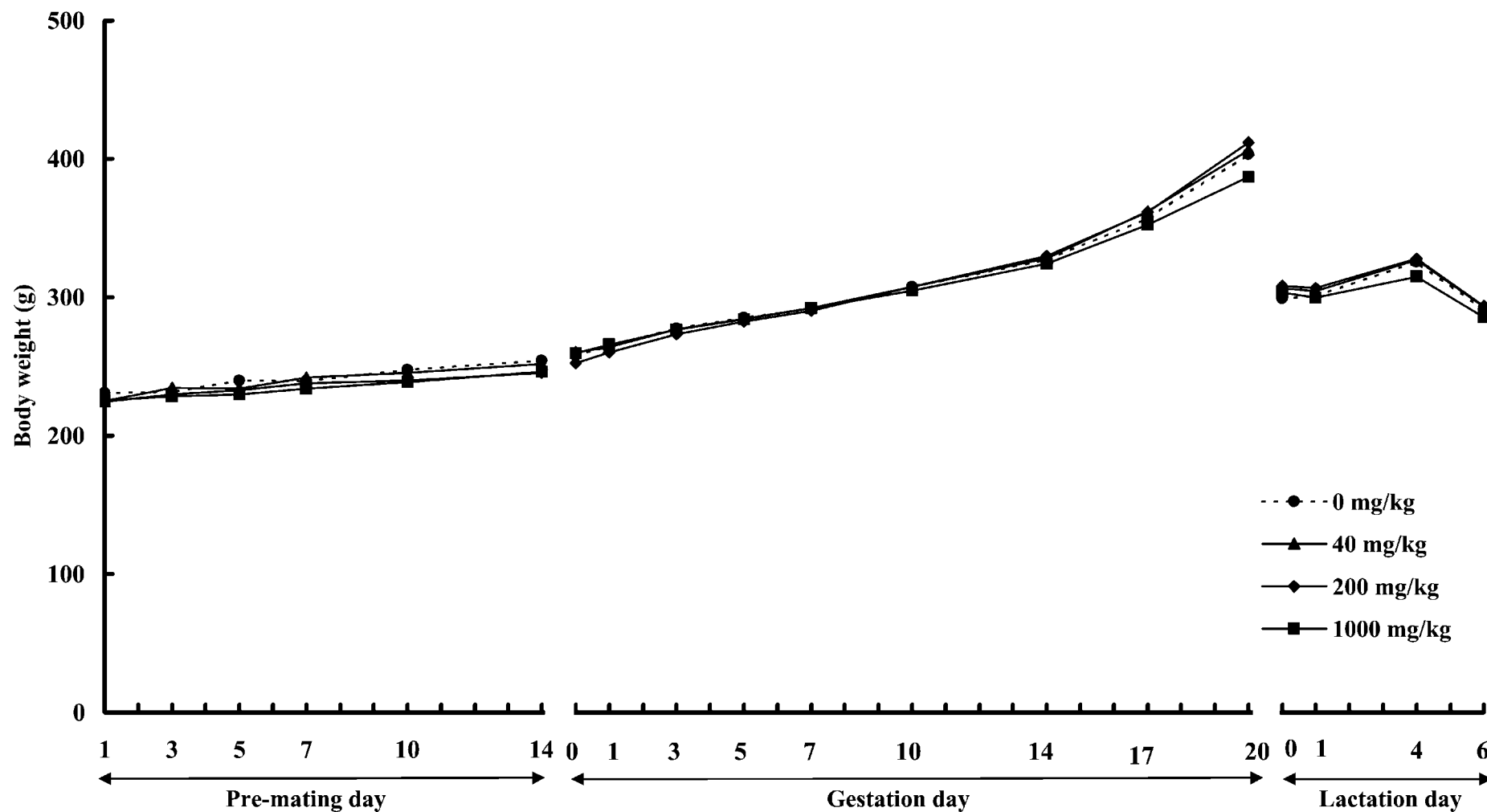


Figure 2 Body weight changes of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

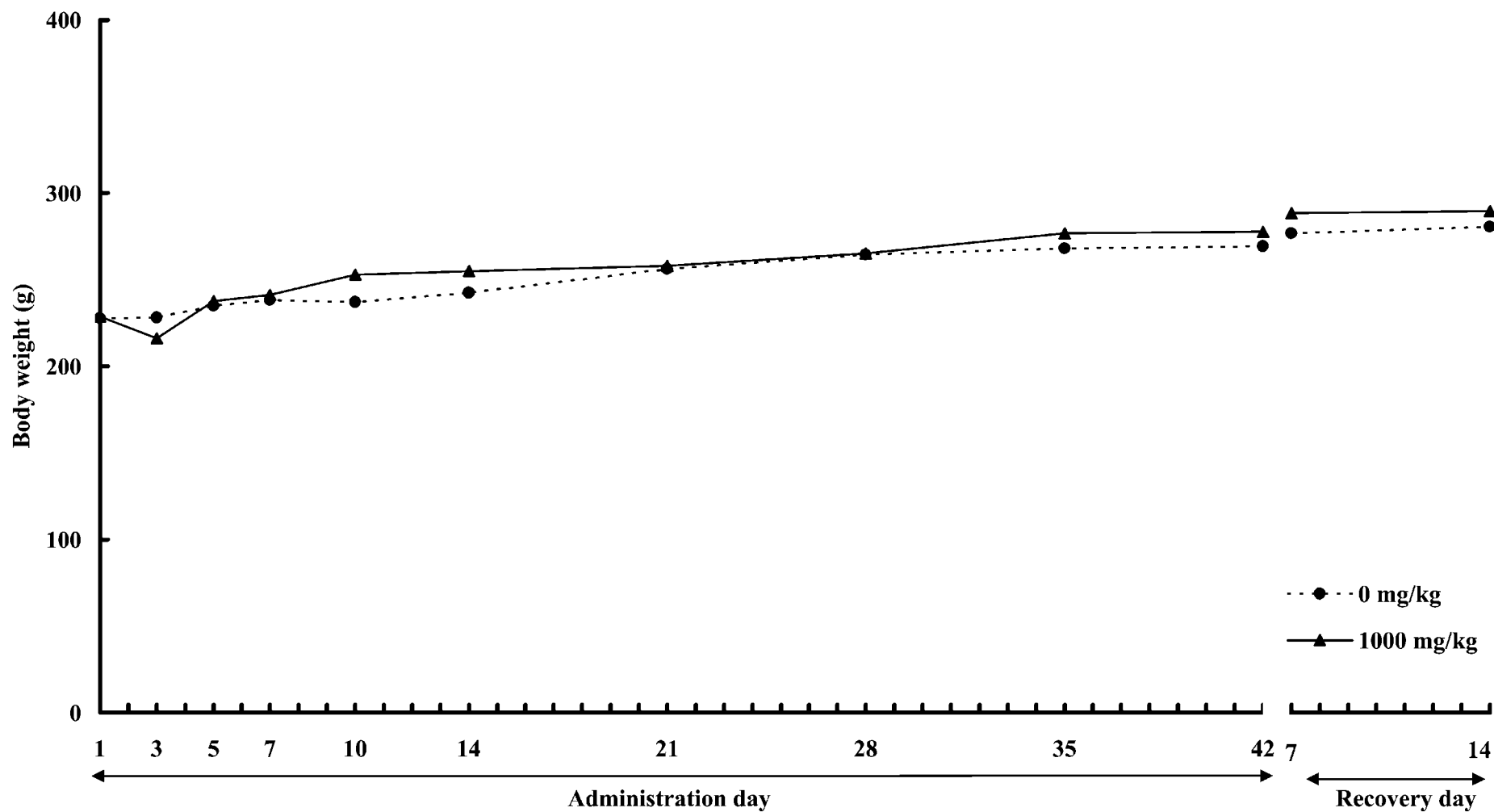


Figure 3 Body weight changes of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

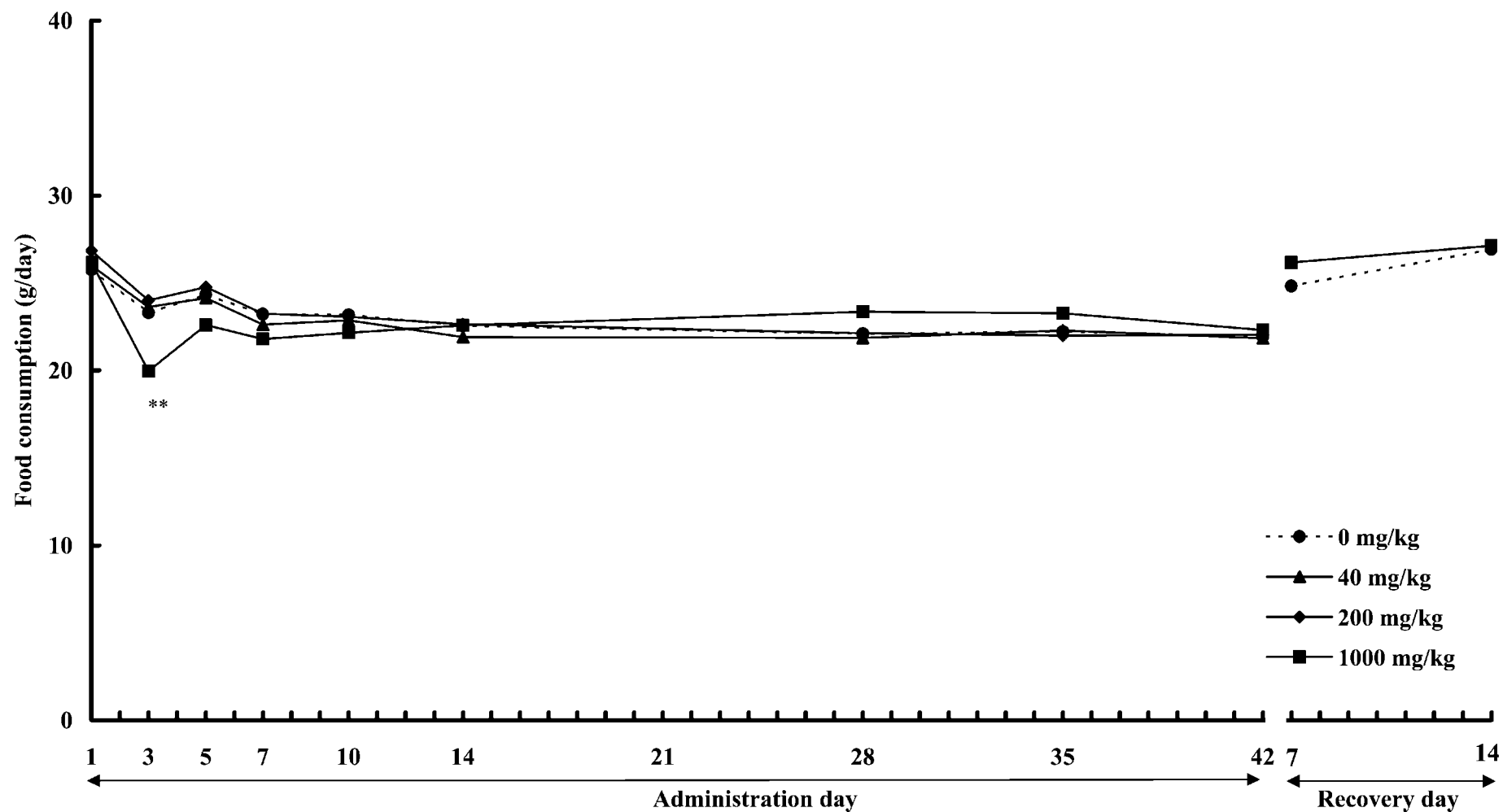


Figure 4 Food consumption of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

** : Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

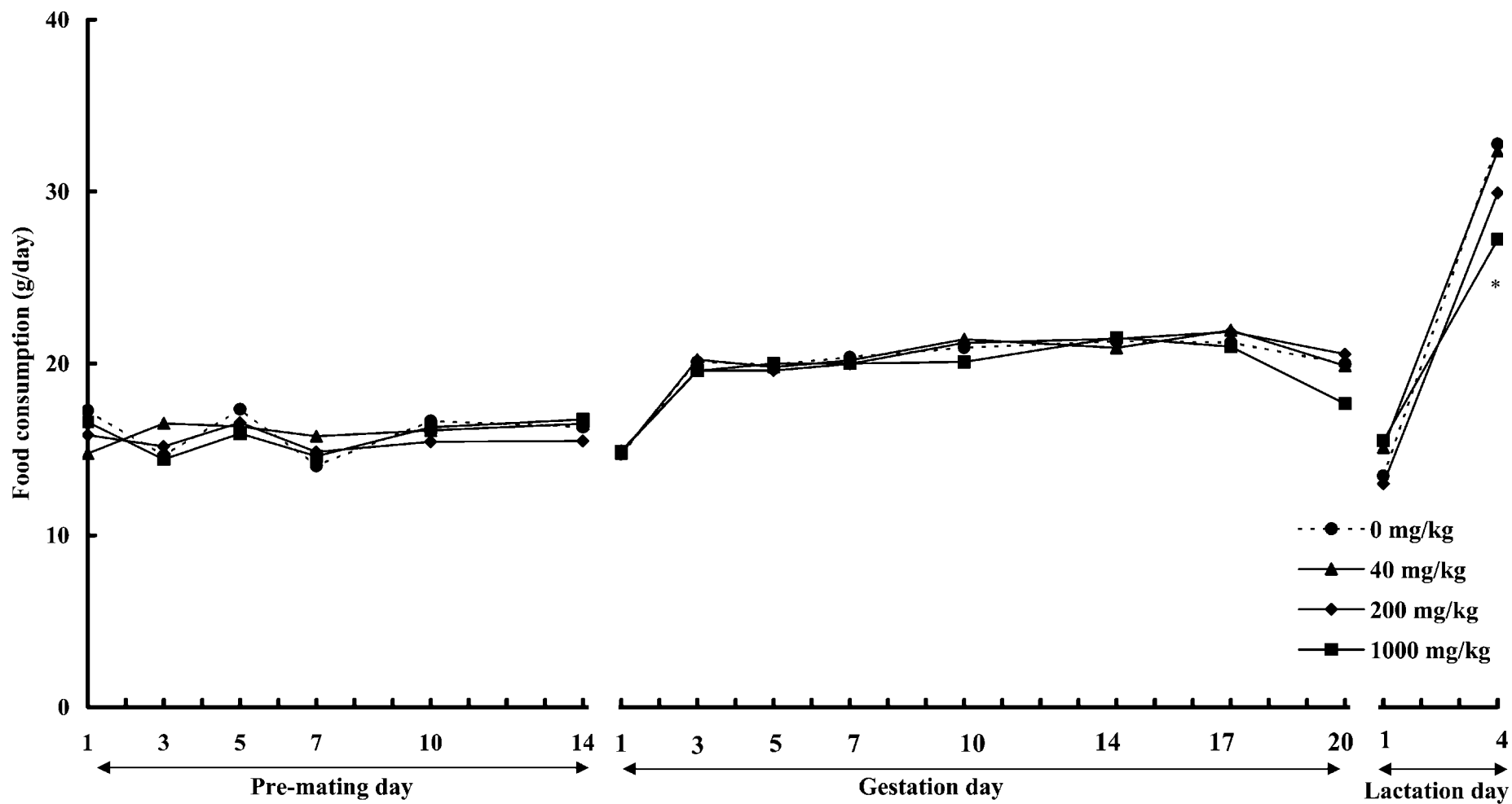


Figure 5 Food consumption of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

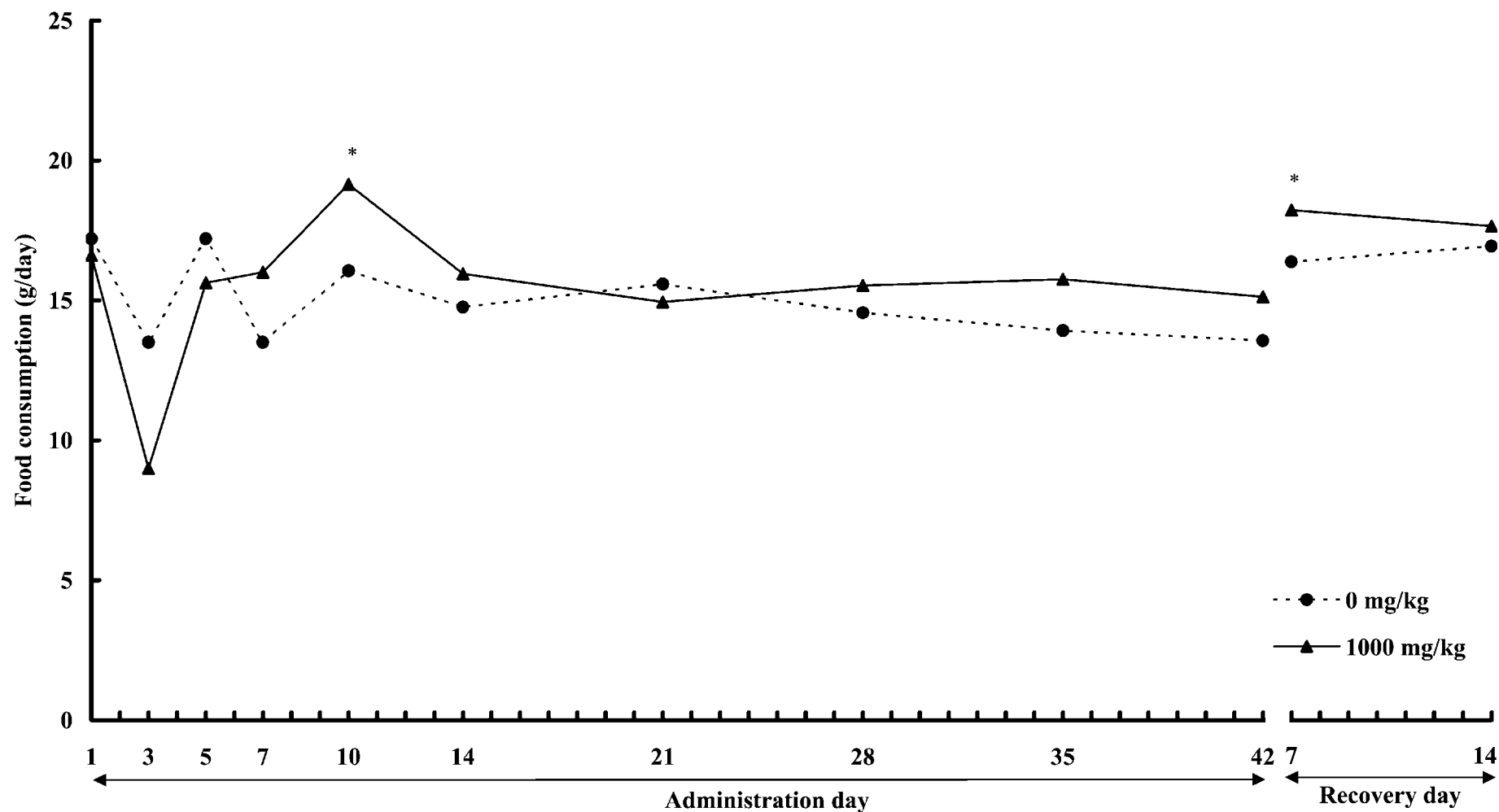


Figure 6 Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

*: Significantly different from the control at $p \leq 0.05$.

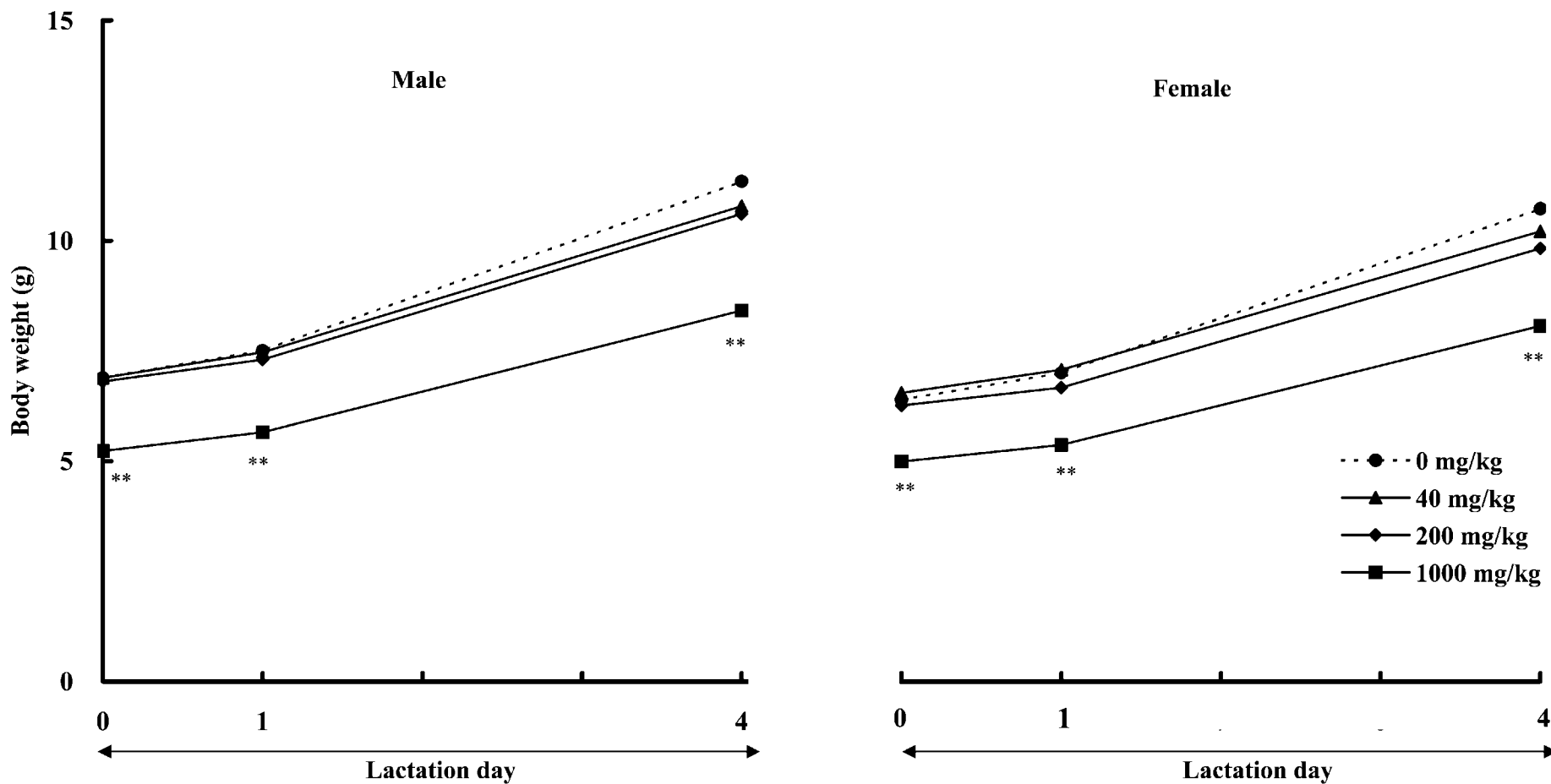


Figure 7 Body weight changes of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-chlorobenzoyl chloride in rats (SR06171)

****:** Significantly different from the control at $p \leq 0.01$.

Table 1 General appearance of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Findings	Administration period ^a	Recovery period ^a
0 mg/kg	Number of animals examined	12	5
	No abnormal findings	12	5
40 mg/kg	Number of animals examined	12	-
	No abnormal findings	12	-
200 mg/kg	Number of animals examined	12	-
	No abnormal findings	9	-
	Alopecia	1	-
	Salivation	1	-
	Soft feces	1	-
1000 mg/kg	Number of animals examined	12	5
	No abnormal findings	0	4
	Alopecia	0	1
	Salivation	10	0
	Soil of perianal fur	9	0
	Soil of perigenital fur	4	0
	Mucous feces	3	0
	Soft feces	12	0

Values are the number of animals with findings.

a: Including autopsy day.

-: Blank.

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Findings	Before gestation period	Gestation period ^a	Lactation period ^a
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	11
	No abnormal findings	12	12	10
	Soil of perigenital fur	0	0	1
40 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12
	No abnormal findings	12	11	11
	Alopecia	0	1	1
200 mg/kg	Number of animals examined	12	12	11
	No abnormal findings	12	11	10
	Soil of perigenital fur	0	0	1
	Found dead	0	1	0
1000 mg/kg	Number of animals examined	12	12	7
	No abnormal findings	1	6	4
	Alopecia	0	1	0
	Salivation	6	5	3
	Soil of perianal fur	4	0	0
	Soil of perigenital fur	7	0	0
	Soft feces	8	0	0
	Found dead	0	1	0

Values are the number of animals with findings.

(To be continued)

a: Including autopsy day. Mated female that delivered no live pups until gestation day 25 were autopsied on the following day.

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) (Continued)

Group	Findings	Administration period	Recovery period ^a
0 mg/kg	Number of animals examined	5	5
	No abnormal findings	5	4
	Alopecia	0	1
1000 mg/kg	Number of animals examined	5	4
	No abnormal findings	0	4
	Salivation	4	0
	Soil of perioral fur	1	0
	Soil of perianal fur	2	0
	Soil of perigenital fur	3	0
	Mucous feces	1	0
	Soft feces	3	0
	Hypothermia	1	0
	Decrease in locomotor activity	1	0
	Prone position	1	0
	Found dead	1	0

Values are the number of animals with findings.

a: Including autopsy day.

Table 3-1 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observations in the cage)										
Period	Group	Number of animals	Category No.	Posture	Ptois	Respiratory pattern	Tremor / Convulsion	Stereotype		Bizarre behavior
				1	1	1	1	Rolling	Circling	Selfmutilation
								0	0	1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre: Pre-administration.

Table 3-1 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) (Continued)

(Observations in the cage)										
Period	Group	Number of animals	Category No.	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor / Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 3-2 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observation on the hand)																		
Period	Group	Number of animals	Category No.	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Pilo-erection 1	Fur		Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrima-tion 1	Salivation			Body temperature 1
								1	3						1	2	3	
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	12	12	12	12	12	10	1	1	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	11	1	0	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	11	1	0	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	0	0	12

Values are expressed as the number of animals.

Pre: Pre-administration.

(To be continued)

Table 3-2 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) (Continued)

(Observation on the hand)																
Period	Group	Number of animals	Category No.	Handling 1	Treating 1	Muscle	Pilo-	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrima- tion 1	Salivation		Body temperature 1
						tone 2	erection 1							1	2	
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	1	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	1	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	2	12
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 3-3 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observation in the open-field)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Respiratory pattern 1
							0	1	0	1	Grooming 0	Sniffing 1	Walking backward 1	Vocalization 1	
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	9	3	9	3	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	10	2	11	1	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	0	11	1	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	9	3	7	5	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	9	3	11	1	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	9	3	10	2	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	9	3	11	1	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	9	3	8	4	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	10	2	9	3	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	8	4	12	0	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	10	2	11	1	12	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre: Pre-administration.

Table 3-3 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) (Continued)

(Observation in the open-field)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Respiratory pattern 1
							0	1	0	1	Grooming 0	Sniffing 1	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	11	1	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	10	2	10	2	12	12	12	12	12
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 4-1-1 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observations in the cage)										
Period	Group	Number of animals	Category No.	Posture	Ptosis	Respiratory pattern	Tremor / Convulsion	Stereotype		Bizarre behavior
				1	1	1	1	Rolling	Circling	Selfmutilation
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre: Pre-administration.

Table 4-1-1 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) (Continued)

(Observations in the cage)										
Period	Group	Number of animals	Category No.	Posture	Ptosis	Respiratory pattern	Tremor / Convulsion	Stereotype		Bizarre behavior
				1	1	1	1	Rolling	Circling	Selfmutilation
								0	0	1
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	11		11	11	11	11	11	11	11
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	11		11	11	11	11	11	11	11
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10

Values are expressed as the number of animals.

Table 4-1-2 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observation on the hand)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Pilo-erection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Body temperature 1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000 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
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000 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
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000 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
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000 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
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre: Pre-administration.

Table 4-1-2 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) (Continued)

(Observation on the hand)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Pilo-erection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrima-tion 1	Salivation 1	Body temperature 1
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	11		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	11		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	1000 mg/kg	10		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Values are expressed as the number of animals.

Table 4-1-3 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observation in the open-field)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Respiratory pattern 1
							0	1	0	1	Grooming 0	Sniffing 1	Walking backward 1	Vocalization 1	
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	8	4	11	1	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	9	3	12	0	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre: Pre-administration.

Table 4-1-3 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) (Continued)

(Observation in the open-field)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Respiratory pattern 1
							0	1	0	1	Grooming 0	Sniffing 1	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	40 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	12		12	12	12	11	1	11	1	12	12	12	12	12
	1000 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	11		11	11	11	11	0	11	0	11	11	11	11	11
	40 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	200 mg/kg	11		11	11	11	10	1	10	1	11	11	11	11	11
	1000 mg/kg	10		10	10	10	9	1	10	0	10	10	10	10	10

Values are expressed as the number of animals.

Table 4-2-1 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observations in the cage)										
Period	Group	Number of animals	Category No.	Posture	Ptoxis	Respiratory pattern	Tremor / Convulsion	Stereotype		Bizarre behavior
				1	1	1	1	Rolling	Circling	Selfmutilation
								0	0	1
Pre	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4
Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4
Day 21	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4
Day 28	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4
Day 35	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4
Day 42	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4

Values are expressed as the number of animals.

Pre: Pre-administration.

Table 4-2-2 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observation on the hand)																
Period	Group	Number of animals	Category No.	Handling 1	Treating 1	Muscle tone	Pilo-erection	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation		Body temperature 1
						2	1							1	2	
Pre	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	4
Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	4
Day 21	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	1	4
Day 28	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	4
Day 35	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	4
Day 42	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	4
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	4
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	0	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	0	4

Values are expressed as the number of animals.

Pre: Pre-administration.

Table 4-2-3 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observation in the open-field)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Respiratory pattern 1
							0	1	0	1	Grooming 0	Sniffing 1	Walking backward 1	Vocalization 1	
Pre	0 mg/kg	5		5	5	5	3	2	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	3	2	5	0	5	5	5	5	5
Day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	3	1	4	0	4	4	4	4	4
Day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	3	1	4	0	4	4	4	4	4
Day 21	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	3	1	4	0	4	4	4	4	4
Day 28	0 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	0	4	0	4	4	4	4	4
Day 35	0 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	0	4	0	4	4	4	4	4
Day 42	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	0	4	0	4	4	4	4	4
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	3	1	4	0	4	4	4	4	4
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	3	1	4	0	4	4	4	4	4

Values are expressed as the number of animals.

Pre: Pre-administration.

Table 5 Functional test of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observation on the desk)		Number of animals	Category No.	Reactivity					Righting reflex
Period	Group			Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 6	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	40 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	200 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Recovery week 2	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Table 5 Functional test of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) (Continued)

Period	Group	Number of animals		Grip strength (g)		Locomotor activity count						
				Forelimb	Hindlimb	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	0'-60'
Week 6	0 mg/kg	5	Mean	1572.06	778.60	529.0	289.2	191.4	114.0	167.0	121.2	1411.8
			S.D.	191.76	161.10	138.9	109.3	83.5	120.7	136.4	55.6	481.3
	40 mg/kg	5	Mean	1645.74	840.20	541.4	279.2	128.0	92.4	80.6	79.8	1201.4
			S.D.	175.96	349.06	132.2	101.5	55.0	73.7	51.4	47.8	266.5
	200 mg/kg	5	Mean	1710.46	642.28	543.4	304.8	193.8	134.8	117.6	172.2	1466.6
			S.D.	125.63	107.22	119.0	114.3	82.4	92.6	66.8	132.1	439.3
	1000 mg/kg	5	Mean	1451.40	695.08	476.6	298.6	163.8	78.6	124.2	136.0	1277.8
			S.D.	104.61	48.93	170.7	131.7	127.2	90.4	79.7	65.1	596.5
	Recovery week 2	5	Mean	1557.86	797.46	397.2	201.6	206.2	138.0	126.4	62.4	1131.8
			S.D.	78.34	182.01	131.9	61.2	95.5	73.4	64.9	41.0	326.9
	1000 mg/kg	5	Mean	1355.74*	856.72	544.4	337.8	246.4	212.4	178.4	116.4	1635.8
			S.D.	154.76	68.06	229.1	182.5	221.9	217.1	220.3	179.6	1146.0

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

Table 6 Functional test of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

(Observation on the desk)		Number of animals	Category No.	Reactivity					Righting reflex 1
Period	Group			Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
<Main group>									
Lactation	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
day 4	40 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	200 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
<Recovery group>									
Week 6	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4
Recovery	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
week 2	1000 mg/kg	4		4	4	4	4	4	4

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Table 6 Functional test of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171) (Continued)

Period	Group	Number of animals		Grip strength (g)		Locomotor activity count						
				Forelimb	Hindlimb	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	0'-60'
<Main group>												
Lactation day 4	0 mg/kg	5	Mean	1110.60	609.20	451.4	162.6	130.4	79.0	87.4	70.4	981.2
			S.D.	152.10	177.43	112.3	77.9	170.2	122.6	79.5	133.5	528.5
	40 mg/kg	5	Mean	1178.60	547.92	419.8	180.4	67.2	81.6	92.6	188.6	1030.2
			S.D.	90.76	136.12	232.3	213.8	96.0	99.9	102.1	310.7	941.4
	200 mg/kg	5	Mean	1174.40	603.74	473.8	178.2	62.0	46.6	45.6	31.6	837.8
			S.D.	157.47	75.85	227.3	115.3	70.8	57.7	29.4	33.1	355.7
	1000 mg/kg	5	Mean	1018.44	501.40	428.0	121.4	157.4	71.4	164.6	106.0	1048.8
			S.D.	111.19	89.91	60.1	44.0	107.2	131.2	143.2	99.6	435.8
<Recovery group>												
Week 6	0 mg/kg	5	Mean	839.72	474.60	541.6	242.6	117.2	97.4	55.2	4.8	1058.8
			S.D.	165.05	49.26	149.3	103.4	45.3	67.0	64.8	10.7	193.9
	1000 mg/kg	4	Mean	1047.03	574.25*	643.8	334.8	230.0**	158.0	113.0	121.8+	1601.3**
			S.D.	77.53	77.08	35.2	48.5	44.7	51.5	73.0	65.4	129.8
Recovery week 2	0 mg/kg	5	Mean	1057.06	566.46	539.8	268.4	199.4	171.2	152.2	71.2	1402.2
			S.D.	94.06	44.43	237.8	246.1	126.0	158.4	89.5	67.7	802.8
	1000 mg/kg	4	Mean	1085.83	620.98	732.3	386.5	269.8	263.8	249.8	180.8*	2082.8
			S.D.	69.76	43.76	148.4	20.8	108.6	77.5	75.0	68.9	432.6

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

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

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

Table 7 Body weight changes of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Body weight (g) on administration day										Body weight gain Days 1-42		Body weight (g) on recovery day		Body weight gain Day 42-R14	
			1	3	5	7	10	14	21	28	35	42	(g)	(%) ^a	7	14	(g)	(%) ^b
0 mg/kg	12	Mean	385.4	393.2	402.8	415.1	427.4	445.3	469.5	496.1	521.8	538.8	153.4	39.878	(5)	(5)	(5)	(5)
		S.D.	17.6	18.7	18.5	19.8	21.3	21.7	24.4	25.7	27.9	29.7	23.4	6.241	14.6	18.6	6.3	1.129
40 mg/kg	12	Mean	384.6	393.9	403.2	414.6	425.4	440.8	464.7	488.6	514.8	530.2	145.6	37.846	#	#	#	#
		S.D.	14.4	16.8	16.2	19.5	19.6	20.6	23.6	26.8	30.5	31.1	23.8	5.842				
200 mg/kg	12	Mean	383.7	392.3	401.9	412.3	423.0	437.9	462.8	485.2	507.4	522.0	138.3	35.963	#	#	#	#
		S.D.	16.2	16.5	18.3	17.0	19.1	19.5	25.5	29.1	36.8	39.3	28.5	6.800				
1000 mg/kg	12	Mean	384.8	383.3	387.8	394.1 *	400.1 **	414.0 **	436.2 **	455.3 **	476.5 **	490.3 **	105.6 **	27.357 **	(5)	(5)	(5)	(5)
		S.D.	16.1	18.0	19.6	20.3	21.8	22.7	20.2	25.6	35.9	38.3	28.5	7.099	10.7	9.3	8.2	1.691

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

b: Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on administration day 42) x 100.

Values in parentheses are the number of animals examined.

#: Blank.

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

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

Table 8 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Body weight (g) on administration day							Body weight gain	
			1	3	5	7	10	14	21	Days 1-14	
										(g)	(%)
0 mg/kg	12	Mean	230.8	231.7	239.7	239.5	247.8	254.3	#	23.4	10.168
		S.D.	12.1	14.0	11.5	16.2	12.5	13.4		5.8	2.607
40 mg/kg	12	Mean	225.0	234.5	233.8	242.0	245.5	251.7	#	26.7	11.942
		S.D.	11.6	8.9	13.0	12.8	12.6	12.2		9.0	4.114
200 mg/kg	12	Mean	224.7	229.8	232.6	237.8	239.7	245.5	#	20.8	9.326
		S.D.	11.7	12.7	12.8	12.4	13.6	13.6		8.7	4.104
1000 mg/kg	12	Mean	225.6	228.4	229.9	234.0	238.8	246.2	(4)	20.6	9.099
		S.D.	9.9	11.7	10.7	12.8	12.6	13.7	272.5 13.7	6.3	2.567

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

Values in parentheses are the number of animals examined.

#: Blank.

Table 9 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Body weight (g) on gestation day									Body weight gain	
			0	1	3	5	7	10	14	17	20	Days 0-20	
												(g)	(%)
0 mg/kg	11	Mean	258.0	264.5	277.5	285.1	292.0	307.4	327.3	357.3	403.5	145.5	56.650
		S.D.	18.2	14.9	16.4	18.1	19.2	21.2	22.8	23.0	22.6	14.0	6.969
40 mg/kg	12	Mean	260.3	263.9	277.1	284.3	292.1	307.5	328.3	362.3	406.5	146.3	56.438
		S.D.	17.1	16.1	17.6	15.6	16.7	17.4	15.3	18.4	21.5	14.5	6.908
200 mg/kg	12	Mean	252.3	260.1	273.3	282.7	290.5	307.5	329.8	361.7	411.8	159.5	63.172
		S.D.	12.1	14.1	14.1	13.8	16.4	15.5	17.5	21.0	27.9	18.8	6.034
1000 mg/kg	8	Mean	259.4	265.6	276.8	284.1	292.1	304.9	324.3	352.5	387.0	127.6	49.270
		S.D.	23.2	23.8	24.1	25.8	25.7	29.1	30.5	35.2	39.6	24.7	9.119

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

Table 10 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Body weight (g) on lactation day				Body weight gain	
			0	1	4	6	Days 0-4	
							(g)	(%)
0 mg/kg	11	Mean	299.3	300.7	(10) 325.7	(10) 290.9	(10) 23.8	(10) 8.091
		S.D.	25.5	30.0	23.6	19.1	14.4	5.369
40 mg/kg	12	Mean	306.4	304.5	327.1	292.8	20.7	6.848
		S.D.	19.6	21.2	20.3	18.2	13.4	4.527
200 mg/kg	11	Mean	308.4	306.8	(10) 327.8	(10) 293.6	(10) 14.5	(10) 4.831
		S.D.	24.7	27.8	19.5	12.5	20.3	6.572
1000 mg/kg	7	Mean	303.3	(6) 299.7	(6) 314.8	(6) 285.3	(6) 13.7	(6) 4.657
		S.D.	32.2	50.6	34.7	34.5	11.3	3.697

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

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 11 Body weight changes of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Body weight (g) on administration day										Body weight gain Days 1-42		Body weight (g) on recovery day		Body weight gain Day 42-R14	
			1	3	5	7	10	14	21	28	35	42	(g)	(%) ^a	7	14	(g)	(%) ^b
0 mg/kg	5	Mean	227.8	228.2	235.0	238.2	237.0	242.4	256.2	264.6	268.0	269.2	41.4	18.156	276.8	280.6	11.4	4.300
		S.D.	16.4	17.5	18.1	18.1	18.2	20.6	20.2	21.5	21.4	21.7	9.6	3.849	19.7	20.5	4.3	1.737
1000 mg/kg	5				(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		Mean	228.8	216.2	237.8	241.3	252.8	255.0	258.0	265.0	276.8	277.8	44.5	18.818	288.3	289.5	11.8	4.403
		S.D.	14.6	28.7	13.9	14.2	15.2	17.8	20.7	20.5	25.4	30.7	18.5	6.777	25.0	26.2	5.4	2.356

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

b: Body weight gain (%) = (body weight gain / body weight on administration day 42) x 100.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 12 Food consumption of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on administration day									Food consumption (g/day) on recovery day	
			1	3	5	7	10	14	28	35	42	7	14
0 mg/kg	12	Mean	25.75	23.29	24.33	23.21	23.18	22.55	22.09	22.22	21.93	(5)	(5)
		S.D.	2.01	1.64	1.97	1.42	1.33	0.96	1.46	1.26	1.70	24.82	26.92
40 mg/kg	12	Mean	26.00	23.63	24.13	22.63	22.86	21.89	21.86	22.28	21.83	#	#
		S.D.	2.09	2.97	2.28	2.81	2.87	2.41	2.10	1.91	1.98		
200 mg/kg	12	Mean	26.83	24.00	24.75	23.25	23.06	22.63	22.12	21.98	22.03	#	#
		S.D.	2.04	1.99	1.76	1.85	1.79	1.61	1.92	2.69	2.18		
1000 mg/kg	12	Mean	26.17	19.96 **	22.58	21.79	22.15	22.58	(8) 23.36	23.26	22.31	(5) 26.16	(5) 27.12
		S.D.	2.44	2.55	2.77	2.43	2.66	2.40	2.47	3.11	2.91	1.91	1.26

Values in parentheses are the number of animals examined.

#: Blank.

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

Table 13 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on administration day					
			1	3	5	7	10	14
0 mg/kg	12	Mean	17.25	14.63	17.33	14.04	16.64	16.29
		S.D.	2.30	1.81	1.42	1.62	1.26	1.43
40 mg/kg	12	Mean	14.75	16.50	16.33	15.75	16.09	16.48
		S.D.	3.72	2.11	3.03	2.57	2.19	2.06
200 mg/kg	12	Mean	15.83	15.17	16.54	14.83	15.43	15.48
		S.D.	3.35	2.61	1.98	2.19	1.72	1.83
1000 mg/kg	12	Mean	16.58	14.42	15.92	14.58	16.28	16.73
		S.D.	2.75	2.43	1.49	1.82	1.39	1.80

Table 14 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on gestation day							
			1	3	5	7	10	14	17	20
0 mg/kg	11	Mean	14.73	20.09	19.91	20.36	20.91	21.28	21.21	19.96
		S.D.	2.53	3.01	2.52	2.05	2.49	2.42	2.03	1.92
40 mg/kg	12	Mean	14.75	20.21	19.79	20.17	21.40	20.91	21.93	19.86
		S.D.	2.99	2.44	1.86	2.26	2.45	2.02	2.54	1.75
200 mg/kg	12	Mean	14.92	19.58	19.58	19.96	21.20	21.42	21.83	20.53
		S.D.	2.57	1.41	1.59	2.38	1.84	2.05	1.90	3.08
1000 mg/kg	8	Mean	14.88	19.56	20.00	20.00	20.08	21.50	20.96	17.65
		S.D.	1.64	2.21	3.02	2.65	3.44	3.30	2.94	4.31

Table 15 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on lactation day		
			1	4	
0 mg/kg	11			(10)	
		Mean	13.45	32.76	
		S.D.	6.89	2.37	
40 mg/kg	12	Mean	15.08	32.36	
		S.D.	7.70	4.72	
200 mg/kg	11			(10)	
		Mean	13.00	29.92	
		S.D.	6.94	5.04	
1000 mg/kg	6	Mean	15.50	27.22 *	
		S.D.	6.28	3.62	

Values in parentheses are the number of animals examined.

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

Table 16 Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on administration day										Food consumption (g/day) on recovery day	
			1	3	5	7	10	14	21	28	35	42	7	14
0 mg/kg	5	Mean	17.20	13.50	17.20	13.50	16.06	14.76	15.58	14.56	13.92	13.56	16.38	16.94
		S.D.	1.92	2.92	2.08	2.32	1.79	2.15	1.57	1.54	1.09	0.75	0.63	1.32
1000 mg/kg	5				(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		Mean	16.60	9.00	15.63	16.00	19.15 *	15.95	14.95	15.53	15.75	15.13	18.23 *	17.65
		S.D.	3.21	6.05	0.85	1.47	1.56	1.82	2.30	2.22	1.92	1.81	1.59	2.40

Values in parentheses are the number of animals examined.

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

Table 17 Urinary findings of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals	pH					Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin	Occult blood	Color
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A
0 mg/kg	5	0	0	1	0	4	0	3	2	5	5	5	5	5	5
40 mg/kg	5	0	0	0	0	5	1	3	1	5	5	5	5	5	5
200 mg/kg	5	0	0	2	2	1	0	5	0	5	5	5	5	5	5
1000 mg/kg	5	[3	1	1	0	0] [§]	2	2	1	5	5	5	5	5	5

Group	Number of animals	Specific gravity					Urine volume (mL/21hr., mean±S.D.)
		1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤	
0 mg/kg	5	1	1	2	1	0	13.20±5.30
40 mg/kg	5	0	1	2	2	0	9.60±2.92
200 mg/kg	5	0	1	1	1	2	11.90±2.53
1000 mg/kg	5	0	2	0	3	0	21.00±5.24*

Values are the number of animals with findings.

-, Negative; ±, slight; +, moderate.

Color: A = Pale yellow or yellow.

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

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

Table 18 Urinary findings of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals	pH						Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin	Occult blood	Color
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A
0 mg/kg	5	0	0	0	1	1	3	2	2	1	5	5	5	5	5	5
1000 mg/kg	4	[1	3	0	0	0	0] [§]	4	0	0	4	4	4	4	4	4

Group	Number of animals	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr., mean±S.D.)
		1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	
0 mg/kg	5	1	1	1	2	14.80±10.67
1000 mg/kg	4	0	2	2	0	16.00±2.00 (3)

Values are the number of animals with findings.

-, Negative; ±, slight; +, moderate.

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values in parentheses are the number of animals examined.

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

Table 19 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals	pH		Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin	Occult blood	Color
		8.0	8.5	±	+	2+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A
0 mg/kg	5	1	4	2	2	1	5	5	5	5	5	5
1000 mg/kg	5	0	5	0	5	0	5	5	5	5	5	5

Group	Number of animals	Specific gravity					Urine volume (mL/21hr., mean±S.D.)
		1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤	
0 mg/kg	5	1	0	3	0	1	26.60±17.62
1000 mg/kg	5	0	0	0	3	2	11.80±2.08 ^S

Values are the number of animals with findings.

-, Negative; ±, slight; +, moderate; 2+, severe.

Color: A = Pale yellow or yellow.

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

Table 20 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals	pH			Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin	Occult blood	Color
		7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A
0 mg/kg	5	0	3	2	1	1	3	5	5	5	5	5	5
1000 mg/kg	4	1	2	1	1	0	3	4	4	4	4	4	4

Group	Number of animals	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr., mean±S.D.)
		1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤	
0 mg/kg	5	0	2	3	0	10.50±2.32
1000 mg/kg	4	1	0	1	2	10.75±8.23

Values are the number of animals with findings.

-, Negative; ±, slight; +, moderate.

Color: A = Pale yellow or yellow.

Table 21 Hematological findings of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	885.0	44.90	16.34	50.76	18.46	36.40	120.2	109.42
		S.D.	14.7	0.82	0.30	1.46	0.55	0.19	20.8	6.43
40 mg/kg	5	Mean	900.0	47.16	16.88	52.42	18.76	35.82	99.6	114.70
		S.D.	15.2	1.50	0.42	1.66	0.38	0.61	11.5	18.50
200 mg/kg	5	Mean	881.6	45.72	16.52	51.84	18.74	36.14	111.8	100.64
		S.D.	25.0	1.33	0.54	0.76	0.38	0.92	45.6	7.05
1000 mg/kg	5	Mean	855.8	45.82	16.66	53.52 *	19.46 **	36.36	125.4	103.78
		S.D.	18.7	1.77	0.58	1.16	0.43	0.42	18.4	11.08

Group	Number of animals		Reticu- locyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (%)						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Others
						Stab form	Segmented					
0 mg/kg	5	Mean	22.6	18.08	26.00	1.68	13.84	1.12	0.00	2.32	81.04	0.00
		S.D.	3.8	1.70	1.67	0.52	3.13	0.82	0.00	1.11	3.04	0.00
40 mg/kg	5	Mean	21.6	19.18	27.94	2.00	11.52	1.12	0.00	0.96	84.40	0.00
		S.D.	5.2	2.01	1.65	0.80	5.04	0.59	0.00	1.04	6.44	0.00
200 mg/kg	5	Mean	23.6	20.02	26.66	1.76	12.40	0.96	0.08	1.04	83.76	0.00
		S.D.	3.1	2.25	2.81	0.96	7.26	0.61	0.18	0.61	8.40	0.00
1000 mg/kg	5	Mean	24.2	19.42	25.74	1.68	11.84	1.44	0.00	1.68	83.36	0.00
		S.D.	7.3	2.21	2.86	0.66	3.93	1.08	0.00	0.77	5.95	0.00

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

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

Table 22 Hematological findings of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	746.0	41.18	15.12	55.28	20.30	36.72	108.4	142.28
		S.D.	35.4	1.85	0.48	3.62	1.06	0.89	10.4	17.31
40 mg/kg	5	Mean	734.8	42.04	14.84	57.32	20.22	35.30	135.2	135.78
		S.D.	35.1	0.63	0.33	2.32	0.64	0.56	32.7	10.11
200 mg/kg	5	Mean	762.6	41.94	15.04	55.06	19.74	35.88	106.0	124.60
		S.D.	34.1	1.80	0.55	2.99	0.69	0.86	18.5	7.01
1000 mg/kg	5	Mean	717.0	42.50	15.30	59.38	21.36	36.00	97.2	114.84 *
		S.D.	39.6	1.71	0.44	3.41	0.80	1.08	26.9	15.71

Group	Number of animals		Reticu- locyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (%)						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Others
						Stab form	Segmented					
0 mg/kg	5	Mean	81.8	17.16	20.74	1.28	20.80	1.44	0.08	3.44	72.96	0.00
		S.D.	38.5	0.18	1.56	0.52	6.91	0.67	0.18	0.73	6.97	0.00
40 mg/kg	5	Mean	83.8	17.94	19.30	3.04	29.60	0.96	0.00	2.64	63.76	0.00
		S.D.	15.1	0.69	0.64	2.22	14.32	0.83	0.00	1.54	16.01	0.00
200 mg/kg	5	Mean	68.6	17.34	19.36	2.32	27.68	1.20	0.00	2.96	65.84	0.00
		S.D.	10.7	1.00	1.53	0.91	6.68	1.20	0.00	1.22	6.45	0.00
1000 mg/kg	5	Mean	76.0	16.48	17.46 **	1.28	12.64	0.64	0.00	2.80	82.64	0.00
		S.D.	17.6	0.80	1.02	0.59	5.55	0.36	0.00	1.41	4.94	0.00

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

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

Table 23 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	913.0	46.74	16.80	51.24	18.42	35.96	131.2	118.98
		S.D.	55.4	1.95	0.73	1.88	0.65	0.37	24.8	9.14
1000 mg/kg	5	Mean	877.4	45.46	16.42	51.82	18.72	36.12	117.8	100.18 *
		S.D.	22.6	1.00	0.34	0.64	0.29	0.25	16.7	14.68

Group	Number of animals		Reticu- locyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (%)						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Others
						Stab form	Segmented					
0 mg/kg	5	Mean	27.6	18.74	26.88	0.72	7.12	0.88	0.00	1.12	90.16	0.00
		S.D.	5.0	1.43	2.36	0.33	3.14	0.52	0.00	0.66	4.05	0.00
1000 mg/kg	5	Mean	28.2	19.78	27.72	1.12	9.60	0.56	0.08	1.52	87.12	0.00
		S.D.	3.6	0.98	1.00	0.95	2.79	0.46	0.18	0.33	3.77	0.00

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

Table 24 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	836.4	43.82	16.14	52.42	19.30	36.84	61.4	125.28
		S.D.	29.2	1.13	0.34	2.15	0.37	1.16	14.0	13.20
1000 mg/kg	4	Mean	851.0	44.35	16.35	52.13	19.20	36.85	57.5	109.88
		S.D.	16.1	0.33	0.06	0.78	0.34	0.30	9.9	11.42

Group	Number of animals		Reticu- locyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (%)						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Others
						Stab form	Segmented					
0 mg/kg	5	Mean	22.2	16.96	19.06	1.92	15.60	1.36	0.00	1.12	80.00	0.00
		S.D.	5.7	0.59	1.90	1.04	10.53	0.67	0.00	0.59	11.07	0.00
1000 mg/kg	4	Mean	17.5	15.68 *	19.33	1.30	11.20	1.10	0.00	1.20	85.20	0.00
		S.D.	2.5	0.88	0.92	0.82	7.55	0.68	0.00	0.73	6.56	0.00

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

Table 25 Biochemical findings of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

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	5.72	2.868	1.010	50.22	23.28	6.32	15.94	4.24	65.4	28.8	426.2	0.46	0.058
		S.D.	0.13	0.101	0.048	1.23	1.84	0.57	0.52	0.54	9.5	1.1	78.3	0.26	0.011
40 mg/kg	5	Mean	5.78	2.912	1.016	50.34	21.66	6.82	16.66 +	4.52	62.8	30.0	360.2	0.44	0.064
		S.D.	0.13	0.090	0.083	2.05	2.48	0.48	0.26	0.51	6.5	2.1	30.1	0.23	0.009
200 mg/kg	5	Mean	5.62	2.884	1.060	51.36	19.98 *	6.88	16.72	5.06	70.8	34.0	344.8	0.54	0.052
		S.D.	0.16	0.109	0.091	2.15	1.59	0.48	1.36	0.24	11.5	6.8	77.2	0.28	0.013
1000 mg/kg	5	Mean	5.50	3.054 *	1.254 **	55.52 **	19.02 **	6.40	13.92 +	5.14	97.0 **	34.6 +	536.6	0.48	0.044
		S.D.	0.22	0.071	0.090	1.77	1.63	0.34	1.02	1.26	23.4	4.7	202.9	0.19	0.005

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	182.6	64.4	53.8	13.26	0.578	143.4	4.910	105.2	9.44	7.22
		S.D.	36.2	10.7	38.5	0.36	0.043	0.9	0.112	1.1	0.45	0.26
40 mg/kg	5	Mean	171.6	66.2	54.2	12.52	0.588	144.2	4.808	105.8	9.56	7.26
		S.D.	14.4	7.4	31.3	0.61	0.040	1.1	0.242	0.8	0.23	0.82
200 mg/kg	5	Mean	154.2	60.2	51.2	12.34	0.552	144.0	4.606	105.4	9.40	6.92
		S.D.	15.5	8.0	32.9	0.85	0.043	1.0	0.317	1.1	0.07	0.74
1000 mg/kg	5	Mean	159.6	48.6 *	65.2	13.08	0.600	143.8	4.450 *	102.0 **	9.20	5.78 **
		S.D.	8.8	7.3	31.0	1.88	0.029	1.3	0.148	1.2	0.27	0.50

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

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

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

Table 26 Biochemical findings of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

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	6.60	3.376	1.052	51.14	19.54	7.20	17.86	4.26	60.2	22.6	176.0	0.66	0.062
		S.D.	0.17	0.224	0.120	2.78	1.13	1.00	0.53	0.88	9.6	3.3	50.6	0.18	0.008
40 mg/kg	5	Mean	6.40	3.250	1.034	50.82	19.54	8.20	16.90	4.54	63.0	26.0	222.0	0.96	0.064
		S.D.	0.44	0.223	0.027	0.58	1.15	0.55	0.95	1.13	3.7	2.6	25.1	0.29	0.017
200 mg/kg	5	Mean	6.44	3.338	1.084	51.84	18.42	7.80	17.12	4.82	71.8	31.6	205.4	0.80	0.070
		S.D.	0.18	0.169	0.109	2.48	2.18	1.05	0.59	0.36	19.8	18.1	32.5	0.21	0.010
1000 mg/kg	5	Mean	6.24	3.422	1.216 *	54.84 *	18.10	6.62	15.98 **	4.46	71.6	25.4	214.0	0.70	0.048
		S.D.	0.15	0.140	0.099	1.99	1.13	0.70	0.72	0.77	12.3	3.0	54.5	0.29	0.008

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	153.8	68.8	28.6	24.88	0.662	142.0	4.912	102.6	10.72	9.10
		S.D.	14.0	14.2	12.5	1.72	0.054	1.9	0.637	2.2	0.50	0.69
40 mg/kg	5	Mean	157.8	75.6	37.6	23.88	0.674	141.2	4.752	102.2	10.60	9.22
		S.D.	9.8	20.8	15.3	2.00	0.051	1.6	0.309	2.3	0.35	0.79
200 mg/kg	5	Mean	151.8	91.8	30.0	27.36	0.672	139.8	4.828	101.8	10.72	9.20
		S.D.	10.3	10.1	11.3	2.36	0.062	1.5	0.176	1.8	0.34	1.10
1000 mg/kg	5	Mean	154.2	85.2	48.8	19.86 *	0.620	142.6	4.634	102.4	10.02 *	8.76
		S.D.	12.0	12.4	20.0	3.87	0.067	2.4	0.164	1.1	0.23	1.15

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

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

Table 27 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

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	5.96	2.996	1.014	50.30	22.76	6.00	16.18	4.76	60.8	25.8	327.6	0.26	0.072
		S.D.	0.13	0.055	0.034	0.81	2.07	0.46	1.09	0.80	9.9	2.6	38.4	0.24	0.015
1000 mg/kg	5	Mean	6.04	3.080	1.044	50.98	22.28	5.86	15.80	5.08	59.8	28.8	298.2	0.10	0.064
		S.D.	0.18	0.132	0.091	2.02	1.91	0.30	1.08	0.69	7.5	5.0	71.8	0.17	0.005

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	175.6	73.8	62.6	15.70	0.552	142.2	4.682	104.6	9.60	6.98
		S.D.	7.9	12.2	30.4	2.10	0.043	1.5	0.450	0.5	0.17	0.51
1000 mg/kg	5	Mean	164.2	67.2	54.6	14.06	0.550	143.0	4.400	104.2	9.60	7.24
		S.D.	8.5	12.6	13.2	2.24	0.037	1.9	0.373	0.8	0.24	0.43

Table 28 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

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	6.58	3.688	1.274	55.96	17.46	5.02	14.72	6.84	71.4	29.6	150.0	0.32	0.094
		S.D.	0.40	0.327	0.135	2.46	1.65	0.30	1.03	0.32	13.0	5.9	36.6	0.30	0.015
1000 mg/kg	4	Mean	6.85	3.840	1.273	56.05	19.98 *	4.60	13.33	6.05 *	69.5	27.8	133.5	0.35	0.075
		S.D.	0.37	0.271	0.052	0.93	0.85	0.35	0.21	0.38	29.8	15.7	41.7	0.13	0.017

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	151.6	70.4	22.0	16.66	0.600	142.4	4.422	106.4	9.98	5.36
		S.D.	10.4	15.4	18.6	1.05	0.042	0.5	0.139	0.5	0.32	0.44
1000 mg/kg	4	Mean	155.3	87.8	15.0	16.30	0.633	142.5	4.243 *	105.5 *	10.08	5.38
		S.D.	9.2	28.6	3.9	1.07	0.022	0.6	0.059	0.6	0.26	0.32

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

Table 29 Gross findings of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

	Group	End of administration				End of recovery	
		0 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals examined		7	12	12	7	5	5
No abnormal findings		7	11	11	0	5	4
Organ: Findings							
Forestomach: Thickening, mucosa		0	0	0	7	0	0
Stomach: Thickening, limiting ridge		0	0	0	1	0	0
Ileum: Diverticulum		0	1	0	0	0	0
Skin: Alopecia		0	0	1	0	0	1

Values are the number of animals with findings.

Table 30 Gross findings of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

	Group	0 mg/kg					40 mg/kg					200 mg/kg					1000 mg/kg				
		A	B	C	D	T	A	B	C	D	T	A	B	C	D	T	A	B	C	D	T
Number of animals examined		10	1	1	0	12	12	0	0	0	12	10	1	0	1	12	6	1	4	1	12
No abnormal findings		10	0	1	-	11	11	-	-	-	11	9	0	-	1	10	0	0	1	0	1
Organ: Findings																					
Forestomach: Thickening, mucosa		0	1	0	-	1	0	-	-	-	0	0	0	-	0	0	6	1	3	1	11
Recessed area, mucosa		0	0	0	-	0	0	-	-	-	0	0	1	-	0	1	0	0	0	0	0
Stomach: Thickening, limiting ridge		0	0	0	-	0	0	-	-	-	0	0	0	-	0	0	2	1	2	1	6
Glandular stomach: Black patch, mucosa		0	0	0	-	0	0	-	-	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	1	1
Dark red patch, mucosa		0	0	0	-	0	1	-	-	-	1	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0
Thymus: Atrophy		0	1	0	-	1	0	-	-	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0
Intra-abdominal regions: Adhesion, papillary process of caudate lobe of liver, pancreas and kidney		0	0	0	-	0	0	-	-	-	0	1	0	-	0	1	0	0	0	0	0
Vagina: Remain, fetus		0	0	0	-	0	0	-	-	-	0	0	0	-	0	0	0	0	0	1	1
Skin: Alopecia		0	0	0	-	0	1	-	-	-	1	0	0	-	0	0	0	0	1	0	1

Values are the number of animals with findings.

Fate: A, animals nursing pups until lactation day 4; B, animals showing total litter loss; C, non-pregnant animals; D, animals found dead during dosing period; T, total (A+B+C+D).

-: Blank.

Table 31 Gross findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

	Group	0 mg/kg			1000 mg/kg		
		A	B	T	A	B	T
Number of animals examined		5	0	5	4	1	5
No abnormal findings		4	-	4	4	0	4
Organ: Findings							
Cerebellum: Hemorrhage, submeningial		0	-	0	0	1	1
Medulla oblongata: Hemorrhage, submeningial		0	-	0	0	1	1
Thymus: Atrophy		0	-	0	0	1	1
Spleen: Atrophy		0	-	0	0	1	1
Glandular stomach: Black patch, mucosa		0	-	0	0	1	1
Thinning, mucosa		0	-	0	0	1	1
Urethra: Dark red discoloration		0	-	0	0	1	1
Skin: Alopecia		1	-	1	0	0	0

Values are the number of animals with findings.

Fate: A, animals euthanized at the end of recovery; B, animals found dead during dosing period; T, total (A+B).

-: Blank.

Table 32 Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

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	504.2	13.424	2.660	3.146	0.626	0.760	0.150	1.440	0.288	2.228	0.442	368.4	73.784	61.8	12.298
		S.D.	40.5	1.250	0.073	0.221	0.059	0.053	0.014	0.116	0.022	0.151	0.043	75.8	17.691	5.9	1.365
40 mg/kg	5	Mean	493.4	13.544	2.740	3.012	0.612	0.710	0.144	1.424	0.290	2.202	0.450	398.4	80.202	61.6	12.506
		S.D.	38.2	1.722	0.152	0.262	0.055	0.067	0.013	0.132	0.033	0.123	0.056	113.4	19.775	8.9	1.777
200 mg/kg	5	Mean	481.2	12.604	2.622	3.284	0.684	0.766	0.156	1.478	0.308	2.232	0.468	338.8	69.628	61.2	12.750
		S.D.	50.8	1.310	0.077	0.330	0.038	0.218	0.034	0.136	0.018	0.104	0.031	89.1	12.014	11.6	2.260
1000 mg/kg	5	Mean	453.8	15.068	3.286 ++	3.536	0.778 **	0.844	0.188	1.468	0.322	2.124	0.470	327.4	71.318	63.6	14.288
		S.D.	53.1	3.503	0.405	0.394	0.028	0.137	0.028	0.227	0.022	0.063	0.043	93.9	13.471	6.3	3.024

Group	Number of animals		Body weight g	Testis		Epididymis	
				g	%	g	%
0 mg/kg	7	Mean	515.9	3.423	0.666	1.354	0.263
		S.D.	38.6	0.250	0.065	0.095	0.029
40 mg/kg	12	Mean	503.6	3.498	0.698	1.309	0.260
		S.D.	30.6	0.220	0.060	0.090	0.024
200 mg/kg	12	Mean	496.8	3.467	0.699	1.347	0.273
		S.D.	40.1	0.223	0.049	0.095	0.032
1000 mg/kg	7	Mean	465.6	3.563	0.766 **	1.297	0.281
		S.D.	47.8	0.367	0.057	0.109	0.023

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

++ : Significantly different from the control 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-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	289.2	10.306	3.572	2.066	0.714	0.694	0.240	1.024	0.352	2.058	0.710	274.4	94.404
		S.D.	18.8	0.507	0.255	0.135	0.035	0.096	0.046	0.115	0.023	0.041	0.043	88.2	27.769
40 mg/kg	5	Mean	279.8	10.284	3.680	1.856	0.662	0.676	0.244	0.950	0.340	2.012	0.718	188.4	67.188
		S.D.	11.1	0.206	0.142	0.108	0.019	0.054	0.019	0.074	0.019	0.074	0.038	48.9	16.844
200 mg/kg	5	Mean	295.0	11.130	3.772	1.982	0.674	0.652	0.222	1.014	0.346	2.088	0.710	208.8	70.814
		S.D.	15.8	1.190	0.309	0.115	0.042	0.144	0.046	0.046	0.013	0.059	0.057	114.5	38.719
1000 mg/kg	5	Mean	281.6	11.972	4.238 **	2.204	0.782 *	0.686	0.240	0.996	0.352	1.992	0.716	254.0	88.890
		S.D.	37.2	2.004	0.269	0.329	0.053	0.220	0.060	0.204	0.029	0.022	0.083	101.5	27.345

Group	Number of animals		Adrenal		Ovary	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	70.0	24.202	108.0	37.356
		S.D.	7.3	1.974	10.4	2.649
40 mg/kg	5	Mean	71.6	25.646	99.0	35.404
		S.D.	7.0	3.017	11.9	4.205
200 mg/kg	5	Mean	68.0	23.102	109.4	37.166
		S.D.	5.2	2.098	9.2	3.741
1000 mg/kg	5	Mean	67.8	24.188	94.2	33.492
		S.D.	10.4	3.503	14.7	3.464

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

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

Table 34 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	532.0	14.584	2.740	3.344	0.628	0.816	0.152	1.564	0.296	2.292	0.432	326.0	60.778
		S.D.	18.5	0.931	0.096	0.172	0.042	0.150	0.028	0.125	0.029	0.046	0.019	114.1	19.065
1000 mg/kg	5	Mean	495.2 ++	13.058 *	2.638	3.272	0.662	0.740	0.150	1.530	0.310	2.206 *	0.446	359.2	72.500
		S.D.	4.7	0.423	0.087	0.299	0.063	0.088	0.019	0.078	0.016	0.067	0.015	48.5	9.431

Group	Number of animals		Adrenal		Testis		Epididymis	
			mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%
0 mg/kg	5	Mean	61.8	11.604	3.938	0.742	1.582	0.296
		S.D.	6.1	0.886	0.321	0.066	0.139	0.015
1000 mg/kg	5	Mean	59.0	11.914	3.574	0.722	1.418	0.286
		S.D.	5.8	1.148	0.167	0.042	0.108	0.025

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

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

Table 35 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	262.4	6.642	2.528	1.756	0.668	0.500	0.188	0.884	0.336	2.030	0.776	241.6	90.460
		S.D.	17.8	0.660	0.129	0.108	0.008	0.053	0.018	0.112	0.023	0.098	0.065	94.1	30.140
1000 mg/kg	4	Mean	273.3	7.210	2.640	1.780	0.653	0.473	0.175	0.940	0.345	2.090	0.770	228.5	83.435
		S.D.	27.8	0.847	0.164	0.147	0.033	0.061	0.024	0.078	0.019	0.088	0.070	61.8	20.227

Group	Number of animals		Adrenal		Ovary	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	69.2	26.512	87.6	33.622
		S.D.	4.3	3.015	9.1	5.059
1000 mg/kg	4	Mean	68.0	25.023	82.5	30.435
		S.D.	2.2	1.859	17.3	7.256

Table 36 Histopathological findings of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

	Group	0 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg
Organ: Findings	Grade				
Lung: Accumulation, foam cell	+	1 (5)	-	-	1 (5)
Mineralization, artery	+	3 (5)	-	-	3 (5)
Forestomach: Squamous cell hyperplasia	+	0 (7)	0 (12)	4 (12)	$\left(\begin{array}{c} 1 (7) \\ 4 (7) \\ 2 (7) \end{array} \right)^{**}$
	++	0 (7)	0 (12)	0 (12)	
	+++	0 (7)	0 (12)	0 (12)	
Ulcer	+	0 (7)	0 (12)	1 (12)	0 (7)
	++	0 (7)	0 (12)	0 (12)	1 (7)
Cellular infiltration, inflammatory cell, submucosa	+	0 (7)	0 (12)	2 (12)	5 (7) ^s
Edema, submucosa	+	0 (7)	0 (12)	1 (12)	3 (7)
Granulation, submucosa	+	0 (7)	0 (12)	0 (12)	2 (7)
	++	0 (7)	0 (12)	0 (12)	1 (7)
Stomach, limiting ridge: Squamous cell hyperplasia	+	0 (7)	0 (12)	0 (12)	7 (7) ^{ss}
Ileum: Diverticulum	<+>	0 (5)	1 (1)	-	0 (5)
Liver: Microgranuloma	+	1 (5)	-	-	4 (5)
Heart: Myocardial degeneration, focal	+	0 (5)	-	-	1 (5)
Kidney: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	1 (5)	-	-	0 (5)
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	1 (5)	-	-	0 (5)
Regeneration, tubular epithelium	+	1 (5)	-	-	2 (5)
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	2 (5)	-	-	0 (5)
Skin: Atrophy, hair follicle	+	-	-	1 (1)	-

Values are the number of animals with findings.

Values in parentheses are the number of animals examined.

-: Blank.

Grade: +, slight change; ++, moderate change; +++, severe change; <+>, presence in "presence or not" basis.

^s: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Fisher's exact probability test).

^{ss}: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Fisher's exact probability test).

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

Table 37 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Stage I-VI								Stage VII-VIII							
			Number of Sertoli cells	Number of spermatogonia		Number of pachytene spermatocytes		Number of round spermatids		Number of Sertoli cells	Number of spermatogonia		Number of preleptotene spermatocytes		Number of pachytene spermatocytes		Number of round spermatids	
				/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC		/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC
0 mg/kg	5	Mean	23.64	20.88	0.886	48.80	2.078	121.52	5.170	21.24	2.36	0.114	40.32	1.900	56.72	2.672	115.64	5.454
		S.D.	2.36	1.53	0.061	2.55	0.198	6.66	0.454	0.79	0.73	0.036	2.72	0.126	3.54	0.171	6.75	0.411
1000 mg/kg	5	Mean	20.80	20.96	1.000	50.56	2.432 *	123.88	5.948	19.72	2.48	0.128	42.16	2.138 ++	53.16	2.700	115.60	5.876
		S.D.	1.77	4.02	0.136	6.04	0.178	18.60	0.640	1.46	0.33	0.013	3.43	0.023	3.24	0.130	9.79	0.546

Group	Number of animals		Stage IX-XI						Stage XII-XIV							
			Number of Sertoli cells	Number of spermatogonia		Number of leptotene spermatocytes		Number of pachytene spermatocytes		Number of Sertoli cells	Number of spermatogonia		Number of spermatocytes 1		Number of spermatocytes 2	
				/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC		/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC
0 mg/kg	5	Mean	26.32	4.16	0.162	44.88	1.714	60.04	2.288	24.88	4.28	0.172	46.96	1.906	61.92	2.506
		S.D.	2.21	0.67	0.038	3.62	0.193	3.64	0.143	2.68	0.78	0.029	3.07	0.238	4.87	0.257
1000 mg/kg	5	Mean	21.56 **	3.60	0.168	43.72	2.028 *	56.00	2.592 **	21.24 *	3.88	0.182	43.96	2.074	62.68	2.952 *
		S.D.	0.77	1.26	0.061	3.88	0.128	4.63	0.142	1.09	1.06	0.056	5.06	0.254	7.33	0.319

ST: Seminiferous tubule.

SC: Sertoli cell per seminiferous tubule.

Spermatocytes 1: Zygotene or pachytene spermatocytes.

Spermatocytes 2: Pachytene or diplotene spermatocytes.

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).++: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 38 Histopathological findings of female rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	0 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg
Findings of dead animals				
Organ: Findings	Grade			
Lung: Congestion	+	-	-	1 (1)
Forestomach: Squamous cell hyperplasia	+	-	-	0 (1)
Cellular infiltration, inflammatory cell, submucosa	+	-	-	1 (1)
Heart: Congestion	+	-	-	1 (1)
Uterus: Congestion	+	-	-	0 (1)
Findings of surviving animals				
Organ: Findings	Grade			
Lung: Mineralization, artery	+	0 (5)	-	-
Forestomach: Squamous cell hyperplasia	+	1 (12)	0 (12)	1 (11)
	++	0 (12)	0 (12)	1 (11)
	+++	0 (12)	0 (12)	0 (11)
Ulcer	+	0 (12)	0 (12)	1 (11)
Cellular infiltration, inflammatory cell, submucosa	+	1 (12)	0 (12)	2 (11)
Edema, submucosa	+	1 (12)	0 (12)	2 (11)
Granulation, submucosa	+	1 (12)	1 (12)	0 (11)
	++	0 (12)	0 (12)	1 (11)
Stomach, limiting ridge: Squamous cell hyperplasia	+	0 (12)	0 (12)	0 (11)
Pancreas: Edema, interstitium	+	0 (5)	-	1 (1)
Liver: Microgranuloma	+	3 (5)	-	1 (1)
Capsulitis	+	0 (5)	-	1 (1)
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	1 (5)	-	0 (1)
Mineralization, papilla	+	0 (5)	-	0 (1)
Capsulitis	+	0 (5)	-	1 (1)
Thymus: Atrophy, cortex	+	0 (6)	-	-
	++	1 (6)	-	-
Skin: Atrophy, hair follicle	+	-	1 (1)	-

The data of the dead animals were excluded from statistical evaluation.

Values are the number of animals with findings.

Values in parentheses are the number of animals examined.

-: Blank.

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

^s: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$ (Fisher's exact probability test).

^{ss}: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$ (Fisher's exact probability test).

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

Table 39 Histopathological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group		0 mg/kg	1000 mg/kg
Organ: Findings	Grade		
Lung: Mineralization, artery	+	2 (5)	2 (5)
Metaplasia, osseous	+	1 (5)	2 (5)
Forestomach: Squamous cell hyperplasia	+	0 (5)	3 (5)
Liver: Microgranuloma	+	3 (5)	1 (5)
Heart: Myocardial degeneration, focal	+	0 (5)	1 (5)
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	2 (5)	0 (5)
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	1 (5)	0 (5)
Eyeball: Atrophy, retina, focal	+	1 (5)	0 (5)
Skin: Atrophy, hair follicle	+	-	1 (1)
Abscess	+	-	1 (1)

Values are the number of animals with findings.

Values in parentheses are the number of animals examined.

-: Blank.

Grade: +, slight change.

Table 40 Stages of spermatogenesis of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of animals		Stage I-VI								Stage VII-VIII							
			Number of Sertoli cells /ST	Number of spermatogonia		Number of pachytene spermatocytes		Number of round spermatids		Number of Sertoli cells /ST	Number of spermatogonia		Number of preleptotene spermatocytes		Number of pachytene spermatocytes		Number of round spermatids	
				/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC		/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC
0 mg/kg	5	Mean	21.08	20.28	0.974	44.16	2.110	115.96	5.526	18.28	2.32	0.130	37.48	2.062	50.88	2.804	106.60	5.856
		S.D.	1.62	2.91	0.194	4.12	0.280	3.69	0.448	2.14	0.64	0.037	3.68	0.215	2.98	0.232	8.83	0.306
1000 mg/kg	5	Mean	22.68	19.12	0.846	49.08	2.164	124.16 *	5.482	20.32	2.44	0.120	40.28	1.994	54.32	2.696	108.16	5.376
		S.D.	1.43	1.94	0.120	5.14	0.195	6.80	0.241	2.43	0.93	0.046	3.60	0.179	3.36	0.274	6.02	0.607

Group	Number of animals		Stage IX-XI								Stage XII-XIV							
			Number of Sertoli cells /ST	Number of spermatogonia		Number of leptotene spermatocytes		Number of pachytene spermatocytes		Number of Sertoli cells /ST	Number of spermatogonia		Number of spermatocytes 1		Number of spermatocytes 2			
				/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC		/ST	/SC	/ST	/SC	/ST	/SC		
0 mg/kg	5	Mean	20.04	4.00	0.202	40.72	2.036	53.64	2.702	22.32	4.40	0.198	45.32	2.036	66.16	2.976		
		S.D.	2.30	0.94	0.059	4.35	0.133	3.25	0.324	1.14	0.82	0.036	1.55	0.147	4.87	0.337		
1000 mg/kg	5	Mean	22.48	3.44	0.154	44.68	1.998	56.24	2.508	22.24	3.76	0.170	43.72	1.966	61.68	2.776		
		S.D.	1.62	0.33	0.024	4.72	0.268	5.04	0.222	0.95	1.37	0.063	3.21	0.110	3.10	0.120		

ST: Seminiferous tubule.

SC: Sertoli cell per seminiferous tubule.

Spermatocytes 1: Zygotene or pachytene spermatocytes.

Spermatocytes 2: Pachytene or diplotene spermatocytes.

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

Table 41 Histopathological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group		0 mg/kg	1000 mg/kg
Findings of dead animals			
Organ: Findings	Grade		
Pancreas: Decrease, zymogen granule	+	-	1 (1)
Urethra: Congestion, muscular layer	+	-	1 (1)
Cerebellum: Hemorrhage, meninx	+	-	1 (1)
Medulla oblongata: Hemorrhage, meninx	+	-	1 (1)
Spleen: Atrophy, white pulp	++	-	1 (1)
Thymus: Atrophy, cortex	++	-	1 (1)
Findings of surviving animals			
Organ: Findings	Grade		
Lung: Mineralization, artery	+	1 (5)	1 (4)
Forestomach: Squamous cell hyperplasia	+	0 (5)	1 (4)
Liver: Microgranuloma	+	3 (5)	1 (4)
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	0 (5)	1 (4)
Cellular infiltration, inflammatory cell, renal pelvic mucosa	+	1 (5)	0 (4)
Skin: Atrophy, hair follicle	+	1 (1)	-

The data of the dead animal were excluded from statistical evaluation.

Values are the number of animals with findings.

Values in parentheses are the number of animals examined.

-: Blank.

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

Table 42 Reproduction performance in parental rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Estrous cycle		Copulation index		Fertility	Gestation	Gestation length (days) ^a	Nursing
	Normality	Length (days) ^a	Male	Female	index	index		index
	Incidence (%)		Incidence (%)	Incidence (%)	Incidence (%)	Incidence (%)		Incidence (%)
0 mg/kg	12/12	4.19	12/12	12/12	11/12	11/11	22.6	10/11
	(100)	0.39	(100)	(100)	(91.7)	(100)	0.5	(90.9)
40 mg/kg	12/12	4.03	12/12	12/12	12/12	12/12	22.6	12/12
	(100)	0.09	(100)	(100)	(100)	(100)	0.5	(100)
200 mg/kg	12/12	4.03	12/12	12/12	12/12	11/12	22.5	10/11
	(100)	0.09	(100)	(100)	(100)	(91.7)	0.5	(90.9)
1000 mg/kg	9/12	4.48	12/12	12/12	8/12	7/8	22.3	6/7
	(75.0)	0.50	(100)	(100)	(66.7)	(87.5)	0.5	(85.7)

Normal estrous cycle = (number of females with normal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (number of animals with successful copulation / number of animals mated) 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.

a: Values are means and S.D.

Table 43 Estrus cycle of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Normality	Length (days) ^a
	Incidence (%)	
0 mg/kg	5/5	4.00
	(100)	0.00
1000 mg/kg	3/4	4.20
	(75.0)	0.17

Normal estrous cycle = (number of females with normal estrous cycle / number of females examined) x 100.

a: Values are means and S.D.

Table 44 Pregnancy and litter data of rats dosed orally with 2-chlorobenzoyl chloride in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR06171)

Group	Number of pregnant animals		Number of corpora lutea	Number of implan- tation sites	Implan- tation index (%)	Delivery index (%)	Number of pups delivered	Sex ratio	Lactation day 0		Lactation day 4	
									Number of live pups	Live birth index (%)	Number of live pups	Viability index (%)
Pup data												
0 mg/kg	11	Mean	15.0	14.5	96.464	93.295	13.5	0.536	13.5	100.000	11.9	88.943
		S.D.	1.4	1.5	6.185	5.215	1.3	0.146	1.3	0.000	4.1	29.686
40 mg/kg	12	Mean	16.2	15.5	95.983	92.878	14.3	0.451	14.1	98.194	13.9	98.602
		S.D.	1.2	1.2	4.715	10.295	1.4	0.115	1.6	3.292	1.8	3.279
200 mg/kg	12	Mean	15.4	14.5	94.270	97.526	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)	(11)
		S.D.	1.4	1.4	7.109	4.695	1.5	0.157	1.5	2.011	4.4	30.017
1000 mg/kg	8	Mean	14.5	14.3	98.385	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)
		S.D.	1.9	1.8	2.993	7.784	2.3	0.163	2.6	10.798	5.2	36.164

Implantation index = (number of implantation sites / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (number of pups born / number of implantation sites) x 100.

Sex ratio = number of male pups born / number of pups born.

Live birth index = (number of live pups on lactation day 0 / number of pups born) x 100.

Viability index on lactation day 4 = (number of live pups on lactation day 4 / number of live pups on lactation day 0) x 100.

Values in parentheses are the number of pregnant animals examined.

Table 45 General appearance of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-chlorobenzoyl chloride in rats (SR06171)

Group	Findings	Male					Female				
		Day of lactation					Day of lactation				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
0 mg/kg	Number of pups examined	79	79	78	78	74	69	69	67	66	59
	No abnormal findings	79	74	74	74	73	69	59	58	58	58
	Milk-band negative	0	4	4	0	0	0	8	8	1	0
	Death or missing	0	1	0	4	1	0	2	1	7	1
40 mg/kg	Number of pups examined	78	77	77	77	77	94	92	92	90	90
	No abnormal findings	77	77	77	77	77	92	92	90	90	90
	Death or missing	1	0	0	0	0	2	0	2	0	0
200 mg/kg	Number of pups examined	72	72	72	69	68	83	82	81	73	71
	No abnormal findings	65	68	68	68	68	73	70	70	70	70
	Milk-band negative	7	4	1	0	0	8	10	2	0	0
	Anury and anal atresia	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	Death or missing	0	0	3	1	0	1	1	8	2	0
1000 mg/kg	Number of pups examined	56	56	42	42	42	38	34	29	28	28
	No abnormal findings	50	37	42	42	42	30	21	28	28	28
	Milk-band negative	6	5	0	0	0	4	8	0	0	0
	Death or missing	0	14	0	0	0	4	5	1	0	0

Values are the number of pups with findings.

Table 46 Body weight changes of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-chlorobenzoyl chloride in rats (SR06171)

Group	Number of litters		Male			Female		
			Body weight (g) on lactation day			Body weight (g) on lactation day		
			0	1	4	0	1	4
0 mg/kg	11	Mean	6.89	7.51	(10) 11.35	6.39	7.00	(10) 10.73
		S.D.	0.64	0.87	0.97	0.63	0.87	0.87
40 mg/kg	12	Mean	6.88	7.47	10.78	6.55	7.08	10.22
		S.D.	0.56	0.69	1.55	0.40	0.48	1.08
200 mg/kg	11	Mean	6.80	7.30	(10) 10.61	6.26	6.66	(10) 9.83
		S.D.	0.77	1.06	1.62	0.56	0.86	1.38
1000 mg/kg	7	Mean	5.23 **	(6) 5.65 **	(6) 8.42 **	4.99 **	(6) 5.37 **	(6) 8.07 **
		S.D.	0.68	0.63	0.91	0.53	0.63	0.99

Values in parentheses are the number of litters examined.

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

Table 47 Gross findings of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of 2-chlorobenzoyl chloride in rats (SR06171)

Group	Male				Female			
	0 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	40 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg
Findings of dead pups during lactation days 0-4								
Number of pups examined	4	1	2	3	8	4	6	5
No abnormal findings	1	1	0	3	3	4	1	5
Organ: Findings								
External: Loss, nasal region	0	0	0	0	0	0	1	0
Digestive tract: Black/dark red contents	2	0	2	0	5	0	4	0
Kidney: Dilatation, renal pelvis	2	0	2	0	0	0	1	0
Urinary bladder: Dilatation	1	0	2	0	0	0	1	0
Findings of pups euthanized on lactation day 4								
Number of pups examined	73	77	68	42	58	90	71	28
No abnormal findings	72	77	68	42	58	90	70	28
Organ: Findings								
External: Anal atresia	0	0	0	0	0	0	1	0
Anury	0	0	0	0	0	0	1	0
Liver: Yellowish white discoloration, papillary process of caudate lobe	1	0	0	0	0	0	0	0

Values are the number of pups with findings.