

厚生省生活衛生局 殿

試 験 報 告 書

1-クロロ-2-（クロロメチル）ベンゼンのラットを用いた経口投与による
反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

（試験番号：7L637）

株式会社三菱化学安全科学研究所

目 次

要 約	8
緒 言	9
材料および方法	10
1. 被験物質	10
2. 試験動物	10
3. 動物飼育	11
4. 投 与	11
5. 群構成	12
6. 反復投与毒性に関する観察・検査項目	12
6.1 一般状態	12
6.2 体 重	12
6.3 摂餌量	13
6.4 雄の血液学検査	13
6.5 雄の血液生化学検査	13
6.6 病理学検査	14
7. 生殖発生毒性に関する観察・検査項目	15
7.1 生殖機能	15
7.2 分娩および哺育状態	15
7.3 新生児の観察・検査	15
8. 統計学的解析	16
結 果	17
1. 反復投与毒性	17
1.1 一般状態	17
1.2 体 重	17
1.3 摂餌量	17
1.4 雄の血液学検査	17
1.5 雄の血液生化学検査	18
1.6 器官重量	18

1.7	剖検所見	18
1.8	病理組織所見	18
2.	生殖発生毒性	19
2.1	生殖機能	19
2.2	分娩および哺育状態	19
2.3	新生児への影響	19
	考察および結論	20
	参考文献	22
	添付資料	23
1.	被験物質の分析	23
1.1	投与開始前	23
1.2	投与終了後	25
2.	投与液の分析	26
2.1	均一性分析	26
2.2	安定性分析	26
2.3	濃度分析	26

図および群別表

要 約

1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンを2, 10 および 50 mg/kg/day の用量でSD系ラット〔Crj:CD(SD)IGS〕の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 45 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 3 日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した。1 群の動物数は雌雄各 12 匹とし、対照群には媒体（0.1 % Tween80 水溶液）のみを投与した。

1. 反復投与毒性

50 mg/kg 群の雌雄で投与初期に体重増加抑制および摂餌量減少、雌で肝臓重量の増加が認められた。病理学検査では、10 mg/kg 以上の群の雄、および 50 mg/kg 群の雌で前胃壁の肥厚、扁平上皮の増生、びらんおよび潰瘍が認められた。また、50 mg/kg 群の雄の腎臓では近位尿細管上皮における硝子滴沈着の増強が認められた。雄の血液学検査、血液生化学検査および器官重量では被験物質に起因する変化は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

親動物の交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、分娩率、出産率、妊娠期間、分娩および哺育行動には被験物質に起因する変化は認められなかった。新生児の検査では、出産児数、出產生児数、性比、出生率、新生児の 4 日生存率、外表、一般状態、体重および剖検には被験物質に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下における 1-クロロ-2-(クロロメチル)ベンゼンの反復投与毒性に関する無影響量は雄が 2 mg/kg/day、雌が 10 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は親動物および児動物とも 50 mg/kg/day と考えられる。

緒 言

1-クロロ-2-（クロロメチル）ベンゼンは染料，顔料，医薬および農薬を製造する中間体であり¹⁾，皮膚や粘膜に対し刺激性を有する化学物質である²⁾．毒性情報としては，ラットの経口投与による LD₅₀ 値は雄が 951 mg/kg，雌が 783 mg/kg であることが報告されているが³⁾，反復投与毒性や生殖発生毒性についてはほとんど知られていない．

今回，OECD による既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として，ラットを用いて反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を実施し，生体への一般毒性学的影響および生殖・発生に及ぼす影響について検討したので報告する．

材 料 お よ び 方 法

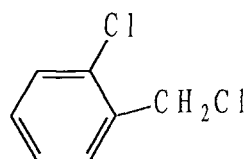
1. 被験物質

から提供された 1-クロロ-2-（クロロメチル）ベンゼン（略称：OCBC, CAS No. 611-19-8, ロット番号 純度 99.65 %）を室温、遮光で保管し、使用した。被験物質は下記の化学名、構造式、分子量を有する沸点 213 ～ 214 °C, 比重 1.033, 蒸気圧 25 °C/0.18 mmHg, 光に不安定, DMSOおよびアセトンに溶けやすく, 水に溶けにくい, 特有な臭いのする無色液体である。

被験物質の安定性は、被験物質供給者より安定性を保証する資料を入手し、確認した（添付資料）。

化学名：2-クロロベンジルクロライド

構造式：



分子量：161.028

不純物：1-クロロ-4-（クロロメチル）ベンゼン 0.16 %

1-クロロメチル-2-（ジクロロメチル）ベンゼン 0.17 %

2. 試験動物

日本チャールス・リバー(株)から 1997 年 11 月 5 日に SD 系ラット [Crj:CD(SD)IGS, SPF] 雌雄各 54 匹を入手した。

動物入荷後、6 日間検疫・馴化し、いずれの動物も健康状態が良好であることを確認した。投与開始前日に体重別層化無作為抽出法によって各群の体重がほぼ均一となるように群分けした。1 群の動物数は雌雄各 12 匹とした。投与開始時の週齢は雌雄とも 9 週齢、体重範囲は雄が 329 ～ 366g, 雌が 200 ～ 242g であった。

耳パンチ法によって動物を個体識別した。ケージには試験番号、被験物質名、動物番号、性別、用量、動物種および系統を記載したラベルを付けた。

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通じて、温度 22 ± 2 °C、相対湿度 55 ± 15 %、換気約 12 回/時、照明 12 時間/日 (7:00-19:00) に設定した飼育室を使用した。試験期間中の飼育室温度および相対湿度の実測値は、 $22 \sim 23$ °C、 $31 \sim 63$ %であった。

動物は、実験動物用床敷（ベータチップ、日本チャールス・リバー(株)）を敷いたポリカーボネート製ケージ（265W × 426D × 200H mm、トキワ科学器械(株)）に、ケージあたり群分け後は 1 匹、交配期間は雌雄各 1 匹、哺育期間は 1 腹で収容し、スチール製架台（トキワ科学器械(株)）上に配置して飼育した。給餌にはステンレス製固型飼料用給餌器（トキワ科学器械(株)）を、給水にはポリカーボネート製給水瓶（700 mL、トキワ科学器械(株)）を使用した。ケージ（含床敷）、給餌器および給水瓶はオートクレーブ滅菌し、週 1 回交換した。

動物には、オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料（CRF-1、オリエンタル酵母工業(株)）、5 μ m のフィルター濾過後、紫外線照射した水道水を自由に摂取させた。飼料と飲用水は週 1 回交換した。

飼料はロットごと、床敷は定期的に残留農薬等の汚染物質濃度が、当研究所で定めた基準に適合していることを確認した。また、飲用水は水道法に準拠した水質検査を定期的の実施し、分析値が基準に適合していることを確認している。

4. 投 与

投与経路はガイドラインに従って、経口投与とした。投与期間は雌雄とも交配前 14 日間、交配期間、および雄は剖検前日までの計 45 日間、雌は交尾後、妊娠、分娩を経て哺育 3 日まで（41 ～ 48 日間）とし、胃ゾンデを用いて 1 日 1 回、午前中に強制経口投与した。ただし、未交尾動物は剖検前日までの計 41 日間投与した。

投与用量は予備試験の結果を参考に決定した。すなわち、被験物質を 20, 100, 500 および 1000 mg/kg の用量で、SD 系ラットの各群雌雄それぞれ 3 匹に 14 日間反復投与した結果、500 mg/kg 以上の群で死亡あるいは瀕死期解剖動物が雌雄全例で認められた。100 mg/kg 群の雌雄では自発運動低下および流涎、体重減少あるいは体重増加抑制、雄で軽度の貧血傾向が認められた。また、100 mg/kg 群の雌雄全例、20 mg/kg 群の雄 1 例で前胃のびらん・潰瘍、および肥厚が雌雄全例に認められた。

これらの結果および投与期間を考慮し、高用量は明らかな影響が認められた 100 mg/kg の半量である 50 mg/kg とし、以下公比 5 で減じ 10 および 2mg/kg の 3 用量を設定した。また、対照群には媒体（0.1 % Tween80 水溶液）のみを投与した。投与液量は 5 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

被験物質は各用量ごとにカテーテルを装着した注射筒を用いて Tween80（Difco：ロット番号 85887JB）の 0.1%水溶液に乳化させた。投与液は 1 週間に 3～4 回調製し、投与に供するまで冷蔵・遮光保存したものを、調製後 3 日以内に使用した。投与液中の被験物質の均一性を 0.4 から 200 mg/mL の範囲で、冷蔵・遮光保存条件下での安定性を 0.4 mg/mL で 3 日間、200 mg/mL で 8 日間いずれも投与開始前に確認した。また、初回調製時に各用量群の投与液を分析し、設定濃度の ± 10 % 以内であることを確認した（添付資料）。

5. 群構成

群 名	雄		雌	
	動物数	動物番号	動物数	動物番号
対 照	12	00101 ～ 00112	12	50101 ～ 50112
2 mg/kg	12	00201 ～ 00212	12	50201 ～ 50212
10 mg/kg	12	00301 ～ 00312	12	50301 ～ 50312
50 mg/kg	12	00401 ～ 00412	12	50401 ～ 50412

6. 反復投与毒性に関する観察・検査項目

次の項目を検査した。なお、日の表記は雌雄とも交配前期間は投与開始日を 0 日、また、雌の交尾成立日を妊娠 0 日、分娩完了日を哺育 0 日とした。

6.1 一般状態

1 日 2 回（投与前、後）観察した。

6.2 体 重

雌雄とも投与開始日、投与開始後 3, 7, 14 日およびその後週 1 回、交尾した雌は妊娠 0, 7, 14, 20 日および哺育 0, 4 日に電子上皿天秤（EB-6200S, EB-3200S：(株)島津製作所）を用いて測定した。また、体重増加量は雄では投与開始日の体重を基準に、雌では交配前期間、妊娠期間および哺育期間のそれぞれ投与開始日、妊娠

0 日および哺育 0 日の体重を基準に算出した。

6.3 摂餌量

雌雄とも投与開始日、投与開始後 3, 7, 14 日およびその後雄は交配期間中を除き週 1 回、交尾した雌は妊娠 0, 7, 14, 20 日および哺育 0, 4 日に上記天秤を用いて風袋込み重量を測定し、1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。

6.4 雄の血液学検査

雄の全生存動物について、最終投与日（投与開始後 44 日）から約 20 時間絶食させ、チオペンタールナトリウム（ラボナール、田辺製薬㈱）の腹腔内投与による麻酔下で、後大静脈より採取した血液の一部を、凝固阻止剤 EDTA-2K で処理し、下記の項目を検査した。

項 目	方 法
(1) 赤血球数(RBC)	シースフロー DC インピーダンス検出法
(2) ヘモグロビン濃度(Hb)	SLS ヘモグロビン法
(3) ヘマトクリット値(Ht)	赤血球パルス波高値検出法
(4) 平均赤血球容積(MCV)	(1), (3)より算出
(5) 平均赤血球血色素量(MCH)	(1), (2)より算出
(6) 平均赤血球血色素濃度(MCHC)	(2), (3)より算出
(7) 網状赤血球数	アルゴンザ-を用いたフローサイトメトリ-法
(8) 血小板数(PLT)	シースフロー DC インピーダンス検出法
(9) 白血球数(WBC)	RF/DC インピーダンス検出法
(10) 白血球百分率	Wright 染色塗抹標本について測定

測定機器

- (1)～(3), (8), (9) : NE-4500, 東亜医用電子㈱
 (7) : R-2000, 東亜医用電子㈱
 (10) : MICROX HEG-70A, オムロン㈱

6.5 雄の血液生化学検査

雄の全生存動物について、解剖日（投与開始後 45 日）に採取した血液を室温で約 30 分間静置後遠心分離し、得られた血清を用いて下記の項目を測定した。

項 目	方 法
(1) ASAT(GOT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
(2) ALAT(GPT)	UV-rate 法 (JSCC 改良法)
(3) γ GT	γ -グルタミル・p-ニトロアニリド 基質法 (SSCC 改良法)
(4) ALP	p-ニトロフェニル酸基質法 (JSCC 改良法)
(5) 総ビリルビン	酵素法 (BOD 法)
(6) 尿素窒素	酵素-UV 法 (Urease-GLDH 法)
(7) クレアチニン	Jaffé 法
(8) グルコース	酵素-UV 法 (Glck-G6PDH 法)
(9) 総コレステロール	酵素法 (CES-CO-POD 法)
(10) トリグリセライド	酵素法 (LPL-GK-G3PO-POD 法)
(11) 総蛋白	Biuret 法
(12) アルブミン	BCG 法

(13) A/G 比	(11)および(12)より算出
(14) カルシウム	OCPC 法
(15) 無機リン	酵素法 (PNP-XOD-POD 法)
(16) ナトリウム	イオン選択電極法
(17) カリウム	イオン選択電極法
(18) クロール	イオン選択電極法

測定機器：日立 736-10 形，(株)日立製作所

6.6 病理学検査

1) 病理解剖検査

雌雄とも最終投与日の翌日（雄；投与開始後 45 日，雌；投与開始後 41 ～ 48 日）に，全生存動物をチオペンタールナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈を切断・放血し，安楽死させた後，剖検した．未交尾雌は他の雌と同時期に剖検した．

2) 器官重量

全生存動物について下記の器官重量を電子上皿天秤（AEG-120，(株)島津製作所）を用いて測定した．また，解剖日の体重に基づいて相対重量（対体重比）を算出した．

肝臓，腎臓，副腎，胸腺，脾臓，精巣，精巣上体

3) 病理組織学検査

全動物の下記の器官・組織を採取し，10 %中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し，保存した．ただし，眼球およびハーダー腺はダビドソン液，精巣および精巣上体はブアン液で固定した．

脳，下垂体，眼球・ハーダー腺，唾液腺（下顎・舌下），胸腺，リンパ節（下顎・腸間膜），気管，肺，食道，胃，腸管（十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸），甲状腺・上皮小体，心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，膀胱，精巣，精巣上体，精のう，前立腺腹葉，卵巣，子宮，膣，骨髓（大腿骨），坐骨神経，脊髄，肉眼的異常部位

病理組織学検査は，対照群と 50 mg/kg 群の雌雄全例の下記の器官・組織，全動物の肉眼的異常部位を常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し，鏡検した．

脳，胃，心臓，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，精巣，精巣上体，肉眼的異常部位
検査の結果，雌雄の胃および雄の腎臓で被験物質に起因すると思われる変化が

認められたため、2 および 10 mg/kg 群の当該器官についても検査した。

7. 生殖発生毒性に関する観察・検査項目

7.1 生殖機能

各群内で雄 1 雌 1 の交配対を設け、投与開始後 14 日の夕方から最長 7 日間昼夜同居させ、雌の膣垢を毎日午前中に採取し、ギムザ染色して鏡検した。膣栓あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠 0 日とした。

これらの結果から次の項目を算出した。

(1)交尾所要日数：交配開始後、交尾成立までに要した日数

(2)交尾成立までに逸した発情期の回数

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

(4)受胎率（％）： $(\text{受胎動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$

7.2 分娩および哺育状態

交尾した雌は全例を自然分娩させた。午前 9 時の時点で分娩が完了している動物を当該日分娩とし、その日を哺育 0 日とした。分娩状態を観察した後、新生児を生後 4 日（哺育 4 日）まで哺育させ、授乳、営巣、食殺の有無等の哺育状態を毎日観察した。

母動物は剖検時に卵巣および子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。

これらの結果から次の項目を算出した。

(1)妊娠期間：妊娠 0 日から出産が確認された日までの期間

(2)出産率（％）： $(\text{生児出産雌数} / \text{受胎雌数}) \times 100$

(3)着床率（％）： $(\text{着床率} / \text{黄体数}) \times 100$

(4)分娩率（％）： $(\text{総出産児数} / \text{着床数}) \times 100$

7.3 新生児の観察・検査

1) 新生児の観察

哺育 0 日に出産児数（出產生児数、死亡児数）、性別および外表異常の有無を検査した。その後は、一般状態、死亡の有無等を哺育 4 日まで毎日観察した。哺育 0 および 4 日の生存児から、次の項目を算出した。

(1)出生率（％）： $(\text{出產生児数} / \text{総出産児数}) \times 100$

(2)新生児の 4 日生存率（％）： $(\text{哺育 4 日生児数} / \text{出產生児数}) \times 100$

2) 体 重

哺育 0 および 4 日に全生存児を個体ごとに測定した。また、体重増加量は哺育 0 日の体重を基準に算出した。

3) 剖 検

哺育 4 日に全生存児の口腔を含む外表を検査した後、親動物と同様にして安楽死させ、剖検した。死亡動物は食殺等で検査に耐えないものを除き 10 % 中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬、固定した後、実体顕微鏡下で剖検した。

8. 統計学的解析

新生児に関するデータは、各母動物ごとに算出した数値を標本単位とした。なお、未交尾動物の雌の器官重量は評価の対象から除外した。

計量データは、Bartlett 法による等分散性の検定を行い、分散が等しい場合は一元配置分散分析、分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った。群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較を行った。一部の項目は Kruskal-Wallis の検定から行い、群間に有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較を行った。病理組織学検査で得られた計数データは $a \times b$ の χ^2 検定を行い、有意差が認められた場合は Armitage の χ^2 検定により対照群と各被験物質投与群間の比較を行った。その他の計数データは Fisher の直接確率法により検定した。有意水準は 5 % 以下とした。統計学的解析の対象項目は下記の通りである。

多重比較検定： 体重，体重増加量，摂餌量，血液学検査，血液生化学検査，器官重量，黄体数，着床数，出産児数

Kruskal-Wallis と： 交尾所要日数，交尾成立までに逸した発情回数，妊娠
Dunnett 型の多重比較 期間，着床率，分娩率，出生率，新生児の 4 日生存率

χ^2 検定および： 病理組織学検査
Armitage χ^2 検定

Fisher の直接確率法： 交尾率，受胎率，出産率，性比（雄／雌）

結 果

1. 反復投与毒性

1.1 一般状態 (Table 1-4, Appendix 1-4)

雌雄ともにいずれの投与群にも死亡あるいは瀕死動物は認められなかった。

雌雄ともに 10 mg/kg 以上の群で投与直後の流涎が観察されたが、いずれも発現後すみやかに回復した。本変化は、10 mg/kg 群の雌雄では一過性あるいは散発的な発現が約半数例であったが、50 mg/kg 群の雄では投与開始後 1 日から、雌では投与開始日から投与終了時まで断続的に発現する例を含めて、ほぼ全例で認められた。また、50 mg/kg 群の雄では投与期間が進行するに従い、投与直前から流涎する例も観察された。

その他の変化として、皮膚の脱毛が各群で散見されたが、50 mg/kg 群で多発する傾向がみられなかったことから、被験物質との関連はないと判断した。

1.2 体 重 (Fig. 1, 2, Table 5-12, Appendix 5-12)

雄では、50 mg/kg 群で投与開始後 3 日および 7 日の体重増加量が対照群と比べ有意な低値を示したが、以後は有意な変化は認められなかった。雌では、50 mg/kg 群で対照群と比べ統計学的に有意ではなかったが、投与開始後 3 日で減少、7 日で低値を示した。

その他、10 mg/kg 群で哺育 0 日の体重が対照群と比べ有意な低値を示したが、50 mg/kg 群では有意差が認められなかったことから、偶発的な変化と判断した。

1.3 摂餌量 (Fig. 3, 4, Table 13-16, Appendix 13-16)

雄では、50 mg/kg 群で投与開始後 7 日の摂餌量が対照群と比べ有意な低値を示したが、以後は対照群と同様に推移した。雌では、50 mg/kg 群で投与開始後 3 日および 7 日に低値傾向を示したが、以後は対照群と同様に推移した。

1.4 雄の血液学検査 (Table 17, Appendix 17)

50 mg/kg 群で分葉核球比および実数換算値での分葉核球数が対照群と比べ有意な低値を示した。

その他、2 mg/kg 群で網状赤血球数が対照群と比べ有意な高値を示したが、10 および 50 mg/kg 群では有意差もなかったことから、偶発的な変化と判断した。

1.5 雄の血液生化学検査 (Table 18, Appendix 18)

いずれの項目にも対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

1.6 器官重量 (Table 19-22, Appendix 19-22)

50 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量が対照群と比べ有意な増加を示し、絶対重量では増加傾向が認められた。雄では、いずれの器官においても絶対重量および相対重量とも、対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

1.7 剖検所見 (Table 28, Appendix 28)

前胃壁の肥厚が 50 mg/kg 群の雄全例に認められた。さらに前胃粘膜出血が 10 mg/kg 群の雄 1 例 (No.00307)、びらんおよび隆起巣が 50 mg/kg 群の雌各 1 例 (50402, 50411) に認められた。

その他、対照群を含む各群で種々の変化が観察されたが、いずれもラットを用いた毒性試験において時折認められる自然発生性の変化であり、被験物質投与群に多発する傾向はみられなかったことから、被験物質との関連はないと判断した。

1.8 病理組織所見 (Table 29, Appendix 29)

被験物質に起因する変化が雌雄の前胃および雄の腎臓で認められた。前胃では、角化亢進を伴う扁平上皮の増生が 10 mg/kg 群の雄 1 例 (00307) と 50 mg/kg 群の雄全例、雌 9 例で観察され、雌雄ともその発現頻度が対照群と比べ有意な増加を示した。このうち 10 mg/kg 群の雄 1 例 (00307) と 50 mg/kg 群の雌 2 例 (50402, 50411) では前胃のびらんあるいは潰瘍も認められた。雄の腎臓では、近位尿細管上皮における硝子滴沈着の増強が 50 mg/kg 群に認められた。硝子滴の沈着は対照群では全て軽度であったのに対し、50 mg/kg 群ではほぼ全例が中等度の変化を示した。さらに同群では好酸性小体の発現頻度が対照群と比べ有意に増加し、好塩基性尿管の発現頻度は対照群と比べ有意差は認められなかったものの、増加を示した。これらの変化はいずれも近位尿細管における変化であり、このうち好酸性小体は硝子滴沈着の強い尿細管に発現する傾向にあった。また、顆粒状尿円柱が 50 mg/kg 群の 4 例にみられ、有意差が認められた。この変化は主に皮髄境界部の尿細管に認められ、変性・脱落した尿細管上皮細胞に由来するものと思われた。

その他、対照群を含む雌雄各群で種々の変化が観察されたが、いずれもラットを用いた毒性試験において時折認められる自然発生性の変化であり、被験物質投与群に多発する傾向はみられなかったことから、被験物質との関連はないと判断した。

2. 生殖発生毒性

2.1 生殖機能 (Table 23, Appendix 23)

交尾は 2 mg/kg 以上の群でそれぞれ 1 対を除き全ての群で成立し、交尾率、交尾所要日数、交尾成立までに逸した発情期の回数および受胎率とも対照群と比べ有意な差は認められなかった。

2.2 分娩および哺育状態 (Table 24, Appendix 24)

各群とも母動物全例が正常な分娩を示し、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、分娩率および出産率ともに対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。また、各群いずれの母動物も哺育行動に異常は認められなかった。

2.3 新生児への影響

1) 生存率 (Table 25, Appendix 25)

出産児数、出産生児数、性比、出生率および新生児の 4 日生存率ともに対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

2) 外表および一般状態

外表異常として、無顎症が 2 mg/kg 群の 1 腹 (50202) の死亡児 1 例で観察されたが、1 例のみの発現であることから、自然発生性の変化と判断した。その他、母動物によると考えられる尾の咬傷が 2 mg/kg 群の 1 腹 (50203) で 1 例観察された。また、未授乳児が各群で散見されたが、ほとんどが翌日には授乳が認められた。

3) 体 重 (Table 26-27, Appendix 26-27)

各被験物質投与群の雌雄とも、対照群と比べ有意な差は認められなかった。

4) 剖 検

生存児では腎盂拡張が 50 mg/kg 群の 1 腹 (50405) で 2 例に観察された。死亡児では胸腺頸部残留が 2 mg/kg 群の 1 腹 (50210) で 1 例に観察された。いずれも新生児では時折認められる自然発生性の変化であり、被験物質投与群に多発する傾向はみられなかったことから、被験物質との関連はないと判断した。

考察および結論

1-クロロ-2- (クロロメチル) ベンゼンを 2, 10 および 50 mg/kg の用量で SD 系ラットの雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 45 日間, 雌は妊娠, 分娩を経て哺育 3 日まで投与し, 反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した.

1. 反復投与毒性

被験物質の反復投与による一般毒性学的影響として, 50 mg/kg 群の雌雄で投与初期に体重増加抑制および摂餌量減少が認められた. 本変化は投与初期に認められただけで, 以後は回復し対照群と同様に推移したことから, 影響の程度としては軽度なものと考えられる. 病理学検査では, 被験物質に起因する前胃の変化が 10 mg/kg 以上の群の雄および 50 mg/kg の雌で, 腎臓の変化が 50 mg/kg 群の雄で認められた. すなわち, 前胃では剖検において前胃壁の肥厚が観察され, なかには粘膜出血, びらんおよび隆起巣がみられ, 組織学的には扁平上皮の増生, びらんおよび潰瘍が認められた. 被験物質は皮膚や粘膜に対し刺激性を有することが知られている²⁾ことから, 被験物質の前胃粘膜に対する直接的刺激作用によって生じたものと考えられる. また, 雄の腎臓では近位尿細管上皮における硝子滴沈着の増強が認められた. 本変化は雄のみに発現したことから, 各種の薬物や化学物質の投与により雄ラットに特異的に発現する α_2 グロブリン腎症^{4), 5)}に類似した変化と考えられる. 硝子滴の沈着が過剰になった尿細管上皮細胞は変性・脱落に陥る⁴⁾ことが知られており, 本試験で認められた顆粒状尿円柱は変性・脱落した上皮細胞が頽廃物として尿細管に貯留したものと思われ, 好塩基性尿細管は変性・脱落に対する再生性的変化と考えられる. その他, α_2 グロブリンが主成分と考えられる好酸性小体⁶⁾も認められている. 器官重量では, 50 mg/kg 群の雌で肝臓の相対重量の増加および絶対重量の増加傾向が認められた. しかし, 病理組織学的には変化はみられなかったことから, 影響の程度としては軽度なものと考えられる.

雄の血液学検査では, 50 mg/kg 群で分葉核球比 (6.4%) および実数換算値での分葉核球数が減少した. しかし, 分葉核球の形態を対照群と比較したが形態学的に変化はみられず正常な分化成熟を示していたこと, さらに他のパラメータに変化がなく, 当研究所の背景データ [分葉核球比平均 10.4%(最小-最大 3.0-16.0%), 1991-1996 年] 内

の変動であることから、偶発的な変化と考えられる。

投与直後の流涎が 10 mg/kg 以上の群の雌雄で観察された。本変化は、いずれも発現後すみやかに回復しており、一部には投与のため保定した時点から既に発現する例も認められた。被験物質は皮膚や粘膜に対し刺激性を有することが知られている²⁾。このことから、本試験でみられた流涎は被験物質の刺激作用によって生じたものと思われる。反復投与による毒性を示唆する変化ではないと考えられる。

2. 生殖発生毒性

親動物の検査では、交尾率、受胎率、黄体数、着床数、着床率、分娩率、出産率、妊娠期間、分娩および哺育行動ともに被験物質に起因する変化は認められなかった。また、新生児の検査では出産児数、出産生児数、性比、出生率、新生児の 4 日生存率、外表、一般状態、体重および剖検にも被験物質に起因する変化は認められなかった。したがって、被験物質による親動物の生殖機能、分娩・哺育機能および次世代の发育への影響はないと考えられる。

以上のように、本試験では反復投与による一般毒性学的影響として、50 mg/kg 群では雌雄で投与初期の体重増加抑制および摂餌量減少、雄で腎臓の組織変化、雌で肝臓重量の増加、また、10 mg/kg 以上の群の雄および 50 mg/kg 群の雌で前胃の組織変化が認められた。生殖・発生に及ぼす影響は親動物および児動物ともに認められなかった。したがって、本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雄が 2 mg/kg/day、雌が 10 mg/kg/day、生殖発生毒性に関する無影響量は親動物および児動物とも 50 mg/kg/day と考えられる。

参 考 文 献

- 1) 第1部 化学名インデックス, o-クロロベンジルクロライド. "新化学インデックス 1994", 東京, 化学工業日報社, 1993, p.201.
- 2) 製造安全データシート
- 3) 1-クロロ-2- (クロロメチル) ベンゼンのラットを用いた経口投与による急性毒性試験 (試験番号: 7L636), 株式会社三菱化学安全科学研究所 (1998)
- 4) Greaves, P. (1990) :Urinary tract, Kidney, "Histopathology of Preclinical Toxicity studies" edited by Greaves, P., p. 497-554, Elsevier, Amsterdam.
- 5) Swenberg, Short, B., Borghoff, S., Strasser, J. and Charbonneau, M. (1989) : The Comparative Pathobiology of α_2 -Globulin Nephropathy, Toxicol. Appl. Pharmacol., 97, 35-46.
- 6) Ikegami, N., Miyakoshi, N., Matsumoto, E., Manabe, J., Yamato, T. and Matsunuma, N. (1986) : Histopathological Properties and Origin of Eosinophilic Bodies in Kidneys of Normal Rats, Toxicology Letters, Suppl. to Vol. 31, Abstracts of the Fourth International Congress of Toxicology, Tokyo, Japan.

図 お よ び 群 別 表

目 次

Fig. 1	体重 (雄)	-----	1
Fig. 2	体重 (雌)	-----	2
Fig. 3	摂餌量 (雄)	-----	3
Fig. 4	摂餌量 (雌)	-----	4
Table 1	一般状態 (交配前期間)	-----	5
Table 2	一般状態 (交配期間)	-----	7
Table 3	一般状態 (妊娠期間)	-----	11
Table 4	一般状態 (哺育期間)	-----	12
Table 5	体重 (交配前期間)	-----	13
Table 6	体重 (交配期間)	-----	15
Table 7	体重 (妊娠期間)	-----	16
Table 8	体重 (哺育期間)	-----	17
Table 9	体重増加量 (交配前期間)	-----	18
Table 10	体重増加量 (交配期間)	-----	20
Table 11	体重増加量 (妊娠期間)	-----	21
Table 12	体重増加量 (哺育期間)	-----	22
Table 13	摂餌量 (交配前期間)	-----	23
Table 14	摂餌量 (交配期間)	-----	25
Table 15	摂餌量 (妊娠期間)	-----	26
Table 16	摂餌量 (哺育期間)	-----	27
Table 17	血液学検査 (雄)	-----	28
Table 18	血液生化学検査 (雄)	-----	30
Table 19	器官重量 (雄 絶対重量)	-----	32
Table 20	器官重量 (雌 絶対重量)	-----	33

Table 21	器官重量 (雄 相对重量)	34
Table 22	器官重量 (雌 相对重量)	35
Table 23	生殖機能検査	36
Table 24	分娩成績	37
Table 25	生存率 (F ₁ 動物)	38
Table 26	体重 (F ₁ 動物)	39
Table 27	体重増加量 (F ₁ 動物)	41
Table 28	剖検所見	43
Table 29	病理組織所見	44

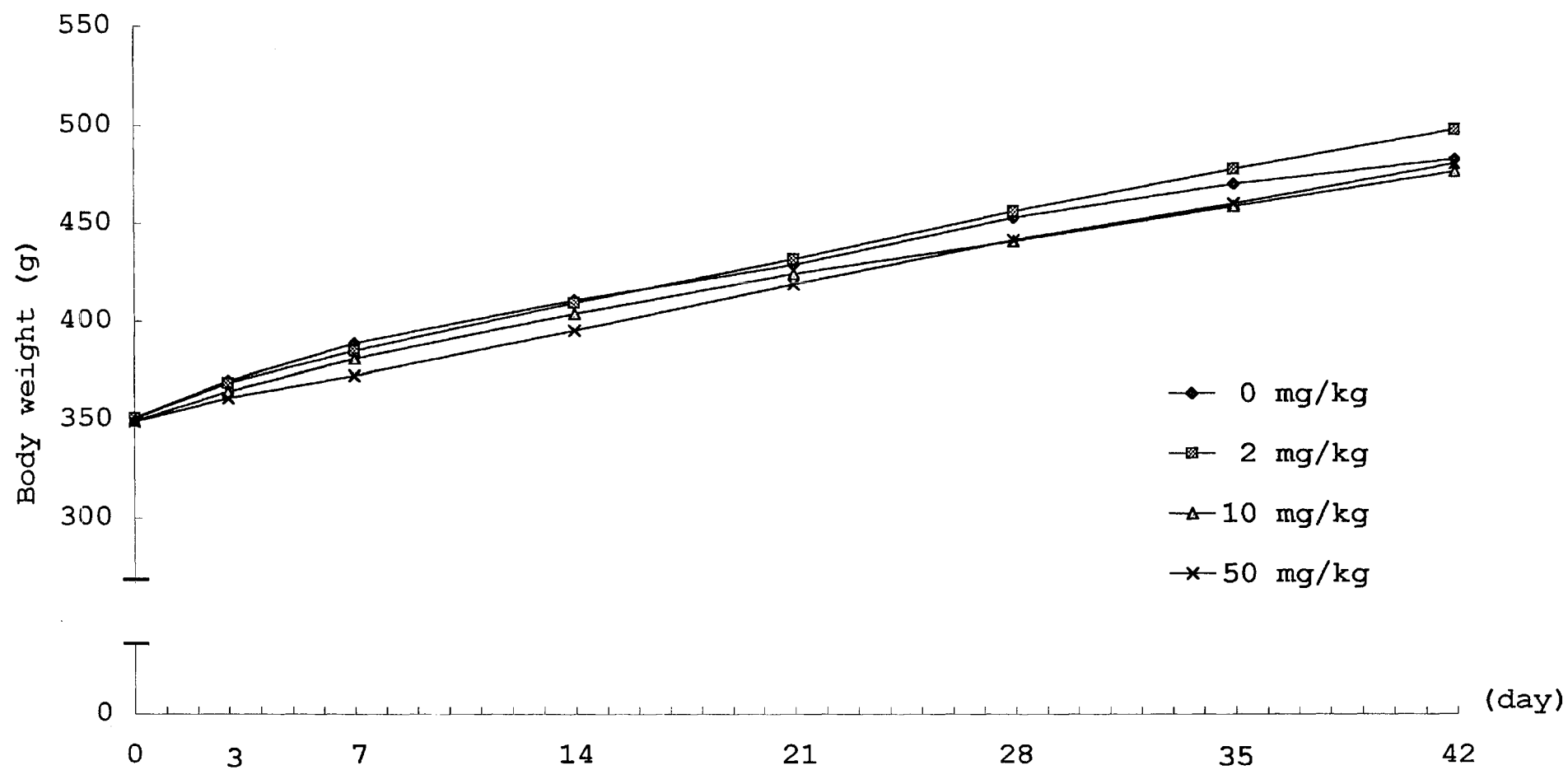


Fig. 1 Body weight changes of male rats treated orally with OCBC

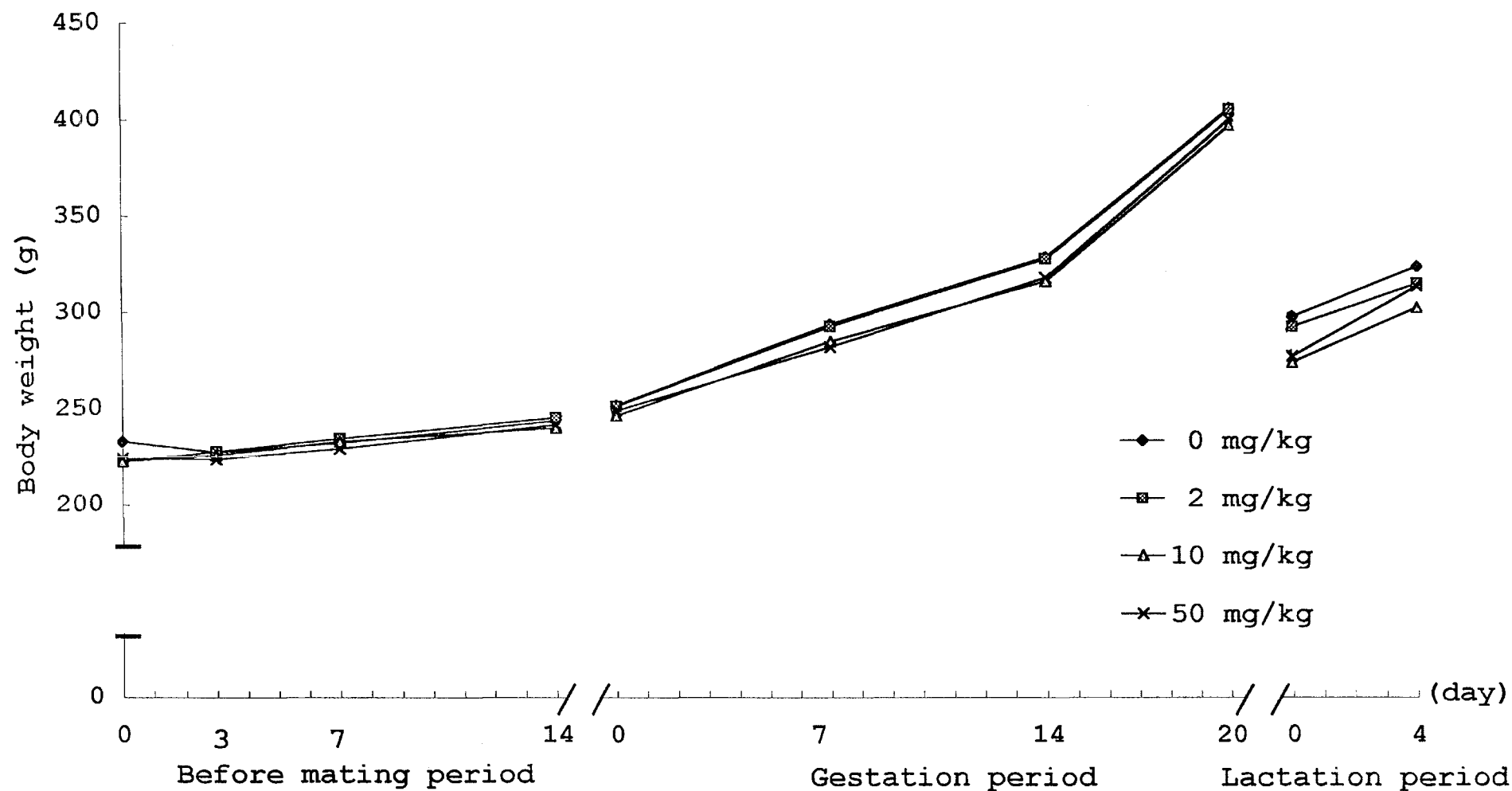


Fig. 2 Body weight changes of female rats treated orally with OCBC

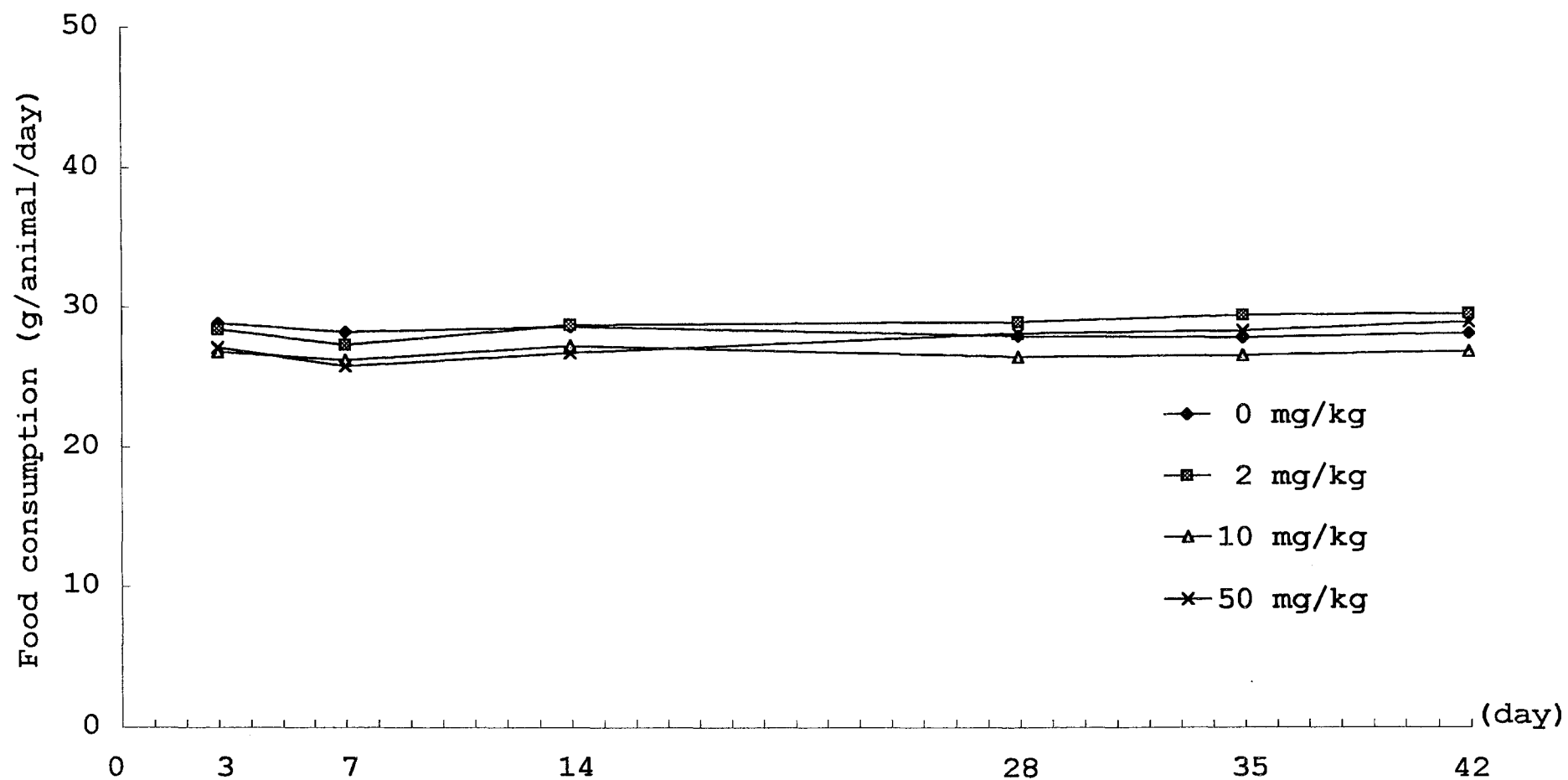


Fig. 3 Food consumption of male rats treated orally with OCBC

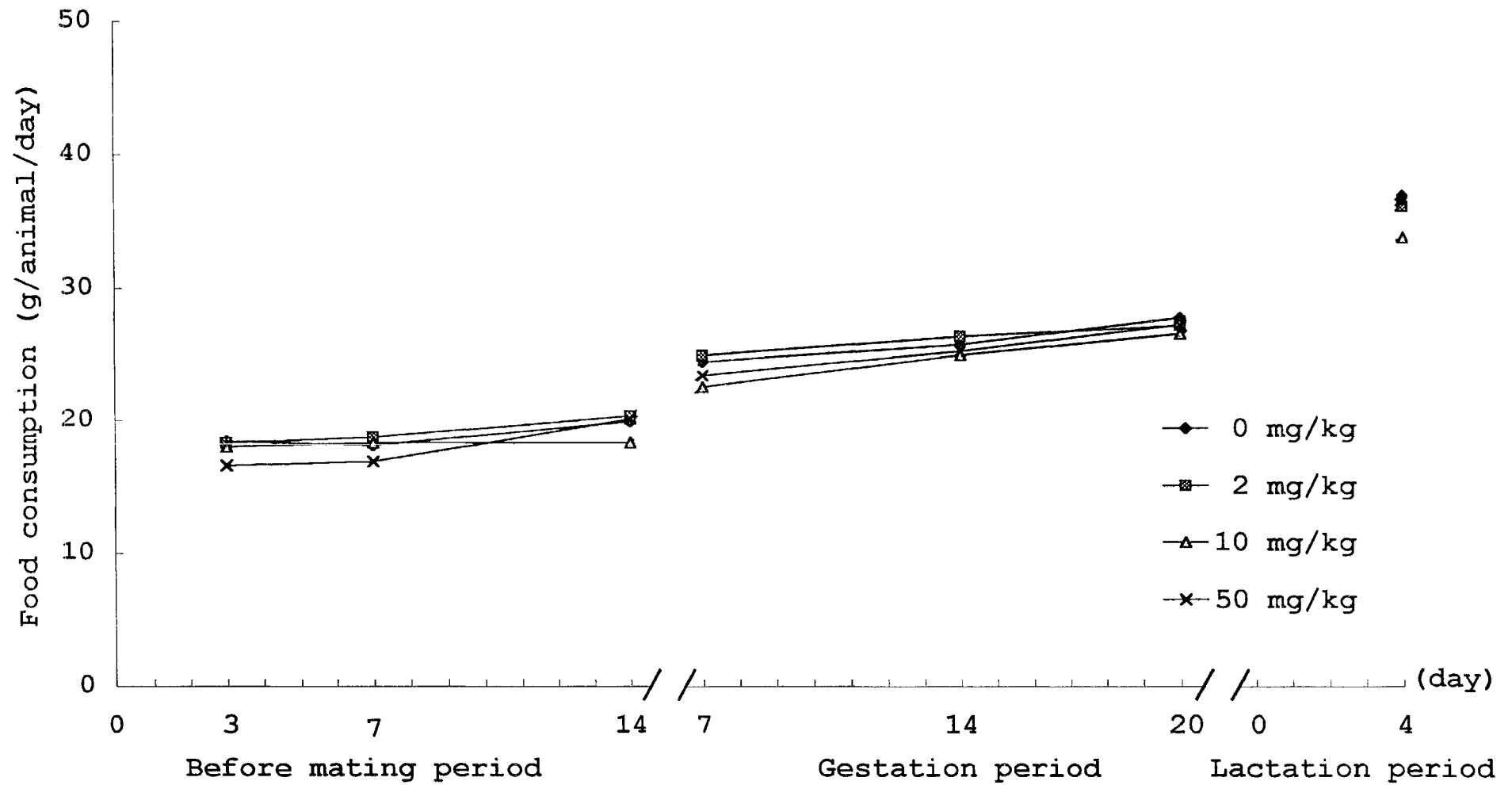


Fig. 4 Food consumption of female rats treated orally with OCBC

Table 1

Study No. 7L637

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
OCBC	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11
		Loss of fur															1
OCBC	2	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC	10	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	11	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	11
		Salivation			1						1						1
OCBC	50	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	11	12	12	8	7	9	9	8	9	5	3	4	8	4
		Salivation		1			4	5	3	3	4	3	7	9	8	4	8

Table 1
Table ContinuedClinical Sign (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
OCBC	0	Number of animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC	2	Number of animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Loss of fur																1
OCBC	10	Number of animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality		12	12	12	12	12	12	11	11	12	12	12	12	12	11	11
		Salivation								1	1					1	1	
OCBC	50	Number of animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		No abnormality		9	10	12	12	10	9	11	7	9	9	9	9	8	7	9
		Salivation		3	2			2	3	1	5	3	3	3	3	4	5	3

Table 2

Study No. 7L637

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	
OCBC	0	Number of animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	
		Loss of fur		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	
OCBC	2	Number of animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality		12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Loss of fur							1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
OCBC	10	Number of animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality		12	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	12	11	12
		Salivation				1																			2		1		
OCBC	50	Number of animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		No abnormality		6	10	8	7	7	4	5	8	5	7	6	5	6	6	6	5	5	5	4	5	6	5	6	5	4	4
		Loss of fur								2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
		Salivation		6	2	4	5	5	8	5	3	5	3	4	6	4	4	4	4	6	5	7	5	5	5	4	5	6	7

Table 2
Table Continued

Study No. 7L637

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 40	41	42	43	44	45
OCBC	0	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	10	10	10	10	10	10
		Loss of fur	2	2	2	2	2	2
OCBC	2	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	10	10	10	10	10	10
		Loss of fur	2	2	2	2	2	2
OCBC	10	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	12	12	11	12	11	12
		Salivation			1		1	
OCBC	50	Number of animals	12	12	12	12	12	12
		No abnormality	6	7	3	4	5	10
		Loss of fur	2	2	2	2	2	2
		Salivation	4	3	8	6	5	

Table 2
Table Continued

Study No. 7L637

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
OCBC	0	Number of animals	9	8	3																						
		No abnormality	9	8	3																						
OCBC	2	Number of animals	10	9	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		No abnormality	9	8	3	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Loss of fur	1	1	1	1	1																				
OCBC	10	Number of animals	11	10	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		No abnormality	11	10	5	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
		Salivation																				1					
OCBC	50	Number of animals	11	10	4	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		No abnormality	11	8	3	2	2	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		Salivation		2	1			2																			

Table 2
Table Continued

Study No. 7L637

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 40 41	
OCBC	2	Number of animals	1	1
		No abnormality	1	1
OCBC	10	Number of animals	1	1
		No abnormality	1	1
OCBC	50	Number of animals	1	1
		No abnormality	1	1

Table 3

Study No. 7L637

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
OCBC	0	Number of animals		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4
		No abnormality		12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3
		Loss of fur										1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
OCBC	2	Number of animals		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	2
		No abnormality		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10	10	10	2
		Loss of fur																			1	1	1	1	1	
OCBC	10	Number of animals		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	7
		No abnormality		10	10	11	10	11	10	11	11	11	10	11	11	11	10	10	11	11	11	9	11	11	9	7
		Loss of fur																							1	
		Salivation		1	1		1		1				1				1	1				2			1	
OCBC	50	Number of animals		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	5
		No abnormality		7	8	8	7	9	10	10	10	11	9	9	9	9	9	10	8	10	9	9	8	7	7	4
		Loss of fur																						1	1	
		Salivation		4	3	3	4	2	1	1	1		2	2	2	2	2	1	3	1	2	2	3	3	3	1

Table 4

Study No. 7L637

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day 0	1	2	3	4
OCBC	0	Number of animals	12	12	12	12	12
		No abnormality	11	11	11	11	11
		Loss of fur	1	1	1	1	1
OCBC	2	Number of animals	11	11	11	11	11
		No abnormality	10	10	10	10	10
		Loss of fur	1	1	1	1	1
OCBC	10	Number of animals	11	11	11	11	11
		No abnormality	7	10	9	10	10
		Loss of fur	1	1	1	1	1
		Salivation			1		
OCBC	50	Number of animals	11	11	11	11	11
		No abnormality	6	6	7	6	10
		Loss of fur	1	1	1	1	1
		Salivation	4	4	3	4	

Table 5

Study No. 7L637

Body Weight (F0 before Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	0	3	7	14
OCBC	0	Mean	350.9	369.5	388.4	410.3
		S.D.	9.5	11.5	16.4	17.9
		n	12	12	12	12
OCBC	2	Mean	350.7	368.2	384.7	409.1
		S.D.	8.5	13.4	19.0	21.6
		n	12	12	12	12
OCBC	10	Mean	349.4	363.9	380.6	403.5
		S.D.	10.8	12.8	15.6	19.1
		n	12	12	12	12
OCBC	50	Mean	348.8	360.8	372.1	394.8
		S.D.	11.6	12.4	17.0	19.6
		n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 5

Study No. 7L637

Body Weight (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)		/Day	0	3	7	14
OCBC	0	Mean	223.0	227.4	232.0	243.8
		S.D.	11.2	11.9	13.5	20.3
		n	12	12	12	12
OCBC	2	Mean	222.5	227.7	234.4	245.3
		S.D.	11.6	11.9	13.5	18.2
		n	12	12	12	12
OCBC	10	Mean	222.6	225.8	232.8	240.0
		S.D.	8.7	7.6	8.9	9.3
		n	12	12	12	12
OCBC	50	Mean	224.2	223.8	229.1	241.5
		S.D.	7.4	9.0	10.7	14.7
		n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 6

Study No. 7L637

Body Weight (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	21	28	35	42
OCBC	0	Mean	428.4	452.4	469.7	482.0
		S. D.	20.6	25.6	25.9	32.8
		n	12	12	12	12
OCBC	2	Mean	431.3	455.8	477.1	497.0
		S. D.	21.3	21.6	23.8	30.1
		n	12	12	12	12
OCBC	10	Mean	423.9	440.5	458.1	475.8
		S. D.	18.1	19.2	19.4	21.7
		n	12	12	12	12
OCBC	50	Mean	418.3	441.0	459.3	479.8
		S. D.	18.4	20.8	24.1	25.3
		n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 7

Study No. 7L637

Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	0	7	14	20
OCBC	0	Mean	251.6	293.3	328.1	405.6
		S.D.	14.9	20.2	24.5	29.9
		n	12	12	12	12
OCBC	2	Mean	251.0	292.5	327.3	405.1
		S.D.	18.0	21.0	23.7	25.9
		n	11	11	11	11
OCBC	10	Mean	246.3	284.5	315.8	396.8
		S.D.	9.1	15.0	18.5	26.4
		n	11	11	11	11
OCBC	50	Mean	248.9	281.7	317.7	399.9
		S.D.	14.3	15.6	19.1	22.3
		n	11	11	11	11

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 8

Study No. 7L637

Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	0	4
OCBC	0	Mean	297.5	323.5
		S.D.	22.4	25.7
		n	12	12
OCBC	2	Mean	292.1	314.4
		S.D.	27.5	29.0
		n	11	11
OCBC	10	Mean	273.5*	302.2
		S.D.	21.3	25.2
		n	11	11
OCBC	50	Mean	276.5	313.2
		S.D.	14.0	15.2
		n	11	11

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 9

Study No. 7L637

Body Weight Gain (F0 before Mating) - Summary						Unit : g
Sex : Male Base : Day 0 of Treatment						
Test Substance		/Day	0	3	7	14
Dose(mg/kg)						
OCBC	0	Mean	0.0	18.6	37.5	59.3
		S.D.	0.0	4.2	10.8	14.6
		n	12	12	12	12
OCBC	2	Mean	0.0	17.5	34.0	58.4
		S.D.	0.0	6.6	13.1	16.0
		n	12	12	12	12
OCBC	10	Mean	0.0	14.5	31.2	54.1
		S.D.	0.0	4.3	7.9	9.9
		n	12	12	12	12
OCBC	50	Mean	0.0	11.9**	23.3**	45.9
		S.D.	0.0	3.5	8.8	13.4
		n	12	12	12	12
Significantly different from control : *,P<0.05; **,P<0.01.						

Table 9

Study No. 7L637

Body Weight Gain (PO before Mating) - Summary
 Sex : Female Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	0	3	7	14
OCBC	0	Mean	0.0	4.4	9.0	20.8
		S.D.	0.0	4.0	5.3	13.0
		n	12	12	12	12
OCBC	2	Mean	0.0	5.2	11.9	22.8
		S.D.	0.0	7.9	8.8	12.3
		n	12	12	12	12
OCBC	10	Mean	0.0	3.2	10.3	17.4
		S.D.	0.0	3.7	4.8	6.6
		n	12	12	12	12
OCBC	50	Mean	0.0	-0.4	4.9	17.3
		S.D.	0.0	4.4	5.8	11.6
		n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 10

Study No. 7L637

Body Weight Gain (F0 Mating) - Summary
 Sex : Male Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	21	28	35	42
OCBC 0	Mean	77.5	101.5	118.8	131.1
	S.D.	18.0	22.6	22.2	28.2
	n	12	12	12	12
OCBC 2	Mean	80.6	105.2	126.4	146.3
	S.D.	15.3	15.3	17.2	23.3
	n	12	12	12	12
OCBC 10	Mean	74.5	91.1	108.7	126.4
	S.D.	10.2	11.5	13.3	16.5
	n	12	12	12	12
OCBC 50	Mean	69.4	92.2	110.4	131.0
	S.D.	13.3	15.2	18.5	20.1
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 11

Study No. 7L637

Body Weight Gain (FO Gestation) - Summary
Base : Day 0 of Gestation

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	0	7	14	20
OCBC	0	Mean	0.0	41.7	76.5	154.0
		S.D.	0.0	9.8	12.7	17.2
		n	12	12	12	12
OCBC	2	Mean	0.0	41.5	76.3	154.1
		S.D.	0.0	7.4	11.8	15.1
		n	11	11	11	11
OCBC	10	Mean	0.0	38.3	69.5	150.5
		S.D.	0.0	9.7	12.8	21.9
		n	11	11	11	11
OCBC	50	Mean	0.0	32.8	68.8	151.0
		S.D.	0.0	6.0	10.7	14.4
		n	11	11	11	11

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 12

Study No. 7L637

Body Weight Gain (F0 Lactation) - Summary
Base : Day 0 of Lactation

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	0	4
OCBC	0	Mean	0.0	26.0
		S.D.	0.0	14.9
		n	12	12
OCBC	2	Mean	0.0	22.3
		S.D.	0.0	16.3
		n	11	11
OCBC	10	Mean	0.0	28.6
		S.D.	0.0	20.2
		n	11	11
OCBC	50	Mean	0.0	36.6
		S.D.	0.0	14.4
		n	11	11

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 13

Study No. 7L637

Food Consumption (F0 before Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	3	7	14
OCBC	0	Mean	28.8	28.2	28.6
		S. D.	2.0	2.1	2.2
		n	12	12	12
OCBC	2	Mean	28.4	27.3	28.7
		S. D.	2.3	2.3	2.6
		n	12	12	12
OCBC	10	Mean	26.8	26.2	27.2
		S. D.	2.5	2.0	1.4
		n	12	12	12
OCBC	50	Mean	27.1	25.8*	26.7
		S. D.	1.2	1.8	2.1
		n	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 13

Study No. 7L637

Food Consumption (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	3	7	14
OCBC	0	Mean	18.4	18.1	19.9
		S. D.	1.7	1.8	2.0
		n	12	12	12
OCBC	2	Mean	18.3	18.7	20.3
		S. D.	1.7	2.1	2.2
		n	12	12	12
OCBC	10	Mean	18.0	18.3	18.3
		S. D.	1.2	1.2	1.2
		n	12	12	12
OCBC	50	Mean	16.6	16.9	20.1
		S. D.	2.4	2.0	1.9
		n	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 14

Study No. 7L637

Food Consumption (F0 Mating) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	28	35	42
OCBC 0	Mean		27.9	27.8	28.1
	S.D.		2.7	2.1	2.5
	n		12	12	12
OCBC 2	Mean		28.9	29.4	29.5
	S.D.		2.2	1.8	2.1
	n		12	12	12
OCBC 10	Mean		26.4	26.5	26.8
	S.D.		1.8	1.2	1.6
	n		12	12	12
OCBC 50	Mean		28.1	28.3	28.9
	S.D.		1.3	2.3	1.4
	n		12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 15

Study No. 7L637

Food Consumption (F0 Gestation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	7	14	20
OCBC	0	Mean	24.4	25.7	27.7
		S.D.	2.6	2.5	2.4
		n	12	12	12
OCBC	2	Mean	24.9	26.3	27.1
		S.D.	2.5	3.1	2.7
		n	11	11	11
OCBC	10	Mean	22.5	24.9	26.5
		S.D.	2.1	2.1	2.8
		n	11	11	11
OCBC	50	Mean	23.4	25.2	27.2
		S.D.	1.6	2.1	1.7
		n	11	11	11

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 16

Study No. 7L637

Food Consumption (F0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)		/Day	4
OCBC 0		Mean	36.9
		S. D.	5.8
		n	10
OCBC 2		Mean	36.1
		S. D.	6.4
		n	11
OCBC 10		Mean	33.8
		S. D.	9.1
		n	10
OCBC 50		Mean	36.5
		S. D.	5.4
		n	11

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 17 Hematology - Summary

Male D001

Test Substance Dose (mg/kg)		RBC $\times 10^4 / \mu\text{l}$	Hb g/dl	Ht %	MCV fl	MCH pg	MCHC %	Reticulocyte Ratio %	PLT $\times 10^4 / \mu\text{l}$
OCBC 0	Mean	848.2	15.63	44.75	52.82	18.44	34.93	21.47	91.63
	S. D.	38.5	0.35	1.47	1.84	0.65	0.56	2.97	11.13
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC 2	Mean	849.4	15.58	44.90	52.93	18.36	34.73	24.77*	92.28
	S. D.	46.0	0.42	1.62	1.63	0.70	0.59	3.42	11.70
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC 10	Mean	858.9	15.74	45.38	52.89	18.36	34.70	21.63	92.31
	S. D.	42.7	0.52	1.74	1.89	0.92	0.74	2.08	14.40
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC 50	Mean	851.3	15.65	44.85	52.71	18.40	34.91	21.43	98.10
	S. D.	24.7	0.54	1.84	2.00	0.69	0.54	3.49	12.30
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 17

Hematology - Summary

Male D001

Test Substance Dose (mg/kg)		WBC x10 ² / μ l	Lymphocyte %	Neutrophilic Segmented %	Neutrophilic Band %	Eosinophil %	Basophil %	Monocyte %	Lymphocyte x10 ² / μ l	Neutrophilic Segmented x10 ² / μ l	Neutrophilic Band x10 ² / μ l
OCBC 0	Mean	77.87	80.8	11.9	0.3	1.0	0.0	6.1	62.9	9.3	0.2
	S. D.	18.42	5.0	5.1	0.5	1.3	0.0	3.8	16.9	4.2	0.4
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC 2	Mean	89.58	82.0	11.7	0.6	0.8	0.0	4.9	73.8	9.9	0.4
	S. D.	26.81	6.3	5.3	0.8	0.8	0.0	3.8	23.3	3.7	0.5
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC 10	Mean	102.96	82.3	10.0	0.4	1.1	0.0	6.2	82.8	11.3	0.3
	S. D.	40.18	9.4	5.1	0.7	1.4	0.0	5.4	24.8	11.8	0.5
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC 50	Mean	85.28	84.3	6.4*	0.4	0.7	0.0	8.2	72.1	5.2*	0.4
	S. D.	18.55	3.4	3.2	0.7	0.8	0.0	2.6	17.0	2.2	0.7
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Test Substance Dose (mg/kg)		Eosinophil x10 ² / μ l	Basophil x10 ² / μ l	Monocyte x10 ² / μ l
		Day 46	Day 46	Day 46
OCBC 0	Mean	0.8	0.0	4.6
	S. D.	1.0	0.0	2.8
	n	12	12	12
OCBC 2	Mean	0.8	0.0	4.8
	S. D.	1.0	0.0	5.0
	n	12	12	12
OCBC 10	Mean	0.9	0.0	7.7
	S. D.	1.3	0.0	10.8
	n	12	12	12
OCBC 50	Mean	0.5	0.0	6.9
	S. D.	0.5	0.0	2.7
	n	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 18

Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		ASAT (GOT)	ALAT (GPT)	γ GT	ALP	Total Bilirubin	Urea Nitrogen	Creatinine	Glucose	Total Cholesterol	Triglyceride
		U/l	U/l	U/l	U/l	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
OCBC	Mean	95.7	34.0	0.0	305.8	0.01	16.67	0.43	126.7	62.8	33.8
	0 S. D.	20.4	8.0	0.0	69.9	0.03	2.13	0.05	8.1	12.8	21.5
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC	Mean	92.8	36.6	0.1	364.8	0.00	16.55	0.45	126.1	65.4	31.7
	2 S. D.	40.7	14.4	0.3	115.8	0.00	3.20	0.05	11.4	10.7	13.5
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC	Mean	77.8	34.2	0.7	326.3	0.02	15.08	0.43	120.9	64.3	31.3
	10 S. D.	11.4	5.5	2.3	61.2	0.04	1.73	0.05	7.7	10.0	12.0
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC	Mean	88.7	34.9	0.0	330.6	0.02	17.53	0.47	126.4	64.8	44.0
	50 S. D.	31.3	14.5	0.0	51.6	0.04	2.09	0.05	11.1	14.2	16.5
	n	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 18

Blood Chemistry - Summary

Male

Test Substance Dose (mg/kg)		Total Protein g/dl	Albumin g/dl	A/G Ratio	Calcium mg/dl	Inorganic Phosphorus mg/dl	Na mmol/l	K mmol/l	Cl mmol/l
OCBC	Mean	6.66	3.40	1.045	9.59	6.98	144.2	4.34	101.7
	0 S.D.	0.20	0.10	0.051	0.21	0.43	1.3	0.21	1.8
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC	Mean	6.73	3.44	1.049	9.69	7.08	143.8	4.38	100.8
	2 S.D.	0.27	0.08	0.075	0.23	0.48	1.6	0.20	0.9
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC	Mean	6.63	3.42	1.068	9.60	6.98	143.5	4.37	100.6
	10 S.D.	0.35	0.17	0.061	0.28	0.56	1.3	0.18	1.8
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC	Mean	6.74	3.38	1.009	9.66	7.00	143.5	4.30	100.5
	50 S.D.	0.30	0.15	0.051	0.19	0.47	1.0	0.14	1.4
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 19

Study No. 7L637

Organ Weight - Summary (P0)
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)		F. B. W. (g)	Thymus (mg)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)	Testes (g)	Epididy. (g)
OCBC 0	Mean	463.6	280.2	12.156	0.766	3.143	63.53	3.231	1.199
	S.D.	29.6	61.5	1.447	0.095	0.289	7.12	0.487	0.164
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC 2	Mean	477.8	335.4	12.608	0.788	3.178	61.28	3.346	1.205
	S.D.	27.2	76.2	1.066	0.078	0.290	5.91	0.357	0.109
	n	12	12	12	12	12	12	11	12
OCBC 10	Mean	457.4	311.7	11.659	0.768	3.123	58.50	3.326	1.272
	S.D.	18.6	56.0	0.959	0.137	0.253	7.85	0.241	0.109
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC 50	Mean	461.4	315.4	12.449	0.746	3.372	59.29	3.153	1.204
	S.D.	26.6	96.6	1.549	0.141	0.515	10.36	0.176	0.103
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 20

Study No. 7L637

Organ Weight - Summary (F0 Delivered-on Weaning)
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)			F. B. W. (g)	Thymus (mg)	Liver (g)	Spleen (g)	Kidneys (g)	Adrenals (mg)
OCBC	0	Mean	323.5	224.9	13.645	0.665	1.968	75.03
		S.D.	25.7	58.5	1.728	0.137	0.170	5.88
		n	12	12	12	12	12	12
OCBC	2	Mean	314.4	191.6	13.888	0.677	2.053	77.45
		S.D.	29.0	82.6	1.465	0.109	0.192	7.38
		n	11	11	11	11	11	11
OCBC	10	Mean	302.2	177.5	13.221	0.581	1.916	68.65
		S.D.	25.2	69.5	1.550	0.118	0.207	8.89
		n	11	11	11	11	11	11
OCBC	50	Mean	313.2	180.9	14.615	0.585	2.040	74.09
		S.D.	15.2	66.5	1.006	0.074	0.223	5.97
		n	11	11	11	11	11	10

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 21

Study No. 7L637

Relative Organ Weight - Summary (F0)
Sex : Male

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose(mg/kg)		F.B.W. (g)	Thymus (x10 ⁻³)	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 ⁻³)	Testes	Epididy.
OCBC 0	Mean	463.6	60.25	2.616	0.165	0.678	13.71	0.700	0.260
	S.D.	29.6	12.55	0.186	0.021	0.057	1.38	0.109	0.034
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC 2	Mean	477.8	70.19	2.637	0.164	0.665	12.88	0.698	0.253
	S.D.	27.2	15.41	0.117	0.016	0.053	1.63	0.081	0.021
	n	12	12	12	12	12	12	11	12
OCBC 10	Mean	457.4	68.24	2.548	0.169	0.683	12.77	0.728	0.278
	S.D.	18.6	12.61	0.169	0.027	0.050	1.46	0.050	0.023
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
OCBC 50	Mean	461.4	68.09	2.690	0.161	0.728	12.83	0.687	0.263
	S.D.	26.6	19.57	0.200	0.031	0.090	2.02	0.060	0.023
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 22

Study No. 7L637

Relative Organ Weight - Summary (F0 Delivered-on Weaning)
Sex : Female

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose(mg/kg)		F. B. W. (g)	Thymus (x10 ⁻³)	Liver	Spleen	Kidneys	Adrenals (x10 ⁻³)
OCBC 0	Mean	323.5	68.99	4.211	0.207	0.610	23.28
	S. D.	25.7	14.48	0.318	0.044	0.042	2.18
	n	12	12	12	12	12	12
OCBC 2	Mean	314.4	60.43	4.425	0.216	0.655	24.75
	S. D.	29.0	24.20	0.342	0.032	0.049	2.53
	n	11	11	11	11	11	11
OCBC 10	Mean	302.2	58.12	4.371	0.191	0.635	22.71
	S. D.	25.2	20.66	0.281	0.034	0.043	2.35
	n	11	11	11	11	11	11
OCBC 50	Mean	313.2	57.39	4.667**	0.187	0.652	23.51
	S. D.	15.2	19.83	0.234	0.023	0.078	1.62
	n	11	11	11	11	11	10

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 23

Study No. 7L637

Reproductive Performance (F0) - Summary
Mating Stage : 1st

Test Substance Dose(mg/kg)			Number of Pairs	Mean Estrus Cycle	Incidence of Females with Irregular Estrus Cycle	Mating Period		Copulation Index (%)	Fertility Index (%)
						Number of Estrus	Day of Conceiving		
OCBC	0	Mean	12			0.0	2.7	100.0	100.0
		S.D.				0.0	1.2		
		n				12	12	a) (12/12)	b) (12/12)
OCBC	2	Mean	12			0.0	2.8	91.7	100.0
		S.D.				0.0	1.1		
		n				12	11	(11/12)	(11/11)
OCBC	10	Mean	12			0.0	3.2	91.7	100.0
		S.D.				0.0	1.1		
		n				12	11	(11/12)	(11/11)
OCBC	50	Mean	12			0.1	3.3	91.7	100.0
		S.D.				0.3	1.5		
		n				12	11	(11/12)	(11/11)

a): Number of copulated females / Number of pairs

b): Number of pregnant females / Number of copulated females

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 24

Study No. 7L637

Delivery Data (F0) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Gestation Length (days)	Number of Corpora Lutea	Number of Implantation Sites	Total Number of Offspring	Implantation Index (%)	Delivery Index (%)	Gestation Index (%)
OCBC 0	Mean	22.3	16.4	15.5	14.6	94.83	94.03	100.0
	S.D.	0.5	1.7	1.2	1.6	6.45	6.78	(12/12) a)
	n	12	12	12	12	12	12	
OCBC 2	Mean	22.2	16.5	15.7	14.8	95.21	94.83	100.0
	S.D.	0.4	1.9	1.7	1.0	4.45	7.89	(11/11)
	n	11	11	11	11	11	11	
OCBC 10	Mean	22.6	15.9	15.2	14.9	95.43	98.22	100.0
	S.D.	0.5	1.3	1.4	1.4	3.97	3.05	(11/11)
	n	11	11	11	11	11	11	
OCBC 50	Mean	22.5	17.3	16.4	15.7	95.02	96.14	100.0
	S.D.	0.5	2.0	1.6	1.7	4.46	5.49	(11/11)
	n	11	11	11	11	11	11	

a): Number of pregnant animals delivered live offspring / number of pregnant animals
 Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 25

Study No. 7L637

Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)			Total Number of Offspring at Birth			Number of Live Offspring at Birth			Number of Live Offspring on Day 4						Number of Live Offspring on Day 4			Viability Index (%)	
									before Culling			after Culling						Day 0	Day 4
			M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total		
OCBC	0	Mean	7.4	7.2	14.6	7.4	7.1	14.5	7.3	6.8	14.1							99.36	96.99
		S. D.	2.1	2.0	1.6	2.1	2.1	1.7	2.1	2.2	1.9							2.22	3.74
		n	12	12	12	12	12	12	12	12	12							12	12
		(M/F)	(89/86)			(89/85)			(88/81)										
OCBC	2	Mean	7.8	7.0	14.8	7.5	6.7	14.2	7.5	6.7	14.2							95.75	100.00
		S. D.	2.0	1.9	1.0	2.0	2.1	1.4	2.0	2.1	1.4							7.49	0.00
		n	11	11	11	11	11	11	11	11	11							11	11
		(M/F)	(86/77)			(82/74)			(82/74)										
OCBC	10	Mean	7.2	7.7	14.9	6.9	7.5	14.5	6.8	7.5	14.3							96.93	98.82
		S. D.	1.9	1.7	1.4	2.2	1.8	1.9	2.2	1.8	1.8							8.12	2.64
		n	11	11	11	11	11	11	11	11	11							11	11
		(M/F)	(79/85)			(76/83)			(75/82)										
OCBC	50	Mean	7.0	8.7	15.7	7.0	8.5	15.5	7.0	8.5	15.5							98.95	99.44
		S. D.	2.0	1.7	1.7	2.0	1.8	1.6	2.0	1.8	1.6							2.33	1.87
		n	11	11	11	11	11	11	11	11	11							11	11
		(M/F)	(77/96)			(77/94)			(77/93)										

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 26

Study No. 7L637

Body Weight of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance		/Day	before Culling		/ after Culling
Dose (mg/kg)			0	4	
OCBC 0	Mean		6.2	10.3	
	S.D.		0.7	1.2	
	n		12	12	
OCBC 2	Mean		6.1	9.9	
	S.D.		0.3	0.8	
	n		11	11	
OCBC 10	Mean		6.4	10.1	
	S.D.		0.5	1.1	
	n		10	11	
OCBC 50	Mean		6.2	9.6	
	S.D.		0.6	1.2	
	n		11	11	

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 26

Study No. 7L637

Body Weight of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Female

Unit : g

Test Substance		before Culling		/	after Culling
Dose (mg/kg)	/Day	0	4		
OCBC	0	Mean	5.9		9.8
		S.D.	0.6		1.2
		n	12		12
OCBC	2	Mean	5.8		9.4
		S.D.	0.3		0.7
		n	11		11
OCBC	10	Mean	6.0		9.5
		S.D.	0.5		0.9
		n	10		11
OCBC	50	Mean	5.7		8.9
		S.D.	0.6		1.1
		n	11		11

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27

Study No. 7L637

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Male Base : Day 4 after Birth

Unit : g

Test Substance		before Culling		after Culling
Dose (mg/kg)	/Day	0 - 4		
OCBC 0		Mean	4.0	
		S. D.	0.7	
		n	12	
OCBC 2		Mean	3.8	
		S. D.	0.6	
		n	11	
OCBC 10		Mean	3.5	
		S. D.	0.8	
		n	10	
OCBC 50		Mean	3.3	
		S. D.	0.9	
		n	11	

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27

Study No. 7L637

Body Weight Gain of Offspring (F1 before Weaning) - Summary
 Sex : Female Base : Day 4 after Birth

Unit : g

Test Substance		/Day	before Culling	after Culling
Dose (mg/kg)			0 - 4	
OCBC 0		Mean	3.9	
		S. D.	0.8	
		n	12	
OCBC 2		Mean	3.6	
		S. D.	0.6	
		n	11	
OCBC 10		Mean	3.5	
		S. D.	0.7	
		n	10	
OCBC 50		Mean	3.2	
		S. D.	0.8	
		n	11	

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 28 Necropsy Findings - Summary

	Sex	Male				Female			
Organ	Test Substance	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	
Findings	Dose (mg/kg)	0	2	10	50	0	2	10	
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	
	Number of Animals Examined	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	
Thymus									
Small		1	0	0	0	1	4	1	
Spleen									
Deformation		0	0	1	0	0	0	0	
Lung									
Hemorrhage		0	0	0	0	1	0	0	
Stomach									
Erosion, forestomach		0	0	0	0	0	0	1	
Erosion, glandular stomach		1	0	0	0	0	0	0	
Hemorrhage, forestomach		0	0	1	0	0	0	0	
Raised patch, forestomach		0	0	0	0	0	0	1	
Thickening of wall, forestomach		0	0	0	12	0	0	0	
Kidney									
Cyst		0	0	1	0	0	0	2	
Dilatation, pelvis		2	2	1	2	0	1	2	
Skin									
Less of hair		2	0	0	2	0	1	1	
Abdominal cavity									
Adhesion		0	0	0	0	0	0	1	

Table 29 Histological Findings (Non-neoplasms) - Summary

Organ Findings	Sex		Male					Female		
	Test Substance		OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC
	Dose (mg/kg)		0	2	10	50	0	2	10	50
	Number of Animals		12	12	12	12	12	12	12	12
Heart			<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Myocardial degeneration/fibrosis, focal	1	2				0	1			0
	2	0				0	0			0
	3	0				0	0			0
Thymus			<1>	<0>	<0>	<0>	<1>	<4>	<1>	<1>
Atrophy	1	0					0	1	1	1
	2	0					0	0	0	0
	3	0					0	0	0	0
Spleen			<12>	<0>	<1>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Extramedullary hematopoiesis, erythrocytic	1	2			0	3	8			5
	2	0			0	0	3			3
	3	0			0	0	0			0
Fibrosis, capsule	1	0			1	0	0			0
	2	0			0	0	0			0
	3	0			0	0	0			0
Lung			<0>	<0>	<0>	<0>	<1>	<0>	<0>	<0>
Hemorrhage, focal	1						1			
	2						0			
	3						0			
Stomach			<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Erosion, forestomach	1	0		0	1	0	0	0	0	0
	2	0		0	0	0	0	0	0	0
	3	0		0	0	0	0	0	0	0
Erosion, glandular stomach	1	2		1	0	0	0	0	0	0
	2	0		0	0	0	0	0	0	0
	3	0		0	0	0	0	0	0	0
Hyperplasia, squamous, forestomach	1	0		0	1	11**	0	0	0	9**
	2	0		0	0	1	0	0	0	0
	3	0		0	0	0	0	0	0	0

<>, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29 Histological Findings (Non-neoplasms) - Summary

Organ	Sex	Male					Female		
	Test Substance	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC
	Dose (mg/kg)	0	2	10	50	0	2	10	50
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
Stomach		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Inflammatory cell infiltration, glandular stomach, focal	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Ulcer, forestomach	1	0	0	0	0	0	0	0	2
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver		<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Capsulitis	1	0			0	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Fatty change, hepatocyte, periportal	1	3			0	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Hemorrhage, focal	1	0			1	0			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	0			0	2			0
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Microgranuloma	1	2			2	0			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Necrosis, focal	1	0			0	0			2
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0

<> . Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29 Histological Findings (Non-neoplasms) - Summary

Organ	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	
	Dose (mg/kg)	:	0	2	10	50	0	2	10	
Findings	Number of Animals	:	12	12	12	12	12	12	12	
Kidney			<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	< 1>	< 0>	
Basophilic tubule, proximal	1	2	1	1	6	0	0		1	
	2	0	0	0	1	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Cast, granular substance	1	0	0	0	4*	0	0		0	
	2	0	0	0	0	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Cyst	1	0	0	1	0	0	0		2	
	2	0	0	0	0	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Dilatation, pelvis	1	3	1	1	2	0	1		2	
	2	0	0	0	0	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Eosinophilic body, tubular epithelium, proximal	1	1	1	2	10**	0	0		0	
	2	0	0	0	0	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Hyaline droplet, tubular epithelium, proximal	1	8	8	11	13*	0	0		0	
	2	0	0	0	11	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Inflammatory cell infiltration, interstitium, focal	1	0	1	0	0	0	0		0	
	2	0	0	0	0	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	
Mineralization, corticomedullary junction	1	0	0	0	0	1	0		0	
	2	0	0	0	0	0	0		0	
	3	0	0	0	0	0	0		0	

◇, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 29 Histological Findings (Non-neoplasms) - Summary

Organ	Sex	:	Male					Female		
	Test Substance	:	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC	OCBC
	Dose (mg/kg)	:	0	2	10	50	0	2	10	50
	Findings	:	12	12	12	12	12	12	12	12
Testis			<12>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Atrophy, seminiferous tubule, focal	1	3				2				
	2	0				0				
	3	0				0				
Vasculitis	1	0				1				
	2	0				0				
	3	0				0				
Epididymis			<12>	< 0>	< 0>	<12>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>
Decrease in sperm	1	2				1				
	2	0				0				
	3	0				0				
Granuloma, spermatic	1	1				0				
	2	0				0				
	3	0				0				
Ovary			< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 0>	< 1>	< 1>	< 1>
Adrenal			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Brain			<12>	< 0>	< 0>	<12>	<12>	< 0>	< 0>	<12>
Skin			< 2>	< 0>	< 0>	< 2>	< 0>	< 1>	< 1>	< 1>

<>, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.