

最終報告書

表 題：(2-クロロエチル)ベンゼンのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号：SR08203

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表紙 -----	1
目次 -----	5

Figures

1	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	31
2	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	32
3	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	33
4	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	34

Tables

1	General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	35
2	General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	36
3	Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	37

4	Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	38
5	Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	39
6	Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	40
7	Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	41
8	Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	42
9	Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	43
10	Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	44
11	Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	45
12	Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	46
13	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	47
14	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	48
15	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	49
16	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	50
17	Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	51
18	Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	52
19	Urinary findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	53
20	Urinary findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	54
21	Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	55
22	Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	57

23	Hematological findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	59
24	Hematological findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	60
25	Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	61
26	Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	63
27	Biochemical findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	65
28	Biochemical findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	66
29	Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	67
30	Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	68
31	Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	69
32	Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	70
33	Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	71
34	Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	72
35	Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	73
36	Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203) -----	74

要 約

(2-クロロエチル)ベンゼンの0[対照、トウモロコシ油]、15、60 および 250 mg/kg/day を1群雄雌各6匹のCr1:CD(SD)ラットに、28日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 250 mg/kg/day について1群雄雌各6匹の回復群を設け、投与終了の翌日から14日間観察を継続し投与終了後の回復性を併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 摂餌量では、250 mg/kg 群の雄雌で投与1-4日の摂餌量に有意な低値が認められた。
2. 尿検査では、250 mg/kg 群の雌で尿量の有意な増加および蛋白排泄量の有意な低下が認められた。
3. 血液学的検査では、250 mg/kg 群の雄で赤血球数の有意な高値、ならびに平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量の有意な低値が認められた。
4. 器官重量では、250 mg/kg 群の雌で肝臓重量の有意な増加が認められた。
5. 病理組織学的検査では、被験物質投与に関連した毒性変化は認められなかった。
6. 一般状態、詳細な状態観察、機能検査、体重、血液化学的検査および剖検所見では、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における(2-クロロエチル)ベンゼンの無影響量(NOEL)は雄雌ともに60 mg/kg/dayと考えられた。

緒 言

(2-クロロエチル)ベンゼンの0[対照、トウモロコシ油]、15、60 および 250 mg/kg/day を1群雄雌各6匹のCr1:CD(SD)ラットに、28日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 250 mg/kg/day について1群雄雌各6匹の回復群を設け、投与終了の翌日から14日間観察を継続し投与終了後の回復性を併せて検討した。

材料および方法

1. 被験物質

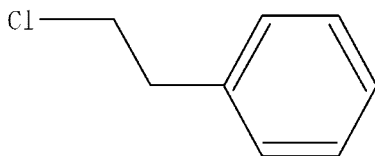
名称 : (2-クロロエチル)ベンゼン ; (2-Chloroethyl)benzene

別名 : 2-Chloro Ethylbenzene
1-chloro-2-phenylethane
2-Phenylethyl Chloride
Phenethyl Chloride
2-bromoethyl benzene

CAS No. : 622-24-2

化審法官報公示整理番号 : (3)-33

示性式(構造式)¹⁾ : $C_6H_5CH_2CH_2Cl$



分子式¹⁾ : C_8H_9Cl

分子量¹⁾ : 140.61

物理化学的性質¹⁾ : 外観 ; 無色透明液体

沸点 : 199°C

融点 : -60°C

密度 ; 1.06

比重 ; 1.0724(20/20、Appendix 1-1)

屈折率 ; 1.529-1.531、

1.5300(n₂₀/D、Appendix 1-1)

引火点 ; 66°C

純度 : 99.5% (GC、Appendix 1-1)
 実験終了後に、使用した被験物質の純度に関する分析成績を入手し、被験物質の安定性について確認した (Appendix 1-2)。

不純物の名称およびその濃度 : 記載なし

入手量 : 500 g×2 本 (関連試験と共用)
 安定性¹⁾ : 通常の取扱い条件においては安定。酸化剤との接触に注意した。
 保存条件¹⁾ : 密栓した後、冷暗所に保管した。長期間の保管を避けた。火気や熱源などの着火源から遠ざけた。
 保存場所 : 被験物質保存室の冷蔵室 (実測範囲 : 2～9℃)
 保存期間 : 2009 年 4 月 6 日 (受入)～2010 年 11 月 5 日 (安定性確認)
 取扱上の注意¹⁾ : 適切な保護具を着用し、吸い込んだり、眼、皮膚および衣類に触れないようにした。以下の事項に注意を喚起した。
 取扱いは、換気のよい場所で行い、漏れ、あふれ、飛散しないよう注意し、みだりに蒸気を発生させない。周辺での火気、スパーク、高温物の使用を禁止する。静電気対策を行い、作業衣、安全靴は導電性のものを用いる。取扱い機器や設備などは防爆型を用いる。取り扱い後は、手、顔などを良く洗う。熱源などの着火源から遠ざける。
 サンプルング : 被験物質サンプルとして、約 5 g を採取し、試験施設の資料保存室に保存した。
 残余被験物質の処置 : 関連試験も含めすべての試験操作終了後、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。
 有害性情報、他¹⁾ : 皮膚、目、粘膜に対して刺激性がある。引火性液体。引火性が強く、燃焼しやすい液体。蒸気は空気と混合して爆発性の混合ガスを形成する。

2. 媒体

名称 : トウモロコシ油
 ロット番号 : V0A2417
 製造者 : ナカライテスク株式会社
 保存条件 : 室温
 保存場所 : 被験物質保存室
 取扱上の注意 : 特になし。

3. 投与液の調製および化学分析

調製方法	: 被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体を添加後、スターラーを用いて分散させた。
調製頻度	: 8 日間に 1 回以上
保存条件	: 室温(実測範囲 22～24℃)
保存場所	: 被験物質保存室
保存期間	: 2010 年 6 月 14 日(初回調製日)～2010 年 7 月 12 日(最終回投与) 各投与液は調製後 8 日以内に使用した。
調製上の注意	: 被験物質はドラフト内で取扱い、調製の際にはマスク、手袋等を着用し、吸入、眼、皮膚および衣類等との接触を避けた。
投与液の安定性および均一性	: 0.2 および 100 mg/mL の調製液について、均一性が確認された(Appendix 2-1)。また、100 mg/mL については調製後 8 日間、0.2 mg/mL については調製後 10 日間の室温条件下における安定性が確認された(Appendix 2-2)。
投与液の濃度確認	: 被験物質の全濃度に関する投与液中の濃度を、初回および最終回投与に使用する投与液について計 2 回確認した(Appendix 2-3-1、2-3-2)。
濃度分析方法	: Appendix 2-4 に示す。
残余投与液の処置	: 残余の投与液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

4. 試験方法

(1) 試験系

種・系統	: ラット、Cr1:CD(SD)
微生物統御	: SPF
生産業者	: 日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター
微生物モニタリング	: 動物生産業者よりデータを入手した。
動物選定理由	: ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。
発注動物数	: 雄雌各 38 匹
受入動物数	: 雄雌各 40 匹
発注動物週齢	: 雄雌とも 4 週齢
出荷体重基準	: 雄雌とも 50～110 g
受入時体重範囲	: 雄 82～100 g、雌 74～89 g
投与開始時週齢	: 雄雌とも 6 週齢
群数	: 雄雌各 6 群(毒性試験群；雄雌各 4 群、回復性試験群；雄雌各 2 群)
各群動物数	: 雄雌各 6 匹

(2) 検疫および馴化

検疫方法 : 一般状態を1日1回観察し、体重を受入時および群分け時(投与開始前々日)を含む1回/週の頻度で測定した。

期間 : 馴化1日(受入日)から、雄は馴化11日までの10日間、雌は馴化12日までの11日間。

検疫および馴化期間中に、受入時に雌1匹で第3指欠損が認められたため、除外例とした。他には雌雄とも異常は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、異常の認められない健康な動物を雄雌各36匹選抜して、6週齢で試験に供した。検疫および馴化期間最終日(投与開始前々日)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。群分け時の動物の体重範囲は、雄で179～214 g、雌で137～165 gであり、平均体重(雄195.4 g、雌153.8 g)の±20%以内であった。雌1匹の除外例および選抜から外れた雄1匹および雌3匹は試験から除外し、標準操作手順書に従って安楽死させた。なお、選抜された動物について投与開始前日に一般状態に異常がないことを確認した。

なお、投与開始時の体重範囲は、雄で194～233 g、雌で140～175 gであり、平均体重(雄214.0 g、雌160.1 g)であった。

(4) 動物およびケージの識別

動物 : 群分け前は受入時に油性フェルトペンで尾部に印を付け、個体識別を行った。

群分け後は耳介に動物番号を入れ墨し、個体識別を行った。

飼育ケージ : 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受入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

飼育室番号 : 308号室

温度・湿度 : 22±3℃(実測範囲20～24℃)、50±20%(実測範囲48～74% : 湿度の逸脱は空調冷凍機の故障による)

換気回数 : 10～15回/時間

照明時間 : 人工照明 12時間(8:00～20:00)

2) 飼育器材および飼育方法

ケージの種類 : ブラケット式金属製金網床ケージ(260W×380D×180H, mm)

1ケージあたりの収容動物数 : 検疫および馴化期間中は2あるいは3匹、群分け後は1匹

とした。

ケージ交換 : 群分け時に 1 回実施し、その後は 2 週に 1 回以上の頻度で実施した。
 受皿交換 : 週 2 回実施した。
 給餌器交換 : 群分け時に 1 回実施し、その後は 2 週に 1 回以上の頻度で実施した。
 自動給水装置の水抜き : 週 1 回実施した。
 給水器交換 : 尿検査時にのみ使用した。
 室内の清掃 : 1 日 1 回実施した。
 室内の消毒 : 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する
 清拭消毒を 1 日 1 回実施した。

3) 飼料

種類・名称 : 固型飼料、CRF-1
 製造業者 : オリエンタル酵母工業株式会社
 給餌方法 : 金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

汚染物質および微生物検査 : 試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット(100203、100302、100406)の飼料について分析した。汚染物質の分析は Eurofins Analytics 社(100203、100302 の分析報告書 : AR-10-JP-000477-01、AR-10-JP-000533-01)あるいは日本食品分析センター(100406 の分析試験成績書 : 第 10035281004-01 号)が、微生物検査は飼料製造業者(分析試験報告書 : No. 10G03-027、10G03-041、10G03-055)がそれぞれ行った。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった。

4) 飲料水

種類 : 札幌市水道水
 給水方法 : 自動給水装置あるいは給水器を用いて自由に摂取させた。
 汚染物質検査 : 試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2010 年 4 月 1 日、2010 年 7 月 1 日および 2010 年 10 月 1 日に当該飼育室と同系統配管の最末端(306 号室)から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社(水質検査結果表 ; No. A220003、A220983、A223084)が行い、分析データを入手した。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった。

(6) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

投与量 : 0、15、60 および 250 mg/kg/day

設定理由 : 1群につき雄雌各3匹のSD系ラット[Cr1:CD(SD)]に、トウモロコシ油に懸濁させた被験物質の0(対照)、15、60、250および1000 mg/kgを14日間反復経口投与した予備試験(SR08203P)²⁾の結果、1000 mg/kgの雄で流涙および流涎、摂餌量の低下、体重増加抑制、尿量の増加傾向、総ビリルビンの高値が認められ、二次的な変化として前立腺および精囊の小型が認められた。雌では250 mg/kg以上で流涙および流涎、摂餌量の低下、体重増加抑制ならびに血小板数の低下が認められ、1000 mg/kgで被毛汚れ(外尿道口周囲、口周囲)、尿量の増加傾向、ASTおよびALTの有意な高値ならびに総ビリルビンの高値傾向が認められ、二次的な変化として胸腺重量の低下が認められた。このことから、本試験では、予備試験で被験物質投与の影響が認められている250 mg/kg/dayを最高用量に設定し、以下公比約4で除した60および15 mg/kg/dayを中用量および低用量に設定した。なお、対照群および250 mg/kg/dayの2用量については28日間投与後14日間の回復性を検討する回復群を設定した。

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
<毒性試験群>				
対照群	0	0	6 (101～106)	6 (151～156)
低用量群	15	1.5	6 (201～206)	6 (251～256)
中用量群	60	6	6 (301～306)	6 (351～356)
高用量群	250	25	6 (401～406)	6 (451～456)
<回復性試験群>				
対照群	0	0	6 (107～112)	6 (157～162)
高用量群	250	25	6 (407～412)	6 (457～462)

対照群には、他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

2) 投与

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

投与回数 : 1日1回、28日間。

投与方法、投与経路および投与回数の選定理由：試験法ガイドラインに準拠して選定した。

投与時刻 : 9:00～11:30。ただし、尿検査時は11:30～12:00。

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

(7) 観察、測定および検査項目

1) 一般状態観察

例数 : 全例

期間 : 投与開始日を投与 1 日、投与 28 日の翌日を回復 1 日として起算し、
投与 1 日から剖検日(投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日)まで。

頻度 : 午前(投与期間中は投与前)および午後の 1 日 2 回。ただし、剖検日
は午前中に 1 回。

観察方法 : 個々の生死、外観、行動等について観察した。

2) 詳細な一般状態観察

例数 : 全例

時期 : 投与開始前ならびに投与 7、14、21 および 28 日、回復 7 および 14
日。

観察方法 : あらかじめ定めたスコアリング基準を用いてスコア化した観察結果
を記録した。

観察項目およびその方法 :

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

3) 機能検査

例数 : 全例

時期 : 投与 4 週および回復 2 週

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

観察項目およびその方法 :

- ①刺激に対する感覚運動反応 : 検査台上で以下を観察した。
視覚刺激、触覚刺激、聴覚刺激、痛覚刺激、固有受容器刺激、
空中正向反射
- ②握力 :
CPU ゲージ(アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて前肢お
よび後肢について各 3 回測定し、1 g 単位で記録した。
- ③自発運動量 :
自発運動量測定装置(スーパーメックスおよび CompAct、室町機

械株式会社)を用いて、上記に引き続き、10 分間隔で 1 時間測定した。

4) 体重測定

例数 : 全例
 測定日 : 投与 1、4、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日ならびに剖検日に測定した。
 測定方法 : 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社 エー・アンド・デイ)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。

体重増加量および体重増加率：以下の式により算出した。

$$\begin{aligned} & \text{投与期間} \\ & \text{体重増加量(g)} = \text{投与 28 日体重(g)} - \text{投与 1 日体重(g)} \\ & \text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 1 日体重(g)}} \times 100 \\ & \text{回復期間} \\ & \text{体重増加量(g)} = \text{回復 14 日体重(g)} - \text{投与 28 日体重(g)} \\ & \text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 28 日体重(g)}} \times 100 \end{aligned}$$

5) 摂餌量測定

例数 : 全例
 測定日 : 投与 1、4、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日。
 測定方法 : 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社 エー・アンド・デイ)を用いて、1 g 単位で記録した。投与開始前日に適当量を測定後ケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。ただし、剖検前日は残量のみ測定した。

以下の式により、摂餌量を算出した。

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

6) 尿検査

例数 : 全例
 時期 : 投与 4 週(投与 23～24 日)および回復 2 週(回復 9～10 日)
 採尿方法 : 非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646、B-1 型、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、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
②蛋白(Protein)	試験紙法
③糖 (Glucose)	試験紙法
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法

⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨尿量(Urine Volume)	容量測定
⑩比重(Specific gravity)	屈折計法

①～⑦ マルティスティックス、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス

⑩ 尿比重屈折計ユリコン-S、アタゴ

7) 血液学的検査

例数 : 全例

時期 : 剖検時に採血

検査方法 : 一晩の絶食下(16～19 時間)でラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。検査項目のうち①～⑩について 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 分間遠心分離して得られた血漿を用いた。得られた血液および血漿は検査終了後廃棄した。

なお、白血球塗抹標本(May-Grünwald-Giemsa 染色)を作製し、保存した。

白血球の分布に異常はみられなかったため、鏡検は行わなかった。

検査項目および検査方法 :

①赤血球数(RBC)	電気抵抗検出法
②ヘマトクリット値(HCT)	電気抵抗検出法
③ヘモグロビン濃度(HGB)	SLS ヘモグロビン法
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, HCT 値より算出
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, HGB 値より算出
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	HCT, HGB 値より算出
⑦網赤血球数(Reticulocyte)	フローサイトメトリー法
⑧血小板数(Platelet)	電気抵抗検出法
⑨白血球数(WBC)	フローサイトメトリー法
⑩白血球分画 (Differential count of WBC)	フローサイトメトリー法
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	エラジン酸法

①～⑩ 自動血球分析装置 XT-2000 iV、シスメックス

⑪⑫ 血液凝固自動測定装置 KC4 デルタ、トリニティ・バイオテック

8) 血液化学的検査

例数 : 全例

時期 : 剖検時に採血

検査方法 : 一晩の絶食下(16～19 時間)でラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。検査項目のうち①および⑤については血液 1 mL あたりヘパリンナトリウム(ヘパリンナトリウム注 N「味の素」、1000 単位/mL、味の素株式会社)約 20 単位で処理後、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血

漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管(セパクリン A、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃以下で凍結保存し、試験終了日に廃棄した。

検査項目および検査方法：

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

9) 剖検

例数	：全例
時期	：投与 28 日の翌日あるいは回復 14 日の翌日に実施した。
検査方法	：体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液に固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70%エタノールに保存した。肺については固定液を注入後浸漬固定した。左右のある器官については、原則として左右とも固定・保存した。
器官・組織名	：脳(大脳、小脳および延髄)、下垂体、脊髄、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、心臓、舌、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、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、大腿骨(骨

髄含む、右)、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。15 mg/kg 群の雌 1 例の膈の黄白色腫瘍および回復群の対照群の雌 1 例の回腸の憩室)。

10) 器官重量測定

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

相対重量の算出 : 以下の式から相対重量を算出した。

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

器官名 : 脳、下垂体、甲状腺、副腎、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、胸腺、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮

11) 病理組織学的検査

例数 : 剖検時に固定・保存した全例の全器官・組織について標本作製を実施し、対照群および高用量群の全例について鏡検した。
 剖検時にみられた肉眼的異常部位についても鏡検した。
 なお、鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる腎臓の好酸性小体が認められたため、雄について他の投与群についても全例鏡検した。

検査方法 : パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製して鏡検した。また、雄について各群 2 例(No. 104、105、203、206、302、303、402、404、108、111、411、412)の腎臓について抗 α_{2u} -グロブリン抗体による免疫組織学的染色を実施した。

5. 統計学的方法

投与期間中は回復群の動物を合わせて集計した。

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 の検定法により等分散性を解析した。等分散($p > 0.05$)の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散($p \leq 0.05$)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($p \leq 0.10$)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($p \leq 0.10$)は Mann-Whitney の U-検定法を用い対照群との比較を行った。

詳細な一般状態観察および機能検査の観察項目、尿検査の定性的項目および尿比重の成績についてKruskal-Wallisの検定法で解析し、有意差がみられた場合($p \leq 0.10$)はMann-WhitneyのU-検定法を用いて対照群との比較を行った。

対照群との比較検定については、有意水準を5%とした。

なお、統計学的方法に関する表示方法をINDIVIDUAL DATAの冒頭に示す。

成 績

1. 一般状態

一般状態の成績をTable 1および2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-2-4に示す。

[投与期間]

各投与群の雄または雌で軟便あるいは肛門周囲の被毛汚れが散見された以外には、異常は認められなかった。この軟便は、用量依存性がないことから、媒体であるトウモロコシ油に関連した変化と判断した。

[回復期間]

対照群および250 mg/kg群の雄雌ともに異常は認められなかった。

2. 詳細な一般状態観察

詳細な一般状態観察の成績をTable 3~8、INDIVIDUAL DATA 2-1-1~4-14-2に示す。

[投与期間]

対照群および各投与群の雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常は認められなかった。

[回復期間]

250 mg/kg群の雄雌ともにいずれの検査時にも各観察項目に有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常は認められなかった。

3. 機能検査

機能検査の成績をTable 9~12、INDIVIDUAL DATA 5-1-1~6-4-2に示す。

[投与4週]

刺激に対する感覚運動反応および自発運動量では、各投与群の雌雄ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

握力では、15 mg/kg群の雌で前肢に有意な高値が認められたが、用量依存性のない変化であり、毒性学的意義はないと判断した。

[回復 2 週]

刺激に対する感覚運動反応および握力では、250 mg/kg 群の雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

自発運動量では、250 mg/kg 群の雌で測定開始後 0-10'にのみ有意な低値が認められたが、投与終了時には認められていない有意差であること、また、継続的な有意差ではなく、被験物質投与との関連性はないと判断した。雄では有意な変化は認められなかった。

4. 体重

体重推移を Figure 1 および 2、Table 13 および 14、INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-2-4 に示す。

[投与期間]

各投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

[回復期間]

250 mg/kg の雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

5. 摂餌量

摂餌量を Figure 3 および 4、Table 15 および 16、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-2-4 に示す。

[投与期間]

15 および 60 mg/kg 群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

250 mg/kg 群では、雄雌ともに投与 4 日に一過性に有意な低値が認められたが、投与 7 日以降に有意な変化は認められなかった。

[回復期間]

250 mg/kg 群の雌で、回復 7 日に有意な高値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

6. 尿検査

尿検査の成績を Table 17～20、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2 に示す。

[投与 4 週]

15 および 60 mg/kg 群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

250 mg/kg 群では、雌で尿量の有意な増加および蛋白排泄量の有意な低下が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。尿量については、雄にも用量依存的な増加傾向が認められたが有意差は認められなかった。

[回復 2 週]

250 mg/kg 群の雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

7. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 21～24、INDIVIDUAL DATA 10-1-1～10-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

15 および 60 mg/kg 群では、雄雌ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

250 mg/kg 群では、雄で赤血球数(RBC)の有意な高値、ならびに平均赤血球容積(MCV)および平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)の有意な低値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

250 mg/kg 群の雄で網赤血球数(Reticulocyte)の有意な高値、雌で活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の有意な延長が認められたが、いずれも投与終了時には認められない変化であり、毒性学的意義はないと判断した。

8. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 25～28、INDIVIDUAL DATA 11-1-1～11-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

15 mg/kg 群では、雌で尿素窒素(UN)に対照群と比較して有意な低値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

60 mg/kg 群では、雄で α_1 -グロブリン分画比(α_1)に有意な低値、 β -グロブリン分画比(β)に有意な高値、雌で尿素窒素(UN)の有意な低値が認められた。

250 mg/kg 群では、雄で α_2 -グロブリン分画比(α_2)の有意な高値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

250 mg/kg 群の雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

9. 剖検

剖検所見を Table 29 および 30、INDIVIDUAL DATA 12-1-1～12-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

対照群では、雄雌ともに異常は認められなかった。

15 mg/kg 群では、雌 1 例で膣の黄白色腫瘍が認められた。雄には異常は認められなかった。

60 および 250 mg/kg 群では、雄雌ともに異常は認められなかった。

[回復期間終了時]

対照群では、雌 1 例で回腸の憩室が認められた。雄には異常は認められなかった。

250 mg/kg 群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

10. 器官重量

器官重量の成績を Table 31～34、INDIVIDUAL DATA 13-1-1～13-4-4 に示す。

[投与期間終了時]

15 mg/kg 群の雄で肝臓の相対重量に対照群と比較して有意な高値が認められたが、用量依存性のない変化であった。雌には有意な変化は認められなかった。

60 mg/kg 群の雄で腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

250 mg/kg 群では、雄で腎臓の相対重量、雌で肝臓の絶対および相対重量の有意な高値が認められた。

[回復期間終了時]

250 mg/kg 群の雄で脳の絶対重量に有意な高値、精巣上体の絶対重量に有意な低値、雌で肝臓、心臓および下垂体の絶対重量に有意な高値が認められた。肝臓以外の有意差については、投与終了時には認められていない変化であり、毒性学的な意義はないと判断した。

11. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 35 および 36、INDIVIDUAL DATA 14-1-1～14-4-2 に示す。

[投与期間終了時]

腎臓：雄について各群 2 例 (No. 104、105、203、206、302、303、402、404、108、111、411、412) の腎臓について抗 α_{2u} -グロブリン抗体による免疫組織学的染色を実施し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本で変化の認められていない対照群の 1 例 (No. 105) を除いた他の例全てで陽性反応が認められ、好酸性小体の存在を確認した。

対照群では、雄 1 例で軽度な尿細管上皮の再生、他の雄 1 例で軽度な近位尿細管上皮の好酸性小体が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

15 および 60 mg/kg 群では、雄各 2 例で軽度な尿細管上皮の再生、雄各 4 例で軽度な近位尿細管上皮の好酸性小体が認められた。

250 mg/kg 群では、雄 3 例および雌 1 例で軽度な尿細管上皮の再生、雄 6 例で軽度 (4 例) および中等度 (2 例) な近位尿細管上皮の好酸性小体が認められ、発現例数およびグレードの増加が認められた。

その他の器官・組織：対照群および高用量群の雄雌ともに、発現例数やグレードが正常範囲を逸脱する変化は認められなかった。

剖検時にみられた肉眼的異常部位：15 mg/kg 群の雌 1 例の膈の黄白色腫瘍では、軽度な扁平上皮嚢胞が認められた。

[回復期間終了時]

腎臓：投与終了時に認められた軽度な尿細管上皮の再生については、対照群の雄で 1 例、250 mg/kg 群の雄で 5 例に認められたが、雌では両群ともに認められなかった。

一方、近位尿細管上皮の好酸性小体については、対照群の雄で 3 例、250 mg/kg 群の雄で 2 例に認められた。他に、雌 1 例で中等度な尿細管上皮の過形成が認められたが、投与終了時には認められない変化であった。

その他の器官・組織：対照群および高用量群の雄雌ともに、発現例数やグレードが正常範囲を逸脱する変化は認められなかった。

剖検時にみられた肉眼的異常部位：対照群の雌 1 例の回腸の憩室では、炎症反応等は認められず、憩室が確認されたのみであった。

考 察

(2-クロロエチル)ベンゼンの 0[対照、トウモロコシ油]、15、60 および 250 mg/kg/day を 1 群雄雌各 6 匹の Cr1:CD(SD) ラットに、28 日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 250 mg/kg/day について 1 群雄雌各 6 匹の回復群を設け、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し投与終了後の回復性を併せて検討した。

摂餌量では、250 mg/kg 群の雄雌で投与 1-4 日の摂餌量に有意な低値が認められた。この変化は、被験物質投与に関連した低下と推察されたが、一過性の変化で速やかに回復していることおよび体重推移の影響を伴わないことから、毒性学的な意義は低いと考えられた。

尿検査では、250 mg/kg 群の雌で尿量の有意な増加および蛋白排泄量の有意な低下が認められた。雌では、腎臓に病理組織学的に毒性を示唆する変化は認められず、また、血液化学的検査においても尿素窒素やクレアチニン等の増加は認められていないことから、尿量および蛋白排泄量に認められた有意差の毒性学的な意義については明らかでなかった。なお、この変化は回復 2 週の検査時には認められなかった。

一方、雄の腎臓では 60 mg/kg 以上の群で有意な相対重量の増加、病理組織学的検査で対照群を含めた各投与群に軽度な近位尿細管上皮の好酸性小体が認められ、250 mg/kg 群ではその発現例数およびグレード増加が認められた。しかし、回復期間終了時には軽度な尿細管上皮の再生に例数増加が認められ、投与終了と共に回復性を示すものと考えられた。なお、この好酸性小体は抗 α_{2u} -グロブリン抗体に陽性を示すことから、ラットの雄に特有な α_{2u} -グロブリンの沈着と推察され、人には外挿されないことが知られている³⁾ことから毒性学的な意義はないと判断した。

腎臓の相対重量の増加については、絶対重量に有意差がないこと、病理組織学的検査には上記の α_{2u} -グロブリンの沈着に関連した変化以外には異常所見が認められないことから、 α_{2u} -グロブリンの沈着に附随する変化と推察されるため、毒性学的な意義はないと判断した。

血液学的検査では、250 mg/kg 群の雄で赤血球数(RBC)の有意な高値、ならびに平均赤血球容積

(MCV) および平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)の有意な低値が認められた。この変化は赤血球の小型化を示唆するものと推察されたが、網赤血球数の変化を伴わず、赤血球数は背景データ範囲($718 \sim 884 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、平均値 $801 \times 10^4/\mu\text{L}$)内であり、また、雌で肝臓重量の増加が認められるものの、雄には有意な差はなく、また、病理組織学的な毒性変化も認められないことから、これらの血液学的検査における変化の毒性学的な意義は明らかでなかった。なお、この変化は回復期間終了時には認められなかった。

血液化学的検査では、60 および 250 mg/kg 群の雄で蛋白分画の有意な低値あるいは高値が認められたが、用量依存性が明確でないこと、病理組織学的検査で肝臓に毒性変化が認められないこと等から、毒性学的な意義はないと判断した。

一般状態、詳細な状態観察、機能検査、体重および剖検所見では、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、250 mg/kg 群の雄雌で投与 1-4 日の摂餌量に一過性の有意な低値、雄で赤血球数の有意な高値、ならびに平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量の有意な低値、雌で尿量の有意な増加および蛋白排泄量の有意な低下ならびに肝臓重量の増加が認められた。これらの変化には回復性が認められた。

これらのことから、本試験条件下における(2-クロロエチル)ベンゼンの無影響量(NOEL)は雄雌ともに 60 mg/kg/day と考えられた。

参考資料

- 1) オンラインカタログおよび化学物質等安全データシート. 東京化成工業株式会社.
- 2) (2-クロロエチル)ベンゼンのラットにおける 14 日間反復経口投与毒性予備試験(SR08203P) 最終報告書. 株式会社 化合物安全性研究所. (2010)
- 3) Swenberg AJ, Short B, Borghoff S, Strasser J, and Charbonneau M. The Comparative Pathobiology of α_{2u} -Globulin Nephropathy. Toxicol. Appl. Pharmacol. 97 : 35-46 (1989).

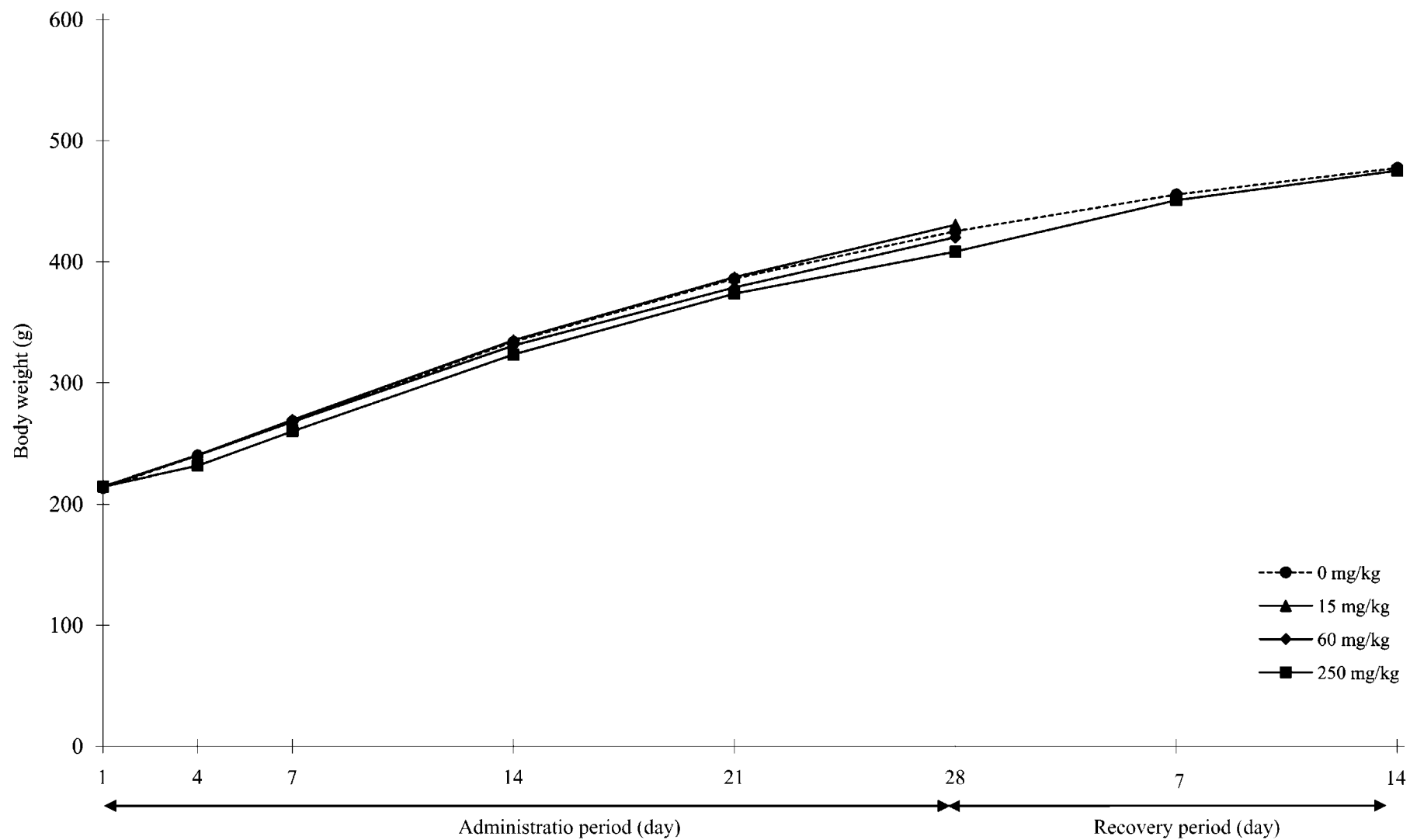


Figure 1 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

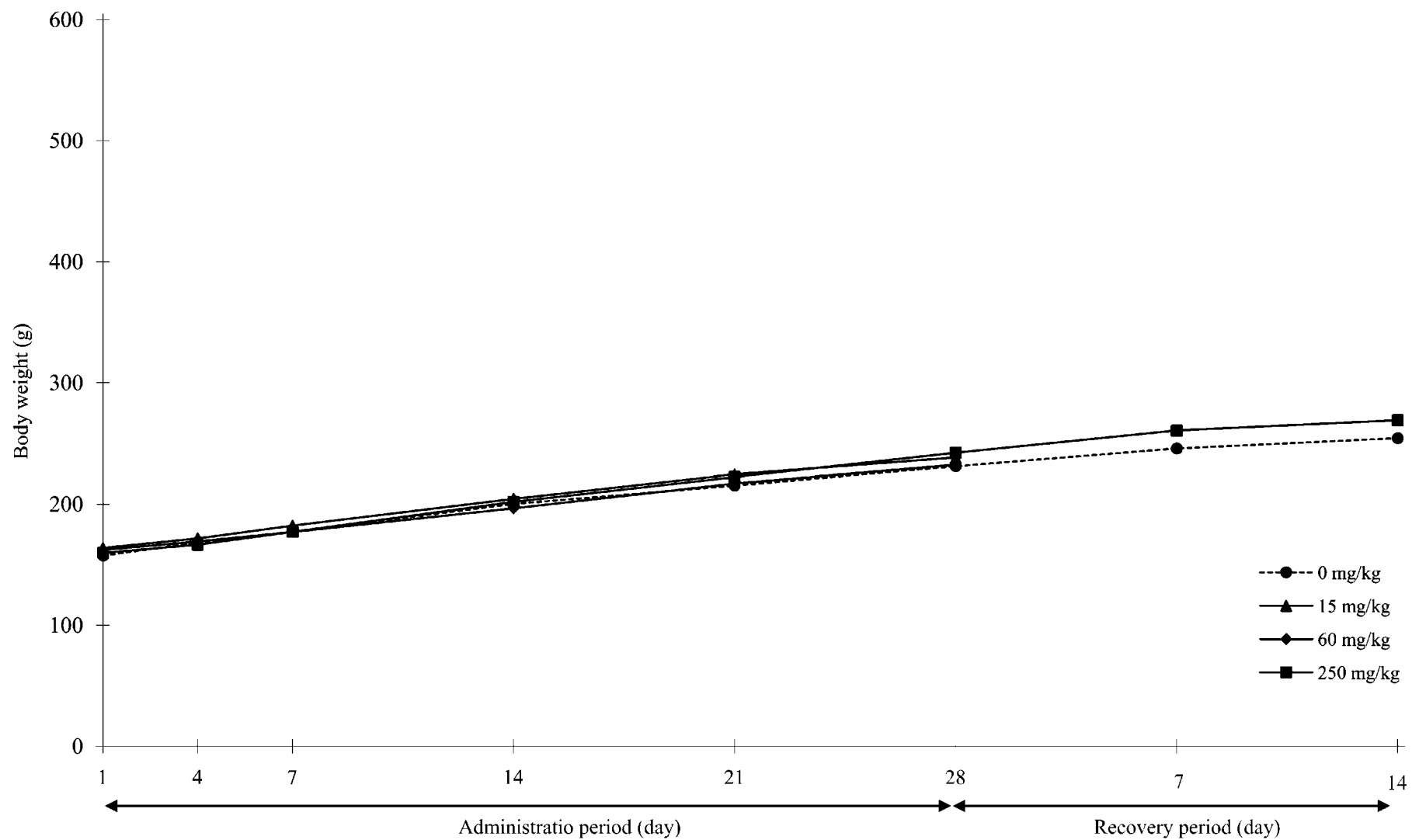


Figure 2 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

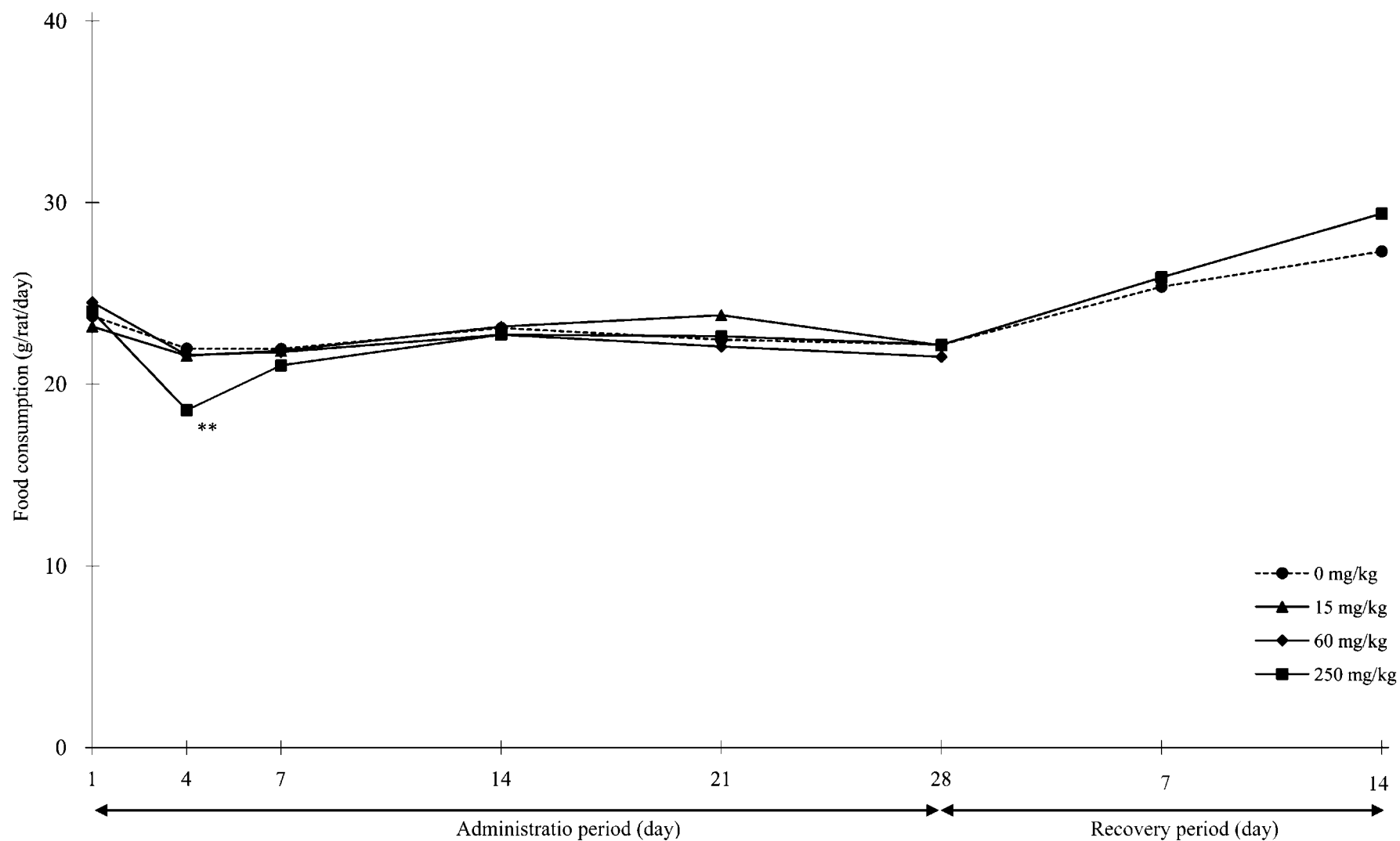


Figure 3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

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

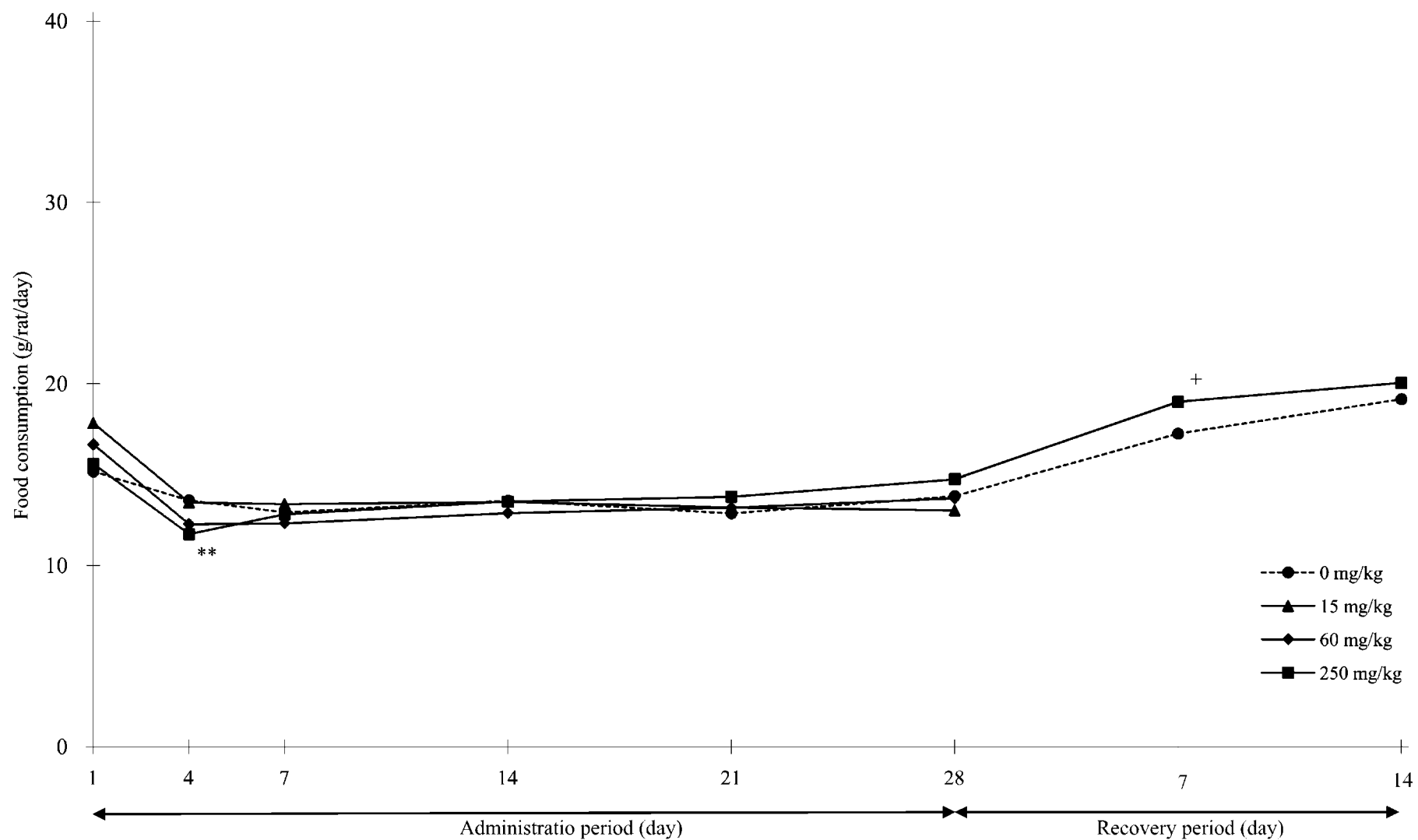


Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

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

Table 1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Group	Findings	Administration period (day)											Autopsy day	Recovery period (day)		Autopsy day
		1-2	3	4-15	16	17	18	19	20	21-23	24	25-28		1 - 14		
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6		6
	No abnormal findings	12	9	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6		6
	Soft feces	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0
15 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-		-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-		-
60 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-		-
	No abnormal findings	6	6	6	5	6	5	6	5	6	5	6	6	-		-
	Soft feces	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	-		-
	Soil of perianal fur	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	-		-
250 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6		6
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6		6

Values are number of animals with findings.

- : Blank.

Table 2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Group	Findings	Administration period (day)									Autopsy day	Recovery period (day)	Autopsy day
		1	2	3-19	20	21-22	23	24	25	26-28		1 - 14	
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	No abnormal findings	12	11	12	11	12	12	12	12	12	6	6	6
	Soft feces	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
15 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
	No abnormal findings	6	5	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
	Soft feces	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
60 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	-	-
	Soft feces	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	-	-
250 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	No abnormal findings	12	12	12	11	12	11	12	12	12	6	6	6
	Soil of perigenital fur	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0

Values are number of animals with findings.

- : Blank.

Table 3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Period	Group	Number of animals	Category	Body position/ Posture	Respiratory pattern	Tremor/ Convulsion	Stereotype		Bizarre behavior
							Rolling	Repetitive circling	Biting/ Selfmutilation
				1	1	1	0	0	1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

Table 4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Period	Group	Number of animals	Category	Ease of		Muscle tone	Piloerection	Fur	Eyes	Mucous membranes	Skin	Pupil size	Lacrimation	Salivation	Secretions/ Excretions
				Removal	Handling										
				1	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	0
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 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
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 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
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 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
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 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
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

Table 5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity to environmental stimuli										Stereotype		Bizarre behavior		
				Gait	Co-ordination of movement	Searching	Urination	Defecation	Excessive grooming	Unusual head movement	Walking backward	Vocalization	Aggression					
				1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	1	
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	8	4	9	3	12	0	12		12	12	
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	5	1	5	1	6	0	6		6	6	
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	5	1	5	1	6	0	6		6	6	
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	12	0	12	0	12		12	12	
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	11	1	12	0	12		12	12	
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	0	6		6	6	
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	0	6		6	6	
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	0	12		12	12	
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	11	1	12	0	12		12	12	
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	5	1	5	1	5	1	6		6	6	
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	5	1	6	0	6		6	6	
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	11	1	12	0	12		12	12	
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	10	2	12	0	12		12	12	
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	0	6		6	6	
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	5	1	6	0	6	0	6		6	6	
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	11	1	12	0	12		12	12	
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	10	2	12	0	12		12	12	
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	0	6		6	6	
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	0	6		6	6	
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	11	1	12	0	12		12	12	
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	5	1	5	1	6	0	6		6	6	
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	4	2	6	0	6	0	6		6	6	
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	5	1	5	1	6	0	6		6	6	
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	5	1	6	0	6	0	6		6	6	

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

Table 6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Period	Group	Number of animals	Category	Body position/ Posture	Respiratory pattern	Tremor/ Convulsion	Stereotype		Bizarre behavior
							Rolling	Repetitive circling	Biting/ Selfmutilation
				1	1	1	0	0	1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

Table 7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Period	Group	Number of animals	Category	Ease of		Muscle tone	Piloerection	Fur	Eyes	Mucous membranes	Skin	Pupil size	Lacrimation	Salivation	Secretions/ Excretions
				Removal	Handling										
				1	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	0
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 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
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 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
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 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
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 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
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

Table 8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Period	Group	Number of animals	Category	Gait	Co-ordination of movement	Reactivity to environmental stimuli	Searching	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		
								0	1	0	1	Excessive grooming	Unusual head movement	Walking backward	Vocalization	Aggression
				1	1	1	1					0	0	1	1	1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	5	1	6	0	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	11	1	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	10	2	11	1	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
R-Day 7	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	4	2	6	0	6	6	6	6	6
R-Day 14	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	3	3	6	0	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

Table 9 Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 4	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
R-Week 2	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 10 Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 4	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
	15 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	60 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
R-Week 2	0 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	250 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 11 Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Period	Group	Number of animals	Grip strength (g)			Motor activity measurements (count)						
			Forelimb	Hindlimb		0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	0 mg/kg	12	Mean	1133.37	704.67	517.7	310.9	247.6	149.3	137.8	124.1	1487.3
			S.D.	124.85	76.83	208.7	108.0	110.6	87.4	88.4	121.9	593.5
	15 mg/kg	6	Mean	1158.02	655.98	360.0	288.0	228.5	153.2	74.8	100.0	1204.5
			S.D.	159.55	95.86	153.8	133.6	105.6	111.8	83.5	64.0	512.0
	60 mg/kg	6	Mean	1033.27	658.48	484.0	348.0	270.3	174.0	97.3	90.0	1463.7
			S.D.	181.71	79.04	200.6	284.9	233.7	84.1	34.4	64.4	798.0
	250 mg/kg	12	Mean	1106.48	616.42	419.6	304.0	212.0	138.8	100.2	96.0	1270.5
			S.D.	150.42	96.70	245.9	179.8	154.6	94.6	72.3	120.2	743.2
R-week 2	0 mg/kg	6	Mean	1397.17	644.62	410.3	293.8	104.5	112.8	57.5	31.0	1010.0
			S.D.	218.05	110.40	162.2	94.0	78.9	45.6	53.8	45.8	282.7
	250 mg/kg	6	Mean	1402.57	607.57	410.3	310.3	205.8	176.7	112.0	44.5	1259.7
			S.D.	125.51	88.94	123.3	152.2	127.3	90.9	92.6	50.0	517.4

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

Table 12 Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Period	Group	Number of animals	Grip strength (g)			Motor activity measurements (count)						
				Forelimb	Hindlimb	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	0 mg/kg	12	Mean	921.91	552.45	721.4	514.8	355.8	294.7	182.8	181.3	2250.8
			S.D.	107.93	52.65	294.9	216.2	208.3	309.5	252.0	272.8	1396.1
	15 mg/kg	6	Mean	1071.93*	524.45	605.3	437.0	372.5	273.2	255.3	182.3	2125.7
			S.D.	118.52	65.92	197.9	308.8	425.3	359.0	272.5	180.2	1696.4
	60 mg/kg	6	Mean	951.50	537.43	766.7	653.3	591.2	411.2	359.3	266.7	3048.3
			S.D.	74.24	39.28	343.8	331.3	331.4	283.3	212.3	153.7	1444.2
	250 mg/kg	12	Mean	990.42	533.43	597.5	461.6	358.7	258.0	175.4	128.3	1979.4
			S.D.	83.92	65.94	321.9	308.3	276.0	237.5	149.8	122.2	1277.1
R-week 2	0 mg/kg	6	Mean	1214.07	531.05	601.2	407.7	257.7	173.5	161.2	85.3	1686.5
			S.D.	89.39	46.30	78.2	65.5	100.2	115.1	109.1	126.7	423.2
	250 mg/kg	6	Mean	1251.52	573.82	421.3*	278.0	181.0	144.0	99.0	52.2	1175.5
			S.D.	82.82	112.97	162.2	222.2	183.7	153.3	96.0	58.8	798.2

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

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

Table 13 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Group	Number of animals		Body weight (g)						Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain	
			Administration period (day)						1-28		Recovery period (day)		0-14	
			1	4	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%
0 mg/kg	12	Mean	213.3	239.9	268.3	333.8	386.0	425.2	211.9	99.191	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	11.1	14.6	17.8	24.7	32.5	39.2	31.7	12.314	455.5	477.5	57.0	13.467
15 mg/kg	6	Mean	214.5	240.2	269.3	335.0	387.2	430.5	216.0	100.712	-	-	-	-
		S.D.	10.7	12.4	13.4	18.9	23.4	27.0	20.0	7.923	-	-	-	-
60 mg/kg	6	Mean	214.3	240.0	267.7	330.7	378.7	420.2	205.8	96.133	-	-	-	-
		S.D.	11.4	13.6	15.2	18.4	21.3	28.6	23.7	10.656	-	-	-	-
250 mg/kg	12	Mean	214.4	231.5	259.8	323.3	373.6	408.3	193.9	90.359	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	8.7	10.8	12.0	20.2	28.9	29.4	23.6	9.388	450.7	475.2	54.3	13.047

Values in parentheses are number of animals.

- : Blank.

Table 14 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Group	Number of animals		Body weight (g)						Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain	
			Administration period (day)						1-28		Recovery period (day)		0-14	
			1	4	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%
0 mg/kg	12	Mean	157.5	168.4	177.2	200.1	215.2	231.1	73.6	46.784	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	7.3	6.3	7.7	12.1	13.7	12.0	8.8	5.764	245.7	254.2	23.2	10.018
15 mg/kg	6	Mean	163.8	171.7	182.2	204.3	224.5	238.2	74.3	45.397	-	-	-	-
		S.D.	5.9	5.5	9.8	9.5	12.7	12.9	10.9	6.720	-	-	-	-
60 mg/kg	6	Mean	162.2	169.2	177.0	196.5	217.0	232.3	70.2	43.190	-	-	-	-
		S.D.	9.7	9.3	9.9	12.4	15.9	17.1	8.2	3.382	-	-	-	-
250 mg/kg	12	Mean	159.7	166.5	177.1	201.9	222.2	242.1	82.4	52.018	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	9.7	4.7	5.7	7.1	10.6	13.3	14.6	10.782	260.5	269.0	24.7	10.077
											8.1	13.9	11.5	4.660

Values in parentheses are number of animals.

- : Blank.

Table 15 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Group		Number of animals	Food consumption (g/rat/day)							
			Administration period (day)						Recovery period (day)	
			0-1	1-4	4-7	7-14	14-21	21-28	0-7	7-14
0 mg/kg	12	Mean	23.75	21.96	21.94	23.09	22.45	22.18	(6) 25.37	(6) 27.32
		S.D.	3.19	2.34	2.58	2.89	3.32	3.46	4.42	3.72
15 mg/kg	6	Mean	23.17	21.57	21.83	23.17	23.80	22.13	-	-
		S.D.	2.71	1.73	1.96	2.67	3.04	2.54	-	-
60 mg/kg	6	Mean	24.50	21.60	21.77	22.72	22.07	21.50	-	-
		S.D.	2.51	1.48	2.25	1.70	1.81	2.28	-	-
250 mg/kg	12	Mean	24.00	18.57**	21.03	22.73	22.63	22.18	(6) 25.88	(6) 29.40
		S.D.	1.35	1.36	1.56	2.05	2.85	2.36	1.79	2.36

Values on Day 1 are pre-administration values.

The food consumption on Days 21-28 of administration and Days 7-14 of recovery period is the mean value of 6 days.

Recovery day 0 is identical to administration day 28.

Values in parentheses are number of animals.

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

- : Blank.

Table 16 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Group		Number of animals	Food consumption (g/rat/day)							
			Administration period (day)						Recovery period (day)	
			0-1	1-4	4-7	7-14	14-21	21-28	0-7	7-14
0 mg/kg	12	Mean	15.17	13.58	12.93	13.57	12.87	13.82	(6) 17.25	(6) 19.15
		S.D.	2.37	1.18	1.04	1.48	1.89	1.43	2.11	1.29
15 mg/kg	6	Mean	17.83	13.47	13.38	13.50	13.20	13.03	-	-
		S.D.	1.94	0.96	1.06	1.58	1.55	1.71	-	-
60 mg/kg	6	Mean	16.67	12.27	12.32	12.88	13.18	13.70	-	-
		S.D.	3.20	1.56	1.45	1.62	1.50	1.78	-	-
250 mg/kg	12	Mean	15.58	11.73**	12.82	13.53	13.78	14.74	(6) 19.00+	(6) 20.05
		S.D.	3.03	1.03	1.21	0.76	0.99	1.41	0.56	0.59

Values on Day 1 are pre-administration values.

The food consumption on Days 21-28 of administration and Days 7-14 of recovery period is the mean value of 6 days.

Recovery day 0 is identical to administration day 28.

Values in parentheses are number of animals.

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

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

- : Blank.

Table 17 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chlorooctyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals	pH						Protein					Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bili-rubin	Occult blood			
		6.0	7.0	7.5	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+	3+					-	±	1+	2+
0 mg/kg	12	0	0	1	1	2	9	0	0	6	6	0	12	12	12	12	12	0	0	0
15 mg/kg	6	0	0	0	0	2	4	0	1	2	2	1	6	6	6	6	4	1	0	1
60 mg/kg	6	0	1	0	0	1	4	0	0	3	3	0	6	6	6	6	5	1	0	0
250 mg/kg	12	1	0	0	0	6	5	0	1	9	2	0	12	12	12	12	12	0	0	0

Group	Number of animals	Color A	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	<1.050	
0 mg/kg	12	12	0	1	1	7	3	9.58 ± 3.25
15 mg/kg	6	6	0	1	2	1	2	12.92 ± 6.43
60 mg/kg	6	6	0	1	1	2	2	13.58 ± 9.54
250 mg/kg	12	12	1	2	4	2	3	16.67 ± 10.48

Values are number of animals with findings.
 - ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe, 3+ ; very severe.
 Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 18 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals	pH						Protein					Glucose -	Ketone body -	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin -	Occult blood	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+	3+					-	±
0 mg/kg	12	1	0	1	1	4	5	1	1	4	5	1	12	12	12	12	11	1
15 mg/kg	6	1	1	0	2	0	2	0	0	2	3	1	6	6	6	6	6	0
60 mg/kg	6	0	0	1	0	4	1	1	2	2	1	0	6	6	6	6	5	1
250 mg/kg	12	0	1	3	0	5	3	[2	4	6	0	0]+	12	12	12	12	12	0

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity					Urine volume (mL/24hr, mean±S.D.)
			1.011- 1.020	1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050	< 1.050	
0 mg/kg	12	12	0	1	3	3	5	6.38 ± 2.13
15 mg/kg	6	6	1	0	1	2	2	7.92 ± 7.17
60 mg/kg	6	6	1	1	1	3	0	11.42 ± 8.03
250 mg/kg	12	12	2	0	4	5	1	14.50 ± 12.70++

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe, 3+ ; very severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

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

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

Table 19 Urinary findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals	pH		Protein			Glucose -	Ketone body -	Urobili- nogen 0.1 EU/dL	Bili- rubin -	Occult blood	
		8.0	8.5	±	1+	2+					-	±
0 mg/kg	6	3	3	2	4	0	6	6	6	6	5	1
250 mg/kg	6	0	6	2	3	1	6	6	6	6	6	0

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity			Urine volume (mL/24hr, mean±S.D.)
			1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050	
0 mg/kg	6	6	1	2	3	21.25 ± 10.75
250 mg/kg	6	6	1	2	3	19.17 ± 8.11

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 20 Urinary findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals	pH				Protein				Glucose -	Ketone body -	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bili-rubin -	Occult blood	
		7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+					-	±
0 mg/kg	6	1	1	1	3	1	2	2	1	6	6	6	6	4	2
250 mg/kg	6	1	0	2	3	2	2	1	1	6	6	6	6	6	0

Group	Number of animals	Color A	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	<1.050	
0 mg/kg	6	6	2	0	3	0	1	21.25 ± 17.42
250 mg/kg	6	6	0	2	2	2	0	14.50 ± 4.96

Values are number of animals with findings.

- ; Normal, ± ; Slight, 1+ ; Moderate, 2+ ; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals		WBC 10 ² /μL	RBC 10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	6	Mean	122.53	818.8	15.90	46.75	57.12	19.42	34.03	130.45
		S.D.	39.01	23.5	0.53	1.52	1.48	0.53	0.23	16.59
15 mg/kg	6	Mean	123.10	827.7	15.60	45.47	54.95	18.85	34.32	131.92
		S.D.	14.48	20.1	0.38	1.17	1.60	0.45	0.35	24.96
60 mg/kg	6	Mean	148.75	817.5	15.52	45.40	55.58	18.98	34.18	131.93
		S.D.	36.95	37.0	0.49	1.53	1.53	0.48	0.43	12.13
250 mg/kg	6	Mean	129.05	868.8*	16.12	47.20	54.35*	18.55*	34.15	129.57
		S.D.	16.32	35.0	0.62	1.48	1.74	0.68	0.39	6.56

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

(to be continued)

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203) (continued)

Group	Number of animals		Reticulo-cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (10 ² /μL)				
						Neutrophil	Lymphocyte	Monocyte	Eosinophil	Basophil
0 mg/kg	6	Mean	3.933	18.60	27.65	15.03	104.52	2.10	0.85	0.03
		S.D.	0.514	0.94	1.67	5.21	38.18	0.60	0.29	0.05
15 mg/kg	6	Mean	4.097	17.45	25.10	20.07	99.57	2.32	1.12	0.03
		S.D.	0.261	1.08	1.65	10.15	13.35	0.45	0.35	0.05
60 mg/kg	6	Mean	4.045	18.03	25.53	18.67	126.15	2.72	1.17	0.05
		S.D.	0.950	1.18	1.56	3.95	36.12	0.56	0.25	0.05
250 mg/kg	6	Mean	3.648	18.52	26.05	17.47	108.17	2.43	0.97	0.02
		S.D.	0.567	1.77	2.64	5.99	14.91	0.95	0.43	0.04

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals		WBC 10 ² /μL	RBC 10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	6	Mean	76.53	838.7	15.53	43.82	52.32	18.52	35.45	125.20
		S.D.	20.02	34.7	0.46	1.29	2.23	0.40	0.80	14.12
15 mg/kg	6	Mean	87.45	838.7	15.65	44.22	52.80	18.67	35.42	131.93
		S.D.	16.44	38.7	0.47	1.35	2.29	0.51	0.55	25.28
60 mg/kg	6	Mean	78.05	808.8	15.45	43.88	54.37	19.13	35.22	118.53
		S.D.	25.07	37.3	0.23	0.92	2.94	0.88	0.37	14.86
250 mg/kg	6	Mean	69.27	836.5	15.57	44.27	52.98	18.63	35.18	109.90
		S.D.	14.92	46.5	0.52	1.46	1.45	0.48	0.20	6.07

(to be continued)

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203) (continued)

Group	Number of animals		Reticulo-cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (10 ² /μL)				
						Neutrophil	Lymphocyte	Monocyte	Eosinophil	Basophil
0 mg/kg	6	Mean	2.642	17.47	21.12	9.80	63.90	1.65	1.18	0.00
		S.D.	0.540	0.77	2.50	5.25	20.86	0.60	0.32	0.00
15 mg/kg	6	Mean	2.428	17.17	21.38	10.43	73.82	1.83	1.35	0.02
		S.D.	0.427	0.50	1.87	7.01	15.38	1.39	0.63	0.04
60 mg/kg	6	Mean	2.997	17.88	21.67	10.30	65.62	1.17	0.97	0.00
		S.D.	0.726	0.70	2.14	4.51	21.18	0.48	0.63	0.00
250 mg/kg	6	Mean	3.457	17.35	20.40	10.67	56.62	1.20	0.78	0.00
		S.D.	1.171	0.67	1.47	4.79	12.68	0.59	0.46	0.00

Table 23 Hematological findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals		WBC 10 ² /μL	RBC 10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	6	Mean	107.58	914.7	16.45	47.10	51.50	17.97	34.92	129.13
		S.D.	12.28	20.8	0.37	1.29	1.30	0.37	0.43	10.40
250 mg/kg	6	Mean	113.57	898.2	16.18	45.73	50.95	18.03	35.40	131.62
		S.D.	31.86	28.4	0.56	2.08	2.97	0.81	0.55	14.39

Group	Number of animals		Reticulo- cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (10 ² /μL)				
						Neutrophil	Lympho- cyte	Monocyte	Eosinophil	Basophil
0 mg/kg	6	Mean	3.175	19.97	26.82	14.22	88.50	3.37	1.48	0.02
		S.D.	0.298	1.74	1.75	3.44	14.42	0.78	0.39	0.04
250 mg/kg	6	Mean	3.923**	18.27	27.45	15.18	93.28	3.58	1.50	0.02
		S.D.	0.311	1.22	2.07	6.44	24.18	1.37	0.44	0.04

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

Table 24 Hematological findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals		WBC 10 ² /μL	RBC 10 ⁴ /μL	HGB g/dL	HCT %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	6	Mean	77.00	831.7	15.52	43.53	52.35	18.65	35.65	111.90
		S.D.	27.40	33.2	0.79	2.11	1.45	0.45	0.33	24.34
250 mg/kg	6	Mean	66.02	843.0	15.33	43.52	51.63	18.18	35.25	131.65
		S.D.	16.37	16.6	0.56	2.02	2.15	0.62	0.53	20.23

Group	Number of animals		Reticulo- cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC (10 ² /μL)				
						Neutrophil	Lympho- cyte	Monocyte	Eosinophil	Basophil
0 mg/kg	6	Mean	3.837	18.37	18.03	12.80	61.33	1.47	1.40	0.00
		S.D.	0.998	0.95	0.94	6.09	22.83	1.28	0.82	0.00
250 mg/kg	6	Mean	3.740	17.98	21.43**	9.15	54.37	1.40	1.10	0.00
		S.D.	1.033	0.62	1.27	3.16	15.28	0.75	0.44	0.00

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

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

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	6	Mean	5.62	3.042	1.185	54.17	20.45	7.37	14.68	3.33	58.7	26.3	794.5	0.78	0.053
		S.D.	0.17	0.074	0.044	0.90	1.46	0.48	1.13	0.54	4.3	2.6	161.0	0.31	0.005
15 mg/kg	6	Mean	5.62	2.938	1.097	52.28	21.32	7.70	15.45	3.25	57.2	25.3	636.3	0.70	0.052
		S.D.	0.15	0.136	0.063	1.37	0.97	0.54	0.63	0.43	4.8	5.4	67.7	0.18	0.017
60 mg/kg	6	Mean	5.55	3.028	1.203	54.55	18.20+	7.88	16.00*	3.37	59.2	25.7	756.7	0.75	0.057
		S.D.	0.08	0.038	0.040	0.89	0.43	0.58	0.40	0.34	6.2	3.0	158.1	0.14	0.014
250 mg/kg	6	Mean	5.68	3.092	1.198	54.47	18.38	8.20*	15.33	3.62	69.3	30.5	714.2	0.65	0.063
		S.D.	0.21	0.111	0.101	2.01	2.81	0.29	0.88	0.72	22.2	6.3	227.4	0.10	0.014

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

(to be continued)

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG gm/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	6	Mean	157.3	51.5	58.5	9.07	0.528	143.3	5.003	105.8	9.90	8.17
		S.D.	19.3	11.9	23.9	0.87	0.016	1.0	0.319	1.5	0.34	0.48
15 mg/kg	6	Mean	178.5	61.2	74.7	9.73	0.517	142.8	4.857	105.3	9.97	8.18
		S.D.	16.7	6.9	38.6	1.08	0.024	1.0	0.358	1.2	0.21	0.85
60 mg/kg	6	Mean	171.2	64.2	58.3	9.23	0.502	143.2	5.028	106.2	9.87	8.32
		S.D.	14.4	13.2	27.7	1.78	0.020	0.8	0.177	1.7	0.25	0.81
250 mg/kg	6	Mean	155.0	63.3	47.0	9.55	0.527	144.2	4.917	106.3	9.85	8.13
		S.D.	8.6	12.4	17.1	1.43	0.035	1.0	0.301	1.0	0.14	0.48

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

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								
							α1	α2	β	γ					
0 mg/kg	6	Mean	5.70	3.273	1.353	57.45	17.28	7.00	14.20	4.07	61.7	24.0	360.8	0.85	0.062
		S.D.	0.38	0.267	0.055	0.99	0.71	0.61	1.03	0.49	6.0	2.2	88.6	0.21	0.017
15 mg/kg	6	Mean	5.65	3.222	1.332	57.07	16.55	7.48	14.53	4.37	64.3	24.0	399.7	0.98	0.065
		S.D.	0.29	0.180	0.081	1.50	1.95	0.72	0.80	1.01	9.5	4.1	66.9	0.16	0.016
60 mg/kg	6	Mean	5.68	3.347	1.435	58.90	15.55	7.62	14.25	3.68	58.8	22.8	400.0	0.95	0.065
		S.D.	0.28	0.153	0.027	0.51	1.92	0.89	0.67	0.50	3.5	1.6	46.2	0.23	0.012
250 mg/kg	6	Mean	5.78	3.312	1.345	57.32	15.65	7.88	14.95	4.20	55.7	24.2	360.0	1.00	0.060
		S.D.	0.23	0.166	0.048	0.88	2.21	0.87	0.95	1.10	4.5	6.4	113.7	0.17	0.006

(to be continued)

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203) (continued)

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG gm/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	6	Mean	128.7	56.7	6.3	13.92	0.590	142.5	4.575	108.0	9.48	6.32
		S.D.	7.2	12.1	2.2	1.63	0.046	0.8	0.207	1.1	0.28	0.32
15 mg/kg	6	Mean	137.2	50.3	7.7	11.78*	0.577	142.2	4.543	106.8	9.72	6.87
		S.D.	19.5	8.1	3.5	1.19	0.052	1.6	0.383	1.0	0.19	0.42
60 mg/kg	6	Mean	141.8	56.8	7.2	11.72*	0.557	142.8	4.648	108.0	9.65	6.55
		S.D.	12.1	6.0	3.5	0.71	0.027	0.8	0.078	0.9	0.31	0.96
250 mg/kg	6	Mean	141.8	64.3	12.0	13.37	0.562	142.2	4.630	106.8	9.68	6.82
		S.D.	15.6	9.1	7.8	1.95	0.058	1.2	0.211	1.5	0.20	0.67

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

Table 27 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

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	6	Mean	5.60	2.943	1.112	52.62	21.38	6.95	15.82	3.23	65.5	27.5	510.7	0.57	0.055
		S.D.	0.24	0.123	0.096	2.27	2.75	0.45	0.41	0.45	5.8	3.6	76.8	0.18	0.005
250 mg/kg	6	Mean	5.73	3.037	1.128	53.00	20.57	6.93	15.73	3.77	70.7	26.8	448.2	0.58	0.050
		S.D.	0.23	0.098	0.066	1.48	1.68	0.54	0.51	0.83	4.8	3.3	69.8	0.16	0.009

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	6	Mean	162.0	56.7	52.8	13.23	0.462	142.7	5.035	106.5	9.88	7.35
		S.D.	14.8	8.3	17.4	2.66	0.037	0.8	0.212	1.8	0.34	0.34
250 mg/kg	6	Mean	155.0	52.7	41.5	13.80	0.488	142.2	4.830	106.2	9.70	7.42
		S.D.	12.5	10.6	19.4	0.97	0.027	0.4	0.157	1.0	0.35	0.54

Table 28 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

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	6	Mean	5.90	3.232	1.220	54.72	17.17	6.80	15.30	6.02	72.8	26.2	309.0	1.10	0.065
		S.D.	0.32	0.320	0.161	3.53	2.15	0.93	2.04	0.79	11.6	6.4	94.1	0.37	0.018
250 mg/kg	6	Mean	6.15	3.398	1.235	55.18	18.07	6.48	15.08	5.18	61.2	22.2	293.3	0.98	0.060
		S.D.	0.33	0.252	0.082	1.68	1.91	0.76	1.09	1.21	5.7	5.2	91.2	0.18	0.009

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	6	Mean	130.7	65.8	9.3	16.78	0.592	142.8	4.590	108.8	9.52	5.62
		S.D.	13.2	11.5	4.9	1.12	0.034	1.0	0.317	1.2	0.23	0.41
250 mg/kg	6	Mean	143.7	66.7	11.2	16.97	0.595	141.7	4.745	107.5	9.68	5.75
		S.D.	14.6	13.7	4.2	1.43	0.023	1.4	0.229	1.0	0.30	0.35

Table 29 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

	Period	End of administration				End of recovery	
	Group	0 mg/kg	15 mg/kg	60 mg/kg	250 mg/kg	0 mg/kg	250 mg/kg
Number of animals examined		6	6	6	6	6	6
No abnormal findings		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Table 30 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

	Period Group	End of administration				End of recovery	
		0 mg/kg	15 mg/kg	60 mg/kg	250 mg/kg	0 mg/kg	250 mg/kg
Number of animals examined		6	6	6	6	6	6
No abnormal findings		6	5	6	6	5	6
Organ : Findings							
Ileum : Diverticulum		0	0	0	0	1	0
Vagina : Yellowish white mass		0	1	0	0	0	0

Values are expressed as the number of animals.

Table 31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	6	Mean	405.2	12.785	3.145	2.768	0.683	0.702	0.172	1.320	0.328	2.055	0.508	10.65	2.623
		S.D.	38.9	1.785	0.186	0.330	0.055	0.161	0.029	0.104	0.021	0.109	0.045	1.81	0.304
15 mg/kg	6	Mean	408.2	14.173	3.473*	2.755	0.675	0.690	0.168	1.353	0.332	2.133	0.525	11.02	2.683
		S.D.	25.0	1.093	0.163	0.235	0.049	0.068	0.013	0.104	0.017	0.147	0.048	2.68	0.559
60 mg/kg	6	Mean	395.7	13.315	3.363	3.037	0.772*	0.743	0.185	1.378	0.350	2.142	0.543	10.85	2.738
		S.D.	27.6	1.299	0.185	0.098	0.058	0.120	0.026	0.110	0.021	0.068	0.023	1.45	0.244
250 mg/kg	6	Mean	369.3	12.563	3.410	2.902	0.785**	0.620	0.168	1.205	0.327	2.075	0.563	9.78	2.663
		S.D.	22.9	0.950	0.295	0.257	0.027	0.077	0.016	0.075	0.027	0.087	0.030	0.64	0.285

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
0 mg/kg	6	Mean	636.8	156.077	16.58	4.112	60.5	15.028	2.982	0.743	0.832	0.203	523.2	128.303	1.415	0.343
		S.D.	157.0	29.832	2.38	0.586	6.8	2.057	0.389	0.120	0.126	0.032	130.4	21.897	0.403	0.073
15 mg/kg	6	Mean	660.5	161.647	21.25	5.185	58.8	14.383	3.332	0.820	0.910	0.223	442.3	108.523	1.458	0.360
		S.D.	139.4	32.036	6.03	1.302	9.3	1.916	0.378	0.119	0.074	0.027	87.3	22.170	0.236	0.079
60 mg/kg	6	Mean	650.0	163.165	18.68	4.732	54.7	13.908	3.297	0.840	0.920	0.232	516.5	130.683	1.440	0.363
		S.D.	142.5	24.687	2.64	0.656	9.1	2.717	0.151	0.088	0.086	0.027	60.6	14.067	0.200	0.042
250 mg/kg	6	Mean	484.8	130.512	18.10	4.857	57.7	15.653	3.240	0.882	0.868	0.235	488.3	131.690	1.478	0.402
		S.D.	107.1	21.665	5.16	1.153	8.8	2.513	0.187	0.093	0.048	0.019	87.1	16.930	0.120	0.041

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

Table 32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	6	Mean	221.7	6.438	2.903	1.625	0.732	0.435	0.197	0.802	0.362	1.900	0.857	10.63	4.823
		S.D.	9.4	0.387	0.126	0.181	0.073	0.063	0.024	0.033	0.019	0.068	0.021	2.23	1.132
15 mg/kg	6	Mean	227.7	6.818	2.990	1.645	0.725	0.473	0.210	0.772	0.338	1.928	0.848	11.37	4.983
		S.D.	11.4	0.716	0.200	0.100	0.034	0.045	0.018	0.059	0.012	0.091	0.060	1.67	0.580
60 mg/kg	6	Mean	221.8	6.660	3.002	1.585	0.718	0.437	0.197	0.825	0.372	1.922	0.868	11.80	5.357
		S.D.	16.9	0.647	0.124	0.084	0.044	0.036	0.016	0.101	0.023	0.093	0.069	1.68	0.946
250 mg/kg	6	Mean	224.3	7.433*	3.305**	1.638	0.732	0.447	0.198	0.783	0.348	1.892	0.847	12.17	5.450
		S.D.	15.9	0.855	0.157	0.186	0.061	0.064	0.017	0.055	0.015	0.102	0.058	1.32	0.732

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
0 mg/kg	6	Mean	390.3	175.945	14.08	6.353	60.5	27.283	89.2	40.205	0.393	0.177
		S.D.	58.0	23.373	2.29	0.983	6.9	2.867	13.5	5.600	0.034	0.020
15 mg/kg	6	Mean	442.3	193.315	12.47	5.515	65.5	28.922	94.8	41.808	0.348	0.153
		S.D.	97.5	36.676	3.32	1.608	7.6	4.544	15.3	7.563	0.041	0.023
60 mg/kg	6	Mean	503.5	226.745	12.92	5.833	63.7	28.797	94.8	42.640	0.498	0.228
		S.D.	141.1	57.365	2.03	0.875	6.5	3.257	15.3	4.885	0.155	0.084
250 mg/kg	6	Mean	471.5	208.567	13.23	5.893	64.2	28.617	91.0	40.507	0.512	0.228
		S.D.	112.0	36.685	1.52	0.470	9.5	3.957	12.4	3.985	0.123	0.048

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

Table 33 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	6	Mean	443.7	13.482	3.028	3.223	0.727	0.700	0.158	1.497	0.337	2.143	0.488	11.43	2.597
		S.D.	47.6	2.128	0.194	0.412	0.062	0.131	0.016	0.194	0.008	0.042	0.039	1.42	0.404
250 mg/kg	6	Mean	442.2	12.930	2.917	3.267	0.737	0.790	0.178	1.402	0.318	2.217**	0.502	12.27	2.768
		S.D.	28.6	1.803	0.244	0.410	0.054	0.115	0.021	0.097	0.019	0.031	0.037	1.85	0.288

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
0 mg/kg	6	Mean	462.2	104.000	18.48	4.133	67.2	15.178	3.378	0.765	1.213	0.275	670.0	152.527	1.643	0.375
		S.D.	83.5	11.918	5.15	0.811	11.5	2.517	0.189	0.074	0.068	0.023	146.5	37.554	0.212	0.048
250 mg/kg	6	Mean	486.0	110.618	20.03	4.502	65.8	14.870	3.335	0.755	1.130*	0.257	667.2	151.273	1.717	0.388
		S.D.	51.5	16.717	5.95	1.098	9.4	1.585	0.110	0.047	0.048	0.023	119.8	27.499	0.200	0.036

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

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

Table 34 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery study following 28-day repeated oral dose of (2-Chloroethyl)benzene (SR08203)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	6	Mean	236.2	6.210	2.630	1.690	0.717	0.538	0.225	0.795	0.337	1.937	0.823	11.78	4.985
		S.D.	15.2	0.586	0.170	0.170	0.055	0.239	0.094	0.055	0.015	0.072	0.070	2.30	0.887
250 mg/kg	6	Mean	250.3	6.955*	2.783	1.848	0.740	0.502	0.202	0.868*	0.348	1.960	0.783	15.25*	6.108
		S.D.	9.0	0.434	0.206	0.105	0.063	0.046	0.017	0.028	0.012	0.070	0.046	2.05	0.922

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
0 mg/kg	6	Mean	386.0	162.310	13.48	5.728	69.0	29.277	90.7	38.522	0.600	0.253
		S.D.	96.3	34.379	1.69	0.811	8.6	3.721	13.3	6.118	0.279	0.109
250 mg/kg	6	Mean	354.7	141.617	13.93	5.552	71.8	28.753	99.8	39.970	0.590	0.235
		S.D.	45.5	16.600	2.17	0.728	8.2	3.689	15.8	6.900	0.254	0.097

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

Table 35 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Item	Group	End of administration				End of recovery	
		0 mg/kg	15 mg/kg	60 mg/kg	250 mg/kg	0 mg/kg	250 mg/kg
Number of animals examined		6	6	6	6	6	6
Organ: Findings	Grade						
Liver: Microgranuloma	+	1	-	-	2	1	5
kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	1	2	2	3	1	5
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	0	4	4	4	2	1
	++	0	0	0	2	0	0
Hyperplasia, tubular epithelium	+	0	0	0	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	1
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	1	-	-	1	0	0
Pituitary gland: Cyst, pars intermedia	+	0	-	-	0	1	0

Values are number of animals with findings.

-: Blank.

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

Table 36 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity study and 14-day recovery study of (2-Chloroethyl) benzene (SR08203)

Item	Group	End of administration				End of recovery	
		0 mg/kg	15 mg/kg	60 mg/kg	250 mg/kg	0 mg/kg	250 mg/kg
Number of animals examined		6	1	0	6	6	6
Organ: Findings	Grade						
Ileum (including Peyer's patch): Diverticulum	+	1	-	-	0	0	0
Liver: Microgranuloma	+	6	-	-	4	2	3
Necrosis, focal	+	0	-	-	0	1	0
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	1	-	-	1	0	0
Vagina: Cyst, squamous cell	+	0	1	-	0	0	0
Pituitary gland: Cyst, pars intermedia	+	0	-	-	0	0	1

Values are number of animals with findings.

-: Blank.

Grade; +: slight change.