



2019년
시험보고서

F344 랫드를 이용한 1,2-Dichlorobenzene의 28일(아급성) 반복흡입독성시험

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요 약 문

본 시험은 암수 랫드를 이용하여 1,2-Dichlorobenzene의 28일 반복흡입 노출 시 나타나는 독성을 확인하여 유해성·위험성 평가 자료로 활용하고 90일 흡입독성시험의 농도설정을 위하여 수행되었다.

시험은 대조군, T1(50 ppm), T2(150 ppm) 및 T3(450 ppm)로 구성하였으며, 군당 암·수 각 5마리씩 총 40마리를 사용하였다. 시험물질 노출은 1일 6시간, 주 5일, 4주간 실시하였으며, 노출 기간 중 실험동물은 전신노출형 흡입챔버에서 노출 및 일반사육을 실시하였으며, 가이드라인에서 제시하는 사육환경 조건의 범위를 유지하였다.

시험물질의 발생과 챔버가동 확인을 위하여 T95(시험물질이 목표농도의 95%에 도달하는 시간), 챔버 내 균질성 테스트 및 이론농도를 계산하였다. 시험물질 발생 개시 후 T1(50 ppm), T2(150 ppm), T3(450 ppm) 각각 25.4분, 29.9분 및 23.0분 후 흡입챔버 내에서 목표농도의 95%에 도달하였으며, 챔버 내 시험물질 농도는 3.19% 이하 범위에서 균질하였다. 시험물질의 노출 농도는 시험기간 중 챔버 내 T1(50 ppm), T2(150 ppm), T3(450 ppm) 각각 49.29 ± 2.63 ppm, 149.95 ± 10.22 ppm, 425.17 ± 67.74 ppm으로 확인되었다.

시험기간 동안 사망동물 및 특이한 일반증상은 관찰되지 않았다. 암수 T3(450 ppm)에서 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 체중감소가 관찰되었다. 암수 T3(450 ppm)에서 간의 절대 및 상대 장기중량 측정 및 간의 조직병리학적 검사 결과 시험물질의 영향으로 판단되는 변화가 관찰되었다.

이상의 결과 1,2-Dichlorobenzene의 NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)은 150 ppm 으로 제안될 수 있다.

중심단어 : 1,2-Dichlorobenzene, 흡입독성, NOAEL

차 례

요약문	2
I. 서론	7
1. 시험배경	7
2. 시험목적	7
II. 시험방법	8
1. 시험물질 및 대조물질	8
2. 노출	8
3. 챔버 및 챔버내 환경	8
4. 노출 측정/평가 항목	9
5. 시험계	9
6. 동물실 및 사육관리	9
7. 사료, 음용수 및 깔짚	10
8. 실험 설계	10
9. 관찰 및 측정	10
10. 임상병리	11
11. 부검 및 조직병리학적 검사	12
12. 자료 분석	15
III. 시험결과	16
1. 흡입챔버 내 환경	16
2. 시험물질 농도	16
3. 일반증상 관찰	16
4. 체중 측정	16
5. 사료섭취량 측정	17

6. 부검 및 육안적 관찰	17
7. 장기중량	17
8. 혈액학적 검사	17
9. 혈액생화학적 검사	18
10. 조직병리학적 검사	18
 IV. 고찰 및 결론	19
 참고문헌	21
 부록	T-1

그림 차례

[그림 1] 노출기간 중 1,2-Dichlorobenzene의 농도	23
[그림 2] 수컷 평균체중 변화	24
[그림 3] 암컷 평균체중 변화	25
[그림 4] 수컷 평균 사료섭취량 변화	26
[그림 5] 암컷 평균 사료섭취량 변화	27

부 록 차 례

부록 1. Environmental Conditions in the Inhalation Chambers	T-2
부록 2. Concentrations of Material in the Inhalation Chambers	T-3
부록 3. Summary of Clinical Signs	T-4
부록 4. Group Summary of Body Weight Changes	T-6
부록 5. Group Summary of Food Consumptions	T-10
부록 6. Group Summary of Gross Findings	T-12
부록 7. Group Summary of Organ Weights	T-36
부록 8. Group Summary of Hematology Data	T-42
부록 9. Group Summary of Coagulation Data	T-48
부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data	T-50
부록 11. Group Summary of Histopathological Findings	T-54

I. 서론

1. 시험배경

1,2-Dichlorobenzene(CAS No. 95-50-1)은 o-Dichlorobenzene (ortho-Dichlorobenzene), o-Chlorophenyl chloride, o-Dichlorobenzol 으로도 불리는 유기 화합물로 물에는 잘 녹지 않지만 대부분의 유기 용매와는 잘 섞일 수 있다. 무색 액체로 끓는 점 180 °C, 녹는 점은 -16.7 °C 이며 기분 좋은 방향성 냄새가 있는 것으로 알려져 있다. 3,4-디클로로 아닐린 제초제 전구체로 많이 사용되며 왁스, 수지, 타르, 고무, 오일 및 아스팔트 용제에도 널리 사용되는 산업화학물질이다. 작업장 허용노출기준으로 고용노동부에서는 시간가중평균(Time-Weighted Average, TWA)을 25 ppm 으로 규정하고 있고, 미국 산업안전보건연구소(NIOSH, The National Institute for Occupational Safety and Health)에서는 권장 노출 한도(Recommended exposure limit, REL)를 50 ppm 으로 규정하고 있다. 하지만, 노동자 건강보호를 위한 유해성·위험성 평가 흡입독성 자료, 특히 저농도 장기간 흡입 노출에 의한 발암성 연구결과는 없기 때문에 이에 대한 연구결과가 필요하다.

2. 시험목적

암수 랫드(Fischer 344; F344)를 이용하여 1,2-Dichlorobenzene을 28일 반복흡입 노출 시 나타나는 독성을 확인하고 90일 반복흡입 노출 농도를 설정하기 위한 기초자료를 확보하기 위하여 실시하였다.

II. 시험방법

1. 시험물질 및 대조물질

본 시험에 사용된 시험물질인 1,2-Dichlorobenzene은 무색투명 액체로 99.85% 및 99.84% 순도의 물질을 사용했다. 대조물질은 HEPA 필터 및 온·습도 조절장치가 부착된 공조기에서 깨끗하게 처리된 청정공기(CDA, Clean and dry air)를 사용하였다.

2. 노출

2.1. 노출방법

시험물질을 가스발생기(Liquid vapor generator, LVG-04-A, HCT Co., Korea)의 시료용기에 넣고 청정공기를 주입하여 증기를 발생시켰다. 발생한 시험물질 증기는 흡입챔버 입구에서 청정공기와 혼합하여 최종적으로 실험동물에 노출시켰다.

2.2. 노출경로 선택 이유

시험물질이 작업장에서 노출되는 가장 주요한 경로는 호흡기를 통한 흡수이다. 따라서 시험물질을 사용하는 근로자의 건강장애 예방을 위한 유해성·위험성 평가 자료를 얻기 위하여 시험물질의 주요 노출경로인 흡입노출을 선택하였다.

2.3. 분석방법

챔버 내 시험물질의 농도는 호흡기 근처까지 연결된 샘플링장치를 통하여 가스크로마토그래피(Gas chromatography, TRACE1310, Thermo Scientific, USA)로 분석하였다. 분석은 노출기간 중 최소 3회 이상 측정하였다.

3. 챔버 및 챔버 내 환경

시험에 사용한 흡입챔버는 전신노출흡입챔버(1.4m³)로 챔버 내 환경조건은 온도 22±3°C, 상대습도 50±20 %, 차압 -40 pascal 이하, 환기회수 10~15회/시간,

산소농도 19 % 이상을 유지 하였다.

4. 노출 측정/평가 항목

흡입챔버 내 시험동물의 호흡구역 근처에서 시험물질의 농도를 측정하여 구하였다. 각 농도별 시험물질의 농도는 노출기간 중 3회 이상 측정하였다.

5. 시험계

종	랫드(특정병원체부재 (SPF; Specific Pathogen Free))
계통/아계통	F344/NSlc
입수동물수	44마리(수컷 22마리, 암컷 22마리)
투여동물수	40마리(수컷 20마리, 암컷 20마리)
입수시 주령	약 6주령
투여개시시 주령	약 7주령
체중범위	첫 노출 시 동물의 체중 범위: - 수컷 : 128.92 g ~ 153.27 g - 암컷 : 106.15 g ~ 128.67 g
공급원	중앙실험동물 06762 서울특별시 서초구 바우뫼로7길 7 건빌딩 5층 생산원 : SLC, Japan (3371-8 Kotoh-cho, Hamamatsu, Shizuoka Prefecture 431-1103, Japan)
개체식별	Color marking, Tail tattoo, Cage card
순화기간	7일

6. 동물실 및 사육관리

검역 및 순화기간 동안에는 3마리 이하로 폴리선폰케이지(W310 x L500 x H200 mm)에서 사육하고 노출기간에는 1마리씩 1열 6연식 철망케이지(W240 x L1200 x H200 mm)에 수용하여 사육하였다. 동물실 환경은 온도 22±3°C, 상대 습도 50±20 %, 조명은 12시간 단위의 명암 주기, 조도 150~300 Lux, 환기회수

10~15회/시간을 유지 하였다.

7. 사료, 음용수 및 깔짚

감마선 멸균된 실험동물용 고형사료(Teklad Certified Irradiated Global 18% Protein Rodent Diet 2918C, ENVIGO RMS, Inc., USA)를 자유 급여하였다. 사료는 공급업체에서 검사성적서를 받아 확인하였다.

음용수는 미세여과기와 자외선 유수살균장치를 통과한 상수도수를 자유급여하였다. 실험동물에 공급되는 물은 년 1회 국가공인 검사기관((주)신성생명환경연구원, 충남 당진시 서해로 6163-36) 에서 검사하여 검사하였다.

실험동물용 깔짚(ABEDD LAB & VET Service GmbH, Austria)을 고압증기 멸균하여 사용하였다. 깔짚은 오염물질에 대한 분석성적서를 공급처에서 제공받아 확인하였다.

8. 실험 설계

군 구성은 대조군과 세개의 시험군으로 구성하였다. 시험군의 목표농도는 T1, T2, T3 각각 50 ppm, 150 ppm, 450 ppm으로 설정하였고, 하루 6시간, 주 5일, 4주간 노출하였다.

Group	Dose (ppm)	No. of Animals	Animal ID	
			Male	Female
Control	0	10	001~005	021~025
T1	50	10	006~010	026~030
T2	150	10	011~015	031~035
T3	450	10	016~020	036~040

9. 관찰 및 측정

9.1. 일반증상 관찰

사망, 빈사, 외관 및 행동 변화 등의 일반증상은 순화기간 및 비노출일에는 1

일 1회, 노출일은 1일 2회(노출 전, 노출 후) 관찰하였으며, 날짜와 시간, 지속 정도 등을 기록하였다. 단, 동물교체기간 동안(노출 후 3일 까지)에는 잔여동물에 대해서도 독성시험군 동물과 동일하게 관찰을 실시하였다.

9.2. 체중 측정

체중은 입수 시, 군 분리 시, 노출개시일 및 부검일에 실시하였으며, 시험물질 노출기간 중에는 주 2회 측정하였다.

9.3. 사료섭취량 측정

측정일에 동물별로 정량을 칭량하여, 개체당 일일 평균 섭취량(g/animal/day)으로 산출하였다. 사료섭취량은 노출기간 중 주 1회 실시하였다.

10. 임상병리

10.1. 검체 채취

계획 도살되는 모든 동물을 대상으로 부검 전 약 16시간 절식(음수는 자유급수)을 실시한 후 부검 시 isoflurane으로 마취하고 복대동맥에서 혈액을 채취하였다.

10.2. 혈액학적 검사

계획 도살되는 모든 동물에 대하여 복대동맥에서 약 3 mL의 혈액을 채혈하였다. 채혈한 혈액 중 약 0.5~1 mL을 항응고제(EDTA-2K)가 함유된 튜브에 넣고 후 혈구분석기(ADVIA 2120i, SIEMENS, Germany)로 분석하였다. 혈액응고검사는 채혈한 혈액 중 약 1~2 mL를 3.2% sodium citrate가 들어있는 튜브에 넣고, 원심 분리(약 3000 rpm, 10분, 4°C)하여 혈장을 분리한 후 응고시간분석기(ACL ELITE, Instrumentation Laboratory, USA)로 실시하였다.

Hematology Parameters	
백혈구 (Leucocyte, WBC) ^a	혈소판수(Platelet count, PLT) ^a
적혈구수(Erythrocyte count, RBC) ^a	망상적혈구(Reticulocyte count, RET) ^{a,c}
혈색소량(Hemoglobin, HGB) ^a	프로트롬빈 시간(Prothrombin time, PT) ^b
헤마토크리트치(Hematocrit, HCT) ^a	WBC differential count ^{a,d}
평균적혈구용적(Mean corpuscular volume, MCV) ^a	
평균적혈구헤모글로빈량(Mean corpuscular hemoglobin, MCH) ^a	
평균적혈구헤모글로빈농도(Mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC) ^a	
부분활성트롬보플라스틴시간(Activated partial thromboplastin time, APTT) ^b	

^a Measured by using an ADVIA2120i hematology analyzer (Siemens, Germany).

^b Measured by using an ELITE coagulation analyzer (Instrumentation Laboratory, USA).

^c Absolute (RETA) and relative (RET%) counts.

^d Absolute (#) and relative (%) differential counts: include neutrophils (NEU), eosinophils (EOS), basophils (BAS), monocytes (MON), lymphocytes (LYM)

10.3. 혈액생화학적 검사

채혈한 혈액 중 혈액학적 검사용을 제외한 나머지 혈액을 항응고제가 없는 튜브에 넣고, 실온에서 최소 90분 이상 방치시킨 후 원심분리(약 3000 rpm, 10분, 4°C)하여 혈청을 분리하였다. 이 혈청을 이용하여 혈액생화학 분석기(TBA-120FR, Toshiba Co., Japan)로 다음의 항목을 측정하였다.

Clinical Chemistry Parameters	
혈당(Glucose, GLU)	총빌리루빈(Total bilirubin, TBIL)
혈액요소질소(Blood urea nitrogen, BUN)	칼륨(Potassium, K)
총단백(Total protein, TP)	칼슘(Calcium, Ca)
알부민(Albumin, ALB)	염소(Chloride, Cl)
크레아티닌(Creatinine, CREA)	무기인(Inorganic phosphorus, IP)
총콜레스테롤(Total cholesterol, TCHO)	나트륨(Sodium, Na)
트리글리세라이드(Triglyceride, TG)	
아스파테이트 아미노기전이효소(Aspartate aminotransferase, AST)	
알라닌 아미노기전이효소(Alanine aminotransferase, ALT)	
알칼라인 포스파타제(Alkaline phosphatase, ALP)	
알부민/글로불린 비율(Albumin/Globulin, A/G ratio)	

11. 부검 및 조직병리학적 검사

11.1. 안락사 방법

부검 시 계획 도살되는 모든 동물은 isoflurane 흡입 마취하에 후대정맥과 복대동맥 절단을 하여 방혈치사 후 부검을 실시하였다. 동물교체기간 이후 잔여동물에 대해서도 동일한 방법으로 안락사 하였다.

11.2. 부검 및 육안적 관찰

계획 도살되는 동물의 부검은 투여군 및 성별로 한 마리씩 번갈아 실시하였다. 부검시 외관상 비정상 유무를 상세히 관찰하고 복강, 흉강 및 두개강의 비정상 유무를 관찰한 후 내부 장기를 적출하였다.

11.3. 장기중량 측정

계획 부검 시 모든 시험동물은 아래의 장기에 대하여 중량을 측정하고 부검시 측정한 체중에 대한 상대 장기중량비를 계산하였다. 양측성 장기는 함께 측정하였다.

Organ Weighed	
Adrenals(부신)	Lung(폐)
Brain(뇌)	Ovaries(난소) ^b
Epididymides(부고환) ^a	Spleen(비장)
Heart(심장)	Testes(고환) ^a
Kidneys(신장)	Thymus(흉선)
Liver(간)	Uterus(자궁) ^b

^a Male only.

^b Female only.

11.4. 조직고정

각각의 동물에 대하여 아래의 조직을 적출하여 10% 중성완충포르말린액에 고정했다. 단, 고환은 Davidson's 고정액에 약 24~48시간 고정 후 70% ethanol로 교환하였다. 폐 및 방광은 포르말린을 주입하여 고정하였다.

Tissue Preserved	
Abnormal lesions(육안적 병변)	Pancreas(췌장)
Adrenals (부신)	Parathyroids(부갑상선) ^d
Animal ID(개체번호) ^c	Pituitary(뇌하수체)
Aorta(대동맥)	Prostate(전립선) ^a
Bone marrow(골수)	Rectum(직장)
Brain(뇌)	Salivary glands, submandibular(악하선)
Cecum(맹장)	Salivary glands, sublingual(설하선)
Coagulating glands(응고선) ^a	Salivary glands, parotid(이하선)
Colon(결장)	Sciatic nerve(좌골신경)
Duodenum(십이지장)	Seminal vesicles(정낭) ^a
Epididymides(부고환) ^a	Skeletal muscle(골격근)
Esophagus(식도)	Skin(피부)
Femur(대퇴골)	Spinal cords(척수)
Heart(심장)	Spleen(비장)
Ileum(회장)	Sternum(흉골)
Jejunum(공장)	Stifle joint(슬관절)
Kidneys(신장)	Stomach(위)
Larynx(후두)	Teeth(치아)
Liver(간)	Testes(고환) ^a
Lung(폐)	Thymus(흉선)
Lymph node, tracheobronchial (기관기관지림프절)	Thyroids(갑상선)
Lymph node, mesenteric(장간막림프절)	Trachea(기관)
Mammary gland(유선)	Urinary bladder(방광)
Nasal cavity(비강)	Uterus(자궁) ^b
Olfactory bulb (후각망울)	Vagina(질) ^b
Ovaries(난소) ^b	

^a Male only.

^b Female only.

^c Collected but not prepared for histopathology.

^d Examined only if present in the routine section.

11.5. 조직병리학적 검사

대조군과 T3(450 ppm)의 모든 동물 및 육안적 이상 장기에 대하여 조직표본을 만들고 hematoxylin & eosin 염색 후 조직병리학적 검사를 실시하였다. T1(50 ppm) 및 T2(150 ppm)의 간 및 비장에 대해서도 조직표본을 제작한 후 조직병리학적 검사를 실시하였다.

12. 자료 분석

시험기간 중 수집된 자료는 군간 평균과 표준편차로 나타내었다. 시험자료의 분석은 Pristima 프로그램을 이용하여 통계적으로 분석하였다.

III. 시험결과

1. 흡입챔버 내 환경

시험기간 중 흡입챔버 내 사육환경은 대조군, T1(50 ppm), T2(150 ppm), T3(450 ppm) 각각 온도 $22.48 \pm 0.25^{\circ}\text{C}$, $22.16 \pm 0.28^{\circ}\text{C}$, $21.94 \pm 0.26^{\circ}\text{C}$, $21.96 \pm 0.24^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $54.57 \pm 1.54\%$, $53.89 \pm 1.38\%$, $53.99 \pm 1.35\%$, $51.69 \pm 1.41\%$, 환기회수 11.98 ± 0.01 회, 12.01 ± 0.01 회, 11.95 ± 0.01 회, 12.00 ± 0.01 회, 산소농도 $21.23 \pm 0.25\%$, $21.33 \pm 0.08\%$, $21.22 \pm 0.08\%$, $21.32 \pm 0.07\%$ 이었다. 또한, 시험물질의 누출로 인한 작업자의 건강을 보호하기 위하여 흡입챔버 내 환경은 -40파스칼 이하 수준으로 관리하였다.

2. 시험물질 농도

대조군, T1, T2, T3 시험군의 실제농도는 각각 0.00 ± 0.00 ppm, 49.29 ± 2.63 ppm, 149.95 ± 10.22 ppm, 425.17 ± 67.74 ppm으로 유지되었다.

3. 일반증상 관찰

시험기간 중 사망동물은 관찰되지 않았다. 노출 22일부터 암컷 T3(450 ppm)에서 탈모가 1례 관찰되었다.

4. 체중 측정

노출 3일부터 암수 T3(450 ppm)에서 유의한($p < 0.01$) 체중감소가 관찰되었다. 또한 수컷 T2(150 ppm)에서 노출 28일에 유의한($p < 0.05$) 체중감소가 관찰되었고, 암컷 T2(150 ppm)에서는 노출 14, 16, 21 및 23일에 유의한($p < 0.05$ 또는 $p < 0.01$) 체중감소가 관찰되었다.

5. 사료섭취량 측정

노출 13일에 수컷 T3(450 ppm)에서 사료섭취량의 유의한($p<0.01$) 증가가 관찰되었다. 그 외 다른 시험군에서 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

6. 부검 및 육안적 관찰

계획 부검 시 대조군 및 시험군에서 육안적 변화는 관찰되지 않았다.

7. 장기중량

암수 T3(450 ppm)에서 간 절대중량의 유의한($p<0.01$) 증가와 수컷 T1(50 ppm), 암수 T2(150 ppm) 및 T3(450 ppm)에서 간 상대중량의 유의한($p<0.01$) 증가가 관찰되었다. 암수 T3(450 ppm)에서 비장 및 흉선 절대중량의 유의한($p<0.05$ 또는 $p<0.01$) 감소가 관찰되었고, 수컷 T3(450 ppm)에서 비장 상대중량의 유의한($p<0.01$) 감소가 관찰되었다. 수컷 T1(50 ppm)에서 부신 절대중량의 유의한($p<0.05$) 증가와 수컷 T2(150 ppm) 및 T3(400 ppm)에서 부신 상대중량의 유의한($p<0.05$ 또는 $p<0.01$) 증가가 관찰되었고, 암컷 T1(50 ppm)에서 부신 상대중량의 유의한($p<0.05$) 증가가 관찰되었다. 수컷 T3(450 ppm)에서 심장과 폐의 절대중량의 유의한($p<0.05$) 감소가 관찰되었고, 수컷 T2(150 ppm)에서 비장 절대중량의 유의한($p<0.05$) 감소가 관찰되었다. 또한, 수컷 T2(150 ppm) 및 암수 T3(450 ppm)에서 뇌 상대중량의 유의한($p<0.01$) 증가가 관찰되었고, 암수 T2(150 ppm) 및 T3(450 ppm)에서 신장 상대중량의 유의한($p<0.05$ 또는 $p<0.01$) 증가가 관찰되었다. 그 외 수컷 T2(150 ppm)에서 폐 상대중량의 유의한($p<0.05$) 증가와 수컷 T3(450 ppm)에서 고환 상대중량의 유의한($p<0.05$) 증가가 관찰되었고, 암컷 T3(450 ppm)에서 심장 상대중량의 유의한($p<0.05$) 증가가 관찰되었다.

8. 혈액학적 검사

수컷 T3(450 ppm)에서 APTT 및 PT의 유의한($p<0.01$) 연장과 암컷 T3(450

ppm)에서 PT의 유의한($p<0.01$) 연장이 관찰되었다. 수컷 T3(450 ppm)에서 HCT의 유의한($p<0.05$) 증가와 MCH 및 MCHC의 유의한($p<0.05$) 감소가 관찰되었다. 암컷 T2(150 ppm) 및 T3(450 ppm)에서 MCH의 유의한($p<0.05$ 또는 $p<0.01$) 감소와 암컷 T3(450 ppm)에서 MCHC의 유의한($p<0.01$) 감소가 관찰되었다.

9. 혈액생화학적 검사

수컷 T2(150 ppm) 및 T3(450 ppm)에서 TP 및 ALB의 유의한($p<0.05$ 또는 $p<0.01$) 증가가 관찰되었고, 수컷 T3(450 ppm)에서 ALT의 유의한($p<0.01$) 증가가 관찰되었다. 암수 T3(450 ppm)에서는 GLU의 유의한($p<0.01$) 감소가 관찰되었다. 한편, 수컷 T2(150 ppm) 및 T3(450 ppm)에서 TG의 유의한($p<0.05$) 감소가 관찰되었으나 암컷 T3(450 ppm)에서 TG의 유의한($p<0.01$) 증가가 관찰되었다. 그 외 수컷 T2(150 ppm)에서 ALP의 유의한($p<0.05$) 감소, 수컷 T3(450 ppm)에서 TBIL 및 K의 유의한($p<0.01$) 증가가 관찰되었다. 암컷 T3(450 ppm)에서 Ca, TCHO, Na의 유의한($p<0.05$ 또는 $p<0.01$) 증가가 관찰되었다.

10. 조직병리학적 검사

암수 T3(450 ppm)의 간에서 소엽중심성 간세포의 거대세포핵(karyocytomegaly) 소견이 암수 각 5례, 소엽중심성 간세포의 공포화(vacuolation)가 암컷 2례, 간세포의 단일세포 괴사(single cell necrosis)가 소엽중심성으로 암컷 2례 관찰되었다. 암수 T3(450 ppm)에서 비강의 점액세포 과형성(hyperplasia)이 수컷 2례 및 암컷 1례 관찰되었다. 그 외 시험물질에 의한 영향으로 판단되는 변화는 관찰되지 않았다.

IV. 고찰 및 결론

본 시험은 F344 랫드를 이용하여 1,2-Dichlorobenzene의 28일 반복흡입노출 시 나타나는 독성을 확인하여 유해성·위험성 평가 자료로 활용하고 90일 반복흡입독성시험의 농도설정을 위하여 수행하였다.

노출 기간 중 전신노출 흡입챔버에서 시험동물의 노출 및 사육관리를 실시하였으며, 사육환경은 가이드라인에서 제시하는 기준을 유지하였다.

시험물질의 노출 농도는 시험기간 중 챔버 내 T1(50 ppm), T2(150 ppm), T3(450 ppm) 각각 49.29 ± 2.63 ppm, 149.95 ± 10.22 ppm, 425.17 ± 67.74 ppm으로 목표농도에 도달하여 유지된 것을 확인 하였다.

노출 기간 동안 시험동물의 사망동물 및 시험물질과 관련된 특이한 일반증상은 관찰되지 않았다. 암수 T3(450 ppm)에서 관찰된 체중변화는 시험물질에 의한 변화로 판단되지만, 사료섭취량 관찰 결과 유의한 변화는 확인되지 않았다.

장기 중량 측정결과 관찰된 간 절대 및 상대중량의 변화는 시험물질에 기인한 변화로 간의 조직병리학적 변화와도 관련이 있는 것으로 사료된다. 암수 T3(450 ppm) 비장 및 흉선 절대중량의 유의한 감소 및 수컷 T3(450 ppm) 비장 상대중량의 유의한 감소는 체중감소에 의한 2차적인 변화로 사료되며 조직병리학적 검사에서 형태학적인 변화는 동반되지 않았다. 그 외 암수 노출군에서 관찰된 변화는 그 변화가 경미하고 용량의존성이 없어 독성학적 의미가 없는 것으로 판단된다.

혈액학적 검사 결과, 수컷 T3(450 ppm) APTT 및 PT의 유의한 연장과 암컷 T3(450 ppm) PT의 유의한 연장은 변화의 폭이 경미하고 관련된 조직병리학적 변화가 관찰되지 않아 독성학적 의미가 없는 것으로 사료된다. 그 외 유의한 변화가 관찰된 항목은 그 정도가 경미하거나 항목간의 의미가 상충되는 결과로 시험물질에 의한 변화는 아닌 것으로 판단된다.

혈액생화학적 검사 결과, 수컷 T2(150 ppm), T3(450 ppm)에서 관찰된 TP 및 ALB의 증가와 암수 T3(450 ppm)에서 관찰된 GLU의 감소, 그리고 수컷 T3(450 ppm)에서 관찰된 ALT의 증가는 시험물질의 노출에 의한 영향으로 판단된다. 하지만, 그 정도가 경미하고 다른 항목에서 관찰된 변화는 조직병리학적 변화와의

연관성이 불분명하여 독성학적 의미가 없는 것으로 사료된다. 그 외 관찰된 변화들은 관련 항목의 변화가 동반되지 않은 단독의 변화이거나 그 정도가 경미하며, 용량 의존성이 없어 본 시험의 조건에서는 시험물질의 노출과 관련이 없는 변화로 판단된다.

조직병리학적 검사 결과, 암수 T3(450 ppm) 간에서 관찰된 소엽중심성으로 간세포의 거대세포핵, 간세포의 공포화, 간세포 단일세포 괴사와 비강에서의 점액세포 과형성은 시험물질에 기인한 변화로 판단된다. 비강의 점액세포 과형성은 그 정도가 미미(minimal)하여 시험물질 노출에 의한 적응성 변화로 사료된다. 간에서의 변화는 혈액생화학적 검사 및 간 장기중량의 변화와도 연관된 것으로 사료된다. 그 외 관찰된 조직병리학적 변화는 대조군에서 흔히 관찰되는 변화이거나 우발적 또는 산발적인 분포되어 자연발생 병변으로 판단된다.

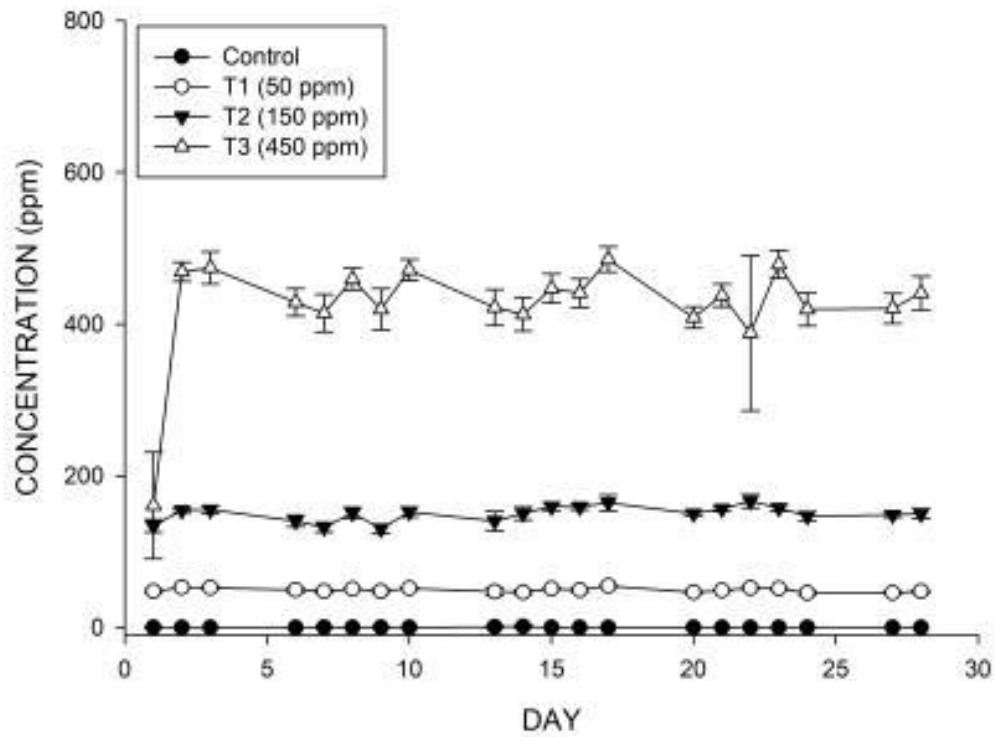
이상의 결과로 보아 1,2-Dichlorobenzene의 NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)은 150 ppm 으로 제안된다.

참고문헌

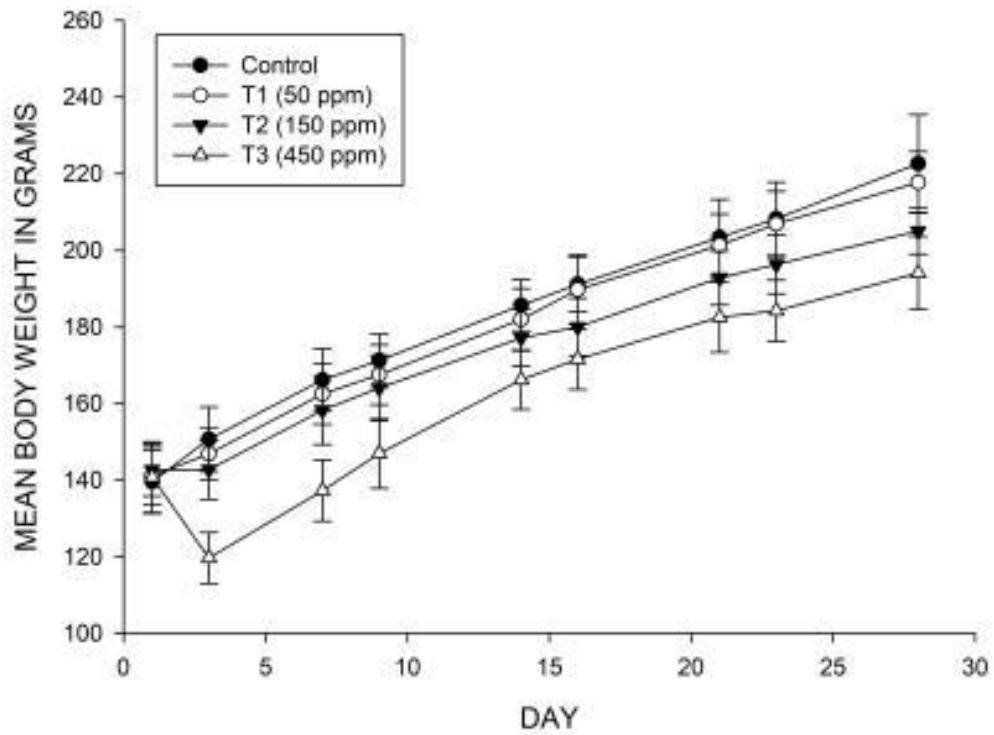
- 1) EPA (2006) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS): Toxicological review of dichlorobenzenes
- 2) OECD (2017) OECD Guidelines for the testing of chemicals. Test No. 412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study. Paris: Organisation for Economic Co-operation and Development

그림

[그림 1] 노출기간 중 1,2-Dichlorobenzene의 농도



[그림 2] 수컷 평균체중 변화

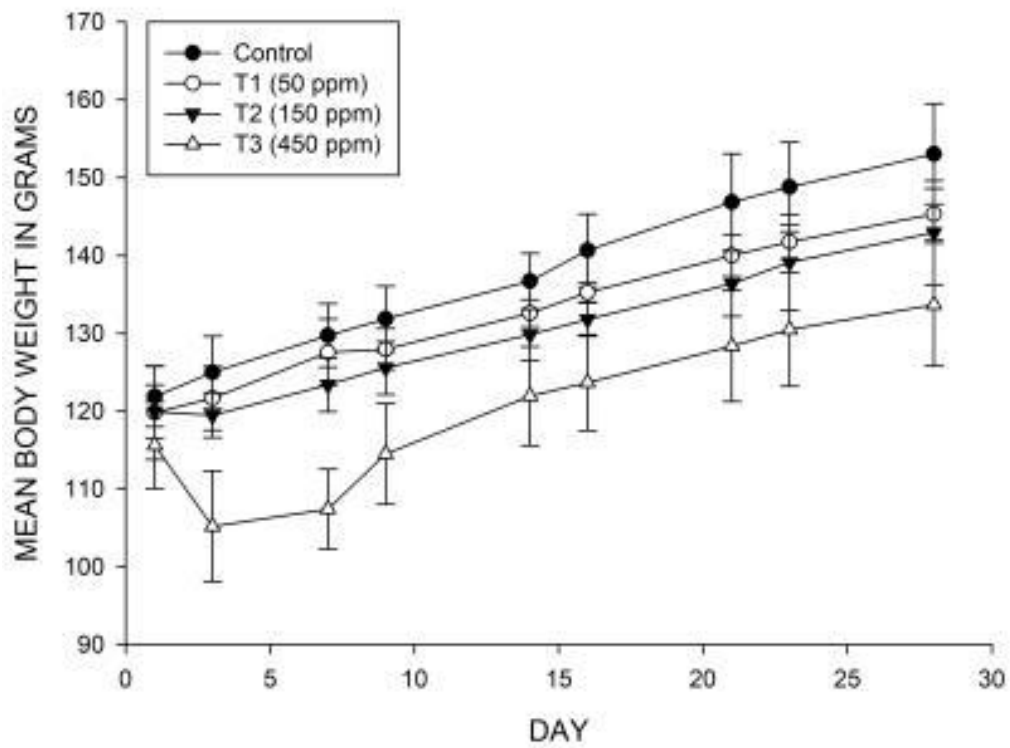


Error bars indicate standard deviation.

Significant at the 0.05 level (28 day in T2(150 ppm))

Significant at the 0.01 level (3~28 day in T3(450 ppm))

[그림 3] 암컷 평균체중 변화

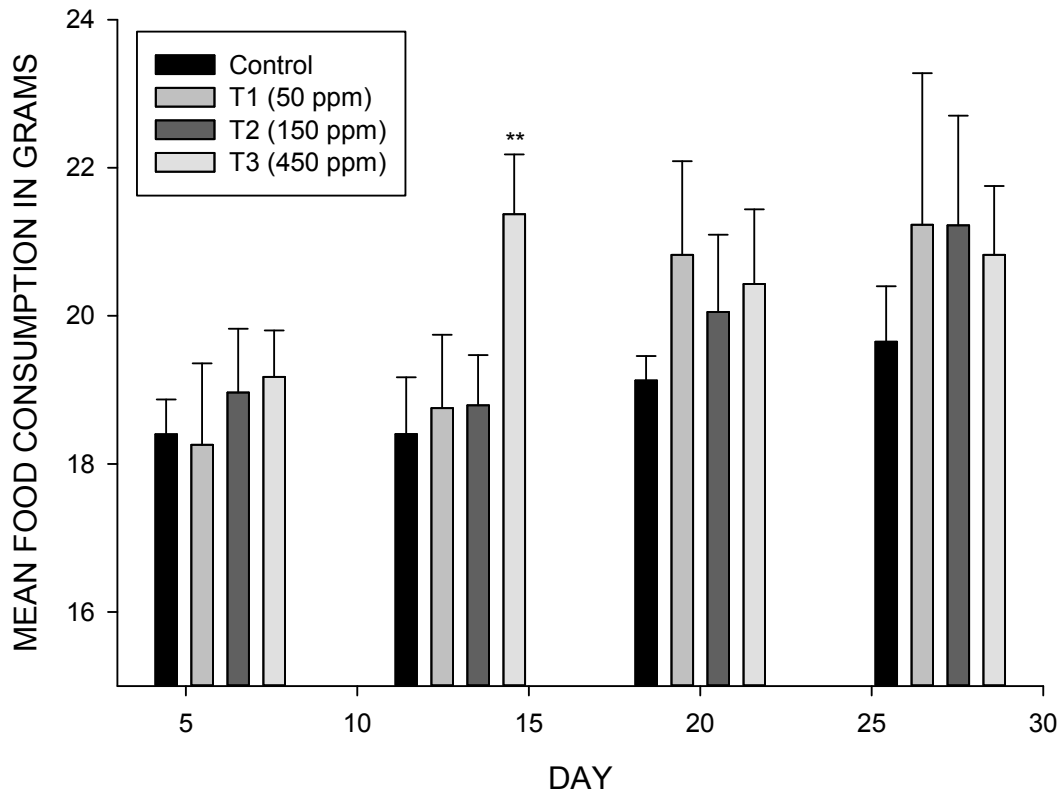


Error bars indicate standard deviation.

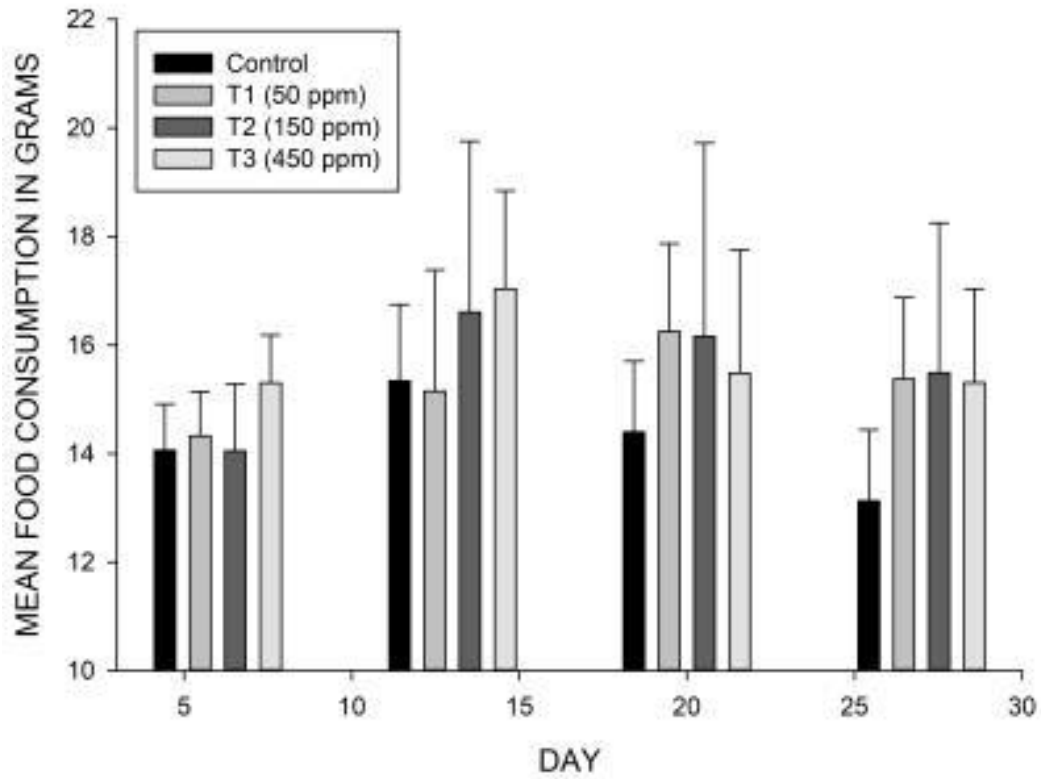
Significant at the 0.05 level (14, 21, 23 day in T2(150 ppm))

Significant at the 0.01 level (16 day in T2(150 ppm), 3~28 day in T3(450 ppm))

[그림 4] 수컷 평균 사료섭취량 변화



[그림 5] 암컷 평균 사료섭취량 변화



Error bars indicate standard deviation.

부 록

부록 1. Environmental Conditions in the Inhalation Chambers	T-2
부록 2. Concentrations of Material in the Inhalation Chambers	T-3
부록 3. Summary of Clinical Signs	T-4
부록 4. Group Summary of Body Weight Changes	T-6
부록 5. Group Summary of Food Consumptions	T-10
부록 6. Group Summary of Gross Findings	T-12
부록 7. Group Summary of Organ Weights	T-36
부록 8. Group Summary of Hematology Data	T-42
부록 9. Group Summary of Coagulation Data	T-48
부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data	T-50
부록 11. Group Summary of Histopathological Findings	T-54

부록 1. Environmental Conditions in the Inhalation Chambers

Parameter	Control			T1			T2			T3		
Temperature (°C)	22.48	±	0.25	22.16	±	0.28	21.94	±	0.26	21.96	±	0.24
Relative Humidity (%)	54.57	±	1.54	53.89	±	1.38	53.99	±	1.35	51.69	±	1.41
Oxygen Concentration (%)	21.23	±	0.25	21.33	±	0.08	21.22	±	0.08	21.32	±	0.07
Pressure of the chamber (Pa)	-60.16	±	2.69	-59.65	±	1.58	-59.47	±	1.52	-59.41	±	1.29
Number of air change (#/hour)	11.98	±	0.01	12.01	±	0.01	11.95	±	0.01	12.00	±	0.01

All values are expressed as mean ± SD.

부록 2. Concentrations of Material in the Inhalation Chambers.

	Control			T1			T2			T3		
Concentration (ppm)	0.00	±	0.00	42.29	±	2.63	149.95	±	10.22	425.17	±	67.74

All values are expressed as mean ± SD.

부록 3. Summary of Clinical Signs

Males										
		Dosage Group:		Control		T1		T2		T3
		Number of animals:		5		5		5		5
		Number Examined:		5		5		5		5
Category	Observation	a	b	a	b	a	b	a	b	
No abnormalities detected	No abnormalities detected	5	29.00	5	29.00	5	29.00	5	29.00	

Note: a = Number of animals affected

b = Mean number of animal days with clinical sign

부록 3. Summary of Clinical Signs (Continued)

Females									
		Dosage Group:		Control		T1		T2	
		Number of animals:		5		5		5	
		Number Examined:		5		5		5	
Category	Observation	a	b	a	b	a	b	a	b
No abnormalities detected	No abnormalities detected	5	29.00	5	29.00	5	29.00	5	27.40
Fur, Hair, Coat	Loss of fur, hindlimbs (both), moderate	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	8.00

Note: a = Number of animals affected

b = Mean number of animal days with clinical sign

부록 4. Group Summary of Body Weight Changes

Unit : g

		Males							
Group #		Dosing Day: 1	Day: 3	Day: 7	Day: 9	Day: 14	Day: 16	Day: 21	Day: 23
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	139.562	150.700	166.130	171.222	185.644	191.158	203.378	208.282
	Sdevs	8.2848	8.4023	8.1711	6.9510	6.6351	7.1312	9.9341	9.5835
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	141.130	146.844	162.492	167.502	182.004	189.758	201.332	206.912
	Sdevs	7.6626	6.8846	7.9326	7.8411	8.0040	9.0731	8.1181	8.4827
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	142.646	142.734	158.218	164.076	177.172	180.008	192.808	196.358
	Sdevs	6.8121	7.6944	8.9269	8.6280	7.5354	7.5009	7.0369	7.6272
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	140.738	119.654+D	137.248+D	146.944+D	166.168+D	171.542+D	182.580+D	184.254+D
	Sdevs	9.2231	6.6308	8.0020	9.0951	7.6458	7.8840	9.1728	8.0015

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

부록 4. Group Summary of Body Weight Changes (Continued)

Unit : g

Males		
Group #		Dosing Day: 28
Control	(n)	5
	Means	222.676
	Sdevs	12.7737
T1	(n)	5
	Means	217.762
	Sdevs	8.0238
T2	(n)	5
	Means	205.054*D
	Sdevs	6.0640
T3	(n)	5
	Means	194.108+D
	Sdevs	9.5649

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01

부록 4. Group Summary of Body Weight Changes (Continued)

Unit : g

		Females							
Group #	Dosing	Day: 1	Day: 3	Day: 7	Day: 9	Day: 14	Day: 16	Day: 21	Day: 23
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	121.876	124.976	129.724	131.866	136.718	140.674	146.866	148.812
	Sdevs	3.8612	4.6860	4.0819	4.2297	3.5807	4.6655	6.2141	5.7260
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	119.820	121.650	127.562	127.976	132.590	135.260	140.010	141.754
	Sdevs	6.0309	4.1121	4.3206	2.6379	1.7544	1.2111	2.6955	2.2329
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	119.922	119.460	123.390	125.566	129.850*D	131.798+D	136.398*D	139.144*D
	Sdevs	3.4397	2.8825	3.4643	3.4213	3.2748	2.1574	4.1951	6.1433
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	115.618	105.188+D	107.408+D	114.486+D	121.946+D	123.656+D	128.376+D	130.502+D
	Sdevs	5.5706	7.1177	5.1452	6.4825	6.3453	6.1627	7.1479	7.3120

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

부록 4. Group Summary of Body Weight Changes (Continued)

Unit : g

Females		
Group #		Dosing Day: 28
Control	(n)	5
	Means	153.062
	Sdevs	6.4539
T1	(n)	5
	Means	145.324
	Sdevs	3.2822
T2	(n)	5
	Means	142.956
	Sdevs	6.6938
T3	(n)	5
	Means	133.678+D
	Sdevs	7.8827

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

부록 5. Group Summary of Food Consumptions

Unit : g

Males					
Group #		Dosing Day: 6	Day: 13	Day: 20	Day: 27
Control	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	18.399	18.403	19.126	19.651
	Sdevs	0.4722	0.7676	0.3310	0.7488
	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	18.258	18.754	20.824	21.229
	Sdevs	1.1001	0.9898	1.2638	2.0490
	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	18.963	18.791	20.051	21.223
	Sdevs	0.8621	0.6794	1.0435	1.4802
	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	19.175	21.371+R	20.429	20.823
	Sdevs	0.6285	0.8098	1.0097	0.9301

+R = Dunn Rank Sum Test Significant at the 0.01 level

부록 5. Group Summary of Food Consumptions (Continued)

Unit : g

		Females			
Group #	Dosing	Day: 6	Day: 13	Day: 20	Day: 27
Control	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	14.057	15.339	14.395	13.128
	Sdevs	0.8566	1.4087	1.3076	1.3122
T1	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	14.325	15.149	16.255	15.378
	Sdevs	0.8147	2.2405	1.6170	1.5007
T2	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	14.045	16.609	16.161	15.487
	Sdevs	1.2415	3.1461	3.5661	2.7639
T3	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	15.302	17.037	15.484	15.307
	Sdevs	0.8825	1.8078	2.2767	1.7284

부록 6. Group Summary of Gross Findings

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Abnormal lesion	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Adrenals	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Animal ID	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Aorta	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Bone marrow	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Brain	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Cecum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Coagulating gland(s)	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Colon	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Duodenum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Epididymides	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Esophagus	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Femur	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Heart	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Ileum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Jejunum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Kidneys	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Larynx	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Liver	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Lung	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Lymph node, mesenteric	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Lymph node, tracheobronchial	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Mammary gland	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Nasal cavity	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Olfactory bulb	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Pancreas	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Parathyroids	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Pituitary	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Prostate	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Rectum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Salivary gland, parotid	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Salivary gland, sublingual	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Salivary glands, submandibular	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Sciatic nerve	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Seminal vesicles	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Skeletal muscle	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Skin	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Spinal cords	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Spleen	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Sternum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Stifle joint	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Stomach	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Teeth	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Testes	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Thymus	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Thyroids	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Trachea	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Urinary bladder	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Abnormal lesion	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Adrenals	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Animal ID	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Aorta	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Bone marrow	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Brain	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Cecum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Colon	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Duodenum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Esophagus	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Femur	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Heart	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Ileum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Jejunum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Kidneys	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Larynx	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Liver	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Lung	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Lymph node, mesenteric	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Lymph node, tracheobronchial	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Mammary gland	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Nasal cavity	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Olfactory bulb	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Ovaries	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Pancreas	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Parathyroids	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Pituitary	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Rectum	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Salivary gland, parotid	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Salivary gland, sublingual	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Salivary glands, submandibular	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Sciatic nerve	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Skeletal muscle	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Skin	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Spinal cords	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Spleen	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Sternum					
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Stifle joint					
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Stomach					
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Teeth					
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Thymus	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Thyroids	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Trachea	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Urinary bladder	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Uterus	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5
Vagina	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	5	5	5	5

부록 7. Group Summary of Organ Weights

		Males							
Group #		Adrenals (g)	Adrenals % TBW	Brain (g)	Brain % TBW	Heart (g)	Heart % TBW	Kidneys (g)	Kidneys % TBW
		Absolute	Relative	Absolute	Relative	Absolute	Relative	Absolute	Relative
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0386	0.0191	1.7290	0.8548	0.6610	0.3259	1.5074	0.7430
	SDevs	0.00114	0.00110	0.02829	0.04219	0.05710	0.01787	0.11686	0.02289
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0436*D	0.0219	1.7486	0.8794	0.6526	0.3284	1.5294	0.7687
	SDevs	0.00321	0.00136	0.04414	0.02788	0.02649	0.01886	0.08653	0.03603
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0412	0.0222*D	1.7736	0.9546+D	0.6428	0.3456	1.6232	0.8729+D
	SDevs	0.00239	0.00114	0.02850	0.03031	0.03992	0.01646	0.06680	0.01243
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0398	0.0230+D	1.6944	0.9770+D	0.5762*D	0.3315	1.5738	0.9053+D
	SDevs	0.00303	0.00279	0.03634	0.05426	0.03383	0.00456	0.09416	0.01732

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

		Males							
Group #		Liver (g) Absolute	Liver % TBW Relative	Lung (g) Absolute	Lung % TBW Relative	Spleen (g) Absolute	Spleen % TBW Relative	Testes (g) Absolute	Testes % TBW Relative
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	6.0058	2.9591	0.8430	0.4162	0.4756	0.2347	2.6204	1.2938
	SDevs	0.56626	0.13936	0.04210	0.01642	0.03110	0.01049	0.25428	0.11702
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	6.3176	3.1753+D	0.8542	0.4292	0.4558	0.2291	2.6122	1.3141
	SDevs	0.24111	0.06222	0.04098	0.00924	0.02024	0.00515	0.02099	0.04625
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	6.5710	3.5325+D	0.8354	0.4495*D	0.4354*D	0.2342	2.6752	1.4399
	SDevs	0.33901	0.08029	0.04226	0.02412	0.02261	0.01004	0.10031	0.06935
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	7.0830+D	4.0762+D	0.7656*D	0.4403	0.3590+D	0.2067+D	2.5398	1.4626*R
	SDevs	0.35784	0.06738	0.05454	0.01629	0.01525	0.00663	0.08851	0.03190

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

*R = Dunn Rank Sum Test Significant at the 0.05 level

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

		Males			
Group #		Thymus (g)	Thymus % TBW	Epididymides (g)	Epididymides % TBW
		Absolute	Relative	Absolute	Relative
Control	(n)	5	5	5	5
	Means	0.2490	0.1223	0.6100	0.3014
	SDevs	0.04110	0.01386	0.03550	0.01885
T1	(n)	5	5	5	5
	Means	0.2542	0.1280	0.6224	0.3135
	SDevs	0.03957	0.02221	0.03703	0.02779
T2	(n)	5	5	5	5
	Means	0.2120	0.1142	0.6346	0.3412
	SDevs	0.02436	0.01452	0.04598	0.01934
T3	(n)	5	5	5	5
	Means	0.1792*D	0.1030	0.5880	0.3388
	SDevs	0.02865	0.01463	0.06500	0.03772

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

		Females							
Group #		Adrenals (g)	Adrenals % TBW	Brain (g)	Brain % TBW	Heart (g)	Heart % TBW	Kidneys (g)	Kidneys % TBW
		Absolute	Relative	Absolute	Relative	Absolute	Relative	Absolute	Relative
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0502	0.0360	1.6516	1.1852	0.4806	0.3450	1.0586	0.7585
	SDevs	0.00402	0.00308	0.05393	0.05984	0.01664	0.01972	0.05699	0.01974
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0570	0.0431*D	1.6522	1.2497	0.4976	0.3760	1.0560	0.7982
	SDevs	0.00245	0.00142	0.03084	0.03092	0.05225	0.03536	0.05365	0.02759
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0506	0.0392	1.6334	1.2604	0.4842	0.3736	1.0694	0.8245*D
	SDevs	0.00498	0.00552	0.03465	0.06672	0.00726	0.01734	0.05203	0.04116
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0506	0.0420	1.6136	1.3451+D	0.4700	0.3911*D	1.1046	0.9183+D
	SDevs	0.00627	0.00375	0.02021	0.08611	0.01819	0.01298	0.08238	0.04992

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

		Females							
Group #		Liver (g)	Liver % TBW	Lung (g)	Lung % TBW	Ovaries (g)	Ovaries % TBW	Spleen (g)	Spleen % TBW
		Absolute	Relative	Absolute	Relative	Absolute	Relative	Absolute	Relative
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.7472	2.6866	0.6856	0.4917	0.0578	0.0413	0.3562	0.2557
	SDevs	0.16892	0.09233	0.05482	0.03902	0.01571	0.01056	0.01886	0.01867
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.8166	2.8843	0.6710	0.5074	0.0604	0.0456	0.3358	0.2540
	SDevs	0.24740	0.13964	0.04142	0.02973	0.01163	0.00842	0.02090	0.01760
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	4.1108	3.1681+D	0.6586	0.5080	0.0602	0.0466	0.3442	0.2652
	SDevs	0.17207	0.09959	0.01971	0.02322	0.01110	0.00967	0.01995	0.01197
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	4.9684+D	4.1309+D	0.6504	0.5413	0.0578	0.0478	0.2908+D	0.2416
	SDevs	0.31522	0.16782	0.03175	0.02558	0.01031	0.00672	0.02014	0.00702

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

		Females			
Group #		Thymus (g)	Thymus % TBW	Uterus (g)	Uterus % TBW
		Absolute	Relative	Absolute	Relative
Control	(n)	5	5	5	5
	Means	0.2320	0.1665	0.2436	0.1756
	SDevs	0.00406	0.00837	0.06869	0.05332
T1	(n)	5	5	5	5
	Means	0.2100	0.1589	0.3580	0.2702
	SDevs	0.00640	0.00670	0.09075	0.06580
T2	(n)	5	5	5	5
	Means	0.2058	0.1590	0.3698	0.2874
	SDevs	0.02875	0.02500	0.11959	0.10162
T3	(n)	5	5	5	5
	Means	0.1818+R	0.1520	0.3556	0.2886
	SDevs	0.01987	0.02400	0.22578	0.16461

+R = Dunn Rank Sum Test Significant at the 0.01 level

부록 8. Group Summary of Hematology Data

Dosing Phase Day 29										
Males										
Group #		WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	NEU% (%)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	4.350	8.902	14.98	43.82	49.22	16.80	34.08	757.0	19.82
	Sdevs	0.9572	0.2284	0.427	1.165	0.259	0.187	0.268	21.31	5.737
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	4.524	8.874	14.94	43.78	49.36	16.84	34.14	771.6	18.80
	Sdevs	1.0271	0.3455	0.488	1.489	0.336	0.152	0.152	16.44	3.824
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	4.244	8.922	14.82	43.86	49.18	16.62	33.78	770.4	18.66
	Sdevs	0.9939	0.1644	0.228	0.934	0.327	0.130	0.377	41.37	2.464
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.684	9.346	15.34	45.96*D	49.18	16.44*D	33.38*D	705.8	19.96
	Sdevs	0.6710	0.3376	0.451	1.352	0.563	0.305	0.449	362.68	3.525

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29										
Males										
Group #		LYM% (%)	MON% (%)	EOS% (%)	BAS% (%)	NEUA (x10 ³ μL)	LYMA (x10 ³ μL)	MONA (x10 ³ μL)	EOSA (x10 ³ μL)	BASA (x10 ³ μL)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	75.98	1.92	1.46	0.18	0.824	3.346	0.080	0.060	0.010
	Sdevs	6.073	0.311	0.344	0.084	0.1172	0.9700	0.0173	0.0071	0.0071
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	77.50	1.70	1.30	0.28	0.836	3.522	0.078	0.056	0.012
	Sdevs	3.806	0.200	0.354	0.084	0.1544	0.9013	0.0228	0.0134	0.0045
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	77.54	1.62	1.32	0.26	0.778	3.300	0.070	0.054	0.012
	Sdevs	2.410	0.268	0.192	0.055	0.1331	0.8387	0.0235	0.0167	0.0045
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	75.96	1.98	1.52	0.18	0.724	2.806	0.072	0.058	0.006
	Sdevs	3.812	0.540	0.370	0.084	0.1115	0.5763	0.0249	0.0217	0.0055

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29			
Males			
Group #		RET% (%)	RETA ($\times 10^9/L$)
Control	(n)	5	5
	Means	2.408	214.36
	Sdevs	0.1266	5.833
	(n)	5	5
	Means	2.384	211.34
	Sdevs	0.2323	18.505
	(n)	5	5
	Means	2.114	188.74
	Sdevs	0.2427	21.429
	(n)	5	5
	Means	2.372	221.54
	Sdevs	0.1482	13.180

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29										
Females										
Group #		WBC (x10 ³ /μL)	RBC (x10 ⁶ /μL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT (x10 ³ /μL)	NEU% (%)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	4.272	8.812	15.32	44.18	50.14	17.38	34.66	809.6	16.34
	Sdevs	0.6615	0.2889	0.432	1.305	0.230	0.130	0.270	50.39	1.038
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	4.244	8.860	15.42	44.58	50.32	17.42	34.58	774.8	14.48
	Sdevs	0.6236	0.0938	0.164	0.377	0.259	0.110	0.356	26.28	3.022
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.538	8.874	15.28	44.54	50.18	17.20*D	34.28	773.6	15.38
	Sdevs	0.7244	0.1896	0.295	0.873	0.249	0.071	0.217	63.58	3.468
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.360	8.994	15.18	44.92	49.92	16.88+D	33.74+D	637.2	14.66
	Sdevs	0.5467	0.7019	1.121	3.520	0.148	0.084	0.167	348.34	4.772

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29										
Females										
Group #		LYM% (%)	MON% (%)	EOS% (%)	BAS% (%)	NEUA (x10 ³ µL)	LYMA (x10 ³ µL)	MONA (x10 ³ µL)	EOSA (x10 ³ µL)	BASA (x10 ³ µL)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	79.52	2.02	1.32	0.26	0.696	3.400	0.088	0.056	0.012
	Sdevs	1.434	0.390	0.228	0.089	0.0921	0.5506	0.0259	0.0152	0.0045
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	81.48	1.68	1.46	0.26	0.616	3.460	0.070	0.064	0.010
	Sdevs	2.930	0.259	0.182	0.055	0.1680	0.5203	0.0122	0.0089	0.0000
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	80.42	1.62	1.74	0.24	0.562	2.826	0.056	0.062	0.008
	Sdevs	3.433	0.377	0.493	0.114	0.2417	0.4612	0.0207	0.0179	0.0045
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	80.06	2.50	1.58	0.30	0.508	2.674	0.084	0.048	0.010
	Sdevs	4.729	0.552	0.526	0.122	0.2135	0.3646	0.0270	0.0084	0.0000

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29			
Females			
Group #		RET% (%)	RETA ($\times 10^9/L$)
Control	(n)	5	5
	Means	2.452	216.04
	Sdevs	0.2965	26.109
T1	(n)	5	5
	Means	2.302	204.16
	Sdevs	0.2653	24.968
T2	(n)	5	5
	Means	2.422	214.82
	Sdevs	0.4384	37.590
T3	(n)	5	5
	Means	2.466	220.88
	Sdevs	0.2945	21.987

부록 9. Group Summary of Coagulation Data

Dosing Phase Day 29			
Males			
Group #		APTT (sec)	PT (sec)
Control	(n)	5	5
	Means	16.18	10.88
	Sdevs	0.638	0.522
T1	(n)	5	5
	Means	17.32	10.98
	Sdevs	0.370	0.356
T2	(n)	5	5
	Means	17.58	11.32
	Sdevs	0.327	0.363
T3	(n)	5	5
	Means	18.94+R	12.06+D
	Sdevs	2.399	0.568

+R = Dunn Rank Sum Test Significant at the 0.01 level

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

부록 9. Group Summary of Coagulation Data (Continued)

Dosing Phase Day 29			
Females			
Group #		APTT (sec)	PT (sec)
Control	(n)	5	5
	Means	16.80	11.22
	Sdevs	1.868	0.409
T1	(n)	5	5
	Means	15.96	11.14
	Sdevs	0.684	0.344
T2	(n)	5	5
	Means	16.50	11.42
	Sdevs	0.400	0.804
T3	(n)	4	4
	Means	18.23	12.63+D
	Sdevs	0.793	0.499

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data

Dosing Phase Day 29										
Males										
Group #		Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)	TP (g/dL)	ALB (g/dL)	CREA (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CA (mg/dl)	IP (mg/dl)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	137.78	4.56	98.60	5.42	3.78	0.362	17.12	9.02	6.76
	Sdevs	0.931	0.098	0.624	0.110	0.045	0.0432	1.511	0.303	0.730
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	138.14	4.70	99.54	5.56	3.86	0.368	17.70	9.22	6.80
	Sdevs	0.673	0.092	1.165	0.089	0.089	0.0377	0.778	0.295	0.255
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	138.76	4.81	99.10	5.66*D	3.96+D	0.390	18.60	9.30	7.12
	Sdevs	0.702	0.256	0.579	0.114	0.055	0.0406	1.223	0.308	0.540
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	138.24	4.95+D	97.96	5.96+D	4.20+D	0.358	18.12	9.62	7.52
	Sdevs	0.963	0.117	0.958	0.207	0.122	0.0356	0.572	0.342	0.460

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data (Continued)

Dosing Phase Day 29									
Males									
Group #		TBIL (mg/dl)	TCHO (mg/dl)	TG (mg/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GLU (mg/dL)	A/G_ratio
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.152	56.02	50.66	77.60	31.88	716.98	154.54	2.28
	Sdevs	0.0164	3.426	11.100	10.963	2.620	47.487	15.540	0.130
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.150	56.50	49.82	73.44	31.04	718.04	152.38	2.26
	Sdevs	0.0071	2.992	15.643	11.782	2.202	52.600	14.500	0.089
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.160	48.88	29.38*D	82.14	31.66	628.28*D	134.30	2.34
	Sdevs	0.0200	3.885	7.164	11.088	2.561	30.035	7.568	0.089
T3	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.220+D	50.16	29.44*D	87.02	37.52+D	669.72	94.90+D	2.38
	Sdevs	0.0122	6.532	7.847	12.508	1.897	45.936	12.488	0.084

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data (Continued)

Dosing Phase Day 29										
Females										
Group #		Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)	TP (g/dL)	ALB (g/dL)	CREA (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CA (mg/dl)	IP (mg/dl)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	139.18	4.74	101.86	5.40	3.82	0.372	17.22	9.38	7.06
	Sdevs	0.563	0.200	0.503	0.100	0.045	0.0164	1.219	0.148	0.472
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	139.18	4.68	102.00	5.36	3.76	0.352	16.60	9.38	6.82
	Sdevs	0.973	0.122	0.543	0.089	0.055	0.0192	2.906	0.084	0.415
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	139.38	4.61	102.12	5.36	3.78	0.358	15.50	9.48	6.72
	Sdevs	1.013	0.283	0.581	0.207	0.130	0.0130	1.614	0.228	0.502
T3	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	141.15+D	4.55	102.35	5.73	4.03	0.335	15.88	9.68*D	7.13
	Sdevs	0.755	0.274	0.551	0.050	0.050	0.0332	1.565	0.126	0.512

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 10. Group Summary of Clinical Chemistry Data (Continued)

Dosing Phase Day 29									
Females									
Group #		TBIL (mg/dl)	TCHO (mg/dl)	TG (mg/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	GLU (mg/dL)	A/G_ratio
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.124	59.44	13.58	73.12	29.62	543.64	128.42	2.40
	Sdevs	0.0134	2.621	1.671	9.573	4.076	52.532	11.299	0.122
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.126	67.22	16.12	75.96	31.00	526.78	128.24	2.34
	Sdevs	0.0152	4.622	3.384	11.426	3.564	34.177	13.804	0.114
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.120	68.80	17.94	81.12	33.32	488.06	115.76	2.40
	Sdevs	0.0158	7.630	3.716	9.776	12.762	45.592	18.696	0.122
T3	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	0.150	71.78*D	36.58+D	78.95	33.58	506.90	86.30+D	2.40
	Sdevs	0.0231	7.350	8.449	6.352	2.297	14.516	14.237	0.000

+D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.01 level

*D = Dunnett LSD Test Significant at the 0.05 level

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Abnormal lesion	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Adrenals	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Aorta	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Bone marrow	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Brain	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Cecum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Coagulating gland(s)	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Colon	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Duodenum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Epididymides	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	4	0	0	5
Debris, cellular, luminal	2>	1	0	0	0
	Total Finding Incidence	1	0	0	0
Esophagus	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Femur	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Heart	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Ileum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Jejunum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Kidneys	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	4
Basophilia, tubules	1>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Larynx	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Liver	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	4	0
Karyocytomegaly, hepatocellular, centrilobular	1>	0	0	0	1
	2>	0	0	0	2
	3>	0	0	0	2
	Total Finding Incidence	0	0	0	5
Microgranuloma	1>	0	0	1	0
	Total Finding Incidence	0	0	1	0
Lung	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	0	0	0	0
Aggregates, macrophages, alveolar	1>	3	0	0	1
	2>	2	0	0	4
	Total Finding Incidence	5	0	0	5
Lymph node, mesenteric	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Lymph node, mesenteric	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Lymph node, tracheobronchial	Number examined:	4	0	0	4
	Number unremarkable:	4	0	0	4
Mammary gland	Number examined:	5	0	0	3
	Number unremarkable:	5	0	0	3
Nasal cavity	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	3
Hyperplasia, mucous cell	1>	0	0	0	2
	Total Finding Incidence	0	0	0	2

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Olfactory bulb	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Pancreas	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Parathyroids	Number examined:	4	0	0	1
	Number unremarkable:	4	0	0	1
Pituitary	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Prostate	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Rectum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Salivary gland, parotid	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	2	0	0	3
Focus, hypertrophic, basophilic	2>	3	0	0	1
	Total Finding Incidence	3	0	0	1
Hyperplasia, ductal	1>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Salivary gland, sublingual	Number examined:	4	0	0	5
	Number unremarkable:	4	0	0	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Salivary glands, submandibular	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Sciatic nerve	Number examined:	5	0	0	4
	Number unremarkable:	5	0	0	4
Seminal vesicles	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Skeletal muscle	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Skin	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Spinal cords	Number examined:	4	0	0	5
	Number unremarkable:	4	0	0	5
Spleen	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	4	0	0	5
Hematopoiesis	1>	1	0	0	0
	Total Finding Incidence	1	0	0	0
Sternum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Stifle joint	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Stomach	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Teeth	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Testes	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	4	0	0	5
Degeneration/atrophy, tubular	2>	1	0	0	0
	Total Finding Incidence	1	0	0	0

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Thymus	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Thyroids	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Trachea	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Urinary bladder	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Abnormal lesion	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Adrenals	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Aorta	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Bone marrow	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Brain	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Cecum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Colon	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Duodenum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Esophagus	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Femur	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Heart	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Ileum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Jejunum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Kidneys	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	4
Basophilia, tubules	1>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Larynx	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	3	0	0	5
Infiltration, mononuclear cell	2>	2	0	0	0
	Total Finding Incidence	2	0	0	0
Liver	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	4	0
Degeneration, cystic	2>	0	0	1	0
	Total Finding Incidence	0	0	1	0
Karyocytomegaly, hepatocellular, centrilobular	2>	0	0	0	5
	Total Finding Incidence	0	0	0	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Liver	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	4	0
Single cell necrosis, hepatocellular, centrilobular	1>	0	0	0	1
	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	2
Vacuolation, hepatocellular, centrilobular	1>	0	0	0	1
	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	2
Lung	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	1	0	0	1
Aggregates, macrophages, alveolar	1>	4	0	0	3
	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	4	0	0	4
Lymph node, mesenteric	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Lymph node, tracheobronchial	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Lymph node, tracheobronchial	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Mammary gland	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Nasal cavity	Number examined:	5	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5	4
Hyperplasia, mucous cell	1>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Olfactory bulb	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Ovaries	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Pancreas	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Parathyroids	Number examined:	3	0	0	5
	Number unremarkable:	3	0	0	5
Pituitary	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	3	0	0	5
Cyst(s), pars distalis	1>	1	0	0	0
	2>	1	0	0	0
	Total Finding Incidence	2	0	0	0

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Rectum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Salivary gland, parotid	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	3	0	0	5
Focus, hypertrophic, basophilic	1>	2	0	0	0
	Total Finding Incidence	2	0	0	0
Salivary gland, sublingual	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Salivary glands, submandibular	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Sciatic nerve	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Skeletal muscle	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Skin	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Spinal cords	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Spleen	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Sternum	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Stifle joint	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Stomach	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Teeth	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Thymus	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Thyroids	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	4
Cyst(s), ultimobranchial duct	2>	0	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	0	1
Trachea	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

1 = Minimal, 2 = Mild, 3 = Moderate, 4 = Marked, 5 = Severe

부록 11. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females					
	Dosage Group:	Control	T1	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0	0
Urinary bladder	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Uterus	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5
Vagina	Number examined:	5	0	0	5
	Number unremarkable:	5	0	0	5

참 여 진

시 험 기 관 : 산업안전보건연구원 산업화학연구실

시험책임자 : 김 용 순 (연구위원, 흡입독성연구센터)

시 험 물 질 : 이 도 연 (연구원, 흡입독성연구센터)

동 물 관 리 : 서 동 석 (연구위원, 흡입독성연구센터)

흡 입 노 출 : 조 지 민 (연구원, 흡입독성연구센터)

병리책임자 : 이 미 주 (연구위원, 흡입독성연구센터)

자 료 보 관 : 권 부 현 (연구위원, 흡입독성연구센터)

시 험 기 간

2018. 02. 26. ~ 2018. 09. 20.

본 시험보고서의 내용은 연구책임자의 개인적 견해이며, 우리 연구원의 공식견해와 다를 수도 있음을 알려드립니다.

산업안전보건연구원장

**F344 랫드를 이용한 1,2-Dichlorobenzene의
28일(아급성) 반복흡입독성시험**

2019-연구원-596

발 행 일 : 2019년 09월 27일

발 행 인 : 산업안전보건연구원 원장 고재철

시험책임자 : 김용순

발 행 처 : 안전보건공단 산업안전보건연구원

주 소 : (34122)대전광역시 유성구 엑스포로339번길 30

전 화 : (042)869-8524

F A X : (042)869-8691

Homepage : <http://oshri.kosha.or.kr>
