



2019년
시험보고서

B6C3F1 마우스를 이용한 1,2-Dichlorobenzene의 28일(아급성) 반복흡입독성시험

산업재해예방

안전보건공단

산업안전보건연구원



요 약 문

본 시험은 암수 마우스를 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. T95는 T1(50 ppm), T2(150 ppm), T3(450 ppm) 각각 15.1분, 18.2분, 및 33.0분이었으며, 챔버 내 시험물질 농도는 0.60% 이하 범위에서 균질하였다. 시험물질의 노출 농도는 시험기간 중 챔버 내 T1(50 ppm), T2(150 ppm), T3(450 ppm) 각각 49.69 ± 1.05 ppm, 147.84 ± 8.35 ppm, 469.65 ± 12.91 ppm이었다.

수컷 T2(150 ppm)에서 2례, T3(450 ppm)에서 1례, 암컷 T3(450 ppm)에서 5례의 사망이 관찰되었고, 수컷 T3(450 ppm)에서 4례의 빈사가 관찰되었다. 시험기간 동안 생존동물의 일반증상, 체중, 사료섭취량, 혈액학적 검사 결과 시험물질과 관련된 변화는 관찰되지 않았다. 혈액생화학 검사 결과 수컷 T2(150 ppm)에서 AST 및 ALT의 유의적인 변화는 관찰되지 않았으나 증가 경향은 관찰되었다. 생존 개체 중 수컷 T2(150 ppm)의 간에서 이영양성 무기질침착 및 색소 침착이 관찰되었으며, T1(50 ppm)에서 시험물질에 의한 변화로 판단되는 비강 후각상피의 위축, 분비샘 확장, 호산성 소구, 기저세포 증생이 관찰되었다.

이상의 결과 1,2-Dichlorobenzene의 NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)은 50 ppm 미만으로 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	13
12. 자료 분석	15
III. 시험결과	16
1. 흡입챔버 내 환경	16
2. 시험물질 농도	16
3. 일반증상 관찰	16
4. 체중 측정	17
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	20
 참고문헌	22
 부록	T-1

그림 차례

[그림 1] 노출기간 중 1,2-Dichlorobenzene의 농도	24
[그림 2] 수컷 평균체중 변화	25
[그림 3] 암컷 평균체중 변화	26
[그림 4] 수컷 평균 사료섭취량 변화	27
[그림 5] 암컷 평균 사료섭취량 변화	28

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 마우스(B6C3F1)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% 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 건강장해 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(0.6m³)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	마우스(특정병원체부재 (SPF; Specific Pathogen Free))
계통/아계통	B6C3F1/Slc
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 : 22.49 g ~ 26.69 g - 암컷 : 18.44 g ~ 22.25 g
공급원	중앙실험동물 06762 서울특별시 서초구 바우뚝로7길 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(W200 x L260 x H150 mm)에서 사육하고 노출기간에는 1마리씩 2열 12연식 철망케이지(W220 x L600 x H150 mm)에 수용하여 사육하였다. 동물실 환경은 온도 $22\pm3^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $50\pm20\%$, 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 1일 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 4시간 절식(음수는 자유급수)을 실시한 후 부검 시 isoflurane으로 마취하고 복대동맥에서 혈액을 채취하였다.

10.2. 혈액학적 검사

계획 도살되는 모든 동물에 대하여 채혈한 혈액 중 약 0.2 mL를 항응고제 (EDTA-2K)가 담긴 채혈 튜브에 넣은 후 혈구분석기(ADVIA 2120i, SIEMENS, Germany)를 이용해 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.

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 부검 시 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 24시간 고정 후 70% ethanol로 교환하였다. 폐 및 방광은 포르말린을 주입하여 고정하였다.

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

시험 종료 전 T3(450 ppm)의 빈사 및 사망 개체가 발생해 병리조직학적 검사가 불가능하여 사망 및 빈사동물을 포함한 대조군(Control)과 T2(150 ppm)의 모

은 동물 및 육안적 병변에 대하여 조직표본을 만들고 hematoxylin & eosin 염색 후 병리조직학적 검사를 실시하였다. 추가적으로 T1(50 ppm)의 간, 폐, 비강에 대해서 조직표본을 제작한 후 병리조직학적 검사를 실시하였다.

12. 자료 분석

시험기간 중 수집된 자료는 군간 평균과 표준편차로 나타내었다. 시험자료의 분석은 Prisma 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 $21.88 \pm 0.23^{\circ}\text{C}$, $21.98 \pm 0.26^{\circ}\text{C}$, $22.00 \pm 0.24^{\circ}\text{C}$, $21.75 \pm 0.16^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $55.58 \pm 2.54\%$, $55.59 \pm 2.62\%$, $48.82 \pm 1.90\%$, $48.71 \pm 1.16\%$, 환기회수 14.95 ± 0.05 회, 15.00 ± 0.01 회, 14.95 ± 0.03 회, 14.94 ± 0.01 회, 산소농도 $21.25 \pm 0.09\%$, $21.32 \pm 0.09\%$, $21.40 \pm 0.07\%$, $21.30 \pm 0.06\%$ 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 00.00 ± 0.00 ppm, 49.69 ± 1.05 ppm, 147.84 ± 8.35 ppm, 469.65 ± 12.91 ppm으로 유지되었다.

3. 일반증상 관찰

수컷 T3(450 ppm)에서 노출 3일째에 1레(개체번호 019)의 사망과 4레(개체번호 016, 017, 018, 020)의 빈사가 관찰되었고, T2(150 ppm)에서는 노출 4일째에 1레(개체번호 014)와 노출 5일째에 1레(개체번호 011)의 사망이 각각 관찰되었다. 암컷 T3(450 ppm)에서는 노출 3일째에 5레(개체번호 036, 037, 038, 039, 040)의 사망이 관찰되었다. 노출 3일째에 수컷 T3(450 ppm)에서 자발운동의 저하(decrease in locomotor activity)가 1레, 자발운동의 소실(loss of locomotor activity)이 3레, 헐떡거림(panting)이 3레 관찰되었으며, T2(150 ppm)에서는 자발운동의 저하가 1레 관찰되었다. 암컷 T3(450 ppm)에서는 횡와위(lying on side)가 5레 관찰되었다. 그 외 생존동물에서는 특이한 일반증상은 관찰되지 않았다.

4. 체중 측정

시험물질 노출기간 중 시험물질과 관련된 평균 체중변화는 관찰되지 않았다.

5. 사료섭취량 측정

시험물질 노출기간 중 시험물질과 관련된 사료섭취량의 변화는 관찰되지 않았다.

6. 부검 및 육안적 관찰

사망 및 빈사 개체의 육안적 관찰 결과, 수컷 T3(450 ppm)의 간에서 적색 부위(focus, red)가 1례(개체번호 018) 관찰되었고, 비장에서 소형화(small)가 3례(개체번호 016, 017, 019), 흉선에서 소형화(small)가 2례(개체번호 017, 020) 관찰되었다.

생존 개체의 계획부검 결과, 수컷 T2(150 ppm)의 간에서 황색 반점(spot, yellow)이 2례(개체번호 013, 015)가 관찰되었다. 암컷 T2(150 ppm)의 비장에서 흑색 부위(focus, black)가 1례(개체번호 033) 관찰되었다.

7. 장기중량

모든 항목에 대해 대조군과 시험물질 노출군간 유의적인 변화는 관찰되지 않았다.

8. 혈액학적 검사

모든 항목에 대하여 대조군과 시험물질 노출군간 유의적인 변화는 관찰되지 않았으나, 암수 T1(50 ppm) 및 T2(150 ppm) 에서 대조군에 비해 백혈구(WBC) 수치가 감소하는 경향을 보였고, 상대림프구(LYM%)의 감소 경향 및 절대림프구(LYMA)의 감소 경향이 관찰되었다.

9. 혈액생화학적 검사

모든 항목에 대해 대조군과 시험물질 노출군간 유의적인 변화는 관찰되지 않았으나, 수컷 T2(150 ppm)에서 아스파테이트 아미노기전이효소(AST) 및 알라닌 아미노기전이효소(ALT)의 증가 경향이 나타났다.

10. 조직병리학적 검사

사망 및 빈사 개체의 병리조직학적 검사결과, 수컷 T3(450 ppm)의 부고환에서 매우 약한(Minimal) 정도의 관강 내 세포 부스러기(Debris, cellular, luminal)가 1레(1/5) 관찰되었고, 간에서 약한(Mild) 정도의 울혈(Congestion)이 1레(1/5), 매우 약한 정도에서 심한(Marked) 정도의 괴사(Necrosis)가 5레(5/5) 관찰되었다. 폐에서 매우 약한 및 약한 정도의 대식구 증가(Increased macrophage)가 2레(2/5), 심한에서 매우 심한(Severe) 정도의 비장의 위축(Atrophy)이 5레(5/5), 매우 약한 정도의 고환의 생식세포 변성(Degeneration)이 1레(1/5), 중간(Moderate)에서 심한 정도의 흉선의 위축이 4레(4/4) 관찰되었다. T2(150 ppm)의 간에서는 심한 및 매우 심한 정도의 울혈 2레(2/2), 매우 심한 정도의 괴사 2레(2/2), 비장에서 약한 및 중간 정도의 위축이 2레(2/2), 흉선의 중간 정도의 위축 1레(1/1)가 관찰되었다. 암컷 T3(450 ppm)에서 심한 및 매우 심한 정도의 비장 위축이 5레(5/5), 중간 및 심한 정도의 흉선 위축이 5레(5/5) 관찰되었다.

생존 개체의 계획부검에 의한 병리조직학적 검사결과, 수컷 T2(150 ppm)의 간에서 중간 정도의 이영양성 무기질침착(Mineralization, dystrophic)이 2레(2/3), 매우 약한에서 중간 정도의 색소 침착(Pigmentation)이 3레(3/3) 관찰되었고, 비강에서 약한에서 심한 정도의 재생을 동반한 변성(Degeneration/regeneration)이 3레(3/3), 매우 약한 정도의 분비샘의 확장(Dilatation, glands)이 1레(1/3), 매우 약한 정도의 호산성 소구(Eosinophilic globules)가 2레(2/3), 약한에서 중간 정도의 기저세포 증생(Hyperplasia, basal cell)이 3레(3/3) 관찰되었다. T1(50 ppm)의 간에서 매우 약한에서 약한 정도의 단핵구 침윤(Infiltration, mononuclear cell)이 2레(2/5), 폐에서 매우 약한 정도의 세기관지폐포 증생(Hyperplasia, bronchiolo-alveolar)이 1레(1/5), 비강에서 약한에서 심한 정도의 위축이 5레(5/5), 매우 약한

에서 중간 정도의 분비샘의 확장이 5례(5/5), 약한에서 중간 정도의 호산성 소구가 5례(5/5), 매우 약한에서 약한 정도의 기저세포 증생이 5례(5/5) 관찰되었다. 대조군에서는 간의 매우 약한 정도의 단핵구 침윤이 1례(1/5) 관찰되었다.

암컷 T2(150 ppm)의 비강에서 약한에서 심한 정도의 재생을 동반한 변성이 5례(5/5), 매우 약한에서 약한 정도의 분비샘의 확장이 3례(3/5), 매우 약한에서 약한 정도의 호산성 소구가 5례(5/5), 약한에서 중간 정도의 기저세포 증생이 5례(5/5) 관찰되었다. 비강에서는 매우 약한 정도의 색소 침착이 1례(1/5) 관찰되었다. T1(50 ppm)의 간에서 매우 약한 정도의 단핵구 침윤이 1례(1/5), 비강에서 중간에서 심한 정도의 위축이 5례(5/5), 약한에서 중간 정도의 분비샘의 확장이 5례(5/5), 약한에서 중간 정도의 호산성 소구가 5례(5/5), 매우 약한 정도의 기저세포 증생이 2례(2/5) 관찰되었다. 대조군에서는 매우 약한 정도의 간의 단핵구 침윤이 2례(2/5) 관찰되었다.

IV. 고찰 및 결론

본 시험은 B6C3F1 마우스를 이용하여 1,2-Dichlorobenzene의 28일 반복흡입 노출 시 나타나는 독성을 확인하여 유해성·위험성 평가 자료로 활용하고 90일 흡입독성시험의 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 49.69 ± 1.05 ppm, 147.84 ± 8.35 ppm, 469.65 ± 12.91 ppm으로 목표농도에 도달하여 유지된 것을 확인 하였다.

노출 중 수컷 T3(450 ppm) 및 T2(150 ppm)에서 각각 5례 및 2례의 사망 또는 빈사가 관찰되었고, 암컷 T3(450 ppm)에서 5례의 사망이 관찰되었다. 실험동물의 사망전에 자발운동의 저하, 자발운동의 소실, 혈떡거림 및 황와위가 관찰되었다. 그 외 생존동물에서는 특이한 일반증상은 관찰되지 않았다. 노출 기간 동안 체중변화 및 사료섭취량 관찰 결과 시험물질과 관련된 변화는 확인되지 않았다. 수컷 사망 또는 빈사 개체의 육안 소견으로 간에서 적색부위, 비장 및 흉선에서 소형화가 관찰되었으며, 병리조직학적 소견으로 간의 울혈 및 소엽중심성 괴사, 폐의 대식구 증가, 비장과 흉선의 위축이 관찰되었다. 이 중 간의 괴사는 빈도 및 정도로 판단했을 때 주요 사망 원인으로 여겨진다. 암컷 사망 개체에서 육안적 소견은 관찰되지 않았고 병리조직학적 소견으로 비장과 흉선의 위축이 관찰되었으나, 뚜렷한 사인을 특정할 수 없었다. 장기 중량 측정 결과 모든 항목에 대해 대조군과 시험물질 노출군간 유의적인 변화는 관찰되지 않았다. 생존 개체의 혈액학적 검사 결과, 암수 T1(50 ppm) 및 T2(150 ppm)에서 대조군에 비해 백혈구 수치, 상대림프구 및 절대림프구의 감소 경향이 관찰되었고, 이는 절대림프구 수의 감소에 따른 연관 파라미터의 변화로 여겨지나, 관련 장기의 조직병리학적 소견은 관찰되지 않아 시험물질에 의한 독성 변화로 판단할 수 없었다. 그 외의 유의한 변화나 변화 경향은 관찰되지 않았다. 생존 개체의 혈액 생화학적 검사 결과, 수컷 T2(150 ppm)에서 AST 및 ALT의 증가 경향이 관찰되었고, 이는 동일 군에서 사망개체를 제외한 3개체 중 2개체의 수치 변화에 따른 것으로

여겨진다. 또한 동일 개체에서 간의 육안 소견 및 병리조직학적 소견이 동반됨에 따라 이는 시험물질에 의한 변화로 판단된다. 이외의 유의한 변화 또는 변화 경향은 관찰되지 않았다. T2(150 ppm) 수컷 개체의 육안 소견으로 관찰된 간의 황색 반점은 이영양성 무기질 침착과 연관된 것으로 판단되며, 암컷 개체에서 나타난 비장의 흑색 반점은 연관된 조직병리학적 소견은 관찰되지 않았다. 조직병리학적 검사 결과, 수컷 T2(150 ppm)의 간에서 관찰된 이영양성 무기질침착은 괴사 등과 동반되어 나타날 수 있는 변화로 색소 침착과 함께 시험물질에 의한 손상 이후의 변화로 판단되며, 암수 T1(50 ppm)에서 관찰된 비강 후각상피의 위축, 분비샘 확장, 호산성 소구, 기저세포 증생은 T2(150 ppm)에서 관찰된 재생을 동반한 변성과 함께 시험물질에 의한 진행성 병변으로 여겨진다. 이외의 대조군 또는 시험물질 노출군에서 관찰된 소견은 자연발생적 또는 우발적 소견으로 시험물질과 관련이 없다고 판단되었다.

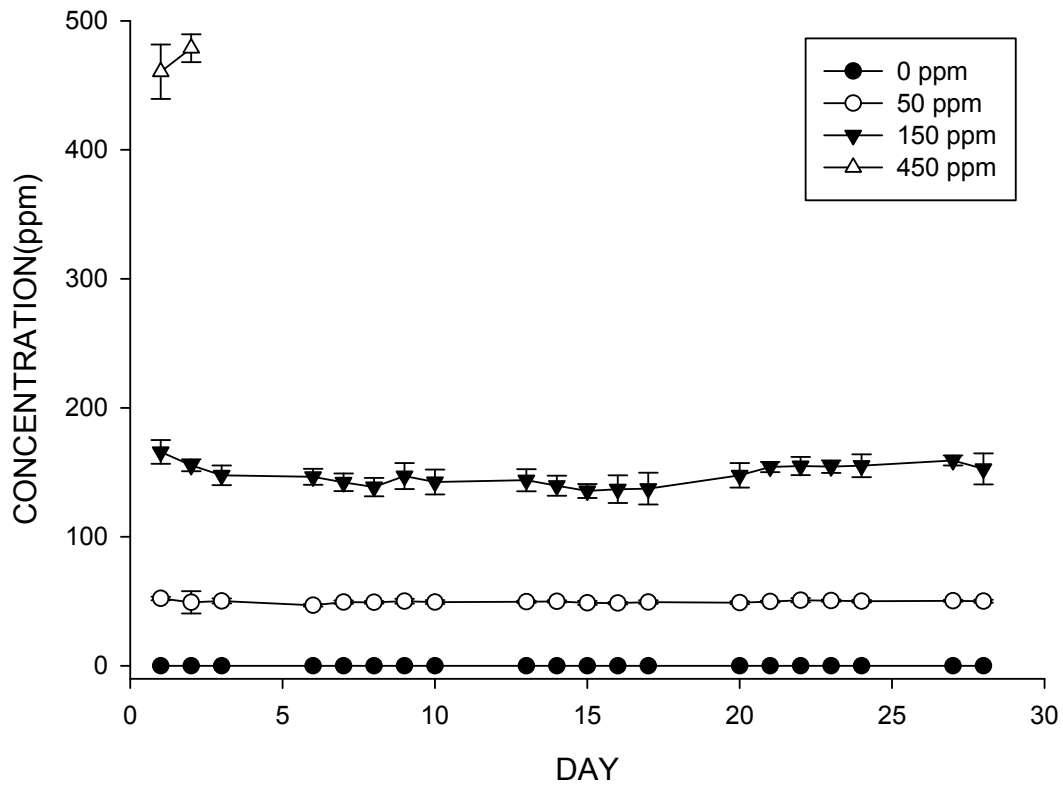
이상의 결과로 보아 1,2-Dichlorobenzene의 NOAEL(No Observed Adverse Effect Level)은 50 ppm 미만으로 제안된다.

참고문헌

- 1) EPA (2006) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS): Toxicological review of dichlorobenzene
- 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

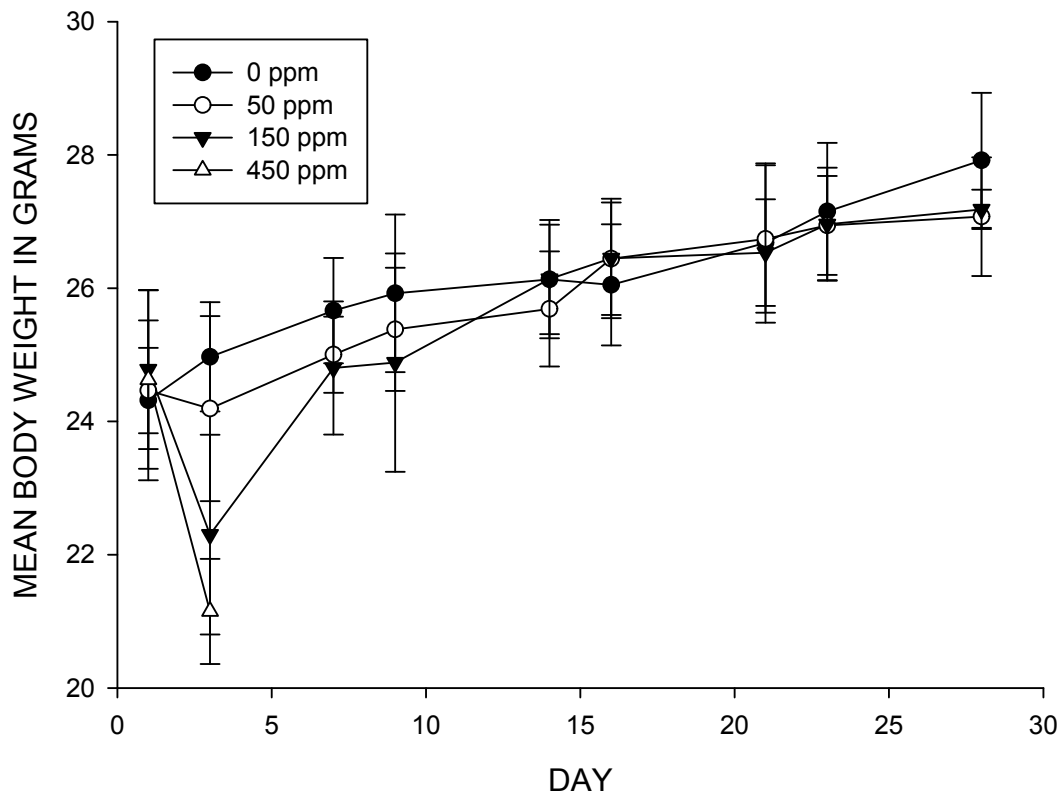
그림

[그림 1] 노출기간 중 1,2-Dichlorobenzene의 농도



Error bars indicate standard deviation.

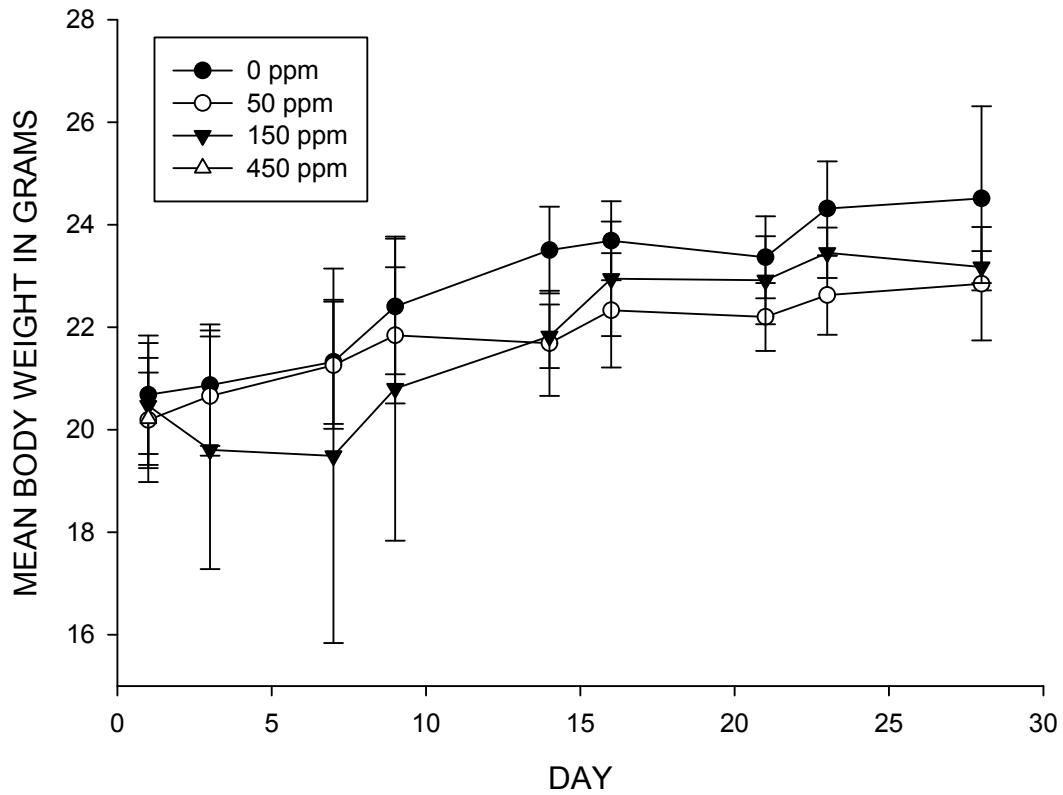
[그림 2] 수컷 평균체중 변화



Error bars indicate standard deviation.

n=5, n=4(T3; 3 day), n=3(T2; 7~28 day).

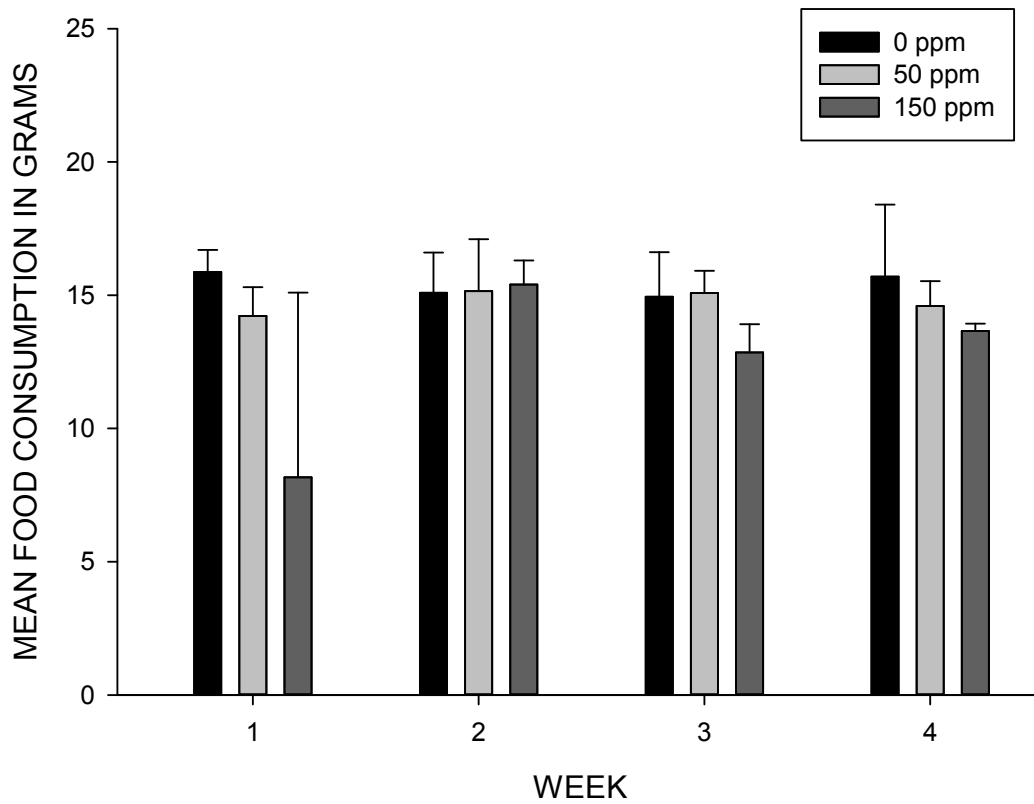
[그림 3] 암컷 평균체중 변화



Error bars indicate standard deviation.

n=5.

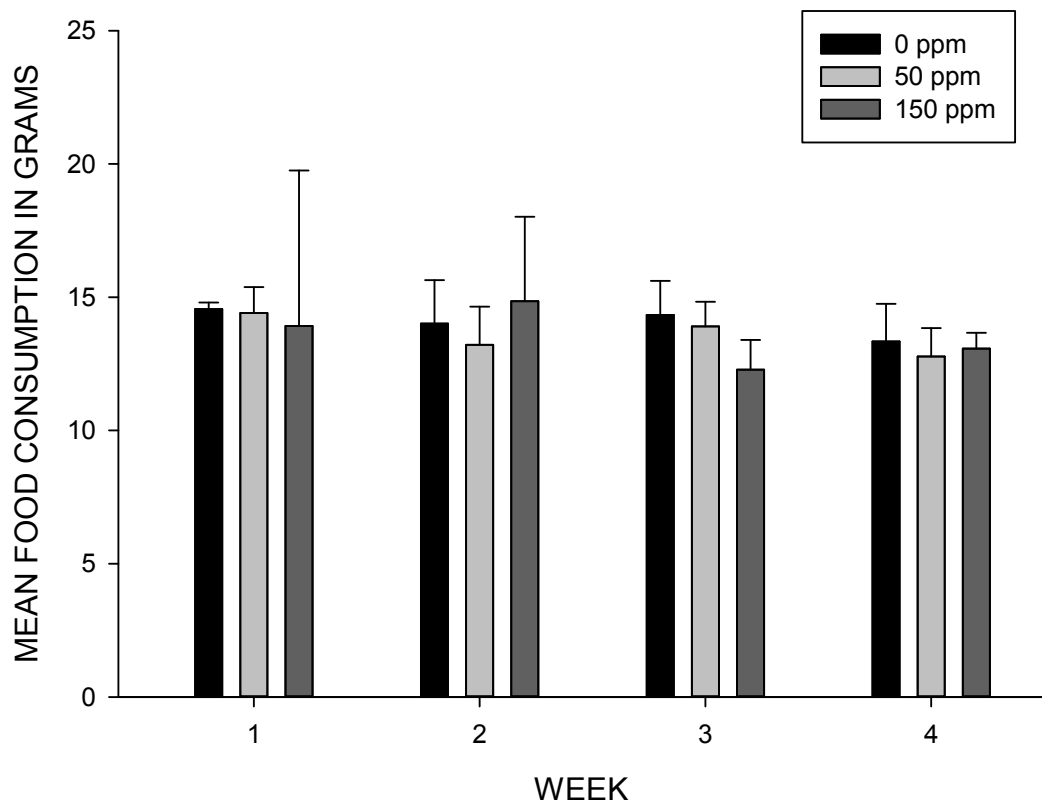
[그림 4] 수컷 평균 사료섭취량 변화



Error bars indicate standard deviation.

n=5, n=3(T2; 2~4 week).

[그림 5] 암컷 평균 사료섭취량 변화



Error bars indicate standard deviation.

n=5.

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)	21.88	±	0.23	21.98	±	0.26	22.00	±	0.24	21.75	±	0.16
Relative Humidity (%)	55.58	±	2.54	55.59	±	2.62	48.82	±	1.90	48.71	±	1.16
Oxygen Concentration (%)	21.25	±	0.09	21.32	±	0.09	21.40	±	0.07	21.30	±	0.06
Pressure of The Chamber (Pa)	-59.86	±	2.10	-59.73	±.	0.91	-59.91	±	2.25	-60.32	±	0.07
Number of Air Change (#/hour)	14.95	±	0.05	15.00	±	0.01	14.95	±	0.03	14.94	±	0.01

All values are expressed as mean ± SD.

부록 2. Concentrations of Test Material in the Inhalation Chambers

	Control	T1	T2	T3
Concentration (ppm)	0.00 ± 0.00	49.69 ± 1.05	147.84 ± 8.35	469.65 ± 12.91

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	18.60	5	2.00
Behavior	Decrease in locomotor activity	0	0.00	0	0.00	1	1.00	1	1.00
	Loss of locomotor activity	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.00
Breathing	Panting	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	1.00

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	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	2.00
Posture, Body position	Lying on side	0	0.00	0	0.00	0	0.00	5	1.00

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	24.316	24.970	25.664	25.922	26.132	26.050	26.678	27.150
	Sdevs	1.1995	0.8196	0.7898	1.1828	0.8203	0.9091	1.1955	1.0299
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	24.464	24.192	25.002	25.382	25.688	26.442	26.738	26.942
	Sdevs	0.6396	1.3883	0.5721	0.9248	0.8632	0.8436	1.1059	0.7417
T2	(n)	5	5	3	3	3	3	3	3
	Means	24.780	22.302	24.803	24.883	26.137	26.447	26.533	26.960
	Sdevs	1.1936	1.4992	0.9988	1.6381	0.8875	0.8958	0.8005	0.8487
T3	(n)	5	4	0	0	0	0	0	0
	Means	24.628	21.150	-	-	-	-	-	-
	Sdevs	1.3397	0.7888	-	-	-	-	-	-

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

Unit : g

Males		
Group #		Dosing Day: 28
Control	(n)	5
	Means	27.918
	Sdevs	1.0125
T1	(n)	5
	Means	27.074
	Sdevs	0.8906
T2	(n)	3
	Means	27.183
	Sdevs	0.2957
T3	(n)	0
	Means	-
	Sdevs	-

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	20.682	20.868	21.324	22.404	23.504	23.686	23.364	24.314
	Sdevs	1.1554	1.1859	1.2125	1.3237	0.8462	0.7699	0.7986	0.9208
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	20.190	20.656	21.258	21.840	21.686	22.328	22.200	22.626
	Sdevs	1.2121	1.1645	1.2391	1.3282	1.0259	1.1153	0.6616	0.7738
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	20.470	19.608	19.490	20.802	21.822	22.944	22.916	23.452
	Sdevs	1.2194	2.3289	3.6526	2.9667	0.6195	1.1184	0.8587	0.4919
T3	(n)	5	0	0	0	0	0	0	0
	Means	20.214	-	-	-	-	-	-	-
	Sdevs	0.9008	-	-	-	-	-	-	-

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

Unit : g

Females		
Group #		Dosing Day: 28
Control	(n)	5
	Means	24.514
	Sdevs	1.7974
T1	(n)	5
	Means	22.848
	Sdevs	1.1062
T2	(n)	5
	Means	23.174
	Sdevs	0.3109
T3	(n)	0
	Means	-
	Sdevs	-

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	5.290	5.029	4.981	5.233
	Sdevs	0.2550	0.4676	0.5165	0.8338
T1	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	4.740	5.051	5.027	4.866
	Sdevs	0.3335	0.6013	0.2570	0.2877
T2	Cages (N)	5	3	3	3
	Means	3.404	5.134	4.284	4.552
	Sdevs	1.8209	0.2599	0.3046	0.0795
T3	Cages (N)	0	0	0	0
	Means	-	-	-	-
	Sdevs	-	-	-	-

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	4.851	4.670	4.777	4.447
	Sdevs	0.0758	0.5025	0.3942	0.4347
T1	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	4.801	4.405	4.634	4.259
	Sdevs	0.3014	0.4406	0.2853	0.3291
T2	Cages (N)	5	5	5	5
	Means	4.640	4.951	4.095	4.357
	Sdevs	1.8013	0.9775	0.3433	0.1824

부록 6. Group Summary of Gross Findings

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

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

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

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

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

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Eyes	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Femur	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Gall bladder	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Harderian glands	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Heart	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Ileum	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Jejunum	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Kidneys	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Larynx	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Liver	Number Examined:	5
Spot		0
	Number Unremarkable:	5
Lung	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Lymph node, mesenteric	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Lymph node, tracheobronchial	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Mammary gland	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Nasal cavity	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Olfactory bulb	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Pancreas	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Parathyroids	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Pituitary	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Prostate	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Rectum	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Salivary gland, parotid	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Salivary gland, sublingual	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Salivary glands, submandibular	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Sciatic nerve	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Seminal vesicles	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Skeletal muscle	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Skin	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Spinal cords	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Spleen	Number Examined:	5
Focus		0
	Number Unremarkable:	5
Sternum	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Stifle joint	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Stomach	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Teeth	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Testes	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Thymus	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Males		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Thyroids	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Trachea	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Urinary bladder	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

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

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

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

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Duodenum	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Esophagus	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Eyes	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Femur	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Gall bladder	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Harderian glands	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Heart	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Ileum	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Jejunum	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Kidneys	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Larynx	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Liver	Number Examined:	5
Spot		0
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Lung	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Lymph node, mesenteric	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Lymph node, tracheobronchial	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Mammary gland	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Nasal cavity	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Olfactory bulb	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Ovaries	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Pancreas	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Parathyroids	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Pituitary	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Rectum	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Salivary gland, parotid	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Salivary gland, sublingual	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Salivary glands, submandibular	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Sciatic nerve	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Skeletal muscle	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Skin	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Spinal cords	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Spleen Focus	Number Examined:	5
		0
	Number Unremarkable:	5
Sternum	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Stifle joint	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Stomach	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Teeth	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Thymus	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Thyroids	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Trachea	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Urinary bladder	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Uterus	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 6. Group Summary of Gross Findings (Continued)

Females		
	Dosage Group:	T1
	Number of Animals:	5
	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5
Vagina	Number Examined:	5
	Number Unremarkable:	5

부록 7. Group Summary of Organ Weights

		Males							
Group		Adrenals (g) Absolute	Adrenals % TBW	Brain (g) Absolute	Brain % TBW	Epididymides (g) Absolute	Epididymides % TBW	Heart (g) Absolute	Heart % TBW
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0046	0.0167	0.4534	1.6364	0.0782	0.2823	0.1144	0.4133
	SDevs	0.00089	0.00379	0.01361	0.07607	0.00449	0.02116	0.00716	0.03641
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0062	0.0230	0.4390	1.6286	0.0760	0.2820	0.1126	0.4169
	SDevs	0.00192	0.00755	0.01007	0.09434	0.00667	0.02963	0.00688	0.01564
T2	(n)	3	3	3	3	3	3	3	3
	Means	0.0040	0.0150	0.4503	1.6835	0.0833	0.3114	0.1120	0.4188
	SDevs	0.00000	0.00022	0.00751	0.02161	0.00404	0.01071	0.00300	0.01373

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

		Males							
Group		Kidneys (g) Absolute	Kidneys % TBW	Liver (g) Absolute	Liver % TBW	Lung (g) Absolute	Lung % TBW	Spleen (g) Absolute	Spleen % TBW
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.3734	1.3479	1.3064	4.7093	0.1324	0.4777	0.0622	0.2246
	SDevs	0.00896	0.06620	0.10625	0.32814	0.01234	0.04611	0.00444	0.01935
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.3734	1.3831	1.3112	4.8441	0.1494	0.5527	0.0542	0.2005
	SDevs	0.01801	0.04991	0.15626	0.40286	0.01764	0.05298	0.00602	0.01796
T2	(n)	3	3	3	3	3	3	3	3
	Means	0.3843	1.4370	1.5090	5.6464	0.1313	0.4911	0.0553	0.2069
	SDevs	0.01266	0.05222	0.13173	0.57119	0.00473	0.02199	0.00503	0.01982

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

		Males			
Group		Testes (g) Absolute	Testes % TBW	Thymus (g) Absolute	Thymus % TBW
Control	(n)	5	5	5	5
	Means	0.1920	0.6935	0.0364	0.1320
	SDevs	0.01129	0.05702	0.00907	0.03549
T1	(n)	5	5	5	5
	Means	0.1938	0.7180	0.0280	0.1034
	SDevs	0.00915	0.02921	0.00339	0.00847
T2	(n)	3	3	3	3
	Means	0.1953	0.7301	0.0423	0.1584
	SDevs	0.00551	0.01019	0.00473	0.01956

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

		Females							
Group		Adrenals (g) Absolute	Adrenals % TBW	Brain (g) Absolute	Brain % TBW	Heart (g) Absolute	Heart % TBW	Kidneys (g) Absolute	Kidneys % TBW
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0078	0.0322	0.4544	1.8770	0.1054	0.4347	0.2768	1.1422
	SDevs	0.00084	0.00294	0.01884	0.09818	0.01026	0.03413	0.01681	0.05312
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0076	0.0337	0.4524	1.9990	0.0996	0.4399	0.2770	1.2222
	SDevs	0.00114	0.00602	0.01695	0.09095	0.00598	0.02480	0.01637	0.03364
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.0088	0.0379	0.4464	1.9262	0.0988	0.4262	0.2834	1.2230
	SDevs	0.00148	0.00579	0.01869	0.06807	0.00638	0.02217	0.01798	0.07632

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

		Females							
Group		Liver (g) Absolute	Liver % TBW	Lung (g) Absolute	Lung % TBW	Ovaries (g) Absolute	Ovaries % TBW	Spleen (g) Absolute	Spleen % TBW
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	1.0346	4.2503	0.1398	0.5765	0.0092	0.0382	0.0792	0.3266
	SDevs	0.13774	0.32006	0.01784	0.06468	0.00148	0.00774	0.00653	0.02016
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.8874	3.9196	0.1270	0.5607	0.0082	0.0362	0.0580	0.2562
	SDevs	0.05015	0.21269	0.00765	0.02578	0.00130	0.00546	0.00495	0.02123
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	1.1948	5.1550	0.1306	0.5637	0.0080	0.0343	0.0630	0.2716
	SDevs	0.05667	0.20337	0.00669	0.03066	0.00255	0.01011	0.00510	0.01674

부록 7. Group Summary of Organ Weights (Continued)

		Females			
Group		Thymus (g) Absolute	Thymus % TBW	Uterus (g) Absolute	Uterus % TBW
Control	(n)	5	5	5	5
	Means	0.0502	0.2066	0.1002	0.4097
	SDevs	0.00593	0.01656	0.02853	0.09704
T1	(n)	5	5	5	5
	Means	0.0366	0.1618	0.0930	0.4095
	SDevs	0.00297	0.01484	0.01281	0.04299
T2	(n)	5	5	5	5
	Means	0.0474	0.2050	0.1028	0.4406
	SDevs	0.00513	0.02711	0.04215	0.16805

부록 8. Group Summary of Hematology Data

Dosing Phase Day 29										
Males										
Group		WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT	NEU%
		(x10^3/μL)	(x10^6/μL)	(g/dL)	(%)	(fL)	(pg)	(g/dL)	(x10^3/μL)	(%)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.226	8.964	13.44	43.42	48.42	15.00	31.00	972.8	11.94
	Sdevs	0.7045	0.4982	0.709	2.979	0.650	0.235	0.652	175.53	2.543
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	1.896	8.864	13.16	43.02	48.50	14.84	30.60	1064.2	16.10
	Sdevs	0.8443	0.2638	0.508	2.013	0.935	0.270	0.453	52.09	3.010
T2	(n)	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Means	1.950	8.520	12.87	41.73	48.97	15.10	30.83	1081.7	19.63
	Sdevs	0.4687	0.3500	0.603	2.673	1.159	0.265	0.651	138.68	3.876

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29										
Males										
Group		LYM%	MON%	EOS%	BAS%	NEUA	LYMA	MONA	EOSA	BASA
		(%)	(%)	(%)	(%)	(x10 ³ μL)	(x10 ³ μL)	(x10 ³ μL)	(x10 ³ μL)	(x10 ³ μL)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	80.42	0.96	5.94	0.20	0.380	2.604	0.028	0.184	0.006
	Sdevs	7.178	0.167	6.942	0.100	0.0935	0.6862	0.0084	0.2113	0.0055
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	78.08	1.42	3.98	0.10	0.316	1.478	0.028	0.070	0.000
	Sdevs	1.675	0.164	1.794	0.071	0.1730	0.6526	0.0130	0.0255	0.0000
T2	(n)	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Means	75.13	1.27	3.33	0.13	0.377	1.470	0.023	0.067	0.000
	Sdevs	3.449	0.289	0.153	0.058	0.0757	0.4085	0.0058	0.0115	0.0000

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

		Dosing Phase Day 29	
		Males	
Group		RET% (%)	RETA (x10 ⁹ /L)
Control	(n)	5	5
	Means	3.084	275.78
	Sdevs	0.6366	56.350
T1	(n)	5	5
	Means	2.610	231.56
	Sdevs	0.1010	13.832
T2	(n)	3	3
	Means	2.363	200.13
	Sdevs	0.6933	52.302

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	4.570	9.520	14.46	47.06	49.46	15.16	30.72	950.4	12.74
	Sdevs	1.3147	0.4681	0.764	1.981	0.428	0.207	0.554	138.22	2.529
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.498	9.378	14.06	46.96	50.02	14.98	29.94	940.8	22.72
	Sdevs	0.8037	0.1728	0.152	0.835	0.303	0.164	0.279	45.32	5.046
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	3.334	9.028	13.52	45.28	50.18	14.98	29.90	1122.6	21.70
	Sdevs	0.5688	0.3693	0.559	1.404	0.876	0.110	0.579	167.53	2.749

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

		Dosing Phase Day 29								
		Females								
Group		LYM%	MON%	EOS%	BAS%	NEUA	LYMA	MONA	EOSA	BASA
		(%)	(%)	(%)	(%)	(x10 ³ μL)	(x10 ³ μL)	(x10 ³ μL)	(x10 ³ μL)	(x10 ³ μL)
Control	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	81.56	1.20	3.06	0.42	0.602	3.718	0.058	0.132	0.016
	Sdevs	3.117	0.339	1.345	0.228	0.2785	1.0225	0.0311	0.0342	0.0089
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	70.90	2.14	3.56	0.18	0.774	2.504	0.074	0.122	0.006
	Sdevs	5.828	0.518	1.150	0.045	0.1566	0.7012	0.0152	0.0383	0.0055
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	71.24	2.58	3.42	0.28	0.712	2.392	0.084	0.108	0.008
	Sdevs	4.585	0.687	1.641	0.179	0.0466	0.5407	0.0251	0.0396	0.0084

부록 8. Group Summary of Hematology Data (Continued)

Dosing Phase Day 29			
Males			
Group		RET% (%)	RETA (x10 ⁹ /L)
Control	(n)	5	5
	Means	2.482	236.00
	Sdevs	0.1038	12.129
T1	(n)	5	5
	Means	2.076	194.32
	Sdevs	0.3242	27.881
T2	(n)	5	5
	Means	1.994	179.70
	Sdevs	0.2448	19.538

부록 9. 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	145.30	4.80	110.58	4.74	2.98	0.262	25.80	8.86	6.66
	Sdevs	2.690	0.158	1.594	0.167	0.110	0.0084	2.840	0.114	1.137
T1	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	144.68	4.80	108.80	4.73	3.00	0.268	21.13	9.03	7.53
	Sdevs	2.380	0.245	2.173	0.222	0.115	0.0096	3.806	0.126	1.719
T2	(n)	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	Means	144.90	4.63	109.73	4.80	3.03	0.260	19.70	9.17	6.27
	Sdevs	1.752	0.635	1.531	0.100	0.058	0.0100	6.100	0.351	1.060

부록 9. 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	0.124	125.40	63.60	40.68	27.42	277.80	250.84	1.68
	Sdevs	0.0397	13.734	16.613	6.883	5.137	16.232	33.223	0.084
T1	(n)	4	4	4	4	4	4	4	4
	Means	0.148	131.05	57.98	36.93	27.18	249.00	239.63	1.73
	Sdevs	0.0660	12.926	14.851	2.912	3.121	6.975	19.691	0.096
T2	(n)	3	3	3	3	3	3	3	3
	Means	0.150	147.37	66.40	73.30	142.40	251.77	242.40	1.73
	Sdevs	0.0173	12.662	3.005	50.084	187.041	7.480	1.473	0.058

부록 9. Group Summary of Clinical Chemistry Data (Continued)

Dosing Phase Day 29										
Females										
Group		Na	K	Cl	TP	ALB	CREA	BUN	Ca	IP
		(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(g/dL)	(g/dL)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)
Control	(n)	5	5	5	3	4	3	3	3	3
	Means	149.14	4.28	117.26	4.73	3.15	0.253	18.00	8.73	8.03
	Sdevs	4.476	0.311	4.267	0.115	0.129	0.0153	0.872	0.231	0.416
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	150.10	4.50	117.12	4.72	3.14	0.270	19.22	9.12	7.90
	Sdevs	0.704	0.235	1.385	0.110	0.089	0.0122	1.252	0.239	1.373
T2	(n)	5	5	5	5	5	5	5	4	4
	Means	150.76	4.74	118.06	4.88	3.24	0.252	17.00	9.08	6.75
	Sdevs	3.349	0.279	2.880	0.045	0.055	0.0239	3.988	0.096	0.933

부록 9. 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)	3	3	3	3	3	3	3	3
	Means	0.170	105.17	37.37	40.60	25.10	328.57	230.53	1.90
	Sdevs	0.0100	6.145	15.253	1.808	0.800	15.556	25.614	0.100
T1	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5
	Means	0.226	119.32	32.56	41.84	23.56	328.00	232.22	2.00
	Sdevs	0.0404	5.019	2.303	3.727	1.205	12.995	22.000	0.071
T2	(n)	4	4	4	4	4	4	5	5
	Means	0.208	145.35	42.68	50.28	30.43	321.10	244.44	2.00
	Sdevs	0.0206	1.237	4.723	26.894	6.410	21.073	20.194	0.100

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Abnormal lesion	Number examined:	0	0	0
	Number unremarkable:	0	0	0
Adrenals	Number examined:	4	5	5
	Number unremarkable:	4	5	5
Animal ID	Number examined:	0	0	0
	Number unremarkable:	0	0	0
Aorta	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Bone marrow	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Brain	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Cecum	Number examined:	5	3	3
	Number unremarkable:	5	3	3
Coagulating gland(s)	Number examined:	4	5	5
	Number unremarkable:	4	5	5

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Colon	Number examined:	5	3	4
	Number unremarkable:	5	3	4
Duodenum	Number examined:	5	3	4
	Number unremarkable:	5	3	4
Epididymides	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	4
Debris, cellular, luminal	1>	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	1
Esophagus	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Eyes	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Femur	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Gall bladder	Number examined:	4	3	4
	Number unremarkable:	4	3	4
Harderian glands	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Heart	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Ileum	Number examined:	5	3	4
	Number unremarkable:	5	3	4
Jejunum	Number examined:	5	3	4
	Number unremarkable:	5	3	4
Kidneys	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Larynx	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Liver	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	4	0	0
Congestion	2>	0	0	1
	4>	0	1	0
	5>	0	1	0
	Total Finding Incidence	0	2	1
Infiltration, mononuclear cell	1>	1	0	0
	Total Finding Incidence	1	0	0
Mineralization, dystrophic	3>	0	2	0
	Total Finding Incidence	0	2	0
Necrosis	1>	0	0	1
	2>	0	0	1
	3>	0	0	1
	4>	0	0	2
	5>	0	2	0
	Total Finding Incidence	0	2	5
Pigmentation	1>	0	1	0
	2>	0	2	0

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Liver	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	4	0	0
Pigmentation	Total Finding Incidence	0	3	0
Lung	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	3
Increased macrophage	1>	0	0	1
	2>	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	2
Lymph node, mesenteric	Number examined:	5	4	3
	Number unremarkable:	5	4	3
Lymph node, tracheobronchial	Number examined:	2	3	2
	Number unremarkable:	2	3	2

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Mammary gland	Number examined:	0	1	1
	Number unremarkable:	0	1	1
Nasal cavity	Number examined:	0	3	0
	Number unremarkable:	0	0	0
Degeneration/regeneration	2>	0	1	0
	3>	0	1	0
	4>	0	1	0
	Total Finding Incidence	0	3	0
Dilatation,glands	1>	0	1	0
	Total Finding Incidence	0	1	0
Eosinophilic globules	1>	0	2	0
	Total Finding Incidence	0	2	0
Hyperplasia, basal cell	2>	0	1	0
	3>	0	2	0
	Total Finding Incidence	0	3	0
Olfactory bulb	Number examined:	3	1	0
	Number unremarkable:	3	1	0

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Olfactory bulb	Number examined:	3	1	0
	Number unremarkable:	3	1	0
Pancreas	Number examined:	5	4	4
	Number unremarkable:	5	4	4
Parathyroids	Number examined:	3	4	3
	Number unremarkable:	3	4	3
Pituitary	Number examined:	4	5	4
	Number unremarkable:	4	5	4

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Prostate	Number examined:	2	4	3
	Number unremarkable:	2	4	3
Rectum	Number examined:	5	3	4
	Number unremarkable:	5	3	4
Salivary gland, parotid	Number examined:	4	5	5
	Number unremarkable:	4	5	5
Salivary gland, sublingual	Number examined:	5	5	4
	Number unremarkable:	5	5	4

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Skin	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Spinal cords	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Spleen	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	3	0
Atrophy	2>	0	1	1
	3>	0	1	1
	4>	0	0	2
	5>	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	2	5
Sternum	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Sternum	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Stifle joint	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Stomach	Number examined:	5	3	4
	Number unremarkable:	5	3	4
Teeth	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Males				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Testes	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	4
Degeneration, germ cells	1>	0	0	1
	Total Finding Incidence	0	0	1
Thymus	Number examined:	5	4	4
	Number unremarkable:	5	3	0
Atrophy	3>	0	1	1
	4>	0	0	3
	Total Finding Incidence	0	1	4
Thyroids	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Trachea	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Duodenum	Number examined:	5	5	0
	Number unremarkable:	5	5	0
Esophagus	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Eyes	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Femur	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Gall bladder	Number examined:	5	5	0
	Number unremarkable:	5	5	0
Harderian glands	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Heart	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Ileum	Number examined:	5	5	0
	Number unremarkable:	5	5	0

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Jejunum	Number examined:	5	5	0
	Number unremarkable:	5	5	0
Kidneys	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Larynx	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Liver	Number examined:	5	5	5
	Total Finding Incidence	2	0	0
Infiltration, mononuclear cell	1>	2	0	0
	Number unremarkable:	3	5	5

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Lung	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Lymph node, mesenteric	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Lymph node, tracheobronchial	Number examined:	4	5	2
	Number unremarkable:	4	5	2
Mammary gland	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Nasal cavity	Number examined:	5	5	0
	Number unremarkable:	5	0	0
Degeneration/regeneration	2>	0	1	0
	3>	0	1	0
	4>	0	3	0
	Total Finding Incidence	0	5	0
Dilatation,glands	1>	0	2	0
	2>	0	1	0
	Total Finding Incidence	0	3	0
Eosinophilic globules	1>	0	2	0
	2>	0	3	0
	Total Finding Incidence	0	5	0
Hyperplasia, basal cell	2>	0	2	0
	3>	0	3	0
	Total Finding Incidence	0	5	0
Olfactory bulb	Number examined:	2	2	0
	Number unremarkable:	2	2	0

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Ovaries	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Pancreas	Number examined:	5	5	0
	Number unremarkable:	5	5	0
Parathyroids	Number examined:	4	2	4
	Number unremarkable:	4	2	4
Pituitary	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Rectum	Number examined:	5	5	0
	Number unremarkable:	5	5	0
Salivary gland, parotid	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Salivary gland, sublingual	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Salivary glands, submandibular	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Sciatic nerve	Number examined:	5	4	4
	Number unremarkable:	5	4	4
Skeletal muscle	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Skin	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Spinal cords	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Spleen	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	4	0
Atrophy	4>	0	0	3
	5>	0	0	2
	Total Finding Incidence	0	0	5
Pigmentation	1>	0	1	0
	Total Finding Incidence	0	1	0
Sternum	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Stifle joint	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Stomach	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Stomach	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Teeth	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Thymus	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	0
Atrophy	3>	0	0	3
	4>	0	0	2
	Total Finding Incidence	0	0	5
Thyroids	Number examined:	5	4	5
	Number unremarkable:	5	4	5

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

부록 10. Group Summary of Histopathological Findings (Continued)

Females				
	Dosage Group:	Control	T2	T3
	Number of Animals:	5	5	5
	Number Examined:	5	5	5
	Number Unremarkable:	0	0	0
Trachea	Number examined:	5	4	5
	Number unremarkable:	5	4	5
Urinary bladder	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Uterus	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	5
Vagina	Number examined:	5	5	5
	Number unremarkable:	5	5	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 : 최 현 성 (연구원, 흡입독성연구센터)

병리책임자 : 조 은 상 (연구위원, 흡입독성연구센터)

자 료 보 관 : 권 부 현 (연구위원, 흡입독성연구센터)

시 험 기 간

2018. 03. 07. ~ 2018. 10. 22.

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

산업안전보건연구원장

B6C3F1 마우스를 이용한 1,2-Dichlorobenzene의 28일(아급성) 반복흡입독성시험

2019-연구원-595

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>
