

最終報告書

表 題：3-メチルフェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験
試験番号：SR-9881

目次

	頁
要約	2
緒言	3
材料および方法	3
成績	10
考察	14
参考文献	15

Figures	添付
---------------	----

1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Tables	添付
--------------	----

1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) in rats (SR-9881)
2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP); Administration week 4 (SR-9881)
9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP); Administration week 4 (SR-9881)
10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP); Recovery week 2 (SR-9881)
11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP); Recovery week 2 (SR-9881)
12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP); Administration week 4 (SR-9881)
13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP); Administration week 4 (SR-9881)
14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP); Recovery week 2 (SR-9881)
15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP); Recovery week 2 (SR-9881)
16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP); Administration week 4 (SR-9881)
17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP); Administration week 4 (SR-9881)
18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP); Recovery week 2 (SR-9881)
19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP); Recovery week 2 (SR-9881)
20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

要 約

3-メチルフェノールを0 (対照群)、100、300 および 1000 mg/kg の投与量で、1 群当たり雌雄各 7 あるいは 14 匹の Crj:CD (SD) IGS ラットに 28 日間反復経口投与してその毒性を検討した。さらに、1000 mg/kg 群について投与終了の翌日から 14 日間観察を継続して投与期間終了時にみられた毒性の回復性について検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態の変化として、投与期間を通して投与後に振戦または流涎が 1000 mg/kg 群の雌雄にのみ観察された。回復期間中の 1000 mg/kg 群には異常は観察されなかった。死亡は、いずれの被験物質投与群にも認められなかった。
2. 体重は、1000 mg/kg 群でのみ、雄では投与 2 日から 28 日、雌では投与 7 日から 28 日に低値がみられた。回復期間中の 1000 mg/kg 群では、雌雄とも体重値は対照群より低かったが、体重増加率は対照群を上回り、回復傾向がみられた。
3. 摂餌量は、1000 mg/kg 群でのみ、雄では投与 2 日、雌では投与 2 日および 14 日、ならびに回復 1 日に低値がみられた。
4. 投与 4 週の尿検査では、1000 mg/kg 群でのみ雌雄の尿 pH の低下、尿蛋白陰性例の増加または増加傾向、ならびに雄の尿量および飲水量の高値がみられたが、回復 2 週の検査では変化はみられなかった。
5. 血液化学的検査では、1000 mg/kg 群でのみ投与期間終了時に、雌雄の総コレステロールが高値または高値傾向であった。回復期間終了時には、グルコースの低値が雌雄にみられた。
6. 血液学的検査および剖検の結果では、投与期間終了時および回復期間終了時において、被験物質の投与に起因すると考えられる変化は、いずれの投与群にも認められなかった。
7. 器官重量は、投与期間終了時に 1000 mg/kg 群の雄で肝臓の器官体重重量比、雌の肝臓および腎臓の器官体重重量比に高値がみられた。300 mg/kg 群では、雌の肝臓の器官体重重量比に高値がみられた。100 mg/kg 群では、いずれの器官にも変化はみられなかった。回復期間終了時には、1000 mg/kg 群で雌雄の肝臓の器官重量または器官体重重量比に低値がみられた。
8. 病理組織学的検査では、投与期間終了時にのみ 1000 mg/kg 群の雄の 1 例に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大がみられた。

以上のことから、3-メチルフェノールをラットに 28 日間反復経口投与した場合に、300 mg/kg は雌の肝臓の器官体重重量比を増加させる用量であり、1000 mg/kg は雌雄の動物に振戦、流涎等中毒症状の発現、体重および摂餌量の低値、尿 pH の低下、総コレステロールの高値、ならびに肝臓または腎臓の器官体重重量比の高値を引き起こす用量であると考えられる。回復期間終了時には、雌雄とも体重には回復傾向がみられ、その他の変化には回復性がみられた。

したがって、本試験条件下における無影響量 (NOEL) は、雄で 300 mg/kg、雌で 100 mg/kg であると結論される。

緒 言

この試験は、OECD 既存化学物質の安全性点検事業の一環として、3-メチルフェノールをラットに 28 日間反復経口投与してその毒性を検討し、さらに、投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し、投与期間終了時にみられた毒性の回復性について検討する目的で実施した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、3-メチルフェノール (3-methylphenol、以下 3-MP と略す、CAS No. : 108-39-4、ロット番号 : 純度 : 99.13%、提供者 :) で、常温において無色ないし淡黄色液体である (Appendix 1 および 2)。3-MP は遮光気密容器に入れ、冷暗所 (実測範囲 4~10℃) に保存した。被験物質サンプルとして、上記ロットについて約 1 g を採取し、試験施設の検体保存室に保存した。試験期間中の被験物質の安定性については、本試験の操作終了後、残余被験物質を用いて提供者である が純度の分析を行ない確認した (Appendix 3)。

2. 対照物質

対照物質として日本薬局方オリーブ油 (ロット番号 : 807089 および 812143、ヤクハン製薬株式会社) を室温で保存し、投与に使用した。また、3-MP の溶媒として投与液の調製にも使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

投与量ごとに被験物質を精秤し、所定の濃度となるように溶媒である対照物質を加えて溶解した。調製液は遮光気密容器に入れて冷暗所に保存し、投与に用いる際には室温に戻してから投与した。調製の際にはマスクおよび手袋を着用し、作業をドラフト内で行なった。試験期間中、投与液の調製を 5 回実施し、調製日の翌日から 2~7 日間投与に用いた。残余調製液は焼却処分とした。

(2) 投与液の化学分析

投与に先立って 0.2 mg/mL および 250 mg/mL の濃度の調製液中の被験物質の安定性の分析を実施した結果、被験物質は調製液中で室温で 3 時間、冷暗所 (実測範囲 1~3℃) 保存条件下で 8 日間安定であることが確認された (Appendix 4)。

投与に用いる初回および最終調製時の各濃度の調製液について被験物質の濃度を分析した結果、含有率は所定濃度の 98.4~102% であり、調製液は規定の濃度を含有することを確認した (Appendix 5 および 6)。

以上の分析は、保土谷コントラクトラボ株式会社において実施された。

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センター生産の SPF Crj:CD(SD) IGS ラットを用いた。ラットはこの種の試験で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雌雄各々49匹を1999年2月10日に4週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で70～82 g、雌で66～78 gであった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について雄は7日間、雌は8日間一般状態を1日1回観察した。さらに、期間中に体重測定を2回行なった。検疫および馴化期間中、動物に異常はみられなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、健康な動物を雌雄各々42匹選抜して、5週齢で試験に供した。検疫および馴化期間終了日（投与前々日）の体重に基づいて層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行なった。これらの動物の体重範囲は、雄で119～129g、雌で113～127gであり、平均体重（雄123.6g、雌119.7g）の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外した。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、個体識別を行なった。群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行なった。

飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに、試験番号および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は性別毎に色分けしたラベルに、試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物を温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ （実測範囲 20～23 $^{\circ}\text{C}$ ）、湿度 $55 \pm 10\%$ （実測範囲 36～64%）、換気回数 10～15 回/時間、照明時間 12 時間（午前 8 時点灯、午後 8 時消灯の人工照明）の動物飼育室（308 号室）で飼育した。動物飼育室の温度および湿度は毎日監視した。

2) 飼育器材および飼育方法

雌雄別にブラケット式金属製金網床ケージ（300W×410D×200H, mm）に、検疫および馴化期間中は4ないし5匹、群分け後は1匹収容した。ケージおよび給餌器は群分け時に1回、受皿は週2回洗浄滅菌済のものと交換した。自動給水装置の水抜きは週1回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1日1回の頻度で実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を1週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

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

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット (980904、981209、990109) の飼料について分析した。汚染物質の分析は財団法人日本食品分析センターにおいて、微生物検査は飼料製造業者がそれぞれ行なった。分析項目と許容値は飼化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 7~12)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、1999 年 1 月 12 日および 1999 年 4 月 6 日に試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社において行なった。分析項目と許容値は飼化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった (Appendix 13 および 14)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号を Table 1 に示す。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

被験物質の投与量は予備試験 (試験番号 SR-9880) の結果¹⁾に基づいて設定した。

予備試験では、0、125、250、500 および 1000 mg/kg/day の投与量で 1 群雌雄各 5 匹の SD 系ラットに 14 日間経口投与した。その結果、1000 mg/kg 群では雌雄に振戦、腹臥、横臥または流涎などの異常な症状の発現、雄の体重と摂餌量の低値、ならびに雌雄の肝臓および腎臓の器官重量の高値がみられた。500 mg/kg 群では雌雄の肝臓重量が有意に高かった。さらに血液化学的検査では、雄の 500 mg/kg 群で総蛋白とアルカリホスファターゼが有意に高く、雌の 500 および 1000 mg/kg 群で総コレステロールが有意に高かった。一方、250 および 125 mg/kg 群には 3-MP 投与によると考えられる変化は認められなかった。以上のことから、28 日間反復経口投与毒性試験の本試験では、雌雄のラットに確実に毒性が認められると予測される 1000 mg/kg/day を最高用量とし、以下公比約 3 で除して 300 および 100 mg/kg/day の 3 用量群を雌雄ともに設定した。そのほかに、溶媒 (オリブ油) のみを同様に投与する対照群を設けた。

2) 投与

被験物質がヒトに経口的に曝露される可能性を考慮し、「試験指針」に準拠して胃ゾンデを用いて、午前 9 時～午前 12 時の間に 1 日 1 回 28 日間強制的に胃内に経口投与した。ただし、尿検査日は午前 12 時～午後 1 時の間に投与した。

投与容量は 5 mL/kg とし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

(8) 観察、測定および検査項目

1) 一般状態観察

投与開始日を投与 1 日、投与 28 日の翌日を回復 1 日としてそれぞれ起算し、投与期間終了時解剖例は投与 28 日の翌日の剖検日まで、回復期間終了時解剖例は回復 14 日の翌日の剖検日までの期間中、全例について実施した。動物の生死、外観、行動等を、投与期間中は毎日の投与前に 1 回と投与後に少なくとも 1 回観察し、異常が認められた場合は、その症状ならびに症状の発現および消失時刻を記録した。回復期間中は毎日 1 回観察した。

2) 体重測定

全例について、動物の体重を、投与 1、2、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 1、7 および 14 日、ならびに各期間終了の翌日の剖検日に、電子天秤（ザルトリウス 1401 B MP7-2 または 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社）を用いて測定した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

投与期間；体重増加量＝（投与 28 日体重）－（投与 1 日体重）

体重増加率＝〔（体重増加量）／（投与 1 日体重）〕×100

回復期間；体重増加量＝（回復 14 日体重）－（回復 1 日体重）

体重増加率＝〔（体重増加量）／（回復 1 日体重）〕×100

3) 摂餌量測定

全例について、動物の摂餌量を、投与 1、2、7、14、21 および 28 日の投与前、ならびに回復 1、7 および 14 日に、電子天秤（ザルトリウス 1401 B MP7-2 または 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社）を用いて測定した。各測定日の摂餌量は、ケージ毎に測定前日の給与量から翌日の残量を減じた値を、1 日分の消費量として表わした。

4) 尿検査

全例について、投与 4 週（投与 22 日）および回復 2 週（回復 8 日）に、非絶食下でラット用代謝ケージ（KN-646、B-1 型、夏目製作所）を用いて採尿し、約 3 時間の蓄尿で①～⑨を、また約 21 時間の蓄尿で⑩および⑪を実施し、同時に⑫を測定した。採取した尿は検査終了後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

① pH	試験紙法（マルティスティックス、バ イエル・三共）
② 蛋白 (Pro)	試験紙法（マルティスティックス、バ イエル・三共）
③ 糖 (Glu)	試験紙法（マルティスティックス、バ イエル・三共）
④ ケトン体 (Ket)	試験紙法（マルティスティックス、バ イエル・三共）
⑤ ウロビリノーゲン (Uro)	試験紙法（マルティスティックス、バ イエル・三共）

⑥ビリルビン(Bil)	試験紙法 (マルティステックス、バ イエル・三共)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法 (マルティステックス、バ イエル・三共)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨沈渣(Urinary sediments)	鏡検
⑩尿量(U-Vol)	容量測定
⑪比重(Specific gravity)	屈折計法 (尿比重屈折計コロン-S、アタゴ)
⑫採尿中の飲水量(Water consumption)	給水瓶の重量測定による

5) 血液学的検査

全例について、剖検時に、約 16~22 時間絶食させたラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より約 1 mL 採血した。①~⑩については EDTA・2K (ベノジェクト II 真空採血管、テルモ株式会社) で処理した血液を用い、⑪および⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理し、遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。得られた血液および血漿は検査終了後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数(RBC)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
②ヘマトクリット値(Ht)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦網赤血球数(Ret)	Brecher 法 (鏡検)
⑧血小板数(Plat)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨白血球数(WBC)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑩白血球百分比(Hemogram of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色標本鏡検
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (血液凝固自動測定装置アメルグ KC-10A、バクスター)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	エラジン酸法 (血液凝固自動測定装置アメルグ KC-10A、バクスター)

6) 血液化学的検査

全例について、剖検時に、約 16～22 時間絶食させたラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。①、④および⑥についてはヘパリンナトリウム（ヘパリンナトリウム注、1000 単位/mL、持田製薬株式会社）約 20 単位で処理後、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管（セパクリーン、栄研器材株式会社）に血液を採取し、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃で凍結保存した。

検査項目および検査方法：

① GOT	IFCC 法（自動分析装置 7150 形、日立製作所）
② GPT	IFCC 法（自動分析装置 7150 形、日立製作所）
③ アルカリホスファターゼ (ALP)	Bessey-Lowry 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
④ 乳酸脱水素酵素 (LDH)	Wróblewski & La Due 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑤ γ -GTP	包接 L- γ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑥ グルコース (Glu)	ヘキソキナーゼ法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑦ 総コレステロール (T-Cho)	酵素法（自動分析装置 7150 形、日立製作所）
⑧ トリグリセリド (TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑨ 総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑩ 尿素窒素 (UN)	ウレアーゼ・インドフェノール法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑪ クレアチニン (Crea)	Jaffé 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑫ ナトリウム (Na)	炎光光度法 (自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑬ カリウム (K)	炎光光度法 (自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑭ クロール (Cl)	電量滴定法 (クロライドカウンター CL-6M、平沼産業)
⑮ カルシウム (Ca)	OCPC 法（自動分析装置 7150 形、日立製作所）

⑯無機リン(IP)	Fiske-SubbaRow 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑰総蛋白(TP)	ビウレット法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑱蛋白分画 (Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)
⑲ A/G 比 (A/G)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)

7) 剖検

投与期間終了時解剖例は投与 28 日の翌日に、回復期間終了時解剖例は回復 14 日の翌日にそれぞれ、体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70% エタノールに保存した。

脳(大腦および小脳)、下垂体、胸腺、甲状腺(左右)、上皮小体(左右)、副腎(左右)、脾臓、心臓、胸部大動脈、舌、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板含む)、盲腸、結腸、直腸、喉頭、気管、肺(気管支含む)、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、精囊(凝固腺含む、左右)、卵巢(左右)、子宮(左右角部および頸部)、膾、眼球(左右)、ハーダー腺(左右)、乳腺(原則として右腹部、雌のみ)、皮膚(腹部)、胸骨(骨髓含む)、大腿骨(骨髓含む、右)、脊髓(頸部)、骨格筋(右大腿部)、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節(左右)、顎下腺(左右)、舌下腺(左右)、耳下腺(左右)、坐骨神経(右)、および肉眼的異常部位(正常組織との境界部含む)。

8) 器官重量測定

全例について、剖検時に、以下の器官を電子天秤(ER-180A、エー・アンド・デイ株式会社)を用いて測定した。なお、左右の表示のある器官については、左右別々に測定した。

脳、肺、心臓、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、副腎(左右)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体含む、左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、卵巢(左右)

器官体重重量比を下記の式から算出した。

$$\text{器官体重重量比} = (\text{器官重量} / \text{動物体重}) \times 100$$

9) 病理組織学的検査

全例について剖検時に固定・保存した全器官・組織をパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製した。これらの標本のうち対照群および高用量群の全

例を鏡検した。鏡検の結果、1000 mg/kg 群の雄で 3-MP 投与の影響と考えられる変化のみられた肝臓については、器官重量にも変化がみられていることから、その他の用量群の雌雄の動物についても全例鏡検した。また、剖検時に 100 mg/kg 群の雌 1 例にみられた皮下腫瘤についても鏡検した。

5. 統計学的方法

体重、体重増加量、体重増加率、摂餌量、尿検査の定量的項目、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量および器官体重重量比の成績について Bartlett の検定法を行ない、等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合は Dunnett の検定法を用いて対照群との比較を行なった。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行なった。器官重量および器官体重重量比の対象器官の内左右のある器官については、その合計値について対照群との比較を行なった。

尿検査の定性的項目の成績については、Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行なった。

なお、被験物質投与群と対照群の比較検定については、群の平均および標準偏差を使用し、危険率 5% 以下を統計学的に有意とした。

成績

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 2、3 および INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-2-4 に示す。

(1) 投与期間

100 および 300 mg/kg 群では、100 mg/kg 群の雌 1 例に投与 7 日以降に皮下腫瘤がみられたこと以外に異常は認められなかった。1000 mg/kg 群では、振戦が投与 1 日に雄 9 例、雌 11 例に発現し、2 日以降は雌雄とも投与期間の 2/3 以上で 1~5 例に発現した。また、流涎が、雌雄とも投与期間の 1/2 以上で 1~4 例に発現した。さらに腹臥または横臥が、投与 1 日に雌雄各 1 例と 7 日に雌で 1 例にみられた。これらの症状は、投与後数分から約 30 分の間に発現し、発現後 2 時間以内に回復した。その他に、外尿道口周囲被毛汚染が雌で投与 12 日から 16 日の間に 2 例に観察された。

いずれの 3-MP 投与群にも死亡は認められなかった。

(2) 回復期間

いずれの動物にも異常は認められなかった。

2. 体重

体重推移を Figure 1、2、Table 4、5、および INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-4-2 に示す。

(1) 投与期間

雄では、100 および 300 mg/kg 群には対照群と比較して有意な差は認められなかった。1000 mg/kg 群では、投与期間を通して対照群より有意に低く、体重増加量および体重増加率も有意に低かった。

雌では、100 および 300 mg/kg 群には対照群と比較して有意な差は認められなかった。1000 mg/kg 群では、投与 14 日から 28 日までの期間で対照群より有意に低く、体重増加量および体重増加率も有意に低かった。

(2) 回復期間

1000 mg/kg 群では、回復期間を通して雌雄とも低く、雄の回復 14 日の値を除いて有意な差であった。しかし、雌雄とも対照群を上回る体重の増加が認められ、雌の体重増加率は有意に高かった。

3. 摂餌量

摂餌量を Figure 3、4、Table 6、7、および INDIVIDUAL DATA 3-1-1~3-4-2 に示す。

(1) 投与期間

雄では、100 および 300 mg/kg 群には対照群と比較して有意な差は認められなかった。1000 mg/kg 群では、投与 2 日に対照群より有意に低かった。

雌では、100 および 300 mg/kg 群には対照群と比較して有意な差は認められなかった。1000 mg/kg 群では、投与 2 日および 14 日に対照群より有意に低かった。なお、投与開始前の雌の 300 mg/kg 群の摂餌量に有意な低値がみられたが、投与期間中の摂餌量および体重推移に異常がないことから偶発的な変動と考えられた。

(2) 回復期間

1000 mg/kg 群では、雄には有意な差はなかったが、雌の回復 1 日の値が有意に低かった。

4. 尿検査

尿検査の成績を Table 8~11 および INDIVIDUAL DATA 4-1-1~4-4-2 に示す。

(1) 投与 4 週

100 および 300 mg/kg 群では、雌雄ともいずれの検査項目にも対照群と比較して有意な差は認められなかった。1000 mg/kg 群では、雄で尿検査時の飲水量および尿量が有意に高かった。また、雌雄の尿 pH が対照群より有意に低く、雌の尿蛋白陰性例の有意な増加がみられた。雄でも尿蛋白陰性例の増加傾向がみられた。

(2) 回復 2 週

1000 mg/kg 群では、雌雄ともいずれの検査項目にも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

なお、1000 mg/kg 群の雄 1 例（動物番号 411）で潜血反応が陽性であったが、尿検査時にケージ内事故により右後肢第 2 指趾蹠部を負傷したことから、傷部からの血液が蓄尿に混入したものと考えられた。これを確認するために、2 日後に強制排尿により再度検査したところ潜血反応は陰性であった。この動物の潜血反応の結果は統計学的評価から除外した。

5. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 12～15 および INDIVIDUAL DATA 5-1-1～5-4-4 に示す。

(1) 投与期間終了時

雄では、100 mg/kg 群には対照群と比較して有意な差は認められなかった。300 mg/kg 群では、平均赤血球容積および平均赤血球ヘモグロビン量が有意に高く、血小板数が有意に低かった。しかし、1000 mg/kg 群におけるそれらの値は、対照群とほぼ同じであったことから、300 mg/kg 群におけるこれらの変化は、いずれも偶発的な変動と考えられた。

雌では、いずれの投与群においても対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群では、雌雄とも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

6. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 16～19 および INDIVIDUAL DATA 6-1-1～6-4-4 に示す。

(1) 投与期間終了時

雄では、100 および 300 mg/kg 群には対照群と比較して有意な差は認められなかった。1000 mg/kg 群では、GOT が対照群より有意に低く、総コレステロールと尿素窒素が有意に高かった。

雌では、100 mg/kg 群で GOT が対照群より有意に高かったが、用量相関性のない変化であった。1000 mg/kg 群では、総コレステロールが有意な差はなかったものの高値傾向を示した。その他の検査項目には、いずれの投与群においても対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群では、雄のグルコースが有意に低かった。雌では、総蛋白およびグルコースが有意に低く、無機リンが有意に高かった。

7. 剖検

剖検所見を Table 20、21 および INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-4-2 に示す。

(1) 投与期間終了時

100 mg/kg 群の雌 1 例に皮下腫瘍がみられた（一般状態観察において皮下腫瘍がみられた個体）こと以外に、いずれの投与群の雌雄にも異常は認められなかった。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群の雄 1 例に腎盂拡張がみられたのみであった。

8. 器官重量

器官重量を Table 22～25 および INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-4-6 に示す。

(1) 投与期間終了時

雄では、100 および 300 mg/kg 群には対照群と比較して有意な差は認められなかった。1000 mg/kg 群では、剖検日の体重に低値傾向がみられ、肝臓と脳の器官体重重量比が有意に高かった。

雌では、100 mg/kg 群には対照群と比較して有意な差は認められなかった。300 mg/kg 群では肝臓の器官体重重量比が有意に高かった。同群では甲状腺の左側の器官体重重量比に有意差がみられたが、両側でみると有意差はなかった。1000 mg/kg 群では、剖検日の体重が有意に低く、肝臓および腎臓の器官体重重量比が有意に高かった。また、脾臓の器官重量が有意に低かったが、器官体重重量比でみると有意差はなかった。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群の雄では、肝臓の器官重量と器官体重重量比が有意に低かった。また、剖検日の体重に低値傾向がみられ、脾臓、肺、下垂体の器官重量が有意に低かったが、器官体重重量比でみると有意差はなかった。

1000 mg/kg 群の雌では、剖検日の体重が有意に低く、肝臓、肺、下垂体の器官重量が有意に低かったが、器官体重重量比でみると有意差はなかった。

9. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 26、27、Photo H-1、H-2 および INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2 に示す。

(1) 投与期間終了時

雄では、対照群で、肺の骨化生、肝臓の小肉芽腫、心臓の心筋変性、下垂体の嚢胞および上皮小体の嚢胞が各 1 例に、ならびに腎臓の尿細管上皮の再生および前立腺のリンパ球浸潤が各 2 例にみられた。1000 mg/kg 群では、脾臓の導管の再生、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、腎臓の尿細管上皮の再生および眼球の限局性網膜萎縮が各 1 例にみられた。

雌では、対照群で、肺の泡沫細胞集簇および肝臓の小肉芽腫が各 1 例にみられた。100 mg/kg 群では、肝臓の門脈周囲性の肝細胞脂肪化および皮膚の良性基底細胞腫（肉眼的に皮下腫瘍がみられた個体）が各 1 例にみられたが、300 および 1000 mg/kg 群には認められない変化であった。

(2) 回復期間終了時

雄では、対照群で、肺の骨化生、近位尿細管上皮の好酸性小体および近位尿細管上皮の硝子滴が各 1 例に、肺の泡沫細胞集簇、腎臓の嚢胞および尿細管上皮の再生が各 2 例にみられた。1000 mg/kg 群では、心臓の心筋変性、腎臓の嚢胞、腎盂拡張、近位尿細管上皮の好酸性小体および近位尿細管上皮の硝子滴、前立腺の腺上皮の限局性萎縮、下垂体の嚢胞、眼球の

限局性網膜萎縮および白内障が各 1 例に、ならびに腎臓の尿細管上皮の再生が 2 例にみられた。

雌では、対照群で、肺の泡沫細胞集簇が 2 例に、肝臓の小肉芽腫が 1 例にみられた。1000 mg/kg 群では、肺の泡沫細胞集簇、肝臓の小肉芽腫および腎臓の尿細管上皮の再生が各 1 例にみられた。

考 察

3-メチルフェノールを 0 (対照群)、100、300 および 1000 mg/kg の投与量で、1 群当たり雌雄各 7 あるいは 14 匹の Crj:CD (SD) IGS ラットに 28 日間反復経口投与してその毒性を検討した。さらに、1000 mg/kg 群について投与終了の翌日から 14 日間観察を継続し、投与期間終了時にみられた毒性の回復性について検討した。

その結果、雌雄とも 1000 mg/kg 群において 3-MP 投与に起因すると考えられる影響が明らかに認められた。同群では、一般状態の変化として振戦または流涎が、投与期間を通して、投与後数分から 2 時間の間に認められ、3-MP 投与により発現したものと考えられた。これらの症状は回復期間中にはみられなかった。体重は雌雄とも投与期間中増加が抑制され、低値がみられた。回復期間には雌雄とも体重値は対照群より低かったが、回復期間終了時の体重増加率は対照群を上回っており、回復傾向がみられた。摂餌量にも投与期間中に雌雄で、および回復 1 日に雌で低値がみられた。

投与 4 週の尿検査では、3-MP 投与により雄で尿検査時の飲水量および尿量が増加した。また、雌雄の尿 pH の低下および尿蛋白陰性例の増加または増加傾向がみられた。これらの原因として、体重増加が抑制されたことから、低栄養状態による有機酸の産生の増加ならびに蛋白の合成や排泄の低下が考えられた。回復 2 週の検査では同じ変化はみられなかった。

投与期間終了時の血液化学的検査では、雌雄に総コレステロールの高値または高値傾向がみられ、予備試験¹⁾でも認められている変化であることから、3-MP 投与の影響と考えられた。その増加の程度は軽度であり、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、GPT あるいは GOT に高値がみられていないことから、肝障害性の変化ではなく、肝臓での合成あるいは異化・排泄などの機能的変化であることが推察された。回復期間終了時にみられた雌雄のグルコースの低値については、トリグリセリド、総コレステロールあるいは内分泌器官に異常のないことから、その原因は不明であった。その他に投与期間終了時に雄の GOT の低値と尿素窒素の高値、回復期間終了時に雌の総蛋白の低値と無機リンの高値がみられたが、いずれも軽度な変化であり、対照群の変動範囲内あるいは関連項目に明らかな変化のないことから、3-MP 投与との関連性はないものと考えられた。

器官重量は、投与期間終了時に雌雄の肝臓の器官体重重量比が高かった。雌では、さらに腎臓の器官体重重量比が高かった。これらの変化は予備試験¹⁾でも認められており、3-MP 投与の

影響と考えられた。肝臓の病理組織学的検査では、雄の1例に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。肝細胞肥大は毒性変化のみならず生体の適応反応として捉えることもできる病変であり、小葉中心性の肝細胞肥大は代謝酵素を誘導する物質の多くに認められる²⁾ことから、1例のみの発現ではあるが、3-MP投与に関連した変化と考えられた。一方、雌の腎臓には3-MP投与に起因すると考えられるような病理組織学的異常は認められなかった。回復期間終了時の検査では雌雄とも肝臓重量は逆に低値であったが、3-MP投与に関連する病理組織学的異常は認められなかった。その他に、投与期間終了時に雄の脳の器官体重重量比の高値、雌の脾臓の器官重量の低値、回復期間終了時に雄の脾臓、肺、下垂体および雌の肺、下垂体の器官重量の低値がみられたが、これらの器官に3-MP投与に関連する病理組織学的異常が認められないことから、体重の低値に伴った変化と考えられた。また、投与期間終了時および回復期間終了時にみられた剖検所見またはその他の病理組織学的所見については、低頻度であること、対照群でもみられる種類の所見であること、あるいは血液または尿の検査結果との関連性のないことから、3-MP投与に起因する変化とは考えられなかった。

300 mg/kg 群では、投与期間終了時の雌の肝臓の器官体重重量比が有意に高く、1000 mg/kg 群でもみられている変化であることから、3-MP投与に起因するものと考えられた。その他の検査項目には異常はみられなかった。

100 mg/kg 群では、いずれの検査項目にも、3-MP投与によると考えられる変化はみられなかった。

以上のことから、3-メチルフェノールをラットに28日間反復経口投与した場合に、300 mg/kg は雌の肝臓の器官体重重量比を増加させる用量であり、1000 mg/kg は雌雄の動物に振戦、流涎等中毒症状の発現、体重および摂餌量の低値、尿pHの低下、総コレステロールの高値、ならびに肝臓または腎臓の器官体重重量比の高値を引き起こす用量であると考えられる。回復期間終了時には、雌雄とも体重には回復傾向がみられ、その他の変化には回復性がみられた。

したがって、本試験条件下における無影響量 (NOEL) は、雄で 300 mg/kg、雌で 100 mg/kg であると結論される。

参考文献

- 1) 3-メチルフェノールのラットにおける28日間反復経口投与毒性試験の予備試験 (SR-9880) : 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所 (1998)
- 2) 最新毒性病理学、伊東信行 (編著)、中山書店、東京、pp.157-171 (1994)

Figures

Figure 1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Figure 2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Figure 3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Figure 4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

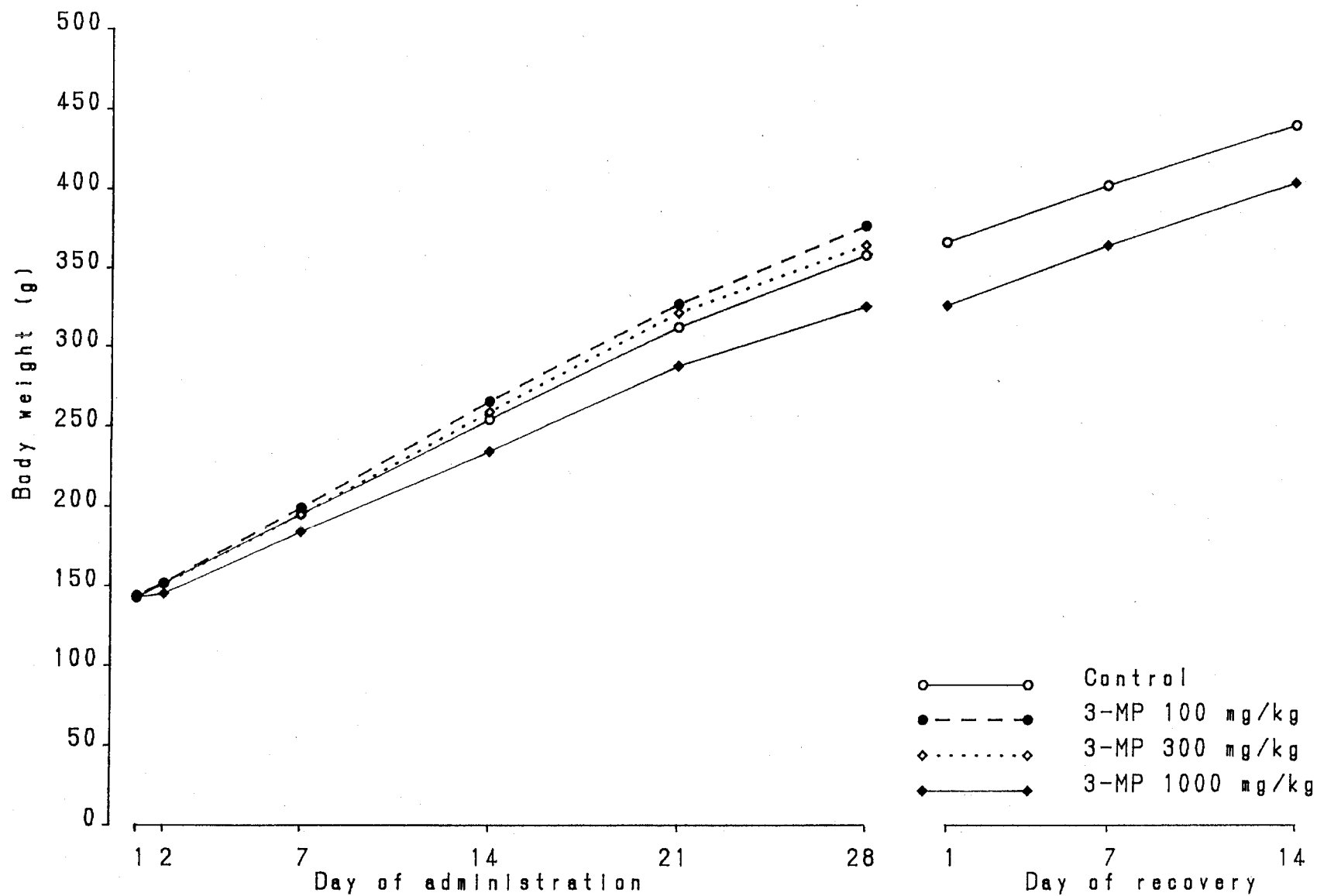


Figure 1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

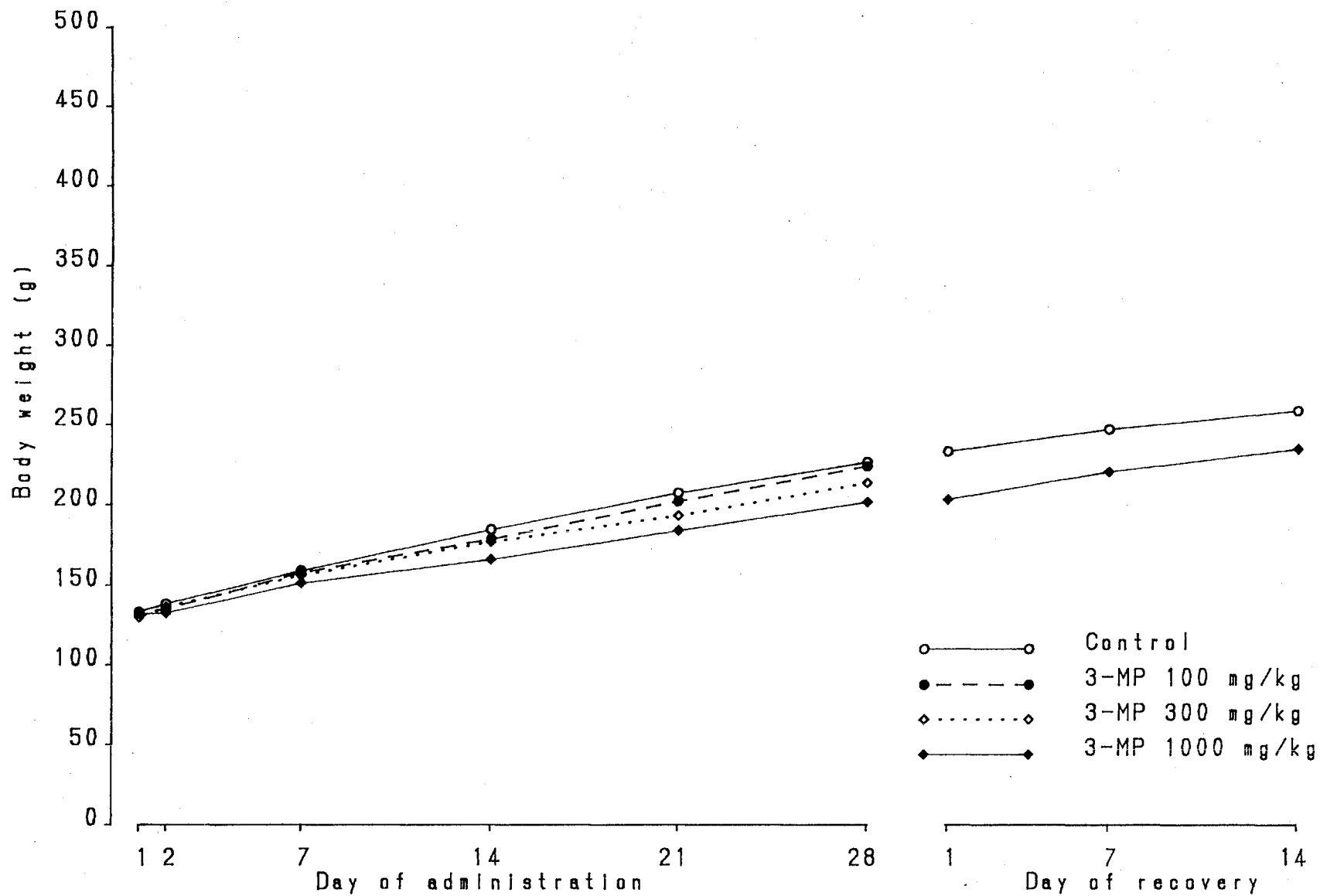


Figure 2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

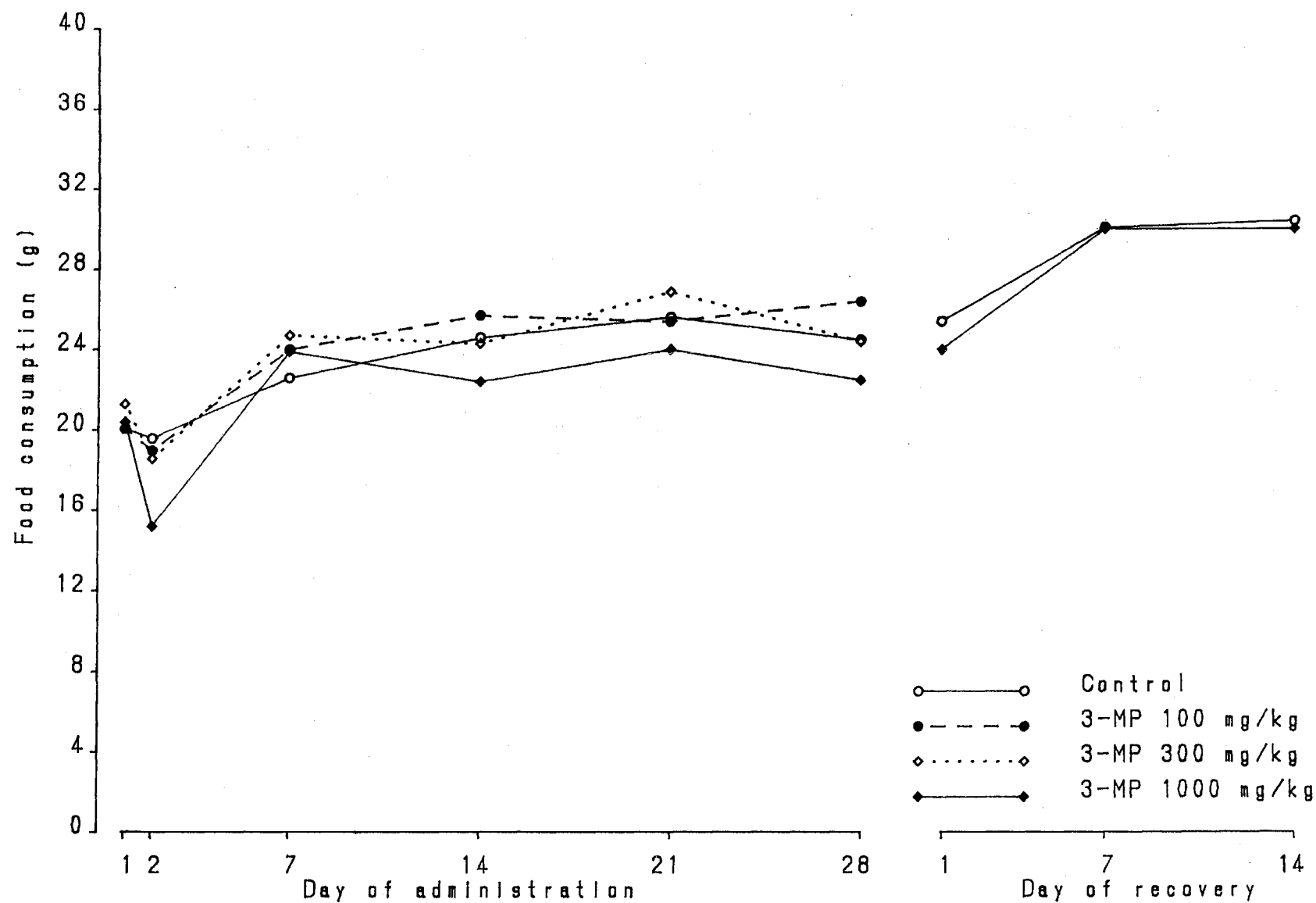


Figure 3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

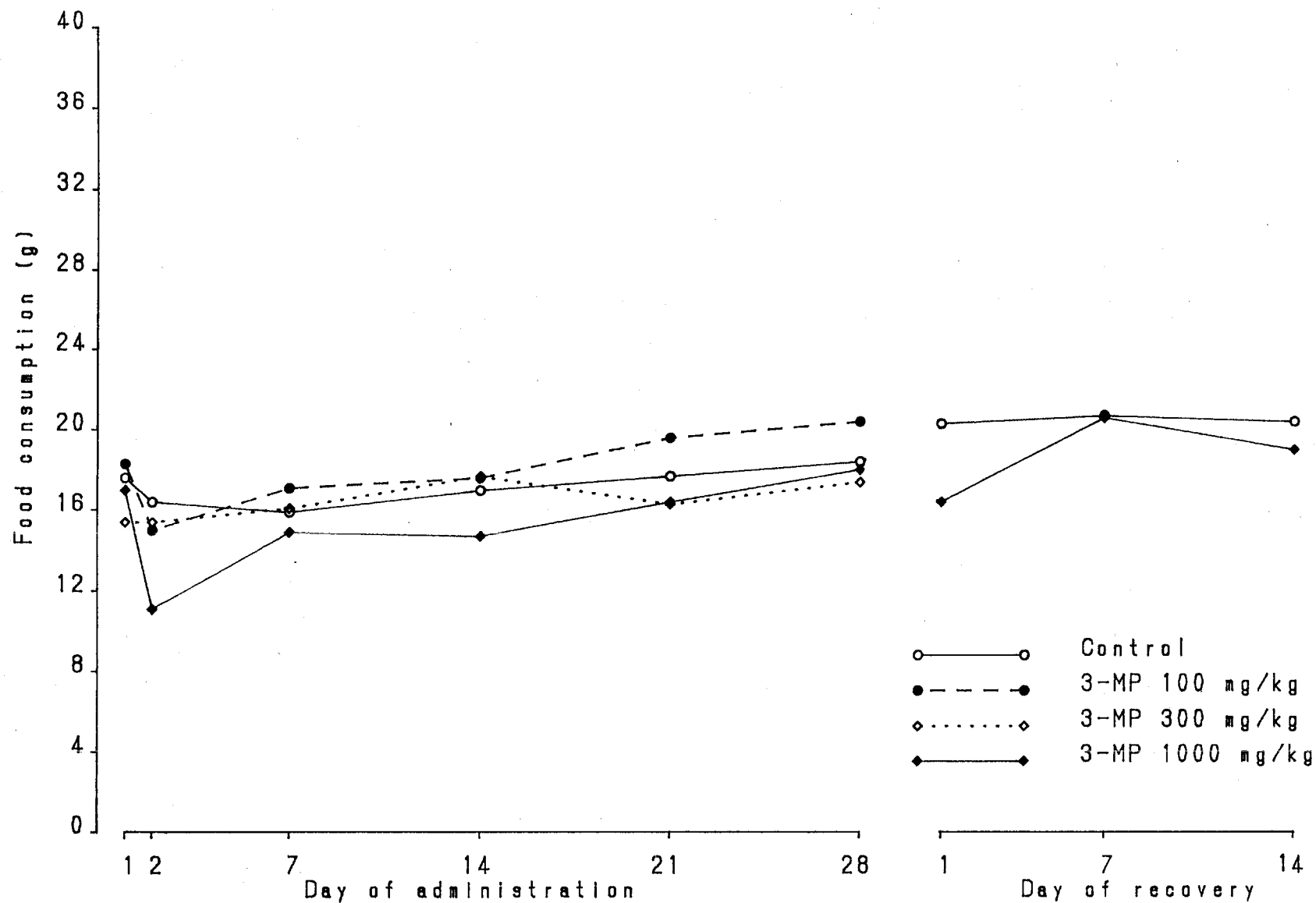


Figure 4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Tables

- Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) in rats (SR-9881)
- Table 2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
- Table 3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
- Table 4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
- Table 5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
- Table 6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
- Table 7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)
- Table 8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) ; Administration week 4 (SR-9881)
- Table 9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) ; Administration week 4 (SR-9881)
- Table 10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) ; Recovery week 2 (SR-9881)
- Table 11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) ; Recovery week 2 (SR-9881)
- Table 12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) ; Administration week 4 (SR-9881)
- Table 13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) ; Administration week 4 (SR-9881)
- Table 14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) ; Recovery week 2 (SR-9881)
- Table 15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) ; Recovery week 2 (SR-9881)
- Table 16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) ; Administration week 4 (SR-9881)
- Table 17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) ; Administration week 4 (SR-9881)

Table 18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) ; Recovery week 2 (SR-9881)

Table 19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) ; Recovery week 2 (SR-9881)

Table 20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Table 21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Table 22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Table 23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Table 24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Table 25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Table 26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Table 27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) in rats (SR-9881)

Group	Concentration of 3-MP	Volume mL/kg	No. of animals ^a (Animal No.)	
	mg/mL		Male	Female
<Administration period>				
Control ^b	0	5	7 (101~107)	7 (151~157)
3-MP ^c 100 mg/kg	20	5	7 (201~207)	7 (251~257)
3-MP 300 mg/kg	60	5	7 (301~307)	7 (351~357)
3-MP 1000 mg/kg	200	5	7 (401~407)	7 (451~457)
<Recovery period>				
Control	0	5	7 (111~117)	7 (161~167)
3-MP 1000 mg/kg	200	5	7 (411~417)	7 (461~467)

a: Crj:CD(SD)IGS rats were dosed orally for 28 days from the age of 5 weeks.

b: Rats in the control group were dosed with olive oil.

c: 3-MP was dissolved in olive oil.

Table 2 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

<Administration period>

Group	Findings	Day of administration																												Autopsy
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	day
Control	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	14 ^a	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
3-MP 100 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
3-MP 300 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
3-MP 1000 mg/kg	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	5	8	10	10	10	7	10	10	11	13	10	12	10	10	10	12	11	9	10	12	10	14	12	14	11	10	13	12	7
	Tremor	9	5	4	4	3	5	0	1	3	0	1	2	2	1	0	2	0	2	1	1	1	0	0	0	3	2	1	0	0
	Prone/lateral position	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	0	1	0	0	1	4	4	3	0	1	4	0	2	3	4	0	3	3	3	1	3	0	2	0	0	2	0	2	0

<Recovery period>

Group	Findings	Day of recovery														Autopsy day
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Control	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
3-MP 1000 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

a. Values are no. of animals with findings.

Table 3 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

<Administration period>

Group	Findings	Day of administration																												Autopsy
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	day
Control	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	14 ^a	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
3-MP 100 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	Subcutaneous mass	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3-MP 300 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
3-MP 1000 mg/kg	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	3	14	11	11	12	13	11	13	11	14	11	11	12	12	11	9	10	11	9	11	11	14	14	12	10	13	11	11	7
	Tremor	11	0	3	1	2	1	2	1	1	0	2	0	1	2	1	3	3	3	4	2	2	0	0	2	1	1	2	2	0
	Prone/lateral position	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivation	1	0	0	2	0	0	2	0	2	0	1	2	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	3	0	1	1	0
	Soiled of perigenital fur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<Recovery period>

Group	Findings	Day of recovery														Autopsy day
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Control	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
3-MP 1000 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

a: Values are no. of animals with findings.

Table 4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	^a %
		^b							
Control	14	142.9 4.4	151.9 4.7	195.6 8.1	254.6 13.0	312.5 18.1	358.6 24.1	215.7 23.0	150.975 16.023
3-MP 100 mg/kg	7	144.0 3.4	152.0 5.0	199.6 8.1	265.7 17.3	327.3 25.5	377.0 28.0	233.0 26.5	161.741 17.149
3-MP 300 mg/kg	7	143.9 4.7	151.4 5.0	195.3 9.3	259.1 11.6	321.6 13.8	364.9 16.3	221.0 13.4	153.634 8.123
3-MP 1000 mg/kg	14	142.7 3.7	145.1** 5.2	184.4** 8.9	234.8** 17.6	287.8** 23.0	325.4** 28.8	182.7** 26.8	127.893** 17.104

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	%
Control	7	366.7 26.1	402.6 33.9	439.9 34.0	73.1 11.2	19.920 2.461
3-MP 1000 mg/kg	7	326.0** 16.5	364.6* 24.5	403.7 32.8	77.7 17.4	23.677 4.630

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

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	^a %
		^b							
Control	14	133.6	138.5	159.2	184.7	207.9	227.2	93.6	70.127
		5.2	4.8	7.6	9.2	10.3	13.5	11.2	8.369
3-MP 100 mg/kg	7	132.3	135.3	157.7	178.9	202.4	224.6	92.3	69.730
		2.3	2.8	3.3	7.6	9.7	15.5	14.6	10.734
3-MP 300 mg/kg	7	129.7	136.6	156.3	177.0	193.6	214.0	84.3	64.800
		5.9	6.1	9.3	13.8	19.0	23.2	19.7	13.953
3-MP 1000 mg/kg	14	132.2	132.4	151.6	166.0**	184.3**	202.1**	69.9**	52.639**
		6.2	8.3	11.2	12.9	17.9	19.1	14.6	9.669

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	%
Control	7	233.7	247.4	259.1	25.4	10.890
		6.7	8.8	12.1	10.0	4.280
3-MP 1000 mg/kg	7	203.7**	221.3*	235.3*	31.6	15.617*
		20.6	23.4	21.9	5.0	2.802

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

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
		a					
Control	14	20.1 1.6	19.6 1.3	22.6 2.2	24.6 2.2	25.6 2.3	24.5 3.0
3-MP 100 mg/kg	7	20.1 1.2	19.0 1.4	24.0 1.4	25.7 3.4	25.4 4.7	26.4 3.2
3-MP 300 mg/kg	7	21.3 2.0	18.6 1.9	24.7 1.6	24.3 2.6	26.9 2.0	24.4 2.3
3-MP 1000 mg/kg	14	20.4 0.9	15.2** 2.0	23.9 2.1	22.4 2.8	24.0 3.2	22.5 3.6

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	25.4	30.1	30.4
		2.9	4.3	3.7
3-MP 1000 mg/kg	7	24.0	30.0	30.0
		3.0	3.8	3.2

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

** : Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	^a 17.6	16.4	15.9	17.0	17.7	18.4
		1.4	1.9	2.1	3.2	2.0	2.1
3-MP 100 mg/kg	7	18.3	15.0	17.1	17.6	19.6	20.4
		1.6	2.4	1.2	2.8	2.0	2.1
3-MP 300 mg/kg	7	15.4*	15.4	16.1	17.7	16.3	17.4
		1.6	1.1	1.6	1.7	2.6	2.9
3-MP 1000 mg/kg	14	17.0	11.1**	14.9	14.7*	16.4	18.0
		1.9	2.4	2.1	1.5	2.7	2.5

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	20.3	20.7	20.4
		1.6	1.7	4.4
3-MP 1000 mg/kg	7	16.4**	20.6	19.0
		2.3	3.4	3.1

a: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram/day.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) ; Administration week 4 (SR-9881)

Group	No. of animals	pH					Pro		Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color	
		6.0	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A	B
Control	14	0 ^a	1	0	0	13	0	14	14	14	14	14	14	13	1
3-MP 100 mg/kg	7	0	0	2	1	4	0	7	7	7	7	7	7	6	1
3-MP 300 mg/kg	7	0	1	0	0	6	0	7	7	7	7	7	7	7	0
3-MP 1000 mg/kg	14	[1	0	3	4	6]*	5	9	14	14	14	14	14	12	2

Group	No. of animals	Urinary sediments							Specific gravity					U-Vol mL/21hr	Water consumption g
		RBC	WBC	Epithelial cell		Small round	Cast	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	<1.050			
				Squamous	Round										
													-		
Control	14	14	14	14	0	14	14	14	1	1	4	7	1	13.14 ^b 4.58	29.4 4.1
3-MP 100 mg/kg	7	7	7	5	2	7	7	7	0	0	3	2	2	12.64 4.14	26.0 8.0
3-MP 300 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	0	1	0	5	1	13.14 3.57	26.3 6.2
3-MP 1000 mg/kg	14	14	14	14	0	14	14	14	0	0	7	6	1	21.61** 8.18	42.3** 11.0

Color: A = Pale yellow or yellow. B = Orange yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) ; Administration week 4 (SR-9881)

Group	No. of animals	pH						Pro		Glu	Ket	Uro 0.1 EU/dL	Bil	Occult blood	Color	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	-	-	-	-	-	A	B
Control	14	2 ^a	1	2	1	3	5	3	11	14	14	14	14	14	14	0
3-MP 100 mg/kg	7	0	1	1	2	1	2	2	5	7	7	7	7	7	7	0
3-MP 300 mg/kg	7	0	0	1	3	3	0	4	3	7	7	7	7	7	6	1
3-MP 1000 mg/kg	14	[0	6	4	4	0	0]*	[11	3]*	14	14	14	14	14	14	0

Group	No. of animals	Urinary sediments							Specific gravity					U-Vol mL/21hr	Water consumption g	
		RBC	WBC	Epithelial cell		Small round	Cast	1.011-1.021	1.031-1.041	1.050<						
				Squamous	Round											
		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Control	14	14	14	12	2	14	14	14	1	1	4	5	3	10.21 ^b 6.03	23.3 7.9	
3-MP 100 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	0	1	1	4	1	9.86 4.87	25.0 8.3	
3-MP 300 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	0	1	4	1	1	11.57 2.98	25.4 10.6	
3-MP 1000 mg/kg	14	14	14	13	1	14	14	14	0	0	5	7	2	13.07 4.25	26.1 6.3	

Color: A = Pale yellow or yellow. B = Orange yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

Table 10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) ; Recovery week 2 (SR-9881)

Group	No. of animals	pH	Pro	Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color			
		8.5	-	-	-	0.1 EU/dL		-	-	A		
Control	7	7 ^a	7	7	7	7	7	7	5	2		
3-MP 1000 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	6 ^b	4	3		

Group	No. of animals	Urinary sediments							Specific gravity			U-Vol mL/21hr	Water consumption g
		RBC	WBC	Epithelial cell		Small round	Cast	1.031- 1.041- 1.050<					
				Squamous ±	Round			1.040	1.050				
Control	7	7	7	5	2	7	7	7	3	3	1	16.43 ^c 3.41	32.1 3.7
3-MP 1000 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	3	4	0	17.29 5.65	36.7 9.5

Color: A = Pale yellow or yellow. B = Orange yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: The result of one of 7 animals was excluded from evaluation (see INDIVIDUAL DATA 4-3-2).

c: Values are means and S.D. thereunder.

Table 11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) ; Recovery week 2 (SR-9881)

Group	No. of animals	pH			Pro		Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color
		7.5	8.0	8.5	-	±	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A
Control	7	1 ^a	3	3	3	4	7	7	7	7	7	7
3-MP 1000 mg/kg	7	0	0	7	4	3	7	7	7	7	7	7

Group	No. of animals	Urinary sediments						Specific gravity				U-Vol mL/21hr	Water consumption g		
		RBC	WBC	Epithelial cell		Squamous	Round	Small round	Cast	1.021-1.030	1.031-1.040			1.041-1.050	<1.050
				-											
Control	7	7	7	7	7	7	7	7	1	2	2	2	12.57 ^b 5.82	23.3 6.7	
3-MP 1000 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	7	2	2	2	1	13.79 6.22	26.7 4.5	

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: Values are means and S.D. thereunder.

Table 12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP); Administration week 4 (SR-9881)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Plat 10 ⁴ /μL
Control	7	774.4 45.3	47.56 3.02	15.76 1.04	61.41 1.72	20.34 0.62	33.13 0.60	126.0 24.5	127.29 9.90
3-MP 100 mg/kg	7	769.6 38.6	47.44 2.67	15.73 0.69	61.66 2.16	20.46 0.65	33.19 0.54	122.9 12.4	120.30 8.45
3-MP 300 mg/kg	7	766.0 35.5	49.33 2.87	16.31 0.60	64.41* 3.00	21.33* 0.75	33.10 0.79	131.3 30.2	109.46** 9.41
3-MP 1000 mg/kg	7	792.7 27.7	48.67 1.75	16.24 0.61	61.41 1.40	20.51 0.29	33.37 0.38	125.4 30.2	120.76 11.11

Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Hemogram of WBC						
					Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	23.1 3.5	14.71 1.34	26.29 3.25	1.6 0.5	9.1 6.8	1.3 1.4	0.0 0.0	1.6 1.3	86.4 7.6	0.0 0.0
3-MP 100 mg/kg	7	22.1 4.1	13.97 1.11	23.90 2.66	1.0 0.6	8.7 4.5	0.7 0.8	0.0 0.0	1.6 1.4	88.0 4.9	0.0 0.0
3-MP 300 mg/kg	7	22.0 6.9	14.04 1.84	24.10 2.92	1.1 1.1	6.0 4.1	0.6 0.8	0.0 0.0	0.9 0.9	91.4 5.3	0.0 0.0
3-MP 1000 mg/kg	7	22.9 7.4	13.84 0.50	22.53 2.50	1.0 0.8	6.3 4.0	0.4 0.5	0.0 0.0	1.0 1.0	91.3 3.1	0.0 0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$. **: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP); Administration week 4 (SR-9881)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /μL	Plat 10 ⁴ /μL
Control	7	778.0 ^a	44.57	15.69	57.34	20.20	35.21	85.4	114.20
		31.7	1.51	0.38	2.26	0.82	0.83	32.0	10.61
3-MP 100 mg/kg	7	750.4	44.34	15.57	59.09	20.77	35.14	93.7	110.89
		34.3	2.46	0.61	2.13	0.82	0.86	17.4	13.08
3-MP 300 mg/kg	7	775.0	44.90	15.69	57.97	20.29	35.00	97.6	119.50
		45.0	2.38	0.59	0.92	1.04	1.59	24.0	14.32
3-MP 1000 mg/kg	7	754.1	44.11	15.54	58.49	20.60	35.24	111.1	113.17
		28.1	2.08	0.53	1.35	0.45	0.68	44.8	14.44

Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Hemogram of WBC						
					Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	19.6	14.07	19.86	1.6	4.9	0.4	0.0	1.7	91.4	0.0
		3.4	0.86	1.79	1.7	3.5	0.5	0.0	0.5	4.4	0.0
3-MP 100 mg/kg	7	23.0	14.39	19.86	1.6	6.7	0.4	0.0	1.6	89.7	0.0
		5.3	0.34	1.22	1.3	3.6	0.8	0.0	1.1	4.3	0.0
3-MP 300 mg/kg	7	20.4	14.06	20.79	1.9	8.4	0.9	0.0	2.9	86.0	0.0
		5.7	0.50	2.89	1.1	4.4	1.2	0.0	1.3	5.4	0.0
3-MP 1000 mg/kg	7	22.7	13.90	20.43	1.7	4.9	0.4	0.0	1.3	91.7	0.0
		3.0	0.55	1.08	2.0	3.4	0.8	0.0	1.1	5.8	0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP); Recovery week 2 (SR-9881)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Plat 10 ⁴ /μL		
a											
Control	7	839.9	47.97	16.13	57.10	19.21	33.64	130.3	108.71		
		23.2	2.20	0.54	1.02	0.38	0.90	31.0	7.57		
3-MP 1000 mg/kg	7	811.7	47.24	16.00	58.27	19.73	33.89	115.9	112.17		
		52.1	2.36	0.64	2.39	0.80	0.67	27.5	12.26		
Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	18.3	16.39	26.37	1.4	5.3	1.0	0.0	2.1	90.1	0.0
		2.5	2.05	2.08	1.3	3.3	1.4	0.0	1.1	4.0	0.0
3-MP 1000 mg/kg	7	21.3	15.61	25.36	1.3	6.6	0.6	0.0	1.1	90.4	0.0
		4.4	1.61	3.26	0.8	2.3	0.8	0.0	1.3	2.1	0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP); Recovery week 2 (SR-9881)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Plat 10 ⁴ /μL		
Control	7	^a 789.0	44.79	15.60	56.77	19.79	34.89	71.0	105.71		
		34.4	2.45	0.57	2.01	0.39	1.04	13.1	16.06		
3-MP 1000 mg/kg	7	781.3	43.79	15.33	56.06	19.63	35.01	69.0	101.24		
		28.9	1.64	0.50	1.55	0.42	0.45	18.3	9.63		
Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	17.6	13.40	18.81	1.0	6.6	2.0	0.0	0.7	89.7	0.0
		6.6	0.55	1.02	0.6	2.6	1.4	0.0	0.8	2.6	0.0
3-MP 1000 mg/kg	7	17.0	13.56	18.57	1.3	5.3	1.3	0.0	0.9	91.3	0.0
		2.0	0.56	0.99	1.3	3.3	1.3	0.0	0.7	4.2	0.0

a: Values are means and S.D. thereunder.

Table 16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP); Administration week 4 (SR-9881)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.39 ^a	1.261	55.74	20.59	10.44	11.94	1.29	68.6	24.7	526.7	279.7	0.17	0.056	160.6
		0.15	0.129	2.62	2.70	1.04	0.83	0.24	4.8	2.9	95.0	28.9	0.24	0.005	21.2
3-MP 100 mg/kg	7	5.36	1.209	54.80	21.97	10.17	11.97	1.09	65.4	25.4	529.1	326.7	0.21	0.049	162.3
		0.10	0.039	0.82	0.51	0.83	0.43	0.31	5.4	3.7	163.7	60.1	0.13	0.007	11.8
3-MP 300 mg/kg	7	5.47	1.191	54.46	22.24	10.43	11.89	0.99	62.7	27.0	560.3	272.3	0.60	0.054	162.3
		0.14	0.078	1.67	1.95	1.02	0.64	0.32	3.2	2.9	90.3	46.3	1.15	0.010	10.7
3-MP 1000 mg/kg	7	5.43	1.289	56.36	20.01	10.39	12.37	0.87	59.4**	28.0	560.9	293.4	0.36	0.050	163.9
		0.28	0.077	1.46	1.23	1.20	1.36	0.46	5.4	3.7	164.5	83.6	0.23	0.008	32.4

Group	No. of animals	T-Chol mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	52.7	43.7	13.89	0.449	142.86	4.634	106.1	9.41	8.99
		15.1	19.8	1.46	0.023	1.25	0.436	1.8	0.24	0.75
3-MP 100 mg/kg	7	58.1	54.7	14.10	0.447	142.57	4.750	105.4	9.54	8.44
		11.8	22.4	0.85	0.025	1.02	0.314	1.3	0.19	0.75
3-MP 300 mg/kg	7	58.3	37.6	14.56	0.439	141.93	4.926	105.9	9.66	8.64
		5.8	3.1	1.17	0.019	0.61	0.211	1.2	0.37	0.36
3-MP 1000 mg/kg	7	69.0*	50.0	16.23*	0.441	142.57	4.887	105.4	9.49	8.67
		9.4	26.9	2.14	0.029	1.37	0.305	1.7	0.27	0.76

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP); Administration week 4 (SR-9881)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.66 ^a	1.490	59.90	18.43	9.01	11.31	1.34	57.1	20.6	304.1	265.0	0.83	0.053	127.6
		0.22	0.086	1.31	0.95	1.02	0.98	0.63	4.3	2.2	91.1	104.6	0.20	0.011	18.4
3-MP 100 mg/kg	7	5.56	1.460	59.40	17.24	9.01	12.43	1.91	65.9**	21.4	333.0	298.1	0.90	0.056	126.1
		0.18	0.078	1.32	1.13	0.99	1.05	0.66	3.6	2.9	66.2	63.1	0.16	0.011	10.8
3-MP 300 mg/kg	7	5.60	1.387	58.09	18.07	9.21	12.37	2.26	62.0	18.9	313.7	272.9	1.00	0.043	136.9
		0.22	0.141	2.55	1.83	0.69	1.37	1.50	5.7	3.1	61.8	43.0	0.29	0.008	19.1
3-MP 1000 mg/kg	7	5.49	1.459	59.40	16.79	9.94	12.24	1.63	59.1	20.1	308.9	254.9	1.06	0.054	128.7
		0.25	0.072	1.23	0.78	1.18	1.15	0.50	3.1	4.2	46.0	44.5	0.10	0.008	11.5

Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	63.4	15.4	17.71	0.421	140.36	4.454	106.6	9.66	7.06
		14.0	8.2	1.96	0.049	1.41	0.314	1.9	0.48	1.12
3-MP 100 mg/kg	7	58.7	11.3	16.63	0.446	140.93	4.530	107.4	9.54	7.47
		10.6	4.8	1.11	0.061	1.62	0.182	1.6	0.21	1.10
3-MP 300 mg/kg	7	61.4	9.9	17.30	0.426	140.50	4.473	107.4	9.54	7.64
		10.3	1.8	2.14	0.034	1.32	0.224	1.5	0.13	1.29
3-MP 1000 mg/kg	7	78.7	16.1	18.03	0.407	141.07	4.430	107.1	9.29	7.30
		13.7	5.2	2.00	0.047	0.79	0.184	1.8	0.23	0.54

a: Values are means and S.D. thereunder.

** : Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP); Recovery week 2 (SR-9881)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.64 ^a	1.161	53.73	22.29	8.71	13.46	1.81	67.0	25.4	331.0	289.4	0.37	0.060	171.6
		0.28	0.107	2.27	3.09	1.23	0.94	0.58	9.2	2.7	96.5	33.4	0.22	0.013	9.5
3-MP 1000 mg/kg	7	5.47	1.151	53.59	23.10	8.84	12.93	1.54	65.0	25.7	342.9	317.3	0.50	0.050	149.7*
		0.11	0.056	1.22	1.49	1.16	0.89	0.82	4.5	3.8	53.7	56.6	0.23	0.012	19.6

Group	No. of animals	T-Chol mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	71.1	43.0	16.71	0.413	142.36	4.583	105.9	9.67	7.70
		17.5	14.5	2.30	0.024	0.99	0.213	1.2	0.26	0.52
3-MP 1000 mg/kg	7	60.4	41.9	18.09	0.436	142.64	4.584	107.0	9.57	8.23
		12.2	17.0	1.86	0.029	0.90	0.292	1.6	0.17	0.49

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

Table 19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP); Recovery week 2 (SR-9881)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.93 ^a	1.347	57.44	19.74	6.93	12.96	2.93	61.0	20.9	186.0	262.7	0.64	0.071	138.7
		0.23	0.114	2.20	1.74	0.77	0.68	0.70	7.3	2.6	45.2	40.1	0.19	0.007	15.5
3-MP 1000 mg/kg	7	5.69*	1.349	57.06	18.19	7.24	14.54	2.97	59.6	21.1	219.9	257.4	0.70	0.071	124.0*
		0.18	0.243	5.18	1.16	0.80	3.43	0.80	3.5	2.3	26.9	55.2	0.22	0.015	8.6

Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	78.1	14.1	19.51	0.501	141.14	4.160	107.7	9.57	5.90
		18.3	6.0	1.09	0.021	1.07	0.226	1.5	0.23	0.68
3-MP 1000 mg/kg	7	74.9	11.3	20.51	0.477	141.50	4.236	109.1	9.44	6.64*
		13.2	2.8	1.55	0.047	0.82	0.111	0.4	0.21	0.49

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

Table 20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	3-MP (mg/kg)			Control	3-MP 1000 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings						
Kidney : Dilatation, renal pelvis, unilateral	0 ^a	0	0	0	0	1

a: Values are no. of animals with findings.

Table 21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	3-MP (mg/kg)		1000	Control	3-MP 1000 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings						
Skin : Subcutaneous white mass	0 ^a	1	0	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney						Spleen		Heart		Lung		Brain	
			g	%	Right		Left		Total		g	%	g	%	g	%	g	%
					g	%	g	%	g	%								
a																		
Control	7	325.0	10.551	3.240	1.333	0.410	1.320	0.407	2.653	0.817	0.639	0.196	1.210	0.371	1.266	0.391	2.036	0.630
		23.5	1.297	0.224	0.112	0.018	0.131	0.022	0.240	0.042	0.070	0.014	0.075	0.012	0.090	0.032	0.057	0.047
3-MP 100 mg/kg	7	345.6	11.280	3.261	1.417	0.410	1.404	0.407	2.821	0.816	0.684	0.199	1.253	0.363	1.340	0.387	2.114	0.613
		23.5	1.080	0.186	0.130	0.017	0.111	0.016	0.237	0.032	0.067	0.018	0.124	0.027	0.098	0.021	0.087	0.029
3-MP 300 mg/kg	7	335.9	11.291	3.363	1.386	0.411	1.391	0.416	2.777	0.829	0.670	0.199	1.201	0.359	1.283	0.383	2.027	0.604
		16.7	0.682	0.110	0.103	0.033	0.094	0.030	0.191	0.062	0.062	0.013	0.098	0.021	0.072	0.016	0.076	0.019
3-MP 1000 mg/kg	7	298.3	10.937	3.647**	1.311	0.443	1.299	0.437	2.610	0.877	0.609	0.201	1.110	0.371	1.161	0.393	2.047	0.690*
		31.8	2.013	0.342	0.115	0.028	0.119	0.026	0.228	0.054	0.091	0.016	0.129	0.021	0.104	0.035	0.057	0.060
Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid						Adrenal						
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Total		Right		Left		Total		
						mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
Control	7	12.04	3.703	625.0	190.856	9.31	2.869	7.49	2.306	16.80	5.174	25.9	7.989	27.7	8.550	53.6	16.540	
		1.98	0.524	140.3	35.752	2.00	0.579	0.92	0.249	2.55	0.714	3.1	1.112	3.9	1.239	7.0	2.318	
3-MP 100 mg/kg	7	13.76	3.980	663.3	191.801	10.17	2.951	8.69	2.520	18.86	5.474	26.0	7.506	27.9	8.050	53.9	15.554	
		1.59	0.375	80.7	18.261	0.82	0.266	0.85	0.290	1.04	0.403	3.2	0.463	3.4	0.660	6.4	1.057	
3-MP 300 mg/kg	7	11.81	3.507	629.0	187.424	9.83	2.907	8.77	2.614	18.60	5.521	26.7	7.950	28.3	8.421	55.0	16.373	
		1.54	0.308	69.0	19.870	2.77	0.723	3.36	1.013	5.37	1.530	2.8	0.640	2.2	0.486	4.6	0.981	
3-MP 1000 mg/kg	7	11.70	3.926	500.9	166.509	9.01	3.044	8.23	2.791	17.24	5.834	26.6	8.917	28.3	9.481	54.9	18.400	
		2.08	0.578	121.3	26.945	1.24	0.464	1.25	0.515	2.29	0.925	3.4	0.806	4.2	0.958	7.6	1.751	

(continued)

Table 22. (continued)

Group	No. of animals	Testis						Epididymis					
		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	1.469	0.454	1.494	0.463	2.963	0.914	0.341	0.106	0.331	0.103	0.673	0.209
		0.138	0.050	0.172	0.057	0.308	0.108	0.023	0.013	0.023	0.005	0.038	0.019
3-MP 100 mg/kg	7	1.534	0.446	1.521	0.443	3.056	0.887	0.354	0.101	0.347	0.100	0.701	0.204
		0.113	0.042	0.097	0.035	0.205	0.075	0.029	0.012	0.026	0.012	0.051	0.018
3-MP 300 mg/kg	7	1.481	0.443	1.469	0.437	2.950	0.880	0.344	0.103	0.347	0.103	0.691	0.206
		0.164	0.053	0.140	0.050	0.302	0.103	0.021	0.008	0.026	0.008	0.045	0.013
3-MP 1000 mg/kg	7	1.473	0.499	1.454	0.493	2.927	0.993	0.330	0.111	0.326	0.111	0.656	0.221
		0.103	0.065	0.116	0.068	0.216	0.137	0.015	0.013	0.020	0.012	0.033	0.025

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Right		Kidney		Total		Spleen		Heart		Lung		Brain	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	210.1 ^a	6.390	3.036	0.857	0.407	0.801	0.381	1.659	0.790	0.509	0.243	0.777	0.370	1.001	0.477	1.956	0.934
		15.4	0.679	0.167	0.094	0.028	0.092	0.032	0.182	0.059	0.052	0.019	0.069	0.018	0.118	0.036	0.060	0.061
3-MP 100 mg/kg	7	207.6	6.594	3.171	0.880	0.423	0.850	0.410	1.730	0.836	0.511	0.246	0.809	0.389	0.996	0.480	1.903	0.920
		13.0	0.558	0.078	0.075	0.033	0.039	0.020	0.109	0.049	0.063	0.036	0.097	0.030	0.126	0.042	0.072	0.054
3-MP 300 mg/kg	7	197.3	6.603	3.349**	0.833	0.424	0.816	0.414	1.649	0.837	0.436	0.220	0.746	0.377	1.004	0.510	1.886	0.961
		19.3	0.671	0.127	0.071	0.030	0.100	0.033	0.170	0.062	0.081	0.024	0.089	0.013	0.094	0.021	0.071	0.079
3-MP 1000 mg/kg	7	186.4*	6.509	3.501**	0.871	0.469**	0.851	0.460**	1.723	0.924**	0.419*	0.223	0.739	0.397	0.934	0.503	1.879	1.014
		17.4	0.446	0.200	0.072	0.023	0.071	0.012	0.137	0.029	0.053	0.013	0.050	0.028	0.071	0.021	0.060	0.086

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Right		Thyroid		Total		Right		Adrenal		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	12.90	6.174	538.1	255.071	7.20	3.431	6.83	3.224	14.03	6.654	32.0	15.177	34.4	16.341	66.4	31.517
		1.28	0.837	118.9	49.172	0.91	0.395	1.96	0.796	2.70	1.022	5.7	1.884	6.0	2.072	11.6	3.947
3-MP 100 mg/kg	7	12.14	5.863	574.4	276.270	7.50	3.620	6.31	3.034	13.81	6.657	29.1	14.074	31.9	15.401	61.0	29.477
		1.49	0.778	89.4	36.208	0.97	0.486	1.32	0.553	2.16	0.949	2.4	1.369	3.0	1.804	5.2	3.075
3-MP 300 mg/kg	7	12.03	6.141	508.1	256.876	7.07	3.604	8.11	4.124*	15.19	7.730	32.0	16.360	33.7	17.159	65.7	33.521
		1.44	0.906	116.7	47.924	1.19	0.637	0.89	0.416	1.66	0.864	2.2	2.014	2.1	1.164	3.8	3.123
3-MP 1000 mg/kg	7	11.84	6.424	422.6	225.026	7.54	4.093	6.24	3.361	13.79	7.456	28.4	15.301	29.6	15.910	58.0	31.210
		0.88	0.980	94.2	33.603	0.98	0.780	1.01	0.538	1.10	0.976	3.2	1.713	4.2	2.117	7.2	3.721

(continued)

Table 23. (continued)

Group	No. of animals	Ovary					
		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	39.4	18.741	42.0	20.094	81.4	38.837
		8.4	3.446	7.1	3.774	13.7	6.252
3-MP 100 mg/kg	7	42.0	20.197	40.0	19.291	82.0	39.487
		10.3	4.436	4.8	2.171	14.3	6.069
3-MP 300 mg/kg	7	41.7	21.240	43.3	22.207	85.0	43.447
		9.3	4.863	7.6	4.934	14.0	8.340
3-MP 1000 mg/kg	7	40.4	21.714	38.4	20.674	78.9	42.391
		10.8	5.681	3.3	1.574	13.3	6.804

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

**: Differs from control, $p \leq 0.01$.

Table 24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Right		Left		Total		Spleen		Heart		Lung		Brain	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	400.6 ^a	13.416	3.341	1.594	0.399	1.534	0.384	3.129	0.783	0.866	0.217	1.273	0.317	1.397	0.350	2.096	0.526
		31.5	1.825	0.287	0.155	0.027	0.163	0.033	0.309	0.056	0.102	0.021	0.118	0.010	0.076	0.019	0.072	0.035
3-MP 1000 mg/kg	7	365.7	11.271*	3.076*	1.481	0.404	1.443	0.393	2.924	0.797	0.700*	0.193	1.240	0.341	1.286*	0.353	2.063	0.566
		29.7	1.255	0.128	0.184	0.029	0.196	0.029	0.379	0.057	0.124	0.030	0.136	0.027	0.101	0.019	0.089	0.053

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	13.37	3.351	546.7	136.493	9.69	2.399	9.53	2.377	19.21	4.774	29.0	7.259	30.4	7.630	59.4	14.889
		1.21	0.355	71.0	14.152	2.56	0.494	1.48	0.312	3.36	0.569	3.7	0.904	5.3	1.388	8.7	2.265
3-MP 1000 mg/kg	7	11.91*	3.261	512.3	140.174	9.74	2.676	8.86	2.436	18.60	5.114	27.3	7.460	29.0	7.936	56.3	15.394
		1.12	0.237	54.7	10.383	0.78	0.272	1.17	0.395	1.62	0.607	2.9	0.461	2.8	0.488	5.4	0.825

Group	No. of animals	Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	1.599	0.401	1.589	0.399	3.187	0.801	0.471	0.120	0.454	0.113	0.926	0.233
		0.159	0.048	0.141	0.044	0.299	0.092	0.041	0.012	0.043	0.013	0.082	0.026
3-MP 1000 mg/kg	7	1.589	0.434	1.596	0.439	3.184	0.873	0.459	0.124	0.456	0.126	0.914	0.251
		0.120	0.027	0.141	0.027	0.260	0.053	0.024	0.005	0.036	0.013	0.057	0.017

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

Table 25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Right		Left		Total		Spleen		Heart		Lung		Brain	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	238.1 ^a	6.869	2.889	0.900	0.377	0.881	0.371	1.781	0.749	0.503	0.210	0.831	0.350	1.061	0.446	1.993	0.837
		8.2	0.324	0.194	0.034	0.020	0.042	0.021	0.074	0.040	0.102	0.040	0.045	0.026	0.054	0.027	0.072	0.039
3-MP 1000 mg/kg	7	216.1*	6.189*	2.864	0.849	0.393	0.839	0.389	1.687	0.780	0.427	0.199	0.801	0.370	0.986*	0.457	1.943	0.906
		20.0	0.608	0.125	0.083	0.024	0.092	0.023	0.170	0.045	0.043	0.013	0.087	0.019	0.046	0.034	0.097	0.095

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	14.33	6.030	452.6	190.000	7.31	3.077	7.79	3.273	15.10	6.349	34.7	14.554	35.9	15.023	70.6	29.576
		1.37	0.701	62.0	24.688	1.01	0.459	1.06	0.454	1.28	0.618	5.0	1.831	5.6	1.988	10.5	3.756
3-MP 1000 mg/kg	7	12.13*	5.634	421.0	194.126	7.56	3.466	7.34	3.386	14.90	6.853	30.0	13.857	31.3	14.477	61.3	28.334
		1.78	0.889	102.8	43.130	1.90	0.677	1.32	0.421	3.08	0.995	3.8	0.802	3.0	0.358	6.7	1.017

Group	No. of animals	Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	44.1	18.553	41.7	17.496	85.9	36.050
		6.4	2.794	7.3	2.888	11.3	4.545
3-MP 1000 mg/kg	7	43.1	20.157	40.4	18.743	83.6	38.900
		5.6	3.493	6.4	2.866	10.8	5.787

a: Values are means and S.D. thereunder.

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.

Table 26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	3-MP (mg/kg)			Control	3-MP 1000 mg/kg
			100	300	1000		
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7
Organ : Findings ^a	Grade ^b						
Lung : Accumulation, foam cell	+	0 ^c	* ^d	*	0	2	0
Metaplasia, osseous	+	1	*	*	0	1	0
Pancreas : Regeneration, duct	+	0	*	*	1	0	0
Liver : Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	+	0	0	0	1	0	0
Microgranuloma	+	1	0	0	0	0	0
Heart : Myocardial degeneration	+	1	*	*	0	0	1
Kidney : Cyst	<+>	0	*	*	0	2	1
Dilatation, renal pelvis	+	0	*	*	0	0	1
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	0	*	*	0	1	1
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	0	*	*	0	1	1
Regeneration, tubular epithelium	+	2	*	*	1	2	2
Prostate : Atrophy, glandular epithelium, focal	+	0	*	*	0	0	1
Cellular infiltration, lymphocyte	+	2	*	*	0	0	0
Pituitary gland : Cyst	<+>	1	*	*	0	0	1
Parathyroid : Cyst	<+>	1	*	*	0	0	0
Eyeball : Atrophy, retina, focal	+	0	*	*	1	0	1
Cataract	+	0	*	*	0	0	1

a: There were no abnormal findings in the trachea, larynx, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, thoracic aorta, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, coagulating gland, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, spleen, thymus, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, thyroid, adrenal, Harderian gland, skeletal muscle, sternum, femur or skin.

b: + = slight change and <+> = presence in "presence or not" basis.

c: Values are no. of animals with findings.

d: * = not examined.

Table 27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 3-methylphenol (3-MP) (SR-9881)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	3-MP (mg/kg)			Control	3-MP 1000 mg/kg
			100	300	1000		
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7
Organ : Findings ^a	Grade ^b						
Lung : Accumulation, foam cell	+	1 ^c	* ^d	*	0	2	1
Liver : Fatty change, hepatocyte, periportal	+	0	1	0	0	0	0
Microgranuloma	+	1	0	0	0	1	1
Kidney : Regeneration, tubular epithelium	+	0	*	*	0	0	1
Skin : Basal cell tumor, benign	<+>	0	1(1) ^e	*	0	0	0

a: There were no abnormal findings in the trachea, larynx, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, pancreas, heart, thoracic aorta, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, spleen, thymus, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenal, eyeball, Harderian gland, skeletal muscle, sternum, femur or mammary gland.

b: + = slight change and <+> = presence in "presence or not" basis.

c: Values are no. of animals with findings.

d: * = not examined.

e: Values in parentheses are no. of animals examined.