

最終報告書

表 題：4-エ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-9885

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	16

Figures 添付

1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Tables 添付

1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) in rats (SR-9885)
2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP); Administration week 4 (SR-9885)
9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP); Administration week 4 (SR-9885)
10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP); Recovery week 2 (SR-9885)
11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP); Recovery week 2 (SR-9885)
12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP); Administration week 4 (SR-9885)
13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP); Administration week 4 (SR-9885)
14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP); Recovery week 2 (SR-9885)
15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP); Recovery week 2 (SR-9885)
16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP); Administration week 4 (SR-9885)
17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP); Administration week 4 (SR-9885)
18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP); Recovery week 2 (SR-9885)
19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP); Recovery week 2 (SR-9885)
20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

要 約

4-エチルフェノールを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よるめき歩行または流涎が1000 mg/kg群の雌雄で観察された。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群の雄で投与7日から28日に、雌で投与14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群の雄で投与2日および7日に、雌で投与2日に低値がみられた。
4. 投与4週の尿検査では、1000 mg/kg群の雌で尿量に高値がみられた。回復2週には、同じ変化はみられなかった。
5. 血液学的検査の成績には、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。
6. 血液化学的検査では、投与期間終了時に1000 mg/kg群の雄でGPTの高値、雌で総コレステロールの高値がみられた。これらの変化は、回復期間終了時にはみられなかった。
7. 器官重量は、投与期間終了時に1000 mg/kg群の雄で肝臓と腎臓の器官体重重量比、雌の肝臓の器官体重重量比に高値がみられた。300 mg/kg群では、雄の肝臓の器官重量と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群で体重の低値に伴う器官重量の低値または器官体重重量比の高値が雄にみられた。肝臓および腎臓の器官重量には、雌雄とも変化はみられなかった。
8. 剖検では、投与期間終了時に1000 mg/kg群の雌雄に前胃の粘膜肥厚が高頻度でみられ、病理組織学的検査では、300 mg/kg群の雄および1000 mg/kg群の雌雄の前胃に扁平上皮過形成等の変化が認められた。これらの変化は、回復期間終了時にはみられなかった。

以上のことから、4-エ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は雄の肝臓の器官重量と器官体重重量比の高値および病理組織学的に前胃の扁平上皮過形成を引き起こす用量であり、1000 mg/kgは雌雄の動物によるめき歩行、流涎等の中毒症状の発現、体重および摂餌量の低値、肝臓または腎臓の器官体重重量比の高値、ならびに前胃に肉眼的に粘膜の肥厚、病理組織学的に扁平上皮過形成等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100 mg/kg、雌で300 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、4-エ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、4-エチルフェノール (4-ethylphenol、以下 4-EP と略す、CAS No. : 123-07-9、ロット番号 : 純度 : 98.3%、提供者 :) で、常温において白色結晶である (Appendix 1 および 2)。4-EP 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ブ油 (ロット番号 : 808128 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、4-EP 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約 45℃ の温湯中で溶解した。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 6 回実施し、調製日の翌日から 3~7 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 400 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 98.5~102% 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3月3日に4週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で80～92 g、雌で70～78 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6日間、雌は7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130～145g、雌で117～131gであり、平均体重（雄138.5g、雌122.2g）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 $21 \sim 24^{\circ}\text{C}$ ）、湿度 $55 \pm 10\%$ （実測範囲 $37 \sim 61\%$ ）、換気回数 $10 \sim 15$ 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（302 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（ $260\text{W} \times 380\text{D} \times 180\text{H}$, 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 (981209、990109、990203) 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-9884) の結果¹⁾に基づいて設定した。

予備試験では、0、250、500、1000 および 2000 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、2000 mg/kg 群では投与 3 日までに雌雄とも全例死亡した。1000 mg/kg 群では、雌 1 例の死亡、雌雄の体重および摂餌量の低値、剖検所見として雌雄に前胃粘膜の肥厚、ならびに器官重量の変化として雌雄の肝臓重量の高値および雌の脾臓重量の低値がみられた。500 mg/kg 群では雄の肝臓重量の高値と雌の脾臓重量の低値が認められた。さらに血液化学的検査では、1000 mg/kg 群の雄で GPT と総コレステロールの高値、雌でアルカリホスファターゼの低値とカリウムの高値がみられた。500 mg/kg 群の雄では GPT の高値がみられた。一方、250 mg/kg 群には被験物質の投与によると思わ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 (オリーブ油) 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 (マルティスティックス、バ イエル・三共)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法 (マルティスティックス、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 (尿比重屈折計コリコン-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 16~21 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 (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 16～21 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(大脳および小脳)、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)、膣、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(骨髄含む)、大腿骨(骨髄含む、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)。

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。なお、肉眼病変のみられた器官については、病

変部を含むようにして標本作製した。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。1000 mg/kg 群で剖検時に、前胃の粘膜肥厚が雌雄とも高頻度でみられた。鏡検の結果においても前胃をはじめ、喉頭、食道、腺胃にびらんまたは扁平上皮過形成等の変化がみられ、4-EP 投与の影響と考えられることから、その他の用量群の雌雄の動物についてもこれらの器官を全例鏡検した。また、病理組織学的検査の結果、1000 mg/kg 群の雄の腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴が7例中4例にみられたことから、4-EP 投与との関連性を確認するため、その他の用量群の雄の腎臓を全例鏡検した。

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 群では異常は認められなかった。1000 mg/kg 群では、流涎が投与 6 日以降投与終了日までの間に雄で 9 例、雌で 6 例みられた。この症状は、投与直後から発現し、発現後 30 分以内に消失した。また、よろめき歩行が雄で投与 1、3、10、17 日に、雌で投与 3、14、16 日に各 1 例みられ、これらのうち、投与 1 日の雄 1 例と投与 3 日の雌 1 例にはさらに横臥もみられた。これらの症状は、投与後数分から発現し、発現後 1 時間以内に回復した。その他に、外尿道口周囲の被毛の汚れが雄で投与 15 日に 1 例観察され、雌では投与期間を通して散見された。

いずれの 4-EP 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

100 および 300 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。

1000 mg/kg 群では、雄で投与 7 日から 28 日までの期間に、雌で投与 14 日から 28 日までの期間に対照群より有意に低かった。体重増加量および体重増加率は雌雄とも有意に低かった。

(2) 回復期間

1000 mg/kg 群では、体重は雌雄とも回復期間を通して低く、雄では回復 1 日から 14 日まで有意に低かった。しかし、雌雄とも対照群を上回る体重の増加が認められ、体重増加率は雌雄とも有意に高かった。

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

100 および 300 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。

1000 mg/kg 群では、雄で投与 2 日および 7 日に、雌で投与 2 日に対照群より有意に低かった。

(2) 回復期間

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。

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、雌で尿量が有意な高値であった。

(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。

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、平均赤血球容積が有意に高かったが、1000 mg/kg 群における値は対照群とほぼ同じであったことから、偶発的な変動と考えられた。

雌では、300 mg/kg 群で桿状核好中球の比率が偶発的に高値であったことを除き、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、雄には対照群と比較して有意な差は認められなかった。雌では、赤血球数が有意に低く、平均赤血球ヘモグロビン量が有意に高かった。

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 mg/kg 群で蛋白分画のうちアルブミン分画が低かったため、A/G 比も有意に低かった。300 mg/kg 群ではグルコースが有意に高かった。しかし、これらはいずれも用量相関性のない変化であった。1000 mg/kg 群では、GPT が対照群より有意に高く、γグロブリン分画とナトリウムが有意に低かった。

雌では、100 mg/kg 群でナトリウム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。300 mg/kg 群では、各項目と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、γ-GTP、総コレステロールおよびトリグリセリドに有意な高値がみられた。その他の検査項目には、対照群と比較して有意な差は認められなかった。このうちγ-GTP の高値は対照群の変動範囲が狭いことによるものと考えられ、4-EP 投与と関連のない変化と考えられた。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群では、雄で総ビリルビンおよび無機リンが有意に高かった。雌では、アルカリホスファターゼが有意に高かった。

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

対照群の雌 1 例の肝臓に黄白色または暗赤色斑がみられた。100 および 300 mg/kg 群では、雌雄とも異常は認められなかった。1000 mg/kg 群では、前胃粘膜の肥厚が雄で 5 例、雌で 6 例にみられた。さらに同群の雌 1 例の腺胃粘膜に暗赤色斑がみられた。

(2) 回復期間終了時

対照群の雄 1 例に精巢の片側性腫大がみられたのみであった。

8. 器官重量

器官重量および器官体重重量比を 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 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 群では肝臓の器官重量および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

重重量比が有意に低かったが、両側でみると有意差はなかった。1000 mg/kg 群では、肝臓の器官重量に高値傾向がみられ、剖検日の体重が低値傾向であったため、器官体重重量比は有意に高かった。また、腎臓の器官体重重量比に有意な高値がみられた。

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、肝臓の器官重量に高値傾向がみられ、剖検日の体重が低値傾向であったため、器官体重重量比が有意に高かった。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群の雄では、剖検日の体重が有意に低く、肺、下垂体、胸腺および精巣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。脳および精巣上体の器官体重重量比が有意に高かった。甲状腺の右側の器官体重重量比が有意に高かったが、両側でみると有意差はなかった。

雌では、剖検日の体重に低値傾向がみられたものの、いずれの器官の重量にも有意な差はみられなかった。

9. 病理組織学的検査

病理組織学的所見を Table 26、27、Photo M-1～M-3、H-1～H-5 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、腎臓の嚢胞、尿細管上皮の再生および前立腺のリンパ球浸潤が各 1 例、ならびに肝臓の小肉芽腫が 3 例みられた。100 および 300 mg/kg 群では前胃、腺胃、喉頭、食道および腎臓を検査し、100 mg/kg 群では腎臓の近位尿細管上皮の好酸性小体が 2 例および硝子滴が 3 例みられた。300 mg/kg 群では、前胃境界縁における扁平上皮過形成、前胃のその他の部位の扁平上皮過形成（軽度）が各 1 例、腎臓の近位尿細管上皮の好酸性小体、硝子滴および尿細管上皮の再生が各 1 例みられた。1000 mg/kg 群では、前胃境界縁におけるびらんが 1 例と扁平上皮過形成が 4 例、前胃のその他の部位の扁平上皮の変性と粘膜下織の水腫が各 2 例、扁平上皮過形成が 7 例全例（軽度；4 例、中等度；3 例）にみられた。その他に、肺の泡沫細胞集簇、肝臓の小肉芽腫、腎臓の尿細管上皮の再生、前立腺のリンパ球浸潤、下垂体の嚢胞が各 1 例に、腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴が 4 例にみられた。

雌では、対照群で、肺の限局性線維化、肝臓の血管拡張および鉍質沈着が各 1 例、肺の泡沫細胞集簇が 2 例、ならびに肝臓の門脈周囲性肝細胞脂肪化が 3 例にみられた。100 および 300 mg/kg 群では前胃、腺胃、喉頭および食道を検査したが、異常はみられなかった。1000 mg/kg 群では、喉頭の粘膜固有層における好中球浸潤、喉頭のびらん、食道の扁平上皮過形成が各 1 例、前胃の扁平上皮の変性と粘膜下織の水腫が各 2 例、粘膜下織における肉芽形成が 1 例、扁平上皮過形成が 6 例（軽度；1 例、中等度；5 例）、潰瘍が 1 例にみられた。その他に、肺の泡沫細胞集簇、肝臓の小肉芽腫、腎臓の皮髄境界部における鉍質沈着が各 1 例、ならび

に腎臓の嚢胞が2例にみられた。

(2) 回復期間終了時

雄では、対照群で、肺の骨化生、直腸の粘膜下織の水腫、膵臓の腺房細胞の萎縮、肝臓の門脈周囲性肝細胞脂肪化、小肉芽腫、腎臓の硝子円柱、嚢胞および近位尿細管上皮の硝子滴、精巣の精細管の拡張、骨格筋にリンパ球浸潤が各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。1000 mg/kg 群では、膵臓の腺房細胞の萎縮、腎臓の硝子円柱、尿細管上皮の再生、精巣上体の管腔内細胞残屑、前立腺のリンパ球浸潤が各1例に、ならびに肝臓の小肉芽腫が2例にみられた。

雌では、対照群で、肝臓の小肉芽腫が2例にみられた。1000 mg/kg 群では、肺の泡沫細胞集簇が1例に、肝臓の小肉芽腫が2例にみられた。

考 察

4-エチルフェノールを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4-EP投与に起因すると考えられる明らかな影響が認められた。同群では、一般状態の変化として、投与後よろめき歩行または流涎が投与直後から1時間の間に認められ、4-EP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。摂餌量には投与期間中のみ雌雄で低値がみられた。

投与4週の尿検査で認められた雌の尿量の高値については、同時期に当試験施設で実施された3-メチルフェノールおよび3-アミノフェノールの28日間反復経口投与毒性試験の高用量群の雄または雌において同様の変化が認められていることから、フェノール類に共通の変化であり、4-EP投与に起因するものと考えられた。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雄のGPTおよび雌の総コレステロールの高値がみられた。これらの変化は、予備試験¹⁾でも認められている変化であることから、4-EP投与の影響と考えられた。雄のGPTの高値は、GOT、アルカリホスファターゼ、 γ -GTP、総ビリルビン等の肝機能検査に変化がないことから、肝障害に基づく変化ではないと考えられた。一方、総コレステロールの高値は、予備試験¹⁾では雄に観察されたが、本試験では雌に認められた。その他として、雄の γ グロブリン分画とナトリウムの低値は、関連項目に明らかな変化のないことから、4-EP投与と関連のない変化と考えられた。また、雌のトリグリセリドの高値は特に高値を示した個体が1例みられたことによる変動であり、4-EP投与と関連のない変化と考えられた。回復期間

終了時には、投与期間終了時に変化のみられた項目にはすべて異常はなく、回復性が認められた。回復期間終了時にのみみられた変化として、血液学的検査で雌の赤血球数の低値および平均赤血球ヘモグロビン量の高値、血液化学的検査で雄の総ビリルビンおよび無機リンの高値、ならびに雌のアルカリホスファターゼの高値がみられたが、いずれも軽度な変化であり、関連項目に明らかな変化のないことから、4-EP 投与による遅延性の影響とは考えられなかった。

剖検では、前胃の粘膜肥厚が雌雄とも高頻度で発現し、病理組織学的検査においても前胃に扁平上皮過形成が雄では全例に、雌では7例中6例にみられ、その他にびらん、扁平上皮の変性と粘膜下組織の水腫、粘膜下組織における肉芽形成または潰瘍等の変化がみられた。また、腺胃粘膜に肉眼的に暗赤色斑がみられた雌1例では、病理組織学的にはびらんが観察された。その他の消化管の病理組織学的検査では喉頭の粘膜固有層における好中球浸潤、喉頭のびらん、食道の扁平上皮過形成が各1例認められた。これらの変化はいずれも、皮膚・粘膜に刺激性を持つ²⁾ 4-EP の投与に関連した変化と考えられた。

器官重量は、投与期間終了時に雌雄の肝臓の重量および器官体重重量比に高値傾向または高値がみられた。雄では、さらに腎臓の器官体重重量比が高かった。肝臓重量の変化は予備試験¹⁾でも認められており、4-EP 投与の影響と考えられた。しかし、雌雄の肝臓および雄の腎臓には4-EP 投与に起因すると考えられる病理組織学的異常は認められなかった。その他に、回復期間終了時に雄で肺、下垂体、胸腺および精巣の器官重量の低値、脳および精巣上体の器官体重重量比の高値がみられたが、これらの器官に4-EP 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。

その他の1000 mg/kg 群における病理組織学的所見のうち、投与期間終了時に雄において腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴の発現率が対照群の0%に対して57.1%と高かったが、変化の程度が軽度であること、自然発生で認められることが知られている^{3)、4)} こと、ならびに当試験施設の過去5年間9試験における背景データの発現率(0~71.4%)の範囲内であることから、毒性的意義は低いと考えられた。100および300 mg/kg 群では、腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴の発現の増加は認められなかった。これ以外の病理組織学的所見については、発現頻度が低いこと、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、4-EP 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、雄においてのみ投与期間終了時に、肝臓の器官重量と器官体重重量比が有意に高く、前胃に病理組織学的に扁平上皮過形成がみられた。これらはいずれも1000 mg/kg 群でみられている変化であることから、4-EP 投与に起因するものと考えられた。

100 mg/kg 群では、いずれの検査項目にも、4-EP 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、4-エ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 は雄の肝臓の器官重量と器官体重重量比の高値および病理組織学的に前胃の扁平上皮過形

成を引き起こす用量であり、1000 mg/kg は雌雄の動物によるめき歩行、流涎等の中毒症状の発現、体重および摂餌量の低値、肝臓または腎臓の器官体重重量比の高値、ならびに前胃に肉眼的に粘膜の肥厚、病理組織学的に扁平上皮過形成等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 100 mg/kg、雌で 300 mg/kg であると結論される。

参考文献

- 1) 4-エ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-9884) : 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所 (1999)
- 2) 4-Ethylphenol, 97%, 24012. MATERIAL SAFETY DATA SHEET. (1997)
- 3) 田中寿子、泌尿器. 実験動物の病理組織. 榎本真、林裕造、田中寿子 (編)、ソフトサイエンス社、東京、pp. 380-398 (1981)
- 4) 実験動物の病理 : 若齢ラット. 毒性病理学の基礎. 高橋道人 (監訳)、ソフトサイエンス社、東京、pp. 155-170 (1992)

Figures

Figure 1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Figure 2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Figure 3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Figure 4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

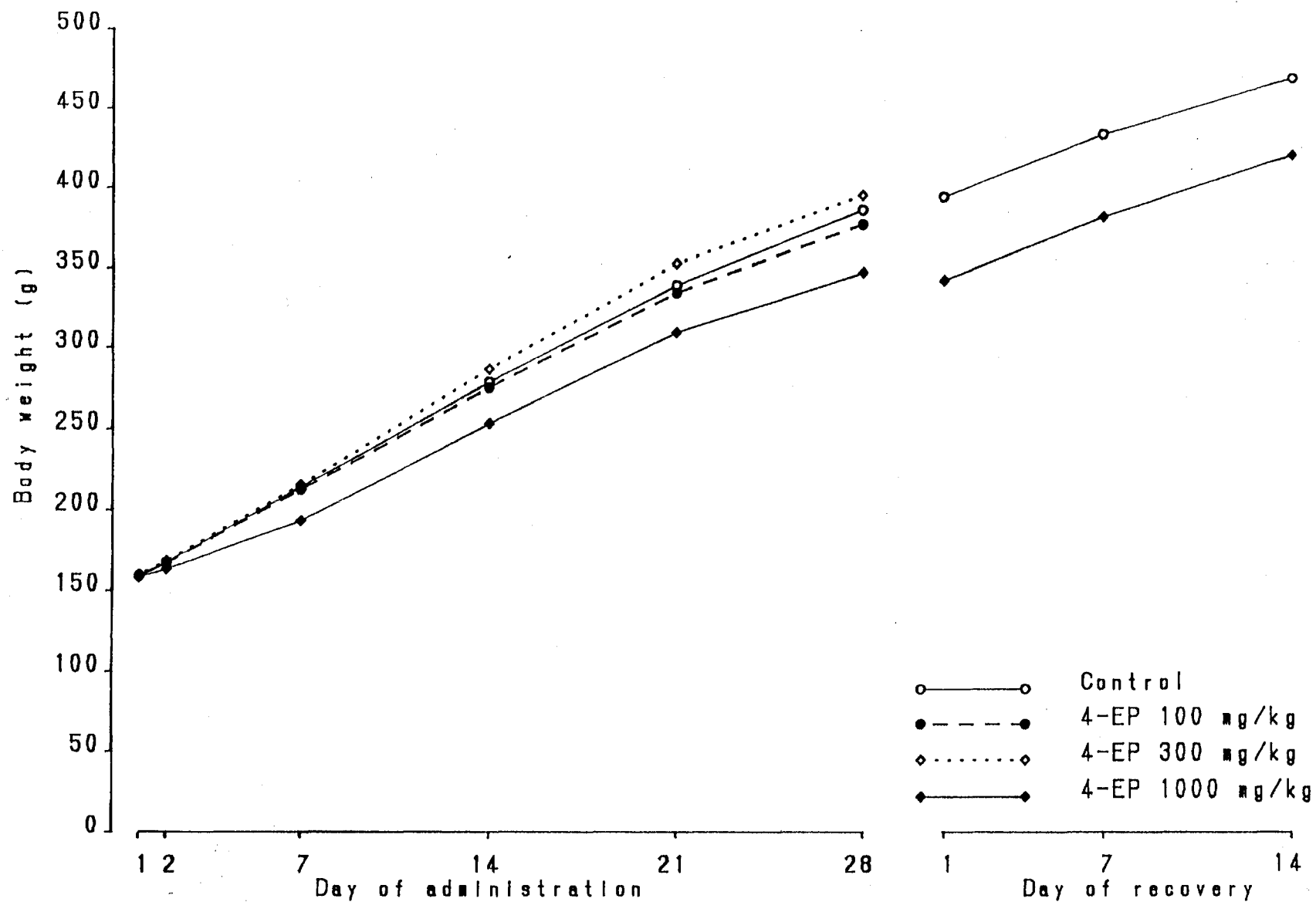


Figure 1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

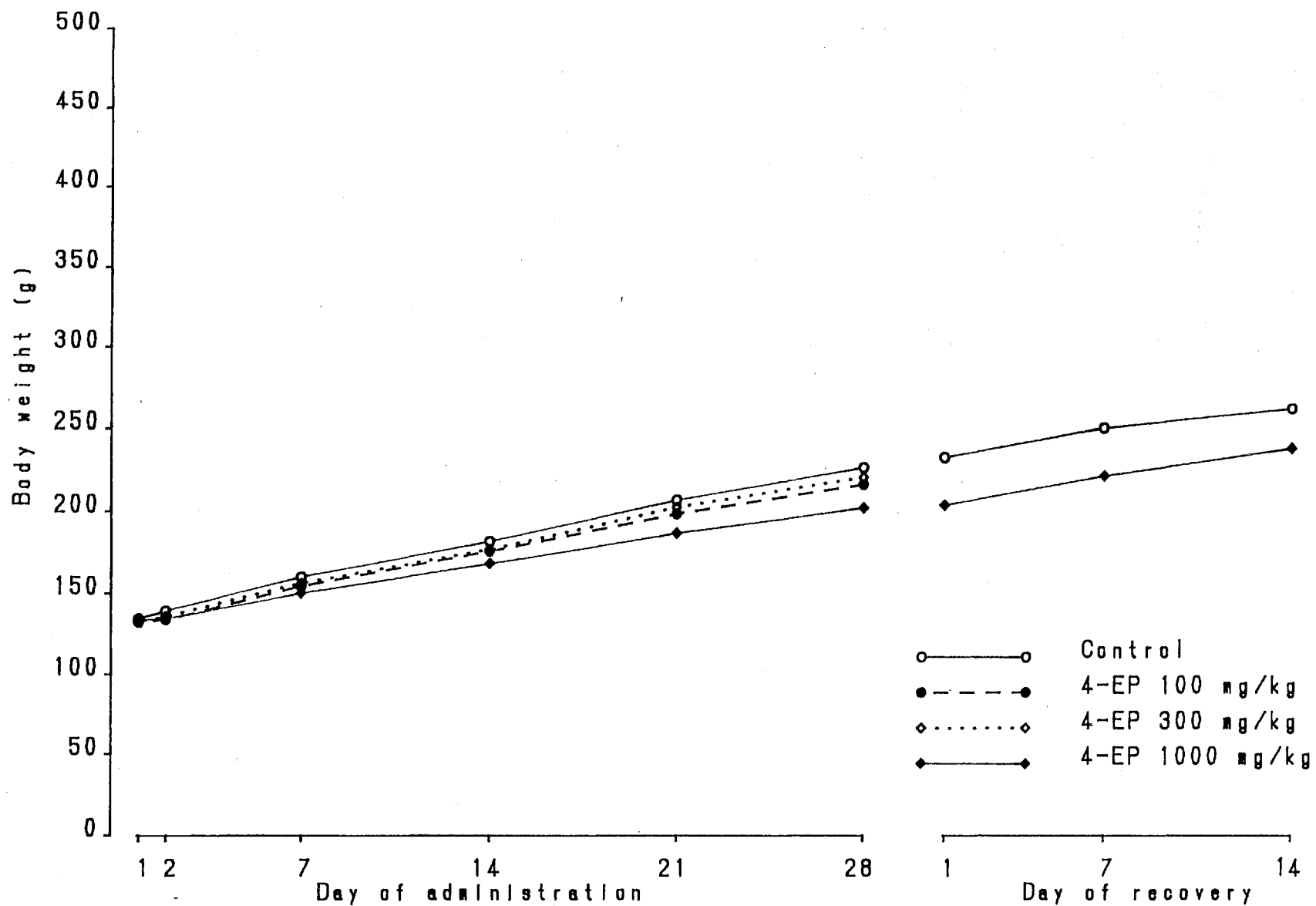


Figure 2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

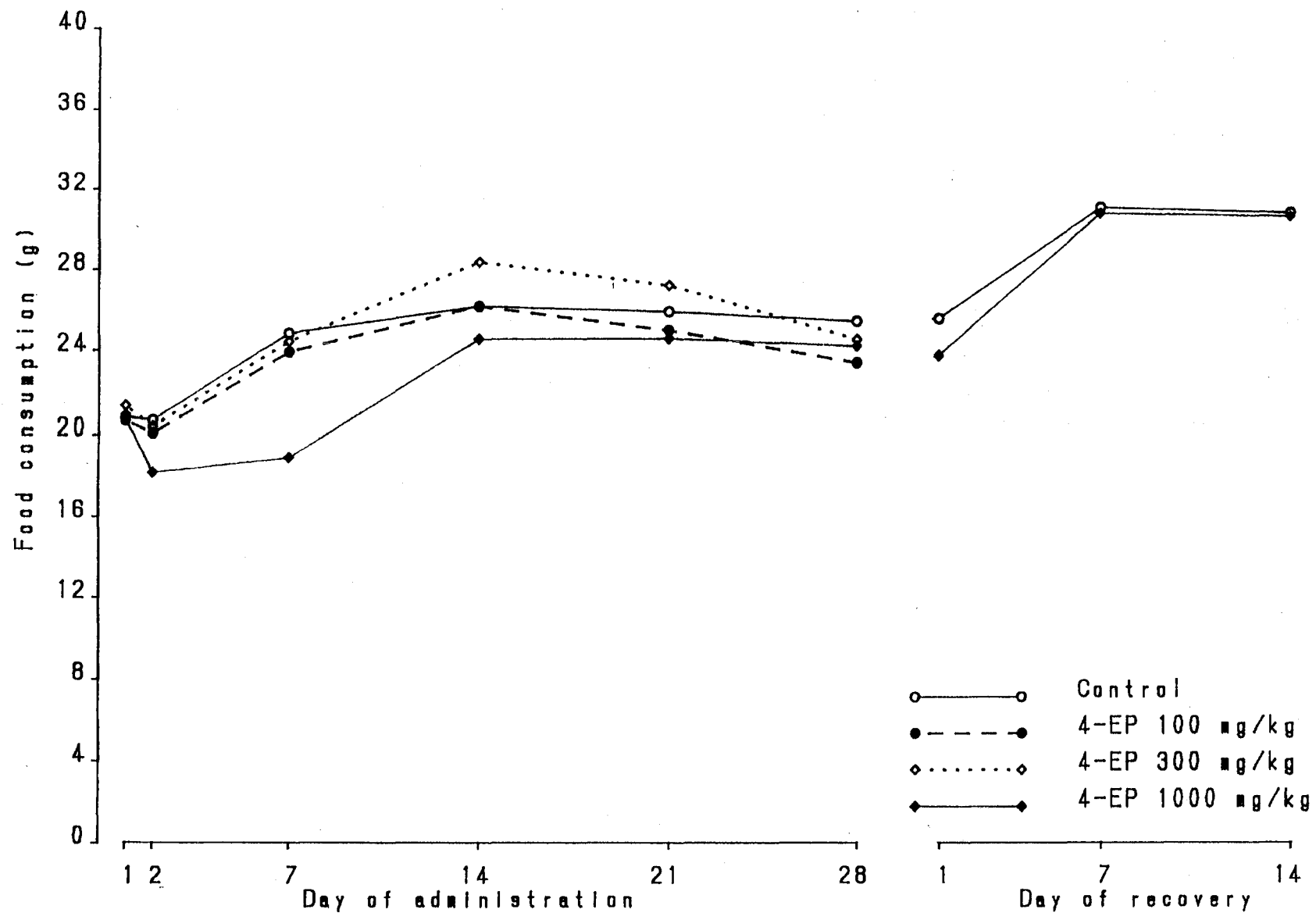


Figure 3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

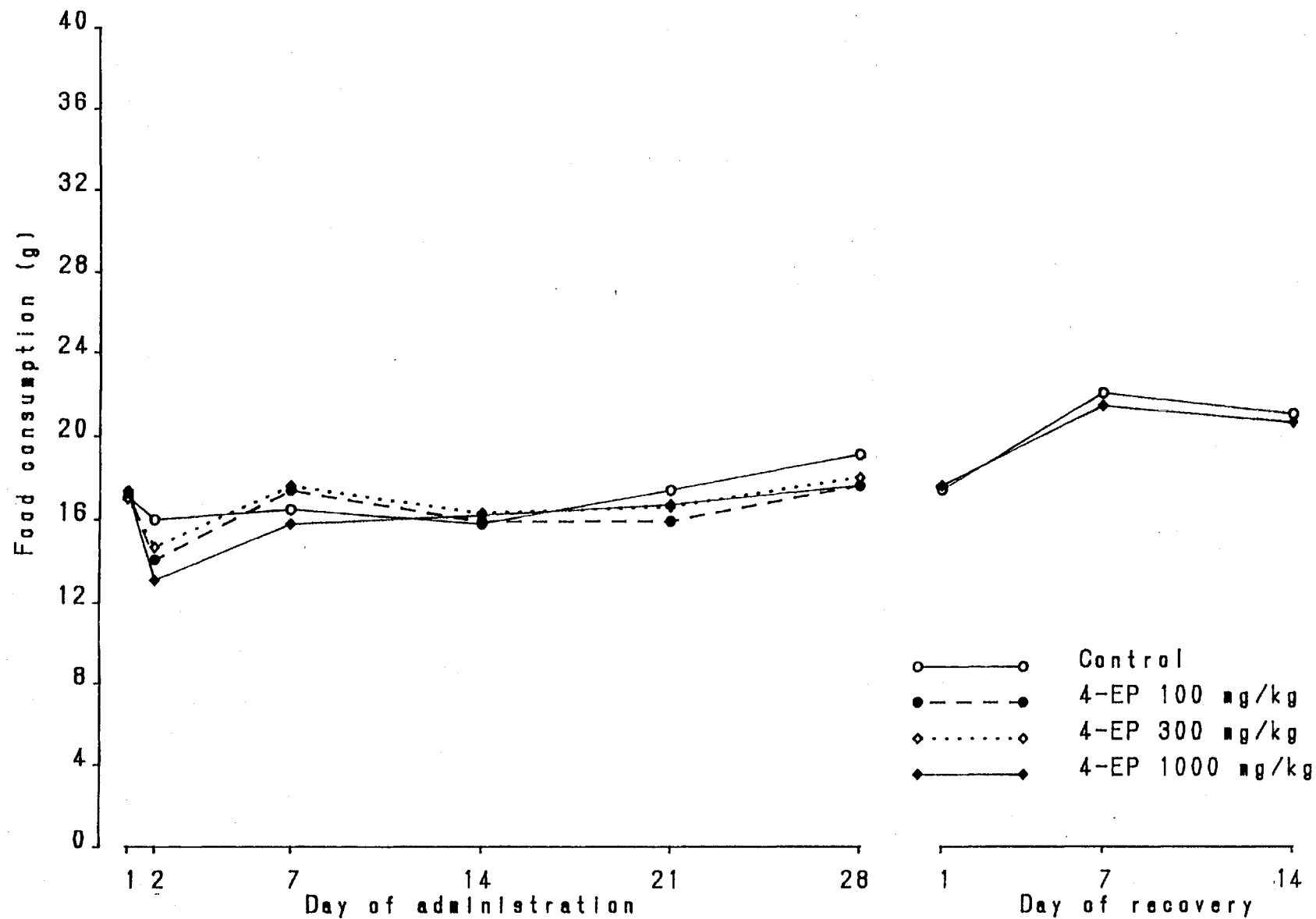


Figure 4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Tables

- Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) in rats (SR-9885)
- Table 2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
- Table 3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
- Table 4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
- Table 5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
- Table 6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
- Table 7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)
- Table 8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) ; Administration week 4 (SR-9885)
- Table 9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) ; Administration week 4 (SR-9885)
- Table 10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) ; Recovery week 2 (SR-9885)
- Table 11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) ; Recovery week 2 (SR-9885)
- Table 12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) ; Administration week 4 (SR-9885)
- Table 13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) ; Administration week 4 (SR-9885)
- Table 14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) ; Recovery week 2 (SR-9885)
- Table 15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) ; Recovery week 2 (SR-9885)
- Table 16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) ; Administration week 4 (SR-9885)
- Table 17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) ; Administration week 4 (SR-9885)

Table 18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) ; Recovery week 2 (SR-9885)

Table 19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) ; Recovery week 2 (SR-9885)

Table 20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Table 21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Table 22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Table 23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Table 24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Table 25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Table 26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Table 27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) in rats (SR-9885)

Group	Concentration of 4-EP	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)
4-EP ^c 100 mg/kg	20	5	7 (201~207)	7 (251~257)
4-EP 300 mg/kg	60	5	7 (301~307)	7 (351~357)
4-EP 1000 mg/kg	200	5	7 (401~407)	7 (451~457)
<Recovery period>				
Control	0	5	7 (111~117)	7 (161~167)
4-EP 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: 4-EP 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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

<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
4-EP 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
4-EP 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
4-EP 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	13	14	13	14	14	13	10	13	13	13	13	12	12	13	12	14	12	10	11	14	11	14	14	11	11	11	14	12	7
	Staggering gait	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	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	0	0	0	0	1	4	1	1	1	1	2	2	1	1	0	1	4	3	0	3	0	0	3	3	3	0	2	0
	Soiled of perigenital fur	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	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
4-EP 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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

<Administration period>

		Day of administration																												Autopsy
Group	Findings	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
4-EP 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
4-EP 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
4-EP 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	14	13	12	13	14	13	12	13	14	14	14	13	13	13	14	12	12	11	13	12	13	14	12	14	14	14	14	13	6
	Staggering gait	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lateral position	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	0	0	0	0
	Salivation	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	Soiled of perigenital fur	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1

<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
4-EP 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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	^a %

		^b							
Control	14	158.7 5.0	167.1 5.9	214.1 11.4	277.8 16.1	338.4 20.0	384.6 24.4	225.9 22.5	142.359 13.628
4-EP 100 mg/kg	7	159.0 4.1	166.9 4.6	212.4 6.6	274.6 11.6	333.7 16.1	375.4 23.4	216.4 20.0	135.979 10.040
4-EP 300 mg/kg	7	159.9 4.5	168.1 4.3	215.4 4.0	285.7 9.3	351.9 14.5	393.6 16.5	233.7 12.7	146.146 5.287
4-EP 1000 mg/kg	14	158.0 5.5	163.1 5.7	193.3** 17.9	252.9** 21.6	308.4** 26.8	345.8** 28.9	187.8** 27.7	118.919** 17.170

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	%
Control	7	392.0 19.5	431.0 25.5	465.7 29.5	73.7 11.6	18.747 2.255
4-EP 1000 mg/kg	7	340.7** 24.1	379.6** 26.4	417.0** 27.5	76.3 9.1	22.450* 2.739

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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	^a %
Control	14	^b							
		134.9	139.6	160.3	181.9	206.4	226.1	91.2	67.413
4-EP 100 mg/kg	7	5.2	6.8	9.5	16.1	22.0	26.4	23.3	15.655
		132.3	133.9	154.4	175.9	198.0	215.9	83.6	63.130
4-EP 300 mg/kg	7	6.2	9.2	13.1	14.5	15.3	15.0	10.9	7.382
		132.4	136.3	156.3	176.9	202.1	220.3	87.9	66.496
4-EP 1000 mg/kg	14	6.2	6.0	5.3	6.4	8.9	12.3	11.0	9.273
		133.5	134.6	150.3	168.3*	186.4**	201.5**	68.0**	50.817**
		5.6	7.1	11.4	11.6	14.1	16.5	12.7	8.429

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	%
Control	7	232.3	249.4	261.3	29.0	12.286
		37.0	40.8	45.5	9.1	2.135
4-EP 1000 mg/kg	7	203.1	220.9	237.0	33.9	16.701*
		12.1	16.9	15.0	7.9	4.004

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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
		a					
Control	14	20.9	20.7	24.8	26.1	25.8	25.3
		1.1	1.5	2.6	2.4	2.6	2.7
4-EP 100 mg/kg	7	20.7	20.1	23.9	26.1	24.9	23.3
		1.1	1.6	1.7	2.3	2.9	2.6
4-EP 300 mg/kg	7	21.4	20.4	24.4	28.3	27.1	24.4
		1.4	1.0	1.4	1.8	2.0	3.2
4-EP 1000 mg/kg	14	20.8	18.2**	18.9**	24.5	24.5	24.1
		1.6	2.1	5.4	3.2	3.2	2.8

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	25.4	30.9	30.6
		1.3	2.8	3.1
4-EP 1000 mg/kg	7	23.6	30.6	30.4
		3.3	3.2	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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
Control	14	a					
		17.1	16.0	16.5	15.8	17.4	19.1
		1.7	3.0	2.0	3.8	3.9	3.9
4-EP 100 mg/kg	7	17.3	14.1	17.4	15.9	15.9	17.6
		1.4	3.0	2.3	1.9	2.5	2.3
4-EP 300 mg/kg	7	17.0	14.7	17.6	16.3	16.6	18.0
		2.4	1.8	1.5	2.5	2.4	3.3
4-EP 1000 mg/kg	14	17.4	13.1*	15.8	16.2	16.7	17.6
		1.9	2.1	3.7	1.8	2.2	2.7

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	17.4	22.0	21.0
		4.2	4.2	4.8
4-EP 1000 mg/kg	7	17.6	21.4	20.6
		3.0	2.7	1.7

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

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

Table 8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) ; Administration week 4 (SR-9885)

Group	No. of animals	pH					Pro			Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A
Control	14	0 ^a	1	0	4	9	1	3	10	14	14	14	14	14	14
4-EP 100 mg/kg	7	1	1	0	2	3	0	3	4	7	7	7	7	7	7
4-EP 300 mg/kg	7	0	1	0	1	5	0	3	4	7	7	7	7	7	7
4-EP 1000 mg/kg	14	0	1	2	3	8	1	9	4	14	14	14	14	14	14

Group	No. of animals	Urinary sediments							Specific gravity					U-Vol mL/21hr	Water consumption g	
		RBC	WBC	Epithelial cell		Small round	Cast	Squamous	Round	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050			<1.050
				-	±											
Control	14	14	14	13	1	14	14	14	14	2	2	2	6	2	13.25 ^b 5.75	24.5 5.7
4-EP 100 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	7	0	2	2	3	0	14.43 5.66	24.7 6.5
4-EP 300 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	7	0	2	4	0	1	18.36 8.28	29.9 10.8
4-EP 1000 mg/kg	14	14	14	14	0	14	14	14	14	0	1	5	2	6	18.93 7.62	30.9 10.4

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

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

Table 9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP) ; Administration week 4 (SR-9885)

Group	No. of animals	pH						Pro			Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A
Control	14	1 ^a	2	1	1	5	4	6	3	5	14	14	14	14	14	14
4-EP 100 mg/kg	7	0	0	0	3	2	2	1	5	1	7	7	7	7	7	7
4-EP 300 mg/kg	7	0	1	0	2	3	1	2	4	1	7	7	7	7	7	7
4-EP 1000 mg/kg	14	1	2	2	4	4	1	8	5	1	14	14	14	14	14	14

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	13	1	14	14	14	14	1	0	4	5	4	8.57 ^b 3.30	19.4 4.2
4-EP 100 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	7	0	0	3	2	2	9.00 3.85	21.9 9.0
4-EP 300 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	7	0	1	1	4	1	9.57 2.94	24.0 6.5
4-EP 1000 mg/kg	14	14	14	13	1	14	14	14	14	0	3	3	4	4	13.79* 6.88	26.7 10.9

Color: A = Pale yellow or 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 4-ethylphenol (4-EP) ;
Recovery week 2 (SR-9885)

Group	No. of animals	pH 8.5	Pro ±	Glu -	Ket -	Uro 0.1 EU/dL	Bil -	Occult blood -	Color A
Control	7	7 ^a	7	7	7	7	7	7	7
4-EP 1000 mg/kg	7	7	7	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		Small round	Cast						
				Squamous	Round								
								1.021-1.031	1.031-1.041	1.041-1.050	1.050<		
Control	7	7	7	7	7	7	7	1	3	3	0	18.71 ^b 5.14	34.9 6.8
4-EP 1000 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	0	4	1	2	14.71 3.97	33.1 4.8

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

b: 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 4-ethylphenol (4-EP) ; Recovery week 2 (SR-9885)

Group	No. of animals	pH				Pro		Glu	Ket	Uro	Bil	Occult blood	Color
		7.0	7.5	8.0	8.5	±	+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	A
Control	7	1 ^a	1	2	3	4	3	7	7	7	7	7	7
4-EP 1000 mg/kg	7	1	0	3	3	1	6	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		Small round	Cast	1.031-1.040	1.041-1.050	<1.050			
				Squamous	Round								
		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-
Control	7	7	7	6	1	7	7	7	3	3	1	10.86 ^b 5.16	20.6 8.3
4-EP 1000 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	0	3	4	7.86 2.44	18.1 6.8

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 4-ethylphenol (4-EP); Administration week 4 (SR-9885)

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
a									
Control	7	777.4 24.7	47.60 0.83	15.81 0.25	61.27 1.66	20.37 0.58	33.21 0.44	123.0 36.5	122.11 17.85
4-EP 100 mg/kg	7	784.9 41.2	47.61 2.31	15.77 0.50	60.69 1.33	20.10 0.64	33.16 0.85	139.1 48.0	119.30 13.38
4-EP 300 mg/kg	7	758.6 26.3	48.34 1.84	16.00 0.60	63.73* 1.26	21.09 0.50	33.11 0.73	146.1 31.7	112.63 7.71
4-EP 1000 mg/kg	7	765.9 28.8	47.03 1.60	15.56 0.53	61.43 1.47	20.31 0.49	33.09 0.82	134.4 41.5	118.29 8.66

Group	No. of animals	Ret. %	PT sec.	APTT sec.	Hemogram of WBC						
					Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	28.3 6.2	13.90 0.66	23.24 2.09	0.9 1.2	7.3 2.8	1.1 1.1	0.0 0.0	0.7 1.0	90.0 3.5	0.0 0.0
4-EP 100 mg/kg	7	23.7 5.7	15.29 1.53	26.10 2.66	1.3 1.1	5.6 3.1	1.0 1.2	0.0 0.0	0.7 1.3	91.4 4.9	0.0 0.0
4-EP 300 mg/kg	7	26.9 7.5	15.04 1.63	25.39 3.42	1.9 1.6	7.6 3.9	0.9 0.7	0.0 0.0	0.6 0.5	89.1 4.6	0.0 0.0
4-EP 1000 mg/kg	7	30.3 7.6	14.33 0.79	24.96 2.46	2.6 2.0	4.0 1.7	0.9 1.2	0.0 0.0	1.0 0.8	91.6 3.5	0.0 0.0

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

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

Table 13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP); Administration week 4 (SR-9885)

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 769.4 46.4	45.86 3.20	15.63 0.90	59.57 1.35	20.31 0.45	34.13 0.63	92.6 17.9	121.40 10.06
4-EP 100 mg/kg	7	782.6 41.5	45.93 2.05	15.69 0.61	58.73 1.48	20.07 0.68	34.17 0.41	72.7 20.0	119.86 14.04
4-EP 300 mg/kg	7	765.0 36.6	45.43 1.88	15.56 0.58	59.43 1.59	20.34 0.51	34.24 0.48	71.6 14.7	121.86 18.87
4-EP 1000 mg/kg	7	772.3 46.4	45.71 2.18	15.69 0.58	59.24 1.70	20.34 0.71	34.34 1.07	100.3 35.0	113.46 11.26

Group	No. of animals	Hemogram of WBC									
		Ret. %	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	24.9 3.1	14.20 0.46	20.76 2.61	0.6 0.5	5.3 2.3	1.0 1.2	0.0 0.0	1.0 1.2	92.1 3.2	0.0 0.0
4-EP 100 mg/kg	7	25.4 6.2	13.99 0.61	20.20 1.37	0.9 1.2	5.4 2.4	0.4 0.5	0.0 0.0	1.1 0.9	92.1 3.8	0.0 0.0
4-EP 300 mg/kg	7	26.1 3.7	13.73 0.58	20.30 1.28	2.4** 1.7	6.6 3.2	0.9 0.9	0.0 0.0	0.6 0.5	89.6 4.1	0.0 0.0
4-EP 1000 mg/kg	7	23.6 6.2	13.93 0.50	21.24 0.98	0.9 0.4	4.3 3.4	0.4 0.5	0.0 0.0	0.7 0.8	93.9 3.6	0.0 0.0

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

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

Table 14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP); Recovery week 2 (SR-9885)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Plat 10 ⁴ /μL		
Control	7	a 820.3	47.07	16.04	57.41	19.59	34.11	109.7	107.37		
		46.0	2.61	0.79	1.77	0.79	0.86	28.9	8.67		
4-EP 1000 mg/kg	7	835.9	48.39	16.36	57.94	19.57	33.81	117.7	108.71		
		34.2	1.65	0.51	2.25	0.63	0.50	21.8	6.89		
Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret. %	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	20.9	14.61	26.27	2.1	7.3	0.9	0.0	1.3	88.4	0.0
		4.0	1.57	2.24	1.2	2.5	1.1	0.0	1.1	1.6	0.0
4-EP 1000 mg/kg	7	19.1	14.39	24.29	2.0	5.6	1.0	0.0	1.1	90.3	0.0
		3.3	1.52	3.02	1.5	2.2	0.8	0.0	0.9	2.8	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 4-ethylphenol (4-EP); Recovery week 2 (SR-9885)

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	793.7	44.51	15.47	56.10	19.49	34.79	78.9	102.49
		28.2	1.63	0.57	0.97	0.44	0.47	16.5	9.24
4-EP 1000 mg/kg	7	752.1*	42.94	15.09	57.07	20.06*	35.16	84.1	95.79
		28.0	2.24	0.61	1.48	0.45	1.14	29.6	6.78

Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret. %	PT sec.	APTT sec.	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymp. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	19.4	13.77	19.60	1.9	4.0	1.0	0.0	1.1	92.0	0.0
		3.8	0.38	1.70	2.1	2.3	1.2	0.0	0.7	3.5	0.0
4-EP 1000 mg/kg	7	21.9	13.50	20.11	1.4	7.6	1.7	0.0	0.7	88.6	0.0
		4.3	0.43	1.56	1.3	6.5	1.7	0.0	0.8	7.6	0.0

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

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

Table 16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-ethylphenol (4-EP); Administration week 4 (SR-9885)

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	5.69 ^a 0.18	1.314 0.084	56.86 1.52	19.77 1.84	9.37 1.05	12.87 1.10	1.13 0.44	60.6 3.6	24.4 3.3	496.4 61.2	267.7 67.0	0.77 0.28	0.060 0.006	148.0 21.3
4-EP 100 mg/kg	7	5.79 0.20	1.204* 0.095	54.69* 1.94	22.00 2.01	9.06 0.71	12.87 0.73	1.39 0.32	60.9 3.0	23.6 1.1	504.1 98.8	257.0 56.0	0.81 0.20	0.059 0.007	164.0 8.9
4-EP 300 mg/kg	7	5.76 0.05	1.209 0.035	54.80 0.70	21.74 1.41	8.69 0.62	13.43 1.01	1.34 0.47	61.4 4.4	27.7 3.0	534.4 99.5	302.7 110.2	0.73 0.14	0.057 0.005	171.4* 6.9
4-EP 1000 mg/kg	7	5.66 0.21	1.237 0.092	55.37 1.86	21.69 1.74	9.76 0.81	12.56 0.60	0.63* 0.18	62.0 7.0	40.6** 8.8	455.1 87.1	300.3 40.1	0.89 0.23	0.064 0.011	149.9 15.3

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	65.9 5.7	45.9 18.7	13.71 0.89	0.430 0.019	142.86 1.14	4.813 0.309	106.3 1.8	9.10 0.21	8.79 0.71
4-EP 100 mg/kg	7	58.0 8.2	51.7 11.5	13.79 1.12	0.429 0.023	141.79 0.95	4.991 0.313	105.7 1.4	9.11 0.41	8.77 0.64
4-EP 300 mg/kg	7	63.4 9.1	72.6 27.0	13.31 1.99	0.434 0.024	141.93 0.53	4.730 0.256	104.7 1.4	9.21 0.24	8.74 0.61
4-EP 1000 mg/kg	7	67.9 9.2	40.3 23.5	14.21 2.17	0.409 0.023	140.57** 1.48	5.044 0.298	104.3 1.4	8.97 0.33	9.50 0.84

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 4-ethylphenol (4-EP); Administration week 4 (SR-9885)

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	5.54 ^a	1.410	58.57	19.14	8.27	12.47	1.54	65.6	22.3	269.6	287.7	0.83	0.061	130.3
		0.22	0.063	1.11	0.91	0.76	1.03	0.38	19.5	8.4	43.1	60.1	0.10	0.007	10.2
4-EP 100 mg/kg	7	5.56	1.436	59.01	19.51	8.14	11.71	1.61	54.6	20.7	310.0	239.7	1.00	0.054	135.6
		0.20	0.041	0.69	0.73	0.86	0.84	0.39	2.6	1.9	99.4	50.1	0.20	0.008	14.5
4-EP 300 mg/kg	7	5.61	1.434	58.96	18.77	8.50	12.31	1.46	59.3	20.3	281.9	262.9	0.99	0.056	127.6
		0.18	0.094	1.61	1.43	1.14	1.59	0.45	2.9	1.8	50.7	60.0	0.23	0.008	12.4
4-EP 1000 mg/kg	7	5.79	1.471	59.61	18.16	8.40	12.06	1.77	59.7	26.6	292.4	276.4	1.13*	0.061	124.0
		0.29	0.057	0.93	0.87	0.84	1.17	0.43	4.6	4.1	51.8	50.4	0.28	0.011	16.6

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	61.4	11.7	16.89	0.427	140.64	4.771	108.6	8.96	7.56
		13.1	6.4	2.29	0.042	1.31	0.113	0.5	0.35	0.67
4-EP 100 mg/kg	7	69.1	17.4	16.97	0.417	141.57*	4.564	109.1	8.91	6.86
		9.9	10.1	2.02	0.024	0.67	0.265	0.7	0.24	0.86
4-EP 300 mg/kg	7	65.4	12.1	16.33	0.430	140.71	4.546	108.1	8.89	7.34
		5.1	4.1	1.92	0.035	0.39	0.382	0.9	0.31	0.82
4-EP 1000 mg/kg	7	81.6**	24.4*	16.86	0.413	140.79	4.754	107.9	9.24	7.49
		14.3	14.0	1.41	0.027	0.70	0.272	0.7	0.17	0.74

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

*: Differs from control, $p \leq 0.05$.**: 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 4-ethylphenol (4-EP); Recovery week 2 (SR-9885)

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	5.54 ^a	1.101	52.50	23.61	9.43	12.77	1.69	71.4	31.3	308.3	318.4	0.39	0.061	178.1
		0.19	0.067	1.52	2.40	0.81	0.92	0.76	12.4	11.8	59.7	104.6	0.12	0.007	27.4
4-EP 1000 mg/kg	7	5.44	1.130	53.14	22.79	9.74	12.30	2.03	66.9	28.1	380.6	284.3	0.46	0.074*	153.9
		0.16	0.070	1.55	2.15	0.66	1.09	1.15	7.8	3.5	87.3	64.2	0.22	0.013	17.2

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	66.3	52.0	16.17	0.474	143.79	4.526	106.6	9.53	7.04
		8.0	23.5	2.14	0.044	1.63	0.416	1.6	0.26	0.61
4-EP 1000 mg/kg	7	65.7	37.7	17.44	0.441	143.14	4.871	107.6	9.50	7.66*
		22.5	12.4	2.16	0.037	1.57	0.175	1.8	0.24	0.36

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 4-ethylphenol (4-EP); Recovery week 2 (SR-9885)

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	5.73 ^a	1.426	58.84	19.17	8.56	11.24	2.19	57.3	20.6	156.3	316.3	0.53	0.083	140.4
		0.56	0.059	1.01	1.64	1.09	1.09	0.52	6.9	2.7	44.7	94.8	0.26	0.014	28.9
4-EP 1000 mg/kg	7	5.59	1.313	56.71	19.29	8.83	12.39	2.79	66.4	23.4	218.6*	280.0	0.60	0.079	122.0
		0.31	0.139	2.83	0.98	0.62	2.81	0.93	11.1	4.0	53.8	37.0	0.23	0.020	13.2

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	78.9	38.1	18.67	0.484	140.71	4.410	108.1	9.34	5.84
		17.7	49.1	2.08	0.037	0.70	0.286	1.9	0.35	0.75
4-EP 1000 mg/kg	7	80.7	17.4	17.99	0.469	140.93	4.496	109.0	9.14	6.04
		18.9	7.9	2.35	0.033	1.24	0.311	2.0	0.42	0.30

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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	4-EP (mg/kg)			Control	4-EP 1000 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings						
Forestomach : Thickening, mucosa	0 ^a	0	0	5	0	0
Testis : Swelling, unilateral	0	0	0	0	1	0

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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	4-EP (mg/kg)			Control	4-EP 1000 mg/kg
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings						
Forestomach : Thickening, mucosa	0 ^a	0	0	6	0	0
Glandular stomach : Dark red patch, mucosa	0	0	0	1	0	0
Liver : Yellowish white / dark red patch	1	0	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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

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	352.1	11.023	3.129	1.431	0.406	1.390	0.393	2.821	0.800	0.671	0.190	1.216	0.344	1.326	0.377	2.073	0.591
		27.3	1.183	0.176	0.144	0.029	0.147	0.019	0.285	0.045	0.093	0.021	0.132	0.019	0.084	0.019	0.073	0.062
4-EP 100 mg/kg	7	347.9	11.414	3.283	1.376	0.397	1.361	0.391	2.737	0.787	0.699	0.199	1.256	0.360	1.361	0.391	2.121	0.613
		20.1	0.878	0.178	0.099	0.021	0.130	0.025	0.226	0.047	0.099	0.023	0.092	0.017	0.124	0.025	0.038	0.043
4-EP 300 mg/kg	7	363.4	12.603*	3.461**	1.441	0.397	1.433	0.396	2.874	0.791	0.746	0.204	1.314	0.360	1.397	0.384	2.089	0.574
		15.6	1.059	0.161	0.100	0.021	0.105	0.028	0.193	0.046	0.075	0.017	0.085	0.019	0.100	0.027	0.037	0.021
4-EP 1000 mg/kg	7	329.4	11.783	3.577**	1.491	0.453**	1.439	0.437**	2.930	0.890**	0.659	0.199	1.229	0.373	1.277	0.389	2.019	0.616
		28.8	1.181	0.171	0.154	0.020	0.162	0.018	0.308	0.030	0.064	0.015	0.132	0.027	0.073	0.021	0.048	0.045
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	11.39	3.219	592.4	168.367	10.79	3.037	11.17	3.157	21.96	6.199	26.7	7.581	27.9	7.919	54.6	15.500	
		1.84	0.320	118.3	31.665	3.55	0.828	1.82	0.351	4.89	1.030	3.9	0.907	3.3	0.781	7.1	1.621	
4-EP 100 mg/kg	7	11.69	3.356	673.6	194.710	11.39	3.260	9.87	2.826	21.26	6.084	26.9	7.719	28.6	8.223	55.4	15.944	
		2.05	0.518	80.7	29.527	2.68	0.657	2.59	0.672	4.15	0.949	3.2	0.801	3.7	1.068	6.8	1.836	
4-EP 300 mg/kg	7	12.06	3.319	642.4	176.601	11.21	3.089	8.21	2.259*	19.43	5.344	26.4	7.281	29.1	8.033	55.6	15.317	
		1.55	0.430	139.7	35.232	1.83	0.495	1.81	0.487	2.42	0.629	3.9	1.068	3.4	1.021	7.1	2.042	
4-EP 1000 mg/kg	7	10.36	3.146	567.1	171.761	10.17	3.113	9.87	3.006	20.04	6.116	24.6	7.464	26.9	8.157	51.4	15.621	
		1.26	0.300	135.8	37.547	2.19	0.699	2.75	0.793	4.78	1.436	3.0	0.707	3.2	0.698	6.0	1.323	

(continued)

Table 22. (continued)

Group	No. of animals	Testis						Epididymis					
		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	1.566	0.446	1.533	0.436	3.099	0.883	0.363	0.103	0.353	0.100	0.716	0.203
		0.108	0.034	0.099	0.029	0.204	0.062	0.033	0.010	0.041	0.012	0.073	0.021
4-EP 100 mg/kg	7	1.576	0.453	1.570	0.451	3.146	0.904	0.371	0.106	0.369	0.106	0.740	0.213
		0.170	0.046	0.156	0.034	0.323	0.081	0.036	0.016	0.032	0.014	0.067	0.029
4-EP 300 mg/kg	7	1.566	0.431	1.561	0.431	3.127	0.861	0.370	0.103	0.357	0.099	0.727	0.200
		0.125	0.044	0.089	0.033	0.212	0.076	0.024	0.013	0.021	0.011	0.043	0.018
4-EP 1000 mg/kg	7	1.470	0.450	1.464	0.446	2.934	0.894	0.361	0.110	0.347	0.107	0.709	0.214
		0.083	0.037	0.105	0.038	0.182	0.071	0.025	0.006	0.036	0.010	0.057	0.010

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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

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	200.9	6.173	3.070	0.836	0.417	0.814	0.406	1.650	0.821	0.443	0.220	0.781	0.390	0.934	0.464	1.921	0.959
		12.8	0.598	0.172	0.076	0.021	0.060	0.015	0.135	0.036	0.068	0.025	0.070	0.026	0.046	0.017	0.020	0.064
4-EP 100 mg/kg	7	198.3	5.911	2.986	0.850	0.427	0.819	0.413	1.669	0.843	0.393	0.200	0.770	0.389	0.919	0.464	1.884	0.954
		14.7	0.384	0.153	0.092	0.035	0.073	0.026	0.162	0.056	0.026	0.019	0.070	0.029	0.056	0.023	0.040	0.061
4-EP 300 mg/kg	7	204.7	6.380	3.121	0.863	0.421	0.831	0.406	1.694	0.826	0.434	0.211	0.761	0.373	0.949	0.463	1.883	0.920
		9.7	0.166	0.116	0.071	0.028	0.058	0.024	0.124	0.046	0.086	0.043	0.023	0.020	0.083	0.038	0.068	0.048
4-EP 1000 mg/kg	7	185.0	6.434	3.474**	0.813	0.439	0.811	0.440	1.624	0.880	0.396	0.214	0.736	0.399	0.909	0.490	1.883	1.026
		17.6	0.773	0.212	0.067	0.020	0.061	0.035	0.123	0.052	0.085	0.047	0.068	0.017	0.084	0.026	0.076	0.109
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	12.94	6.453	463.9	230.357	6.96	3.491	7.21	3.629	14.17	7.121	30.9	15.451	31.9	15.914	62.7	31.367	
		1.34	0.631	83.5	35.020	1.19	0.731	2.19	1.205	3.31	1.894	5.5	3.130	4.3	2.355	9.5	5.384	
4-EP 100 mg/kg	7	12.57	6.340	443.7	224.364	7.67	3.896	6.77	3.419	14.44	7.311	28.6	14.489	30.6	15.479	59.1	29.964	
		2.08	0.908	50.2	26.085	1.39	0.795	1.90	0.927	2.87	1.489	4.2	2.478	4.4	2.452	8.5	4.909	
4-EP 300 mg/kg	7	13.40	6.554	453.0	221.616	8.14	3.963	7.83	3.824	15.97	7.783	32.6	15.920	34.7	16.960	67.3	32.877	
		0.96	0.522	68.0	33.626	2.44	1.083	2.66	1.234	4.84	2.196	3.5	1.615	2.8	1.173	5.9	2.611	
4-EP 1000 mg/kg	7	11.56	6.243	403.0	216.154	8.14	4.433	6.26	3.416	14.40	7.849	26.7	14.439	28.9	15.553	55.6	29.994	
		1.61	0.591	81.1	25.600	1.51	0.925	1.22	0.786	2.50	1.599	3.9	1.565	4.5	1.363	8.1	2.692	

(continued)

Table 23. (continued)

Group	No. of animals	Ovary					
		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	41.9	20.941	39.1	19.510	81.0	40.451
		8.4	4.599	9.5	4.707	15.5	8.158
4-EP 100 mg/kg	7	38.6	19.543	40.7	20.606	79.3	40.147
		5.4	3.115	7.7	4.012	11.1	6.134
4-EP 300 mg/kg	7	43.7	21.313	39.9	19.426	83.6	40.736
		6.0	2.477	5.9	2.364	11.1	4.323
4-EP 1000 mg/kg	7	36.4	19.760	38.4	20.807	74.9	40.571
		4.9	2.673	4.9	2.178	8.2	3.755

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

**: 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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney				Spleen		Heart		Lung		Brain			
			g	%	Right		Left		Total		g	%	g	%	g	%		
					g	%	g	%	g	%								

Control	7	^a 425.6	12.487	2.929	1.527	0.360	1.517	0.359	3.044	0.719	0.759	0.179	1.394	0.327	1.423	0.336	2.107	0.496
		28.9	1.413	0.195	0.083	0.024	0.050	0.025	0.126	0.052	0.135	0.035	0.133	0.023	0.093	0.019	0.054	0.026
4-EP 1000 mg/kg	7	380.6**	11.043	2.891	1.486	0.390	1.424	0.373	2.910	0.764	0.684	0.180	1.279	0.336	1.297*	0.340	2.084	0.549*
		25.7	1.477	0.229	0.161	0.032	0.201	0.043	0.359	0.073	0.078	0.013	0.118	0.020	0.112	0.021	0.088	0.039

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	13.96	3.289	553.9	130.874	11.80	2.766	11.71	2.733	23.51	5.499	31.0	7.314	32.9	7.761	63.9	15.074	
		1.47	0.371	60.8	18.764	2.28	0.471	3.38	0.655	5.36	1.042	3.9	1.056	4.4	1.253	8.1	2.273	
4-EP 1000 mg/kg	7	12.19*	3.213	484.7*	128.313	13.61	3.587*	11.84	3.123	25.46	6.707	28.4	7.494	29.0	7.630	57.4	15.123	
		1.35	0.379	48.2	19.821	3.31	0.864	3.92	1.024	7.04	1.845	5.4	1.461	3.9	0.962	9.2	2.401	

Group	No. of animals	Testis						Epididymis										
		Right		Left		Total		Right		Left		Total						
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%					
Control	7	1.679	0.394	1.837	0.434	3.516	0.830	0.476	0.111	0.484	0.114	0.960	0.229					
		0.140	0.034	0.419	0.105	0.466	0.118	0.028	0.009	0.033	0.011	0.060	0.018					
4-EP 1000 mg/kg	7	1.526	0.400	1.503*	0.396	3.029*	0.799	0.487	0.127**	0.477	0.126*	0.964	0.254*					
		0.144	0.036	0.140	0.039	0.283	0.075	0.041	0.008	0.038	0.008	0.078	0.016					

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

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

Table 25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

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	241.9	6.887	2.841	0.929	0.384	0.913	0.380	1.841	0.764	0.473	0.197	0.857	0.357	1.024	0.427	1.946	0.821
		41.9	1.359	0.147	0.136	0.018	0.130	0.028	0.264	0.043	0.090	0.039	0.099	0.033	0.116	0.048	0.105	0.117
4-EP 1000 mg/kg	7	219.9	6.504	2.961	0.893	0.409	0.861	0.393	1.754	0.799	0.476	0.217	0.830	0.377	0.957	0.434	1.940	0.886
		14.1	0.427	0.121	0.105	0.036	0.081	0.029	0.183	0.066	0.058	0.025	0.078	0.022	0.078	0.020	0.083	0.058
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	13.89	5.850	490.9	206.383	9.09	3.904	7.83	3.247	16.91	7.153	31.6	13.273	32.3	13.584	63.9	26.857	
		1.59	0.953	101.3	49.790	1.68	1.191	2.03	0.700	1.60	1.324	3.6	2.089	5.3	2.713	8.5	4.679	
4-EP 1000 mg/kg	7	13.16	6.001	410.7	186.273	7.87	3.567	7.53	3.431	15.40	7.003	29.7	13.601	30.6	13.987	60.3	27.589	
		1.17	0.640	81.4	32.202	1.24	0.422	2.54	1.132	2.97	1.275	5.7	3.096	4.6	2.628	10.2	5.655	
Group	No. of animals	Ovary																
		Right		Left		Total												
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %											
Control	7	40.3	16.914	40.0	16.733	80.3	33.646											
		6.7	3.196	9.5	3.846	14.3	6.213											
4-EP 1000 mg/kg	7	43.4	19.793	41.9	19.186	85.3	38.980											
		7.1	3.367	6.1	3.478	7.5	4.758											

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

Table 26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	4-EP (mg/kg)			Control	4-EP
			100	300	1000		1000 mg/kg
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7
Organ : Findings ^a	Grade ^b						
Lung : Accumulation, foam cell	+	0 ^c	* ^d	*	1	0	0
Metaplasia, osseous	+	1	*	*	0	1	0
Forestomach							
Limiting ridge : Erosion	+	0	0	0	1	0	0
Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	1	4	0	0
Other part : Degeneration, squamous cell	+	0	0	0	2	0	0
Edema, submucosa	++	0	0	0	2	0	0
Hyperplasia, squamous cell	Total	0	0	1	7	0	0
	+	0	0	1	4	0	0
	++	0	0	0	3	0	0
Rectum : Edema, submucosa	++	0	*	*	0	1	0
Pancreas : Atrophy, acinar cell	+	0	*	*	0	1	1
Liver : Fatty change, hepatocyte, periportal	+	0	*	*	0	1	0
Microgranuloma	+	3	*	*	1	1	2
Kidney : Cast, hyaline	+	0	0	0	0	1	1
Cyst	<+>	1	0	0	0	1	0
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	0	2	1	0	0	0
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	0	3	1	4	1	0
Regeneration, tubular epithelium	+	1	0	1	1	2	1
Testis : Dilatation, seminiferous tubule	++	0	*	*	0	1	0
Epididymis : Cell debris, lumen	+	0	*	*	0	0	1
Prostate : Cellular infiltration, lymphocyte	+	1	*	*	1	0	1
Pituitary gland : Cyst	<+>	0	*	*	1	0	0
Skeletal muscle : Cellular infiltration, lymphocyte	+	0	*	*	0	1	0

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

b: + = slight change, ++ = moderate 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 4-ethylphenol (4-EP) (SR-9885)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	4-EP (mg/kg)			Control	4-EP 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	+	2 ^c	* ^d	*	1	0	1
Fibrosis, focal	+	1	*	*	0	0	0
Larynx : Cellular infiltration, neutrophil, lamina propria	+	0	0	0	1	0	0
Erosion	+	0	0	0	1	0	0
Esophagus : Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	1	0	0
Forestomach : Degeneration, squamous cell	+	0	0	0	2	0	0
Edema, submucosa	++	0	0	0	2	0	0
Granulation, submucosa	+	0	0	0	1	0	0
Hyperplasia, squamous cell	Total	0	0	0	6	0	0
	+	0	0	0	1	0	0
	++	0	0	0	5	0	0
Ulcer	+	0	0	0	1	0	0
Glandular stomach : Erosion	+	0	0	0	1	0	0
Liver : Angiectasis	+	1	*	*	0	0	0
Fatty change, hepatocyte, periportal	+	3	*	*	0	0	0
Microgranuloma	+	0	*	*	1	2	2
Mineralization	+	1	*	*	0	0	0
Kidney : Cyst	<+>	0	*	*	2	0	0
Mineralization, cortico-medullary junction	+	0	*	*	1	0	0

a: There were no abnormal findings in the trachea, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, 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, skin or mammary gland.

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

c: Values are no. of animals with findings.

d: * = not examined.