

最終報告書

表 題：tert-ペンチルベンゼンのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

試験番号：S R 0 5 3 4 6

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表紙-----	1
目次-----	5
要約-----	12
緒言-----	13
材料および方法-----	13
成績-----	26
考察-----	32
参考資料-----	34

Figures

1	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	36
2	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	37
3	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	38
4	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	39

Tables

1	General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	40
2	General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	41
3	Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	42

4	Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	43
5	Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	44
6	Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	45
7	Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	46
8	Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	47
9	Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	48
10	Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	49
11	Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	50
12	Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	51
13	Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	52
14	Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	53
15	Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	54
16	Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	55
17	Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	56
18	Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	57
19	Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	58
20	Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	59
21	Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	60
22	Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	61

23	Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	62
24	Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	63
25	Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	64
26	Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	65
27	Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	66
28	Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	67
29	Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	68
30	Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	69
31	Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	70
32	Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	71
33	Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	72
34	Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	73
35	Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	74
36	Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346) -----	75

要 約

tert-ペンチルベンゼンの0(対照群、トウモロコシ油)、100、300 および 1000 mg/kg を1群雄雌各6匹のCr1:CD(SD)ラットに、28日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について1群雄雌各6匹を設け、投与終了の翌日から14日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 体重推移では、1000 mg/kg 投与群の雄に投与期間中の体重増加量および増加率に有意な低値が認められた。一方、回復期間には体重増加率に有意な高値が認められ、回復性がみられた。
2. 血液学的検査では、1000 mg/kg 投与群の雌に活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められたが、回復性がみられた。
3. 血液化学的検査では、300 mg/kg 投与群の雄に総蛋白およびアルブミンの有意な高値が認められた。1000 mg/kg 投与群では、雄雌に総蛋白およびアルブミンの有意な高値あるいは高値傾向、雄に γ -GTP の有意な高値およびクロールの有意な低値、雌にカルシウムの有意な高値が認められた。これらの変化には回復性がみられた。
4. 器官重量では、300 mg/kg 投与群の雄に腎臓の絶対および相対重量の有意な高値あるいは高値傾向がみられ、1000 mg/kg 投与群では雄雌の肝臓に絶対および相対重量の有意な高値あるいは高値傾向が認められ、雄の腎臓に絶対および相対重量の有意な高値が認められた。これらの変化には回復性がみられた。
5. 病理組織学的検査では、肝臓に1000 mg/kg 投与群の雌で軽度な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、腎臓に100 mg/kg 以上の投与群の雄で近位尿細管上皮の硝子滴および好酸性小体(α_{2u} -グロブリン染色陽性)が認められ、用量依存的なグレードの増強を示したが、回復性がみられた。
6. 一般状態、詳細な一般状態観察、機能検査、摂餌量、尿検査および剖検所見では、各投与群の雄雌ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における tert-ペンチルベンゼンの無影響量(NOEL)は雄で100 mg/kg/day、雌で300 mg/kg/day と考えられた。

緒 言

tert-ペンチルベンゼンの0(対照群、トウモロコシ油)、100、300 および 1000 mg/kg を1群雄雌各6匹のCr1:CD(SD)ラットに、28日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について1群雄雌各6匹を設け、投与終了の翌日から14日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、tert-ペンチルベンゼン[純度：99.5%(Appendix 1-1)、]を300 g受入れて、使用した。受入後は、容器を密栓して冷暗所(実測範囲2～7℃、受入から最終投与日まで)に保管した。

被験物質サンプルとして、約1 gを採取し、試験施設の資料保存室に保存した。試験操作終了後、残余の被験物質の一部を使用して純度の分析を行い、試験期間中の保存安定性を確認し(Appendix 1-2)、他は焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

被験物質の特性情報を以下に示す。

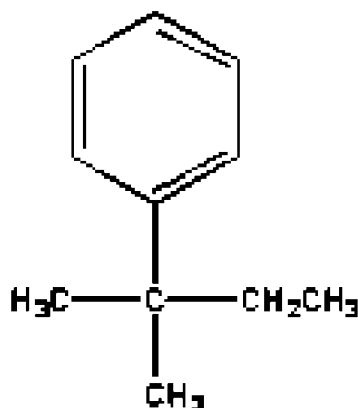
名称 : tert-ペンチルベンゼン ; tert-pentylbenzene

別名 : tert-アミルベンゼン ; tert-amylbenzene

CAS No. : 2049-95-8

化審法官報公示整理番号 : (3)-22

示性式(構造式) :



分子式 : C₁₁H₁₆¹⁾

分子量 : 148.25(分子式より算出)

- 物理化学的性質 : 外観 ; 無色澄明の液体 (Appendix 1-1)
 沸点 ; 192.4℃¹⁾
 比重(密度) ; 0.875 g/mL (20℃) (Appendix 1-1)
- 取扱上の注意 : ゴム手袋およびマスクを着用し、クリーンベンチ内で取り扱った。
 粉塵等を吸入しないよう注意し、皮膚との接触も避けた。
 着衣等に付着しないように注意した。

2. 媒体

被験物質の調製媒体は、トウモロコシ油(ロット番号 V5R8265、ナカライテスク株式会社)を使用し、また、対照群の投与液としても使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

被験物質を精秤し、所定の濃度となるように媒体を用いて溶解または懸濁させた。

被験物質はクリーンベンチ内で取扱い、調製の際にはマスク、手袋等を着用し、吸入、眼、皮膚および衣類等との接触を避けた。調製液は、スターラーにて均一にしてバイアル瓶に分注後、室温保存(実測範囲 22～24℃)し、調製後 14 日以内に投与に用いた。残余の投与液は、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

調製日	調製濃度 (mg/mL)	被験物質秤量値 (g)	投与液調製量 (mL)
2006 年 12 月 8 日 濃度確認実施	20	4.0027	200
	60	12.0022	200
	200	60.00	300
2006 年 12 月 22 日	20	7.0001	350
	60	21.0004	350
	200	96.00	480
2007 年 1 月 4 日 濃度確認実施	20	3.6002	180
	60	10.8008	180
	200	45.0026	225

(2) 投与液の化学分析

投与開始前に、被験物質の最低濃度および最高濃度に関する投与液中における均一性および安定性を確認した。

20 および 200 mg/mL の被験物質調製液について、均一性ならびに室温保存 8 日間および 14 日間(調製時を 0 日として起算)の安定性を確認した結果、20 および 200 mg/mL の調製液中で、上層・中層・下層における変動係数は 1.5% および 0.8% であり、また、残存率は室温保存 8 日間で 99.0 および 98.0%、室温保存 14 日間で 107.0 および 106.5% であった。この成績から、被験物質は調製液中で均一であり、かつ室温保存で 14 日間は安定であると判断した(Appendix 2-1 および 2-2)。

初回および最終回調製時のすべての投与液について、被験物質の濃度を分析した結果、20、60 および 200 mg/mL 調製液の含有率は、所定の濃度に対して初回調製時で 107.5、107.7 および 109.0%、最終回調製時で 101.0、101.0 および 103.0% であった。これらの投与液はいずれも規定範囲とした 90~110% の範囲内にあり、かつ変動係数も 0.2~1.3% で規定の 5% 以下であったことから、調製液の濃度は適正と判断した(Appendix 2-3 および 2-4)。

(3) 濃度分析方法

標準物質として、被験物質を用いた。

標準溶液(約 25 µg/mL) : tert-ペンチルベンゼンの 23 µL を 20 mL 容のメスフラスコに採取し、tert-ペンチルベンゼンの重量を正確に量りとった。テトラヒドロフランで定容して約 1000 µg/mL 溶液を調製した。この液 0.5 mL を正確に 20 mL 容のメスフラスコに採取し、テトラヒドロフランで定容して約 25 µg/mL 溶液とした。調製は 1 回、HPLC への注入は 3 回とした。調製は測定日に行い、保存は行わなかった。

移動相およびオートサンブラ洗浄液 : アセトニトリル 700 mL に蒸留水 300 mL を加え、十分に混合したものを移動相およびオートサンブラ洗浄液とした。調製後は室温で保存し、11 日以内に使用した(調製日を 0 日として起算)。

試料溶液の調製 : 被験物質調製液の採取点数は、濃度確認試験および安定性試験については被験物質調製液の中層付近から 3 点とし、均一性試験については被験物質調製液の上、中、下層付近から各 3 点の計 9 点とした。なお、均一性試験の中層の濃度を安定性試験の調製時の分析結果とした。

各被験物質調製液を採取し、被験物質の最終濃度が 25 µg/mL 付近、対照溶媒の割合が 1% 以下となるようにテトラヒドロフランを加えたものを試料溶液とした。試料溶液の調製は 1 点につき 1 回、HPLC への注入は各 1 回とした。

HPLC システムおよび測定条件は以下の通りである。

HPLC システム

UV Detector	L-4000	株式会社 日立製作所
Intelligent Pump	L-6200	株式会社 日立製作所
Column Oven	655A-52	株式会社 日立製作所
Autosampler	AS-2000	株式会社 日立製作所
Degasser	ERC-3315 α	株式会社 イーアールシー
データ処理装置	Empower 2	日本ウォーターズ 株式会社

測定条件

カラム	: GL-Pack Nucleosil 100-7C18、4.0 mm I.D. × 250 mm、 ジーエルサイエンス株式会社
移動相	: アセトニトリル/蒸留水 (700 : 300)
オートサンブラ洗浄液	: アセトニトリル/蒸留水 (700 : 300)
洗浄用注入液	: テトラヒドロフラン
測定波長	: 210 nm
カラム温度	: 35℃
流量	: 1 mL/min
注入量	: 10 μL
オートサンブラ温度	: 10℃
分析時間	: 12 分

Empower 2 を用いて標準溶液のピーク面積と濃度から作成した検量線より、各試料溶液の測定濃度を求め、以下の式より調製液中の被験物質濃度、変動係数、含有率および残存率を算出した。

$$\text{被験物質濃度 (mg/mL)} = \frac{\text{測定濃度 (}\mu\text{g/mL)} \times \text{希釈係数}}{1000}$$

$$\text{変動係数 (\%)} = \frac{\text{標準偏差}}{\text{平均値}} \times 100$$

$$\text{含有率 (\%)} = \frac{\text{被験物質濃度平均値}}{\text{被験物質調製液の表示濃度}} \times 100$$

$$\text{残存率 (\%)} = \frac{\text{保存後の被験物質濃度平均値}}{\text{調製時の被験物質濃度平均値}} \times 100$$

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 Cr1:CD(SD) ラットを用いた。ラットは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雄雌各 42 匹(発注数 雄雌各 40 匹)を 2006 年 12 月 6 日に 4 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 68～93 g、雌で 68～82 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馴化 6 日(受入日を馴化 1 日として起算)まで、雌は馴化 7 日まで、一般状態観察を 1 日 1 回、さらに受入日と検疫および馴化期間終了日(群分け日)に体重測定を実施した。その結果、雌 1 例に腹部中央に隆起部が認められたため、群分け時に試験から除外した。他には、検疫および馴化期間中に異常例は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、異常の認められない健康な動物を雄雌各 36 匹選抜して、5 週齢で試験に供した。検疫および馴化期間最終日(投与開始前々日)の体重に基づいて、層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で 125～142 g、雌で 109～129 g であり、平均体重(雄 134.5 g、雌 119.3 g)の±20%以内であった。腹部中央隆起のみられた雌 1 例および選抜から外れた動物は試験から除外して安楽死とした。なお、選抜された動物について投与開始前日に一般状態に異常がないことを確認した。

(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、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。

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。群分け後はさらに試験群を明記した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 $20 \sim 23^{\circ}\text{C}$)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 $42 \sim 59\%$)、換気回数 $10 \sim 15$ 回/時間、照明時間 12 時間 (8:00~20:00、人工照明) の動物飼育室 (307 号室) で飼育した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ (260W×380D×180H, mm) に、検疫および馴化期間中は雄雌別に 3 匹ずつ、群分け後は 1 匹ずつ収容した。ケージおよび給餌器は群分け時に 1 回、その後は 2 週に 1 回交換した。受皿は週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。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 (061005) 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った。分析データを飼料製造業者から入手し、異常のないことを確認した (Appendix 3-1~3-2)。

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。ただし、尿検査時には給水瓶を使用した。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2006 年 10 月 2 日、2007 年 1 月 9 日および 2007 年 4 月 2 日に当該飼育室と同系統配管の最末端 (306 号室) から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社がを行い、分析データを入手し、異常のないことを確認した (Appendix 4-1~4-3)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号を以下に示す。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
＜毒性試験群＞				
対照群	0	0	6 (101～106)	6 (151～156)
低用量群	100	20	6 (201～206)	6 (251～256)
中用量群	300	60	6 (301～306)	6 (351～356)
高用量群	1000	200	6 (401～406)	6 (451～456)
＜回復性試験群＞				
対照群	0	0	6 (107～112)	6 (157～162)
高用量群	1000	200	6 (407～412)	6 (457～462)

対照群には、他の群と同様の方法で媒体のみを投与した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

1群につき雄雌各3匹のSD系ラット[Cr1:CD(SD)]に、トウモロコシ油に溶解させた tert-ペンチルベンゼンの 30、100、300 および 1000 mg/kg を 14 日間反復経口投与した予備試験(S R O 5 3 4 6 P) ²⁾の結果、300 mg/kg 以上の投与群の雄および 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例の尿色に褐色調の色調変化が認められ、また、1000 mg/kg 投与群では、雄雌に流涎および肝臓の絶対重量と相対重量の軽度な高値傾向が認められた。このことから、1000 mg/kg を最高用量に設定し、以下公比約 3 で除し、300 および 100 mg/kg を中用量および低用量に設定した。なお、対照群および 1000 mg/kg の 2 用量については 28 日間投与後 14 日間休薬による回復性を検討する回復性試験群を設定した。

2) 投与

被験物質がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD 試験法ガイドライン(407)に従って、1 日 1 回 28 日間、9:00～11:30、尿検査時は 11:30～12:00 の間に胃ゾンデおよびディスポーザブルシリンジを用いて強制的に胃内に経口投与した。

投与容量は 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

全例について個々の動物の生死、外観、行動等について、投与開始日を投与 1 日、投与 28 日の翌日を回復 1 日として起算し、投与 1 日から剖検日(投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日)まで午前(投与前)および午後の 1 日 2 回、剖検日は午前中に 1 回観察した。

2) 詳細な一般状態観察

全例について、投与開始前ならびに投与 7、14、21 および 28 日、回復 7 および 14 日に、詳細な一般状態観察を行った。観察項目は、ケージ外から姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動/回転・旋回、異常行動/自傷について、ケージから取り出す時に取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温について、オープンフィールド内で痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動/毛繕い・匂嗅ぎ、異常行動/後方突進・発声、呼吸について、それぞれあらかじめ定めたスコアリング法を用いてスコアを記録した。

3) 機能検査

全例について、投与 4 週および回復 2 週に、機能検査および以下の測定を行った。検査台上で視覚(接近反応)、触覚(接触反応)、聴覚(音に対する反応)、痛覚(尾根部を挟む)、固有受容反応(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射についてあらかじめ定めたスコアリング法を用いて観察し、そのスコアを記録した。また、握力および自発運動量を測定した。握力は CPU ゲージ(アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて前肢および後肢の握力を各 3 回測定し、1 g 単位で記録した。自発運動量は自発運動量測定装置(スーパーメックスおよび CompACT AMS、室町機械株式会社)を用いて測定し、データの収集間隔を 10 分として 1 時間測定した。

4) 体重測定

全例について、投与 1、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日ならびに剖検日に電子式上皿天秤(LA4200、ザルトリウス株式会社)を用いて測定し、1 g 単位で記録した。

以下の式により体重増加量および体重増加率を算出した。

投与期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{投与 28 日体重(g)} - \text{投与 1 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 1 日体重(g)}} \times 100$$

回復期間

$$\text{体重増加量(g)} = \text{回復 14 日体重(g)} - \text{投与 28 日体重(g)}$$

$$\text{体重増加率(\%)} = \frac{\text{体重増加量(g)}}{\text{投与 28 日体重(g)}} \times 100$$

5) 摂餌量測定

全例について、投与 1、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 7 および 14 日の投与前に、電子式上皿天秤(LA4200、ザルトリウス株式会社)を用いて各ケージの給与量と残量を測定し、1 g 単位で記録した。以下の式により摂餌量(g/rat/day)を算出した。

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

6) 尿検査

全例について投与 4 週および回復 2 週に、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、投与直後から約 3 時間の蓄尿で①～⑧を、また約 21 時間の蓄尿で⑨および⑩を実施した。採取した尿は検査終了後廃棄した。

検査項目および検査方法：

①pH	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
②蛋白(Protein)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
③糖 (Glucose)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティステックス、バ イエル メディカル)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨尿量(Urine Volume)	容量測定
⑩比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計コリコン-S、アタゴ)

7) 血液学的検査

全例について剖検時に 16～22 時間の絶食下でラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。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) で処理した血液約 1 mL を用い、⑪、⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理した血液約 1～2 mL を 3500 回転/分で 10 分間遠心分離して得られた血漿を用いた。得られた血液および血漿は検査終了後廃棄した。

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(Reticulocyte)	Brecher 法(鏡検)
⑧血小板数(Platelet)	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 (Differential count 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 KC4デルタ、トリニティ・バイオテック)
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 KC4デルタ、トリニティ・バイオテック)

8) 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。検査項目のうち①および⑤については血液 1 mL あたりヘパリンナトリウム(ヘパリンナトリウム注 N「味の素」、1000 単位/mL、味の素株式会社)約 20 単位で処理後、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管(セパクリーン、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃以下で凍結保存し、最終報告書提出後、廃棄する。

検査項目および検査方法：

①AST	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
②ALT	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
③アルカリホスファターゼ (ALP)	JSCC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
④γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑤グルコース (Glucose)	ヘキソキナーゼ法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑥総コレステロール (T-Cho)	酵素法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑦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 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑧総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑨尿素窒素 (UN)	ウレアーゼ・GLDH 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑩クレアチニン (Crea)	Jaffé 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑪ナトリウム (Na)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑫カリウム (K)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑬クロール (Cl)	イオン選択電極 (ISE) 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑭カルシウム (Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑮無機リン (IP)	Fiske-Subba Row 法 (自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑯総蛋白 (TP)	ビウレット法(自動分析装置 7080 形、日立ハイテクノロジーズ)
⑰蛋白分画 (Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (自動電気泳動装置 AES320、三島オリンパス)
⑱A/G 比 (A/G ratio)	蛋白分画より算出
⑲アルブミン (Albumin)	総蛋白と蛋白分画より算出

9) 剖検

全例について、投与 28 日の翌日および回復 14 日の翌日に剖検した。体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液に固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70% エタノールに保存した。肺については固定液を注入後浸漬固定とした。左右のある器官については、原則として左右とも固定・保存した。

器官・組織名：脳(大脳、小脳および延髄)、下垂体、脊髄、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、心臓、舌、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊(凝固腺含む)、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、大腿骨(骨髓含む、右)、坐骨神経および肉眼的異常部位(正常組織との境界部含む)として外傷のみられた No. 206 の頸部皮膚。

10) 器官重量測定

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

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

以下の式により相対重量を算出した。

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

11) 病理組織学的検査

剖検時に固定・保存した全例の全器官・組織について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、対照群および高用量群の全例について鏡検した。他に、剖検時にみられた肉眼的異常部位として、雄 1 例(No. 206)の頸部皮膚についても鏡検を行った。

鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化のみられた肝臓および腎臓については、その他の投与群の動物についても全例鏡検した。また、各群の代表例について、免疫染色による α_{2u} -グロブリン(R&D Systems, Inc.; 抗体、ダコ・ジャパン株式会社; LSAB2 キット/HRP)の確認を行った。

なお、雌 11 例(No. 152~156、159、162、255、354~356)の肝臓について Oil red O 染色標本も作製し、中性脂肪の有無を確認した。

5. 統計学的方法

投与期間中は回復群の動物を合わせて集計した。

握力、自発運動量、体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿量、血液学的検査、血液化学的検査、器官の絶対重量および相対重量の成績について平均値および標準偏差を算出し、Bartlett の検定法により等分散性を解析した。等分散 ($p > 0.05$) の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散 ($p \leq 0.05$) の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Dunnett の検定法を用いて対照群との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合 ($p \leq 0.10$) は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

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

対照群との比較検定については、有意水準を 5% とした。なお、統計学的方法に関する表示方法を INDIVIDUAL DATA の冒頭に示す。

成 績

1. 一般状態

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

[投与期間]

対照群では、雄雌ともに異常は認められなかった。

100 mg/kg 投与群では、雄 1 例 (No. 206) で投与 24 日以降に頸部外傷が認められた。雌には異常は認められなかった。

300 mg/kg 投与群では、雄雌ともに異常は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄 1 例 (No. 410) および雌 3 例 (No. 454、455、460) に流涎、雄 1 例 (No. 402) および雌 2 例 (No. 454、458) に外尿道口周囲の被毛汚れが散見された。

[回復期間]

対照群および 1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに異常は認められなかった。

2. 詳細な一般状態観察

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

[投与期間]

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

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに、いずれの検査時にも各観察項目に対照群と比較して有意な差は認められず、鎮静、興奮あるいは行動異常等の神経行動学的な異常も認められなかった。

3. 機能検査

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

[投与 4 週]

各投与群の雄雌ともに各種の機能検査、前肢と後肢の握力および自発運動量に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

[回復 2 週]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに各種の機能検査、前肢と後肢の握力および自発運動量に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

4. 体重推移

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

[投与期間]

各投与群の雄雌ともに平均体重には対照群と比較して有意な差は認められなかったが、1000 mg/kg 投与群の雄の体重増加量および増加率に有意な低値が認められた。

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに平均体重には対照群と比較して有意な差は認められなかったが、雄の体重増加率に有意な高値が認められた。

5. 摂餌量

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

[投与期間]

各投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

[回復期間]

1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

6. 尿検査

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

[投与 4 週]

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

300 mg/kg 投与群では、雄雌各 1 例 (No. 304、356) に尿色が淡黄色/黄色でやや褐色調の例がみられたが、有意な変化ではなかった。また、雌の尿比重に有意な高値が認められた。

1000 mg/kg 投与群では、雄 10 例 (No. 401～407、409～411) および雌 2 例 (No. 451、452) に尿色が淡黄色/黄色でやや褐色調の例がみられ、雄に発現例数の有意な増加が認められた。

[回復 2 週]

1000 mg/kg 投与群の雌の尿比重に対照群と比較して有意な高値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

7. 血液学的検査

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

[投与期間終了時]

100 mg/kg 投与群では、雄の赤血球数に対照群と比較して有意な低値および活性化トロンボプラスチン時間に有意な短縮がみられ、白血球百分比で分葉核好中球の有意な高値およびリンパ球の有意な低値が認められた。雌では、平均赤血球ヘモグロビン濃度および血小板数の有意な低値、白血球数の有意な高値が認められた。

300 mg/kg 投与群では、雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雌の活性化部分トロンボプラスチン時間に有意な延長が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

1000 mg/kg 投与群の雄の平均赤血球ヘモグロビン濃度および雌の白血球百分比の単球に対照群と比較して有意な低値が認められた。

8. 血液化学的検査

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

[投与期間終了時]

100 mg/kg 投与群では、雌の γ -GTPに対照群と比較して有意な高値、カリウムに有意な低値が認められた。雄には有意な変化は認められなかった。

300 mg/kg 投与群では、雄の総蛋白およびアルブミンに有意な高値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄雌の総蛋白および雌のアルブミンに有意な高値が認められ、雄のアルブミンにも高値傾向が認められた。他に、雄で γ -GTPの有意な高値およびクロールの有意な低値、雌でカルシウムの有意な高値が認められた。

[回復期間終了時]

1000 mg/kg 投与群の雄のグルコースに対照群と比較して有意な高値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

9. 剖検

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

[投与期間終了時]

対照群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

100 mg/kg 投与群では、雄 1 例 (No. 206) の頸部皮膚に外傷が認められた。雌には異常所見は認められなかった。

300 および 1000 mg/kg 投与群では、雄雌ともに異常所見は認められなかった。

[回復期間終了時]

対照群では、雌に腺胃粘膜の黒色斑 (No. 161) および脾臓の壁側腹膜との癒着 (No. 158) が各 1 例で認められた。雄には異常所見は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雌 1 例 (No. 458) に大脳の脳室拡張が認められた。雄には異常所見は認められなかった。

10. 器官重量

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

[投与期間終了時]

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

300 mg/kg 投与群では、雄の腎臓に相対重量の有意な高値および絶対重量の高値傾向が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

1000 mg/kg 投与群では、雄雌の肝臓に相対重量の有意な高値がみられ、絶対重量についても雄に高値傾向、雌に有意な高値が認められた。また、雄の腎臓に絶対および相対重量の有意な高値が認められた。他に、雌の卵巣に絶対重量の有意な低値が認められた。

[回復期間終了時]

1000 mg/kg 投与群の雄で精巣上体の絶対重量に対照群と比較して有意な低値が認められた。雌には有意な変化は認められなかった。

11. 病理組織学的検査

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

[投与期間終了時]

肝臓：1000 mg/kg 投与群の雌1例(No. 455)に軽度な小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、雄には同様の変化は認められなかった。

他には各投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

腎臓：100 mg/kg 投与群では、雄5例(No. 202～206)に軽度な近位尿細管上皮の硝子滴および好酸性小体が認められた。

300 mg/kg 投与群では、雄5例(No. 301～305)に軽度、1例(No. 306)に中等度な近位尿細管上皮の硝子滴、全例に軽度な近位尿細管上皮の好酸性小体が認められた。

1000 mg/kg 投与群では、雄2例(No. 404、405)に軽度、4例(No. 401～403、406)に中等度な近位尿細管上皮の硝子滴、全例に軽度な近位尿細管上皮の好酸性小体が認められた。なお、これらの例では、 α_{2u} -グロブリンの陽性反応が確認された。

他には各投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

その他の器官・組織：各投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

[回復期間終了時]

肝臓：1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

腎臓：1000 mg/kg 投与群の雄に腎臓の軽度な尿細管上皮の再生が6例中の5例(No. 408～412)にみられ、対照群よりも発現頻度が高かった。雌には対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

その他の器官・組織：1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに対照群と比較して例数増加やグレードの増強を示す変化は認められなかった。

以下に、対照群を含めた各群にみられた所見を示す。

			所見のみられた動物数						
			tert-ペンチルベンゼン (mg/kg)						
器官・ 組織名	所見名	グ レ ー ド	毒性試験群				回復性試験群		
			0*	100	300	1000	0*	1000	
<雄>									
肺	動脈の鉍質沈着	+	1/6	※	※	－	1/6	－	
脾臓	限局性腺房細胞萎縮	+	－	※	※	－	1/6	－	
肝臓	小肉芽腫	+	3/6	3/6	4/6	1/6	1/6	2/6	
心臓	限局性心筋変性	+	－	※	※	－	－	2/6	
腎臓	近位尿細管上皮の硝子滴	+	－	5/6	5/6	2/6	1/6	－	
		++	－	－	1/6	4/6	－	－	
	近位尿細管上皮の好酸性小体	+	－	5/6	6/6	6/6	1/6	－	
	尿細管上皮の再生	+	3/6	－	－	1/6	1/6	5/6	
		++	－	－	－	1/6	－	－	
	硝子円柱	+	－	1/6	－	－	－	－	
	嚢胞	+	1/6	－	－	－	－	－	
前立腺	炎症性細胞浸潤	+	1/6	※	※	1/6	1/6	2/6	
頸部皮膚	潰瘍	+++	※	1/1	※	※	※	※	
<雌>									
肺	動脈の鉍質沈着	+	－	※	※	1/6	－	－	
腺胃	潰瘍	+	－	※	※	－	1/6	－	
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	+	－	－	－	1/6	－	－	
	小葉周辺性脂肪化	+	5/6	1/6	3/6	－	2/6	－	
	小肉芽腫	+	4/6	2/6	5/6	1/6	5/6	5/6	
腎臓	尿細管上皮の再生	+	－	－	－	1/6	－	－	
	硝子円柱	+	1/6	－	－	－	－	－	
	嚢胞	+	－	1/6	－	－	－	－	
脾臓	被膜炎	+	－	※	※	－	1/6	－	
大脳	脳室拡張	+	－	※	※	－	－	1/6	
下垂体	中間葉の管状過形成	+	1/6	※	※	－	－	－	
0* : 対照群. ※ : 実施せず. － : 該当なし.									
+ : 軽度. ++ : 中等度. +++ : 重度.									

考 察

tert-ペンチルベンゼンの0(対照群、トウモロコシ油)、100、300 および 1000 mg/kg を1群雄雌各6匹のCr1:CD(SD)ラットに、28日間反復経口投与して毒性発現の有無およびその概要を検討した。さらに、0 および 1000 mg/kg について1群雄雌各6匹を設け、投与終了の翌日から14日間観察を継続し休薬による毒性の回復性を併せて検討した。

一般状態では、1000 mg/kg 投与群の雄1例および雌3例に投与期間中に流涎が散見されたが、その発現頻度は高いものではなく、投与に関連した物理的刺激に起因する可能性が考えられ、被験物質との直接的な関連性はないと推察された。また、1000 mg/kg 投与群の雄1例および雌2例にみられた外尿道口周囲の被毛汚れおよび100 mg/kg 投与群の雄1例にみられた頸部外傷についても同様に被験物質との直接的な関連性はないと推察された。回復期間には、1000 mg/kg 投与群の雄雌ともに異常は認められなかった。

詳細な一般状態観察および機能検査では、各投与群の雄雌ともに投与期間および回復期間のいずれにも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

体重推移では各投与群の雄雌ともに平均体重には対照群と比較して有意な差は認められなかったが、1000 mg/kg 投与群の雄に体重増加量および増加率で有意な低値が認められ、被験物質投与に関連した極軽度な体重増加抑制と考えられた。回復期間に認められた1000 mg/kg 投与群の雄の体重増加率の有意な高値は、この体重増加抑制の回復性を示すものと考えられた。

摂餌量では、各投与群の雄雌ともに投与期間および回復期間のいずれにも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査では、投与4週に300 mg/kg 投与群の雄雌各1例および1000 mg/kg 投与群の雄10例および雌2例に尿色の淡黄色/黄色かつやや褐色調の例が認められたが、回復2週には認められず、病理組織学的検査ではこの色調変化に関連する異常がみられないことから、この尿色の変化については、腎臓の障害性を示唆するものではなく、被験物質の排泄経路が尿中であることによるものと考えられた。

また、投与4週に300 mg/kg 投与群の雌に尿比重の有意な高値が認められたが、この変化には用量依存性がみられないことから、毒性学的な意義はないと考えられた。同様に、回復2週に1000 mg/kg 投与群の雌で認められた尿比重の有意な高値についても、投与終了時には認められていないことから、毒性学的な意義はないと考えられた。

血液学的検査では、投与期間終了時に1000 mg/kg 投与群の雌に活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められ被験物質投与との関連性が考えられた。

なお、100 mg/kg 投与群でみられた雄の赤血球数や雌の白血球数などの有意な低値あるいは高値については、用量依存性がみられないことから毒性学的な意義はないと考えられた。

回復期間終了時にみられた 1000 mg/kg 投与群の雄の平均赤血球ヘモグロビン濃度および雌の白血球百分比の単球の有意な低値については、投与期間終了時にはみられていない変化であること、関連する項目に変化がみられていないことから、毒性学的な意義はないと考えられた。

血液化学的検査では、投与期間終了時に 300 mg/kg 投与群の雄および 1000 mg/kg 投与群の雄雌に総蛋白およびアルブミンの有意な高値あるいは高値傾向が認められ、被験物質投与との関連性が示唆された。また、1000 mg/kg 投与群の雄に γ -GTP の有意な高値も認められていることから、肝臓の機能亢進が示唆された。1000 mg/kg 投与群の雌にはカルシウムの有意な高値がみられ、総蛋白の高値に伴う変化と推察されたが、同様の変化が雄には認められないことから、この変動機序については明らかでなかった。

1000 mg/kg 投与群の雄でクロールの有意な低値がみられ、腎機能との関連性が示唆された。

なお、100 mg/kg 投与群の雌に γ -GTP の有意な高値およびカリウムの有意な低値がみられているが、この変化には用量依存性がなく、毒性学的な意義はないと考えられた。

回復期間終了時には、投与期間終了時にみられた変化はいずれも雄雌ともに認められず、回復性がみられた。一方、1000 mg/kg 投与群の雄にグルコースの有意な高値が認められたが、投与期間終了時には認められていない変化であることから、毒性学的意義はないと考えられた。

剖検所見では、投与期間終了時に 100 mg/kg 投与群の雄 1 例に頸部皮膚の外傷、また、回復期間終了時に 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に大脳の脳室拡張がみられたが、いずれも偶発的あるいは自然発生的なものであり、被験物質投与に関連した変化ではないと考えられた。

器官重量では、投与期間終了時に 1000 mg/kg 投与群の雄雌の肝臓に絶対および相対重量の有意な高値あるいは高値傾向が、また、300 および 1000 mg/kg 投与群の雄に腎臓の絶対および相対重量の有意な高値あるいは高値傾向が認められ、いずれも被験物質投与との関連性が示唆された。一方、回復期間終了時には肝臓および腎臓に有意な差は認められなかった。

投与期間終了時に 1000 mg/kg 投与群の雌にみられた卵巣の絶対重量の有意な低値および回復期間終了時に 1000 mg/kg 投与群の雄にみられた精巣上体の絶対重量の有意な低値については、いずれも相対重量に有意な差が認められないことから、体重が比較的低値であることに関連した統計上の有意差と推察され、病理組織学的にも変化が認められていないことから毒性学的な意義はないと判断した。

病理組織学的検査では、投与期間終了時に肝臓に 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例で軽度な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。この変化は、器官重量において雄雌に肝臓の重量増加がみられていること、また、血液化学的検査において 300 mg/kg 投与群の雄および 1000 mg/kg 投与群の雄雌に総蛋白およびアルブミンの有意な高値あるいは高値傾向がみられ肝機能の亢進が示唆されたことから、被験物質投与に関連した変化と考えられた。

また、腎臓では、投与期間終了時に 100 mg/kg 以上の投与群の雄で近位尿細管上皮の硝子滴および好酸性小体が認められ、この変化には用量依存的なグレードの増強がみられること、また、300 mg/kg 以上の投与群の雄で腎臓の相対重量に有意な高値がみられていることから、被験物質

投与との関連性が示唆された。これらの例では、 α_{2u} -グロブリンの陽性反応が確認され、回復期間終了時には回復性も認められた。

なお、回復期間終了時に 1000 mg/kg 投与群の雄に腎臓の軽度な尿細管上皮の再生が対照群よりも高頻度に認められたが、投与終了時には認められていないことから、毒性学的な意義はないと判断した。

他には、各投与群の雄雌ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように、被験物質投与に関連した変化として、100 mg/kg 以上の投与群で雄に軽度な近位尿細管上皮の硝子滴および好酸性小体(α_{2u} -グロブリン染色陽性)が認められた。 α_{2u} -グロブリンは、雄ラットに特有でヒトに外挿されないことが知られている³⁾。

300 mg/kg 以上の投与群では、雄に総蛋白、アルブミンおよび腎臓重量の高値が認められた。

1000 mg/kg 投与群では、雄では体重増加量および増加率ならびにクロールの低値、 γ -GTP の高値ならびに肝臓の重量増加が認められた。また、雌では、総蛋白およびアルブミンに高値、活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長、カルシウムの高値および肝臓の軽度な小葉中心性肝細胞肥大および肝臓の重量増加が認められた。

なお、尿色の変化については、被験物質の排泄経路との関連性が考えられ、腎臓の障害性を示唆するものではないと判断した。

したがって、本試験条件下における tert-ペンチルベンゼンの無影響量(NOEL)は雄で 100 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day と考えられた。

参考資料

- 1) tert-ペンチルベンゼン. 既存化学物質安全性点検データ. 独立行政法人 製品評価技術基盤機構.
- 2) tert-ペンチルベンゼンのラットにおける 14 日間反復経口投与毒性予備試験(S R O 5 3 4 6 P) 最終報告書. 株式会社 化合物安全性研究所. (2006)
- 3) Swenberg JA, Short B, Borghoff S, Strasser J and Charbonneau M. The Comparative Pathology of α_{2u} -Globulin Nephropathy. Toxicol. Appl. Pharmacol. (97) 35-46. (1989)

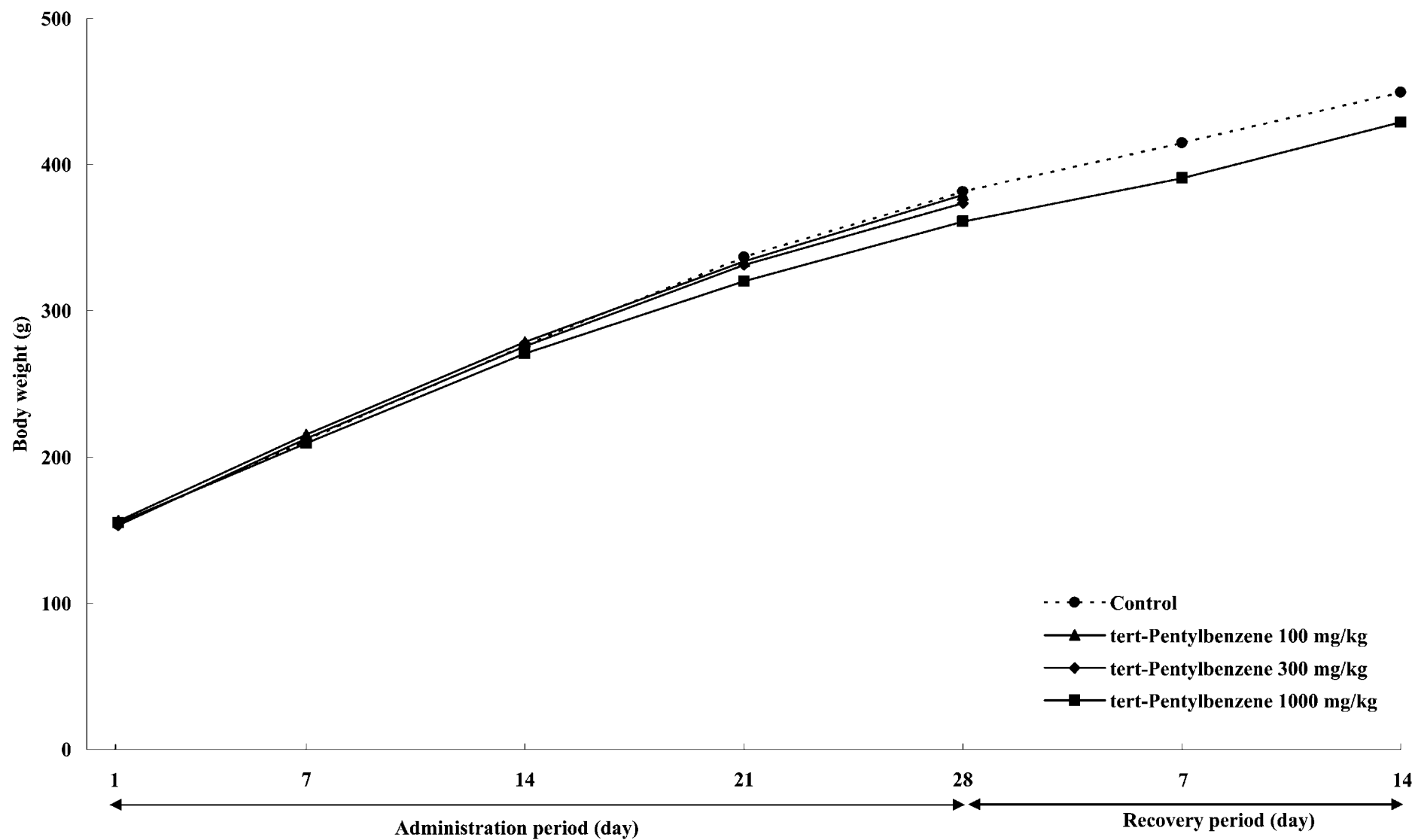


Figure 1 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

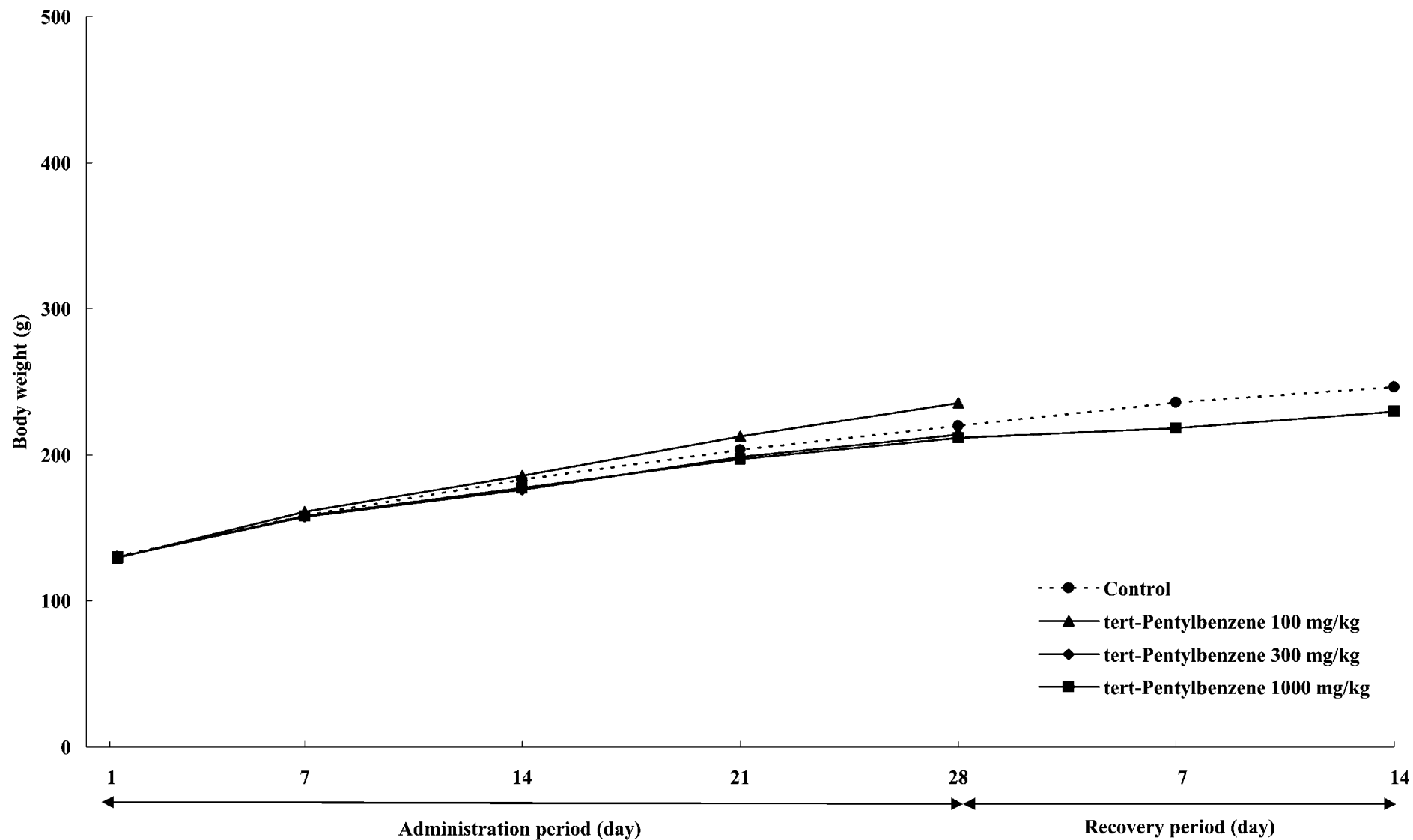


Figure 2 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

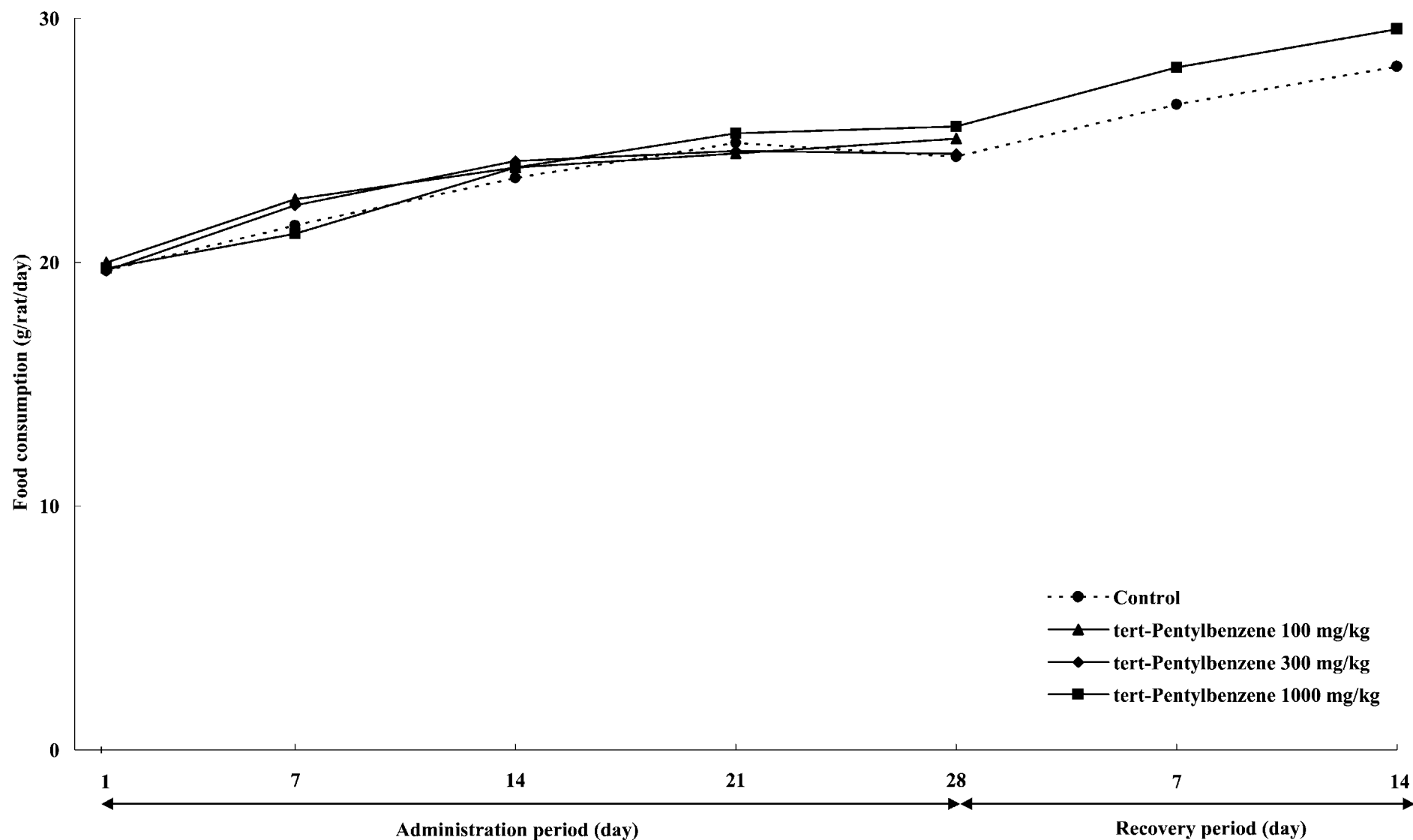


Figure 3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

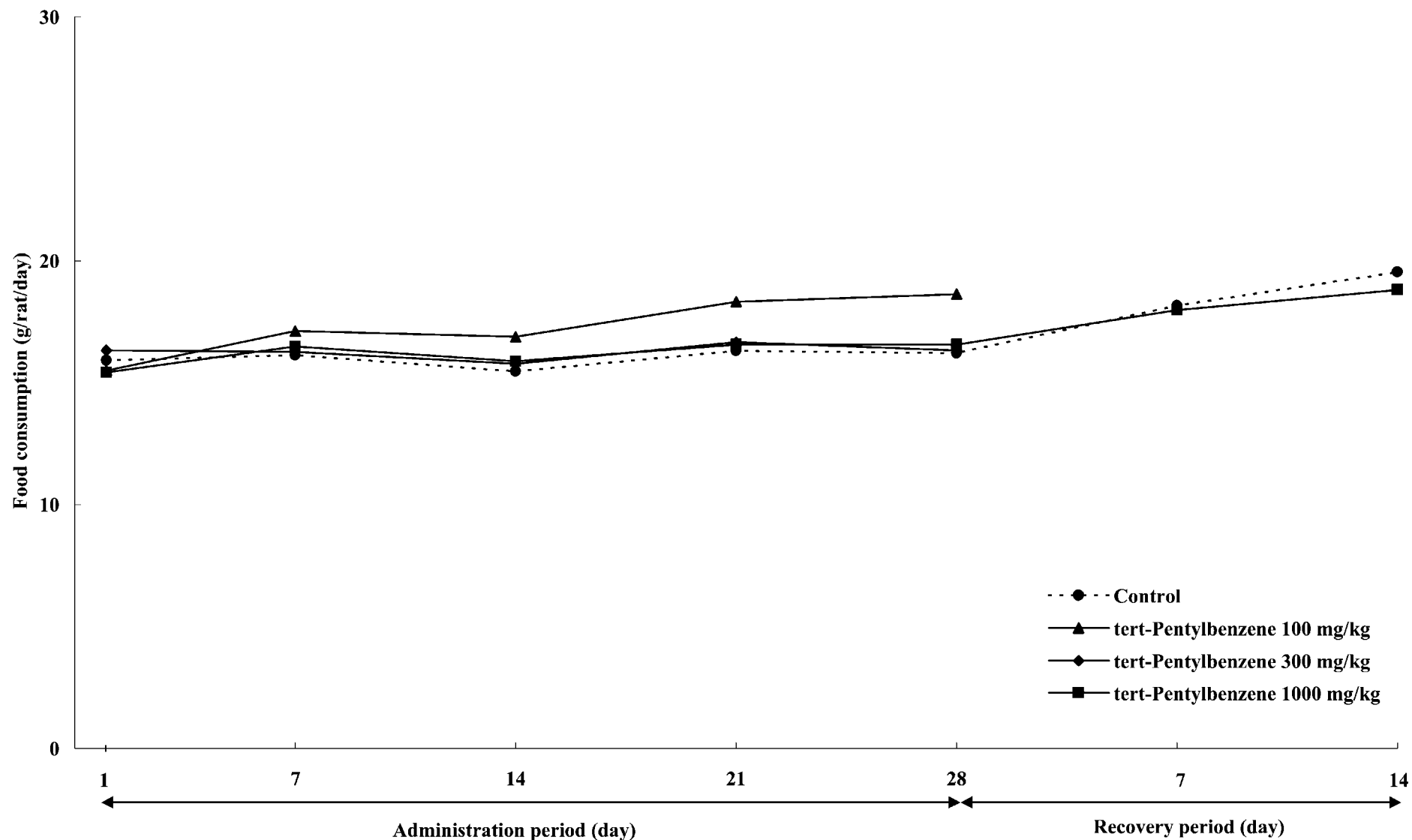


Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Table 1 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Findings	Administration period (day)										Autopsy day	Recovery period (day)	Autopsy day
		1-8	9	10-16	17,18	19	20	21,22	23	24	25-28		1-14	
Control	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	0
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	-	-
	Trauma at cervical region	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	-	-
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	0
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	No abnormal findings	12	11	12	11	12	11	12	10	11	12	6	6	6
	Salivation	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0
	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

Values are number of animals with findings.

- : Blank value.

Table 2 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Findings	Administration period (day)												Autopsy day	Recovery period (day)	Autopsy day
		1	2	3-10	11	12	13	14	15	16	17	18-27	28		1-14	
Control	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	0
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	Number of animals examined	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	0	0
	No abnormal findings	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	-	-
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6
	No abnormal findings	12	11	12	11	11	12	11	11	11	10	12	11	6	6	6
	Salivation	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	Soil of perigenital fur	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0

Values are number of animals with findings.

- : Blank value.

Table 3 Detailed clinical observation, in the cage, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 4 Detailed clinical observation, on the hand, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Body temperature 1
Pre	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 5 Detailed clinical observation, in the open-field, of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Period	Group	Number of animals	Category	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1										
							Urination		Defecation		Stereotype		Sniffing 1	Bizarre behavior		
							0	1	0	1	0	1		Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	Respiratory pattern 1
Pre	Control	12		12	12	12	6	6	8	4	12	0	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	4	2	6	0	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	2	4	6	0	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	9	3	10	2	12	0	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	10	2	10	2	12	0	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	4	2	4	2	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	4	2	5	1	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	8	4	12	0	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	7	5	11	1	12	0	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	5	1	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	3	3	5	1	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	10	2	8	4	12	0	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	8	4	10	2	12	0	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	5	1	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	5	1	5	1	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	10	2	9	3	12	0	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	8	4	11	1	11	1	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	5	1	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	0	4	2	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	0	10	2	12	0	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	3	3	5	1	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	3	3	4	2	6	0	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	0	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 6 Detailed clinical observation, in the cage, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Period	Group	Number of animals	Category	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor/ Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 7 Detailed clinical observation, on the hand, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Period	Group	Number of animals	Category	Handling 1	Treating 1	Muscle tone 2	Piloerection 1	Fur		Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrimation 1	Salivation 1	Body temperature 1
								1	2							
Pre	Control	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	12	0	12	12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	11	1	12	12	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 8 Detailed clinical observation, in the open-field, of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Period	Group	Number of animals	Category	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		
							0		0		Grooming	Sniffing	Walking backward	Vocaliza- tion	Respiratory pattern
							0	1	0	1	0	1	1	1	1
Pre	Control	12		12	12	12	5	7	11	1	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	3	3	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	7	5	11	1	12	12	12	12	12
Day 7	Control	12		12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	4	2	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	7	5	12	0	12	12	12	12	12
Day 14	Control	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	12	12	12	12
Day 21	Control	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
Day 28	Control	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	9	3	12	0	12	12	12	12	12
R-Day 7	Control	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	5	1	6	0	6	6	6	6	6
R-Day 14	Control	6		6	6	6	5	1	6	0	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	0	6	0	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Pre : Pre-administration.

Day 7 : Day 7 of administration.

Day 14 : Day 14 of administration.

Day 21 : Day 21 of administration.

Day 28 : Day 28 of administration.

R-Day 7 : Day 7 of recovery.

R-Day 14 : Day 14 of recovery.

Table 9 Functional observation of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 4	Control	12		12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
R-Week 2	Control	6		6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 10 Functional observation of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Period	Group	Number of animals	Category	Reactivity					Righting reflex
				Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
Week 4	Control	12		12	12	12	12	12	12
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12
R-Week 2	Control	6		6	6	6	6	6	6
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6		6	6	6	6	6	6

Values are expressed as the number of animals.

Category : The category number observed in each item.

Week 4 : Week 4 of administration.

R-Week 2 : Week 2 of recovery.

Visual reactivity: approach response.

Touch reactivity: touch response.

Auditory reactivity: response to Galton's whistle.

Pain reactivity: tail pinch response.

Proprioceptive reactivity: returning from enforced posture.

Righting reflex: landing performance from 30 cm above.

Table 11 Grip strength and motor activity measurements of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Period	Group	Number of animals		Grip strength		Motor activity measurements (count)						
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	Control	12	Mean	1197.87	420.08	476.8	393.9	287.7	186.8	189.0	91.0	1625.1
			S.D.	184.56	73.01	188.4	155.9	152.3	109.6	103.5	90.1	596.0
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	1183.83	402.83	620.2	414.7	372.3	234.2	195.7	184.2	2021.2
			S.D.	119.40	65.56	117.8	119.2	172.4	135.2	154.7	218.3	688.5
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	1112.68	408.93	547.2	344.2	265.3	203.0	172.3	69.0	1601.0
			S.D.	126.38	65.84	204.9	183.8	137.6	112.9	141.3	76.7	527.1
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12	Mean	1150.98	412.00	569.8	435.3	340.8	228.3	156.1	102.6	1833.0
			S.D.	87.13	84.66	169.6	161.7	196.2	136.1	135.3	109.0	720.5
	Control	6	Mean	1378.38	429.77	530.3	392.3	273.0	182.7	61.0	46.0	1485.3
			S.D.	168.18	92.75	78.9	133.2	100.2	111.5	70.3	112.7	470.2
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	1299.78	490.65	617.7	428.5	247.2	235.5	124.3	28.2	1681.3
			S.D.	169.01	68.06	85.8	156.9	96.7	150.9	149.7	32.6	556.7

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

Table 12 Grip strength and motor activity measurements of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Period	Group	Number of animals		Grip strength		Motor activity measurements (count)						
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)	0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	Total
Week 4	Control	12	Mean	986.23	352.70	723.7	640.7	523.2	370.1	383.0	300.3	2940.9
			S.D.	141.84	67.48	205.2	196.0	154.0	141.2	241.5	164.0	895.8
	tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	898.83	366.13	736.8	649.7	454.8	393.2	230.5	187.3	2652.3
			S.D.	162.15	45.79	207.2	239.3	168.3	191.8	81.9	125.3	837.2
	tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	885.48	326.00	826.8	718.3	574.7	474.3	373.8	271.3	3239.3
			S.D.	101.22	52.55	268.4	161.6	146.2	106.9	150.1	202.3	812.5
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12	Mean	1019.34	341.93	782.8	641.0	529.0	405.3	320.0	217.0	2895.2
			S.D.	159.32	74.22	197.1	216.5	276.0	238.8	213.3	191.6	1058.4
	Control	6	Mean	1059.45	365.12	958.8	723.8	599.2	441.5	296.0	225.0	3244.3
			S.D.	293.45	57.07	145.3	297.3	277.2	175.2	106.5	191.3	756.9
	tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	1105.12	343.68	904.2	709.0	466.7	442.2	269.2	230.7	3021.8
			S.D.	197.35	26.08	371.9	286.5	307.4	247.7	136.9	198.5	1334.1

Week 4 : Week 4 of administration.

R-week 2 : Week 2 of recovery.

Table 13 Body weight of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		Body weight (g)					Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain	
			Administration period (day)					1-28		Recovery period (day)		0-14	
			1	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%
Control	12	Mean	153.6	211.3	276.4	336.7	381.6	228.0	148.288	(6) 415.0	(6) 449.7	(6) 67.0	(6) 17.533
		S.D.	5.4	8.1	13.3	18.9	23.6	19.0	8.799	29.5	29.5	10.4	2.640
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	156.2	215.5	278.8	333.7	379.2	223.0	142.882	-	-	-	-
		S.D.	5.8	10.8	14.9	17.3	24.1	22.4	14.598	-	-	-	-
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	153.3	212.7	275.8	331.5	373.7	220.3	143.387	-	-	-	-
		S.D.	8.3	13.5	19.1	25.5	32.6	25.0	10.067	-	-	-	-
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12	Mean	154.9	209.3	270.8	320.1	361.2	206.3*	133.267**	(6) 390.7	(6) 429.0	(6) 72.0	(6) 20.203*
		S.D.	4.6	6.8	11.3	14.8	16.4	16.2	11.164	22.8	22.2	3.7	1.166

Values in parentheses are number of animals.

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

- : Blank value.

Table 14 Body weight of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		Body weight (g)					Body weight gain		Body weight (g)		Body weight gain	
			Administration period (day)					1-28		Recovery period (day)		0-14	
			1	7	14	21	28	g	%	7	14	g	%
Control	12	Mean	130.7	158.6	183.3	203.5	219.8	89.2	68.057	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	5.8	12.2	13.6	18.7	21.4	17.7	12.244	236.2	246.7	28.7	12.827
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	129.8	161.3	185.7	212.7	235.8	106.0	81.288	-	-	-	-
		S.D.	8.0	14.0	22.7	34.5	40.5	36.7	26.745	-	-	-	-
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	130.2	158.0	176.3	198.7	214.2	84.0	64.515	-	-	-	-
		S.D.	6.2	7.5	7.4	13.4	13.8	9.7	6.543	-	-	-	-
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12	Mean	130.4	158.3	177.7	197.4	211.9	81.5	62.664	(6)	(6)	(6)	(6)
		S.D.	6.7	9.3	12.4	12.0	10.8	8.9	7.526	218.3	229.8	22.0	10.550

Values in parentheses are number of animals.

- : Blank value.

Table 15 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)						
			Administration period (day)					Recovery period (day)	
			1	7	14	21	28	7	14
Control	12	Mean	19.67	21.51	23.46	24.89	24.33	(6) 26.47	(6) 28.03
		S.D.	1.37	0.84	1.33	1.43	2.00	1.89	1.74
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	20.00	22.60	23.90	24.47	25.07	-	-
		S.D.	1.41	1.97	2.27	1.93	2.32	-	-
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	19.67	22.33	24.15	24.57	24.45	-	-
		S.D.	1.37	1.68	1.96	2.71	2.92	-	-
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12	Mean	19.75	21.18	23.90	25.29	25.58	(6) 27.98	(6) 29.57
		S.D.	1.22	1.47	1.98	2.17	1.96	2.32	2.43

Values in parentheses are number of animals.

- : Blank value.

Table 16 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		Food consumption (g/rat/day)						
			Administration period (day)					Recovery period (day)	
			1	7	14	21	28	7	14
Control	12	Mean	15.92	16.13	15.46	16.31	16.21	(6) 18.17	(6) 19.53
		S.D.	1.68	1.47	1.21	1.91	1.64	3.05	3.25
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	15.50	17.12	16.88	18.32	18.63	-	-
		S.D.	2.35	1.98	2.22	4.18	4.10	-	-
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	16.33	16.27	15.78	16.67	16.33	-	-
		S.D.	1.21	0.39	0.97	1.06	1.96	-	-
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12	Mean	15.42	16.49	15.88	16.56	16.58	(6) 17.98	(6) 18.82
		S.D.	2.07	1.35	0.74	0.77	1.39	1.08	0.86

Values in parentheses are number of animals.

- : Blank value.

Table 17 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals	pH				Protein				Glucose —	Ketone body —	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin —	Occult blood		
		7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	+	++					—	±	+
Control	12	0	0	3	9	0	1	10	1	12	12	12	12	10	2	0
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	1	1	0	4	0	1	4	1	6	6	6	6	4	1	1
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	0	1	2	3	0	0	4	2	6	6	6	6	4	2	0
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12	1	1	2	8	0	2	8	2	12	12	12	12	9	3	0

Group	Number of animals	Color		Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)	
		A	A*	1.021-1.031	1.031-1.041	1.041-1.051	1.051≤		
Control	12	12	0	0	2	3	7	9.88 ± 3.41	
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	6	0	1	1	1	3	11.50 ± 5.00	
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	5	1	0	1	3	2	11.67 ± 3.37	
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12	[2	10]	++	0	0	3	9	11.29 ± 2.48

Values are number of animals with findings.

—; Normal, ±; Slight, +; Moderate, ++; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow, A*; Pale yellow or yellow/slightly brownish.

[]++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 18 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals	pH						Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin	Occult blood
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	+	++					
Control	12	3	0	1	0	1	7	4	4	2	2	12	12	12	12	12
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	2	0	0	2	0	2	0	1	4	1	6	6	6	6	6
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	1	2	2	0	1	0	0	1	3	2	6	6	6	6	6
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12	2	3	2	0	3	2	5	0	7	0	12	12	12	12	12

Group	Number of animals	Color		Specific gravity					Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
		A	A*	1.011-1.021	1.021-1.031	1.031-1.041	1.041-1.051	≤ 1.051	
Control	12	12	0	3	1	4	0	4	13.38 ± 11.41
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	6	0	0	0	2	0	4	7.92 ± 2.75
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	5	1	[0	0	0	0	6]+	5.67 ± 1.21
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	12	10	2	1	1	4	2	4	13.58 ± 7.91

Values are number of animals with findings.

—; Normal, ±; Slight, +; Moderate, ++; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow, A*; Pale yellow or yellow/slightly brownish.

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

Table 19 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals	pH		Protein				Glucose —	Ketone body —	Urobili- nogen 0.1 EU/dL	Bili- rubin —	Occult blood —
		8.0	8.5	—	±	+	++					
Control	6	0	6	0	0	5	1	6	6	6	6	6
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	3	3	0	0	4	2	6	6	6	6	6

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.021-1.031-1.041-1.051	≤	1.030	1.040	
Control	6	6	1	0	2	3	13.92 ± 8.15
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	6	1	0	3	2	15.75 ± 10.94

Values are number of animals with findings.

—; Normal, ±; Slight, +; Moderate, ++; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

Table 20 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals	pH			Protein				Glucose —	Ketone body —	Urobili- nogen 0.1 EU/dL	Bili- rubin —	Occult blood	
		7.5	8.0	8.5	—	±	+	++					—	±
Control	6	1	2	3	3	0	3	0	6	6	6	6	6	0
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	0	3	3	0	0	4	2	6	6	6	6	4	2

Group	Number of animals	Color A	Specific gravity				Urine volume (mL/21hr, mean±S.D.)
			1.021-1.031	1.041-1.051	≤	1.030 1.040 1.050	
Control	6	6	1	3	2	0	12.58 ± 6.12
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	6	[0	0	2	4]+	7.25 ± 2.21

Values are number of animals with findings.

—; Normal, ±; Slight, +; Moderate, ++; Severe.

Color : A; Pale yellow or yellow.

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

Table 21 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	796.7	45.55	16.60	57.20	20.83	36.45	134.7	126.85
		S.D.	43.9	2.07	0.79	1.21	0.54	0.35	31.6	11.85
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	741.7*	43.77	15.95	59.03	21.52	36.47	131.5	125.02
		S.D.	39.4	2.30	0.76	0.74	0.31	0.37	52.5	21.04
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	775.8	45.68	16.42	58.90	21.15	35.95	127.0	115.85
		S.D.	26.0	1.70	0.49	1.25	0.29	0.53	33.7	9.94
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	805.5	47.10	16.95	58.52	21.07	35.98	110.3	113.13
		S.D.	27.2	0.93	0.26	1.75	0.76	0.44	26.3	8.44

Group	Number of animals		Reticulo- cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	6	Mean	30.0	19.90	28.90	0.80	10.87	0.80	0.00	2.13	85.40	0.00
		S.D.	5.0	3.09	3.07	0.62	5.76	0.72	0.00	1.35	5.64	0.00
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	33.5	17.30	24.00*	1.80	23.20**	0.33	0.00	3.00	71.67**	0.00
		S.D.	8.9	1.37	2.54	0.75	6.11	0.47	0.00	1.12	5.86	0.00
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	32.3	18.28	26.27	0.93	12.80	0.53	0.00	2.07	83.67	0.00
		S.D.	6.3	1.74	2.49	0.65	5.22	0.55	0.00	1.06	5.96	0.00
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	30.2	22.88	29.95	1.07	12.73	0.67	0.00	2.33	83.20	0.00
		S.D.	6.8	2.37	2.63	0.79	3.63	0.60	0.00	1.03	4.85	0.00

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 22 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	785.7	44.07	16.17	56.10	20.58	36.70	76.7	131.47
		S.D.	32.2	1.89	0.54	1.17	0.32	0.52	11.1	14.05
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	765.2	44.57	16.10	58.27	21.03	36.12*	106.0*	112.60*
		S.D.	30.8	1.63	0.59	0.93	0.36	0.29	28.8	15.27
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	770.2	43.83	16.00	57.07	20.83	36.50	68.8	117.17
		S.D.	54.4	1.68	0.61	2.41	0.88	0.33	15.9	5.95
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	762.8	43.75	16.00	57.40	20.98	36.58	87.2	122.40
		S.D.	27.9	0.84	0.28	1.49	0.48	0.26	17.6	8.09

Group	Number of animals		Reticulo- cyte ‰	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	6	Mean	27.0	15.47	19.55	1.20	13.53	1.00	0.13	2.27	81.87	0.00
		S.D.	4.4	0.97	1.41	0.57	4.56	0.42	0.21	1.47	5.44	0.00
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	29.2	15.67	18.83	1.20	13.20	1.33	0.00	1.67	82.60	0.00
		S.D.	3.9	0.75	1.43	0.36	4.48	0.97	0.00	1.09	5.38	0.00
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	26.7	14.72	20.37	1.13	11.80	0.80	0.07	1.80	84.40	0.00
		S.D.	5.2	0.38	2.09	0.69	6.93	1.04	0.16	0.87	8.78	0.00
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	27.7	14.85	23.58**	0.73	7.60	0.73	0.07	1.87	89.00	0.00
		S.D.	3.1	0.34	1.28	0.47	4.39	0.59	0.16	1.03	5.35	0.00

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 23 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	901.2	48.17	17.43	53.48	19.35	36.20	121.0	115.10
		S.D.	34.6	1.03	0.45	1.96	0.73	0.38	15.4	14.25
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	868.0	47.60	16.98	54.85	19.55	35.68*	153.0	111.77
		S.D.	21.1	0.53	0.23	1.21	0.36	0.28	41.7	13.60

Group	Number of animals		Reticulo- cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	6	Mean	22.2	24.93	30.82	0.73	10.00	0.73	0.00	2.40	86.13	0.00
		S.D.	3.4	4.66	2.41	0.53	2.44	0.16	0.00	0.88	3.15	0.00
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	22.5	20.90	28.45	0.87	11.87	0.80	0.00	1.67	84.80	0.00
		S.D.	3.4	5.92	3.36	0.47	6.90	0.44	0.00	1.25	6.82	0.00

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 24 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁴ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
Control	6	Mean	818.5	45.20	16.52	55.25	20.18	36.55	102.0	126.25
		S.D.	23.3	1.71	0.37	1.88	0.47	0.73	26.4	11.53
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	837.2	45.00	16.58	53.78	19.83	36.85	104.2	130.23
		S.D.	39.4	1.86	0.56	1.59	0.66	0.48	30.4	12.99

Group	Number of animals		Reticulo- cyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Segmented					
Control	6	Mean	25.3	17.50	19.52	1.33	10.33	0.87	0.00	2.53	84.93	0.00
		S.D.	6.9	0.45	1.91	0.90	1.42	0.69	0.00	1.03	2.56	0.00
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	24.5	17.05	19.70	1.00	7.47	1.00	0.00	1.27*	89.27	0.00
		S.D.	3.8	0.67	0.79	1.07	4.15	0.75	0.00	0.78	4.94	0.00

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 25 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
Control	6	Mean	5.45	2.928	1.170	53.80	20.18	7.73	15.53	2.75	61.0	23.7	774.7	0.55	0.047
		S.D.	0.19	0.103	0.047	0.99	1.15	0.33	0.71	0.20	2.4	3.4	190.3	0.26	0.010
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mcan	5.55	2.932	1.127	52.87	18.87	7.72	16.97	3.58	60.8	22.5	718.2	0.42	0.055
		S.D.	0.16	0.139	0.142	3.23	1.24	0.25	1.86	0.70	3.6	3.3	79.7	0.10	0.005
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	5.70*	3.077*	1.177	54.03	19.32	7.75	15.65	3.25	65.0	22.8	780.3	0.43	0.050
		S.D.	0.18	0.080	0.053	1.11	1.91	0.46	1.02	0.95	2.5	4.0	117.4	0.15	0.013
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	5.75*	3.068	1.148	53.38	21.07	7.38	15.20	2.97	60.5	21.7	640.3	1.18**	0.053
		S.D.	0.08	0.053	0.049	1.01	1.84	0.66	0.41	0.23	5.5	2.3	157.4	0.23	0.008

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	171.8	59.2	40.8	10.90	0.510	143.8	4.908	105.0	9.83	9.10
		S.D.	22.1	7.5	15.7	1.72	0.049	0.8	0.260	0.6	0.32	0.90
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	162.0	61.0	36.2	11.02	0.525	143.5	4.877	103.8	9.80	8.87
		S.D.	23.8	7.1	16.8	0.75	0.012	0.8	0.330	1.2	0.35	0.55
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	144.7	68.8	63.0	11.68	0.528	144.7	4.963	104.7	10.07	9.23
		S.D.	20.6	13.8	22.6	1.45	0.019	0.5	0.193	0.5	0.48	0.50
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	141.5	70.2	46.2	12.65	0.517	144.0	4.905	103.5*	9.90	8.75
		S.D.	16.0	11.4	8.8	1.98	0.051	1.4	0.336	1.0	0.25	0.55

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 26 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α ₁	α ₂	β	γ					
Control	6	Mean	5.50	3.122	1.310	56.70	18.50	6.43	14.87	3.50	69.5	23.7	391.5	0.52	0.053
		S.D.	0.32	0.233	0.069	1.27	1.87	0.92	1.26	0.54	15.0	3.3	44.5	0.23	0.005
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mcan	5.70	3.188	1.272	55.92	17.95	6.55	15.45	4.13	74.2	23.7	424.7	0.95*	0.053
		S.D.	0.23	0.182	0.076	1.53	1.83	0.74	0.68	0.65	34.7	2.3	99.2	0.37	0.014
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	5.72	3.223	1.298	56.40	17.97	6.87	14.48	4.28	79.8	21.2	324.8	0.65	0.053
		S.D.	0.30	0.145	0.037	0.71	1.18	0.82	0.78	0.59	30.8	4.6	63.0	0.26	0.010
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	6.22**	3.480*	1.275	56.00	19.85	6.75	13.97	3.43	64.2	20.8	361.2	0.80	0.055
		S.D.	0.23	0.189	0.080	1.54	0.97	0.60	0.59	0.65	23.0	2.3	99.3	0.25	0.014

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	131.0	55.0	6.0	13.12	0.522	143.0	5.052	105.5	9.38	8.12
		S.D.	18.8	15.4	3.0	2.46	0.044	1.3	0.103	1.9	0.24	0.45
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	148.2	70.3	14.5	13.72	0.535	143.5	4.505*	105.7	9.70	7.85
		S.D.	12.8	18.2	16.5	0.67	0.036	1.0	0.335	1.4	0.32	1.01
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	127.0	63.8	10.8	14.10	0.520	141.3	4.823	103.7	9.63	8.05
		S.D.	15.5	6.0	6.2	1.21	0.044	5.1	0.446	3.8	0.35	0.49
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	112.5	72.3	13.7	14.77	0.520	143.8	4.753	103.2	9.97**	7.87
		S.D.	8.9	14.6	5.4	1.72	0.040	1.2	0.342	1.3	0.18	0.77

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 27 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α ₁	α ₂	β	γ					
Control	6	Mean	5.65	2.843	1.018	50.43	22.52	7.00	16.32	3.73	66.3	24.3	529.7	0.55	0.052
		S.D.	0.19	0.063	0.051	1.31	2.56	0.62	0.78	1.21	11.8	4.1	53.2	0.49	0.012
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	5.63	2.883	1.053	51.22	22.12	7.35	15.67	3.65	64.2	25.3	478.5	0.42	0.057
		S.D.	0.14	0.102	0.084	1.86	2.85	0.70	1.05	0.73	3.7	2.3	81.1	0.23	0.005

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	163.0	62.3	58.7	12.90	0.475	143.5	4.967	105.2	10.00	8.33
		S.D.	11.8	13.4	26.8	0.89	0.029	0.8	0.341	1.0	0.17	0.19
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	177.2*	68.7	59.5	12.30	0.480	143.7	4.730	104.7	9.88	8.18
		S.D.	8.7	7.5	29.7	0.77	0.048	1.0	0.271	0.5	0.18	0.44

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).

Table 28 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction %					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
Control	6	Mean	5.85	3.150	1.172	53.85	19.98	6.13	14.93	5.10	59.3	22.5	261.2	0.75	0.078
		S.D.	0.26	0.146	0.101	2.27	1.73	0.31	0.59	2.09	6.3	7.7	30.9	0.23	0.016
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	6.00	3.172	1.123	52.83	20.72	6.33	14.78	5.33	60.5	23.7	283.7	0.93	0.085
		S.D.	0.17	0.084	0.048	1.03	1.32	0.65	0.87	1.08	4.0	2.5	82.7	0.23	0.015

Group	Number of animals		Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	Mean	147.2	76.5	9.0	14.63	0.542	143.0	4.812	106.5	9.63	7.85
		S.D.	21.5	14.6	4.0	1.76	0.034	1.1	0.298	1.4	0.08	0.31
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	142.2	86.5	11.5	15.67	0.560	143.0	4.732	105.7	9.57	7.70
		S.D.	13.0	23.8	6.3	2.60	0.034	1.1	0.262	2.1	0.45	0.26

Table 29 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

	End of administration				End of recovery	
	Control	tert-Pentylbenzene (mg/kg)			Control	tert-Pentylbenzene (mg/kg)
		100	300	1000		1000
Number of animals examined	6	6	6	6	6	6
No abnormal findings	6	5	6	6	6	6
Skin : Trauma, cervical region	0	1	0	0	0	0

Values are expressed as the number of animals.

Table 30 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

	End of administration				End of recovery	
	Control	tert-Pentylbenzene (mg/kg)			Control	tert-Pentylbenzene (mg/kg)
		100	300	1000		1000
Number of animals examined	6	6	6	6	6	6
No abnormal findings	6	6	6	6	4	5
Spleen : Adhesion, parietal peritoneum	0	0	0	0	1	0
Glandular stomach : Black patch, mucosa	0	0	0	0	1	0
Cerebrum : Dilatation, ventricle	0	0	0	0	0	1

Values are expressed as the number of animals.

Table 31 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	349.0	11.333	3.245	2.735	0.787	0.643	0.183	1.225	0.352	2.060	0.593	11.47	3.295
		S.D.	24.9	1.067	0.127	0.153	0.028	0.147	0.033	0.062	0.017	0.100	0.044	0.68	0.242
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	349.5	11.365	3.247	2.993	0.855	0.647	0.183	1.235	0.355	2.155	0.618	11.85	3.387
		S.D.	19.9	0.963	0.150	0.280	0.041	0.112	0.023	0.096	0.021	0.102	0.034	1.15	0.208
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	343.3	11.473	3.335	3.075	0.892**	0.665	0.192	1.220	0.355	2.062	0.603	11.62	3.380
		S.D.	29.4	1.449	0.192	0.386	0.048	0.130	0.032	0.125	0.030	0.070	0.068	1.75	0.397
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	328.5	12.592	3.837**	3.313**	1.010**	0.573	0.177	1.115	0.338	2.103	0.640	12.18	3.700
		S.D.	10.2	0.603	0.202	0.240	0.064	0.038	0.012	0.074	0.018	0.061	0.030	1.62	0.416

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	573.0	164.600	16.38	4.663	54.8	15.783	3.105	0.893	0.742	0.215	465.3	133.878	1.202	0.343
		S.D.	74.0	21.372	3.45	0.701	5.2	1.858	0.242	0.105	0.047	0.027	87.8	26.492	0.243	0.059
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	626.3	178.535	21.68	6.240	59.0	16.917	2.948	0.845	0.723	0.208	445.5	128.105	1.263	0.362
		S.D.	145.1	36.695	5.95	1.825	10.1	2.932	0.183	0.044	0.047	0.018	96.6	29.745	0.069	0.025
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	553.5	161.657	18.07	5.252	49.3	14.365	3.082	0.905	0.745	0.218	372.3	109.073	1.100	0.322
		S.D.	99.1	26.912	2.94	0.661	5.7	1.082	0.165	0.108	0.062	0.025	38.1	13.865	0.072	0.024
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	599.3	182.952	16.67	5.072	55.7	16.952	3.170	0.965	0.745	0.227	389.8	118.308	1.157	0.352
		S.D.	175.5	54.699	4.45	1.339	3.5	1.046	0.150	0.064	0.034	0.008	90.5	25.903	0.136	0.042

** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).

Table 32 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	207.3	6.680	3.223	1.767	0.852	0.440	0.212	0.823	0.398	1.923	0.928	12.22	5.907
		S.D.	9.2	0.296	0.131	0.217	0.078	0.048	0.028	0.040	0.012	0.060	0.023	0.59	0.436
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	219.0	7.200	3.287	1.723	0.792	0.452	0.210	0.803	0.370	1.903	0.887	12.60	5.847
		S.D.	37.1	1.288	0.181	0.214	0.042	0.042	0.024	0.085	0.041	0.087	0.126	2.15	1.097
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	199.3	6.853	3.438	1.705	0.858	0.415	0.207	0.833	0.415	1.895	0.953	13.02	6.603
		S.D.	14.3	0.621	0.155	0.080	0.037	0.037	0.010	0.094	0.029	0.058	0.048	2.66	1.700
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	199.5	8.100++	4.052**	1.795	0.897	0.432	0.217	0.773	0.387	1.948	0.978	13.17	6.605
		S.D.	13.3	0.896	0.204	0.258	0.072	0.069	0.036	0.077	0.023	0.090	0.050	0.77	0.278

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	491.5	235.898	14.58	7.045	69.5	33.607	91.5	44.213	0.483	0.232
		S.D.	102.2	40.251	1.79	0.878	3.6	2.756	9.7	5.227	0.204	0.088
tert-Pentylbenzene 100 mg/kg	6	Mean	547.8	247.670	13.58	6.167	67.2	30.873	80.5	37.568	0.460	0.220
		S.D.	147.1	46.896	3.54	0.977	9.1	2.446	7.7	6.814	0.075	0.078
tert-Pentylbenzene 300 mg/kg	6	Mean	481.7	240.770	13.05	6.558	65.0	32.593	83.0	41.663	0.490	0.250
		S.D.	104.5	43.132	3.20	1.496	10.1	4.553	11.4	5.388	0.124	0.077
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	489.8	246.218	12.72	6.372	65.8	33.067	73.8*	36.882	0.520	0.263
		S.D.	68.6	36.951	1.69	0.733	8.9	4.354	11.2	3.865	0.283	0.147

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's procedure).** : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Dunnett's procedure).++ : Significantly different from the control group at $p \leq 0.01$ (Mann-Whitney's U-test).

Table 33 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	413.5	12.778	3.090	3.167	0.770	0.653	0.157	1.342	0.323	2.153	0.522	11.85	2.867
		S.D.	28.8	1.157	0.166	0.160	0.043	0.103	0.022	0.088	0.014	0.077	0.025	1.97	0.437
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	389.5	12.548	3.220	3.168	0.813	0.680	0.175	1.327	0.342	2.110	0.542	11.60	2.975
		S.D.	22.3	1.306	0.270	0.270	0.059	0.055	0.016	0.073	0.020	0.124	0.053	1.32	0.206

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		Prostate		Seminal vesicle	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	509.5	123.083	19.00	4.580	58.3	14.157	3.323	0.807	1.095	0.267	600.2	146.688	1.482	0.360
		S.D.	72.4	13.735	5.69	1.265	7.7	1.986	0.295	0.095	0.099	0.039	100.3	33.168	0.258	0.058
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	555.2	141.692	17.03	4.362	55.5	14.260	3.225	0.828	0.995*	0.255	546.3	140.713	1.558	0.398
		S.D.	128.0	26.140	2.58	0.474	7.1	1.715	0.100	0.056	0.045	0.010	76.3	21.726	0.214	0.052

* : Significantly different from the control group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's prosedure).

Table 34 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of tert-Pentylbenzene (SR05346)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Pituitary gland	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
Control	6	Mean	227.5	6.732	2.948	1.717	0.758	0.518	0.237	0.783	0.338	1.923	0.858	14.02	6.177
		S.D.	34.3	1.272	0.171	0.238	0.049	0.135	0.087	0.198	0.050	0.110	0.101	3.78	1.389
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	212.0	6.310	2.977	1.677	0.792	0.450	0.213	0.782	0.370	1.988	0.938	12.97	6.152
		S.D.	10.2	0.417	0.164	0.128	0.046	0.009	0.008	0.041	0.020	0.200	0.094	2.63	1.449

Group	Number of animals		Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		Uterus	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%
Control	6	Mean	461.3	202.027	15.58	6.848	64.0	28.247	92.5	41.098	0.568	0.252
		S.D.	116.2	38.246	2.66	0.526	9.9	2.660	11.1	5.311	0.219	0.097
tert-Pentylbenzene 1000 mg/kg	6	Mean	382.8	181.182	14.12	6.673	62.3	29.472	88.8	42.035	0.410	0.195
		S.D.	61.5	30.816	3.54	1.716	4.6	2.689	9.3	5.260	0.060	0.026

Table 35 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

		End of administration				End of recovery	
		Control	tert-Pentylbenzene (mg/kg)			Control	tert-Pentylbenzene (mg/kg)
			100	300	1000		1000
Number of animals examined		6	6	6	6	6	6
Organ: Findings	Grade						
Lung: Mineralization, artery	+	1	-	-	0	1	0
Pancreas: Atrophy, acinar cell, focal	+	0	-	-	0	1	0
Liver: Microgranuloma	+	3	3	4	1	1	2
Heart: Myocardial degeneration, focal	+	0	-	-	0	0	2
Kidney: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	0	5	5	2	1	0
	++	0	0	1	4	0	0
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	+	0	5	6	6	1	0
Regeneration, tubular epithelium	+	3	0	0	1	1	5
	++	0	0	0	1	0	0
Cast, hyaline	+	0	1	0	0	0	0
Cyst	+	1	0	0	0	0	0
Prostate: Cellular infiltration, inflammatory cell	+	1	-	-	1	1	2
Skin of cervical region: Ulcer	+++	-	1 (1)	-	-	-	-

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank value.

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

Table 36 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of tert-Pentylbenzene (SR05346)

		End of administration				End of recovery	
		Control	tert-Pentylbenzene (mg/kg)			Control	tert-Pentylbenzene (mg/kg)
			100	300	1000		1000
Number of animals examined		6	6	6	6	6	6
Organ: Findings	Grade						
Lung: Mineralization, artery	+	0	-	-	1	0	0
Glandular stomach: Ulcer	+	0	-	-	0	1	0
Liver: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	+	0	0	0	1	0	0
Fatty change, pcriportal	+	5	1	3	0	2	0
Microgranuloma	+	4	2	5	1	5	5
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	0	0	0	1	0	0
Cast, hyaline	+	1	0	0	0	0	0
Cyst	+	0	1	0	0	0	0
Cerebrum: Dilatation, ventricle	+	0	-	-	0	0	1
Spleen: Capsulitis	+	0	-	-	0	1	0
Pituitary gland: Tubular hyperplasia, pars intermedia	+	1	-	-	0	0	0

Values are number of animals with findings.

-. Blank value.

Grade; +: slight change.