

最終報告書

表 題：4-(1-メチルエテニル)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：S R 0 0 1 0 7

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
要約	3
緒言	5
材料および方法	5
成績	14
考察	18
参考文献	19

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-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Tables 添付

1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol in rats (SR00107)
2. General appearance of rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
3. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
4. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
5. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
6. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
7. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

8. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
9. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
10. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
11. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
12. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
13. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
14. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
15. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
16. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
17. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
18. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
19. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
20. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
21. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
22. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
23. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
24. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
25. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
26. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

要 約

4-(1-メチルエテニル)フェノールの0(対照群)、30、100、300 および 400 mg/kg を1群につき雌雄各5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。また、投与終了の翌日から0、300 および 400 mg/kg 投与群の雌雄各5匹について休薬後14日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態では、300 および 400 mg/kg 投与群の雌雄ともに外尿道口周囲の被毛汚れがみられ、雌で流涎も認められた。
2. 体重および摂餌量では、300 および 400 mg/kg 投与群の雌で投与7日以降に体重増加抑制がみられ、摂餌量の低値も認められた。
3. 尿検査では、300 mg/kg 投与群の雄および 400 mg/kg 投与群の雌雄で尿量の高値、400 mg/kg 投与群の雌雄で尿pHの低下、雄で飲水量の高値、雌で尿比重の低値が認められた。
4. 血液学的検査では、400 mg/kg 投与群の雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。また、雄の300 および 400 mg/kg 投与群で回復終了時に平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値が認められた。
5. 血液化学的検査では、300 mg/kg の投与群の雌および 400 mg/kg 投与群の雌雄でγ-GTPに高値が認められた。また、400 mg/kg 投与群の雄でβグロブリン比の高値、雌でα₁グロブリン比の高値が認められた。
6. 剖検所見では、400 mg/kg 投与群の雌雄で前胃粘膜の肥厚がみられた。雌1例の盲腸に拡張および水様内容物、さらに脾臓および胸腺の萎縮が認められた。
7. 器官重量では、100 mg/kg 投与群の雌、300 mg/kg 以上の投与群の雌雄ともに肝臓の絶対重量の高値または高値傾向、300 mg/kg 投与群の雄および 400 mg/kg 投与群の雌雄ともに肝臓の相対重量の高値、400 mg/kg 投与群の雄で腎臓の絶対および相対重量の高値または高値傾向、さらに 400 mg/kg 投与群の雌で胸腺の絶対および相対重量の低値も認められた。
8. 病理組織学的検査では、100 mg/kg 以上の投与群の雌で前胃の扁平上皮過形成が、100 mg/kg 以上の投与群の雌雄で胃の境界縁における扁平上皮過形成が認められた。一方、300 mg/kg 以上の投与群の雌および 400 mg/kg 投与群の雄で肝臓の小葉周辺性脂肪化が認められた。また、400 mg/kg 投与群の雄にのみ腎臓の近位尿細管上皮に硝子滴および好酸性小体が認められ、400 mg/kg 投与群の雌では胸腺の萎縮が認められた。

投与期間中にみられたいずれの変化も、14日間の休薬により軽減または回復が認められ、可逆的な変化と考えられた。

4-(1-メチルエテニル)フェノールの 100 mg/kg 以上の投与で、雌雄ともに胃の境界縁における扁平上皮過形成がみられ、雌ではさらに前胃の扁平上皮過形成および肝臓重量の高値傾向が認められた。

以上のことより、本試験条件下における 4-(1-メチルエテニル)フェノールの無影響量(NOEL)は、雌雄ともに 30 mg/kg/day と考えられた。

緒 言

本試験は、OECD既存化学物質の安全性点検事業の一環として、4-(1-メチルエテニル)フェノールの0(対照群)、30、100、300および400mg/kgを1群につき雌雄各5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。また、投与終了の翌日から0、300および400mg/kg投与群の雌雄各5匹について休薬後14日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても検討した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、4-(1-メチルエテニル)フェノール[4-(1-methylethenyl)phenol、CAS No. : 4286-23-1、ロット番号： 純度：99wt%以上、提供者：]で、分子式 C₉H₁₀O、分子量 134.18、蒸気圧 3333 Pa(142°C)、融点 80~83°C、比重 0.35~0.4、引火点 120~125°C(セタ密閉式)の水に難溶、メチルアルコールおよびアセトンに可溶の白~淡黄色の粉末である。4-(1-メチルエテニル)フェノールは室温ではゆるやかに2量化する¹⁾ことから、遮光気密容器に入れ、-10°C以下に設定された冷凍庫(実測範囲-34~-19°C)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1gを採取し、試験施設の資料保存室に保存した。試験期間中の被験物質の安定性を、 から残余被験物質を用いた純度の分析成績入手し確認した(Appendix 1-1~2-2)。

2. 対照物質

カルメロースナトリウム(日本薬局方カルメロースナトリウム、ロット番号 9318、丸石製薬株式会社)を精秤し、精製水(日本薬局方精製水、ロット番号 17K1、ヤクハン製薬株式会社)に溶解し調製した0.5%カルメロースナトリウム水溶液(以下0.5%CMCと略す)を対照物質として投与および投与液の調製に使用した。

0.5%CMCは遮光気密容器に入れ、冷暗所(実測範囲 2~8°C)に保存し、調製後1週間以内に使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

用時に、投与量ごとに4-(1-メチルエテニル)フェノールを精秤し、乳鉢で細碎後、所定の濃度となるように対照物質を用いて懸濁し、スターラーを用いて分散させた。調製の際には

マスクおよび手袋を着用し、作業をクリーンベンチ内で行った。調製液は調製後速やかに遮光気密容器に入れ冷暗所(実測範囲 2~8°C)に保存し、調製後 1 週間以内に使用した。残余調製液は焼却処分とした。

(2) 投与液の化学分析

1 および 120 mg/mL の濃度の調製液中の 4-(1-メチルエテニル)フェノールの均一性および安定性は、調製液中で均一、かつ冷暗所保存 7 日で安定であることが確認されている。一方、遮光・室温の保存条件下で 1 mg/mL 調製液は 24 時間安定であるが、120 mg/mL 調製液は流動性が乏しくなっており、サンプリングができないことから安定性の確認ができなかった。しかし、遮光・室温の保存条件下で、15 および 120 mg/mL 調製液は 1 時間まで安定であることが確認されている(Appendix 3-1~3-2-2)。

投与に用いた 3、10、30 および 40 mg/mL の各濃度の調製液について 4-(1-メチルエテニル)フェノールの濃度を分析した結果、含有率は所定の濃度の 92.3~96.9%、変動係数は 0.4~2.7% であり、含有率 90~110%、変動係数 5% 以内とした規定に適合した(Appendix 3-3-1 および 3-3-2)。

(3) 濃度分析方法

4-(1-メチルエテニル)フェノールをメタノールに溶解し、標準溶液(0.05 mg/mL)を調製した。また、アセトニトリル 1 容に対して蒸留水 1 容を加え、十分に混合したものを移動相とした。

被験物質調製液の一定量を正確に採取し、メタノールを加えて被験物質濃度が 0.2 mg/mL 以下となるように調製後、この液に被験物質の最終濃度が 0.01~0.1 mg/mL の範囲内となるようにメタノールを加え、十分に攪拌後高速液体クロマトグラフ(HPLC)に注入した。

被験物質調製液の中層から 3 回採取し、各 1 回調製後、HPLC へ各 1 回注入した。

HPLC システム(UV Detector : L-4000、Intelligent Pump : L-6200、Chromato- Integrator : D-2500、Column Oven : 655A-52、Autosampler : AS-2000、以上、株式会社 日立製作所および Degasser : ERC-3522、株式会社 エルマ)の測定条件は以下のとおりである。

カラム	: CAPCELLPAK C18 UG80、5 μm 、3.0 mm ϕ × 150 mm、株式会社 資生堂
移動相	: アセトニトリル・蒸留水(5 : 5)
測定波長	: 254 nm
カラム温度	: 40 °C
流量	: 0.7 mL/min
注入量	: 10 μL
オートサンプラー温度	: 約 10 °C
感度	: 0.4 V
分析時間	: 7 分

オ-トソフ[®]ラ洗浄液 : 50%アセトニトリル溶液

標準溶液および試料溶液のクロマトグラムのピーク面積から、調製液の被験物質の濃度(mg/mL)を求め、含有率および変動係数を算出した。

$$\text{被験物質濃度(mg/mL)} = \left\{ (\text{試料溶液のピーク面積} / \text{標準溶液のピーク面積平均値}) \times \text{標準溶液濃度(0.05 mg/mL)} \right\} \times \text{希釈係数}$$

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

$$\text{変動係数(\%)} = (\text{被験物質濃度標準偏差} / \text{被験物質濃度平均値}) \times 100$$

以上の分析は、株式会社 化合物安全性研究所において行った。

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 SD 系ラット(SPF、Crj:CD(SD)IGS)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 46 匹を 2001 年 10 月 10 日に 4 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 73 ~ 96 g、雌で 71~82 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 6 あるいは 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 40 匹を選抜して、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った。これらの動物の体重範囲は、雄で 121~146 g、雌で 118~130 g であり、平均体重(雄 133.5 g、雌 124.8 g)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、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、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 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 22~23°C)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 45~59%)、換気回数 10~15 回/時間、照明時間 12 時間(午前 8 時点灯、午後 8 時消灯の人工照明)の動物飼育室(302 号室)で飼育した。動物飼育室の温度および湿度を毎日監視し、異常のないこと

を確認した。

2) 飼育器材および飼育方法

雌雄別にプ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2または3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、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(010702)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。分析項目と許容値は株式会社 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 4-1および4-2)。

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。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質を、2001年7月18日、10月24日および2002年1月16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った。分析項目と許容値は株式会社 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 5-1および5-3)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各投与群の動物番号をTable 1に示す。

雌雄いずれも0(0.5%CMC)、30、100、300および400 mg/kg/day の5群を設定し、14日間の回復群として0、300および400 mg/kg/day 群を設けた。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

1群につき雌雄各3匹のSD系ラット[Crj:CD(SD)IGS]に0.5%CMCに懸濁した4-(1-メチルエテニル)フェノールの0、30、100および300 mg/kg/day を、10 mL/kg の投与容量で14日間連続経口投与した予備試験の結果、100 mg/kg 投与群の雌1例のみに極軽度な貧血傾向、GOT、GPT、トリグリセリド、尿素窒素の高値およびグルコースの低値、さらに肝臓の黄白色化、腎臓および心臓の褪色等が認められた。この変化と被験物質投与との関連性については明らかではなかったが、他例には被験物質投与に関連した変化は認められなかった。このことから、28日間反復経口投与毒性試験の本試験では、雌雄ともに予備試験と

同様に 30、100 および 300 mg/kg/day を設定した。また、急性毒性試験では、600 mg/kg で呼吸緩徐、体温低下、死亡等の毒性徴候が発現し、300 mg/kg では変化がなく、LD₅₀ 値は雌雄とも 585.8 mg/kg であったことから、300 mg/kg/day の投与で毒性変化が発現しない可能性を考慮し、300 と 600 の等比中項の近似値である 400 mg/kg/day を追加設定した。

なお、0.5%CMC を投与する対照群を合わせた合計 5 群を設定し、対照、300 および 400 mg/kg/day の 3 用量については 28 日間投与後 14 日間の休薬による回復性を検討する回復群を設けた。

2) 投与

4-(1-メチルエテニル)フェノールがヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、試験法ガイドラインに従って、1 日 1 回、28 日間、9:00 から 11:30 の間に胃ゾンデを用いて胃内に強制経口投与した。ただし、尿検査日は 11:30 から 12:30 の間に投与した。

投与容量は 10 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。なお、投与は調製終了後 1 時間以内に行った。

(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、投与終了時解剖例は投与 28 日の翌日の剖検日まで、回復終了時解剖例は回復 14 日の翌日の剖検日まで、個々の動物の生死、外観、行動等について、毎日の投与前および投与後に各 1 回観察した。回復期間中は毎日 1 回観察した。

2) 体重測定

個々の動物の体重を、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、電子式上皿天秤(ザルトリウス 1401 B MP7-2、1407 MP8-1 および LA4200、カールツァイス株式会社およびザルトリウス株式会社)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。

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

$$\text{体重増加率} = [(\text{体重増加量}) / (\text{投与 1 日体重})] \times 100$$

$$\text{回復期間 : 体重増加量} = (\text{回復 14 日体重}) - (\text{回復 1 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = [(\text{体重増加量}) / (\text{回復 1 日体重})] \times 100$$

3) 摂餌量測定

投与 1、2、7、14、21 および 28 日の投与前、回復 1、7 および 14 日の摂餌量を個々の動物について測定した。投与開始前日に適当量を測定してケージ毎に給与し、その後は測定日に残量および給与量を測定した。給与量から残量を減じた後、1 日分の消費量を算出して摂餌量とした。測定には電子式上皿天秤(ザルトリウス 1401 B MP7-2、1407 MP8-1 および LA4200、カールツァイス株式会社およびザルトリウス株式会社)を使用した。

4) 尿検査

投与 4 週(投与 22~23 日)および回復 2 週(回復 8~9 日)に、全例について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 3 時間前後までに排泄した新鮮尿について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に廃棄した。

検査項目および検査方法：

①pH	試験紙法(マルティスティックス、バイエル メディカル)
②蛋白(Protein)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル メディカル)
③糖 (Glucose)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル メディカル)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル メディカル)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル メディカル)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル メディカル)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティスティックス、バイエル メディカル)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨沈渣(Urinary sediments)	鏡検
⑩尿量(Urine Volume)	容量測定
⑪比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計コリコン-S、アカギ)
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、約 16~22 時間絶食させたラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。①~⑩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および⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理し、3000 回転/分で 10 分間の遠心分離により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に廃棄した。

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)	シアノ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アエルク 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エルク KC-10A、バクスター)

6) 血液化学的検査

全例について、約 16~22 時間絶食させたラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。①、④および⑥については血液 1 mLあたりヘパリンナトリウム(ヘパリンモチダ、5000 単位、持田製薬株式会社)約 20 単位で処理後、3000 回転/分で 10 分間の遠心分離により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 回転/分で 10 分間の遠心分離により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°C以下で凍結保存した。

検査項目および検査方法 :

①GOT	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
②GPT	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)	GSCC 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)
⑤γ-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 7150 形、日立製作所)
⑥グルコース(Glucose)	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-Chol)	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、コニンガム)
⑬カリウム(K)	炎光光度法(自動炎光光度計 480 型、コニンガム)
⑭クロール(Cl)	電量滴定法(クロライドカツタ-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-Subba Row 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)
⑲A/G 比(A/G ratio)	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

全例について、投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日に剖検した。剖検時には、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。全例について以下の器官・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後 70% エタノールに保存した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む、左右)、副腎(左右)、脾臓、心臓、大動脈、舌、食道、胃、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、精囊および凝固腺(左右)、卵巣(左右)、子宮(角部および頸部)、腔、眼球およびハーダー腺(左右)、乳腺(腹部、雌のみ)、皮膚、胸骨および大腿骨(骨髓を含む)、脊髄(頸部)、腸間膜リンパ節、下頸リンパ節(左右)、顎下腺(左右)、舌下腺(左右)、耳下腺(左右)、骨格筋(腓腹筋)、坐骨神経(右)および肉眼的異常部位(正常組織との境界部を含む)。

8) 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・ディ)を用いて以下の器官・組織について固定する前に重量を測定した。左右のある器官は左右併せて測定した。

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)、卵巣(左右)

個々の器官の絶対重量と剖検当日に測定した体重から相対重量を算出した。

$$\text{相対重量} = (\text{絶対重量} / \text{体重}) \times 100$$

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・組織について、パラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリソ・エオジン染色標本を作製して鏡検した。鏡検は対照群および 300 および 400 mg/kg 投与群の全例について行った。また、30 および 100 mg/kg 投与群の雌雄全例について前胃、胃の境界縁、肝臓および腎臓の鏡検を行い、雌については胸腺の鏡検も行った。

5. 統計学的方法

投与期間中は、0、300 および 400 mg/kg 投与群については回復群の動物も合わせて集計し、0 mg/kg 投与群を対照として比較検定を行った。

体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿検査の定量的項目(尿比重を除く)、血液学的検査(白血球百分比を除く)、血液化学的検査、器官の絶対および相対重量の成績について群毎の平均値および標準偏差を算出し、項目毎に Bartlett の検定を行い、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は Mann-Whitney の U-検定法を用い対照との比較を行った。

尿検査の定性的項目、尿比重および白血球百分比の成績については、群毎の傾向を 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との比較を行った。なお、白血球百分比については毎の平均値および標準偏差も算出した。

対照との比較検定については、有意水準は 5%とした。

成 績

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-5 に示す。

(1) 投与期間

30 mg/kg 投与群の雌雄ともに異常は認められなかった。

100 mg/kg 投与群の雄 1 例に外尿道口周囲の被毛汚れが認められたが、他の例には一般状態に異常は認められなかった。なお、100 mg/kg 投与群の雌 1 例に投与 23 日から頸部に外傷が認められたが、投与 25 日からは痴皮となり投与 28 日には脱落した。

300 mg/kg 投与群では、雄 1 例で投与 21 日から外尿道口周囲の被毛汚れが認められた。雌でも投与 23 日から 1 例に外尿道口周囲の被毛汚れがみられ、投与 26 日までに 3 例で認められた。また、投与 28 日には 5 例で流涎が認められたが、剖検日には認められなかった。

400 mg/kg 投与群では、雄で投与 23 日から外尿道口周囲の被毛汚れが最大 5 例に認められた。雌では投与 12 日および投与 21 日以降に最大 7 例で外尿道口周囲の被毛汚れが認められた。また、投与 27 および 28 日には 1 または 2 例で流涎がみられたが、剖検日には認められなかった。

(2) 回復期間

各投与群の雌雄ともに異常は認められなかった。

2. 体重

体重推移を Figure 1 および 2、Table 3 および 4、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-4-3 に示す。

(1) 投与期間

各投与群とともに雄では対照群と比較して有意差は認められなかった。

一方、雌では 30 および 100 mg/kg 投与群に有意差は認められなかつたが、300 mg/kg 投与群では、投与 7 および 28 日に有意な低値が認められた。400 mg/kg 投与群でも投与 7、14 および 28 日に有意な低値が認められた。

投与期間中の体重増加量および体重増加率でも、300 および 400 mg/kg 投与群の雌で有意な低値が認められた。

(2) 回復期間

雄では、300 mg/kg 投与群で、回復 1 日に有意な低値が認められたが、回復 7 日以降には有意差は認められなかつた。同様に、400 mg/kg 投与群でも、回復 1 および 7 日に有意な低値が認められたが、回復 14 日には有意差は認められなかつた。

一方、雌では各投与群ともに有意差は認められなかつた。

回復期間中の体重増加量および体重増加率では、各投与群の雌雄ともに有意差は認められなかつた。

3. 摂餌量

摂餌量を Figure 3 および 4、Table 5 および 6、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-4-3 に示す。

(1) 投与期間

各投与群ともに雄では対照群と比較して有意差は認められなかった。

一方、雌では 30 および 100 mg/kg 投与群に有意差はみられなかつたが、300 mg/kg 投与群では、投与 7 および 28 日に有意な低値が認められた。400 mg/kg 投与群でも投与 7、14 および 28 日に有意な低値が認められた。

(2) 回復期間

各投与群の雌雄ともに有意差は認められなかつた。

4. 尿検査

尿検査および採尿中の飲水量の成績を Table 7～10、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-4-3 に示す。

(1) 投与期間

30 mg/kg 投与群の雄では対照群と比較して有意な変化はみられなかつたが、雌では尿量の有意な高値が認められた。

100 mg/kg 投与群の雄でも有意な変化はみられなかつたが、雌では尿沈渣中の扁平上皮の有意な増加が認められた。

300 mg/kg 投与群では、雄で尿量の有意な高値がみられたが、雌では有意な変化は認められなかつた。

400 mg/kg 投与群では、雌雄ともに pH の有意な低下および尿量の有意な高値がみられ、雄では採尿中の飲水量に有意な高値、雌では尿比重の有意な低値が認められた。

(2) 回復期間

各投与群の雌雄ともに有意な変化は認められなかつた。

5. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 11～14、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～5-4-6 に示す。

(1) 投与期間終了時

30 mg/kg 投与群の雌雄ともに対照群と比較して有意な変化は認められなかつた。

100 mg/kg 投与群では、雄で平均赤血球ヘモグロビン量の有意な低値がみられたが、雌では有意な変化は認められなかつた。

300 mg/kg 投与群では、雌雄ともに有意な変化は認められなかつた。

400 mg/kg 投与群では、雄では有意な変化はみられなかつたが、雌では平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な低値および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。

(2) 回復期間終了時

300 および 400 mg/kg 投与群の雄では、平均赤血球ヘモグロビン濃度の有意な低値が認めら

れたが、雌では有意な変化は認められなかった。

6. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 15~18、INDIVIDUAL DATA 6-1-1~6-4-6 に示す。

(1) 投与期間終了時

30 および 100 mg/kg の雌雄ともに对照群と比較して有意な変化は認められなかった。

300 mg/kg 投与群の雄でも有意な変化はみられなかつたが、雌では γ -GTP の有意な高値が認められた。

400 mg/kg 投与群の雌雄ともに γ -GTP の有意な高値がみられ、さらに雄で β グロブリン比の有意な高値、雌で α_1 グロブリン比の有意な高値が認められた。

(2) 回復期間終了時

雄では各投与群ともに有意な変化は認められなかつたが、雌では各投与群に GPT の有意な低値が認められた。

7. 剖検

剖検所見を Table 19 および 20、INDIVIDUAL DATA 7-1-1~7-4-3 に示す。

(1) 投与期間終了時

30、100 および 300 mg/kg 投与群の雌雄ともに異常所見は認められなかつた。

400 mg/kg 投与群では、雄 3 例に前胃粘膜の肥厚、雌 1 例に前胃粘膜の肥厚、盲腸の拡張と水様内容物、および脾臓と胸腺の萎縮が認められた。

(2) 回復期間終了時

各投与群の雌雄ともに異常所見は認められなかつた。

8. 器官の絶対および相対重量

絶対および相対重量の成績を Table 21~24、INDIVIDUAL DATA 8-1-1~8-4-6 に示す。

(1) 投与期間終了時

30 mg/kg 投与群の雄で腎臓の絶対および相対重量に有意な高値がみられたが、雌では有意な変化は認められなかつた。

100 mg/kg 投与群の雌雄ともに有意な変化はみられなかつた。

300 mg/kg 投与群では、雄に肝臓の相対重量に有意な高値が認められたが、雌には有意な変化は認められなかつた。

400 mg/kg 投与群でも、雌雄ともに肝臓の相対重量に有意な高値が認められた。さらに、雄では腎臓の絶対重量の高値傾向および相対重量の有意な高値がみられたが、雌では絶対重量に有意な低値が認められた。また、雌では胸腺の絶対および相対重量の有意な低値がみられ、卵巣の絶対重量の有意な低値および脳の相対重量の有意な高値もみられ、剖検日体重にも有意な

低値が認められた。

(2) 回復期間終了時

300 mg/kg 投与群では、雄で精巣上体の絶対重量に有意な低値がみられ、雌で腎臓および肺の絶対重量に低値が認められた。

400 mg/kg 投与群では、雄では有意な変化はみられなかったが、雌では肺および甲状腺の絶対重量に有意な低値が認められた。

9. 病理組織学的検査

病理組織学的検査所見を Table 25 および 26、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-3 に示す。

(1) 投与期間終了時

30 mg/kg 投与群の雌雄について行った前胃、胃の境界縁、肝臓および腎臓については変化は認められなかった。

100 mg/kg 投与群の雌雄について行った肝臓および腎臓についても変化は認められなかったが、前胃で雌 1 例に、また胃の境界縁で雌雄各 1 例に軽度な扁平上皮過形成が認められた。

300 mg/kg 投与群では、雄 4 例、雌 5 例全例で前胃の軽度または中等度な扁平上皮過形成がみられ、胃の境界縁でも雌雄各 3 例に軽度な扁平上皮過形成が認められた。また、雌 1 例で肺の骨化生が認められた。

400 mg/kg 投与群では、雌雄各 5 例全例で前胃の軽度または中等度な扁平上皮過形成がみられ、胃の境界縁でも雌雄各 4 例に軽度な扁平上皮過形成が認められた。また、雄 3 例の腎臓に軽度な近位尿細管上皮の硝子滴および好酸性小体も認められた。他に、雌 1 例に盲腸の軽度な粘膜固有層の水腫および脾臓と胸腺の萎縮が認められ、雄 2 例に前立腺のリンパ球浸潤が認められた。

(2) 回復期間終了時

300 mg/kg 投与群では、雄では前胃の変化はみられず、胃の境界縁にも雌雄ともに変化はみられなかつたが、雌 1 例に軽度な前胃の扁平上皮過形成が認められた。腎臓の近位尿細管には雌雄ともに変化は認められなかつた。他に、雄 1 例の肝臓で軽度な限局性壞死がみられ、また雄 1 例の腎臓に囊胞が認められた。

400 mg/kg 投与群では、雄 2 例、雌 4 例で軽度な前胃の扁平上皮過形成がみられたが、胃の境界縁には雌雄ともに変化は認められなかつた。雄の腎臓で軽度な近位尿細管上皮の硝子滴が 1 例、軽度な尿細管上皮の再生が 2 例、軽度な硝子円柱が 1 例、さらに軽度なリンパ球浸潤が 1 例に認められた。他に、雄 1 例の前立腺で軽度なリンパ球浸潤がみられ、また雌 1 例の下垂体に囊胞が認められた。

考 察

4-(1-メチルエテニル)フェノールの0(対照群)、30、100、300および400 mg/kgを1群につき雌雄各5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。また、投与終了の翌日から0、300および400 mg/kg投与群の雌雄各5匹について休薬後14日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても検討した。

一般状態では、30および100 mg/kg投与群の雌雄ともに被験物質投与の影響は認められなかった。100 mg/kg投与群にみられた頸部の外傷については、雌1例のみの変化であることから被験物質投与の影響とは考えられなかった。300および400 mg/kg投与群では、投与期間中に雌雄で外尿道口周囲の被毛汚れがみられ、これらの症候には用量依存的な例数の増加がみられていることから被験物質投与に起因すると考えられ、雌では流涎も認められた。

体重および摂餌量では、300および400 mg/kg投与群の雌で投与7日以降に体重増加抑制がみられ、摂餌量にも低値が認められた。この体重増加抑制は投与期間中の体重増加量および増加率の有意差を伴うものであり、被験物質投与の影響と考えられた。

尿検査では、300 mg/kg投与群の雄および400 mg/kg投与群の雌雄に尿量の高値がみられ、400 mg/kg投与群では雌雄に尿pHの低下、雄で飲水量の高値、雌で尿比重の低値も認められた。これらの変化には相互に関連性が認められ、被験物質投与の影響と考えられた。

なお、30 mg/kg投与群の雌にみられた尿量の高値は100および300 mg/kg投与群の雌にみられない変化であり用量依存的でないことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。100 mg/kg投与群の雌にのみ認められた扁平上皮の増加についても用量依存的でないことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。

血液学的検査では、400 mg/kg投与群の雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値および活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められ、被験物質投与の影響と考えられた。一方、雄の300および400 mg/kg投与群で回復終了時に平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値が認められ、雌と同様に被験物質投与の影響が遅れて発現したものと考えられた。

血液化学的検査では、300 mg/kgの投与群の雌および400 mg/kg投与群の雌雄で γ -GTPに高値、400 mg/kg投与群の雄で β グロブリン比の高値、雌で α_1 グロブリン比の高値が認められた。

剖検では、400 mg/kg投与群の雌雄で前胃粘膜の肥厚がみられ、本被験物質が粘膜に対する刺激性を有する¹⁾ことから、被験物質の刺激性に起因するものと考えられた。また雌1例に盲腸の拡張と水様内容物および脾臓と胸腺の萎縮が認められた。この変化は一般状態における外尿道口周囲の被毛汚れや体重増加抑制等による全身状態の悪化に関連したものと考えられた。

器官重量では、300 mg/kg投与群の雄および400 mg/kg投与群の雌雄とともに肝臓の相対重量に高値、400 mg/kg投与群の雄では腎臓の絶対および相対重量に高値または高値傾向が認められ、

いずれの変化も被験物質投与との関連が考えられた。また、400 mg/kg 投与群の雌では胸腺の絶対および相対重量の有意な低値が認められ、剖検時に1例で胸腺の萎縮がみられていることからこの変化にも被験物質投与との関連が考えられた。

なお、30 mg/kg 投与群の雄でみられた腎臓の絶対および相対重量の高値については、100 および300 mg/kg 投与群の雄には有意差がみられていないことから、被験物質投与との関連はないと考えられた。

病理組織学的検査では、剖検時には400 mg/kg 投与群にのみ認められた前胃の肥厚に関連して、100 mg/kg 以上の投与群の雌で前胃の扁平上皮過形成が、同様に100 mg/kg 以上の投与群の雌雄で胃の境界縁における扁平上皮過形成が認められた。

400 mg/kg 投与群の雄でみられた腎臓重量の高値に関連して、400 mg/kg 投与群の雄にのみ腎臓の近位尿細管上皮に硝子滴および好酸性小体が認められた。300 mg/kg 投与群の雌および400 mg/kg 投与群の雌雄にみられた肝臓の相対重量の高値に関連する変化は認められず、その原因については明らかでなかった。

血液学的検査における平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値を除くいづれの変化も、休薬により回復あるいは回復傾向がみられ可逆性の変化と考えられた。

4-(1-メチルエテニル)フェノールの100 mg/kg 以上の投与で、雌雄ともに胃の境界縁における扁平上皮過形成がみられ、雌ではさらに前胃の扁平上皮過形成が認められた。300 または 400 mg/kg の用量では尿量の増加、 γ -GTP の高値、前胃の肥厚、腎臓重量の高値等も認められた。これらの変化はいづれも14日間の休薬により軽減または回復する可逆性の変化であった。

以上のことより、本試験条件下における 4-(1-メチルエテニル)フェノールの無影響量(NOEL)は、雌雄とともに 30 mg/kg/day と推察された。

参考文献

- 1) 三井化学株式会社提供資料. 製品安全データシート. 1998年10月1日付け.

Figures

- Figure 1 Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Figure 2 Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Figure 3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

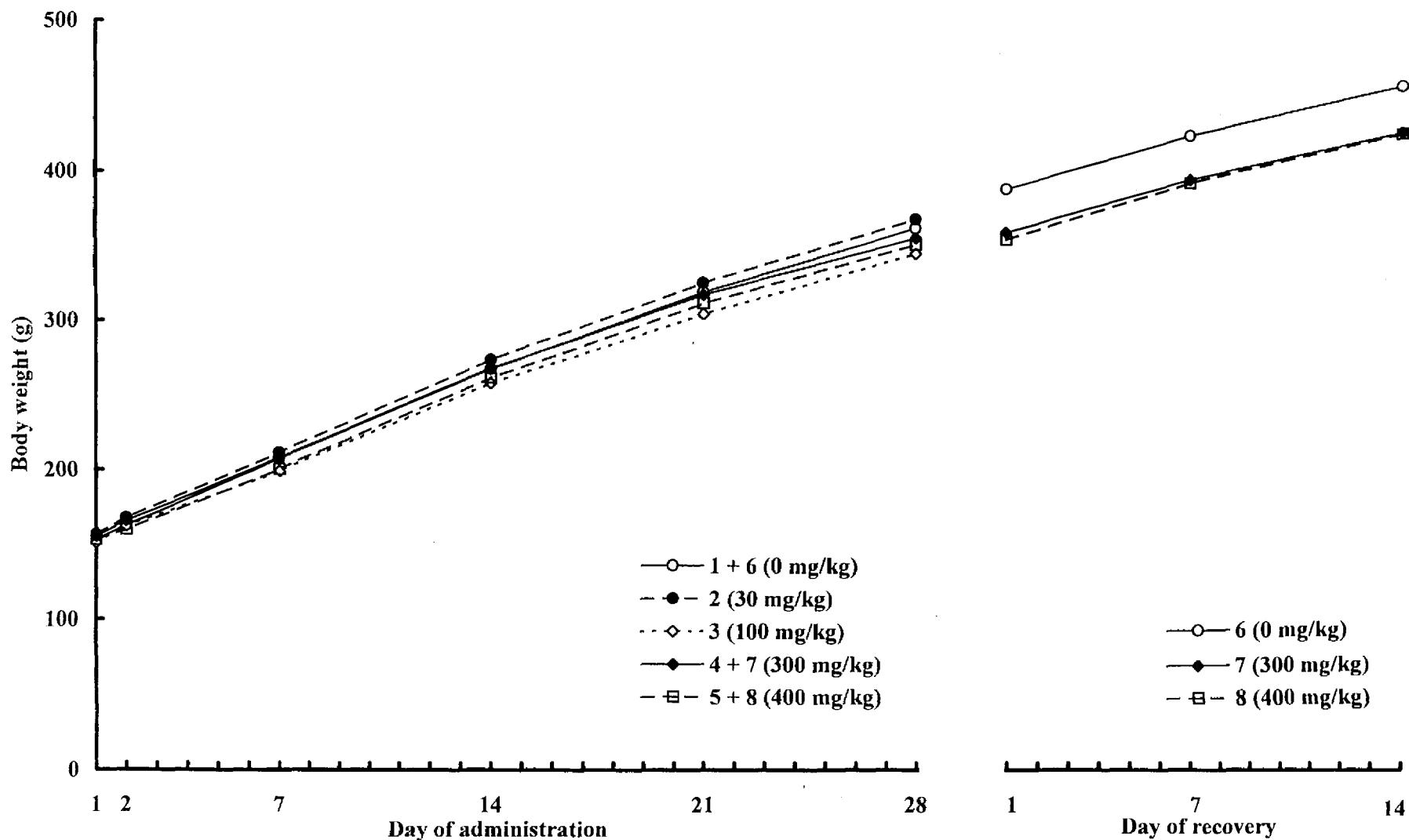


Figure 1 Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

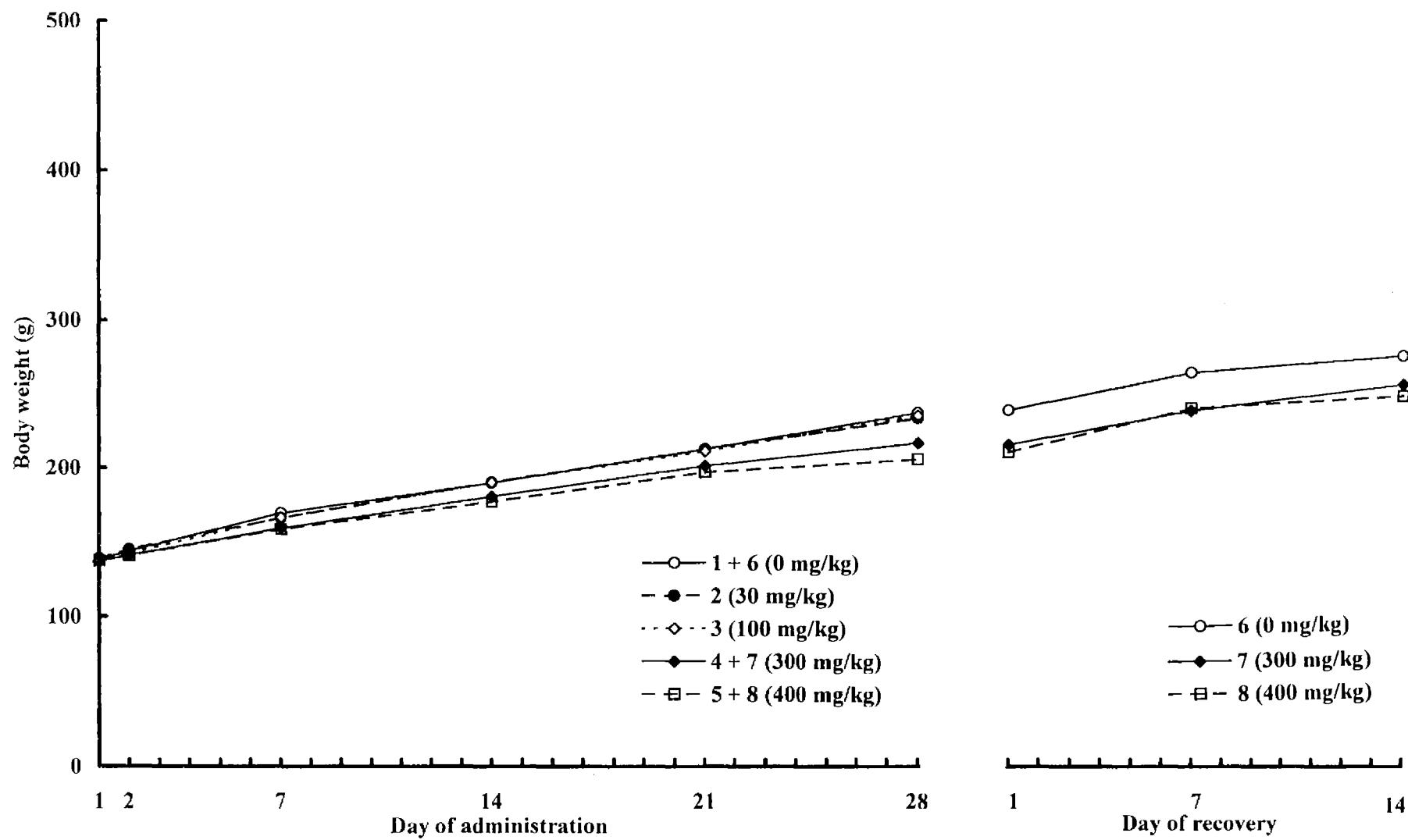


Figure 2 Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

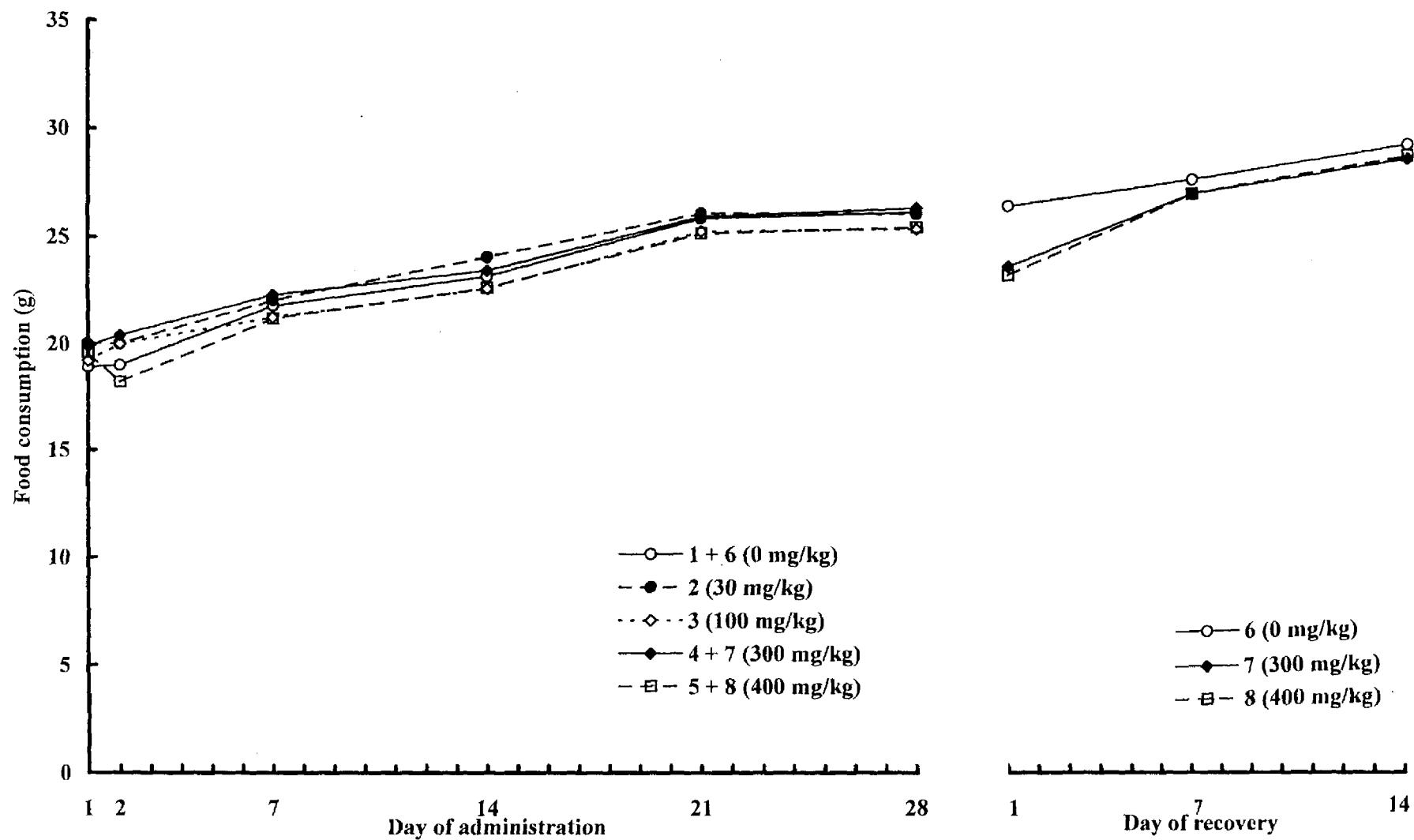


Figure 3 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

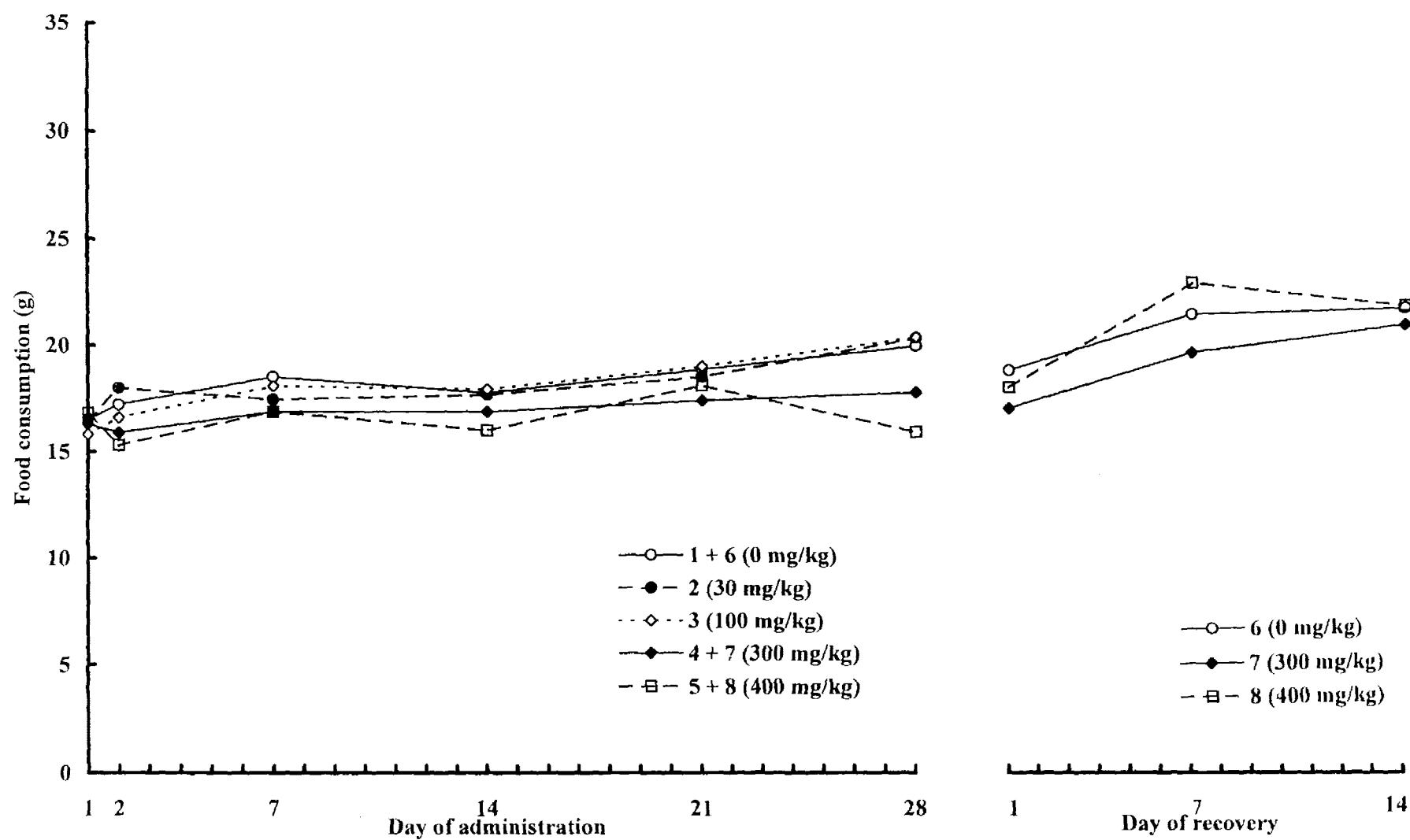


Figure 4 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Tables

- Table 1 Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol in rats (SR00107)
- Table 2 General appearance of rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 3 Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 4 Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 5 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 6 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 7 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 8 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 9 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 10 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 11 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 12 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 13 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 14 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 15 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 16 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 17 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 18 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 19 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 20 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

- Table 21 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 22 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 23 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 24 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 25 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)
- Table 26 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Table 1 Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol in rats (SR00107)

Group	Concentration of 4-(1-methylethenyl)phenol mg/mL	Volume mL/kg	Number of animals (Animal No.)	
			Male	Female
Autopsied at the end of 28-day administration period				
1 (0 mg/kg)	0	10	5 (101 ~ 105)	5 (151 ~ 155)
2 (30 mg/kg)	3	10	5 (201 ~ 205)	5 (251 ~ 255)
3 (100 mg/kg)	10	10	5 (301 ~ 305)	5 (351 ~ 355)
4 (300 mg/kg)	30	10	5 (401 ~ 405)	5 (451 ~ 455)
5 (400 mg/kg)	40	10	5 (501 ~ 505)	5 (551 ~ 555)
Autopsied at the end of 14-day recovery period following 28-day administration				
6 (0 mg/kg)	0	10	5 (111 ~ 115)	5 (161 ~ 165)
7 (300 mg/kg)	30	10	5 (411 ~ 415)	5 (461 ~ 465)
8 (400 mg/kg)	40	10	5 (511 ~ 515)	5 (561 ~ 565)

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

Rats in the group 1 and 6 were dosed with 0.5% carmelose sodium.

4-(1-methylethenyl)phenol was suspended in 0.5% carmelose sodium.

Table 2 General appearance of rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethoxy)phenol (SR00107)

Group	Findings	Administration days												Autopsy day	Recovery days	Autopsy day
		1-11	12	13-20	21	22	23	24	25	26	27	28				
< Male >																
1 + 6 (0 mg/kg)	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
2 (30 mg/kg)	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-
3 (100 mg/kg)	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	4	5	5	5	5	5	5	-	-	-
	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	-	0	0
4 + 7 (300 mg/kg)	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	10	4	5	5	5
	Soil of perigenital fur	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0
5 + 8 (400 mg/kg)	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	10	10	10	5	7	9	8	7	9	3	5	5	5
	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	0	5	3	1	2	3	1	2	0	0	0
< Female >																
1 + 6 (0 mg/kg)	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
2 (30 mg/kg)	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-
3 (100 mg/kg)	Number of animals examined	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	-	-	-
	No abnormal findings	5	5	5	5	5	4	4	4	4	4	5	5	-	-	-
	Trauma at the neck	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	-	-	-
	Scab at the neck	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	-	-	-
4 + 7 (300 mg/kg)	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
	No abnormal findings	10	10	10	10	10	9	10	8	7	10	5	5	5	5	5
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0
	Soil of perigenital fur	0	0	0	0	0	1	0	2	3	0	0	0	0	0	0
5 + 8 (400 mg/kg)	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	5	5
	No abnormal findings	10	8	10	9	8	3	6	6	6	6	5	4	5	5	5
	Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	Soil of perigenital fur	0	2	0	1	2	7	4	4	4	3	3	1	0	0	0

- : Blank

Table 3 Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	Body weight (g) on day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28 g	%
1 + 6 (0 mg/kg)	10	Mean	152.9	162.4	207.4	267.7	318.7	361.7	208.8 136.713
		S.D.	7.5	8.4	10.0	14.3	19.1	24.1	21.3 13.780
2 (30 mg/kg)	5	Mean	156.4	167.6	211.4	273.8	325.0	367.8	211.4 135.006
		S.D.	8.5	9.8	16.3	18.6	26.6	32.1	25.6 12.327
3 (100 mg/kg)	5	Mean	150.6	162.2	199.0	258.0	304.0	344.8	194.2 129.150
		S.D.	8.2	7.7	9.1	11.2	12.9	14.9	9.9 7.673
4 + 7 (300 mg/kg)	10	Mean	155.0	165.6	207.8	268.2	316.9	355.2	200.2 129.221
		S.D.	7.8	8.9	11.8	16.9	21.9	23.0	18.3 10.582
5 + 8 (400 mg/kg)	10	Mean	152.8	159.6	200.2	261.6	311.1	350.8	198.0 129.747
		S.D.	7.7	8.1	12.8	15.3	20.5	23.4	20.7 13.639

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) × 100.

(to be continued)

Table 3 Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107) (continued)

Group	Number of animals		Body weight (g) on day of recovery			Body weight gain	
			1	7	14	g	%
6 (0 mg/kg)	5	Mean	387.8	423.2	456.2	68.4	17.642
		S.D.	12.7	11.6	16.3	7.2	1.772
7 (300 mg/kg)	5	Mean	358.8*	394.0	425.4	66.6	18.540
		S.D.	21.5	24.7	28.2	10.0	2.407
8 (400 mg/kg)	5	Mean	354.2**	391.6*	424.6	70.4	19.808
		S.D.	9.9	17.9	24.0	15.1	3.775

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

*: Significantly different from the 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 4 Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	Body weight (g) on day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28 g	%
1 + 6 (0 mg/kg)	10	Mean	138.0	143.4	169.3	189.6	212.6	237.3	99.3 71.989
		S.D.	4.5	3.1	6.0	9.6	13.1	14.2	12.9 9.170
2 (30 mg/kg)	5	Mean	138.6	144.6	166.0	189.8	212.6	233.6	95.0 68.442
		S.D.	2.5	5.3	10.3	11.2	13.3	19.6	17.8 12.183
3 (100 mg/kg)	5	Mean	136.6	142.0	166.4	189.8	211.0	235.4	98.8 72.472
		S.D.	6.1	6.1	9.8	11.1	17.4	19.2	18.6 14.308
4 + 7 (300 mg/kg)	10	Mean	136.6	140.8	158.9*	180.5	201.1	216.5*	79.9* 58.411*
		S.D.	5.4	7.2	9.1	11.5	15.8	15.4	11.8 7.539
5 + 8 (400 mg/kg)	10	Mean	137.1	140.4	158.3*	176.9*	196.8	205.5**	68.4** 50.068**
		S.D.	5.0	5.7	7.6	8.3	13.3	18.6	19.3 14.351

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) × 100.

(to be continued)

*: Significantly different from the 1 + 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the 1 + 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 4 Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107) (continued)

Group	Number of animals	Body weight (g) on day of recovery			Body weight gain		
		1	7	14	g	%	
6 (0 mg/kg)	5	Mean S.D.	239.0 14.6	264.8 17.3	276.0 19.5	37.0 6.6	15.450 2.338
7 (300 mg/kg)	5	Mean S.D.	215.6 20.4	238.8 18.3	256.8 25.3	41.2 19.0	19.340 9.312
8 (400 mg/kg)	5	Mean S.D.	210.4 22.5	240.4 19.0	248.8 15.6	38.4 16.3	18.924 10.115

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) × 100.

Table 5 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	Food consumption (g/day) on day of administration						
		1	2	7	14	21	28	
1 + 6 (0 mg/kg)	10	Mean S.D.	18.90 1.45	19.00 1.41	21.78 1.42	23.17 1.91	25.84 2.13	26.12 2.58
2 (30 mg/kg)	5	Mean S.D.	20.00 1.22	20.00 1.58	22.04 1.53	24.06 1.54	26.08 1.66	26.04 1.88
3 (100 mg/kg)	5	Mean S.D.	19.20 1.64	20.00 1.00	21.24 1.74	22.60 2.09	25.24 2.10	25.34 2.95
4 + 7 (300 mg/kg)	10	Mean S.D.	19.90 1.97	20.40 2.63	22.30 1.86	23.44 2.00	25.92 2.11	26.31 2.55
5 + 8 (400 mg/kg)	10	Mean S.D.	19.60 1.17	18.20 1.62	21.18 1.26	22.63 1.55	25.15 1.58	25.42 2.05

(to be continued)

Table 5 Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test
and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107) (continued)

Group	Number of animals	Food consumption (g/day) on day of recovery			
		1	7	14	
6 (0 mg/kg)	5	Mean S.D.	26.40 1.95	27.62 2.05	29.22 2.43
7 (300 mg/kg)	5	Mean S.D.	23.60 2.97	26.98 3.40	28.56 3.88
8 (400 mg/kg)	5	Mean S.D.	23.20 1.30	26.98 1.85	28.70 2.27

Table 6 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	Food consumption (g/day) on day of administration						
		1	2	7	14	21	28	
1 + 6 (0 mg/kg)	10	Mean	16.50	17.20	18.52	17.76	18.86	19.95
		S.D.	1.35	1.55	1.01	1.23	1.44	0.95
2 (30 mg/kg)	5	Mean	16.40	18.00	17.44	17.66	18.50	20.32
		S.D.	1.34	1.00	1.02	0.86	1.36	2.21
3 (100 mg/kg)	5	Mean	15.80	16.60	18.08	17.92	19.00	20.36
		S.D.	2.86	2.30	1.53	1.47	2.03	3.36
4 + 7 (300 mg/kg)	10	Mean	16.30	15.90	16.86*	16.86	17.38	17.76**
		S.D.	1.57	2.33	1.25	0.99	1.62	1.89
5 + 8 (400 mg/kg)	10	Mean	16.80	15.30	16.86*	15.99*	18.09	15.89**
		S.D.	1.69	1.70	1.83	1.72	2.39	5.02

*: Significantly different from the 1 + 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$. (to be continued)

**: Significantly different from the 1 + 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 6 Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107) (continued)

Group	Number of animals	Food consumption (g/day) on day of recovery			
		1	7	14	
6 (0 mg/kg)	5	Mean S.D.	18.80 4.02	21.44 1.52	21.72 1.25
7 (300 mg/kg)	5	Mean S.D.	17.00 4.00	19.64 2.18	20.94 3.76
8 (400 mg/kg)	5	Mean S.D.	18.00 9.49	22.92 5.33	21.84 1.60

Table 7 Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	pH			Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin	Occult blood			Color A
		7.5	8.0	8.5	-	±	+					-	±	-	
1 + 6 (0 mg/kg)	10	0	0	10	0	6	4	10	10	10	10	10	0	10	10
2 (30 mg/kg)	5	0	0	5	0	2	3	5	5	5	5	5	0	5	5
3 (100 mg/kg)	5	0	1	4	0	1	4	5	5	5	5	4	1	5	5
4 + 7 (300 mg/kg)	10	0	4	6	0	5	5	10	10	10	10	10	0	10	10
5 + 8 (400 mg/kg)	10	[2	7	1]**	2	6	2	10	10	10	10	10	0	10	10

Group	Number of animals	Urinary sediments										Urine volume (mL/24hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)				
		Epithelial cell															
		RBC	WBC		Squamous		Round		Small round	Cast	Specific gravity						
		-	-	±	-	±	-	-	-	-	1.011-1.021-1.031-1.041-1.050<	1.020	1.030	1.040	1.050		
1 + 6 (0 mg/kg)	10	10	9	1	7	3	10	10	10	10	1	1	1	7	0	13.65±1.81	26.2±10.4
2 (30 mg/kg)	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	0	0	3	1	1	13.80±3.25	31.4±4.9
3 (100 mg/kg)	5	5	5	0	4	1	5	5	5	5	0	1	1	1	2	12.40±6.67	27.2±18.8
4 + 7 (300 mg/kg)	10	10	8	2	7	3	10	10	10	10	0	4	5	1	0	20.25±5.95**	32.5±11.2
5 + 8 (400 mg/kg)	10	10	9	1	8	2	10	10	10	10	0	2	6	1	1	20.80±8.63**	39.3±7.3*

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

*: Significantly different from the 1 + 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.**: Significantly different from the 1 + 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 8 Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	pH					Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bilirubin	Occult blood			Color A
		6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+					-	±	-	
1 + 6 (0 mg/kg)	10	0	1	0	1	8	6	3	1	10	10	10	10	10	0	0	10
2 (30 mg/kg)	5	0	0	0	3	2	5	0	0	5	5	5	5	5	0	0	5
3 (100 mg/kg)	5	0	0	0	3	2	2	3	0	5	5	5	5	4	1	5	
4 + 7 (300 mg/kg)	10	1	2	1	0	6	4	4	2	10	10	10	10	10	0	0	10
5 + 8 (400 mg/kg)	10	[2	4	0	2	2]*	8	2	0	10	10	10	10	10	0	0	10

Group	Number of animals	Urinary sediments										Urine volume (mL/24hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)								
		Epithelial cell																			
		RBC			WBC			Squamous			Round	Small round	Cast	Specific gravity							
		-	±		-	±	+	-	±	+	-	-	-	1.011-1.021-1.031-1.041-1.050<	1.020 1.030 1.040 1.050						
1 + 6 (0 mg/kg)	10	10	0		9	0	1	0	7	3	0	10	10	10	0	2	3	4	1	11.25±3.38	23.7±6.2
2 (30 mg/kg)	5	5	0		5	0	0	0	1	4	0	5	5	5	3	0	1	1	0	18.00±6.28*	29.6±12.3
3 (100 mg/kg)	5	5	0		2	2	1	0	[0	5	0]*	5	5	5	0	2	2	1	0	11.80±4.97	20.2±2.2
4 + 7 (300 mg/kg)	10	9	1		5	2	2	1	5	4	1	10	10	10	1	1	4	3	1	14.65±9.09	27.8±12.4
5 + 8 (400 mg/kg)	10	10	0		6	2	2	0	2	8	0	10	10	10	[5	1	4	0	0]**	23.50±15.50**	36.7±18.9

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

*: Significantly different from the 1 + 6 (0 mg/kg) group at p≤0.05.

**: Significantly different from the 1 + 6 (0 mg/kg) group at p≤0.01.

Table 9 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	pH		Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen 0.1 EU/dL	Bili-rubin	Occult blood		Color
		8.0	8.5	±	+	++					—	—	
6 (0 mg/kg)	5	0	5	1	4	0	5	5	5	5	5	0	5
7 (300 mg/kg)	5	1	4	1	4	0	5	5	5	5	5	0	5
8 (400 mg/kg)	5	1	4	1	3	1	5	5	5	5	4	1	5

Group	Number of animals	Urinary sediments							Specific gravity				Urine volume (mL/21hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)		
		Epithelial cell							1.011- 1.021- 1.031- 1.041- 1.050<							
		RBC —	WBC —	Squamous —	Round —	Small round —	Cast —	—	1.020	1.030	1.040	1.050				
6 (0 mg/kg)	5	5	5	5 0	5	5	5	—	0	1	2	2	0	19.70±9.52	37.8±10.9	
7 (300 mg/kg)	5	5	5	5 0	5	5	5	—	1	0	1	3	0	16.50±6.45	31.0±4.1	
8 (400 mg/kg)	5	5	5	3 2	5	5	5	—	0	2	1	1	1	19.60±9.33	36.6±4.9	

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

Table 10 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	pH				Protein			Glucose		Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin	Occult blood		Color
		7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	-	±	A
6 (0 mg/kg)	5	0	0	2	3	2	3	0	5	5	5	5	5	5	0	5
7 (300 mg/kg)	5	0	1	1	3	2	2	1	5	5	5	5	5	4	1	5
8 (400 mg/kg)	5	1	0	1	3	3	1	1	5	5	5	5	5	5	0	5

Group	Number of animals	Urinary sediments												Urine volume (mL/21hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)			
		Epithelial cell																
		RBC			WBC			Squamous			Round	Small round	Cast					
		-	-	-	±	+	-	±	-	-	-	-	-	1.021- 1.030	1.031- 1.040	1.041- 1.050	(mL/21hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)
6 (0 mg/kg)	5	5	4	1	0		3	2	5	5	5	5	5	1	2	2	14.00±9.17	21.4±12.3
7 (300 mg/kg)	5	5	1	4	0		3	2	5	5	5	5	5	1	4	0	15.50±6.05	29.8±12.3
8 (400 mg/kg)	5	5	3	1	1		2	3	5	5	5	5	5	2	2	1	18.00±11.86	26.8±18.8

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

Table 11 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethylene)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	RBC	Ht	Hb	MCV	MCH	MCHC	WBC	Platelet	
		10 ⁶ /µL	%	g/dL	fL	pg	g/dL	10 ³ /µL	10 ⁴ /µL	
1 (0 mg/kg)	5	Mean S.D.	800.8 45.8	46.08 1.91	16.02 0.56	57.60 2.13	20.02 0.74	34.78 0.26	114.8 10.6	120.32 14.43
2 (30 mg/kg)	5	Mean S.D.	822.4 32.3	45.90 0.88	15.98 0.30	55.86 1.95	19.44 0.62	34.82 0.45	117.2 48.9	123.90 10.14
3 (100 mg/kg)	5	Mean S.D.	833.8 18.1	46.08 1.10	15.86 0.43	55.28 0.88	19.00* 0.30	34.40 0.41	122.0 51.6	123.44 15.81
4 (300 mg/kg)	5	Mean S.D.	802.4 26.0	45.84 1.17	16.02 0.48	57.16 1.73	19.96 0.75	34.94 0.28	116.8 23.9	125.78 5.96
5 (400 mg/kg)	5	Mean S.D.	822.6 19.4	46.32 1.21	16.04 0.38	56.30 1.06	19.50 0.44	34.66 0.67	144.0 49.7	125.10 11.31

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at p ≤ 0.05.

(to be continued)

Table 11 Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethoxy)phenol (SR00107) (continued)

Group	Number of animals	Reticuloocyte %	Differential count of WBC %									
			Neutrophil		Stab form	Segmented	Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte		
			PT sec	APTT sec								
1 (0 mg/kg)	5	Mean	26.4	16.94	27.46	2.32	4.08	0.56	0.00	0.80	92.24	0.00
		S.D.	7.6	1.69	3.40	1.18	2.81	0.61	0.00	0.28	3.85	0.00
2 (30 mg/kg)	5	Mean	27.2	16.20	26.00	2.72	3.44	0.64	0.00	1.36	91.84	0.00
		S.D.	6.8	2.21	2.01	0.66	1.69	0.61	0.00	0.61	2.84	0.00
3 (100 mg/kg)	5	Mean	26.0	19.36	28.90	2.32	2.64	0.56	0.00	0.88	93.60	0.00
		S.D.	8.8	2.66	2.98	0.91	0.67	0.46	0.00	0.44	0.63	0.00
4 (300 mg/kg)	5	Mean	29.2	16.74	27.62	3.20	4.88	0.40	0.00	1.28	90.24	0.00
		S.D.	10.0	1.52	1.49	3.43	5.32	0.40	0.00	1.00	9.95	0.00
5 (400 mg/kg)	5	Mean	29.2	16.50	27.40	2.88	2.64	0.64	0.08	0.88	92.88	0.00
		S.D.	9.1	1.27	2.27	0.59	1.64	0.36	0.18	0.72	2.03	0.00

Table 12 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	RBC	Ht	Hb	MCV	MCH	MCHC	WBC	Platelet	
		10 ⁴ /µL	%	g/dL	fL	pg	g/dL	10 ² /µL	10 ⁴ /µL	
1 (0 mg/kg)	5	Mean S.D.	799.0 31.2	45.04 1.97	15.92 0.55	56.38 1.35	19.92 0.28	35.38 0.50	76.0 24.8	115.14 8.96
2 (30 mg/kg)	5	Mean S.D.	792.8 40.4	44.78 1.40	15.92 0.47	56.56 1.50	20.12 0.50	35.56 0.18	75.4 13.1	127.08 24.39
3 (100 mg/kg)	5	Mean S.D.	786.2 16.1	44.20 1.21	15.70 0.34	56.22 1.27	19.96 0.35	35.54 0.27	87.4 9.6	127.16 12.50
4 (300 mg/kg)	5	Mean S.D.	787.4 44.1	44.40 1.08	15.62 0.41	56.48 2.18	19.88 0.88	35.16 0.36	68.4 21.5	121.50 7.93
5 (400 mg/kg)	5	Mean S.D.	803.0 42.8	46.04 1.48	15.76 0.59	57.40 1.94	19.68 0.74	34.22** 0.52	54.4 12.2	134.28 7.37

**: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at p ≤ 0.01.

(to be continued)

Table 12 Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107) (continued)

Group	Number of animals	Reticuloocyte %	Differential count of WBC %									
			Neutrophil									
			Stab form	Segmented	Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Others			
1 (0 mg/kg)	5	Mean	23.6	14.36	17.42	2.80	2.80	1.04	0.08	0.64	92.64	0.00
		S.D.	6.6	0.54	1.49	1.79	1.02	0.54	0.18	0.22	2.27	0.00
2 (30 mg/kg)	5	Mean	27.2	14.46	17.62	3.28	4.56	0.64	0.00	0.64	90.88	0.00
		S.D.	3.8	1.19	0.86	0.52	2.99	0.36	0.00	0.61	3.46	0.00
3 (100 mg/kg)	5	Mean	25.4	14.22	18.16	3.44	5.84	0.40	0.00	0.48	89.84	0.00
		S.D.	9.1	1.23	1.62	2.26	3.45	0.28	0.00	0.72	5.58	0.00
4 (300 mg/kg)	5	Mean	23.4	14.48	21.04	3.04	4.56	0.72	0.00	0.72	90.96	0.00
		S.D.	2.1	0.97	1.88	1.61	2.24	0.52	0.00	0.44	3.22	0.00
5 (400 mg/kg)	5	Mean	21.8	15.22	22.14*	2.88	6.64	1.20	0.00	0.88	88.40	0.00
		S.D.	12.8	0.97	3.93	1.56	4.91	0.28	0.00	0.72	6.42	0.00

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

Table 13 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethethyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	RBC	Ht	Hb	MCV	MCH	MCHC	WBC	Platelet
		$10^4/\mu\text{L}$	%	g/dL	fL	pg	g/dL	$10^2/\mu\text{L}$	$10^4/\mu\text{L}$
6 (0 mg/kg)	5	Mean	847.0	46.66	16.14	55.14	19.06	34.60	141.6
		S.D.	37.6	1.08	0.44	1.30	0.40	0.20	70.4
7 (300 mg/kg)	5	Mean	866.0	46.90	15.90	54.14	18.34	33.92*	126.4
		S.D.	21.7	1.59	0.37	1.32	0.30	0.54	33.1
8 (400 mg/kg)	5	Mean	835.2	47.00	15.82	56.32	18.96	33.66**	117.8
		S.D.	30.1	1.52	0.38	2.52	0.63	0.44	18.2
									105.76

Group	Number of animals	Reticuloocyte %	Differential count of WBC %							
			PT sec	APTT sec	Neutrophil		Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte
					Stab form	Segmented				
6 (0 mg/kg)	5	Mean	23.0	18.44	25.16	1.68	6.24	0.96	0.00	1.20
		S.D.	4.1	3.05	2.98	0.66	1.76	0.54	0.00	0.63
7 (300 mg/kg)	5	Mean	24.6	18.56	25.28	2.08	7.52	0.80	0.08	0.80
		S.D.	5.2	2.34	1.90	1.18	4.25	0.40	0.18	0.49
8 (400 mg/kg)	5	Mean	21.6	16.58	23.64	1.44	7.20	0.72	0.08	0.88
		S.D.	6.5	1.78	1.81	0.92	3.22	0.77	0.18	0.52
										89.68
										0.00
										4.47
										0.00

*: Significantly different from the 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 14 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁶ /µL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /µL	Platelet 10 ⁴ /µL
6 (0 mg/kg)	5	Mean	846.4	45.32	16.02	53.54	18.94	35.40	89.2	114.70
		S.D.	24.3	2.31	0.54	1.63	0.29	0.70	32.3	6.42
7 (300 mg/kg)	5	Mean	829.2	45.10	16.10	54.52	19.46	35.68	75.4	109.14
		S.D.	57.9	1.11	0.52	2.87	0.96	0.41	12.2	7.06
8 (400 mg/kg)	5	Mean	815.2	43.34	15.50	53.18	19.00	35.74	67.0	109.32
		S.D.	24.0	1.35	0.70	0.75	0.47	0.54	11.3	11.97

Group	Number of animals	Reticuloocyte %,	Differential count of WBC %									
			Neutrophil		Eosino-			Lympho-				
			Stab form	Seg- mented	phil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others			
6 (0 mg/kg)	5	Mean	23.2	15.76	19.08	1.36	5.44	0.80	0.00	1.04	91.36	0.00
		S.D.	3.6	0.48	1.42	0.67	1.66	0.49	0.00	0.73	2.24	0.00
7 (300 mg/kg)	5	Mean	25.0	16.34	19.32	1.68	7.84	0.96	0.00	0.72	88.80	0.00
		S.D.	11.4	1.08	0.61	1.61	1.40	0.83	0.00	0.77	3.63	0.00
8 (400 mg/kg)	5	Mean	18.6	15.04	19.76	1.52	7.52	1.60	0.00	1.04	88.32	0.00
		S.D.	5.4	0.55	1.53	1.04	3.53	1.10	0.00	0.46	4.52	0.00

Table 15 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethylene)phenol (SRD0107)

Group	Number of animals	TP g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)				GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glucose mg/dL							
				Globulin																	
				α_1	α_2	β	γ														
1 (0 mg/kg)	5	Mean	5.46	1.264	55.88	21.50	9.10	12.24	1.28	65.2	24.0	415.4	260.4	0.28	0.046	144.4					
		S.D.	0.13	0.093	1.87	1.69	1.38	0.40	0.26	5.0	2.3	82.3	50.6	0.19	0.005	4.7					
2 (30 mg/kg)	5	Mean	5.48	1.188	54.28	22.54	9.48	12.52	1.18	64.0	22.4	406.6	242.0	0.46	0.048	141.4					
		S.D.	0.22	0.099	2.08	2.27	0.94	0.19	0.41	5.3	3.0	58.9	37.6	0.21	0.011	8.4					
3 (100 mg/kg)	5	Mean	5.44	1.246	55.52	21.30	9.36	12.62	1.20	71.0	23.4	479.4	213.4	0.42	0.038	131.2					
		S.D.	0.05	0.057	1.12	1.50	0.58	0.40	0.23	6.4	5.4	133.5	39.2	0.18	0.004	14.8					
4 (300 mg/kg)	5	Mean	5.46	1.146	53.44	21.72	10.20	13.32	1.32	77.8	28.8	466.8	304.4	0.48	0.044	166.0					
		S.D.	0.24	0.105	2.32	2.05	0.54	1.19	0.26	30.6	7.6	131.7	58.0	0.19	0.009	25.8					
5 (400 mg/kg)	5	Mean	5.34	1.148	53.44	22.32	9.90	13.10*	1.24	69.0	28.2	434.6	229.0	0.66*	0.042	147.8					
		S.D.	0.11	0.086	1.88	2.78	1.10	0.42	0.44	10.6	6.4	134.4	76.5	0.17	0.004	15.2					

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

(to be continued)

Table 15 Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethylene)phenol (SR00107) (continued)

Group	Number 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
1 (0 mg/kg)	5	Mean	47.6	32.0	14.92	0.376	142.80	5.018	105.6	9.50	8.68
		S.D.	12.6	11.3	1.57	0.042	1.92	0.323	1.7	0.24	0.63
2 (30 mg/kg)	5	Mean	57.2	43.6	13.90	0.344	142.90	5.058	106.4	9.68	8.76
		S.D.	10.1	17.6	1.01	0.013	2.46	0.334	1.1	0.23	0.48
3 (100 mg/kg)	5	Mean	48.0	27.8	15.68	0.374	143.20	4.538	107.4	9.32	8.36
		S.D.	11.9	13.9	1.62	0.036	1.60	0.209	0.5	0.31	0.23
4 (300 mg/kg)	5	Mean	46.0	35.8	15.02	0.364	142.70	5.048	105.8	9.52	8.34
		S.D.	19.0	13.2	0.97	0.030	1.15	0.385	3.3	0.29	0.47
5 (400 mg/kg)	5	Mean	33.8	34.8	15.52	0.356	142.30	5.218	106.0	9.34	8.80
		S.D.	14.1	11.3	1.44	0.036	1.30	0.419	1.4	0.25	0.34

Table 16 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	TP g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)				GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glucose mg/dL							
				Globulin																	
				Albumin	α_1	α_2	β														
1 (0 mg/kg)	5	Mean	5.86	1.344	57.38	20.50	7.82	12.52	1.78	58.4	18.6	241.4	209.4	0.70	0.052	129.2					
		S.D.	0.21	0.079	1.41	1.44	0.92	1.54	0.64	8.3	1.5	85.3	67.2	0.34	0.008	13.6					
2 (30 mg/kg)	5	Mean	5.94	1.406	58.46	20.46	7.06	12.64	1.38	55.8	19.0	268.0	180.0	0.64	0.054	123.6					
		S.D.	0.18	0.079	1.37	1.79	0.88	1.02	0.33	5.0	1.9	50.5	52.5	0.25	0.011	9.7					
3 (100 mg/kg)	5	Mean	5.94	1.346	57.38	20.10	6.92	13.46	2.14	57.2	19.8	262.6	198.6	0.70	0.060	122.6					
		S.D.	0.44	0.079	1.40	1.25	0.56	1.18	0.84	10.0	3.0	50.8	55.3	0.26	0.007	10.0					
4 (300 mg/kg)	5	Mean	5.94	1.272	56.08	21.40	7.82	13.10	1.60	55.8	20.0	351.0	208.6	1.58*	0.050	130.0					
		S.D.	0.09	0.033	0.61	1.11	0.89	0.93	0.31	5.2	4.3	72.5	58.7	0.43	0.007	13.4					
5 (400 mg/kg)	5	Mean	6.32	1.252	55.62	24.08*	7.42	11.36	1.52	50.4	19.8	269.0	232.0	2.50**	0.076	132.8					
		S.D.	0.41	0.083	1.61	2.87	0.99	2.15	0.39	11.7	5.9	87.2	67.6	0.72	0.038	17.7					

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

(to be continued)

**: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 16 Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethoxy)phenol (SR00107) (continued)

Group	Number 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
1 (0 mg/kg)	5	Mean	58.4	8.4	16.58	0.424	142.10	4.382	107.2	9.40	6.78
		S.D.	10.6	5.5	2.53	0.025	0.74	0.191	2.2	0.34	1.12
2 (30 mg/kg)	5	Mean	72.0	9.4	16.94	0.410	141.40	4.606	106.6	9.52	6.90
		S.D.	14.3	3.8	1.38	0.039	1.78	0.434	1.3	0.33	0.90
3 (100 mg/kg)	5	Mean	64.2	10.6	16.64	0.406	141.70	4.414	107.2	9.34	7.16
		S.D.	15.7	5.4	3.24	0.035	1.04	0.217	1.3	0.38	0.48
4 (300 mg/kg)	5	Mean	44.0	16.0	15.96	0.406	142.70	4.276	106.6	9.44	7.08
		S.D.	24.8	9.1	2.01	0.023	0.45	0.457	1.7	0.19	0.77
5 (400 mg/kg)	5	Mean	35.0	16.8	18.62	0.442	142.80	4.590	108.0	9.64	6.94
		S.D.	12.8	5.9	3.03	0.038	0.76	0.313	1.6	0.62	0.50

Table 17 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethethyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	Protein fraction (%)														
		TP g/dL	A/G ratio	Albumin	Globulin				GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glucose mg/dL	
					α_1	α_2	β	γ								
6 (0 mg/kg)	5	Mean	5.58	1.116	52.78	23.58	8.64	13.22	1.78	65.8	22.4	349.8	186.6	0.66	0.060	153.0
		S.D.	0.16	0.107	2.43	2.45	0.79	1.11	0.49	10.1	2.2	69.0	45.3	0.40	0.010	10.6
7 (300 mg/kg)	5	Mean	5.60	1.118	52.80	23.40	9.30	12.70	1.80	65.6	27.2	352.0	156.8	0.42	0.056	154.6
		S.D.	0.19	0.086	1.85	2.71	0.66	0.82	0.37	4.8	5.6	72.9	73.9	0.13	0.009	13.7
8 (400 mg/kg)	5	Mean	5.58	1.148	53.48	22.68	8.32	13.26	2.26	65.0	23.8	362.2	203.8	0.54	0.060	147.8
		S.D.	0.13	0.086	1.81	2.47	1.25	0.69	0.60	2.5	1.9	74.8	82.2	0.21	0.007	8.8
Group	Number 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						
		Mean	59.2	37.4	15.72	0.448	142.50	4.678	105.6	9.34						
		S.D.	13.1	18.0	1.90	0.044	1.77	0.108	0.9	0.05						
6 (0 mg/kg)	5	Mean	57.8	35.6	17.08	0.422	142.70	4.656	104.8	9.44						
		S.D.	11.7	13.3	1.81	0.036	0.45	0.147	1.5	0.27						
7 (300 mg/kg)	5	Mean	72.6	36.6	16.26	0.434	142.90	4.560	106.0	9.46						
		S.D.	15.9	16.6	1.45	0.031	1.47	0.333	1.2	0.17						
8 (400 mg/kg)	5	Mean	72.6	36.6	16.26	0.434	142.90	4.560	106.0	9.46						
		S.D.	15.9	16.6	1.45	0.031	1.47	0.333	1.2	0.17						

Table 18 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	TP g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)				GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glucose mg/dL							
				Globulin																	
				α_1	α_2	β	γ														
6 (0 mg/kg)	5	Mean	6.08	1.434	58.94	19.74	6.58	12.26	2.48	55.8	21.0	190.8	164.2	0.88	0.074	129.8					
		S.D.	0.24	0.107	1.80	1.50	0.57	0.44	0.33	4.7	1.0	59.8	50.8	0.40	0.011	14.7					
7 (300 mg/kg)	5	Mean	6.02	1.414	58.46	19.70	6.68	12.72	2.44	54.6	18.0*	169.4	202.2	0.90	0.078	138.0					
		S.D.	0.44	0.158	2.57	1.44	0.65	1.61	0.72	5.2	2.4	32.6	86.6	0.25	0.019	11.8					
8 (400 mg/kg)	5	Mean	6.02	1.404	58.48	20.22	6.56	12.34	2.40	57.8	18.2*	175.4	163.4	0.90	0.068	126.0					
		S.D.	0.34	0.067	1.12	1.58	0.50	0.70	0.31	1.8	0.8	31.2	87.6	0.34	0.011	20.0					
Group	Number 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											
		68.2	11.0	17.48	0.482	141.20	4.492	106.8	9.34	6.10											
		S.D.	11.4	6.3	2.28	0.033	1.35	0.288	1.3	0.24	0.44										
7 (300 mg/kg)	5	Mean	76.8	16.6	18.18	0.490	142.30	4.318	108.0	9.40	6.14										
		S.D.	14.2	5.5	2.41	0.076	1.89	0.485	2.1	0.27	0.83										
8 (400 mg/kg)	5	Mean	67.2	9.0	16.20	0.512	141.70	4.208	107.6	9.32	6.02										
		S.D.	17.5	3.9	2.21	0.044	1.48	0.324	1.7	0.32	1.20										

*: Significantly different from the 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

Table 19 Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Item	Dose (mg/kg)	Period					End of administration			End of recovery		
		Group	1	2	3	4	5	6	7	8		
Number of animals examined			5	5	5	5	5	5	5	5		
No abnormal findings			5	5	5	5	2	5	5	5		
Organ : Findings												
Forestomach : Thickening, mucosa			0	0	0	0	3	0	0	0		

Table 20 Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Item	Dose (mg/kg)	Period		End of administration			End of recovery		
		Group	1	2	3	4	5	6	7
Number of animals examined			5	5	5	5	5	5	5
No abnormal findings			5	5	5	5	3	5	5
Organ :	Findings								
Forestomach :	Thickening, mucosa		0	0	0	0	1	0	0
Cecum :	Dilatation		0	0	0	0	1	0	0
	Watery contents		0	0	0	0	1	0	0
Spleen :	Atrophy		0	0	0	0	1	0	0
Thymus :	Atrophy		0	0	0	0	1	0	0

Table 21 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	Body weight	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Lung		Brain		Pituitary gland		
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	$10^{-3}\%$	
1 (0 mg/kg)	5	Mean	314.4	9.018	2.864	2.464	0.784	0.606	0.194	1.078	0.344	1.194	0.378	2.016	0.640	11.66	3.716
		S.D.	9.9	0.964	0.217	0.125	0.053	0.059	0.011	0.080	0.018	0.046	0.015	0.110	0.035	1.08	0.419
2 (30 mg/kg)	5	Mean	335.0	10.260	3.066	2.894*	0.866*	0.634	0.188	1.156	0.344	1.250	0.372	2.092	0.630	11.70	3.496
		S.D.	28.8	0.846	0.156	0.315	0.061	0.137	0.040	0.075	0.013	0.131	0.025	0.047	0.058	1.06	0.225
3 (100 mg/kg)	5	Mean	314.2	9.200	2.928	2.488	0.792	0.604	0.192	1.106	0.352	1.174	0.372	2.034	0.646	10.56	3.366
		S.D.	13.3	0.447	0.059	0.166	0.023	0.123	0.033	0.033	0.011	0.129	0.032	0.061	0.009	0.69	0.215
4 (300 mg/kg)	5	Mean	324.0	10.524	3.248**	2.596	0.800	0.648	0.198	1.134	0.352	1.276	0.396	2.098	0.652	11.84	3.664
		S.D.	24.2	0.918	0.145	0.228	0.037	0.128	0.031	0.075	0.040	0.061	0.034	0.108	0.054	0.79	0.300
5 (400 mg/kg)	5	Mean	317.0	10.426	3.286**	2.808	0.884**	0.662	0.210	1.146	0.364	1.252	0.396	2.040	0.648	11.90	3.754
		S.D.	29.1	1.267	0.174	0.354	0.044	0.122	0.025	0.067	0.029	0.108	0.018	0.052	0.056	1.86	0.443

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

(to be continued)

**: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 21 Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107) (continued)

Group	Number of animals	Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis		
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%	
1 (0 mg/kg)	5	Mean	539.0	170.982	15.32	4.860	48.0	15.262	2.816	0.894	0.704	0.222
		S.D.	107.2	30.267	2.47	0.646	5.5	1.646	0.293	0.096	0.067	0.019
2 (30 mg/kg)	5	Mean	521.0	156.166	20.00	6.000	54.0	16.100	3.004	0.896	0.728	0.216
		S.D.	76.4	24.768	1.99	0.696	7.8	1.557	0.237	0.026	0.087	0.015
3 (100 mg/kg)	5	Mean	574.0	182.498	16.50	5.226	49.4	15.714	2.722	0.866	0.702	0.224
		S.D.	93.7	27.675	4.19	1.152	5.4	1.512	0.335	0.078	0.051	0.005
4 (300 mg/kg)	5	Mean	586.6	181.394	16.88	5.206	58.0	18.046	2.958	0.918	0.700	0.216
		S.D.	92.4	28.537	2.64	0.690	8.5	3.339	0.378	0.137	0.063	0.021
5 (400 mg/kg)	5	Mean	540.8	172.592	16.40	5.128	49.2	15.556	2.724	0.862	0.666	0.210
		S.D.	75.3	33.417	3.60	0.728	4.3	1.106	0.109	0.049	0.060	0.012

Table 22 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	Body weight		Liver		Kidney		Spleen		Heart		Lung		Brain		Pituitary gland
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg $10^{-3}\%$
1 (0 mg/kg)	5	Mean	212.6	6.422	3.024	1.796	0.844	0.468	0.222	0.774	0.364	0.972	0.458	1.912	0.902	12.72
		S.D.	7.7	0.268	0.179	0.075	0.030	0.035	0.015	0.048	0.015	0.074	0.042	0.049	0.050	1.50
2 (30 mg/kg)	5	Mean	215.4	6.438	2.978	1.826	0.854	0.454	0.210	0.798	0.374	0.972	0.452	1.958	0.916	12.56
		S.D.	17.2	1.029	0.303	0.093	0.071	0.117	0.042	0.067	0.025	0.095	0.026	0.081	0.091	1.91
3 (100 mg/kg)	5	Mean	215.0	6.688	3.104	1.804	0.838	0.480	0.222	0.780	0.362	0.976	0.456	1.944	0.906	13.18
		S.D.	12.4	0.914	0.307	0.110	0.031	0.072	0.032	0.102	0.030	0.082	0.026	0.056	0.060	1.49
4 (300 mg/kg)	5	Mean	201.0	6.738	3.356	1.726	0.858	0.432	0.218	0.728	0.362	0.938	0.468	1.898	0.948	14.38
		S.D.	14.4	0.444	0.123	0.216	0.068	0.063	0.034	0.062	0.008	0.074	0.038	0.061	0.059	3.33
5 (400 mg/kg)	5	Mean	184.2*	6.678	3.634**	1.546*	0.840	0.362	0.194	0.702	0.382	0.920	0.500	1.906	1.040*	11.88
		S.D.	14.2	0.585	0.320	0.108	0.043	0.070	0.032	0.044	0.022	0.049	0.034	0.034	0.082	1.29
																6.464

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

(to be continued)

**: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 22 Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107) (continued)

Group	Number of animals	Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary		
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
1 (0 mg/kg)	5	Mean	535.6	251.710	14.42	6.804	79.4	37.398	91.6	43.180
		S.D.	59.5	23.292	3.50	1.737	7.1	3.758	10.1	5.524
2 (30 mg/kg)	5	Mean	507.2	234.318	14.30	6.654	65.6	30.252	91.2	42.428
		S.D.	110.3	38.909	2.52	1.232	12.2	3.519	17.5	7.568
3 (100 mg/kg)	5	Mean	507.0	236.824	14.64	6.782	73.6	34.342	93.6	43.618
		S.D.	62.6	35.193	2.91	1.075	10.4	5.510	19.3	8.890
4 (300 mg/kg)	5	Mean	434.0	215.088	13.72	6.886	69.8	34.460	85.0	42.342
		S.D.	70.9	25.447	1.50	1.187	13.8	4.714	6.6	2.560
5 (400 mg/kg)	5	Mean	277.6**	149.554**	12.60	6.888	66.0	35.910	65.2*	35.238
		S.D.	73.4	35.036	0.99	0.881	6.7	3.583	11.4	3.718

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 23 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethethyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	Body weight															
		Liver		Kidney		Spleen		Heart		Lung		Brain		Pituitary gland			
		g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	$10^{-3}\%$		
6 (0 mg/kg)	5	Mean	421.6	11.886	2.816	2.972	0.706	0.700	0.166	1.342	0.320	1.414	0.338	2.162	0.514	13.34	3.160
		S.D.	15.9	0.888	0.151	0.168	0.027	0.086	0.021	0.080	0.021	0.094	0.026	0.078	0.027	1.51	0.267
7 (300 mg/kg)	5	Mean	395.6	11.218	2.830	2.914	0.736	0.728	0.184	1.300	0.330	1.368	0.348	2.126	0.542	12.08	3.056
		S.D.	27.7	0.995	0.072	0.280	0.051	0.077	0.011	0.156	0.032	0.186	0.034	0.088	0.019	1.77	0.413
8 (400 mg/kg)	5	Mean	391.8	11.416	2.916	2.868	0.732	0.774	0.198	1.330	0.342	1.386	0.356	2.078	0.532	14.24	3.630
		S.D.	20.5	0.956	0.225	0.258	0.052	0.114	0.028	0.092	0.029	0.134	0.035	0.167	0.051	1.63	0.305
Group	Number of animals	Thymus		Thyroid		Adrenal		Testis		Epididymis							
		mg	$10^{-3}\%$	mg	$10^{-3}\%$	mg	$10^{-3}\%$	g	%	g	%						
6 (0 mg/kg)	5	Mean	631.8	150.532	20.92	4.972	69.8	16.548	3.182	0.754	1.038	0.248					
		S.D.	109.6	30.173	5.15	1.250	10.7	2.366	0.171	0.035	0.059	0.013					
7 (300 mg/kg)	5	Mean	567.8	142.864	19.78	5.006	60.2	15.242	3.016	0.766	0.942*	0.240					
		S.D.	109.6	20.164	3.76	0.937	8.8	2.154	0.170	0.071	0.045	0.016					
8 (400 mg/kg)	5	Mean	548.4	139.760	21.20	5.412	62.6	15.906	3.198	0.818	0.998	0.254					
		S.D.	95.8	20.437	3.34	0.793	10.5	1.859	0.101	0.054	0.037	0.021					

*: Significantly different from the 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

Table 24 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Group	Number of animals	Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Lung		Brain		Pituitary gland			
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %		
6 (0 mg/kg)	5	Mean	255.6	6.974	2.724	1.922	0.754	0.516	0.200	0.884	0.346	1.118	0.436	1.988	0.780	15.34	6.004	
		S.D.	18.6	0.724	0.112	0.083	0.044	0.064	0.025	0.079	0.026	0.070	0.032	0.022	0.051	1.29	0.352	
7 (300 mg/kg)	5	Mean	233.2	6.720	2.874	1.682*	0.720	0.456	0.194	0.804	0.346	0.938**	0.400	1.918	0.826	14.20	6.098	
		S.D.	22.1	0.982	0.206	0.182	0.054	0.083	0.018	0.142	0.046	0.095	0.014	0.083	0.074	1.95	0.708	
8 (400 mg/kg)	5	Mean	233.4	6.728	2.874	1.706	0.728	0.460	0.198	0.806	0.344	0.986*	0.424	1.992	0.854	13.92	5.960	
		S.D.	14.3	0.795	0.167	0.161	0.037	0.027	0.016	0.104	0.030	0.025	0.024	0.045	0.054	2.14	0.767	
Group	Number of animals	Thymus		Thyroid		Adrenal		Ovary										
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %									
6 (0 mg/kg)	5	Mean	493.0	193.304	18.38	7.200	70.6	27.528	100.4	39.378								
		S.D.	84.6	33.319	2.49	0.969	11.3	2.806	9.3	3.971								
7 (300 mg/kg)	5	Mean	429.6	182.466	16.62	7.164	66.0	28.308	86.0	37.048								
		S.D.	96.1	25.124	2.45	1.192	9.4	2.964	11.4	5.264								
8 (400 mg/kg)	5	Mean	425.0	183.134	14.62*	6.270	73.6	31.464	94.0	40.234								
		S.D.	43.6	27.366	1.80	0.747	10.4	3.285	10.5	3.359								

*: Significantly different from the 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the 6 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 25 Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Item	Dose (mg/kg)	Group	End of administration					End of recovery		
			1 0	2 30	3 100	4 300	5 400	6 0	7 300	8 400
Number of animals examined			5	5	5	5	5	5	5	5
Organ: Findings		Grade								
Lung: Accumulation, foam cell		+	0	-	-	0	0	0	0	1
Forestomach: Squamous cell hyperplasia		+	0	0	0	2	3	0	0	2
		++	0	0	0	2	2	0	0	0
Stomach, limiting ridge: Squamous cell hyperplasia		+	0	0	1	3	4	0	0	0
Liver: Fatty change, periportal		+	0	0	0	0	1	1	0	0
Fatty change, midzonal		+	0	0	0	0	0	1	0	0
Necrosis, focal		+	0	0	0	0	0	0	1	0
Microgranuloma		+	0	0	0	0	0	1	0	0
Kidney: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium		+	0	0	0	0	3	0	0	1
Eosinophilic body, proximal tubular epithelium		+	0	0	0	0	3	0	0	0
Regeneration, tubular epithelium		+	0	0	1	0	0	1	0	2
Cast, hyaline		+	0	0	0	0	0	0	0	1
Cellular infiltration, lymphocyte		+	0	0	0	0	0	0	0	1
Cyst		<+>	0	0	0	0	0	0	1	0
Prostate: Cellular infiltration, lymphocyte		+	0	-	-	0	2	3	0	1

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

Values are number of animals with findings.

-: blank value.

Grade; +: slight change, ++: moderate change, <+>: presence in "presence or not" basis.

Table 26 Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of 4-(1-methylethenyl)phenol (SR00107)

Item	Group	End of administration					End of recovery			
		Dose (mg/kg)	0	30	100	300	400	6	7	8
Number of animals examined			5	5	5	5	5	5	5	5
Organ: Findings	Grade									
Lung: Accumulation, foam cell	+	1	-	-	0	0	0	0	0	0
Metaplasia osseous	+	0	-	-	1	0	0	0	0	0
Forestomach: Squamous cell hyperplasia	+	0	0	1	3	2	0	1	4	
	++	0	0	0	2	3	0	0	0	
Stomach, limiting ridge: Squamous cell hyperplasia	+	0	0	1	3	4	0	0	0	
Cecum: Edema, lamina propria	+	0	-	-	0	1	0	0	0	
Liver: Fatty change, periportal	+	1	0	0	1	1	1	0	0	
Kidney: Cyst	<+>	0	0	0	0	0	1	0	0	
Fibrosis	+	0	0	0	0	0	1	0	0	
Spleen: Atrophy	+	0	-	-	0	1	0	0	0	
Thymus: Atrophy	+	0	0	0	0	1	0	0	0	
Pituitary gland: Cyst	<+>	0	-	-	0	0	0	0	1	

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

Values are number of animals with findings.

-: blank value.

Grade; +: slight change, ++: moderate change, <+>: presence in "presence or not" basis.