

最終報告書

3-メトキシ-3-メチルブタノールのラットを用いる
28日間反復投与毒性試験

(試験番号：00-254)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目 次

要約	1
はじめに	2
目的	2
材料及び方法	
1. 被験物質	2
2. 動物及び飼育条件	2
3. 投与量の設定, 試験群の構成及び投与方法	3
4. 観察及び検査	
1) 一般状態観察	4
2) 体重及び摂餌量測定	4
3) 尿検査	5
4) 血液学検査	5
5) 血液生化学検査	5
6) 剖検及び器官重量測定	6
7) 病理組織学検査	7
5. 統計解析	7
結果	
1. 一般状態	8
2. 体重	8
3. 摂餌量	8
4. 尿検査	8
5. 血液学検査	8
6. 血液生化学検査	9
7. 剖検	9
8. 器官重量	9
9. 病理組織学検査	9
考察	11
文献	13

添付資料

A. 図・群別平均値表

Figures	1, 2	体重	1
Tables	1, 2	一般状態	3
Tables	3, 4	体重	5
Tables	5, 6	摂餌量	7
Tables	7～10	尿検査	9
Tables	11～14	血液学検査	13

Tables	15~18	血液生化学検査	17
Tables	19, 20	剖検	21
Tables	21~24	器官重量	23
Tables	25, 26	病理組織学検査所見	27

要 約

3-メトキシ-3-メチルブタノールの28日間反復経口投与毒性試験を、ラットを用い、0, 15, 60, 250及び1000mg/kg/dayで実施した。動物数は各群雌雄それぞれ5匹とし、7群を設け、5群は投与期間終了時に屠殺した。2群は0及び1000mg/kg群の14日間回復群とした。

血液生化学検査において、1000mg/kg群で雌雄に塩素の有意な減少、雄にA/G比及び無機リンの有意な増加が認められた。器官重量においては、250mg/kg群で雄及び1000mg/kg群で雌雄に腎臓相対重量、さらに1000mg/kg群で雌雄に肝臓相対重量のいずれも有意な増加が認められた。動物の一般状態、体重、摂餌量、尿検査、血液学検査、剖検及び病理組織学検査においては、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

回復群においては、投与期間終了時屠殺動物で認められた変化のうち、雄の肝臓重量は有意差が残るものの回復傾向を示し、その他の変化はいずれも回復した。

以上の結果から、3-メトキシ-3-メチルブタノールのラットへの28日間反復経口投与により認められた主な毒性は、肝臓及び腎臓に対する影響であった。無影響量(NOEL)は雄で60mg/kg/day、雌で250mg/kg/dayと結論された。

はじめに

3-メトキシ-3-メチルブタノールのイソブチレンとメタノールを原料として製造され、塗料、インキ、シンナー、染料、洗剤、剥離剤、農薬原料、可塑剤原料等に広く用いられている化学物質である。しかしながら、本物質の毒性について、これを調べた報告はみられず、殆ど知られていないのが現状である。本試験は、OECDの高生産量既存化学物質安全点検事業の一環として実施したものである。

目 的

3-メトキシ-3-メチルブタノールをラットに28日間反復経口投与し、本物質の一般毒性学的性質について検討する。

材料及び方法

1. 被験物質

被験物質の3-メトキシ-3-メチルブタノール (CAS No. 56539-66-3) は、分子量 118.18, 融点 -50°C 以下, 比重 0.927 ($20/20^{\circ}\text{C}$) の水に可溶な無色透明液体で、試験には

製造のロット番号	純度 99.1
----------	---------

%のものを入手し、冷暗条件下 (4°C) で保管し使用した。用いた被験物質は投与終了後に分析し、使用期間中安定であったことを確認した。本物質の詳細は、Appendix 1 に示す。投与液は、局方精製水 (共栄製薬株式会社, ロット番号 181295) を用いて、所定の投与用量となる濃度の水溶液として調製した。本物質の10及び0.2%水溶液について安定性試験を実施した結果、冷 (4°C) 暗条件下で少なくとも7日間は安定であることが確認された (Appendix 2)。したがって、投与液の使用期間は調製後7日間とし、調製した投与液は1日の使用量ごとに小分けし、使用時まで冷所 (4°C) 遮光下で、密栓して保管した。また、初回に調製した投与液について分析し、所定の濃度で調製されていることを確認した (Appendix 3)。

2. 動物及び飼育条件 (Appendices 4~6)

4週齢のSD系 [Crj:CD (SD) IGS] SPF ラットを、日本チャールス・リバー株式会社 厚

木生産場（神奈川県厚木市下古沢 795）から搬入（雌雄各42匹）し，雄は7日間，雌は8日間試験環境に馴化させ，その間に検疫を行い，発育が順調で一般健康状態の良好な雌雄各35匹を，5週齢で試験に供した．投与開始時の平均体重（体重範囲）は，雄 145（133～155）g，雌 131（119～142）g であった．

ラットは，温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ，湿度 $55 \pm 10\%$ ，換気回数 10回以上/時（オールフレッシュエアー方式），照明 12時間/日（午前7時～午後7時）に設定したバリアーシステム動物室（第4室）で，個体別にステンレス製金網ケージ（260W×380D×180Hmm）に収容し，これをステンレス製5段のラックに配置して飼育した．飼料（日本農産工業株式会社，固型飼料ラボMRストック，ロット番号 010567，010671）及び飲料水（孔径 $1\mu\text{m}$ のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水）は，それぞれ給餌器及び自動給水装置により自由に摂取させた．動物の個体識別は，ラック及びケージへの標識札の貼付並びに耳パンチ法により行った．

なお，動物の飼育期間を通じて，動物室の温度は $22.1 \sim 23.6^{\circ}\text{C}$ ，湿度は $58 \sim 65\%$ の範囲で推移し（温度・湿度の測定結果：Appendix 4），また飼料中の汚染物質の分析結果（Appendix 5）及び飲料水の水質検査の結果（Appendix 6）は，いずれも当研究所が設定した許容範囲内の値であった．したがって，動物の飼育期間中において試験成績の信頼性に影響を及ぼすと考えられる環境要因の変化は，なかったものと判断された．

3. 投与量の設定，試験群の構成及び投与方法

投与量は，投与量設定試験の結果に基づいて設定した．本被験物質のラットにおける急性経口LD₅₀値は雄で 4.5g/kg，雌で 4.3g/kgと報告¹⁾されているので，投与量設定試験では，1群雌雄各4匹のラットに，0，50，100，200，500及び1000mg/kg/dayの用量で，14日間反復経口投与し，一般状態の観察，体重及び摂餌量の測定，尿検査，血液学検査，血液生化学検査，剖検及び器官重量の測定を行った．その結果，200mg/kg群の雄並びに500及び1000mg/kg群の雌雄に，肝臓相対重量の増加が認められた．また，500及び1000mg/kg群の雄に尿pHの低下，さらに1000mg/kg群の雄に血清ナトリウム及び塩素の低値が認められた．したがって，本試験における投与量は，28日間の反復投与により確実に毒性影響が発現すると予測される1000mg/kg/dayを最高用量，毒性影響が発現しな

いと予測される15mg/kg/dayを最低用量とし、これらの間に250及び60mg/kg/dayの計4用量（公比4）を設定した。

試験群の構成は、①溶媒投与群（以下、対照群）、②被験物質の15mg/kg/day投与群（15mg/kg群）、③同 60mg/kg/day投与群（60mg/kg群）、④同 250mg/kg/day投与群（250mg/kg群）、⑤同 1000mg/kg/day投与群（1000mg/kg群）の5群とし、1群につき雌雄各5匹の動物を供した。また、対照群及び1000mg/kg群については、投与終了後14日間の回復試験を行うため、別に1群雌雄各5匹から成る回復群を設けた。

各群への動物の割り付けは、投与開始直前の体重に基づいて層別化した後、無作為抽出法を用いて行ない、各群の体重分布が均一化するようにした。

投与方法は、投与液量を体重1kg当たり5mLとし、テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて、被験物質の0.3w/v%（15mg/kg群）、1.2w/v%（60mg/kg群）、5.0w/v%（250mg/kg群）或いは20w/v%（1000mg/kg群）液を、1日1回（A.M. 9:03～11:22）、28日間にわたって経口投与した。各個体の投与液量は、至近日の測定体重に基づいて算出した。対照群には、溶媒として用いた局方精製水を同様に投与した。

4. 観察及び検査

観察期間は、投与期間の28日間及び回復群ではさらにそれに続く回復期間の14日間とし、観察期間中或いは観察期間終了翌日に、次の観察及び検査を実施した。

1) 一般状態観察

毎日、1回は動物の外観、行動等を観察した。また、朝夕2回、死亡或いは瀕死動物の有無を確認した。

2) 体重及び摂餌量測定

体重は、投与1（投与初日の投与直前）、3、7、10、14、17、21、24及び28日、回復3、7、10及び14日並びに屠殺日に測定し、投与期間中及び回復期間中の体重増加量を算出した。摂餌量は、毎週1回（雄は投与3、10、17、24及び回復3、10日、雌は投与2、9、16、23及び回復2、9日）に、翌日までの24時間飼料消費量を測定（電子上皿天秤、FY-3000、エー・アンド・ディ社）した。

3) 尿検査

投与4週（雄は投与26日，雌は25日）及び回復2週（雄は回復13日，雌は12日）に，腰部を刺激して新鮮尿を採取し，外観の観察及びpH，潜血，タンパク，糖，ケトン体，ビリルビン，ウロビリノーゲン（以上，試験紙法：マルティスティックス，バイエル・三共株式会社）の定性的検査を行った．

4) 血液学検査

採血は，投与期間及び回復期間終了の翌日にエーテル麻酔下で開腹して腹大動脈から行った．動物は前日の午後5時より除餌し，水のみを与えた．採取した血液は3分割し，その一部はEDTA-2Kで凝固防止処理し，多項目自動血球計数装置（E-4000，東亜医用電子株式会社）により，赤血球数（RBC，電気抵抗検出方式），血色素量（Hb，ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法），ヘマトクリット値（Ht，パルス検出方式），平均赤血球容積（MCV），平均赤血球血色素量（MCH），平均赤血球血色素濃度（MCHC，以上計算値），白血球数（WBC，電気抵抗検出方式）及び血小板数（Plat.，電気抵抗検出方式）を，また塗抹標本作製して網状赤血球数（Ret.，Brilliant cresyl blue染色標本の鏡検）及び白血球百分率〔May-Giemsa染色標本の鏡検，好塩基球（Baso.），好酸球（Eosin.），好中球（Neutro.）の桿状核（Stab.）及び分節核（Seg.），リンパ球（Lymph.），単球（Mono.）に分類〕を測定した．さらに，一部は3.8%クエン酸ナトリウム液で処理して血漿を得，血液凝固自動測定装置（KC-10A，米アメルング社）により，プロトロンビン時間（PT，Quick 一段法）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT，エラジン酸活性化法）を測定した．

5) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し，生化学自動分析装置（JCA-BM8型クリナライザー，日本電子株式会社）により，総タンパク（T.P.，ビューレット法），アルブミン（A1b.，BCG法），A/G比（A/G，計算値），血糖〔Glu.，酵素法（Gluk¹⁾-G-6-PDH²⁾-UV系〕，総コレステロール〔T-Chol.，酵素法（CES³⁾-COD⁴⁾-POD⁵⁾系〕，トリグリセライド〔T.G.，酵素法（LPL⁶⁾-GK⁷⁾-GPO⁸⁾-POD⁵⁾系〕，総ビリルビン（T-Bil.，ジアゾ法），尿素窒素（BUN，ウレアーゼ・UV法），クレアチニン（Crea.，Jaffe法），GOT，GPT，ALP（以上JSCC⁹⁾法）， γ -GTP（SSCC¹⁰⁾法），LDH（SFBC¹¹⁾法），カル

シウム (Ca, OCPC法) 及び無機リン [P, 酵素法 (PNP¹²⁾-XOD¹³⁾-POD⁵⁾系] を, また電解質自動分析装置 (NAKL-132, 東亜電波工業株式会社) によりナトリウム (Na), カリウム (K) 及び塩素 (以上イオン電極法) を測定した.

¹⁾: グルコキナーゼ, ²⁾: グルコース-6-リン酸脱水素酵素, ³⁾: コレステロールエステラーゼ, ⁴⁾: コレステロールオキシダーゼ,

⁵⁾: ペルオキシダーゼ, ⁶⁾: リボプロテインリパーゼ, ⁷⁾: グリセロールキナーゼ, ⁸⁾: L- α -グリセロリン酸オキシダーゼ,

⁹⁾: 日本臨床化学会, ¹⁰⁾: スカンジナビア臨床化学会, ¹¹⁾: フランス臨床生物学会,

¹²⁾: グリノスクレオニドホスホリラーゼ, ¹³⁾: キサンチンオキシダーゼ

6) 剖検及び器官重量測定

所定の投与期間或いは回復期間終了翌日の採血に続いて放血屠殺し, 体表, 開口部粘膜及び内部諸器官を肉眼的に観察した. また, 脳, 胸腺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, さらに雄では精巣, 精巣上体, 雌では卵巣, 子宮を秤量 (絶対重量, 電子上皿天秤 AT200, メトラー社) し, 屠殺日の体重をもとに対体重比 (相対重量) を算出した. 腎臓, 副腎, 精巣, 精巣上体及び卵巣は, 左右を一括して秤量した.

7) 病理組織学検査

次の器官を採取し, 10%中性リン酸緩衝ホルマリン液 (精巣, 精巣上体はブアン液で前固定) で固定し, 保存した. 気管及び肺は, 固定液を注入後浸漬した.

脳 (大脳・小脳・橋を含む), 甲状腺 (上皮小体を含む), 脊髄 (頸部・胸部・腰部), 心臓, 気管, 肺, 胸腺, 肝臓, 腎臓, 脾臓, 副腎, 胃, 小腸 [十二指腸・空腸・回腸 (パイエル板を含む)], 大腸 (盲腸, 結腸, 直腸), 膀胱, 生殖器 (精巣又は卵巣), 副生殖器 (精巣上体, 前立腺又は子宮), 坐骨神経, リンパ節 (頸部リンパ節, 腸間膜リンパ節), 骨髓 (大腿骨), その他肉眼的異常部位

病理組織学検査は, 対照群及び1000mg/kg群の上記の器官について, 常法に従いパラフィン切片を作製し, ヘマトキシリン・エオジン染色を施して鏡検した. 15, 60及び250mg/kg群並びに回復群については, 1000mg/kg群で被験物質の投与に起因する変化が認められなかったため, 検査は実施しなかった.

5. 統計解析

得られた平均値或いは頻度について、被験物質投与各群と対照群との間の有意差（危険率5%以下）を、次の方法で検定した。すなわち、パラメトリックデータ（体重、体重増加量、摂餌量、血液学及び血液生化学検査データ、器官重量）はBartlettの分散検定を行った。その結果、分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行い、有意差を認めた場合はDunnett法或いはScheffe法（各群の標本数が異なる場合）により対照群との比較検定を行った。分散が一様でない場合及びノンパラメトリックデータ（白血球百分率、尿検査データ）はKruskal-Wallisの順位検定を行い、その結果有意差を認めた場合はDunnett型或いはScheffe型の検定を行った。カテゴリカルデータ（一般状態の観察、剖検及び病理組織学検査における異常例の発現率）には、Fisherの直接確率法を用いた。ただし、回復群の投与期間終了後のパラメトリックデータはF検定を行い、その結果分散が一様な場合はStudentのt検定を、一様でない場合はAspin-Welchのt検定を行った。ノンパラメトリックデータにはMann-WhitneyのU検定を用いた。

結 果

1. 一般状態 (Tables 1, 2, Appendices 7, 8)

投与及び回復期間を通じて、一般状態の変化及び死亡は認められなかった。

2. 体重 (Figures 1, 2, Tables 3, 4, Appendices 9, 10)

投与及び回復期間を通じて、体重に有意な変化は認められなかった。

3. 摂餌量 (Tables 5, 6, Appendices 11, 12)

投与及び回復期間を通じて、摂餌量に有意な変化は認められなかった。

4. 尿検査 (Tables 7~10, Appendices 13~16)

投与期間中及び回復期間中の検査において、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

5. 血液学検査 (Tables 11~14, Appendices 17~20, 背景データ : Appendices 37, 38)

投与期間終了時の検査において、1000mg/kg 群で雌に平均赤血球容積の有意な増加が認められた。これは、対照群と比べてヘマトクリット値が高値傾向にあったためであるが、ヘマトクリット値の変化に有意差は認められなかった。また、15, 60及び250mg/kg 群の雄の平均赤血球血色素濃度は対照群と比べて高値を示し、有意差が認められたが、変化に用量相関性は認められなかった。

回復期間終了時の検査においては、投与期間終了時の検査で認められた平均赤血球容積の変化は認められなかった。

なお、回復群で雄に活性化部分トロンボプラスチン時間及び血小板数の有意な低値、雌に白血球数の有意な高値が認められたが、これらはいずれも投与期間終了時の検査では認められなかった変化で、しかも背景データにおける正常範囲内の変動であったことから、被験物質の投与とは無関係な偶発的所見と判断された。

6. 血液生化学検査 (Tables 15~18, Appendices 21~24, 背景データ : Appendices 37, 38)

投与期間終了時の検査において、1000mg/kg群で雌雄に塩素の有意な減少並びに雄に主にアルブミンの増加傾向によるA/G比の有意な増加及び無機リンの有意な増加が認められた。

回復期間終了時の検査においては、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

7. 剖検 (Tables 19, 20, Appendices 25~28)

被験物質の投与に起因する変化は、認められなかった。

被験物質の投与とは無関係な所見として、投与期間終了時屠殺動物において、胸腺の赤色斑が対照群の雄の1匹に、また子宮の子宮腔水腫が雌の対照群及び1000mg/kg群の各1匹に認められた。

8. 器官重量 (Tables 21~24, Appendices 29~36)

投与期間終了時屠殺動物において、250mg/kg群の雄及び1000mg/kg群の雌雄に腎臓の相対重量の有意な増加、また1000mg/kg群の雌雄に肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。

回復期間終了時屠殺動物において、雄の肝臓の相対重量に有意差が残るものの、変化の程度は投与期間終了時屠殺動物と比べて軽減する傾向にあり、雌の肝臓及び雌雄の腎臓の相対重量には有意な変化は認められなかった。

なお、回復群の雌で卵巣の絶対重量に有意な低値が認められたが、投与期間終了時屠殺動物には認められない変化であり、被験物質の投与とは無関係な偶発所見と判断された。

9. 病理組織学検査 (Tables 25, 26, Appendices 25~28)

投与期間終了時屠殺動物において、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

なお、被験物質の投与とは無関係と考えられる変化として、対照群及び1000mg/kg群

の雌雄或いはそのいずれかに、肺の泡沫細胞集簇、肝臓の微小肉芽腫及び肝細胞脂肪変性、腎臓の好塩基性尿細管及び片側性蛋白円柱、胸腺の出血、子宮の子宮腔拡張等が認められたが、散発的な変化であった。また、脾臓の髓外造血及び褐色色素沈着が雌雄の全例に、腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴が雄の全例に認められたが、対照群と比べて変化の程度に差は認められなかった。

考 察

3-メトキシ-3-メチルブタノールのラットへの28日間反復投与において、主に肝臓及び腎臓等に対する影響が認められた。

肝臓に対する影響について、肝臓相対重量の増加が1000mg/kg群の雌雄に認められた。1000mg/kg群の雄に認められた主にアルブミンの増加傾向によるA/G比の増加も、肝臓に対する影響と関連する変化と考えられる。しかしながら、肝臓には被験物質の投与に起因する病理組織学的変化は認められず、血液生化学検査においてもGOT、GPTの増加等、肝機能障害を示唆する変化は認められなかった。

腎臓に対する影響について、腎臓相対重量の増加が250mg/kg群の雄並びに1000mg/kg群の雌雄に認められた。血液生化学検査で、1000mg/kg群の雌雄に認められた塩素の減少及び雄に認められた無機リンの増加は、腎機能に対する影響を示唆する変化と考えられる。しかしながら、病理組織学検査では、腎臓に被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

3-メトキシ-3-メチルブタノールを8、40、200及び1000mg/kg/dayでラットに投与して実施した簡易生殖毒性試験において、親動物に肝臓重量の増加が1000mg/kg群の雌、腎臓重量の増加が200mg/kg群の雄及び1000mg/kg群の雌雄に認められている²⁾。本試験においても肝臓及び腎臓に対する影響がほぼ同じ用量で発現し、簡易生殖毒性試験での親動物に対する影響と類似した結果であった。

なお、血液学検査で認められた1000mg/kg群の雌の平均赤血球容積の増加については、各個体の値(56~60fL)が背景データ(Appendix 38 参照)における正常範囲(51~61fL)内のもので、他に関連する変化も認められなかったことから、被験物質の投与とは無関係な偶発的所見と判断される。

これらの投与期間終了時屠殺動物において認められた変化は、回復群では雄の肝臓相対重量の増加に有意差が残るものの回復傾向が認められ、その他の変化はいずれも回復した。したがって、3-メトキシ-3-メチルブタノールの毒性影響は、可逆的变化であると判断された。

以上の結果から、3-メトキシ-3-メチルブタノールのラットへの28日間反復経口投与において認められた主な毒性は、肝臓及び腎臓に対する影響であった。無影響量(NOEL)

は、雄で60mg/kg/day, 雌で250mg/kg/dayと結論された。

文 献

- 1) クラレ社内資料 (Huntinton Research Center 実施) .
- 2) 野田 篤ら, 3-メトキシ-3-メチルブタノールのラットを用いる簡易生殖毒性試験 (2002), 財団法人 畜産生物科学安全研究所 所内資料.

3-メトキシ-3-メチルブタノールのラットを用いる

28日間反復投与毒性試験

(試験番号：00-254)

最終報告書 添付資料A

(図・群別平均値表)

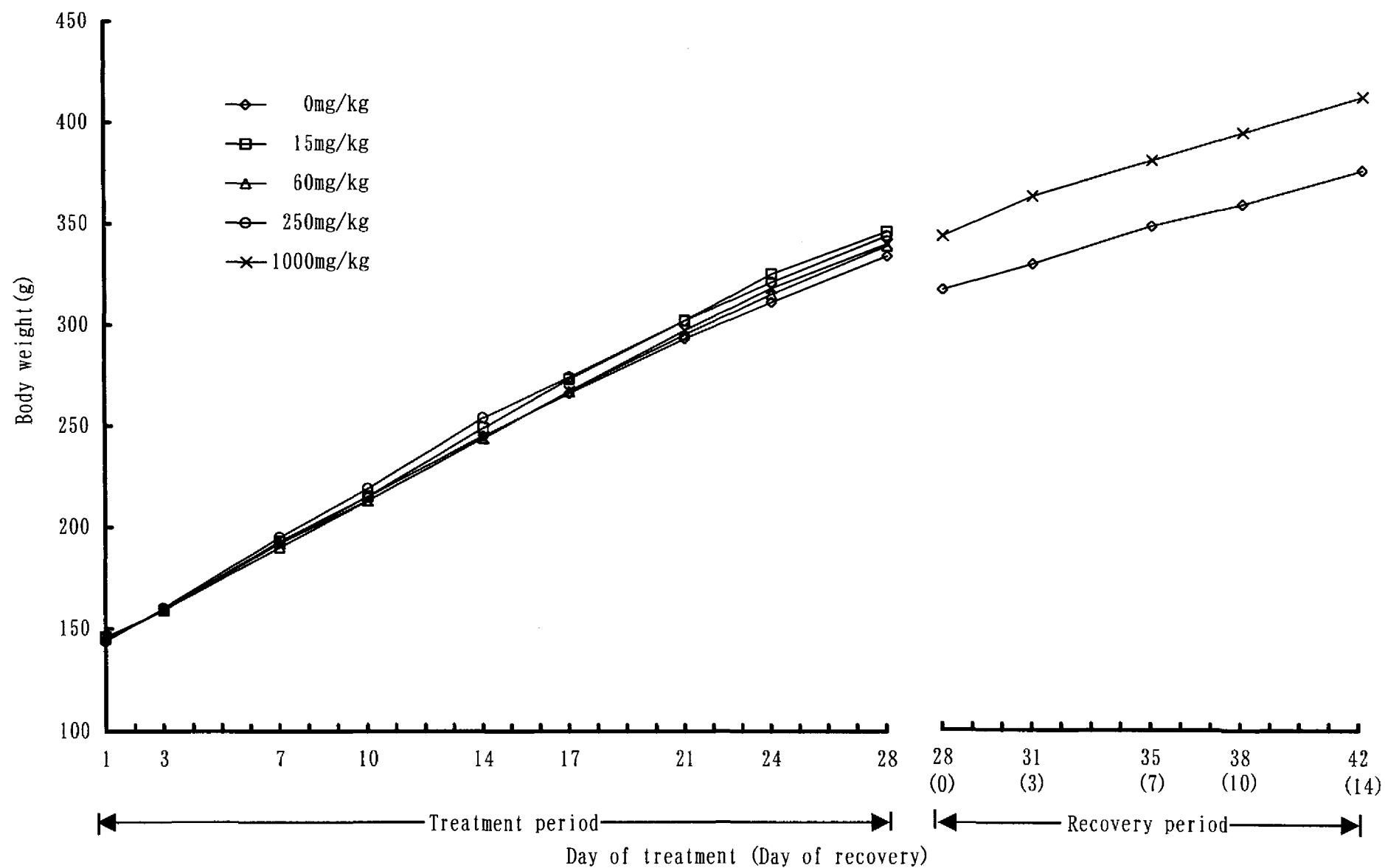


Fig.1 Body weight changes of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in 28-day repeat dose toxicity test

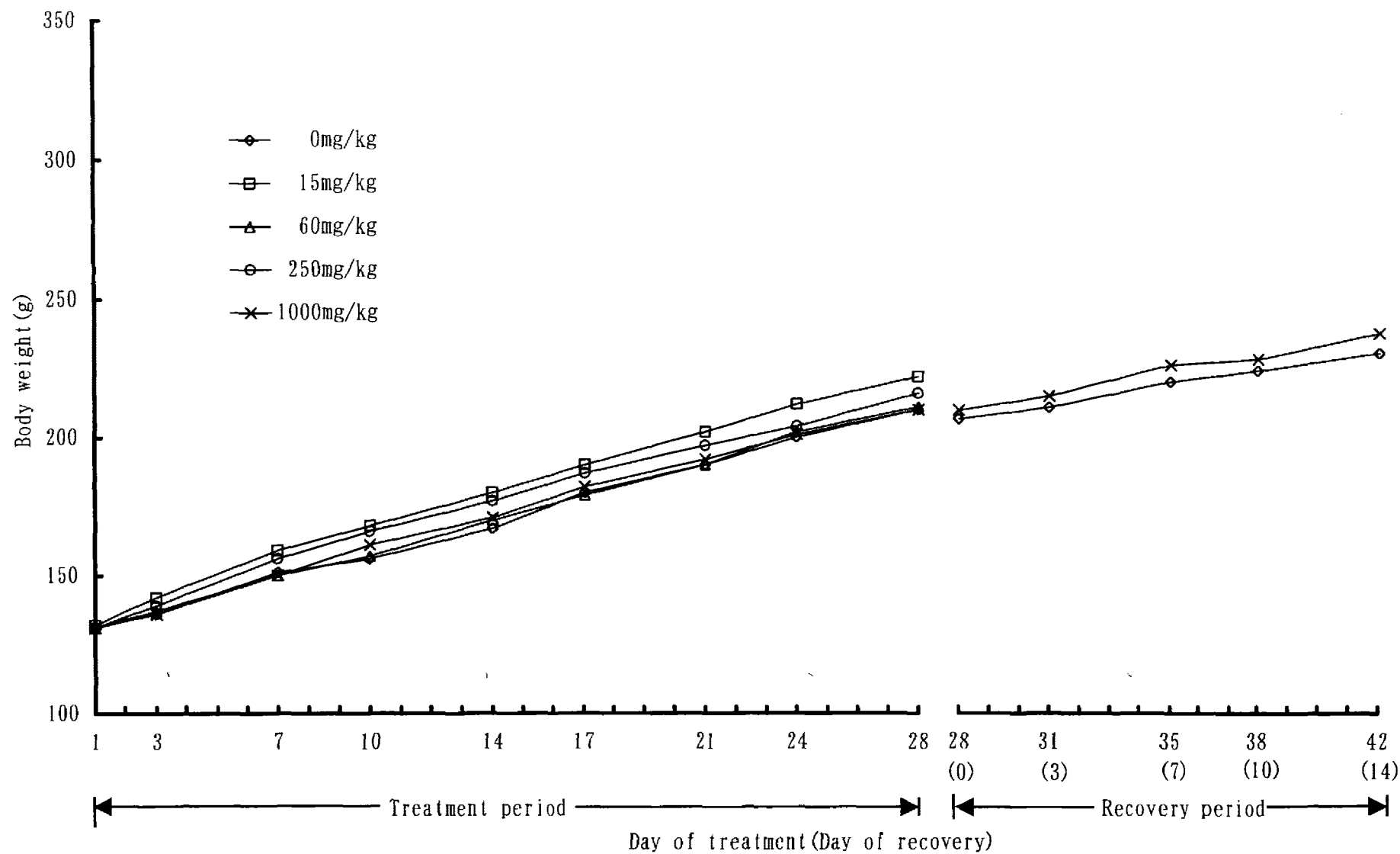


Fig.2 Body weight changes of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in 28-day repeat dose toxicity test

Table 1 Incidence of clinical signs of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in 28-day repeat dose toxicity test

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Treatment period					Recovery period	
		0	15	60	250	1000	0	1000
	No. of animals	TK	TK	TK	TK	TK	TK	TK
	examined	10	5	5	5	10	5	5
No abnormalities detected		10	5	5	5	10	5	5
Mortality (%)		0	0	0	0	0	0	0

TK:Terminal kill

Table 2 Incidence of clinical signs of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in 28-day repeat dose toxicity test

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Treatment period					Recovery period	
		0	15	60	250	1000	0	1000
		TK	TK	TK	TK	TK	TK	TK
	No. of animals examined	10	5	5	5	10	5	5
No abnormalities detected		10	5	5	5	10	5	5
Mortality(%)		0	0	0	0	0	0	0

TK:Terminal kill

Table 3 Body weights of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in 28-day repeat dose toxicity test

(g)

Dose (mg/kg)	Day									Gain (Day of recovery)						
	1	3	7	10	14	17	21	24	28	1~28	28(0)	31(3)	35(7)	38(10)	42(14)	Gain 28~42
0	145 ± 5 (10)	159 ± 6 (10)	192 ± 6 (10)	215 ± 7 (10)	245 ± 12 (10)	266 ± 15 (10)	293 ± 22 (10)	311 ± 27 (10)	334 ± 32 (10)	189 ± 32 (10)	321 ± 42 (5)	334 ± 47 (5)	353 ± 53 (5)	364 ± 58 (5)	381 ± 63 (5)	60 ± 23 (5)
15	146 ± 5 (5)	159 ± 5 (5)	193 ± 9 (5)	215 ± 14 (5)	249 ± 19 (5)	273 ± 23 (5)	302 ± 26 (5)	325 ± 30 (5)	346 ± 37 (5)	200 ± 36 (5)						
60	145 ± 6 (5)	159 ± 6 (5)	190 ± 11 (5)	213 ± 16 (5)	244 ± 22 (5)	267 ± 23 (5)	295 ± 29 (5)	315 ± 37 (5)	339 ± 38 (5)	194 ± 36 (5)						
250	144 ± 7 (5)	160 ± 9 (5)	195 ± 11 (5)	219 ± 14 (5)	254 ± 19 (5)	274 ± 24 (5)	302 ± 27 (5)	321 ± 30 (5)	344 ± 34 (5)	200 ± 30 (5)						
1000	146 ± 6 (10)	159 ± 7 (10)	192 ± 11 (10)	213 ± 15 (10)	244 ± 20 (10)	267 ± 23 (10)	297 ± 27 (10)	318 ± 28 (10)	340 ± 35 (10)	194 ± 32 (10)	348 ± 27 (5)	368 ± 30 (5)	386 ± 27 (5)	400 ± 26 (5)	418 ± 27 (5)	70 ± 8 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals

Table 4 Body weights of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in 28-day repeat dose toxicity test

Dose (mg/kg)											(g)					
	Day 1	3	7	10	14	17	21	24	28	Gain 1~28	(Day of recovery)					Gain 28~42
0	131 ± 7 (10)	136 ± 6 (10)	151 ± 9 (10)	156 ± 10 (10)	167 ± 13 (10)	180 ± 15 (10)	190 ± 17 (10)	200 ± 19 (10)	210 ± 19 (10)	79 ± 17 (10)	204 ± 15 (5)	208 ± 15 (5)	217 ± 15 (5)	221 ± 15 (5)	227 ± 15 (5)	23 ± 2 (5)
15	132 ± 5 (5)	142 ± 6 (5)	159 ± 5 (5)	168 ± 6 (5)	180 ± 6 (5)	190 ± 3 (5)	202 ± 4 (5)	212 ± 6 (5)	222 ± 5 (5)	90 ± 4 (5)						
60	131 ± 6 (5)	137 ± 9 (5)	150 ± 14 (5)	157 ± 15 (5)	170 ± 17 (5)	179 ± 15 (5)	190 ± 16 (5)	202 ± 19 (5)	211 ± 18 (5)	80 ± 13 (5)						
250	131 ± 7 (5)	139 ± 6 (5)	156 ± 7 (5)	166 ± 6 (5)	177 ± 5 (5)	187 ± 9 (5)	197 ± 10 (5)	204 ± 8 (5)	216 ± 10 (5)	84 ± 13 (5)						
1000	131 ± 6 (10)	136 ± 6 (10)	150 ± 6 (10)	161 ± 6 (10)	171 ± 8 (10)	182 ± 7 (10)	192 ± 8 (10)	201 ± 10 (10)	210 ± 9 (10)	79 ± 11 (10)	207 ± 11 (5)	212 ± 15 (5)	223 ± 14 (5)	225 ± 12 (5)	234 ± 12 (5)	27 ± 6 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals

Table 5 Food consumption of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in 28-day repeat dose toxicity test

Dose (mg/kg)	(g/rat/day)						
	Week 1	2	3	4	(Week 4 (0)	of recovery) 5 (1)	6 (2)
0	27 ± 1 (10)	30 ± 2 (10)	33 ± 2 (10)	34 ± 4 (10)	33 ± 5 (5)	34 ± 3 (5)	36 ± 4 (5)
15	26 ± 2 (5)	30 ± 3 (5)	33 ± 4 (5)	35 3 (5)			
60	27 ± 2 (5)	28 ± 3 (5)	34 ± 5 (5)	33 ± 3 (5)			
250	27 ± 2 (5)	31 ± 3 (5)	34 ± 4 (5)	35 ± 2 (5)			
1000	26 ± 2 (10)	29 ± 3 (10)	33 ± 5 (10)	36 ± 7 (10)	38 ± 7 (5)	40 ± 5 (5)	37 ± 3 (5)

Each value is expressed as mean ± S. D.

(n) : No. of animals

Table 6 Food consumption of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in 28-day repeat dose toxicity test

Dose (mg/kg)	(g/rat/day)						
	Week 1	2	3	4	(Week 4(0)	of recovery 5(1)	6(2)
0	21 $\pm$ 2 (10)	21 $\pm$ 3 (10)	23 $\pm$ 3 (10)	25 $\pm$ 3 (10)	24 $\pm$ 2 (5)	26 $\pm$ 1 (5)	25 $\pm$ 3 (5)
15	22 $\pm$ 2 (5)	23 $\pm$ 3 (5)	23 $\pm$ 2 (5)	24 3 (5)			
60	22 $\pm$ 3 (5)	21 $\pm$ 3 (5)	22 $\pm$ 2 (5)	27 $\pm$ 4 (5)			
250	22 $\pm$ 1 (5)	21 $\pm$ 3 (5)	23 $\pm$ 2 (5)	23 $\pm$ 4 (5)			
1000	22 $\pm$ 2 (10)	22 $\pm$ 3 (10)	23 $\pm$ 1 (10)	24 $\pm$ 2 (10)	23 $\pm$ 1 (5)	26 $\pm$ 4 (5)	25 $\pm$ 3 (5)

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.
(n) : No. of animals

Table 7 Urinary findings of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH					Protein					Glucose				
		PY		-	+	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
0	10	10		10					9	1	2	7	1			10				
15	5	5		5				1	3	1	1	1	2	1		5				
60	5	5		5					4	1		4	1			5				
250	5	5		5				2	2	1	1	4				5				
1000	10	10		10			1	3	4	2	2	6	2			10				

Dose (mg/kg)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	10	7	3				10					10					10			
15	5	4	1				5					5					5			
60	5	2	3				5					5					5			
250	5	2	3				5					5					5			
1000	10	4	6				10					10					10			

Color : PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dL), + (30mg/dL), ++ (100mg/dL), +++ (300mg/dL)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dL), + (0.25g/dL), ++ (0.5g/dL)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dL), + (15mg/dL), ++ (40mg/dL), +++ (80mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate)

Table 8 Urinary findings of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH					Protein					Glucose				
		PY		-	+	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
0	10	10		10				1	4	5	2	7	1			10				
15	5	5		5				2	1	2	4		1			5				
60	5	5		5					4	1	3	2				5				
250	5	5		5				1	4		3	2				5				
1000	10	10		10			2	2	4	2	5	5				10				

Dose (mg/kg)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	10	10					10					10					10			
15	5	5					5					5					5			
60	5	5					5					5					5			
250	5	5					5					5					5			
1000	10	10					10					10					10			

Color : PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dL), + (30mg/dL), ++ (100mg/dL), +++ (300mg/dL)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dL), + (0.25g/dL), ++ (0.5g/dL)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dL), + (15mg/dL), ++ (40mg/dL), +++ (80mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate)

Table 9 Urinary findings of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH					Protein					Glucose				
		PY		-	+	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
0	5	5		5				1	2	2	3	2				5				
1000	5	5		5					4	1		5				5				

Dose (mg/kg)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	5	2	3				5					5					5			
1000	5	2	3				5					5					5			

Color : PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dL), + (30mg/dL), ++ (100mg/dL), +++ (300mg/dL)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dL), + (0.25g/dL), ++ (0.5g/dL)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dL), + (15mg/dL), ++ (40mg/dL), +++ (80mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate)

Table 10

Urinary findings of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< Recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		pH					Protein					Glucose				
		PY		-	+	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
0	5	5		5				1	3	1	2	2	1			5				
1000	5	5		5					3	2	4	1				5				

Dose (mg/kg)	No. of animals	Ketone body					Occult blood					Urobilinogen					Bilirubin			
		-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	4	8	-	+	++	+++
0	5	5					5					5					5			
1000	5	5					5					5					5			

Color : PY(pale yellow)

Cloudy : - (negligible), + (cloudy)

Protein : - (negligible), ± (15~30mg/dL), + (30mg/dL), ++ (100mg/dL), +++ (300mg/dL)

Glucose : - (negligible), ± (0.1g/dL), + (0.25g/dL), ++ (0.5g/dL)

Ketone body : - (negligible), ± (5mg/dL), + (15mg/dL), ++ (40mg/dL), +++ (80mg/dL)

Occult blood : - (negligible), ± (trace), + (slight), ++ (moderate), +++ (marked)

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL

Bilirubin : - (negligible), + (slight), ++ (moderate)

Table 11

Hematological findings of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	747 36	14.6 $\pm$ 0.7	43.8 $\pm$ 2.4	59 $\pm$ 1	19.5 $\pm$ 0.5	33.2 $\pm$ 0.3	32 $\pm$ 11	13.1 $\pm$ 0.2	19.3 $\pm$ 1.0
15	5	751 43	15.0 $\pm$ 0.9	43.6 $\pm$ 2.3	58 $\pm$ 1	20.0 $\pm$ 0.5	34.5** $\pm$ 0.5	31 $\pm$ 5	13.2 $\pm$ 0.8	20.5 $\pm$ 1.2
60	5	754 41	14.8 $\pm$ 0.6	43.5 $\pm$ 1.3	58 $\pm$ 2	19.6 $\pm$ 0.7	34.0* $\pm$ 0.4	32 $\pm$ 7	13.6 $\pm$ 0.6	20.6 $\pm$ 2.6
250	5	757 31	15.1 $\pm$ 0.6	44.4 $\pm$ 1.9	59 $\pm$ 0	19.9 $\pm$ 0.2	33.9* $\pm$ 0.2	31 $\pm$ 7	13.6 $\pm$ 0.4	20.8 $\pm$ 1.4
1000	5	774 30	14.7 $\pm$ 0.3	44.6 $\pm$ 0.9	58 $\pm$ 2	19.1 $\pm$ 0.8	33.0 $\pm$ 0.4	28 $\pm$ 4	13.1 $\pm$ 0.2	18.7 $\pm$ 0.9
Differential leukocyte counts (%)										
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	Neutro.							Plat. ($10^4/\mu\text{L}$)
			Baso.	Eosin.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mono.	Other	
0	5	44 7	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	18 $\pm$ 5	80 $\pm$ 4	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	147 $\pm$ 24
15	5	42 17	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	16 $\pm$ 5	82 $\pm$ 6	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	142 $\pm$ 14
60	5	42 13	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	21 $\pm$ 4	78 $\pm$ 4	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	129 $\pm$ 11
250	5	42 5	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	18 $\pm$ 1	80 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	129 $\pm$ 9
1000	5	43 12	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	17 $\pm$ 5	80 $\pm$ 4	2 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	123 $\pm$ 17

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 12

Hematological findings of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	784 $\pm$ 38	15.0 $\pm$ 0.5	43.3 $\pm$ 2.0	55 $\pm$ 2	19.1 $\pm$ 0.7	34.6 $\pm$ 0.5	23 $\pm$ 5	13.4 $\pm$ 0.6	18.3 $\pm$ 1.0
15	5	772 $\pm$ 22	14.6 $\pm$ 0.2	42.3 $\pm$ 0.4	55 $\pm$ 2	18.9 $\pm$ 0.8	34.5 $\pm$ 0.3	26 $\pm$ 7	13.2 $\pm$ 0.3	17.2 $\pm$ 1.5
60	5	778 $\pm$ 37	14.9 $\pm$ 0.6	43.3 $\pm$ 1.3	56 $\pm$ 2	19.2 $\pm$ 0.7	34.5 $\pm$ 0.6	20 $\pm$ 2	13.2 $\pm$ 0.1	17.9 $\pm$ 1.5
250	5	766 $\pm$ 18	15.1 $\pm$ 0.4	43.5 $\pm$ 0.5	57 $\pm$ 2	19.7 $\pm$ 0.8	34.7 $\pm$ 0.6	20 $\pm$ 3	13.3 $\pm$ 0.4	16.7 $\pm$ 1.1
1000	5	781 $\pm$ 22	15.4 $\pm$ 0.6	45.6 $\pm$ 1.3	59* $\pm$ 2	19.8 $\pm$ 0.7	33.9 $\pm$ 0.6	20 $\pm$ 4	13.5 $\pm$ 0.4	17.0 $\pm$ 1.2

Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	Differential leukocyte counts (%)							Plat. ($10^4/\mu\text{L}$)
			Baso.	Eosin.	Neutro.		Lymph.	Mono.	Other	
0	5	36	0	1	0	15	83	1	0	145
		$\pm$ 7	$\pm$ 0	$\pm$ 1	$\pm$ 0	$\pm$ 5	$\pm$ 6	$\pm$ 1	$\pm$ 0	$\pm$ 18
15	5	31	0	1	0	17	81	1	0	143
		$\pm$ 13	$\pm$ 0	$\pm$ 1	$\pm$ 0	$\pm$ 5	$\pm$ 5	$\pm$ 1	$\pm$ 0	$\pm$ 17
60	5	30	0	0	0	16	83	1	0	160
		$\pm$ 6	$\pm$ 0	$\pm$ 0	$\pm$ 0	$\pm$ 3	$\pm$ 3	$\pm$ 0	$\pm$ 0	$\pm$ 44
250	5	42	0	1	0	14	84	1	0	142
		$\pm$ 15	$\pm$ 0	$\pm$ 1	$\pm$ 0	$\pm$ 3	$\pm$ 4	$\pm$ 1	$\pm$ 0	$\pm$ 25
1000	5	31	0	1	0	13	85	1	0	121
		$\pm$ 11	$\pm$ 0	$\pm$ 1	$\pm$ 0	$\pm$ 4	$\pm$ 4	$\pm$ 1	$\pm$ 0	$\pm$ 10

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 13

Hematological findings of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	817 $\pm$ 40	15.1 $\pm$ 0.8	44.3 $\pm$ 2.4	54 $\pm$ 2	18.5 $\pm$ 0.7	34.1 $\pm$ 0.5	27 $\pm$ 5	13.3 $\pm$ 0.4	21.3 $\pm$ 1.0
1000	5	817 $\pm$ 29	14.8 $\pm$ 0.4	43.2 $\pm$ 0.7	53 $\pm$ 1	18.1 $\pm$ 0.5	34.2 $\pm$ 0.5	26 $\pm$ 7	13.0 $\pm$ 0.3	20.0* $\pm$ 0.8
Differential leukocyte counts (%)										
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	Neutro.							Plat. ($10^4/\mu\text{L}$)
			Baso.	Eosin.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mono.	Other	
0	5	44 $\pm$ 18	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	16 $\pm$ 4	82 $\pm$ 5	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	150 $\pm$ 7
1000	5	56 $\pm$ 23	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	16 $\pm$ 5	82 $\pm$ 6	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	132** $\pm$ 5

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 14

Hematological findings of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	772 $\pm$ 27	14.8 $\pm$ 0.5	42.7 $\pm$ 1.2	55 $\pm$ 1	19.2 $\pm$ 0.4	34.7 $\pm$ 0.4	24 $\pm$ 3	13.2 $\pm$ 0.5	18.1 $\pm$ 0.4
1000	5	784 $\pm$ 26	14.8 $\pm$ 0.6	42.7 $\pm$ 0.9	54 $\pm$ 2	18.9 $\pm$ 0.4	34.7 $\pm$ 1.1	21 $\pm$ 4	13.2 $\pm$ 0.1	17.5 $\pm$ 0.8
Differential leukocyte counts (%)										
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC ($10^2/\mu\text{L}$)	Neutro.							Plat. ($10^4/\mu\text{L}$)
			Baso.	Eosin.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mono.	Other	
0	5	30 $\pm$ 6	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	11 $\pm$ 2	87 $\pm$ 4	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	116 $\pm$ 17
1000	5	41* $\pm$ 7	0 $\pm$ 0	1 $\pm$ 1	0 $\pm$ 0	13 $\pm$ 5	84 $\pm$ 5	1 $\pm$ 2	0 $\pm$ 0	134 $\pm$ 13

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 15

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	329 $\pm$ 78	82 $\pm$ 8	38 $\pm$ 3	905 $\pm$ 152	0.75 $\pm$ 0.33	5.67 $\pm$ 0.22	2.83 $\pm$ 0.24	1.00 $\pm$ 0.09	68 $\pm$ 2	37 $\pm$ 7
15	5	343 $\pm$ 116	84 $\pm$ 15	39 $\pm$ 6	952 $\pm$ 196	0.96 $\pm$ 0.30	5.69 $\pm$ 0.24	2.90 $\pm$ 0.24	1.04 $\pm$ 0.10	67 $\pm$ 13	46 $\pm$ 9
60	5	326 $\pm$ 73	85 $\pm$ 8	36 $\pm$ 6	939 $\pm$ 114	0.98 $\pm$ 0.20	5.55 $\pm$ 0.21	2.81 $\pm$ 0.16	1.03 $\pm$ 0.06	60 $\pm$ 8	36 $\pm$ 8
250	5	249 $\pm$ 69	78 $\pm$ 8	36 $\pm$ 6	912 $\pm$ 224	0.66 $\pm$ 0.17	5.63 $\pm$ 0.13	2.96 $\pm$ 0.15	1.11 $\pm$ 0.08	55 $\pm$ 9	44 $\pm$ 28
1000	5	301 $\pm$ 48	83 $\pm$ 5	41 $\pm$ 6	833 $\pm$ 59	0.90 $\pm$ 0.15	5.73 $\pm$ 0.19	3.09 $\pm$ 0.09	1.17* $\pm$ 0.04	63 $\pm$ 3	35 $\pm$ 7
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	144 $\pm$ 14	15.5 $\pm$ 1.3	0.42 $\pm$ 0.04	0.36 $\pm$ 0.03	10.6 $\pm$ 0.2	8.3 $\pm$ 0.7	145 $\pm$ 1	4.67 $\pm$ 0.18	105 $\pm$ 2	
15	5	138 $\pm$ 17	14.6 $\pm$ 0.4	0.39 $\pm$ 0.03	0.37 $\pm$ 0.02	10.5 $\pm$ 0.3	8.5 $\pm$ 0.7	144 $\pm$ 0	4.72 $\pm$ 0.14	105 $\pm$ 1	
60	5	141 $\pm$ 18	15.3 $\pm$ 2.8	0.40 $\pm$ 0.03	0.36 $\pm$ 0.02	10.3 $\pm$ 0.2	8.9 $\pm$ 0.6	145 $\pm$ 1	4.89 $\pm$ 0.19	106 $\pm$ 1	
250	5	130 $\pm$ 14	15.1 $\pm$ 1.6	0.42 $\pm$ 0.03	0.36 $\pm$ 0.01	10.5 $\pm$ 0.2	9.1 $\pm$ 0.3	144 $\pm$ 1	4.99 $\pm$ 0.39	105 $\pm$ 2	
1000	5	138 $\pm$ 9	17.9 $\pm$ 3.0	0.43 $\pm$ 0.06	0.35 $\pm$ 0.01	10.6 $\pm$ 0.2	9.5* $\pm$ 0.8	144 $\pm$ 1	4.97 $\pm$ 0.23	102* $\pm$ 1	

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 16

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After treatment period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	724 $\pm$ 125	81 $\pm$ 6	31 $\pm$ 5	553 $\pm$ 102	0.93 $\pm$ 0.27	6.02 $\pm$ 0.27	3.25 $\pm$ 0.24	1.18 $\pm$ 0.08	67 $\pm$ 18	16 $\pm$ 7
15	5	458 $\pm$ 62	83 $\pm$ 9	32 $\pm$ 7	453 $\pm$ 91	1.28 $\pm$ 0.64	5.91 $\pm$ 0.25	3.15 $\pm$ 0.23	1.14 $\pm$ 0.08	70 $\pm$ 16	20 $\pm$ 6
60	5	593 $\pm$ 196	84 $\pm$ 6	31 $\pm$ 4	541 $\pm$ 78	1.87 $\pm$ 1.02	5.92 $\pm$ 0.24	3.24 $\pm$ 0.23	1.21 $\pm$ 0.14	66 $\pm$ 14	12 $\pm$ 2
250	5	523 $\pm$ 226	81 $\pm$ 9	32 $\pm$ 6	576 $\pm$ 83	1.78 $\pm$ 0.72	5.99 $\pm$ 0.34	3.19 $\pm$ 0.28	1.14 $\pm$ 0.10	70 $\pm$ 7	26 $\pm$ 9
1000	5	573 $\pm$ 250	84 $\pm$ 13	28 $\pm$ 6	603 $\pm$ 110	1.73 $\pm$ 0.71	5.94 $\pm$ 0.19	3.26 $\pm$ 0.11	1.22 $\pm$ 0.05	61 $\pm$ 10	13 $\pm$ 6
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	123 $\pm$ 13	17.0 $\pm$ 1.6	0.48 $\pm$ 0.03	0.25 $\pm$ 0.02	10.1 $\pm$ 0.3	7.0 $\pm$ 1.1	144 $\pm$ 1	4.89 $\pm$ 0.23	106 $\pm$ 1	
15	5	114 $\pm$ 16	16.8 $\pm$ 2.0	0.45 $\pm$ 0.10	0.24 $\pm$ 0.01	10.3 $\pm$ 0.2	7.2 $\pm$ 0.9	144 $\pm$ 1	4.70 $\pm$ 0.14	106 $\pm$ 1	
60	5	116 $\pm$ 12	17.6 $\pm$ 2.6	0.50 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.02	10.1 $\pm$ 0.3	7.3 $\pm$ 0.6	144 $\pm$ 1	4.62 $\pm$ 0.45	106 $\pm$ 1	
250	5	112 $\pm$ 8	15.8 $\pm$ 1.1	0.50 $\pm$ 0.11	0.23 $\pm$ 0.02	10.3 $\pm$ 0.5	8.4 $\pm$ 1.2	145 $\pm$ 1	4.67 $\pm$ 0.38	106 $\pm$ 1	
1000	5	111 $\pm$ 10	16.2 $\pm$ 3.4	0.46 $\pm$ 0.10	0.23 $\pm$ 0.02	10.0 $\pm$ 0.2	8.1 $\pm$ 0.8	143 $\pm$ 2	4.85 $\pm$ 0.25	104* $\pm$ 1	

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 17

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	313 $\pm$ 67	79 $\pm$ 5	39 $\pm$ 6	664 $\pm$ 136	0.55 $\pm$ 0.34	5.76 $\pm$ 0.19	2.94 $\pm$ 0.15	1.04 $\pm$ 0.06	65 $\pm$ 13	35 $\pm$ 16
1000	5	341 $\pm$ 116	76 $\pm$ 6	38 $\pm$ 3	623 $\pm$ 90	0.48 $\pm$ 0.17	5.85 $\pm$ 0.32	2.88 $\pm$ 0.15	0.97 $\pm$ 0.07	58 $\pm$ 8	47 $\pm$ 19
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	135 $\pm$ 15	17.1 $\pm$ 3.9	0.43 $\pm$ 0.05	0.32 $\pm$ 0.02	9.3 $\pm$ 0.2	7.3 $\pm$ 0.3	144 $\pm$ 2	4.97 $\pm$ 0.59	104 $\pm$ 2	
1000	5	153 $\pm$ 9	17.0 $\pm$ 2.2	0.49 $\pm$ 0.04	0.30 $\pm$ 0.02	9.4 $\pm$ 0.2	7.4 $\pm$ 0.2	144 $\pm$ 1	5.00 $\pm$ 0.34	104 $\pm$ 2	

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

Table 18

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the 28-day repeat dose toxicity test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	448	79	34	391	1.16	6.16	3.33	1.18	77	16
		$\pm$ 200	$\pm$ 6	$\pm$ 5	$\pm$ 97	$\pm$ 0.61	$\pm$ 0.36	$\pm$ 0.40	$\pm$ 0.17	$\pm$ 7	$\pm$ 4
1000	5	487	84	31	358	1.07	6.01	3.13	1.10	69	18
		$\pm$ 193	$\pm$ 14	$\pm$ 2	$\pm$ 86	$\pm$ 0.36	$\pm$ 0.14	$\pm$ 0.27	$\pm$ 0.20	$\pm$ 10	$\pm$ 7
Dose (mg/kg)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	110	18.8	0.52	0.31	9.5	6.5	144	4.67	105	
		$\pm$ 13	$\pm$ 2.1	$\pm$ 0.05	$\pm$ 0.03	$\pm$ 0.4	$\pm$ 0.7	$\pm$ 1	$\pm$ 0.50	$\pm$ 1	
1000	5	119	18.0	0.50	0.31	9.3	6.0	142	4.79	104	
		$\pm$ 13	$\pm$ 2.9	$\pm$ 0.03	$\pm$ 0.05	$\pm$ 0.1	$\pm$ 0.5	$\pm$ 1	$\pm$ 0.20	$\pm$ 1	

Each value is expressed as mean $\pm$ S.D.

Table 19 Incidence of necropsy findings of male rats treated with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ : Findings	Dose (mg/kg) No. of animals	After treatment period					After recovery period	
		0 5	15 5	60 5	250 5	1000 5	0 5	1000 5
Thymus : Red spots +		1	0	0	0	0	0	0

+ : Slight

Table 20 Incidence of necropsy findings of female rats treated with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ : Findings	Dose (mg/kg) No. of animals	After treatment period					After recovery period	
		0	15	60	250	1000	0	1000
		5	5	5	5	5	5	5
Uterus : Hydrometra +		1	0	0	0	1	0	0

+ : Slight

Table 21 Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in 28-day repeat dose toxicity test
<After treatment period>

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Epidid. (g)
Absolute	0	5	309 ±9	1.95 ±0.06	9.17 ±0.46	2.51 ±0.16	0.64 ±0.05	1.06 ±0.03	0.49 ±0.10	22.1 ±1.5	10.5 ±1.2	59.2 ±11.3	3.01 ±0.19	0.72 ±0.07
	15	5	308 ±33	1.94 ±0.07	9.27 ±1.31	2.53 ±0.30	0.62 ±0.14	1.09 ±0.13	0.60 ±0.26	24.8 ±2.8	9.9 ±0.9	56.9 ±4.4	2.99 ±0.44	0.74 ±0.09
	60	5	301 ±34	1.91 ±0.06	9.00 ±1.51	2.61 ±0.33	0.66 ±0.15	1.12 ±0.20	0.48 ±0.12	25.8 ±2.7	10.2 ±1.1	53.3 ±8.6	3.01 ±0.18	0.72 ±0.12
	250	5	305 ±29	1.88 ±0.05	9.25 ±0.77	2.74 ±0.19	0.61 ±0.08	1.07 ±0.05	0.45 ±0.07	23.3 ±2.9	11.2 ±1.0	53.2 ±3.8	2.93 ±0.12	0.77 ±0.07
	1000	5	293 ±35	1.90 ±0.04	9.60 ±1.25	2.71 ±0.26	0.64 ±0.09	1.06 ±0.11	0.45 ±0.09	23.3 ±3.3	10.1 ±1.2	52.2 ±6.3	2.99 ±0.19	0.69 ±0.03
Relative @	0	5	309 ±9	0.63 ±0.02	2.97 ±0.10	0.81 ±0.03	0.21 ±0.02	0.34 ±0.01	0.16 ±0.03	7.2 ±0.5	3.4 ±0.3	19.1 ±3.5	0.97 ±0.04	0.24 ±0.02
	15	5	308 ±33	0.63 ±0.07	3.00 ±0.22	0.82 ±0.04	0.20 ±0.03	0.35 ±0.02	0.19 ±0.07	8.1 ±1.0	3.2 ±0.1	18.7 ±2.7	0.98 ±0.15	0.24 ±0.03
	60	5	301 ±34	0.64 ±0.06	2.98 ±0.24	0.87 ±0.03	0.22 ±0.03	0.37 ±0.02	0.16 ±0.03	8.6 ±1.2	3.4 ±0.4	17.7 ±1.4	1.01 ±0.11	0.24 ±0.02
	250	5	305 ±29	0.62 ±0.05	3.03 ±0.08	0.90 * ±0.05	0.20 ±0.02	0.35 ±0.02	0.15 ±0.03	7.7 ±1.3	3.7 ±0.5	17.6 ±2.5	0.97 ±0.09	0.26 ±0.02
	1000	5	293 ±35	±0.65 ±0.08	3.27 * ±0.10	0.93 ** ±0.06	0.22 ±0.01	0.36 ±0.01	0.16 ±0.03	8.0 ±1.0	3.5 ±0.2	17.8 ±1.2	1.03 ±0.17	0.24 ±0.04

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 22 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in 28-day repeat dose toxicity test
<After treatment period>

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (g)
Absolute	0	5	189 ±21	1.80 ±0.09	5.43 ±0.56	1.54 ±0.18	0.43 ±0.04	0.74 ±0.05	0.51 ±0.10	20.1 ±2.9	11.9 ±1.2	62.3 ±4.4	75.7 ±8.6	0.61 ±0.17
	15	5	201 ±6	1.83 ±0.05	5.94 ±0.34	1.59 ±0.10	0.50 ±0.07	0.72 ±0.02	0.45 ±0.04	20.9 ±2.1	13.2 ±0.9	61.3 ±5.4	74.3 ±14.0	0.63 ±0.24
	60	5	186 ±16	1.78 ±0.06	5.65 ±0.84	1.63 ±0.16	0.46 ±0.06	0.72 ±0.07	0.46 ±0.09	21.2 ±3.0	12.5 ±2.7	65.5 ±9.8	77.4 ±10.4	0.64 ±0.20
	250	5	189 ±9	1.81 ±0.04	5.70 ±0.35	1.66 ±0.14	0.45 ±0.08	0.72 ±0.03	0.49 ±0.10	21.2 ±1.9	11.5 ±1.6	59.0 ±5.3	68.7 ±4.3	0.45 ±0.17
	1000	5	187 ±7	1.84 ±0.04	6.09 ±0.52	1.79 ±0.15	0.46 ±0.07	0.79 ±0.04	0.43 ±0.06	21.8 ±2.4	11.3 ±1.6	69.7 ±8.3	75.2 ±8.5	0.46 ±0.11
Relative @	0	5	189 ±21	0.96 ±0.06	2.88 ±0.10	0.82 ±0.02	0.23 ±0.03	0.40 ±0.02	0.27 ±0.05	10.8 ±2.3	6.4 ±0.7	33.4 ±4.7	40.3 ±4.7	0.32 ±0.08
	15	5	201 ±6	0.91 ±0.04	2.96 ±0.11	0.79 ±0.02	0.25 ±0.03	0.36 ±0.01	0.23 ±0.03	10.4 ±1.0	6.6 ±0.3	30.6 ±3.0	36.9 ±6.1	0.31 ±0.12
	60	5	186 ±16	0.96 ±0.10	3.02 ±0.19	0.87 ±0.04	0.25 ±0.02	0.39 ±0.04	0.25 ±0.03	11.4 ±1.0	6.6 ±0.9	35.0 ±2.4	41.4 ±3.2	0.34 ±0.11
	250	5	189 ±9	0.96 ±0.04	3.02 ±0.09	0.88 ±0.05	0.24 ±0.03	0.38 ±0.03	0.26 ±0.05	11.2 ±1.0	6.1 ±0.6	31.3 ±3.0	36.4 ±2.7	0.24 ±0.10
	1000	5	187 ±7	0.98 ±0.05	3.25 ** ±0.21	0.95 ** ±0.07	0.24 ±0.03	0.42 ±0.01	0.23 ±0.03	11.6 ±1.0	6.0 ±0.9	37.2 ±4.2	40.2 ±4.3	0.24 ±0.06

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 23 Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in 28-day repeat dose toxicity test
<After recovery period>

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Epidid. (g)
Absolute	0	5	345 ±57	1.89 ±0.19	9.41 ±1.97	2.56 ±0.48	0.71 ±0.18	1.14 ±0.19	0.47 ±0.20	25.6 ±3.1	11.1 ±2.4	61.8 ±12.6	3.28 ±0.17	1.06 ±0.08
	1000	5	379 ±26	2.00 ±0.05	±11.06 ±1.20	2.91 ±0.20	0.79 ±0.16	1.29 ±0.14	0.55 ±0.11	25.8 ±2.1	10.9 ±0.9	60.6 ±11.0	3.27 ±0.15	1.08 ±0.04
Relative @	0	5	345 ±57	0.55 ±0.04	2.72 ±0.13	0.75 ±0.06	0.21 ±0.04	0.33 ±0.02	0.13 ±0.03	7.6 ±1.6	3.2 ±0.3	17.9 ±1.6	0.97 ±0.14	0.31 ±0.03
	1000	5	379 ±26	0.53 ±0.03	2.91 * ±0.13	0.77 ±0.03	0.21 ±0.03	0.34 ±0.01	0.14 ±0.03	6.8 ±0.4	2.9 ±0.2	15.9 ±2.1	0.86 ±0.07	0.29 ±0.02

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 24 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in 28-day repeat dose toxicity test
<After recovery period>

	Dose (mg/kg)	No.of Animals	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pitui. (mg)	Adrenal (mg)	Ovary (mg)	Uterus (g)
Absolute	0	5	208 ±18	1.82 ±0.09	5.89 ±0.53	1.57 ±0.15	0.43 ±0.07	0.75 ±0.07	0.38 ±0.04	22.6 ±3.6	13.2 ±1.7	67.5 ±4.7	79.9 ±6.8	0.43 ±0.07
	1000	5	212 ±12	1.85 ±0.05	5.89 ±0.48	1.70 ±0.16	0.45 ±0.05	0.78 ±0.07	0.37 ±0.04	21.9 ±3.3	12.4 ±2.0	64.2 ±8.2	70.7 * ±3.7	0.46 ±0.07
Relative @	0	5	208 ±18	0.88 ±0.08	2.84 ±0.08	0.76 ±0.04	0.20 ±0.02	0.36 ±0.02	0.18 ±0.03	10.9 ±1.6	6.3 ±0.6	32.6 ±1.0	38.9 ±6.2	0.21 ±0.04
	1000	5	212 ±12	0.87 ±0.05	2.78 ±0.14	0.80 ±0.05	0.21 ±0.02	0.37 ±0.02	0.18 ±0.02	10.3 ±1.2	5.9 ±0.7	30.3 ±3.6	33.4 ±2.6	0.22 ±0.03

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight

* : Significantly different from control at 5% level of probability

Table 25 Incidence of histopathological findings of male rats treated with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl-
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	Findings	Grade	Dose (mg/kg) No. of animals	After treatment period					After recovery period	
				0	15	60	250	1000	0	1000
				5	5	5	5	5	5	5
Lung	Accumulation, foam cell	-		4	-	-	-	5	-	-
		+		1	-	-	-	0	-	-
Kidney	Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-		0	-	-	-	0	-	-
		+		5	-	-	-	5	-	-
	Basophilic tubules	-		3	-	-	-	1	-	-
		+		2	-	-	-	4	-	-
	Cast, proteinous, unilateral	-		5	-	-	-	4	-	-
		+		0	-	-	-	1	-	-
Thymus	Hemorrhage	-		4	-	-	-	5	-	-
		+		1	-	-	-	0	-	-
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary	-		0	-	-	-	0	-	-
		+		5	-	-	-	5	-	-
	Deposit, pigment, brown	-		0	-	-	-	0	-	-
		+		5	-	-	-	5	-	-

- : Negative; + : Slight; — : Not examined

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, spinal cord, heart, trachea, liver, adrenal, stomach, small intestine, large intestine, testis, epididymis, prostate, urinary bladder, sciatic nerve, lymph node and bone marrow from animals of control and 1000mg/kg groups.

Table 26 Incidence of histopathological findings of female rats treated with 1-butanol, 3-methoxy-3-methyl- in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	Findings	Grade	Dose (mg/kg) No. of animals	After treatment period					After recovery period	
				0	15	60	250	1000	0	1000
				5	5	5	5	5	5	5
Liver	Microgranuloma	-		4	-	-	-	4	-	-
		+		1	-	-	-	1	-	-
	Degeneration, fatty, hepatocyte diffuse	-		4	-	-	-	5	-	-
		+		1	-	-	-	0	-	-
Kidney	Basophilic tubules	-		4	-	-	-	4	-	-
		+		1	-	-	-	1	-	-
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary	-		0	-	-	-	0	-	-
		+		5	-	-	-	5	-	-
	Deposit, pigment, brown	-		0	-	-	-	0	-	-
		+		5	-	-	-	5	-	-
Uterus	Dilatation, lumen	-		4	-	-	-	4	-	-
		+		1	-	-	-	1	-	-

- : Negative; + : Slight; - : Not examined

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, spinal cord, heart, trachea, lung, thymus, adrenal, stomach, small intestine, large intestine, ovary, urinary bladder, sciatic nerve, lymph node and bone marrow from animals of control and 1000mg/kg groups.