

# 最終報告書

4-クロロ-m-クレゾールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験  
(試験番号：06-087)

## 目 次

要約 .....	1 頁
目的 .....	2
材料および方法 .....	2
1. 被験物質 .....	2
2. 動物および飼育条件 .....	2
3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法 .....	3
4. 観察および検査 .....	4
1) 一般状態観察 .....	4
2) 機能観察総合検査 .....	4
(1) 詳細な臨床観察 .....	4
(2) 感覚機能検査 .....	5
(3) 握力および自発運動量 .....	5
3) 体重および摂餌量 .....	5
4) 尿検査 .....	6
5) 血液学検査 .....	6
6) 血液生化学検査 .....	6
7) 剖検 .....	7
8) 器官重量 .....	7
9) 病理組織学検査 .....	7
5. 統計解析 .....	7
結果 .....	9
1. 一般状態および死亡 .....	9
2. 機能観察総合検査 .....	9
3. 体重 .....	10
4. 摂餌量 .....	10
5. 尿検査 .....	10
6. 血液学検査 .....	10
7. 血液生化学検査 .....	10

8. 剖検	11
9. 器官重量	11
10. 病理組織学検査	11
考察	13
文献	15

A 図・群別平均値表

Figures 1~2	体重	1
Tables 1、2	一般状態および死亡率	3
Tables 3、4	詳細な臨床観察	7
Tables 5、6	感覚機能検査	21
Tables 7、8	握力および自発運動量	25
Tables 9、10	体重	29
Tables 11、12	摂餌量	31
Tables 13、14	尿検査	33
Tables 15、16	血液学検査	41
Tables 17、18	血液生化学検査	45
Tables 19、20	剖検	49
Tables 21、22	器官重量	51
Tables 23、24	病理組織学検査	55

## 要 約

4-クロロ-m-クレゾールの 28 日間反復経口投与毒性試験を、SD 系ラットを用いて実施した。投与量は、0 (対照：被験物質の溶媒として用いたオリブ油を投与)、15、60、250 および 1000 mg/kg/day とし、対照群および 1000 mg/kg 群は 14 日間の回復群として用いる雌雄各 5 匹を含む雌雄各 10 匹、15、60 および 250 mg/kg 群はそれぞれ雌雄各 5 匹を使用して試験を行った。

1000 mg/kg 群で、雌雄に振戦、自発運動低下、眼瞼下垂および腹臥位・横臥位、雌に下腹部の尿による汚れ等の一般状態の変化、雄に体重、体重増加量および摂餌量の低値並びに雌に 1 匹の死亡が認められた。また、血液生化学検査で雌に ALT 活性の高値、器官重量で雌雄に肝臓の相対重量の高値、剖検で雄に前胃の粘膜肥厚が認められ、病理組織学検査では雌雄に前胃粘膜の扁平上皮過形成および肝臓の肝細胞肥大が認められた。250 mg/kg 群では雌雄に前胃粘膜の扁平上皮過形成、さらに雄には投与開始初期に自発運動低下および腹臥位が一過性に認められた。15 および 60 mg/kg 群では、被験物質の投与による変化は認められなかった。回復群においては、これらの変化のうち前胃の変化を除いて認められず、また前胃の変化にも明らかな回復傾向が認められた。

以上の結果から、4-クロロ-m-クレゾールのラットへの 28 日間反復経口投与により、主な毒性影響として、胃および肝臓に対する影響が認められた。無影響量 (NOEL) および無毒性量 (NOAEL) は、いずれも 60 mg/kg/day と結論された。

## 目 的

4-クロロ-m-クレゾールをラットに 28 日間経口投与し、本物質の反復投与毒性について検討した。

## 材料および方法

### 1. 被験物質

4-クロロ-m-クレゾールは、水に難溶、有機溶剤および食物油に可溶性白色結晶物である。試験には、試薬（

純度 99.9%）を購入し、冷暗所（2～6℃）・密栓下で保管し、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（Appendix 1）。本物質の特性は、Appendix 1 に示す。

被験物質の投与液は局方オリブ油（官澤薬品株式会社，ロット番号 BH17）を溶媒とし、所定の投与用量となる濃度の溶液に調製した。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（2～6℃）・遮光下で密栓して保管した。冷所遮光下で 7 日間、その後室温遮光下で 1 日保管した投与液中の被験物質は安定であることが確認された（Appendix 2）ので、調製後 7 日以内に使用した。初回に調製され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. 動物および飼育条件

動物は、SD 系 [CrI : CD(SD)]ラットを用いた。ラットは、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター（神奈川県厚木市下古沢 795）から 4 週齢のものを搬入（雄 42 匹、雌 42 匹）し、雄は 7 日間、雌は 8 日間試験環境に馴化させた。馴化期間中に検疫を行い、発育および一般健康状態が良好なものについて、投与開始前日に体重を測定し、雌雄それぞれ全動物の体重の平均値に近いものから各 35 匹を選び、体重により層別化した後、動物を無作為に各群に振り分け、各群の体重分布が均一となるようにした。試験は 5 週齢で開始した。投与開始時の平均体重(体重範囲)は、雄 160 (145～171) g、雌 142 (130～153) g であった。ラットは、温度 22±3℃、湿度 55±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 時点灯、午後 7 時消灯)に設定したバリアーシステム動物室（第 7 室）で、個体別にステンレス製金

網ケージ〔260W×380D×180 H(mm)〕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（固型飼料ラボ MR ストック、日本農産工業株式会社、ロット番号 061164、061255）および飲料水（孔径 1 $\mu$ 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、それぞれ給餌器および自動給水装置または給水瓶（ポリカーボネートケージの場合）により、自由に摂取させた。

動物の個体識別は、ラックおよ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。

飼育期間中、動物室の温度は 21.5～22.1 $^{\circ}$ C、湿度は 53～60%の範囲で推移 (Appendix 4) した。また、飼料の分析結果 (Appendix 5) は、米国環境保護庁毒性物質規制法の「飼料および媒体の汚染物質限度 (1979)」等を参考にして当研究所が設定した許容範囲内にあり、飲料水は水道法に基づく水質基準に適合する (Appendix 6) ことが確認された。したがって、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化はなかったものと判断された。

本試験は、動物実験を科学的観点および倫理的な配慮の下に実施するために遵守すべき事項等を定めた、「財団法人 畜産生物科学安全研究所の動物実験実施規定」に従い、本施設の動物実験委員会の承認を得て行った。

### 3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法

投与量設定試験として、1群雌雄各4匹のSD系 [CrI : CD(SD)]ラットに、本物質を0 (対照 : オリーブ油投与)、50、150、500 および 1000 mg/kg/day の用量で、14日間経口投与した結果、500 mg/kg 以上の群あるいは 1000 mg/kg 群で、振戦、自発運動の低下、腹臥位および流涎が雌雄に、体重増加量および摂餌量の低値傾向が雄に認められた。さらに、総ビリルビンの低値が雄に、尿タンパク、血小板数およびコリンエステラーゼの低値、並びに総コレステロールおよびカリウムの高値が雌に認められた。剖検では、1000 mg/kg 群で前胃の軽度粘膜肥厚例が雌に認められ、器官重量では、1000 mg/kg 群で脳の相対重量のみの高値および脾臓の絶対重量のみの低値が雄に認められた。150 mg/kg 以下の群では、毒性影響は認められなかった。

従って、本試験における投与量については、28日間の反復投与により毒性影響が発現すると予測される 1000 mg/kg/day を最高用量、毒性影響が発現しないと予測される

15 mg/kg/day を最低用量とし、その間に 60 および 250 mg/kg/day の計 4 用量を設定した。

試験群の構成は、①溶媒投与群（以下、対照群）、②被験物質の 15 mg/kg/day 投与群（15 mg/kg 群）、③同 60 mg/kg/day 投与群（60 mg/kg 群）、④同 250 mg/kg/day 投与群（250 mg/kg 群）、⑤同 1000 mg/kg/day 投与群（1000 mg/kg 群）の 5 群とした。1 群の動物数は雌雄各 5 匹とした。さらに対照群と最高用量群については、現れる変化の回復性を調べるためのサテライト群として、別に雌雄各 5 匹からなる回復群を設けた。

投与方法は、投与液量を体重 1kg 当たり 5 mL とし、テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて、1 日 1 回、28 日間にわたって胃内に投与した。投与は午前中（9：00～11：02）に行った。対照群には、溶媒として用いた局方オリブ油を同様に投与した。各個体の投与液量は、至近日の測定体重を基に算出した。

#### 4. 観察および検査

28 日間の投与期間中あるいは投与期間終了時、および 14 日間の回復期間中あるいは回復期間終了時に、次の観察および検査を行った。

##### 1) 一般状態

全例について、毎日、投与期間においては投与前、投与直後、投与後概ね 30 分～1 時間および 4 時間以降の 4 回、回復期間においては少なくとも 1 日 1 回は主にケージサイドで、動物の生死、外観、行動等について観察した。

##### 2) 機能観察総合検査

###### (1) 詳細な臨床観察

全例について（ただし、一般状態の観察で明らかな中枢神経抑制症状の認められた 1000 mg/kg 群の雌雄については投与期間中の詳細な臨床観察は実施しなかった。）、投与開始前日およびその後は週 1 回、ケージサイドでの観察に加えて、動物をケージから取り出す時およびケージ外のアルミ製オープンフィールド(370W×560D×40Hmm)で、ケージからの出し易さ、ケージから出す時の扱い易さ、体躯緊張(弛緩～強直)、皮膚(色)、毛並み、立毛、眼瞼閉鎖状態、眼球突出、流涙、眼・鼻分泌物、流涎、下腹部被毛の尿による汚れ、肛門周囲の便による汚れ、発声、呼吸、姿勢、痙攣、振戦、探索行動(覚醒度)、歩行(よろめき)、異常行動(自咬、後ろ向き歩行等)、常同行動(過度の毛繕

い、反復旋回運動等)、排尿(回数)および排糞(個数)について観察し、認められた変化を評点(Appendix 6)で記録した。動物には無作為化法で観察番号を付け、観察者以外の者が群や動物番号を表示したケージの標識札を観察番号のみ表示した標識札に替え、観察者は観察番号順に観察を行うことにより、投与内容が不明な状態で観察した。

## (2) 感覚機能検査

投与期間終了時屠殺動物は投与4週(雌雄とも投与27日)に、回復期間終了時屠殺動物は回復2週(雌雄とも回復13日)に、聴覚反応(ピンセットで軽くケージを叩く音に対する驚愕反応)、視覚反応(顔面に棒を近づけた場合の接近反応)、触覚反応(腰部に触れた場合の反応)、痛覚反応(尾根部をピンセットで摘んだ場合の逃避、発声等の反応)、瞳孔反射(光に対する瞳孔の反応)および正向反射(面上で動物を背臥位にした場合の正常姿勢にもどる反応)を調べ、認められた反応を評点(Appendix 7)で記録した。

## (3) 握力および自発運動量

投与期間終了時屠殺動物は、投与4週(雌雄とも投与27日)に、回復期間終了時屠殺動物は回復2週(雌雄とも回復13日)に前肢および後肢の握力(ラット・マウス用握力測定装置、MK-380R/FR、室町機械株式会社)並びに自発運動量(自発運動量測定装置、SUPERMEX、室町機械株式会社、動物が発する遠赤外線をセンサーが感知し、測定装置内の区画間の60分間における移動回数を測定)の測定を行った。

## 4) 体重および摂餌量

体重は、投与1日(投与開始直前)、7、14、21および28日並びに回復7および14日に測定し、投与期間中および回復期間中の体重増加量を算出した。また屠殺日に測定し、器官の相対重量の算出に用いた。

摂餌量は、毎週1回、雄は投与5、12、19および26日並びに回復5および12日、雌は投与4、11、18および25日並びに回復4および11日に、それぞれ翌日までの24時間の摂餌量(飼料消費量)を測定した。

体重および摂餌量の測定には、電子天秤(FY-3000、エー・アンド・ディ株式会社)を用いた。

## 5) 尿検査

投与4週（雌雄とも投与22～23日）に、回復群は回復2週（雌雄とも回復8～9日）に動物を約3時間代謝ケージに収容し、得られた尿について、外観の観察、試験紙法（マルティスティックス、バイエルメディカル株式会社）によるpH、タンパク、糖、潜血およびウロビリノーゲンの定性的検査並びに沈渣の検査（URI-CELL液、ケンブリッジケミカルプロダクト社、で染色して鏡検）を行った。さらに、18時間収容して得られた尿について、尿量および比重（屈折計、エルマ光学株式会社）を測定した。

## 6) 血液学検査

投与期間終了時生存動物については最終投与の翌日、回復群については回復期間終了日の翌日に、エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より採血した。動物は前日の午後5時より除餌し、水のみを給与した。採取した血液は3分割し、その一部はEDTA・2Kで凝固阻止処理し、多項目自動血球計数装置（XT-2000iV、シスメックス株式会社）により、赤血球数（電気抵抗検出法）、血色素量（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（赤血球パルス高値検出法）、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度（以上、計算値）、血小板数（電気抵抗検出法）、白血球数、網状赤血球数および白血球百分率（以上、フローサイトメトリー法）を測定した。また、血液の一部を3.8%クエン酸ナトリウム液で凝固阻止処理して血漿を得、血液凝固自動測定装置（KC-10A、米国アメルング社）により、プロトロンビン時間（Quick一段法）および活性化部分トロンボプラスチン時間（エラジン酸活性化法）を測定した。

## 7) 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（ビュレット法）、アルブミン（BCG法）、A/G比（計算値）、血糖（GluK<sup>1</sup>・G-6-PDH<sup>2</sup>法）、総コレステロール〔酵素法（CES<sup>3</sup>・COD<sup>4</sup>・POD<sup>5</sup>系）〕、トリグリセライド〔酵素法（LPL<sup>6</sup>・GK<sup>7</sup>・GPO<sup>8</sup>・POD<sup>5</sup>系）〕、総ビリルビン（ジアゾ法）、尿素窒素（ウレアーゼ・UV法）、クレアチニン（Jaffe法）、AST、ALT、ALP、（以上、JSCC<sup>9</sup>法）、 $\gamma$ -GTP（SSCC<sup>10</sup>法）LDH（SFBC<sup>11</sup>法）、カルシウム（OCPC法）および無機リン〔酵素法（PNP<sup>12</sup>・XOD<sup>13</sup>・POD<sup>5</sup>系）〕を、また、電解質自動分析装置（NAKL-132、東亜ディーケーケー株式会社）により、ナトリウム、カリウムおよび塩素（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) : リポ蛋白質リパーゼ、7) : グリセロールキナーゼ、8) : L- $\alpha$ -グリセ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) : プリンヌクレオシドホスホリラーゼ、13) : キサンチンオキシダーゼ

## 8) 剖検

投与期間終了時生存動物については最終投与の翌日に、回復群については回復期間終了の翌日にエーテル麻酔下で採血に続いて放血屠殺し、体表、開口部粘膜および内部諸器官を肉眼的に観察した。

## 9) 器官重量

投与期間終了時生存動物および回復群の脳、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、下垂体、甲状腺、さらに雄では精巣、精巣上部、雌では卵巣を秤量（絶対重量）し、屠殺日の体重に基づいて対体重比（相対重量）を算出した。なお、対器官は左右を一括して、下垂体および甲状腺は固定後に秤量した。

## 10) 病理組織学検査

全例について下記器官・組織を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定（精巣、精巣上部はブアン液で前固定、肺は固定液を注入した後浸漬）して保存した。

脳（大脳、小脳、橋を含む）、下垂体、眼球、甲状腺（上皮小体を含む）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、心臓、気管および肺、肝臓、腎臓、胸腺、脾臓、副腎、胃（前胃、腺胃）、腸（十二指腸から直腸、パイエル板を含む）、生殖器（精巣又は卵巣）、副生殖器（子宮、膣又は前立腺、精囊、精巣上部）、膀胱、坐骨神経、リンパ節（下顎リンパ節、腸間膜リンパ節）、骨髄（大腿骨）

病理組織学検査は、死亡動物並びに投与期間終了時屠殺動物の対照群と 1000 mg/kg 群の上記器官について実施した。その結果、被験物質の投与に起因する変化が雌雄の肝臓および前胃に認められたので、15、60 および 250 mg/kg 群並びに回復群では雌雄の肝臓および前胃の標本作製し、検査した。検査は、常法に従ってパラフィン切片を作製し、H-E 染色を施して鏡検を行った。

## 5. 統計解析

得られた平均値あるいは頻度について、対照群との有意差（危険率 5% 以下）を次の

方法で検定した。

#### (1) パラメトリックデータ

多群間の比較については、Bartlett の分散検定を行った。分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行い、その結果有意差を認めた場合、Dunnett の検定法により対照群に対する各群の比較検定を行った。分散が一様でない場合は、ノンパラメトリックデータに用いる検定法に従った。2 群間の比較については、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、分散が一様でない場合は Aspin-Welch の t 検定を行った。(体重、体重増加量、摂餌量、握力、自発運動量、尿量、尿比重、血液学検査データ、血液生化学検査データ、器官重量)

#### (2) ノンパラメトリックデータ

多群間の比較については、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、その結果有意差を認めた場合、Dunnett 型の検定法により対照群と各群を比較した。2 群間の比較については、Mann-Whitney の U 検定を行った。(尿検査における定性的データ、白血球百分率)

#### (3) カテゴリカルデータ

Fisher の直接確率法を用いた (一般状態の観察、詳細な臨床観察、感覚機能検査、剖検および病理組織学検査における異常例の発現率)。なお、病理組織学検査所見のうち、グレード分けしたデータについては、Mann-Whitney の U 検定を行った。

## 結 果

### 1. 一般状態および死亡 (Tables 1、2、Appendices 9、10)

一般状態について、250 mg/kg 群で投与開始初期に、雄の 5 匹中 3 匹に腹臥位および 2 匹に自発運動低下が認められた。投与 4 日以降はこのような変化は認められなかった。1000 mg/kg 群では、雌雄の各 10 匹中全例に振戦、自発運動低下、眼瞼下垂、腹臥位・横臥位、および雌の全例に下腹部の尿による汚れ認められた。1000 mg/kg 群のこれらの症状は投与期間を通じて認められたが、症状の程度は投与開始初期に強い傾向にあった。さらに、異常呼吸音および紅涙も認められたが、異常呼吸音および紅涙の発現は雌雄の各 2~3 匹と少数、かつ、多くは投与期間中 1 日のみの変化であった。また、発現したいずれの変化も投与後 1~4 時間には消失し、翌日の投与前では異常は認められなかった。これらの症状に加えて、投与直後に一過性に発現する流涎が、250 および 1000 mg/kg 群の雌雄全例に認められた。投与のための保定により反射的流涎する例も認められた。死亡については、1000 mg/kg 群の雌の 1 匹が振戦、自発運動低下、眼瞼下垂、腹臥位、下腹部の尿による汚れおよび流涎を呈し、投与 12 日に死亡した。

回復期間においては、一般状態の変化および死亡は認められなかった。

### 2. 機能観察総合検査

#### 1) 詳細な臨床観察 (Tables 3、4、Appendices 11、12)

投与期間中の観察において、検査した 250 mg/kg 以下の群の雌雄に有意な変化は認められなかった。回復期間中の観察において、全ての被験物質投与群の雌雄に有意な変化は認められなかった。

#### 2) 感覚機能検査 (Tables 5、6、Appendices 13、14)

投与期間中および回復期間中の検査において、被験物質投与各群とも、各項目に変化は認められなかった。

#### 3) 握力および自発運動量 (Tables 7、8、Appendices 15、16)

投与期間中の測定において、被験物質投与各群とも、前後肢の握力および自発運動量に有意な変化は認められなかった。回復期間中の測定においては、1000 mg/kg 群で雄の前肢握力に有意な低値および雌の後肢握力に有意な高値が認められた。自発運動量に有意な変化は認められなかった。

### 3. 体重 (Figures 1、2、Tables 9、10、Appendices 17、18)

投与期間において、1000 mg/kg 群の雄の体重は投与期間を通じて対照群を下回って推移し、投与 7 日以降、全ての測定時点の体重に有意差が認められ、投与期間中の体重増加量は有意な低値を示した。雌の体重および体重増加量に有意な変化は認められなかった。回復期間においては、雌雄とも各測定時点の体重および回復期間中の体重増加量に有意な変化は認められなかった。

### 4. 摂餌量 (Tables 11、12、Appendices 19、20)

投与期間において、1000 mg/kg 群で雄の投与 1 週の摂餌量に有意な低値が認められた。なお、60 mg/kg 群の雄の投与 4 週の摂餌量にも有意な低値が認められたが、変化に用量相関性は認められず、被験物質の投与とは無関係な偶発的変化と判断された。回復期間においては、回復群の雌の回復 1 週に、摂餌量の有意な高値が認められた。

### 5. 尿検査 (Tables 13、14、Appendices 21、22)

投与期間中および回復期間中の検査において、被験物質投与各群とも、各項目に有意な変化は認められなかった。

### 6. 血液学検査 (Tables 15、16、Appendices 23、24)

投与期間終了時の検査において、1000 mg/kg 群で雌に白血百分率における単球比の有意な低値が認められた。回復期間終了時の検査において、回復群の雄にヘマトクリット値の有意な低値および網状赤血球数の有意な高値、雌に赤血球数の有意な高値が認められた。

### 7. 血液生化学検査 (Tables 17、18、Appendices 25、26)

投与期間終了時の検査において、1000 mg/kg 群で雄に総ビリルビンの有意な低値、雌に ALT の有意な高値が認められた。また、15 mg/kg 群で雄にアルブミン、A/G 比および尿素窒素、雌にカルシウムのいずれも有意な低値が認められた。回復期間終了時の検査においては、回復群の雌で総ビリルビンの有意な高値が認められた。雄の総ビリルビンおよび雌の ALT に有意な変化は認められなかった。

## 8. 剖検 (Tables 19、20、Appendices 27、28)

投与期間終了時屠殺動物において、1000 mg/kg 群で雄の 5 匹中 5 匹、また同群で投与期間中に死亡した雌の 1 匹に、前胃粘膜の軽度肥厚が認められた。また、回復期間終了時屠殺動物においては、1000 mg/kg 群の雄の 1 匹に精巣の小型化 (右側) が認められた。前胃粘膜の変化は認められなかった。

## 9. 器官重量 (Tables 21、22、Appendices 29、30)

投与期間終了時屠殺動物において、1000 mg/kg 群で雌雄に肝臓の相対重量、また、体重が有意な低値を示した雄ではさらに脳の相対重量の、いずれも有意な高値が認められた。さらに、60 mg/kg 群で雄に副腎の絶対重量の有意な低値が認められた。回復期間終了屠殺動物においては、変化は認められなかった。

## 10. 病理組織学検査 (Tables 23、24、Appendices 27、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が肝臓および前胃に認められた。肝臓では、小葉中心性肝細胞の軽度肥大が 1000 mg/kg 群で雄の 2 匹および雌の 3 匹に観察された。前胃では、扁平上皮の軽度過形成が 250mg/kg 群で雄の 1 匹および雌の 2 匹に、1000 mg/kg 群で雄は中等度過形成、雌は軽度～中等度過形成が各 5 匹に観察され、1000 mg/kg 群の雌雄の扁平上皮過形成の発現率には有意差が認められた。1000 mg/kg 群で認められた雌の死亡例 (No.532) では、軽度な肺のうっ血性水腫および炎症、胸腺の出血および脾臓の萎縮並びに重度な前胃の扁平上皮過形成が認められた。

器官重量で変化の認められた脳および副腎には、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

回復期間終了時屠殺動物においては、投与期間終了時屠殺動物で認められた肝臓の変化は認められず、前胃も軽度変化が雌雄とも各 5 匹中 1 匹に認められたのみで、回復あるいは回復傾向が確認された。以上の変化の他に、剖検時に精巣の小型化 (右側) がみられた回復群の雄の 1 匹 (No.032) に、精巣の精細管萎縮 (片側性) が認められた。

また、投与期間終了時屠殺動物および回復期間終了時屠殺動物の対照群のみ、あるいは対照群と 1000 mg/kg 群に、肺の血管周囲性リンパ球浸潤 (雄) および泡沫細胞集簇

(雌雄)、肝臓の巣状壊死(雄) および微小肉芽腫(雌雄)、腎臓の近位尿細管上皮硝子滴(雄)、孤立性嚢胞(雌雄)、皮質線維化(雌雄)、好塩基性尿細管(雌雄)、皮質リンパ球浸潤(雄)、皮髓境界部鉍質沈着(雌) および水腎症(雌)、膀胱の粘膜下組織リンパ球浸潤(雄)、胸腺の出血(雄)、脾臓の髓外造血(雌雄) および褐色色素沈着(雌雄) 並びに前立腺の間質リンパ球浸潤(雄) が認められたが、対照群と被験物質投与群間で発現率や変化の程度に差は認められなかった。また、被験物質投与群にのみ、肺のヘマトイジン結晶(雄)、心臓の心筋変性・線維化(雄)、肝臓の小葉周辺性肝細胞脂肪変性(雌雄)、胸腺の皮質萎縮(雌) および精巣の精細管萎縮(雄) が認められたが、各群1匹のみの発現で、しかもラットに自然発生病変として発現する変化<sup>1)</sup> でもあることから、これらはいずれも被験物質の投与とは無関係な変化と判断された。

## 考 察

クロクロゼールの毒性について、本被験物質の異性体である 4-クロロ-*o*-クレゾールに関しては、0、15、60、250 および 1000 mg/kg/day の用量でラットに 28 日間経口投与して実施された反復投与毒性試験の結果が報告<sup>2)</sup>されている。主な毒性として、前胃、肝臓および膀胱に対する影響が 250 mg/kg あるいは 1000 mg/kg 群で、さらに 1000 mg/kg 群では雄に体重の低値、雌雄に自発運動低下、深大呼吸、筋の弛緩、腹臥姿勢、流涎などの一般状態の変化および死亡が認められており、無影響量は雌雄とも 60 mg/kg/day と推定されている。

今回、4-クロロ-*m*-クレゾールについて、0、15、60、250 および 1000mg/kg/day の用量でラットに 28 日間経口投与し、その反復投与毒性を検討した。

その結果、被験物質の投与による影響が、主に肝臓および前胃に認められた。

肝臓に対する影響について、1000 mg/kg 群で雌雄に肝臓相対重量の高値が認められ、病理組織学検査で小葉中心性の肝細胞肥大が観察された。

後述のように、被験物質の投与により発現した症状は、投与の経過につれて減弱する傾向が認められたことから、肝臓の肝細胞肥大は酵素誘導と関連した変化と考えられる。しかしながら、血液生化学検査で 1000 mg/kg 群の雌に ALT 活性の高値が認められており、その値は背景データにおける基準値の範囲（Appendix 34 参照）のごく軽度な変化であったものの、肝機能に対する影響を示唆している可能性も否定できないと考えられる。

胃に対する影響について、1000 mg/kg 群で雄に前胃粘膜の肥厚が剖検で認められ、病理組織学検査では、250 および 1000 mg/kg 群の雌雄に前胃の扁平上皮過形成が観察された。このような変化は、局所刺激性を有する化学物質のラットへの経口投与時に認められ、被験物質の粘膜傷害に対する反応性の変化と考えられている<sup>1)</sup>。

4-クロロ-*o*-クレゾールは強い刺激性を有し<sup>3)</sup>、そのラットへの経口投与により、前胃の扁平上皮過形成が発現する<sup>2)</sup>。本試験結果は、4-クロロ-*m*-クレゾールも 4-クロロ-*o*-クレゾールと同様に、刺激性を有することを示唆している。

1000 mg/kg 群の雄で認められた体重および摂餌量の低値は、胃の変化が雄に強い傾向にあったことから、主に胃に対する影響を反映した変化と思われる。さらに、同群で散発的に認められた異常呼吸音についても、気管や肺に病理組織学的変化が認められて

いないことから、投与液の刺激性と関連した変化と判断された。

臨床観察で、1000 mg/kg 群の雌雄に一般状態の変化が認められ、振戦、自発運動低下、眼瞼下垂、腹臥位・横臥位、さらに雌に下腹部の尿による汚れ等が観察された。これらの症状と関連して、神経系器官・組織に病理組織学的変化は認められず、症状は毎日の投与後短時間で消失し、投与の反復によっても増強せず、むしろ減弱する傾向にあり、投与4週に実施した感覚機能検査、握力および自発運動量においても変化は認められなかった。

1000 mg/kg 群で雌に認められた1匹の死亡例には、振戦、自発運動低下、眼瞼下垂、腹臥位、下腹部の尿による汚れおよび流涎などの一般状態の変化並びに前胃の重度な扁平上皮過形成が認められ、被験物質の影響が強く現れたものと考えられたほか、軽度ながら肺にうっ血性水腫および炎症が認められ、刺激性投与液の僅かな誤嚥も加わって死亡したものと推察された。

250 mg/kg 群においても、雄に自発運動低下および腹臥位が認められたが、投与開始初期の一過性の変化で、その後実施した詳細な臨床観察を含む機能観察総合検査で、変化は認められなかった。したがって、250 mg/kg 群における一般状態の変化はごく軽度なものと考えられる。

250 および 1000 mg/kg 群の雌雄で投与直後に一過性に認められた流涎については、雌雄に局所刺激性による変化と考えられる前胃粘膜の肥厚、組織学的には前胃の扁平上皮過形成が認められたことから、被験物質の吸収による毒性とは考え難く、投与液の刺激性に関連した変化と考えられる。

15 mg/kg 群で認められた雄のアルブミン、A/G 比および尿素窒素並びに雌のカルシウムの低値には用量相関性は認められなかった。さらに、1000 mg/kg 群で認められた雄の総ビリルビンの低値および雌の白血球百分率における単求比の低値を含めて、いずれも背景データにおける基準値の概ね範囲内の変化 (Appendix 33, 34 参照) であった。したがって、これらの血液学的あるいは血液生化学的变化はいずれも、被験物質の投与による毒性影響ではなく、偶発的な変化と判断された。

器官重量で認められた 1000 mg/kg 群の雄の脳の相対重量の高値について、体重の低値に伴う非特異的な変化であり、また、60 mg/kg 群で雄に認められた副腎の絶対重量のみの低値についても、用量相関性が認められず、病理組織学的変化も認められなかつ

た。したがって、これら脳および副腎の重量変化についても、被験物質の毒性影響を示唆する変化ではないと判断された。

このような投与期間中の観察あるいは投与期間終了時の検査で認められた変化は、回復群では前胃の変化を除いて回復し、前胃の変化にも明らかな回復傾向が認められた。したがって、4-クロロ-m-クレゾールの毒性は可逆的であると判断された。

また、回復群では握力、血液学検査および血液生化学検査で変化が散発的に認められたが、いずれも軽度、かつ背景データの基準値内の変化で、関連する変化も認められなかったことから、遅発的な毒性影響を示すものではないと判断された。

以上の結果から、4-クロロ-m-クレゾールのラットへの28日間反復経口投与において認められた主な毒性は、肝臓および前胃に対する影響であった。雌雄の無影響量（NOEL）および無毒性量（NOAEL）は、いずれも60 mg/kg/dayと結論された。

#### 文 献

- 1) 日本毒性病理学会編、「毒性病理学」，日本毒性病理学会，名古屋，2000.
- 2) 4-クロロ-o-クレゾールのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験．化学物質毒性試験報告，4，625-633，1996.
- 3) R. A. Lenga, "Sigma-Aldrich Library of Chemical Safety Data," 2, Vol.1, Sigma-Aldrich, Milwaukee, 1988, p807.

4-クロロ-m-クレゾールのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験

(試験番号：06-087)

## 最終報告書 添付資料A

(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

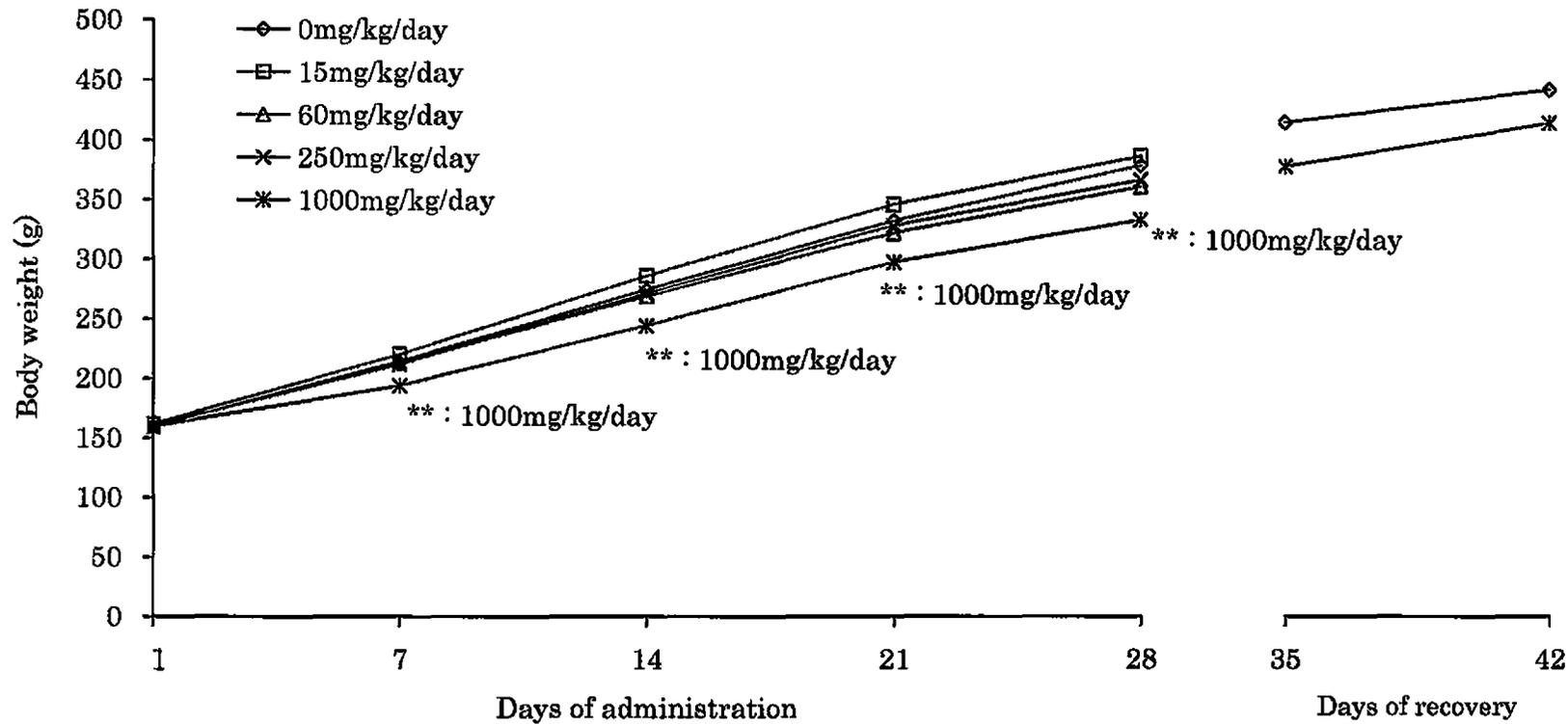


Fig.1 Body weight change of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

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

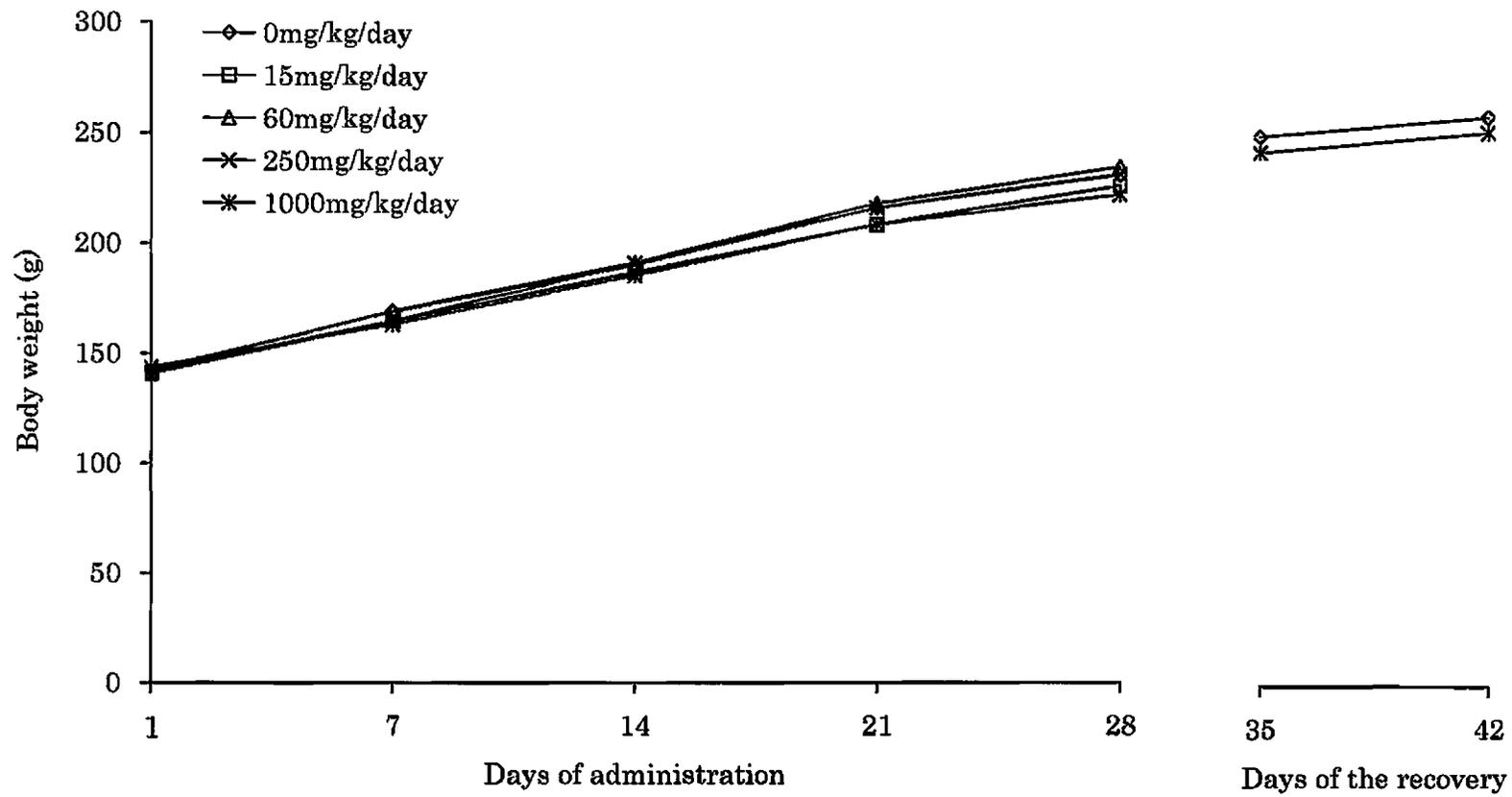


Fig.2 Body weight change of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Table 1-1 General conditions and mortality of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions (Clinical signs)	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Administration period									Recovery period	
			0			15	60	250	1000			0	1000
			TK	KR	Total	TK	TK	TK	TK	KR	Total	KR	KR
			5	5	10	5	5	5	5	5	10	5	5
Tremor	-		5	5	10	5	5	5	0	0	0	5	5
	+		0	0	0	0	0	0	3	0	3	0	0
	++		0	0	0	0	0	0	2	5	7	0	0
											10**		
Decrease in locomotor activity	-		5	5	10	5	5	3	0	0	0	5	5
	+		0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	++		0	0	0	0	0	0	5	5	10	0	0
								2			10**		
Ptosis	-		5	5	10	5	5	5	0	0	0	5	5
	+		0	0	0	0	0	0	5	5	10**	0	0
Prone/side position			0	0	0	0	0	3	5	5	10**	0	0

- : Negative, + : Slight, ++ : Moderate.

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

Table 1-2 General conditions and mortality of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions (Clinical signs)	Grade	Dose (mg/kg/day) No. of animals	Administration period									Recovery period	
			0			15	60	250	1000			0	1000
			TK	KR	Total	TK	TK	TK	TK	KR	Total	KR	KR
Abnormal respiratory sound	-		5	5	10	5	5	5	2	5	7	5	5
	+		0	0	0	0	0	0	3	0	3	0	0
Reddish tear	-		5	5	10	5	5	5	5	2	7	5	5
	+		0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0
Salivation	-		5	5	10	5	5	0	0	0	0	5	5
	+		0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
	++		0	0	0	0	0	0	5	5	10	0	0
Mortality (%)			0			0	0	0	0			0	0

- : Negative, + : Slight, ++ : Moderate.

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

Table 2-1 General conditions and mortality of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions (Clinical signs)	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Administration period									Recovery period	
			0			15	60	250	1000			0	1000
			TK	KR	Total	TK	TK	TK	TK	KR	Total	KR	KR
			5	5	10	5	5	5	5	5	10	5	4
Tremor	-		5	5	10	5	5	5	0	0	0	5	4
	+		0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	++		0	0	0	0	0	0	5	4	9	0	0
											10 **		
Decrease in locomotor activity	-		5	5	10	5	5	5	0	0	0	5	4
	++		0	0	0	0	0	0	5	5	10	0	0
Ptosis	-		5	5	10	5	5	5	0	0	0	5	4
	+		0	0	0	0	0	0	5	5	10	0	0
Prone/side position			0	0	0	0	0	0	5	5	10	0	0

- : Negative, + : Slight, ++ : Moderate.

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

Table 2-2 General conditions and mortality of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

General conditions (Clinical signs)	Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Administration period									Recovery period					
			0			15		60		250			1000			0	1000
			TK	KR	Total	TK	TK	TK	TK	KR	Total	KR	KR				
			5	5	10	5	5	5	5	5	10	5	4				
Soiled perineal region	-		5	5	10	5	5	5	0	0	0	5	4				
	+		0	0	0	0	0	0	5	5	10 **	0	0				
Abnormal respiratory sound	-		5	5	10	5	5	5	2	5	7	5	4				
	+		0	0	0	0	0	0	3	0	3	0	0				
Reddish tear	-		5	5	10	5	5	5	4	4	8	5	4				
	+		0	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0				
Death			0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0				
Salivation	-		5	5	10	5	5	0	0	0	0	5	4				
	+		0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0				
	++		0	0	0	0	0	0	5	5	10	0	0				
		Mortality (%)	0			0		0			10			0			

- : Negative, + : Slight, ++ : Moderate.

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

Table 3-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< Before administration period >

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	15	60	250	1000
		10	5	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal	10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1	8	5	4	5	9
	2 or more	2	0	1	0	1
	Color: Pale yellow	3/3	-	3/3	2/2	6/6
Defecation	Not detected or 1	8	5	5	4	8
	2 or more	2	0	0	1	2
	Appearance: Normal	2/2	-	-	2/2	2/2

Table 3-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

( On week 1 of the administration period )

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	15	60	250
		10	5	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5
Muscle tone	Normal	10	5	5	5
Skin	Normal	10	5	5	5
Fur	Normal	10	5	5	5
Piloerection	Not detected	10	5	5	5
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	5
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5
Salivation	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5
Vocalization	Not detected	10	5	5	5
Breathing	Normal	10	5	5	5
Body position	Normal	10	5	5	5
Convulsion	Not detected	10	5	5	5
Tremor	Not detected	10	5	5	5
Exploration	Normal	10	5	5	5
Walk	Normal	10	5	5	5
Abnormal behavior	Normal	10	5	5	5
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5
Urination	Not detected or 1	10	5	5	5
	2 or more	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	6/6	-	1/1	2/2
Defecation	Not detected or 1	6	5	5	5
	2 or more	4	0	0	0
	Appearance:Normal	5/5	-	-	2/2

1000 mg/kg group was not examined.

Table 3-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

( On week 2 of the administration period )

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	15	60	250
		10	5	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5
Muscle tone	Normal	10	5	5	5
Skin	Normal	10	5	5	5
Fur	Normal	10	5	5	5
Piloerection	Not detected	10	5	5	5
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	5
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5
Salivation	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5
Vocalization	Not detected	10	5	5	5
Breathing	Normal	10	5	5	5
Body position	Normal	10	5	5	5
Convulsion	Not detected	10	5	5	5
Tremor	Not detected	10	5	5	5
Exploration	Normal	10	5	5	5
Walk	Normal	10	5	5	5
Abnormal behavior	Normal	10	5	5	5
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5
Urination	Not detected or 1	8	4	5	4
	2 or more	2	1	0	1
	Color: Pale yellow	6/6	2/2	2/2	2/2
Defecation	Not detected or 1	6	5	4	2
	2 or more	4	0	1	3
	Appearance: Normal	4/4	1/1	1/1	3/3

1000 mg/kg group was not examined.

Table 3-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 3 of the administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	15	60	250
		10	5	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5
Muscle tone	Normal	10	5	5	5
Skin	Normal	10	5	5	5
Fur	Normal	10	5	5	5
Piloerection	Not detected	10	5	5	5
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	5
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5
Salivation	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5
Vocalization	Not detected	10	5	5	5
Breathing	Normal	10	5	5	5
Body position	Normal	10	5	5	5
Convulsion	Not detected	10	5	5	5
Tremor	Not detected	10	5	5	5
Exploration	Normal	10	5	5	5
Walk	Normal	10	5	5	5
Abnormal behavior	Normal	10	5	5	5
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5
Urination	Not detected or 1	10	5	5	5
	2 or more	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	-	1/1	1/1	1/1
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	5
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	1/1	-	-	1/1

1000 mg/kg group was not examined.

Table 3-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

( On week 4 of the administration period )

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	15	60	250	
		10	5	5	5	
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5	
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5	
Muscle tone	Normal	10	5	5	5	
Skin	Normal	10	5	5	5	
	Pale skin	10	5	5	5	
Fur	Normal	10	5	5	5	
Piloerection	Not detected	10	5	5	5	
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	5	
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5	
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5	
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5	
Salivation	Not detected	10	5	5	5	
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5	
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5	
Vocalization	Not detected	10	5	5	5	
Breathing	Normal	10	5	5	5	
Body position	Normal	10	5	5	5	
Convulsion	Not detected	10	5	5	5	
Tremor	Not detected	10	5	5	5	
Exploration	Normal	10	5	5	5	
Walk	Normal	10	5	5	5	
Abnormal behavior	Normal	10	5	5	5	
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5	
	Urination	Not detected or 1	10	5	5	5
	2 or more	0	0	0	0	
Defecation	Color: Pale yellow	-	1/1	2/2	2/2	
	Not detected or 1	10	5	5	4	
	2 or more	0	0	0	1	
	Appearance: Normal	-	-	-	1/1	

1000 mg/kg group was not examined.

Table 3-6 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

( On week 1 of the recovery period )

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye-nose discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Urination	Not detected or 1	5	4
	2 or more	0	1
	Color:Pale yellow	1/1	1/1
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance:Normal	-	-

Table 3-7 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< On week 2 of the recovery period >

Items	Dose(mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye-nose discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Urination	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Color: Pale yellow	1/1	-
Defecation	Not detected or 1	5	5
	2 or more	0	0
	Appearance: Normal	-	-

Table 4-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< Before administration period >

Items	Dose(mg/kg/day)	0	15	60	250	1000
		No. of animals	10	5	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	5	10
Breathing	Normal	10	5	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	5	10
Abnormal behavior	Normal	10	5	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	4	4	5	10
	2 or more	0	1	1	0	0
	Color:Pale yellow	4/4	4/4	2/2	1/1	4/4
Defecation	Not detected or 1	8	5	4	5	10
	2 or more	2	0	1	0	0
	Appearance:Normal	3/3	1/1	2/2	1/1	2/2

Table 4-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

( On week 1 of the administration period )

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	15	60	250
		10	5	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5
Muscle tone	Normal	10	5	5	5
Skin	Normal	10	5	5	5
Fur	Normal	10	5	5	5
Piloerection	Not detected	10	5	5	5
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	5
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5
Salivation	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur around anus with feces	Severe	0	0	0	0
Vocalization	Not detected	10	5	5	5
Breathing	Normal	10	5	5	5
Body position	Normal	10	5	5	5
Convulsion	Not detected	10	5	5	5
Tremor	Not detected	10	5	5	5
Exploration	Normal	10	5	5	5
Walk	Normal	10	5	5	5
Abnormal behavior	Normal	10	5	5	5
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5
Urination	Not detected or 1	9	5	5	5
	2 or more	1	0	0	0
	Color: Pale yellow	1/1	-	-	-
Defecation	Not detected or 1	9	5	4	5
	2 or more	1	0	1	0
	Appearance:Normal	1/1	-	1/1	-

1000 mg/kg group was not examined.

Table 4-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

( On week 2 of the administration period )

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	15	60	250
		10	5	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5
Muscle tone	Normal	10	5	5	5
Skin	Normal	10	5	5	5
Fur	Normal	10	5	5	5
Piloerection	Not detected	10	5	5	5
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	5
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5
Salivation	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5
Vocalization	Not detected	10	5	5	5
Breathing	Normal	10	5	5	5
Body position	Normal	10	5	5	5
Convulsion	Not detected	10	5	5	5
Tremor	Not detected	10	5	5	5
Exploration	Normal	10	5	5	5
Walk	Normal	10	5	5	5
Abnormal behavior	Normal	10	5	5	5
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5
Urination	Not detected or 1	10	5	5	5
	2 or more	0	0	0	0
	Color :Pale yellow	-	-	1/1	-
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	5
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	-

1000 mg/kg group was not examined.

Table 4-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

( On week 3 of the administration period )

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	15	60	250
		10	5	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5
Muscle tone	Normal	10	5	5	5
Skin	Normal	10	5	5	5
Fur	Normal	10	5	5	5
Piloerection	Not detected	10	5	5	5
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	5
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5
Salivation	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5
Vocalization	Not detected	10	5	5	5
Breathing	Normal	10	5	5	5
Body position	Normal	10	5	5	5
Convulsion	Not detected	10	5	5	5
Tremor	Not detected	10	5	5	5
Exploration	Normal	10	5	5	5
Walk	Normal	10	5	5	5
Abnormal behavior	Normal	10	5	5	5
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5
Urination	Not detected or 1	10	5	5	5
	2 or more	0	0	0	0
	Color :Pale yellow	-	-	-	-
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	5
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	1/1	-	-

1000 mg/kg group was not examined.

Table 4-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of the administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	15	60	250
		10	5	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	5
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	5
Muscle tone	Normal	10	5	5	5
Skin	Normal	10	5	5	5
Fur	Normal	10	5	5	5
Piloerection	Not detected	10	5	5	5
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	5
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	5
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	5
Lacrimation	Not detected	10	5	5	5
Salivation	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	10	5	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	5
Vocalization	Not detected	10	5	5	5
Breathing	Normal	10	5	5	5
Body position	Normal	10	5	5	5
Convulsion	Not detected	10	5	5	5
Tremor	Not detected	10	5	5	5
Exploration	Normal	10	5	5	5
Walk	Normal	10	5	5	5
Abnormal behavior	Normal	10	5	5	5
Stereotypy	Not detected	10	5	5	5
Urination	Not detected or 1	10	5	5	5
	2 or more	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	1/1	-	1/1	1/1
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	5
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	1/1

1000 mg/kg group was not examined.

Table 4-6 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 1 of the recovery period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	4
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	4
Reactivity on handling	Normal	5	4
Muscle tone	Normal	5	4
Skin	Normal	5	4
Fur	Normal	5	4
Piloerection	Not detected	5	4
Eye-nose discharge	Not detected	5	4
Palpebral closure	Not detected	5	4
Exophthalmos	Not detected	5	4
Lacrimation	Not detected	5	4
Salivation	Not detected	5	4
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	4
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	4
Vocalization	Not detected	5	4
Breathing	Normal	5	4
Body position	Normal	5	4
Convulsion	Not detected	5	4
Tremor	Not detected	5	4
Exploration	Normal	5	4
Walk	Normal	5	4
Abnormal behavior	Normal	5	4
Stereotypy	Not detected	5	4
Urination	Not detected or 1	5	4
	2 or more	0	0
	Color:Pale yellow	-	1/1
Defecation	Not detected or 1	5	4
	2 or more	0	0
	Appearance:Normal	-	1/1

Table 4-7 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	4
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	4
Reactivity on handling	Normal	5	4
Muscle tone	Normal	5	4
Skin	Normal	5	4
Fur	Normal	5	4
Piloerection	Not detected	5	4
Eye-nose discharge	Not detected	5	4
Palpebral closure	Not detected	5	4
Exophthalmos	Not detected	5	4
Lacrimation	Not detected	5	4
Salivation	Not detected	5	4
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	4
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	4
Vocalization	Not detected	5	4
Breathing	Normal	5	4
Body position	Normal	5	4
Convulsion	Not detected	5	4
Tremor	Not detected	5	4
Exploration	Normal	5	4
Walk	Normal	5	4
Abnormal behavior	Normal	5	4
Stereotypy	Not detected	5	4
Urination	Not detected or 1	5	4
	2 or more	0	0
	Color: Pale yellow	-	1/1
Defecation	Not detected or 1	5	4
	2 or more	0	0
	Appearance: Normal	-	1/1

Table 5 · 1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 4 of the administration period 〉

Items	Dose(mg/kg/day)	0	15	60	250	1000
	No. of animals examined	5	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5	5

Table 5 - 2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Items	Dose(mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals examined	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 6 - 1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

( On week 4 of the administration period )

Items	Dose(mg/kg/day)	0	15	60	250	1000
	No. of animals examined	5	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5	5

Table 6 - 2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Items	Dose(mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals examined	5	4
Eye sight reaction	Normal	5	4
Hearing reaction	Normal	5	4
Sense of touch reaction	Normal	5	4
Pain reaction	Normal	5	4
Pupil reflex	Normal	5	4
Righting reflex	Normal	5	4

Table 7 - 1 Mean value of landing grip strength and motor activity of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

<On week 4 of the administration period>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	5	735 ± 227	243 ± 34	10171 ± 1638
15	5	710 ± 117	310 ± 112	11372 ± 1777
60	5	709 ± 74	318 ± 79	11789 ± 2969
250	5	730 ± 100	227 ± 79	12359 ± 1527
1000	5	654 ± 136	300 ± 89	8125 ± 3738

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 7 · 2 Mean value of landing grip strength and motor activity of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

<On week 2 of the recovery period>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	5	730	266	14322
		± 60	± 47	± 1083
1000	5	635*	279	14444
		± 51	± 28	± 1143

Each value is expressed as mean ± S.D.

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

Table 8 - 1 Mean value of landing grip strength and motor activity of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

<On week 4 of the administration period>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength(g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	5	461	343	11398
		± 79	± 93	± 3342
15	5	542	339	12512
		± 111	± 94	± 1076
60	5	550	314	12596
		± 96	± 93	± 2836
250	5	514	404	11065
		± 54	± 84	± 2805
1000	5	521	446	12295
		± 96	± 26	± 4534

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 8 · 2 Mean value of landing grip strength and motor activity of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

<On week 2 of the recovery period>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength (g)		Motor activity (counts)
		Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	5	580 ± 95	197 ± 23	12372 ± 5111
1000	4	593 ± 72	260** ± 23	13736 ± 1224

Each value is expressed as mean ± S.D.

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

Table 9 Body weight of male rats treated with 4-chloro-m-cresol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)

Dose (mg/kg/day)	Day of the administration period					Gain 1~28	Day of the recovery period		Gain 35~42
	1	7	14	21	28		35	42	
0	160	214	274	332	378	218	427	455	28
	± 7 (10)	± 13 (10)	± 19 (10)	± 25 (10)	± 27 (10)	± 25 (10)	± 33 (5)	± 41 (5)	± 10 (5)
15	161	220	286	346	386	225			
	± 5 (5)	± 7 (5)	± 9 (5)	± 11 (5)	± 18 (5)	± 17 (5)			
60	160	213	269	322	360	200			
	± 6 (5)	± 11 (5)	± 12 (5)	± 16 (5)	± 15 (5)	± 16 (5)			
250	160	212	272	328	366	206			
	± 4 (5)	± 5 (5)	± 9 (5)	± 14 (5)	± 14 (5)	± 11 (5)			
1000	160	194**	244**	298**	333**	173**	389	427	37
	± 7 (10)	± 19 (10)	± 23 (10)	± 24 (10)	± 27 (10)	± 24 (10)	± 25 (5)	± 22 (5)	± 5 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

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

Table 10 Body weight of female rats treated with 4-chloro-m-creasol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g)

Dose (mg/kg/day)	Day of the administration period					Gain 1~28	Day of the recovery period		Gain 35~42
	1	7	14	21	28		35	42	
0	142 ± 7 (10)	169 ± 11 (10)	190 ± 16 (10)	216 ± 19 (10)	231 ± 22 (10)	89 ± 18 (10)	256 ± 24 (5)	265 ± 24 (5)	8 ± 7 (5)
15	141 ± 5 (5)	165 ± 10 (5)	187 ± 12 (5)	208 ± 14 (5)	226 ± 15 (5)	85 ± 11 (5)			
60	142 ± 8 (5)	169 ± 7 (5)	191 ± 11 (5)	218 ± 16 (5)	234 ± 16 (5)	93 ± 9 (5)			
250	142 ± 6 (5)	165 ± 5 (5)	191 ± 9 (5)	216 ± 11 (5)	231 ± 17 (5)	89 ± 13 (5)			
1000	144 ± 7 (10)	163 ± 10 (10)	185 ± 13 (9)	209 ± 19 (9)	222 ± 22 (9)	79 ± 19 (9)	249 ± 15 (4)	260 ± 13 (4)	11 ± 7 (4)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

Table 11 Food consumption of male rats treated with 4-chloro-m-creasol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study (g/rat/day)

Dose (mg/kg/day)	Week of the administration period				Week of the recovery period	
	1	2	3	4	1	2
0	27 ± 3 (10)	27 ± 3 (10)	29 ± 3 (10)	30 ± 2 (10)	35 ± 3 (5)	35 ± 5 (5)
15	29 ± 3 (5)	29 ± 2 (5)	32 ± 2 (5)	29 ± 5 (5)		
60	27 ± 3 (5)	26 ± 1 (5)	27 ± 3 (5)	26** ± 1 (5)		
250	26 ± 2 (5)	29 ± 3 (5)	29 ± 2 (5)	27 ± 1 (5)		
1000	22** ± 4 (10)	26 ± 4 (10)	29 ± 6 (10)	26 ± 5 (10)	36 ± 2 (5)	37 ± 4 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

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

Table 12 Food consumption of female rats treated with 4-chloro-m-creosol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(g/rat/day)

Dose (mg/kg/day)	Week of the administration period				Week of the recovery period	
	1	2	3	4	1	2
0	19 ± 2 (10)	20 ± 2 (10)	19 ± 3 (10)	17 ± 3 (10)	23 ± 5 (5)	22 ± 4 (5)
15	18 ± 2 (5)	17 ± 1 (5)	18 ± 3 (5)	19 ± 2 (5)		
60	20 ± 2 (5)	19 ± 2 (5)	21 ± 1 (5)	18 ± 3 (5)		
250	19 ± 2 (5)	19 ± 3 (5)	17 ± 3 (5)	20 ± 2 (5)		
1000	18 ± 3 (10)	19 ± 4 (10)	20 ± 3 (9)	18 ± 8 (9)	29* ± 2 (4)	24 ± 3 (4)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

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

Table 13 - 1 Urinary findings of male rats treated orally with 4-chloro-m-cresol in the 28-day repeated dose toxicity study

< Administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		Volume <sup>a)</sup> (mL/18hr)	Specific <sup>a)</sup> gravity	pH											
		PY	C	-	+			5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5					
0	5	5		5		9.7 ± 2.7	1.052 ± 0.007												5
15	5	5		5		10.8 ± 3.6	1.052 ± 0.010												5
60	5	5		5		10.6 ± 3.4	1.050 ± 0.014												5
250	5	5		5		11.2 ± 4.2	1.049 ± 0.013												5
1000	5	5		5		14.0 ± 6.0	1.046 ± 0.016												5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Protein					Glucose				Occult blood					Urobilinogen			
		-	±	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4
0	5			5			5					5							5
15	5		1	4			5					5							5
60	5			5			5					5							5
250	5		1	3	1		5					5							5
1000	5			5			5					5							5

a) : Mean±S.D.  
 Color : PY(pale yellow), C(colorless).  
 Cloudy : -(negligible), +(cloudy).  
 Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).  
 Glucose : -(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL).  
 Occult blood : -(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).  
 Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Table 13 - 2 Urinary findings of male rats treated orally with 4-chloro-m-cresol in the 28-day repeated dose toxicity study

< Administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Crystals																	
		Erythrocytes				Leukocytes				Mg			Ca			Ams			
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+	2+
0	5	5				5				3	1	1		5			5		
15	5	5				5				4	1			5			5		
60	5	5				5				2	3			4	1		5		
250	5	5				5				4	1			5			5		
1000	5	5				5				4	1			3	2		5		

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Epithelial cells										Casts						Fat globules		
		Sq				R			S			G		H		W				
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+	2+	-	1+	-	1+	-	1+	-	1+	2+
0	5	2	3				5			5			5		5		5			5
15	5	2	3				5			5			5		5		5			5
60	5	2	3				5			5			5		5		5			5
250	5	3	2				5			5			5		5		5			5
1000	5	1	4				5			5			5		5		5			5

- ; Not observed, 1+ ; A few in some fields, 2+ ; A few in all fields, 3+ ; Many in all fields.  
 Crystals ; Mg (ammonium magnesium phosphate), Ca (calcium carbonate), Ams (amorphous).  
 Epithelial cells ; Sq (squamous), R (round), S (spindle).  
 Casts ; G (granule), H (hyaline), W (waxy).

Table 13 - 3 Urinary findings of male rats treated orally with 4-chloro-m-cresol in the 28-day repeated dose toxicity study

< Recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		Volume <sup>a)</sup> (mL/18hr)	Specific <sup>a)</sup> gravity	pH											
		PY	C	-	+			5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5					
0	5	5		5		13.5 ± 2.7	1.056 ± 0.004									1	4		
1000	5	5		5		13.4 ± 4.0	1.064 ± 0.015											5	

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Protein					Glucose				Occult blood					Urobilinogen				
		-	±	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	
0	5		1	4			5				5								5	
1000	5		2	3			5				5								5	

a) : Mean±S.D.

Color : PY(pale yellow), C(colorless).

Cloudy : -(negligible), +(cloudy).

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).

Glucose : -(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL).

Occult blood : -(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Table 13 - 4 Urinary findings of male rats treated orally with 4-chloro-m-cresol in the 28-day repeated dose toxicity study

< Recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals										
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	Mg				Ca			Ams			
										-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+	2+	
0	5	5				5				1	1	2	1	5					5	
1000	5	5				5				1		4		5					5	

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Epithelial cells						Casts						Fat globules						
		Sq				R		S		G		H		W		-	1+	2+		
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+	2+	-	1+	-	1+	-	1+	-	1+	2+
0	5	1	4			5			5			5		5		5			5	
1000	5	1	4			5			5			5		5		5			5	

- ; Not observed, 1+ ; A few in some fields, 2+ ; A few in all fields, 3+ ; Many in all fields.  
 Crystals ; Mg (ammonium magnesium phosphate), Ca (calcium carbonate), Ams (amorphous).  
 Epithelial cells ; Sq (squamous), R (round), S (spindle).  
 Casts ; G (granule), H (hyaline), W (waxy).

Table 14 - 1 Urinary findings of female rats treated orally with 4-chloro-m-cresol in the 28-day repeated dose toxicity study

< Administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		Volume <sup>a)</sup> (mL/18hr)	Specific <sup>a)</sup> gravity	pH								
		PY	C	-	+			5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5		
0	5	5		5		7.9 ± 5.3	1.056 ± 0.021			1						4
15	5	5		5		8.6 ± 4.8	1.054 ± 0.021								1	4
60	5	5		5		8.6 ± 3.0	1.051 ± 0.011						1		1	3
250	5	5		5		6.3 ± 2.2	1.061 ± 0.009									5
1000	5	5		5		11.3 ± 4.2	1.046 ± 0.013				1		1		1	2

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Protein					Glucose				Occult blood					Urobilinogen			
		-	±	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4
0	5		2	2	1		5				5					5			
15	5		4	1			5				5					5			
60	5		4	1			5				5					5			
250	5		4	1			5				5					5			
1000	5	1	2	2			5				5					5			

a) : Mean±S.D.  
 Color : PY(pale yellow), C(colorless).  
 Cloudy : -(negligible), +(cloudy).  
 Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).  
 Glucose : -(negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL).  
 Occult blood : -(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).  
 Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Table 14 - 2 Urinary findings of female rats treated orally with 4-chloro-m-cresol in the 28-day repeated dose toxicity study

< Administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals								
										Mg				Ca			Ams	
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+
0	5	5				5				3		2			5			5
15	5	5				5				3	1	1			5			5
60	5	5				5				2	2		1		5			5
250	5	5				5				2	2	1			5			5
1000	5	5				5				2	1	1	1		5			5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Epithelial cells						Casts						Fat globules						
		Sq				R		S			G		H		W					
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+	2+	-	1+	-	1+	-	1+	-	1+	2+
0	5	1	4				5				5			5		5		5		5
15	5	2	3				5				5			5		5		5		5
60	5	1	4				5				5			5		5		5		5
250	5	1	4				3	1	1	5				5		5		5		5
1000	5		5				3	2		5				5		5		5		5

- ; Not observed, 1+ ; A few in some fields, 2+ ; A few in all fields, 3+ ; Many in all fields.  
 Crystals ; Mg (ammonium magnesium phosphate), Ca (calcium carbonate), Ams (amorphous).  
 Epithelial cells ; Sq (squamous), R (round), S (spindle).  
 Casts ; G (granule), H (hyaline), W (waxy).

Table 14 - 3 Urinary findings of female rats treated orally with 4-chloro-m-cresol in the 28-day repeated dose toxicity study

< Recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy		Volume <sup>a)</sup> (mL/18hr)	Specific <sup>a)</sup> gravity	pH												
		PY	C	-	+			5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5						
0	5	5		5		7.8 ± 2.1	1.066 ± 0.005													5
1000	4	5		4		7.5 ± 2.1	1.061 ± 0.011					1								3

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Protein					Glucose				Occult blood					Urobilinogen				
		-	±	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	4	
0	5		1	4			5					5								5
1000	4		2	2			4					4								4

a) : Mean±S.D.

Color : PY(pale yellow), C(colorless).

Cloudy : - (negligible), + (cloudy).

Protein : - (negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).

Glucose : - (negligible), 1+(100mg/dL), 2+(250mg/dL), 3+(500mg/dL).

Occult blood : - (negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Table 14 · 4 Urinary findings of female rats treated orally with 4-chloro-m-cresol in the 28-day repeated dose toxicity study

< Recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals										
		—	1+	2+	3+	—	1+	2+	3+	Mg		Ca		Ams						
										—	1+	2+	3+	—	1+	2+	—	1+	2+	
0	5	5				5				2		3		5				5		
1000	4	4				4				2	2			4				4		

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Epithelial cells						Casts						Fat globules				
		Sq				R		S		G		H		W		—	1+	
		—	1+	2+	3+	—	1+	2+	—	1+	2+	—	1+	—	1+	—	1+	
0	5	1	4			5	1		5			5		5		5		5
1000	4		4			4			4			4		4		4		4

— ; Not observed, 1+ ; A few in some fields, 2+ ; A few in all fields, 3+ ; Many in all fields.

Crystals ; Mg (ammonium magnesium phosphate), Ca (calcium carbonate), Ams (amorphous).

Epithelial cells ; Sq (squamous), R (round), S (spindle).

Casts ; G (granule), H (hyaline), W (waxy).

Table 15 - 1

Hematological findings of male rats treated with 4-chloro-m-cresol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 <sup>4</sup> /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)
15	5	778 ± 39	15.2 ± 0.8	47.2 ± 1.9	61 ± 1	19.6 ± 0.3	32.3 ± 0.4	27.9 ± 4.4	13.8 ± 0.8
60	5	784 ± 37	15.2 ± 0.8	46.5 ± 2.4	59 ± 1	19.4 ± 0.4	32.8 ± 0.4	34.5 ± 3.4	13.3 ± 0.4
250	5	801 ± 23	15.6 ± 0.4	48.0 ± 1.1	60 ± 1	19.5 ± 0.2	32.6 ± 0.4	29.0 ± 8.7	13.5 ± 0.2
1000	5	781 ± 40	15.1 ± 0.5	46.5 ± 1.0	60 ± 2	19.3 ± 0.6	32.4 ± 0.5	26.2 ± 10.1	13.6 ± 0.5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 <sup>4</sup> /μL)	WBC (10 <sup>2</sup> /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	19.2 ± 2.0	147 ± 17	64 ± 23	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.3	14.7 ± 1.6	81.8 ± 2.3	2.9 ± 1.2
15	5	19.3 ± 2.3	136 ± 25	59 ± 10	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.3	13.9 ± 3.5	82.5 ± 3.4	3.0 ± 0.5
60	5	19.7 ± 2.2	146 ± 13	71 ± 16	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.3	10.5 ± 4.5	85.9 ± 4.2	3.0 ± 0.5
250	5	19.9 ± 1.5	143 ± 16	71 ± 21	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.3	13.3 ± 1.1	83.0 ± 0.9	3.1 ± 1.1
1000	5	18.4 ± 1.3	139 ± 17	68 ± 19	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.5	12.8 ± 4.1	84.0 ± 4.5	2.6 ± 0.7

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 15 - 2

Hematological findings of male rats treated with 4-chloro-m-cresol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 <sup>4</sup> /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)
1000	5	801 ± 37	15.1 ± 0.4	45.4 * ± 1.1	57 ± 2	18.9 ± 0.4	33.3 ± 0.4	37.7 * ± 6.5	13.8 ± 0.5

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 <sup>4</sup> /μL)	WBC (10 <sup>2</sup> /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	19.0 ± 1.9	135 ± 23	91 ± 25	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.4	12.9 ± 3.6	82.6 ± 4.0	3.4 ± 0.6
1000	5	18.9 ± 2.8	144 ± 12	75 ± 4	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.3	13.1 ± 1.4	82.5 ± 2.1	3.4 ± 0.9

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 16 · 1

Hematological findings of female rats treated with 4-chloro-m-cresol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

&lt; At the end of administration period &gt;

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC	Hb	Ht	MCV	MCH	MCHC	Ret.	PT
		(10 <sup>4</sup> /μL)	(g/dL)	(%)	(fL)	(pg)	(%)	(%)	(sec)
0	5	799	15.7	46.3	58	19.6	33.8	22.4	13.3
		± 25	± 0.4	± 1.2	± 2	± 0.5	± 0.6	± 4.7	± 0.4
15	5	801	15.2	45.4	57	18.9	33.4	19.5	13.2
		± 12	± 0.4	± 1.4	± 2	± 0.5	± 0.4	± 1.5	± 0.4
60	5	788	15.3	45.7	58	19.4	33.4	21.6	13.0
		± 24	± 0.4	± 1.0	± 1	± 0.5	± 0.4	± 4.7	± 0.4
250	5	778	14.9	44.7	58	19.1	33.3	21.1	13.0
		± 30	± 0.4	± 1.5	± 2	± 0.6	± 0.3	± 4.8	± 0.2
1000	5	768	15.2	45.6	59	19.8	33.2	20.0	13.2
		± 31	± 0.6	± 2.2	± 2	± 0.6	± 0.5	± 5.9	± 0.6

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 <sup>4</sup> /μL)	WBC (10 <sup>2</sup> /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	16.7	138	49	0.0	1.4	11.7	83.8	3.0
		± 1.6	± 12	± 13	± 0.0	± 0.3	± 2.6	± 2.3	± 0.3
15	5	16.7	144	44	0.0	1.0	15.2	81.3	2.5
		± 0.8	± 11	± 16	± 0.0	± 0.6	± 2.9	± 2.4	± 0.4
60	5	16.7	146	55	0.0	1.5	10.7	84.5	3.2
		± 0.9	± 5	± 9	± 0.0	± 0.4	± 4.9	± 4.9	± 0.7
250	5	17.9	151	41	0.0	1.2	10.7	85.2	2.9
		± 1.9	± 22	± 6	± 0.0	± 0.6	± 3.4	± 4.0	± 0.4
1000	5	17.7	137	47	0.0	0.7	9.8	87.2	2.2 *
		± 1.2	± 15	± 16	± 0.0	± 0.2	± 3.6	± 3.6	± 0.4

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 16 - 2

Hematological findings of female rats treated with 4-chloro-m-cresol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 <sup>4</sup> /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)
1000	5	815 * ± 16	15.2 ± 0.5	45.2 ± 1.3	56 ± 2	18.6 ± 0.5	33.6 ± 0.5	30.1 ± 5.4	13.7 ± 0.6

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 <sup>4</sup> /μL)	WBC (10 <sup>2</sup> /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	16.3 ± 1.4	133 ± 16	56 ± 27	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.4	17.9 ± 4.5	79.1 ± 5.1	2.0 ± 1.7
1000	4	16.5 ± 2.3	130 ± 7	55 ± 20	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.3	17.6 ± 4.6	79.7 ± 4.3	1.7 ± 0.3

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 17 · 1

Blood biochemical findings of male rats treated with 4-chloro-m-cresol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (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	287 ± 87	68 ± 12	32 ± 5	833 ± 118	0.56 ± 0.18	5.99 ± 0.13	2.97 ± 0.08	0.98 ± 0.04	66 ± 10	61 ± 11
15	5	255 ± 106	64 ± 10	27 ± 3	764 ± 100	0.68 ± 0.29	5.65 ± 0.21	2.66 * ± 0.10	0.89 * ± 0.03	63 ± 7	64 ± 29
60	5	369 ± 330	68 ± 10	27 ± 6	733 ± 84	0.74 ± 0.21	5.67 ± 0.23	2.80 ± 0.15	0.98 ± 0.05	64 ± 12	61 ± 30
250	5	279 ± 39	65 ± 7	29 ± 3	647 ± 128	0.71 ± 0.27	5.64 ± 0.24	2.85 ± 0.14	1.02 ± 0.03	67 ± 6	92 ± 22
1000	5	290 ± 33	75 ± 10	38 ± 5	897 ± 125	0.72 ± 0.19	5.60 ± 0.24	2.77 ± 0.22	0.98 ± 0.08	67 ± 11	56 ± 23

Dose (mg/kg/day)	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	142 ± 14	11.6 ± 1.1	0.39 ± 0.06	0.42 ± 0.05	9.7 ± 0.3	8.5 ± 0.3	146 ± 1	4.55 ± 0.24	107 ± 2
15	5	128 ± 15	8.3 * ± 1.9	0.37 ± 0.07	0.43 ± 0.03	9.5 ± 0.1	8.3 ± 0.3	147 ± 1	4.56 ± 0.38	106 ± 1
60	5	132 ± 12	9.5 ± 1.4	0.35 ± 0.02	0.41 ± 0.02	9.5 ± 0.2	8.4 ± 0.3	147 ± 2	4.92 ± 0.40	106 ± 2
250	5	151 ± 3	11.4 ± 2.3	0.37 ± 0.04	0.40 ± 0.01	9.6 ± 0.3	8.1 ± 0.3	147 ± 1	4.61 ± 0.28	106 ± 2
1000	5	154 ± 11	9.4 ± 1.6	0.41 ± 0.03	0.33 ** ± 0.02	9.5 ± 0.2	8.3 ± 0.6	148 ± 2	4.66 ± 0.42	105 ± 1

Each value is expressed as mean±S.D.

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

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

Table 17 - 2

Blood biochemical findings of male rats treated with 4-chloro-m-cresol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	419 ± 211	68 ± 3	36 ± 8	540 ± 204	0.30 ± 0.12	5.92 ± 0.13	2.84 ± 0.10	0.93 ± 0.05	69 ± 16	44 ± 14
1000	5	305 ± 87	69 ± 10	32 ± 6	546 ± 28	0.42 ± 0.21	5.81 ± 0.20	2.76 ± 0.08	0.91 ± 0.04	66 ± 8	47 ± 26

Dose (mg/kg/day)	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	149 ± 9	14.2 ± 1.6	0.35 ± 0.04	0.35 ± 0.05	9.5 ± 0.3	8.1 ± 0.6	145 ± 1	4.80 ± 0.12	104 ± 2
1000	5	137 ± 14	13.4 ± 1.7	0.30 ± 0.02	0.36 ± 0.05	9.4 ± 0.1	8.0 ± 0.3	145 ± 1	4.70 ± 0.20	105 ± 1

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 18 - 1

Blood biochemical findings of female rats treated with 4-chloro-m-cresol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	361 ± 95	69 ± 13	23 ± 4	463 ± 60	0.54 ± 0.34	6.22 ± 0.33	3.24 ± 0.24	1.09 ± 0.12	72 ± 11	33 ± 12
15	5	378 ± 110	69 ± 11	23 ± 2	463 ± 108	0.87 ± 0.33	5.94 ± 0.29	3.05 ± 0.24	1.06 ± 0.09	65 ± 19	17 ± 4
60	5	389 ± 39	63 ± 4	22 ± 4	427 ± 75	0.89 ± 0.25	5.93 ± 0.23	3.02 ± 0.25	1.04 ± 0.11	77 ± 5	31 ± 21
250	5	477 ± 281	71 ± 5	26 ± 2	448 ± 158	0.53 ± 0.20	5.98 ± 0.13	3.15 ± 0.16	1.12 ± 0.09	62 ± 20	25 ± 13
1000	5	341 ± 70	79 ± 11	30* ± 3	453 ± 56	0.84 ± 0.62	5.87 ± 0.33	3.06 ± 0.19	1.09 ± 0.04	83 ± 17	23 ± 4

Dose (mg/kg/day)	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	126 ± 10	13.6 ± 3.0	0.41 ± 0.02	0.27 ± 0.02	9.7 ± 0.3	7.7 ± 0.4	147 ± 1	4.82 ± 0.23	108 ± 1
15	5	124 ± 13	12.9 ± 2.7	0.41 ± 0.04	0.27 ± 0.03	9.1* ± 0.3	7.1 ± 0.7	147 ± 1	4.81 ± 0.27	109 ± 2
60	5	137 ± 16	12.5 ± 2.2	0.41 ± 0.05	0.27 ± 0.03	9.4 ± 0.3	7.5 ± 0.3	146 ± 1	5.04 ± 0.38	108 ± 1
250	5	119 ± 5	12.6 ± 3.5	0.43 ± 0.07	0.29 ± 0.04	9.6 ± 0.3	7.4 ± 0.4	146 ± 1	5.08 ± 0.11	108 ± 2
1000	5	115 ± 8	10.9 ± 3.5	0.39 ± 0.04	0.28 ± 0.02	9.7 ± 0.2	7.3 ± 0.7	148 ± 1	5.05 ± 0.77	108 ± 2

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 18 · 2

Blood biochemical findings of female rats treated with 4-chloro-m-cresol  
in the repeated dose 28-day oral toxicity study

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	$\gamma$ -GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	376 ± 124	70 ± 6	24 ± 1	273 ± 78	0.59 ± 0.47	6.35 ± 0.27	3.13 ± 0.21	0.97 ± 0.11	78 ± 12	17 ± 7
1000	4	327 ± 52	84 ± 39	26 ± 4	364 ± 106	0.70 ± 0.47	6.05 ± 0.23	3.09 ± 0.22	1.04 ± 0.08	77 ± 16	17 ± 7

Dose (mg/kg/day)	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	134 ± 15	14.6 ± 4.9	0.37 ± 0.04	0.23 ± 0.02	9.5 ± 0.2	7.7 ± 0.6	145 ± 1	4.67 ± 0.39	105 ± 2
1000	4	122 ± 13	12.5 ± 3.5	0.47 ± 0.13	0.26 * ± 0.02	9.5 ± 0.1	8.3 ± 0.2	145 ± 1	4.46 ± 0.25	105 ± 1

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 19 Incidence of necropsy findings of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period					At the end of recovery period		
			Dose(mg/kg/day)	0	15	60	250	1000	0	1000
			Fate	KA	KA	KA	KA	KA	KR	KR
No.of animals	5	5	5	5	5	5	5			
Forestomach	: Thickening, mucosa	-	5	5	5	5	0	5	5	
		+	0	0	0	0	5	0	0	
Testis	: Small, right side	-	5	5	5	5	5	5	4	
		+	0	0	0	0	0	0	1	

KA : Killed by design at the end of the administration period.

KR : Killed by design at the end of the recovery period.

Grade, - : Negative; + : Slight.

Table 20 Incidence of necropsy findings of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period						At the end of recovery period		
			Dose(mg/kg/day)	0	15	60	250	1000		0	1000
			Fate	KA	KA	KA	KA	KA	FD	KR	KR
No.of animals	5	5	5	5	5	1	5	4			
Forestomach	: Thickening, mucosa	-	5	5	5	5	5	0	5	4	
		+	0	0	0	0	0	1	0	0	

KA : Killed by design at the end of the administration period.

KR : Killed by design at the end of the recovery period.

FD : Found dead on day 13 of the administration period.

Grade, - : Negative; + : Slight.

Table 21 - 1 Absolute and relative organ weights of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

<At the end of administration period>

	Dose (mg/kg/day)	No. of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididy- mis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	336 ±25	1.90 ±0.09	0.51 ±0.09	1.16 ±0.14	10.17 ±0.90	2.45 ±0.14	60.6 ±10.1	0.63 ±0.13	3.12 ±0.18	0.78 ±0.09	11.6 ±1.3	24.5 ±2.3
	15	5	353 ±17	1.95 ±0.08	0.55 ±0.22	1.22 ±0.15	10.75 ±0.35	2.67 ±0.34	63.2 ±7.2	0.69 ±0.11	3.22 ±0.15	0.80 ±0.05	11.5 ±0.7	24.4 ±2.9
	60	5	332 ±15	1.89 ±0.07	0.52 ±0.02	1.12 ±0.13	9.62 ±0.84	2.45 ±0.13	47.3 * ±5.6	0.66 ±0.10	3.08 ±0.25	0.79 ±0.13	10.8 ±1.1	23.2 ±3.2
	250	5	333 ±12	1.88 ±0.08	0.49 ±0.02	1.10 ±0.08	10.45 ±0.40	2.49 ±0.23	54.3 ±9.9	0.61 ±0.09	3.02 ±0.08	0.80 ±0.07	11.8 ±1.2	24.7 ±1.5
	1000	5	295 * ±27	1.87 ±0.06	0.44 ±0.07	0.96 ±0.09	9.93 ±1.29	2.34 ±0.27	52.7 ±5.3	0.50 ±0.05	3.24 ±0.31	0.73 ±0.06	10.2 ±1.0	22.3 ±1.3
Relative @	0	5	336 ±25	0.57 ±0.04	0.15 ±0.02	0.34 ±0.02	3.03 ±0.16	0.73 ±0.05	18.0 ±2.4	0.19 ±0.03	0.94 ±0.08	0.23 ±0.03	3.4 ±0.2	7.4 ±1.0
	15	5	353 ±17	0.55 ±0.03	0.15 ±0.06	0.35 ±0.03	3.05 ±0.15	0.76 ±0.08	18.0 ±2.8	0.19 ±0.03	0.91 ±0.05	0.23 ±0.02	3.2 ±0.3	6.9 ±0.6
	60	5	332 ±15	0.57 ±0.03	0.16 ±0.01	0.34 ±0.03	2.90 ±0.14	0.74 ±0.02	14.3 ±2.0	0.20 ±0.03	0.93 ±0.08	0.24 ±0.05	3.3 ±0.3	7.0 ±1.0
	250	5	333 ±12	0.57 ±0.02	0.15 ±0.00	0.33 ±0.02	3.14 ±0.11	0.75 ±0.05	16.2 ±2.6	0.18 ±0.02	0.91 ±0.01	0.24 ±0.02	3.5 ±0.3	7.4 ±0.3
	1000	5	295 * ±27	0.64 * ±0.06	0.15 ±0.02	0.33 ±0.04	3.36 * ±0.27	0.80 ±0.07	17.9 ±1.5	0.17 ±0.02	1.10 ±0.08	0.25 ±0.02	3.5 ±0.2	7.6 ±0.9

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 21 - 2 Absolute and relative organ weights of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

<At the end of recovery period>

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididy- mis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	419 ±40	2.07 ±0.07	0.49 ±0.07	1.39 ±0.20	11.54 ±1.08	2.93 ±0.21	64.0 ±6.6	0.82 ±0.15	3.39 ±0.27	1.15 ±0.12	11.6 ±1.7	25.6 ±2.9
	1000	5	389 ±17	1.95 ±0.10	0.46 ±0.03	1.28 ±0.04	11.06 ±0.68	2.88 ±0.17	65.0 ±11.8	0.74 ±0.08	3.28 ±0.35	1.05 ±0.18	11.4 ±1.0	27.2 ±3.8
Relative @	0	5	419 ±40	0.50 ±0.04	0.12 ±0.01	0.33 ±0.03	2.76 ±0.05	0.70 ±0.04	15.3 ±1.9	0.20 ±0.02	0.81 ±0.06	0.28 ±0.02	2.8 ±0.3	6.1 ±0.5
	1000	5	389 ±17	0.50 ±0.03	0.12 ±0.01	0.33 ±0.02	2.85 ±0.11	0.74 ±0.05	16.7 ±3.1	0.19 ±0.02	0.84 ±0.08	0.27 ±0.04	2.9 ±0.3	7.0 ±1.2

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

Table 22 - 1 Absolute and relative organ weights of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

<At the end of administration period>

	Dose (mg/kg/day)	No. of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	204 ±17	1.76 ±0.05	0.41 ±0.08	0.75 ±0.05	5.80 ±0.63	1.54 ±0.08	59.2 ±7.2	0.43 ±0.05	75.3 ±8.4	12.3 ±1.6	17.2 ±1.3
	15	5	208 ±13	1.82 ±0.07	0.41 ±0.08	0.74 ±0.03	5.90 ±0.29	1.57 ±0.09	61.9 ±4.3	0.41 ±0.08	75.9 ±15.4	12.9 ±1.6	16.9 ±1.2
	60	5	217 ±11	1.78 ±0.08	0.48 ±0.06	0.78 ±0.04	6.22 ±0.41	1.56 ±0.12	61.3 ±10.3	0.46 ±0.08	74.6 ±6.1	12.5 ±1.4	18.1 ±1.8
	250	5	213 ±12	1.79 ±0.06	0.43 ±0.11	0.78 ±0.06	6.17 ±0.27	1.56 ±0.07	60.6 ±10.0	0.43 ±0.05	80.4 ±14.3	12.6 ±1.4	17.7 ±5.4
	1000	5	199 ±17	1.76 ±0.08	0.32 ±0.13	0.72 ±0.06	6.29 ±0.71	1.57 ±0.08	62.8 ±6.6	0.39 ±0.09	78.5 ±17.9	12.1 ±1.1	18.0 ±1.1
Relative @	0	5	204 ±17	0.87 ±0.09	0.20 ±0.03	0.36 ±0.03	2.84 ±0.12	0.76 ±0.05	29.1 ±3.2	0.21 ±0.03	37.1 ±4.5	6.1 ±0.9	8.5 ±0.9
	15	5	208 ±13	0.88 ±0.05	0.20 ±0.03	0.36 ±0.02	2.84 ±0.17	0.76 ±0.02	29.8 ±0.7	0.20 ±0.03	36.8 ±9.2	6.2 ±0.6	8.2 ±0.9
	60	5	217 ±11	0.82 ±0.03	0.22 ±0.03	0.36 ±0.02	2.87 ±0.07	0.72 ±0.03	28.2 ±3.4	0.21 ±0.03	34.5 ±3.7	5.8 ±0.6	8.4 ±1.1
	250	5	213 ±12	0.84 ±0.04	0.20 ±0.05	0.37 ±0.01	2.90 ±0.13	0.73 ±0.05	28.5 ±4.8	0.20 ±0.02	38.0 ±8.1	5.9 ±0.7	8.3 ±2.6
	1000	5	199 ±17	0.89 ±0.06	0.16 ±0.06	0.36 ±0.02	3.16 ** ±0.15	0.79 ±0.06	31.6 ±3.1	0.20 ±0.04	39.3 ±7.2	6.1 ±0.6	9.1 ±0.9

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 22 - 2 Absolute and relative organ weights of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

<At the end of recovery period>

	Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	244 ±22	1.90 ±0.05	0.45 ±0.10	0.85 ±0.13	6.79 ±0.57	1.74 ±0.07	76.5 ±8.7	0.53 ±0.10	101.8 ±25.9	15.3 ±1.5	20.3 ±3.3
	1000	4	240 ±17	1.92 ±0.11	0.43 ±0.09	0.89 ±0.16	6.90 ±0.95	1.67 ±0.16	69.2 ±6.5	0.49 ±0.04	96.0 ±23.6	14.0 ±0.3	21.1 ±1.5
Relative @	0	5	244 ±22	0.78 ±0.05	0.18 ±0.03	0.35 ±0.02	2.79 ±0.15	0.72 ±0.04	31.4 ±1.9	0.22 ±0.03	41.4 ±7.0	6.3 ±0.7	8.3 ±1.1
	1000	4	240 ±17	0.80 ±0.08	0.18 ±0.03	0.37 ±0.05	2.87 ±0.28	0.69 ±0.04	28.9 ±2.9	0.21 ±0.01	39.8 ±9.0	5.9 ±0.4	8.8 ±0.2

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

Table 23-1 Incidence of histopathological findings of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period					At the end of recovery period		
			Dose(mg/kg/day)	0	15	60	250	1000	0	1000
			Fate No.of animals	KA 5	KA 5	KA 5	KA 5	KA 5	KR 5	KR 5
Lung	: Cellular infiltration, lymphocyte, perivascular	-	4	#	#	#	5	#	#	
		+	1	#	#	#	0	#	#	
	Accumulation, foam cell	-	4	#	#	#	4	#	#	
		+	1	#	#	#	1	#	#	
	Hematoidin crystal	-	5	#	#	#	4	#	#	
		+	0	#	#	#	1	#	#	
Heart	: Myocardial degeneration/fibrosis	-	5	#	#	#	4	#	#	
		+	0	#	#	#	1	#	#	
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-	5	5	5	5	3	5	5	
		+	0	0	0	0	2	0	0	
	Necrosis, focal	-	4	5	5	5	4	5	5	
		+	1	0	0	0	1	0	0	
	Degeneration, fatty, hepatocyte, periportal	-	5	4	5	4	5	5	5	
		+	0	1	0	1	0	0	0	
Microgramuloma	-	5	5	4	4	5	4	3		
	+	0	0	1	1	0	1	2		
Forestomach	: Squamous hyperplasia	-	5	5	5	4	0	5	4	
		+	0	0	0	1	0	0	1	
		++	0	0	0	0	5 **	0	0	
Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-	1	#	#	#	2	#	#	
		+	4	#	#	#	3	#	#	
	Basophilic tubule	-	4	#	#	#	4	#	#	
		+	1	#	#	#	1	#	#	

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined.

Grade, - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate.

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

Table 23-2 Incidence of histopathological findings of male rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	Findings	Grade	At the end of administration period					At the end of recovery period		
			Dose(mg/kg/day)	0	15	60	250	1000	0	1000
			Fate No.of animals	KA 5	KA 5	KA 5	KA 5	KA 5	KR 5	KR 5
Kidney (Continued)	Cyst, solitary	-	4	#	#	#	5	#	#	
		+	1	#	#	#	0	#	#	
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-	4	#	#	#	4	#	#	
		+	1	#	#	#	1	#	#	
	Fibrosis, cortex	-	4	#	#	#	5	#	#	
		+	1	#	#	#	0	#	#	
Urinary bladder	Cellular infiltration, lymphocyte, submucosa	-	4	#	#	#	5	#	#	
		+	1	#	#	#	0	#	#	
Thymus	Hemorrhage	-	4	#	#	#	4	#	#	
		+	1	#	#	#	1	#	#	
Spleen	Hematopoiesis, extramedullary	-	0	#	#	#	0	#	#	
		+	4	#	#	#	5	#	#	
		++	1	#	#	#	0	#	#	
	Deposit, pigment, brown	-	0	#	#	#	0	#	#	
		+	5	#	#	#	5	#	#	
Testis	Atrophy, seminiferous tubule, unilateral	-	5	#	#	#	5	#	0/1 <sup>a</sup>	
		+	0	#	#	#	0	#	1/1 <sup>a</sup>	
Prostate	Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	-	4	#	#	#	5	#	#	
		+	1	#	#	#	0	#	#	

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined.

a : Examined the animal with a macroscopic abnormality.

Grade, - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate.

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, small intestine, large intestine, adrenal, epididymis, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 1000 mg/kg group.

Table 24-1 Incidence of histopathological findings of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At the end of administration period						At the end of recovery period				
			Dose(mg/kg/day)	0		15		60		250		1000	
				Fate	KA	KA	KA	KA	KA	FD	KR	KR	
			No.of animals	5	5	5	5	5	1	5	4		
Lung	: Accumulation, foam cell	-	4	#	#	#	5	1	#	#			
		+	1	#	#	#	0	0	#	#			
	Congestive edema	-	5	#	#	#	5	0	#	#			
		+	0	#	#	#	0	1	#	#			
	Inflammation	-	5	#	#	#	5	0	#	#			
		+	0	#	#	#	0	1	#	#			
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-	5	5	5	5	2	1	5	4			
		+	0	0	0	0	3	0	0	0			
	Degeneration, fatty, hepatocyte, periportal	-	5	4	5	5	5	1	5	4			
		+	0	1	0	0	0	0	0	0			
	Microgramuloma	-	4	4	5	5	5	1	4	3			
		+	1	1	0	0	0	0	1	1			
Forestomach	: Squamous hyperplasia	-	5	5	5	3	0	0	5	3			
		+	0	0	0	2	3	0	0	1			
		++	0	0	0	0	2 **	0	0	0			
		+++	0	0	0	0	0	1	0	0			

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined.

FD : Found dead on Day 13 of the administration period.

Grade, - : Negative; + : slight; ++ : Moderate; +++ : Severe.

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

Table 24-2 Incidence of histopathological findings of female rats treated with 4-chloro-m-cresol in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	Findings	Grade	At the end of administration period						At the end of recovery period				
			Dose(mg/kg/day)	0		15		60		250		1000	
				Fate	KA	KA	KA	KA	KA	FD	0	1000	
No.of animals	5	5	5	5	5	5	1	KR	KR				
Kidney	: Cyst, solitary	-	4	#	#	#	5	1	#	#			
		+	1	#	#	#	0	0	#	#			
	Fibrosis, cortex	-	4	#	#	#	3	1	#	#			
		+	1	#	#	#	2	0	#	#			
	Basophilic tubule	-	4	#	#	#	4	1	#	#			
		+	1	#	#	#	1	0	#	#			
	Mineralization, cortico-medullary junction	-	4	#	#	#	4	1	#	#			
		+	1	#	#	#	1	0	#	#			
	Hydronephrosis	-	4	#	#	#	5	1	#	#			
		+	1	#	#	#	0	0	#	#			
	Thymus	: Atrophy, cortex	-	5	#	#	#	4	1	#	#		
			+	0	#	#	#	1	0	#	#		
Hemorrhage		-	5	#	#	#	5	0	#	#			
		+	0	#	#	#	0	1	#	#			
Spleen	: Atrophy	-	5	#	#	#	5	0	#	#			
		+	0	#	#	#	0	1	#	#			
	: Hematopoiesis, extramedullary	-	0	#	#	#	0	1	#	#			
		+	5	#	#	#	5	0	#	#			
	Deposit, pigment, brown	-	0	#	#	#	0	1	#	#			
		+	5	#	#	#	5	0	#	#			

KA : Killed by design at the end of administration period, KR : Killed by design at the end of recovery period, #:Not examined.

FD : Found dead on Day 13 at the administration period.

Grade, - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate.

No abnormalities were brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, heart, large intestine, adrenal, urinary bladder, ovary, uterus, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, lymph nodes and eye ball from animals of control and 1000 mg/kg group.