

最終報告書

表 題：m-エチルフェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験
試験番号：SR-9897

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

頁

要約	2
緒言	3
材料および方法	3
成績	10
考察	14
参考文献	15

Figures	添付
---------------	----

1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Tables	添付
--------------	----

1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) in rats (SR-9897)
2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP); Administration week 4 (SR-9897)

9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP); Administration week 4 (SR-9897)
10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP); Recovery week 2 (SR-9897)
11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP); Recovery week 2 (SR-9897)
12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP); Administration week 4 (SR-9897)
13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP); Administration week 4 (SR-9897)
14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP); Recovery week 2 (SR-9897)
15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP); Recovery week 2 (SR-9897)
16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP); Administration week 4 (SR-9897)
17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP); Administration week 4 (SR-9897)
18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP); Recovery week 2 (SR-9897)
19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP); Recovery week 2 (SR-9897)
20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

要 約

m-エチルフェノールの0(対照群)、100、300および1000 mg/kgを1群雌雄各7あるいは14匹のCrj:CD(SD) IGS ラットに28日間反復経口投与してその毒性を検討し、さらに投与終了の翌日から0および1000 mg/kg群について14日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態では、1000 mg/kg 群のみで投与期間中に雌雄とも横臥あるいは腹臥、よろめき歩行および外尿道口周囲の被毛の汚れが散見され、雌では1例に振戦も認められた。
各投与群に雌雄とも投与期間中に死亡例は認められなかった。
2. 体重および摂餌量では、1000 mg/kg 群の雄で投与2および7日に低値が認められたが、投与14日以降は雌雄ともに変化は認められなかった。
3. 尿検査では、投与4週に1000 mg/kg 群で雌雄とも飲水量および尿量の増加が認められたが、回復2週には変化は認められなかった。
4. 血液学的検査では、投与期間終了時および回復期間終了時ともに変化は認められなかった。
5. 血液化学的検査では、投与期間終了時に1000 mg/kg 群で雌雄ともにGPTの増加および雌に総コレステロールの増加が認められたが、回復期間終了時には認められなかった。
6. 器官重量では1000 mg/kg 群で雌雄の肝臓に器官重量あるいは器官体重重量比の高値が、また雄で腎臓の器官体重重量比の高値が認められた。
7. 剖検では、投与期間終了時に1000 mg/kg 群で雌雄ともに前胃の境界縁の肥厚がみられ、病理組織学的検査では前胃の境界縁およびその他の部位に扁平上皮の過形成が認められた。この変化はMEPの刺激性に起因すると考えられ、可逆性の変化であった。

以上のことから、1000 mg/kg 群において雌雄ともに横臥あるいは腹臥、よろめき歩行および外尿道口周囲の被毛の汚れが散見され、飲水量、尿量およびGPTの増加、肝臓の器官重量あるいは器官体重重量比の高値、前胃の境界縁の肥厚および扁平上皮の過形成、雄に腎臓の器官体重重量比の高値、雌に総コレステロールの増加がそれぞれ認められたため、本試験条件下におけるm-エチルフェノールの無影響量(NOEL)は雌雄とも300 mg/kg/dayと考えられた。

緒 言

この試験は、OECD 既存化学物質の安全性点検事業の一環として、*m*-エチルフェノールの 0(対照群)、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群雌雄各 7 あるいは 14 匹の Crj:CD(SD) IGS ラットに 28 日間反復経口投与してその毒性を検討し、さらに投与終了の翌日から 0 および 1000 mg/kg 群について 14 日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても併せて検討する目的で実施した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、*m*-エチルフェノール(*m*-ethylphenol、以下 MEP と略す、CAS No. : 620-17-7、ロット番号： 純度：96.2%、提供者：)で、不純物として *p*-エチルフェノールを 1.8%、フェノールを 0.8% 含有する無色ないし明黄色の液体である。MEP は遮光気密容器に入れ、冷暗所(実測範囲 4~10℃)に保存した。被験物質サンプルとして、上記ロットについて約 1 g を採取し、試験施設の検体保存室に保存した。試験期間中の被験物質の安定性については、残余被験物質を用いて提供者である が純度の分析を行い確認した(Appendix 1~3)。

2. 対照物質

対照物質として日本薬局方オリブ油(ロット番号：812143、ヤクハン製薬株式会社)を室温で保存し、投与に使用した。また、MEP の溶媒として投与液の調製にも使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

投与量ごとに MEP を精秤し、所定の濃度となるように対照物質であるオリブ油に溶解した。調製の際にはマスクおよび手袋を着用し、作業をドラフト内で行った。調製を投与期間中 5 回行い、調製液は調製後速やかに遮光気密容器に入れ、使用時まで冷蔵保存し、室温に戻してから投与に使用した。残余調製液は焼却処分とした。

(2) 投与液の化学分析

投与に先立って 0.2 mg/mL および 400 mg/mL の濃度の調製液中の MEP の安定性について分析した結果、MEP は調製液中で室温 3 時間、遮光・冷蔵(1~3℃)保存条件下で 8 日間安定であることが確認された(Appendix 4)。

投与に用いる初回および最終調製時の各濃度の調製液について MEP の濃度を分析した結果、

含有率は所定の濃度の 98.7~103%であり、調製状態は良好であると判断した (Appendix 5 および 6)。

以上の分析は、保土ヶ谷コントラクトラボ株式会社において実施された。

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センター生産の SPF Crj:CD(SD) IGS ラットを用いた。ラットはこの種の試験で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雌雄各々49匹を1999年3月24日に4週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で82~94 g、雌で74~82 gであった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について6あるいは7日間一般状態を1日1回観察した。さらに、期間中に体重測定を2回行った。検疫および馴化期間中、動物に異常はみられなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、健康な動物を雌雄各々42匹選抜して、5週齢で試験に供した。検疫および馴化期間終了日(投与前々日)の体重に基づいて、層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で128~144 g、雌で118~132 gであり、平均体重(雄136.7 g、雌123.6 g)の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外した。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は、性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 21~23 $^{\circ}\text{C}$)、湿度 $55 \pm 10\%$ (実測範囲 37~64%)、換気回数 10~15 回/時間、照明時間 12 時間(午前 8 時点灯、午後 8 時消灯の人工照明)の動物飼育室(303 号室)で飼育した。動物飼育室の温度および湿度は毎日監視した。

2) 飼育器材および飼育方法

雌雄別にブラケット式金属製金網床ケージ(260W×380D×180H, mm)に、検疫および馴化期間中は4あるいは5匹、群分け後は1匹収容した。ケージおよび給餌器は群分け時に1回、その後は2週に1回交換した。受皿は週2回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週1回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1日1回実施

した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を1週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製、 γ 線照射固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット(990109、990203)の飼料について、汚染物質の分析は財団法人日本食品分析センター、また微生物検査はオリエンタル酵母工業株式会社がそれぞれ行った。分析項目と許容値は(株)化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 7~10)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、1999年1月12日および1999年4月6日に試料を採取して、日本衛生株式会社において分析した。分析項目と許容値は(株)化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった(Appendix 11 および 12)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号を Table 1 に示す。

(7) MEP の投与

1) 投与量の設定

MEP の投与量は予備試験(試験番号 SR-9896)¹⁾の結果に基づいて設定した。即ち、予備試験では、0、250、500 および 1000 mg/kg/day の投与量で 1 群雌雄各 5 匹の Crj:CD(SD) IGS ラットに 14 日間反復経口投与した結果、1000 mg/kg 群の雄で体重増加抑制が認められた。摂餌量では低値あるいは低値傾向が認められた。血液化学的検査では GPT が高値を示した。肝臓の器官重量および器官体重重量比に高値あるいは高値傾向が認められた。同群の雌では、初回投与後によりめき歩行に続いて横臥がみられ、投与 2 日に体重減少および摂餌量の低値が認められた。血液化学的検査では GPT が高値傾向を示し、総コレステロールが高値であった。肝臓の器官重量および器官体重重量比に高値あるいは高値傾向が認められた。

500 mg/kg 群の雄では、血液化学的検査で GPT が高値を示した。同群の雌では、肝臓の器官重量および器官体重重量比の高値あるいは高値傾向が認められた。

250 mg/kg 群の雄では、血液化学的検査で GPT が高値傾向を示した。同群の雌では変化は認められなかった。

以上の結果ならびに投与期間の延長も考慮し、28 日間反復経口投与毒性試験では、雌雄のラットに明らかな毒性の発現が予測される用量として最高用量に 1000 mg/kg を

設定し、以下、公比約3で除して、300および100 mg/kgとし、これに溶媒(オリーブ油)のみを同様に投与する対照群を設けた。

2) 投与

MEPがヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、「試験指針」に従って、1日1回、28日間、午前9時半から正午の間に胃ゾンデを用いて胃内に強制経口投与した。ただし、尿検査日は正午～午後0時半の間に投与した。

投与容量は5 mL/kgとし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

(8) 観察、測定および検査項目

1) 一般状態観察

投与開始日を投与1日、投与28日の翌日を回復1日としてそれぞれ起算し、投与終了時解剖例は投与28日の翌日の剖検日まで、回復終了時解剖例は回復14日の翌日の剖検日まで、個々の動物の生死、外観、行動等について、毎日の投与前および投与後の2～7回観察した。回復期間中は毎日1回観察した。なお、異常が認められる場合は、その症状ならびに症状の発現および消失が観察された時刻を記録した。

2) 体重測定

個々の動物の体重を、投与1、2、7、14、21および28日の投与前、回復1、7および14日ならびに各期間終了の翌日の剖検日に、電子天秤(ザルトリウス1401 B MP7-2または1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を用いて測定した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

投与期間：体重増加量＝(投与28日体重)－(投与1日体重)

体重増加率＝[(体重増加量)／(投与1日体重)]×100

回復期間：体重増加量＝(回復14日体重)－(回復1日体重)

体重増加率＝[(体重増加量)／(回復1日体重)]×100

3) 摂餌量測定

投与1、2、7、14、21および28日の投与前、回復1、7および14日の摂餌量を測定した。測定前日の給与量から翌日の残量を減じて個々の動物の1日分の摂餌量を算出した。測定には電子天秤(ザルトリウス1401 B MP7-2または1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を使用した。

4) 尿検査

投与4週および回復2週に、全例について非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646、B-1型、夏目製作所)を用いて採尿し、約3時間の蓄尿で①～⑨を、また約21時間の蓄尿で⑩および⑪の検査を実施した。また、同時に⑫も測定した。なお、採取した尿は検査終了後に廃棄した。

検査項目および検査方法：

① pH	試験紙法 (マルティステックス、バ イエル・三共)
② 蛋白 (Pro)	試験紙法 (マルティステックス、バ イエル・三共)
③ 糖 (Glu)	試験紙法 (マルティステックス、バ イエル・三共)
④ ケトン体 (Ket)	試験紙法 (マルティステックス、バ イエル・三共)
⑤ ウロビリノーゲン (Uro)	試験紙法 (マルティステックス、バ イエル・三共)
⑥ ビリルビン (Bil)	試験紙法 (マルティステックス、バ イエル・三共)
⑦ 潜血反応 (Occult blood)	試験紙法 (マルティステックス、バ イエル・三共)
⑧ 色調 (Color)	肉眼観察
⑨ 沈渣 (Urinary sediments)	鏡検
⑩ 尿量 (U-Vol)	容量測定
⑪ 比重 (Specific gravity)	屈折計法 (尿比重屈折計エリコン-S、アタコ)
⑫ 採尿中の飲水量 (Water consumption)	給水瓶の重量測定による

5) 血液学的検査

死亡例を除く全例について、剖検時に約 16~20 時間絶食させたラットをエーテル麻醉し、腹部大動脈より約 1 mL 採血した。①~⑩については EDTA・2K (ベノジェクト II 真空採血管、テルモ株式会社) で処理した血液を用い、⑪および⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理し、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いた。なお、得られた血液および血漿は検査終了後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

① 赤血球数 (RBC)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
② ヘマトクリット値 (Ht)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ ヘモグロビン量 (Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④ 平均赤血球容積 (MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤ 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥ 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦ 網赤血球数 (Ret)	Brecher 法 (鏡検)
⑧ 血小板数 (Plat)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨ 白血球数 (WBC)	電気抵抗法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑩ 白血球百分比 (Hemogram of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色 (鏡検)

- ⑪プロトロンビン時間 (PT) トロンボプラスチン法
(血液凝固自動測定装置アメルグ KC-10A、バクスター)
- ⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) エラジン酸法
(血液凝固自動測定装置アメルグ KC-10A、バクスター)

6) 血液化学的検査

死亡例を除く全例について、剖検時に約 16~20 時間絶食したラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈より採血した。①、④および⑥についてはヘパリンナトリウム(ヘパリンナトリウム注、1000 単位/mL、持田製薬株式会社)約 20 単位で処理後、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管(セパクリーン、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。なお、得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃で凍結保存した。

検査項目および検査方法：

① GOT	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
② GPT	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
③アルカリホスファターゼ (ALP)	Bessey-Lowry 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
④乳酸脱水素酵素 (LDH)	Wróblewski & La Due 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑤ γ -GTP	包接 L- γ -グルタミル-p-ニトロアニリド基質法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑥グルコース (Glu)	ヘキソキナーゼ法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑦総コレステロール (T-Cho)	酵素法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑧トリグリセリド (TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑨総ビリルビン (T-Bil)	アゾビリルビン法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑩尿素窒素 (UN)	ウレアーゼ・インドフェノール法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑪クレアチニン (Crea)	Jaffé法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑫ナトリウム (Na)	炎光光度法 (自動炎光光度計 480 型、コーニング)

⑬カリウム(K)	炎光光度法 (自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑭クロール(Cl)	電量滴定法 (クロライドカウンターCL-6M、平沼産業)
⑮カルシウム(Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑯無機リン(IP)	Fiske-SubbaRow 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑰総蛋白(TP)	ビウレット法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑱蛋白分画(Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)
⑲ A/G 比(A/G)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)

7) 剖検

全例について、投与 28 日あるいは回復 14 日の翌日に剖検した。体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定後 70% エタノールに保存した。

脳(大腦および小脳)、下垂体、胸腺、甲状腺(左右)、上皮小体(左右)、副腎(左右)、脾臓、心臓、胸部大動脈、舌、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板含む)、盲腸、結腸、直腸、喉頭、気管、肺(気管支含む)、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、精囊(凝固腺含む、左右)、卵巢(左右)、子宮(左右角部および頸部)、膣、眼球(左右)、ハーダー腺(左右)、乳腺(原則として右腹部、雌のみ)、皮膚(腹部)、胸骨(骨髄含む)、大腿骨(骨髄含む、右)、脊髓(頸部)、骨格筋(右大腿部)、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節(左右)、顎下腺(左右)、舌下腺(左右)、耳下腺(左右)、坐骨神経(右)、および肉眼的異常部位として骨折の認められた硬口蓋(No. 105)

8) 器官重量測定

全例について、剖検時に電子天秤(ER-180A、エー・アンド・デイ株式会社)を用いて以下の器官について重量を測定した。なお、左右の表示のある器官については、左右別々に測定し、その合計値を算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、副腎(左右)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体含む、左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、卵巢(左右)

個々の器官重量と剖検日に測定した動物体重に基づいて、器官体重重量比を以下の計算式により算出した。

$$\text{器官体重重量比} = (\text{器官重量} / \text{動物体重}) \times 100$$

9) 病理組織学的検査

全例について剖検時に固定・保存した全器官・組織をパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。鏡検は対照群および高用量群の全例について行った。鏡検の結果、MEP 投与の影響と考えられる変化のみられた前胃については、その他の投与群の動物についても全例鏡検した。また、雄の腎臓については、高用量の 2 例 (No. 401、405) に近位尿細管上皮の硝子滴が認められたため、その他の投与群の動物についても全例鏡検した。剖検時に骨折のみられた硬口蓋 (No. 105、比較のために No. 107 についても実施) および黄白色斑のみられた肝臓 (No. 302) についても鏡検した。

5. 統計学的方法

体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿検査の定量的項目、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量および器官体重重量比の成績について Bartlett の検定法によって等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合は Dunnett の検定法を用いて対照群との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。器官重量および器官体重重量比の対象器官の内左右のある器官については、その合計値についても対照群との比較を行った。

尿検査の定性的項目の成績については、Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照群との比較を行った。

なお、対照群との比較検定については、群平均および標準偏差を用い、危険率 5% 以下を統計学的に有意とした。

成 績

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 2 および 3、INDIVIDUAL DATA 1-1-1~1-2-4 に示す。

(1) 投与期間

100 および 300 mg/kg 群には雌雄とも変化は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、よろめき歩行、腹臥、横臥、振戦が認められた。雄の 1 例 (No. 403) では、よろめき歩行が投与開始日の投与後 17 分に発現し、8 分継続後に腹臥を示し、2 分後に横臥を 57 分継続した後に回復した。雌の 1 例 (No. 466) では、腹臥が投与 19 日の投与後 12 分に

発現し 53 分継続した後に回復した。また、雄の 1 例 (No. 406) では、よろめき歩行が投与開始日の投与後 15 分に発現し、20 分継続した後に回復した。雌の 4 例 (No. 452、455、462、466) では、よろめき歩行が投与開始日、投与 3、4 あるいは 15 日の投与後 11~16 分に発現し、11~31 分継続した後に回復した。雌の 1 例 (No. 466) では、振戦が投与 19 日の投与後 12 分に発現し、53 分継続した後に回復した。他に、外尿道口周囲の被毛の汚れが雄で 1 例、雌で 3 例にそれぞれ散見された。

なお、対照群の雄の 1 例 (No. 105) で投与 23 日から鼻部腫脹、不整咬合および鼻部周囲の被毛の汚れが認められ、投与 28 日には、飼料の摂取が認められず、体重は投与 21 日からの 7 日間に 108 g 減少した。剖検の結果、硬口蓋の骨折および胸腺の萎縮が認められ、病理組織学的検査では、硬口蓋に肉芽形成と炎症等が認められた。

(2) 回復期間

1000 mg/kg 群で投与期間中に認められた横臥あるいは腹臥、よろめき歩行、振戦および外尿道口周囲の被毛の汚れは雌雄ともに認められなかった。

なお、1000 mg/kg 群の雌の 1 例 (No. 463) で回復 6 日から異常呼吸音が認められ、回復 12 日からは腹部膨満も認められた。また、回復 7 日には、摂餌量が 1 g とほとんど飼料を摂取せず、体重は回復 1 日からの 6 日間に 40 g 減少した。しかし、回復 14 日には体重増加がみられ、摂餌量も他の例と同程度であった。剖検の結果、脾臓および胸腺の萎縮ならびに盲腸の拡張が認められ、病理組織学的検査では肺に泡沫細胞の集簇と細気管支の炎症、前胃の境界縁とその他の部位に軽度の扁平上皮の過形成、回腸のパイエル板に鉍質沈着、脾臓に赤脾髄の萎縮がいずれも軽度に、また胸腺に萎縮が重度に認められたが、一連の症状の原因が特定できないため、同例のデータは同群のその他の例とともに統計学的方法を適用した。

2. 体重

体重推移を Figure 1 および 2、Table 4 および 5、INDIVIDUAL DATA 2-1-1~2-4-2 に示す。

(1) 投与期間

100 および 300 mg/kg 群には雌雄とも変化は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、投与 2 および 7 日に雄で対照群と比較して有意な低値が認められたが、投与開始日から投与 28 日までの体重増加量および体重増加率には有意差は認められなかった。一方、雌には各投与群ともに変化は認められなかった。

(2) 回復期間

1000 mg/kg 群に雌雄とも対照群と比較して有意差は認められず、回復 1 日から回復 14 日までの体重増加量および体重増加率にも有意差は認められなかった。

3. 摂餌量

摂餌量を Figure 3 および 4、Table 6 および 7、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-4-2 に示す。

(1) 投与期間

100 および 300 mg/kg 群では雌雄とも変化は認められなかった。

1000 mg/kg 群の雌にも変化は認められなかったが、雄では投与 2 日に対照群と比較して有意な低値が認められた。しかし、その他の測定日には変化は認められなかった。

(2) 回復期間

1000 mg/kg 群に雌雄とも変化は認められなかった。

4. 尿検査

尿検査の成績を Table 8～11、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-4-2 に示す。

(1) 投与 4 週

100 mg/kg 群には雌雄とも対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

300 mg/kg 群では、雌雄ともに尿蛋白(Pro)の有意な低下がみられ、雄では尿量(U-Vol)が有意な高値を示した。しかし、雄の尿量は投与量依存的でなく、当施設の背景データの範囲内(6.5～34.5、平均値：14.67、標準偏差：5.93)であることから、MEP 投与との関連性はないものと考えられた。

1000 mg/kg 群では、雌雄ともに尿蛋白の有意な低下がみられ、飲水量(Water consumption)および尿量は有意な高値を示した。

(2) 回復 2 週

1000 mg/kg 群には雌雄とも有意な変化は認められなかった。

5. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 12～15、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～5-4-4 に示す。

(1) 投与期間終了時

雄では 300 mg/kg 群で変化は認められなかったが、100 および 1000 mg/kg 群では、対照群と比較してヘモグロビン量(Hb)、赤血球数(RBC)およびヘマトクリット値(Ht)に有意な高値あるいは高値傾向がみられた。しかし、100 および 1000 mg/kg 群の値にほとんど差がなく、300 mg/kg 群には有意差がないことから明らかな投与量依存性も認められないことから、MEP 投与との関連性はないと考えられた。一方、雌では各投与群に有意差は認められなかった。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群の雄でプロトロンビン時間(PT)に対照群と比較して有意な延長が認められたが、投与期間終了時にみられた赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量の変化は認められなかった。一方、雌には有意差は認められなかった。

6. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 16～19、INDIVIDUAL DATA 6-1-1～6-4-4 に示す。

(1) 投与期間終了時

100 mg/kg 群の雌雄には対照群と比較して有意差は認められなかった。

300 mg/kg 群の雌でも有意差は認められなかったが、雄ではカルシウム (Ca) に有意な高値が認められた。しかし、この変化は投与量依存的なものではなかった。

1000 mg/kg 群では雌雄とも GPT に有意な高値が、雄でクロール (Cl) に有意な低値が、雌で総コレステロール (T-Cho) に有意な高値が認められた。雄で γ -GTP の有意な高値が認められたが、全例とも対照群の上限を超える値はなく、いずれも測定誤差範囲内の値であることから、MEP 投与と関連性はないと考えられた。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群の雌にナトリウム (Na) の有意な低値が認められたが、雄には有意差は認められなかった。

7. 剖検

剖検所見を Table 20 および 21、Photo. M-1、INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-4-2 に示す。

(1) 投与期間終了時

100 mg/kg 群では、雌雄ともに変化は認められなかった。

300 mg/kg 群の雌でも変化は認められなかったが、雄では肝臓の黄白色斑が 1 例 (No. 302) に認められた。しかし、この変化は投与量依存的でないことから、MEP 投与との関連はないと考えられた。

1000 mg/kg 群では、前胃の境界縁の肥厚が雄で 5 例、雌で 2 例にそれぞれ認められた。

なお、心臓の肥大が対照群の雌で 1 例 (No. 157) に認められた。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群の雌雄に投与期間終了時にみられた前胃の境界縁の肥厚は認められなかった。

8. 器官重量および器官体重重量比

器官重量および器官体重重量比の成績を Table 22～25、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-4-6 に示す。

(1) 投与期間終了時

100 および 300 mg/kg 群には雌雄ともに変化は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、肝臓の器官体重重量比に雌雄とも対照群と比較して有意な高値が認められ、雌では器官重量も有意な高値を示した。また、腎臓の器官体重重量比も雄で有意な高値を示したが、器官重量には有意差はなかった。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群の雌に胸腺の器官重量に有意な低値が認められたが、器官体重重量比には有意差は認められなかった。一方、同群の雄には変化は認められなかった。

9. 病理組織学的検査

病理組織学的検査所見を Table 26 および 27、Photo. H-1～H-3、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2 に示す。

(1) 投与期間終了時

1000 mg/kg 群の雌雄ともに前胃の境界縁に軽度な扁平上皮の過形成が全例で認められた。この変化は雌雄の各 3 例では前胃のその他の部位にも認められた。しかし、100 および 300 mg/kg 群には変化は認められなかった。その他、対照群あるいは 1000 mg/kg 群の雌雄に肺に泡沫細胞の集簇、腎臓に嚢胞等の変化が散見されたが、いずれも MEP 投与との関連性のない変化と考えられた。

(2) 回復期間終了時

1000 mg/kg 群の雌の 1 例 (No. 463) に前胃の境界縁とその他の部位に軽度な扁平上皮の過形成が認められたが、同群のその他の例には雌雄とも変化は認められなかった。その他、対照群あるいは 1000 mg/kg 群の雌雄に肺に泡沫細胞の集簇、肝臓に小肉芽腫等の変化が散見されたが、いずれも MEP 投与との関連性のない変化と考えられた。

考 察

MEP の 0 (対照群)、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群雌雄各 7 あるいは 14 匹の Crj:CD(SD) IGS ラットに 28 日間反復経口投与してその毒性を検討し、さらに投与終了の翌日から 0 および 1000 mg/kg 群について 14 日間観察を継続し、投与期間中にみられた毒性の回復性についても併せて検討した。

一般状態では、1000 mg/kg 群の雌雄で投与期間中に横臥あるいは腹臥、よろめき歩行および外尿道口周囲の被毛の汚れが散見されたが、回復期間中には認められなかった。この症状は急性経口投与毒性試験²⁾でも観察されたことから MEP 投与により発現した急性症状と考えられた。

体重および摂餌量では、1000 mg/kg 群の雄で投与 2 および 7 日に低値がみられ、MEP 投与に起因した変化と考えられたが、この低値は投与期間中に軽減したことから、MEP の体重および摂餌量に及ぼす影響は軽度なものと考えられた。

尿検査では、1000 mg/kg 群で雌雄とも飲水量および尿量の増加がみられ、MEP 投与との関連が考えられた。この飲水量および尿量の増加は、3-アミノフェノール、4-エチルフェノールあるいは 3-メチルフェノールの 28 日間反復経口投与毒性試験の高用量群で認められていることから、これらのフェノール類に共通の変化と考えられた。投与 4 週にみられたこれらの変化は回復 2 週には認められず、可逆性の変化と考えられた。一方、300 mg/kg 以上の投与群で投与 4 週に雌雄とも尿蛋白の低下が認められたが、尿蛋白の低下については臨床的な診断意義に乏しいことから

毒性学的にも意義のない変化と考えられた。

血液学的検査では、回復期間終了時に雄でプロトロンビン時間の延長が認められたが、投与期間終了時の同群の値と同程度であり毒性学的意義はないと考えられた。

血液化学的検査では、投与期間終了時に 1000 mg/kg 群で雌雄ともに GPT の増加および雌に総コレステロールの増加が認められた。この変化は予備試験¹⁾でも認められたことから、MEP 投与に起因する変化と考えられた。GPT および総コレステロールの増加は 3-アミノフェノールおよび 4-エチルフェノールの 28 日間反復経口投与毒性試験の高用量群でも認められていることから、これらのフェノール類に共通の変化と考えられた。しかし回復期間終了時には認められないことから、可逆性の変化と考えられた。一方、1000 mg/kg 群の雄でクロールの低値が認められ、尿検査でみられた尿量の増加との関連が考えられたが、病理組織学的検査で腎臓に変化はないことから、毒性学的意義は少ないと考えられた。

剖検では、1000 mg/kg 群の雌雄ともに前胃の境界縁の肥厚が認められ、病理組織学的検査により扁平上皮過形成が認められた。この変化は、急性経口投与毒性試験²⁾でみられた前胃粘膜の水腫様変化、前胃粘膜の暗赤色化、腺胃粘膜の暗赤色斑および腺胃粘膜の菲薄化等との関連が考えられ、MEP の直接的な刺激作用に起因する変化と考えられた。また、回復期間終了時には 1 例 (No. 463) にのみ前胃の扁平上皮過形成が認められ、その他の例では認められなかったこと、さらに、この 1 例は投与期間終了後に全身状態の悪化が認められ、回復が遅延していたとも考えられることから、この変化は可逆性の変化であると考えられた。

器官重量では、1000 mg/kg 群で雌雄に肝臓の器官重量あるいは器官体重重量比の高値が認められ、また雄では腎臓の器官体重重量比の高値も認められ、MEP 投与に起因する変化と考えられた。

以上のことから、1000 mg/kg 群において雌雄ともに横臥あるいは腹臥、よろめき歩行および外尿道口周囲の被毛の汚れが散見され、飲水量、尿量および GPT の増加、肝臓の器官重量あるいは器官体重重量比の高値、前胃の境界縁の肥厚および扁平上皮の過形成、雄に腎臓の器官体重重量比の高値、雌に総コレステロールの増加がそれぞれ認められたため、本試験条件下における MEP の無影響量 (NOEL) は雌雄とも 300 mg/kg/day と考えられた。

参考文献

- 1) m-エチルフェノールのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験のための予備試験
(SR-9896) : 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所 (1999)
- 2) m-エチルフェノールのラットにおける急性経口投与毒性試験のための予備試験
(SR-9894) : 最終報告書、株式会社 化合物安全性研究所 (1999)

Figures

Figure 1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Figure 2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Figure 3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Figure 4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

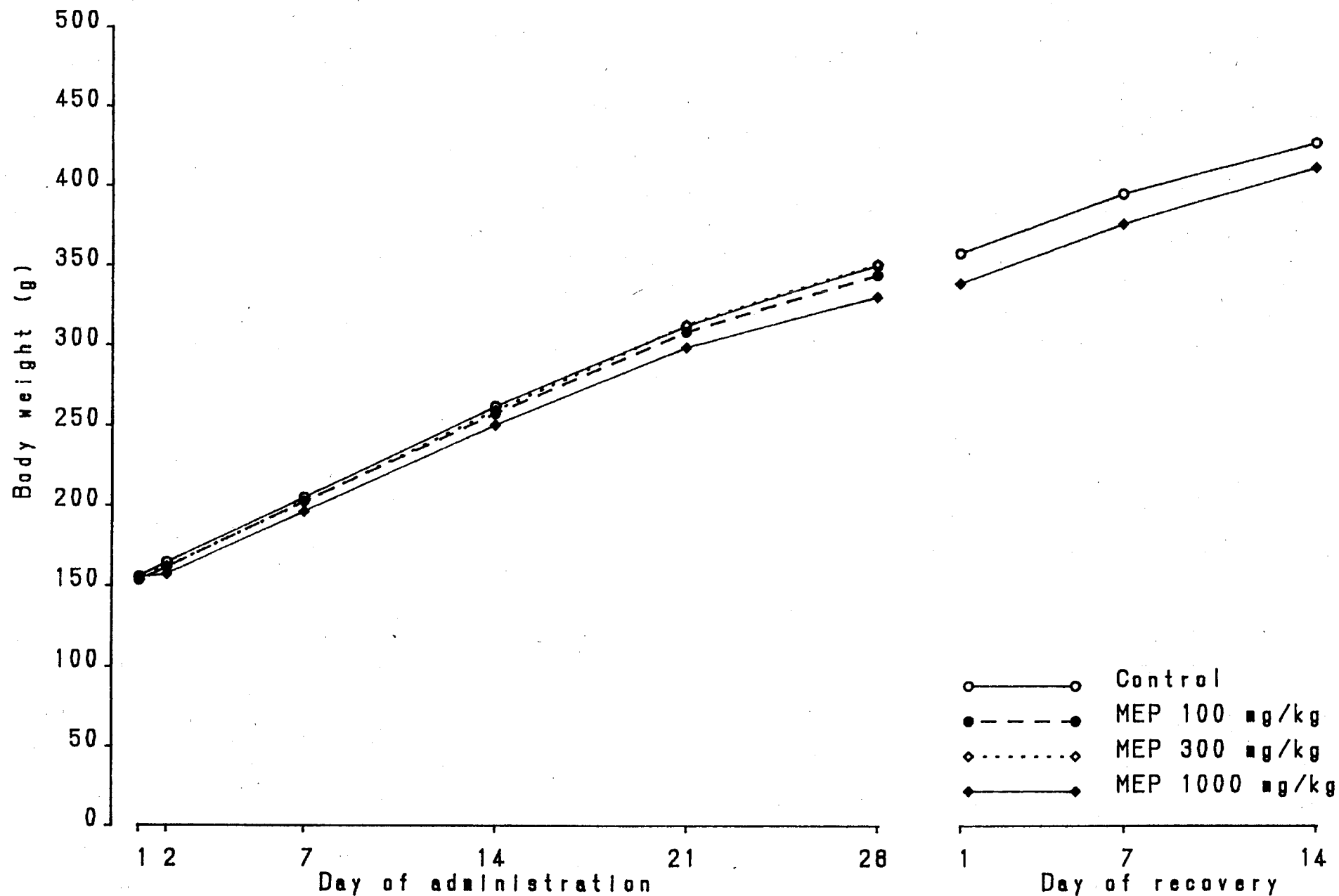


Figure 1. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

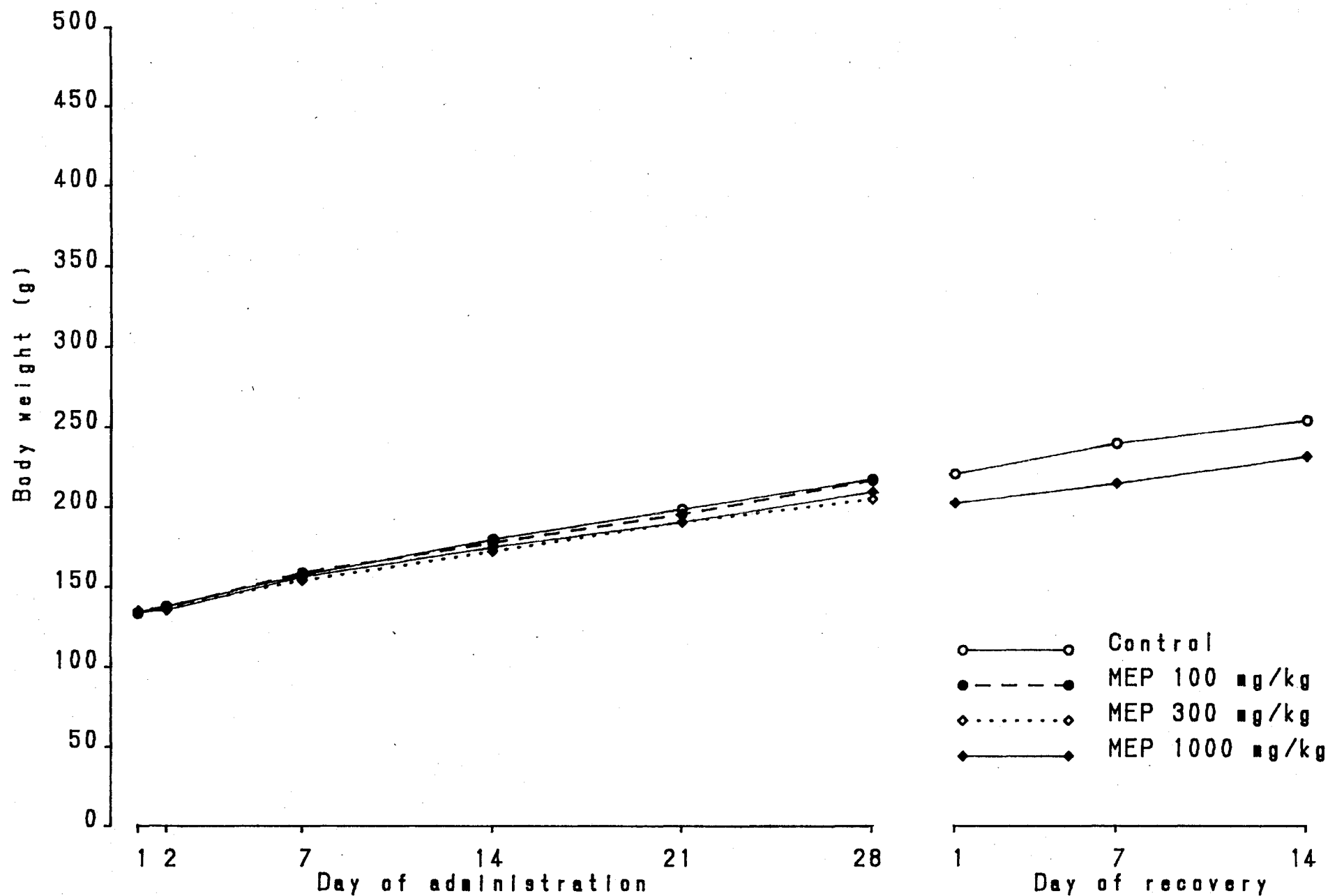


Figure 2. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

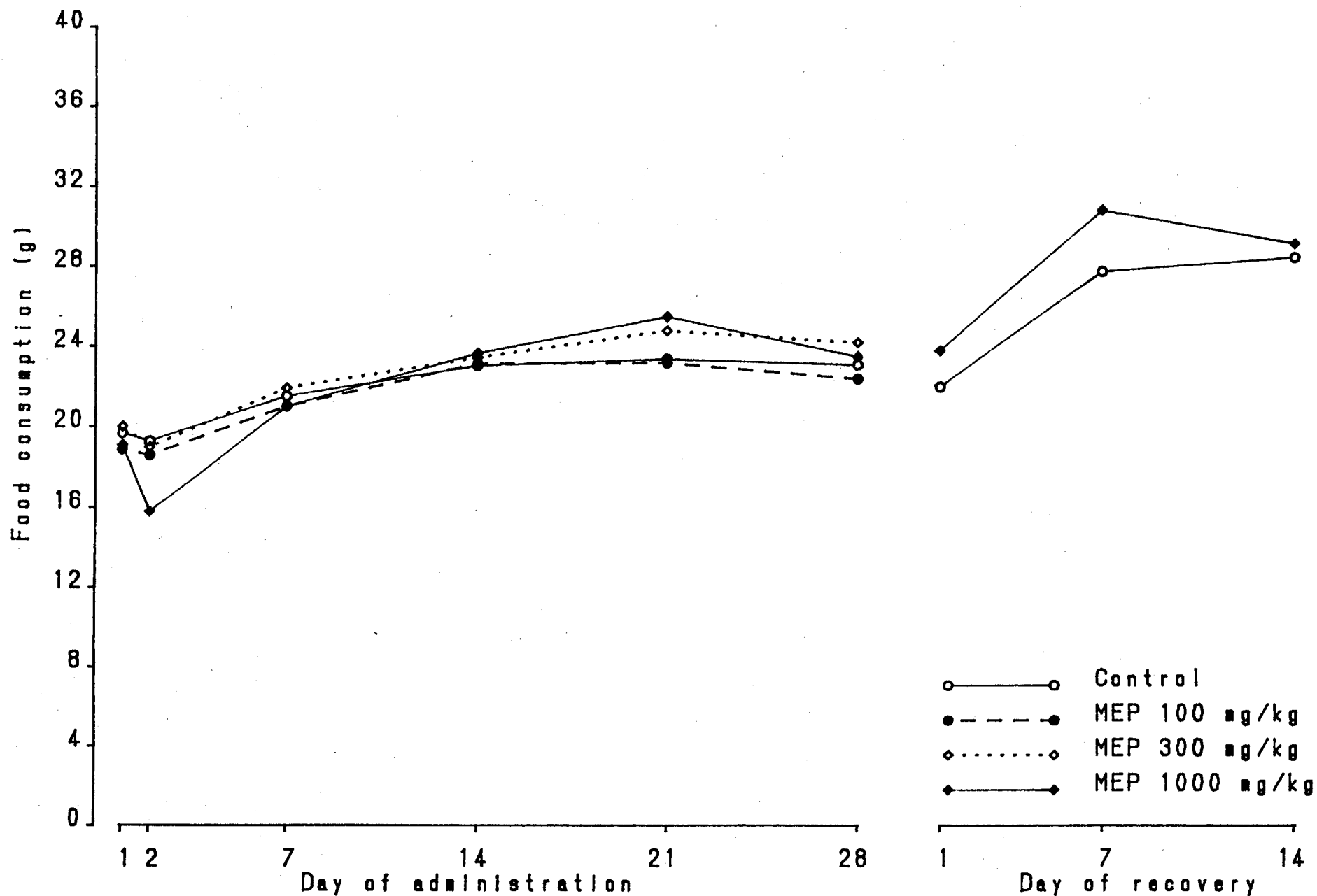


Figure 3. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

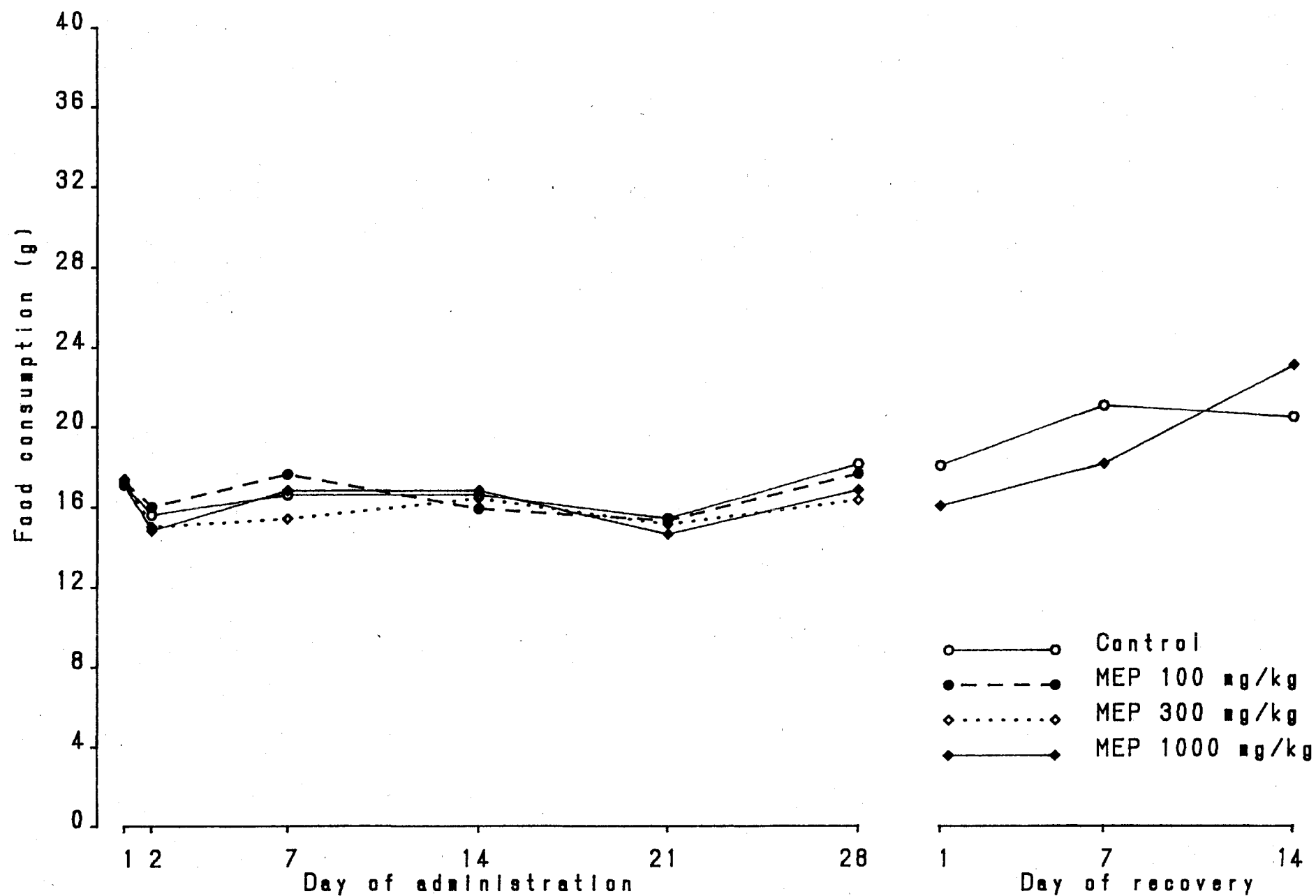


Figure 4. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Tables

- Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) in rats (SR-9897)
- Table 2. General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
- Table 3. General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
- Table 4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
- Table 5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
- Table 6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
- Table 7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)
- Table 8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) ; Administration week 4 (SR-9897)
- Table 9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) ; Administration week 4 (SR-9897)
- Table 10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) ; Recovery week 2 (SR-9897)
- Table 11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) ; Recovery week 2 (SR-9897)
- Table 12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) ; Administration week 4 (SR-9897)
- Table 13. Hematological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) ; Administration week 4 (SR-9897)
- Table 14. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) ; Recovery week 2 (SR-9897)
- Table 15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) ; Recovery week 2 (SR-9897)
- Table 16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) ; Administration week 4 (SR-9897)
- Table 17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) ; Administration week 4 (SR-9897)

Table 18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) ; Recovery week 2 (SR-9897)

Table 19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) ; Recovery week 2 (SR-9897)

Table 20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Table 21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Table 22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Table 23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Table 24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Table 25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Table 26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Table 27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Table 1. Experimental design for 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) in rats (SR-9897)

Group	Concentration	Volume mL/kg	No. of animals ^a (Animal No.)	
	of MEP mg/mL		Male	Female
<Administration period>				
Control ^b	0	5	7 (101~107)	7 (151~157)
MEP ^c 100 mg/kg	20	5	7 (201~207)	7 (251~257)
MEP 300 mg/kg	60	5	7 (301~307)	7 (351~357)
MEP 1000 mg/kg	200	5	7 (401~407)	7 (451~457)
<Recovery period>				
Control	0	5	7 (111~117)	7 (161~167)
MEP 1000 mg/kg	200	5	7 (411~417)	7 (461~467)

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

b: Rats in the control group were dosed with olive oil.

c: MEP was dissolved in olive oil.

Table 2 General appearance of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

<Administration period>

Group	Findings	Day of administration				Autopsy
		1	2-22	23-25	26-28	day
Control	No. of animals examined	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	14 ^a	14	13	13	6
	Malocclusion	0	0	1	1	1
	Soiled of perigenital fur	0	0	0	0	1
	Soiled of perinasal fur	0	0	1	1	0
	Swelling, nose	0	0	1	1	1
MEP 100 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7
MEP 300 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7
MEP 1000 mg/kg	No. of animals examined	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	12	14	14	13	7
	Lateral position	1	0	0	0	0
	Prone position	1	0	0	0	0
	Soiled of perigenital fur	0	0	0	1	0
	Staggering gait	2	0	0	0	0

<Recovery period>

Group	Findings	Day of recovery	Autopsy
		1-14	day
Control	No. of animals examined	7	7
	No abnormal findings	7	7
MEP 1000 mg/kg	No. of animals examined	7	7
	No abnormal findings	7	7

a: Values are no. of animals with findings.

Table 3 General appearance of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

<Administration period>													
Group	Findings	Day of administration											Autopsy day
		1	2	3	4	5-14	15	16-17	18	19	20-21	22-28	
Control	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	14 ^a	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
MEP 100 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MEP 300 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MEP 1000 mg/kg	No. of animals examined	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	7
	No abnormal findings	12	13	13	13	14	13	14	12	13	14	13	5
	Prone position	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Soiled of perigenital fur	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	2
	Staggering gait	2	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	Tremor	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

<Recovery period>					
Group	Findings	Day of recovery			Autopsy day
		1-5	6-11	12-14	
Control	No. of animals examined	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	7	7	7
MEP 1000 mg/kg	No. of animals examined	7	7	7	7
	No abnormal findings	7	6	6	6
	Abdominal distention	0	0	1	0
	Rale	0	1	1	1

a: Values are no. of animals with findings.

Table 4. Body weight changes of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	^a %
							^b (13)	(13)	(13)
Control	14	^c 156.2 5.3	164.9 5.1	205.2 7.6	261.4 13.5	311.2 20.3	348.8 24.5	192.5 22.2	123.240 13.391
MEP 100 mg/kg	7	153.9 5.0	161.9 5.3	202.9 8.2	257.0 11.6	307.4 16.2	342.4 21.2	188.6 16.9	122.423 7.769
MEP 300 mg/kg	7	156.0 6.6	162.0 6.8	202.4 9.7	259.1 17.7	311.7 26.6	349.4 30.4	193.4 25.7	123.794 13.914
MEP 1000 mg/kg	14	155.4 6.4	157.5** 7.3	196.4* 10.7	250.2 15.9	297.7 22.7	328.9 27.1	173.5 24.6	111.645 14.949

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	%
Control	7	356.1	393.3	424.9	68.7	19.321
		23.6	25.1	29.3	12.8	3.542
MEP 1000 mg/kg	7	337.0	374.6	409.6	72.6	21.417
		24.3	29.8	38.4	16.6	3.802

a: (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

b: Values in parentheses are no. of animals examined.

c: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

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

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

Table 5. Body weight changes of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Group	No. of animals	Day of administration						Body weight gain	
		1	2	7	14	21	28	Day 1-28	^a %
Control	14	^b 134.3	137.7	157.5	179.5	198.1	216.9	82.6	61.406
		5.1	5.1	5.8	9.9	15.1	16.9	13.9	9.500
MEP 100 mg/kg	7	133.4	137.3	159.3	177.4	195.0	216.1	82.7	61.986
		4.4	5.9	6.8	10.3	11.0	9.5	6.8	4.580
MEP 300 mg/kg	7	135.3	137.4	154.0	172.0	190.1	204.6	69.3	51.260
		5.2	5.9	7.8	11.1	11.8	16.1	14.9	11.066
MEP 1000 mg/kg	14	134.6	135.6	156.4	174.8	190.3	209.1	74.5	55.278
		5.2	5.6	8.2	10.3	14.5	16.1	13.3	9.160

Group	No. of animals	Day of recovery			Body weight gain	
		1	7	14	Day 1-14	%
Control	7	220.0	238.9	252.9	32.9	14.784
		19.0	25.1	26.6	9.1	3.388
MEP 1000 mg/kg	7	202.1	214.1	230.7	28.6	14.086
		11.8	28.5	29.7	25.8	13.065

a: (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

b: Values are means and S.D. thereunder, and expressed in gram.

Table 6. Food consumption of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
							^a
		^b					(13)
Control	14	19.7	19.3	21.5	23.0	23.3	23.0
		1.1	1.2	2.1	2.3	2.7	2.8
MEP 100 mg/kg	7	18.9	18.6	21.0	23.1	23.1	22.3
		1.1	1.3	1.5	1.8	1.7	2.0
MEP 300 mg/kg	7	20.0	19.0	21.9	23.4	24.7	24.1
		1.8	1.4	2.4	2.8	3.7	3.9
MEP 1000 mg/kg	14	19.1	15.8**	21.0	23.6	25.4	23.4
		1.6	3.3	2.2	2.6	2.6	2.6

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	21.9	27.6	28.3
		2.0	1.3	2.9
MEP 1000 mg/kg	7	23.7	30.7	29.0
		2.4	3.8	4.6

a: Values in parentheses are no. of animals examined.

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

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

Table 7. Food consumption of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Group	No. of animals	Day of administration					
		1	2	7	14	21	28
		a					
Control	14	17.1	15.6	16.6	16.6	15.4	18.1
		0.9	1.9	1.9	2.3	2.6	3.1
MEP 100 mg/kg	7	17.3	16.0	17.6	15.9	15.3	17.6
		1.4	2.0	2.2	2.5	1.9	2.2
MEP 300 mg/kg	7	17.4	15.0	15.4	16.4	15.1	16.3
		1.0	1.3	2.5	2.8	1.3	3.7
MEP 1000 mg/kg	14	17.1	14.8	16.8	16.8	14.6	16.8
		2.1	2.2	2.0	2.4	2.3	2.1

Group	No. of animals	Day of recovery		
		1	7	14
Control	7	18.0	21.0	20.4
		2.9	3.2	3.4
MEP 1000 mg/kg	7	16.0	18.1	23.0
		2.0	7.8	1.7

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

Table 8. Urinary findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) ; Administration week 4 (SR-9897)

Group	No. of animals	pH					Pro			Glu	Ket	Uro 0.1 EU/dL	Bil	Occult blood	Color		
		6.0	6.5	7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	-	-	-	A	B	C
Control	13	1 ^a	1	2	3	6	0	2	11	13	13	13	13	13	13	0	0
MEP 100 mg/kg	7	1	0	0	1	5	0	3	4	7	7	7	7	7	6	0	1
MEP 300 mg/kg	7	0	0	0	3	4	[0	5	2]*	7	7	7	7	7	7	0	0
MEP 1000 mg/kg	14	0	2	4	5	3	[2	7	5]*	14	14	14	14	14	11	2	1

Group	No. of animals	Urinary sediments							Specific gravity					U-Vol mL/21hr	Water consumption g
		RBC —	WBC —	Epithelial cell		Small round —	Cast —								
				Squamous —	Round —										
								1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.050<			
Control	13	13	13	13	0	13	13	13	0	2	4	5	2	8.81 ^b 3.81	19.0 7.1
MEP 100 mg/kg	7	7	7	7	0	7	7	7	2	1	2	2	0	17.00 9.18	24.6 10.3
MEP 300 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7	0	0	4	3	0	14.93** 3.64	27.4 5.0
MEP 1000 mg/kg	14	14	14	14	0	14	14	14	1	4	3	3	3	24.57** 12.35	37.3** 11.9

Color: A = Pale yellow or yellow. B = Orange yellow. C = Red brown.

a: Values are no. of animals with findings.

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

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

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

Table 9. Urinary findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) ; Administration week 4 (SR-9897)

Group	No. of animals	pH						Pro			Glu	Ket	Uro 0.1 EU/dL	Bil	Occult blood		Color	
		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	+	-	-	-	-	-	++	A	B
Control	14	1 ^a	2	3	2	4	2	1	5	8	14	14	14	14	13	1	14	0
MEP 100 mg/kg	7	0	1	0	0	2	4	0	6	1	7	7	7	7	7	0	7	0
MEP 300 mg/kg	7	0	0	1	1	4	1	[6	0	1]**	7	7	7	7	7	0	7	0
MEP 1000 mg/kg	14	0	0	2	4	6	2	[12	1	1]**	14	14	14	14	14	0	13	1

Group	No. of animals	Urinary sediments										Cast	Specific gravity					U-Vol mL/21hr	Water consumption g	
		RBC -	WBC			Epithelial cell			Small round -	1.011- 1.021- 1.031- 1.041- 1.050<										
			-	±	+	Squamous		Round -		1.020	1.030		1.040	1.050						
						-	±													
Control	14	14		12	1	1		14	0		14	14	14	0	2	3	4	5	7.61 ^b 3.39	16.5 5.8
MEP 100 mg/kg	7	7		7	0	0		7	0		7	7	7	1	0	1	4	1	8.50 4.35	17.7 4.5
MEP 300 mg/kg	7	7		7	0	0		6	1		7	7	7	0	0	4	1	2	9.71 5.82	18.0 8.1
MEP 1000 mg/kg	14	14		14	0	0		14	0		14	14	14	1	3	7	2	1	19.64** 7.77	31.2** 9.9

Color: A = Pale yellow or yellow. B = Orange yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

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

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

Table 10. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) ; Recovery week 2 (SR-9897)

Group	No. of animals	pH		Pro		Glu	Ket	Uro 0.1 EU/dL	Bil	Occult blood	Color
		8.0	8.5	±	+	-	-		-	-	A
Control	7	3 ^a	4	2	5	7	7	7	7	7	7
MEP 1000 mg/kg	7	1	6	1	6	7	7	7	7	7	7

Group	No. of animals	Urinary sediments						Specific gravity			U-Vol mL/24hr	Water consumption g
		Epithelial cell										
		RBC	WBC	Squamous	Round	Small round	Cast	1.031-1.041	1.050<	1.040 1.050		
		-	-	-	-	-	-					
Control	7	7	7	7	7	7	7	2	2	3	12.79 ^b 4.87	28.7 9.2
MEP 1000 mg/kg	7	7	7	7	7	7	7	3	1	3	14.21 3.97	34.1 8.5

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

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

Table 11. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) ; Recovery week 2 (SR-9897)

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

Group	No. of animals	Urinary sediments								Specific gravity				U-Vol mL/21hr	Water consumption g
		RBC	WBC	Epithelial cell		Small round	Cast	1.021-1.031-1.041-1.050<							
				Squamous	Round			1.030	1.040	1.050					
		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Control	7	7	7	7	0	7	7	7		0	2	5	0	11.64 ^b 3.45	21.1 4.6
MEP 1000 mg/kg	7	7	7	6	1	7	7	7		1	1	3	2	10.86 6.31	20.3 11.1

Color: A = Pale yellow or yellow.

a: Values are no. of animals with findings.

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

Table 12. Hematological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP); Administration week 4 (SR-9897)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /μL	Plat 10 ⁴ /μL		
Control	6	^a 762.5	46.05	15.50	60.40	20.33	33.67	104.0	116.03		
		25.1	1.59	0.59	1.68	0.62	0.49	32.5	7.72		
MEP 100 mg/kg	7	795.6	48.00	16.20*	60.36	20.37	33.74	103.6	126.11		
		27.1	1.49	0.47	1.47	0.54	0.38	18.7	5.45		
MEP 300 mg/kg	7	779.7	47.13	15.86	60.49	20.34	33.66	136.3	116.01		
		34.0	1.62	0.54	1.21	0.32	0.29	33.5	8.58		
MEP 1000 mg/kg	7	814.0**	48.70*	16.31*	59.86	20.06	33.50	135.3	125.66		
		24.4	1.26	0.29	2.22	0.69	0.31	19.9	10.18		
Hemogram of WBC											
Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	6	21.3	14.80	23.98	1.7	9.0	1.3	0.0	1.0	87.0	0.0
		5.5	1.08	3.13	1.0	5.3	2.0	0.0	1.3	5.8	0.0
MEP 100 mg/kg	7	25.0	14.33	22.97	1.7	4.7	0.4	0.0	1.3	91.9	0.0
		3.1	0.83	2.03	1.3	1.4	0.5	0.0	1.4	2.4	0.0
MEP 300 mg/kg	7	22.3	16.59	25.14	1.7	6.6	0.9	0.0	1.0	89.9	0.0
		3.7	2.71	2.35	1.8	3.4	1.1	0.0	1.0	4.3	0.0
MEP 1000 mg/kg	7	23.6	15.74	23.89	1.1	5.9	0.4	0.0	0.6	92.0	0.0
		5.7	1.83	2.33	0.9	3.5	0.5	0.0	1.0	3.7	0.0

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

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

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

Table 15. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-methylphenol (MEP); Recovery week 2 (SR-9897)

Group	No. of animals	RBC 10 ⁴ /uL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ² /uL	Plat 10 ⁴ /uL
Control	7	810.7 ^a 13.2	45.57 1.36	15.87 0.38	56.23 1.87	19.60 0.54	34.84 0.45	88.3 27.6	114.31 13.20
MEP 1000 mg/kg	7	810.3 52.9	45.87 3.02	16.06 0.86	56.63 1.07	19.83 0.36	35.04 0.62	75.9 24.6	108.00 26.70

Group	No. of animals	Ret %	PT sec	APTT sec	Hemogram of WBC						
					Neutro.		Eos. %	Bas. %	Mono. %	Lymph. %	Others %
					Stab. %	Seg. %					
Control	7	20.0 6.4	13.66 0.47	18.69 1.24	0.9 1.2	6.3 2.6	1.4 0.8	0.0 0.0	0.4 0.8	91.0 4.2	0.0 0.0
MEP 1000 mg/kg	7	17.6 7.4	13.86 0.45	18.14 0.51	1.4 1.3	8.6 4.9	1.3 1.3	0.0 0.0	0.4 0.5	88.3 4.6	0.0 0.0

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

Table 16. Biochemical findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP); Administration week 4 (SR-9897)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	6	5.25 ^a	1.253	55.67	20.90	8.67	13.43	1.33	62.8	23.7	520.2	286.5	0.55	0.050	155.7
		0.15	0.077	1.50	2.30	1.14	0.62	0.22	2.9	2.1	65.6	50.2	0.19	0.011	15.2
MEP 100 mg/kg	7	5.43	1.203	54.69	21.49	8.67	13.20	1.96	63.1	25.3	567.9	283.7	0.61	0.053	147.0
		0.11	0.048	1.02	1.15	0.82	0.85	0.79	7.7	2.8	138.3	45.3	0.19	0.010	15.2
MEP 300 mg/kg	7	5.40	1.230	55.17	20.61	9.01	13.84	1.36	63.4	27.4	548.0	285.7	0.66	0.056	168.7
		0.26	0.108	2.16	1.85	0.88	1.17	0.46	3.1	4.0	160.7	37.4	0.11	0.005	18.2
MEP 1000 mg/kg	7	5.44	1.230	55.21	20.27	9.29	13.63	1.60	63.7	39.6**	541.1	295.6	0.79*	0.057	160.0
		0.22	0.095	1.83	1.57	0.96	0.83	0.77	6.4	1.9	112.0	76.3	0.09	0.010	19.2

Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	6	54.5	32.0	13.67	0.410	143.00	4.732	107.3	9.12	8.37
		7.6	16.8	2.86	0.055	0.84	0.357	1.8	0.17	0.43
MEP 100 mg/kg	7	53.1	34.9	13.10	0.396	142.57	4.777	106.7	9.26	8.83
		8.7	20.8	1.29	0.043	1.10	0.319	2.0	0.32	0.58
MEP 300 mg/kg	7	59.3	46.1	13.49	0.401	141.86	4.723	106.0	9.67*	8.39
		14.7	13.6	0.87	0.051	1.03	0.341	1.0	0.41	0.63
MEP 1000 mg/kg	7	61.0	40.7	13.96	0.391	142.50	4.866	104.6**	9.46	8.54
		7.1	21.4	1.38	0.030	0.58	0.180	1.0	0.35	0.50

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

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

Table 17. Biochemical findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP); Administration week 4 (SR-9897)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.71 ^a	1.411	58.53	18.50	8.20	12.50	2.27	60.6	21.7	232.1	243.0	0.80	0.064	139.1
		0.30	0.132	2.26	1.96	0.55	0.37	0.73	5.7	4.0	58.9	33.6	0.22	0.010	15.0
MEP 100 mg/kg	7	5.53	1.434	58.97	18.09	8.59	12.77	1.59	60.9	22.3	312.9	279.3	0.79	0.059	137.3
		0.10	0.085	1.45	0.96	1.02	1.17	0.53	3.6	2.6	58.8	78.5	0.22	0.007	18.0
MEP 300 mg/kg	7	5.93	1.464	59.36	18.01	8.44	12.19	2.00	59.1	22.4	263.1	252.3	0.80	0.057	137.0
		0.21	0.150	2.38	1.56	0.69	0.88	0.89	6.1	2.2	62.0	43.5	0.10	0.008	11.1
MEP 1000 mg/kg	7	5.76	1.436	58.97	17.46	9.26	12.66	1.66	58.3	27.9*	289.7	251.0	0.97	0.057	141.4
		0.23	0.065	1.10	1.55	1.07	1.32	0.56	4.8	5.7	89.0	42.5	0.21	0.011	9.6

Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
Control	7	55.9	8.0	16.93	0.439	140.93	4.437	108.0	9.33	6.77
		14.8	2.4	2.02	0.025	0.79	0.193	1.0	0.21	0.91
MEP 100 mg/kg	7	56.7	7.1	15.81	0.439	141.29	4.270	107.9	9.24	6.91
		6.9	1.8	1.69	0.033	0.95	0.282	2.1	0.19	0.70
MEP 300 mg/kg	7	61.4	9.6	19.63	0.481	141.14	4.300	107.4	9.44	7.16
		7.2	3.7	6.78	0.088	1.03	0.394	1.5	0.18	1.10
MEP 1000 mg/kg	7	75.9**	16.7	15.93	0.410	140.64	4.471	106.3	9.39	6.76
		14.5	11.7	1.50	0.033	1.03	0.216	1.0	0.33	0.58

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

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

Table 18. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP); Recovery week 2 (SR-9897)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.44 ^a	1.113	52.74	22.80	8.79	14.39	1.29	68.3	31.0	446.7	307.0	0.46	0.061	161.6
		0.16	0.081	1.87	1.90	0.78	0.64	0.35	4.3	7.7	64.4	11.3	0.15	0.013	13.5
MEP 1000 mg/kg	7	5.40	1.203	54.69	22.16	8.36	13.63	1.17	65.0	26.9	371.1	283.6	0.53	0.050	147.1
		0.22	0.077	1.52	1.62	0.94	1.07	0.24	6.0	3.0	75.6	59.3	0.14	0.012	22.1
Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL					
Control	7	61.1	37.0	18.14	0.461	142.57	4.690	108.3	9.14	7.60					
		9.0	15.2	1.72	0.070	0.93	0.357	1.8	0.26	0.20					
MEP 1000 mg/kg	7	56.3	33.3	17.23	0.430	142.29	4.727	107.1	9.23	7.56					
		9.0	10.4	1.40	0.051	0.76	0.240	0.7	0.20	0.36					

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

Table 19. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP); Recovery week 2 (SR-9897)

Group	No. of animals	TP g/dL	A/G	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glu mg/dL
				Alb	Globulin										
					α_1	α_2	β	γ							
Control	7	5.86 ^a	1.454	59.31	19.04	6.96	12.43	2.26	57.1	21.6	193.6	255.0	0.66	0.089	133.1
		0.35	0.098	1.57	1.92	0.51	0.94	0.58	6.0	4.4	42.4	62.1	0.18	0.033	9.5
MEP 1000 mg/kg	7	5.56	1.457	59.21	18.03	7.24	12.83	2.69	85.4	36.3	262.3	222.4	0.99	0.079	144.3
		0.30	0.161	2.69	2.96	0.60	0.72	0.76	65.9	37.9	96.7	72.9	0.42	0.019	21.6
Group	No. of animals	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL					
Control	7	67.6	12.9	18.33	0.484	141.50	4.514	108.4	9.53	5.97					
		9.6	2.9	1.87	0.016	0.58	0.304	1.1	0.41	0.37					
MEP 1000 mg/kg	7	72.3	16.6	21.03	0.480	140.57*	4.426	106.3	9.21	6.64					
		9.8	7.1	5.01	0.035	0.93	0.430	5.5	0.18	1.00					

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

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

Table 20. Gross findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	MEP (mg/kg)			Control	MEP 1000 mg/kg
		100	300	1000		
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings						
Forestomach : Thickening, limiting ridge	0 ^a	0	0	5	0	0
Liver : Yellowish white patch	0	0	1	0	0	0
Thymus : Atrophy	1	0	0	0	0	0
Hard palate : Fracture	1	0	0	0	0	0

a: Values are no. of animals with findings.

Table 21. Gross findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Item	End of administration				End of recovery	
	Control	MEP (mg/kg)			Control	MEP 1000 mg/kg
		100	300	1000		
No. of animals examined	7	7	7	7	7	7
Organ : Findings						
Forestomach : Thickening, limiting ridge	0 ^a	0	0	2	0	0
Cecum : Dilatation	0	0	0	0	0	1
Heart : Hypertrophy	1	0	0	0	0	0
Spleen : Atrophy	0	0	0	0	0	1
Thymus : Atrophy	0	0	0	0	0	1

a: Values are no. of animals with findings.

Table 22. Absolute and relative organ weights of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney				Spleen		Heart		Lung		Brain			
			g	%	Right		Left		Total		g	%	g	%	g	%		
					g	%	g	%	g	%								
Control	6	317.2 ^a	9.872	3.110	1.300	0.410	1.255	0.395	2.555	0.805	0.613	0.188	1.135	0.358	1.195	0.378	2.015	0.637
		26.7	1.158	0.186	0.120	0.009	0.148	0.015	0.267	0.023	0.165	0.033	0.118	0.024	0.064	0.013	0.056	0.041
MEP 100 mg/kg	7	315.1	9.413	2.984	1.273	0.404	1.243	0.394	2.516	0.799	0.603	0.191	1.087	0.344	1.249	0.394	2.056	0.654
		20.8	0.858	0.141	0.121	0.028	0.107	0.020	0.224	0.050	0.108	0.025	0.089	0.010	0.107	0.015	0.078	0.043
MEP 300 mg/kg	7	320.4	10.773	3.357	1.273	0.397	1.270	0.396	2.543	0.797	0.639	0.199	1.206	0.376	1.264	0.393	1.961	0.616
		28.8	1.444	0.237	0.117	0.028	0.122	0.032	0.229	0.054	0.113	0.026	0.114	0.023	0.158	0.021	0.095	0.056
MEP 1000 mg/kg	7	301.0	10.931	3.624**	1.396	0.464**	1.353	0.451**	2.749	0.913**	0.603	0.201	1.114	0.373	1.181	0.394	2.016	0.673
		29.2	1.546	0.250	0.175	0.029	0.194	0.037	0.367	0.060	0.086	0.026	0.093	0.028	0.145	0.033	0.070	0.046
Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid				Adrenal								
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Total		Right		Left		Total		
						mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
Control	6	10.63	3.338	523.5	165.003	11.50	3.650	9.52	3.030	21.02	6.683	25.2	7.927	25.7	8.093	50.8	16.018	
		1.60	0.266	68.9	16.896	2.44	0.869	2.23	0.817	4.12	1.543	3.3	0.696	3.1	0.718	6.2	1.348	
MEP 100 mg/kg	7	11.10	3.529	547.4	173.039	9.80	3.097	8.66	2.759	18.46	5.857	24.0	7.639	25.3	8.040	49.3	15.680	
		0.73	0.251	89.0	19.942	2.74	0.782	1.62	0.550	3.24	0.968	1.6	0.667	2.5	0.848	4.1	1.480	
MEP 300 mg/kg	7	10.14	3.183	575.9	180.641	10.57	3.326	8.90	2.776	19.47	6.101	23.4	7.380	25.0	7.864	48.4	15.247	
		0.55	0.294	132.1	43.618	1.09	0.494	1.60	0.465	1.70	0.580	1.1	0.941	1.3	0.895	2.1	1.795	
MEP 1000 mg/kg	7	10.04	3.341	517.9	171.906	11.90	3.967	10.97	3.633	22.87	7.597	24.3	8.167	25.6	8.580	49.9	16.747	
		1.10	0.248	103.7	30.569	2.15	0.682	2.05	0.500	3.76	1.013	3.3	1.515	3.8	1.643	6.8	3.111	

(cont inued)

Table 22. (continued)

Group	No. of animals	Testis						Epididymis					
		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	6	1.507	0.477	1.447	0.458	2.953	0.935	0.363	0.115	0.342	0.110	0.705	0.227
		0.096	0.031	0.079	0.024	0.173	0.053	0.024	0.010	0.012	0.011	0.034	0.023
MEP 100 mg/kg	7	1.520	0.481	1.539	0.487	3.059	0.969	0.361	0.116	0.359	0.114	0.720	0.227
		0.160	0.031	0.168	0.033	0.327	0.059	0.024	0.005	0.024	0.005	0.046	0.011
MEP 300 mg/kg	7	1.386	0.437	1.380	0.436	2.766	0.870	0.327	0.103	0.314	0.099	0.641	0.201
		0.125	0.067	0.121	0.065	0.245	0.130	0.047	0.020	0.045	0.018	0.091	0.037
MEP 1000 mg/kg	7	1.524	0.511	1.500	0.501	3.024	1.013	0.344	0.116	0.333	0.111	0.677	0.224
		0.152	0.072	0.163	0.075	0.314	0.146	0.024	0.014	0.023	0.017	0.041	0.026

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

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

Table 23. Absolute and relative organ weights of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Right		Left		Total		Spleen		Heart		Lung		Brain	
			g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
Control	7	199.4 ^a	6.180	3.100	0.824	0.414	0.820	0.410	1.644	0.824	0.449	0.226	0.849	0.423	0.984	0.494	1.919	0.966
		13.0	0.470	0.140	0.079	0.026	0.084	0.028	0.162	0.051	0.050	0.021	0.284	0.119	0.120	0.049	0.071	0.073
MEP 100 mg/kg	7	200.0	6.169	3.089	0.846	0.423	0.820	0.411	1.666	0.834	0.479	0.239	0.743	0.373	0.937	0.469	1.867	0.934
		9.3	0.261	0.160	0.062	0.014	0.062	0.023	0.116	0.030	0.096	0.042	0.043	0.014	0.059	0.020	0.061	0.045
MEP 300 mg/kg	7	190.7	6.259	3.279	0.829	0.433	0.799	0.420	1.627	0.854	0.404	0.211	0.741	0.390	0.910	0.477	1.864	0.980
		13.1	0.621	0.181	0.112	0.039	0.086	0.031	0.197	0.069	0.045	0.020	0.064	0.023	0.050	0.018	0.061	0.060
MEP 1000 mg/kg	7	200.0	7.380*	3.680**	0.871	0.433	0.839	0.417	1.710	0.856	0.424	0.213	0.749	0.374	0.961	0.484	1.927	0.967
		15.4	0.994	0.283	0.084	0.018	0.080	0.021	0.161	0.038	0.062	0.029	0.073	0.016	0.090	0.030	0.049	0.053

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Right		Left		Total		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	13.57	6.856	495.7	247.957	7.89	3.951	6.86	3.440	14.74	7.390	29.9	15.013	32.9	16.479	62.7	31.491
		1.56	1.104	108.6	46.552	1.06	0.450	0.89	0.378	1.44	0.479	2.9	1.599	3.7	1.433	6.0	2.731
MEP 100 mg/kg	7	13.16	6.576	478.7	238.974	7.71	3.854	7.20	3.606	14.91	7.457	30.3	15.164	31.6	15.816	61.9	30.980
		1.56	0.702	95.6	44.760	1.60	0.768	1.33	0.674	2.27	1.100	2.7	1.483	4.5	2.458	6.8	3.802
MEP 300 mg/kg	7	12.24	6.407	447.9	235.587	7.66	3.993	5.91	3.093	13.57	7.084	27.1	14.204	29.7	15.604	56.9	29.806
		1.60	0.598	110.0	61.217	2.10	0.930	1.19	0.529	3.05	1.308	5.5	2.458	4.2	2.017	9.3	4.234
MEP 1000 mg/kg	7	13.11	6.587	433.1	216.889	8.09	4.066	7.66	3.853	15.74	7.921	28.1	14.123	29.9	14.974	58.0	29.099
		0.48	0.473	52.3	24.640	1.38	0.787	0.79	0.583	1.34	1.005	5.0	2.584	4.3	2.157	9.2	4.695

(continued)

Table 23. (continued)

Group	No. of animals	Ovary					
		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	47.0	23.423	48.1	24.173	95.1	47.597
		13.2	5.619	10.4	5.009	22.9	10.127
MEP 100 mg/kg	7	43.4	21.753	39.7	19.916	83.1	41.669
		6.6	3.489	7.2	3.790	13.1	6.965
MEP 300 mg/kg	7	48.9	25.441	47.0	24.690	95.9	50.133
		12.4	5.355	6.5	3.162	17.4	7.209
MEP 1000 mg/kg	7	44.1	22.199	43.6	21.896	87.7	44.096
		9.3	5.199	6.1	3.591	13.0	7.694

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

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

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

Table 24. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney						Spleen		Heart		Lung		Brain	
			g	%	Right		Left		Total		g	%	g	%	g	%	g	%
					g	%	g	%	g	%								
Control	7	^a 388.6	11.271	2.900	1.470	0.380	1.423	0.364	2.893	0.746	0.679	0.174	1.329	0.343	1.324	0.340	2.141	0.553
		27.1	1.005	0.156	0.140	0.022	0.117	0.016	0.249	0.034	0.095	0.020	0.100	0.011	0.157	0.022	0.059	0.031
MEP 1000 mg/kg	7	375.1	11.193	2.984	1.487	0.397	1.447	0.386	2.934	0.781	0.671	0.179	1.271	0.336	1.343	0.357	2.099	0.561
		34.2	1.188	0.170	0.193	0.038	0.205	0.040	0.395	0.076	0.075	0.007	0.208	0.024	0.166	0.016	0.069	0.038
Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid						Adrenal						
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Total		Right		Left		Total		
						mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
Control	7	11.86	3.060	528.7	136.297	11.00	2.847	10.57	2.739	21.57	5.584	27.6	7.090	29.3	7.529	56.9	14.617	
		1.63	0.440	110.1	29.162	2.53	0.713	2.13	0.610	4.47	1.280	4.8	1.089	5.5	1.271	10.2	2.357	
MEP 1000 mg/kg	7	11.00	2.953	445.7	118.571	12.07	3.223	11.64	3.114	23.71	6.337	27.7	7.459	29.1	7.844	56.9	15.300	
		0.95	0.381	104.9	24.778	2.41	0.629	2.09	0.584	3.79	1.010	2.1	0.987	1.7	0.996	3.6	1.955	
Group	No. of animals	Testis						Epididymis										
		Right		Left		Total		Right		Left		Total						
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%					
Control	7	1.539	0.396	1.517	0.390	3.056	0.787	0.491	0.127	0.484	0.124	0.976	0.254					
		0.126	0.025	0.090	0.018	0.214	0.038	0.026	0.005	0.026	0.005	0.047	0.008					
MEP 1000 mg/kg	7	1.567	0.420	1.580	0.423*	3.147	0.844	0.470	0.124	0.461	0.123	0.931	0.251					
		0.075	0.035	0.077	0.034	0.151	0.070	0.029	0.013	0.031	0.013	0.056	0.027					

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

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

Table 25. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 28-day repeated oral dose of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Group	No. of animals	Body weight g	Liver		Kidney				Spleen		Heart		Lung		Brain	
			g	%	Right		Left		Total		g	%	g	%	g	%
					g	%	g	%	g	%						
Control	7	231.7 ^a	6.546	2.821	0.870	0.376	0.854	0.371	1.724	0.746	0.477	0.206	0.781	0.337	1.000	0.433
		23.4	0.828	0.148	0.093	0.011	0.086	0.020	0.175	0.028	0.074	0.021	0.072	0.026	0.065	0.030
MEP 1000 mg/kg	7	207.4	6.084	2.959	0.820	0.399	0.803	0.391	1.623	0.786	0.384	0.181	0.730	0.354	0.937	0.463
		29.6	0.589	0.234	0.093	0.027	0.098	0.029	0.183	0.049	0.097	0.031	0.077	0.026	0.054	0.096

Group	No. of animals	Pituitary gland		Thymus		Thyroid				Adrenal			
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	Right		Left		Total		Right	
						mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	12.73	5.551	483.9	209.996	8.09	3.473	6.41	2.781	14.50	6.251	30.6	13.280
		1.09	0.836	66.3	29.534	3.20	1.205	1.26	0.574	3.76	1.446	4.7	2.171
MEP 1000 mg/kg	7	11.59	5.604	349.9*	161.769	7.79	3.736	7.33	3.534*	15.11	7.273	29.3	14.321
		2.00	0.724	141.2	60.716	1.93	0.639	1.71	0.621	3.50	1.174	3.6	2.244

Group	No. of animals	Ovary					
		Right		Left		Total	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
Control	7	44.1	19.096	43.0	18.689	87.1	37.783
		4.7	1.499	2.2	1.733	5.8	2.637
MEP 1000 mg/kg	7	42.7	20.440	37.3	17.813	80.0	38.251
		10.8	3.798	8.4	2.496	17.8	5.350

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

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

Table 26. Histopathological findings of male rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	MEP (mg/kg)			Control	MEP 1000 mg/kg
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7
Organ : Findings ^a	Grade ^b						
Lung : Accumulation, foam cell	+	2 ^c	* ^d	*	0	2	1
Cellular infiltration, neutrophil	+	2	*	*	0	0	0
Hemorrhage, focal	+	0	*	*	0	1	0
Tongue : Granulation, muscular layer	+	1	*	*	0	0	1
Forestomach							
Limiting ridge : Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	7	0	0
Other part : Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	3	0	0
Glandular stomach : Edema, submucosa	+	0	*	*	1	0	0
Pancreas : Decrease, zymogen granule	++	1	*	*	0	0	0
Liver : Microgranuloma	+	0	*	0(1) ^e	0	2	1
Necrosis, focal	+	0	*	0(1)	0	1	0
Necrosis, massive	+	0	*	1(1)	0	0	0
Kidney : Cast, hyaline	+	0	1	0	0	0	0
Cyst	<+>	0	0	1	1	0	0
Fibrosis, focal	+	1	0	0	0	0	1
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	0	2	3	2	0	1
Regeneration, tubular epithelium	+	3	0	0	1	0	1
Prostate : Atrophy, glandular epithelium, focal	+	1	*	*	0	0	0
Cellular infiltration, lymphocyte	Total	0	*	*	0	1	1
	+	0	*	*	0	1	0
	++	0	*	*	0	0	1
Thymus : Atrophy	++	1	*	*	0	0	0
Pituitary gland : Aberrant craniopharyngeal tissue	+	0	*	*	0	1	0
Cyst	<+>	0	*	*	0	1	1
Eyeball : Atrophy, retina, focal	+	1	*	*	0	0	1
Hard palate : Fracture, incisive bone	+++	1(2)	*	*	*	*	*
Granulation	++	1(2)	*	*	*	*	*
Inflammation	++	1(2)	*	*	*	*	*
Ulcer	+++	1(2)	*	*	*	*	*

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

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

d: * = not examined.

c: Values are no. of animals with findings.

e: Values in parentheses are no. of animals examined.

Table 27. Histopathological findings of female rats in 28-day repeated dose oral toxicity test and 14-day recovery test of m-ethylphenol (MEP) (SR-9897)

Item		End of administration				End of recovery	
		Control	MEP (mg/kg)			Control	MEP 1000 mg/kg
No. of animals examined		7	7	7	7	7	7
Organ : Findings ^a	Grade ^b						
Lung : Accumulation, foam cell	+	0 ^c	* ^d	*	1	0	1
Hemorrhage, focal	+	1	*	*	0	0	0
Inflammation, bronchiole	+	0	*	*	0	0	1
Metaplasia, osseous	+	0	*	*	0	0	1
Tongue : Ulcer	+	0	*	*	1	0	0
Parotid gland : Regeneration, duct	+	0	*	*	0	1	0
Forestomach							
Limiting ridge : Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	7	0	1
Other part : Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	3	0	1
Ileum : Mineralization, Peyer's patch	+	0	*	*	0	0	1
Liver : Microgranuloma	+	0	*	*	1	1	0
Heart : Myocardial degeneration	+	0	*	*	0	1	0
Kidney : Cyst	<+>	1	*	*	0	0	0
Spleen : Atrophy, red pulp	+	0	*	*	0	0	1
Thymus : Atrophy	+++	0	*	*	0	0	1
Pituitary gland : Cyst	<+>	0	*	*	1	0	0
Eyeball : Atrophy, retina, focal	+	0	*	*	1	0	0

a: There were no abnormal findings in the trachea, larynx, submandibular gland, sublingual gland, esophagus, glandular stomach, duodenum, jejunum, cecum, colon, rectum, pancreas, thoracic aorta, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, thyroid, parathyroid, adrenal, Harderian gland, skeletal muscle, sternum, femur, skin or mammary gland..

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

c: Values are no. of animals with findings.

d: * = not examined.