6 -tert-ブチル-m-クレゾールのラットにおける単回経口投与毒性試験

厚生省生活衛生局　委託

財団法人食品薬品安全センター
秦 野 研 究 所

【目　　次】

要約 …… 1
緒言 …… 2
方法 …… 3
　1．被験物質 …… 3
　2．検体調製 …… 3
　3．投与量の設定および投与方法 …… 3
　4．使用動物および飼育方法 …… 4
　5．群構成 …… 5
　6．観察および検査 …… 5
　7．データ解析法 …… 5
結果 …… 6
　1．一般状態の観察 …… 6
　2．体重測定 …… 7
　3．病理学的検査 …… 7
考察 …… 9
文献 …… 10

Table 1～5

【要　　約】

6-*tert*-ブチル-*m*-クレゾール（以下、BPと略す）の Sprague-Dawley 系（Crj:CD）雌雄ラットにおける単回経口投与毒性試験を、OECD 化学物質試験法ガイドラインおよび化学物質 GLP に準拠して実施した。

1群5匹からなる雌雄ラットにBPの0（コーンオイル）、130、320、800 および 2000 mg/kg を単回経口投与し、投与日を観察第1日として投与後14日間観察を行い、観察第15日に生存例全例について屠殺剖検した。

雄では 800 mg/kg 投与群で5例中4例、2000 mg/kg 投与群で5例中3例が、雌では 320 mg/kg 投与群で5例中3例、800 mg/kg 投与群で5例中4例、2000 mg/kg 投与群で5例中4例がそれぞれ観察期間中に死亡した。死亡はいずれも観察第3日までに認められた。

投与当日には自発運動の低下または腹臥位あるいは側臥位姿勢が、雄の 800 mg/kg 以上の投与群ならびに雌の 130 mg/kg 以上の投与群で認められ、さらに下腹部などの被毛の汚染が雄の 800 mg/kg 以上の投与群ならびに雌の 320 mg/kg 以上の投与群に認められた。また、死亡例では、この他、雌雄で呼吸数の減少ならびに異常呼吸（チェーンストークス呼吸）、雌でチアノーゼ、体温低下、間代性痙攣、よろめき歩行、発声が認められた。観察第2日以降には、雌雄で被毛の汚染ならびに下痢便が観察され、雄ではさらに排便量の減少、腹臥位姿勢および呼吸数の減少が観察された。これらの症状は雄では観察第3日以降、雌でも観察第6日以降は認められなかった。

体重測定の結果、雄の 320 mg/kg 以上、雌の 800 mg/kg 以上の投与群では、観察第2日の体重増加が抑制されたが、生存動物の体重は早期に回復傾向を示した。一方、病理学的検査の結果、本被験物質の経口投与時の標的器官は、消化管ならびに腎臓と考えられた。

これらのことより、本試験条件下では被験物質であるBPの雄における LD_{50} 値は、320～800 mg/kg の間にあり、雌においては 130～320 mg/kg の間にあると推定され、経口投与時の毒性の標的器官は、中枢神経系、消化管ならびに腎臓であることが推定された。

【緒　　言】

6-*tert*-ブチル-*m*-クレゾール（以下、BPと略す）は、ヒトおよび動物の食物、石鹸、動植物油あるいはガソリンなどに抗酸化剤として広く使用されているブチレートハイドロキシトルエンの類似化合物で[1]、マウスにおける単回経口投与時の LD_{50} 値は 1080 mg/kg 以上であることが知られている[2]。今回、BPの安全性確認の資料を得るために、雌雄ラットにおける単回経口投与毒性試験を実施したので、その結果を報告する。

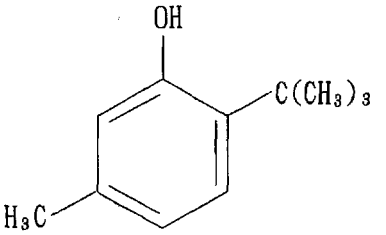
なお、本試験は、OECD化学物質試験法ガイドライン「[401] 急性経口毒性試験（1987年2月24日採択）」および化学物質 GLP（昭和59年3月31日、環保業第39号、薬発第229号、59基局第85号、改定昭和63年11月18日、環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号）に準拠して実施した。

【方　　法】

1．被験物質

被験物質には、　　より提供された6-*tert*-ブチル-*m*-クレゾール〔英名：6-*tert*-Butyl-*m*-cresol、CAS No.：88-60-8、ロット番号：　　純度：99.23wt%、分子量：164.24、分子式：$C_{11}H_{16}O$ 、融点：21.3℃、沸点：244℃(101.3 kPa)、外観および性状：淡黄色液体、以下BPと略す〕を使用した。BPの構造式を以下に示す。

構造式



受領した被験物質は、使用時まで被験物質保管室において室温で保管した。

2．検体調製

必要量の被験物質を秤量し、コーンオイル〔ロット番号：V7R2020、ナカライテスク㈱〕を加えて溶解した。

本試験に先立ち、BPを 1.00 および 200 mg/mL の濃度になる様コーンオイルで溶解し、調製後0、4および8日間の安定性を確認した（Appendix 1）。また、各投与検体の含量を測定し、規定範囲内にあることを確認した（Appendix 2）。これら調製された検体は、投与時まで室温で遮光保管した。

3．投与量の設定および投与方法

本試験における投与量は、先に秦野研究所において行った予備試験（試験計画番号：A-97-030）の結果を基に決定した。すなわち、文献検討の結果、BPのマウス単回経口投与時のLD_{50}値は、1080 mg/kg であった事から、BPのラットにおけるLD_{50}値もほぼ同様の値であると想定し、1群3匹からなる雌雄ラットにBPの 500、1000 および 1500 mg/kg を投与し投与後7日間観察を行った。その結果、投与約30分後から全群で、腹臥位あるいは側臥位姿勢および下痢便の排泄が認められ、早い例では投与後約4時間から呼吸数が減

少し、500 mg/kg 投与群の雄2例、1000 mg/kg 投与群の雌2例ならびに 1500 mg/kg 投与群の雌1例が投与当日に死亡した。一部の死亡例では生存中に間代性痙攣、チアノーゼあるいは発声が認められた。投与当日生存していた例では一部の例を除いて尿道口周囲あるいは下腹部の被毛の汚染が認められた。被毛の汚染は、投与翌日には全例で観察されたが、観察第5日までには消失した。以上の予備試験の結果から、BPのラットにおける致死量は、およそ 500 mg/kg から 1500 mg/kg 以上の範囲におよぶと推定した。そこで、本試験における投与量は公比を約2.5 とし、130, 320, 800 および 2000 mg/kg に設定した。また、媒体がコーンオイルであることからコーンオイルをBP投与群と同じ容量投与する溶媒対照群を設定することとした。

投与液量は、体重1kg当たり 10 mL とし、動物をあらかじめ約18時間絶食させた後、投与直前に測定した体重を基に投与液量を計算し、ラット用胃管を用いて強制的に単回経口投与した。投与は午前10時～11時の間に行い、給餌は投与後約4時間に行った。

4．使用動物および飼育方法

4週齢の Sprague-Dawley系（Crj:CD、SPF）雌雄ラットを、日本チャールス・リバー厚木飼育センターから購入し、飼育環境への馴化と検疫を兼ねて7日間飼育した。試験には予備飼育中の一般状態に異常が認められなかった動物を選定し、雌雄ともに体重別層化無作為抽出法により1群5匹からなる5群に分け、5週齢で使用した（注1）。

全飼育期間を通じ、動物を金属製金網床ケージ（$220_W \times 270_D \times 190_H$ mm、日本ケージ）に1匹ずつ収容し、温度23.5～25.0℃、湿度53～64%、換気回数約15回／時、照明12時間（7時～19時点灯）に制御された飼育室で、固型飼料（CE-2、日本クレア）および水道水（秦野市水道局給水）を自由に摂取させて飼育した。なお、供給した飼料および水には試験に支障を来す可能性のある混入物はなかった。なお、動物の個体識別は、各動物の尾に油性フェルトペンで雌雄それぞれに一連の番号を付した。また、各飼育ケージには個体識別の補助として試験計画番号、試験系識別番号、投与量、性および動物番号を記入した動物カードを掛けた。

（注1）動物入荷日：1998年1月14日
入荷時匹数：雄28匹、雌28匹
入荷時体重：雄 77.9～87.3g（平均 82.3g）
雌 72.0～79.8g（平均 76.1g）
投　与　日：1998年1月21日
投与時体重：雄116.5 ～128.7g（平均 122.8g）
雌104.1 ～117.2g（平均 111.0g）

5．群構成

群、投与量、投与液量および動物番号は次の通りである。

群	投与量 (mg/kg)	投与液量 (mL/kg)	動物番号	
			雄	雌
溶媒対照群（ｺｰﾝｵｲﾙ）	0	10	1～5	26～30
低用量群	130	10	6～10	31～35
中用量群	320	10	11～15	36～40
高用量群	800	10	16～20	41～45
最高用量群	2000	10	21～25	46～50

6．観察および検査

投与日を観察第１日とし投与後14日間、死亡の有無を確認し、各動物の一般状態を観察した。観察は投与日においては投与直後から１時間まで連続して行った。以降は投与後６時間まで約１時間間隔で実施した。観察第２日から15日までは毎日１回行った。体重は全例について、投与直前、投与後の生存例については観察第２、４、８、11および15日に測定した。　投与後の死亡例については、発見次第体重を測定した後、速やかに剖検した。また、観察第15日に生存例全例をペントバルビタール・ナトリウム麻酔下で放血屠殺して剖検した。剖検時に、脳、下垂体、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、生殖器、顎下腺、甲状腺、副腎、大動脈、気管、食道、消化管、膀胱、眼球（ハーダー腺を含む）、皮膚、乳腺、頸部および腸間膜リンパ節、大腿骨骨髄、舌および病変部の肉眼的観察を行った。

7．データ解析法

体重の測定値について、群ごとに平均値および標準偏差を求めた。なお、本試験の死亡率からは probit 法による LD_{50}値および95%信頼限界を算出することは出来なかった。

【結　　果】

1．一般状態の観察（Table 1～3，Appendix 3～8）

雄では 800 mg/kg 投与群で5例中4例（動物番号：16、17、19、20）、2000 mg/kg 投与群で5例中3例（動物番号：21、23、24）が、雌では 320 mg/kg 投与群で5例中3例（動物番号：36、37、39）、800 mg/kg 投与群で5例中4例（動物番号：41、42、43、45）、2000 mg/kg 投与群で5例中4例（動物番号：46、47、49、50）がそれぞれ観察期間中に死亡した。死亡はいずれも観察第3日までに認められた。

雌雄とも溶媒対照群を含む各投与群で投与当日、下痢便が散見されたが、発現例数には用量依存性がみられないこと、これらの所見は油性の媒体を大量に投与した場合にはしばしば認められる所見であることから、被験物質投与による影響ではないと判断した。

投与当日には自発運動の低下または腹臥位あるいは側臥位姿勢が、雄の 800 mg/kg 以上の投与群の全例ならびに雌の 130 mg/kg 投与群の1例（動物番号：31）、320 mg/kg 以上の投与群の全例にそれぞれ認められ、さらに下腹部などの被毛の汚染が雄の 800 mg/kg 以上の投与群の10例中4例（動物番号：16、19、22、25）ならびに雌の 320 mg/kg 以上の投与群の15例中9例（動物番号：37、38、40、41、43、44、47、48、50）に認められた。また、死亡例では、この他、雄で呼吸数の減少、異常呼吸（チェーンストークス呼吸）ならびにチアノーゼが1例（動物番号：17）、雌で呼吸数の減少が6例（動物番号：39、41、42、45、46、49）、チェーンストークス呼吸が1例（動物番号：43）、チアノーゼが3例（動物番号：39、45、49）、体温低下ならびに間代性痙攣が1例（動物番号：39）、よろめき歩行が1例（動物番号：41）、発声が1例（動物番号：47）に認められた。

観察第2日以降、雄では 320 mg/kg 以上の投与群の生存例10例中、排便量の減少が3例（動物番号：14、15、22）、被毛の汚染が2例（動物番号：22、25）、腹臥位姿勢が2例（動物番号：21、23）、呼吸数の減少が2例（動物番号：21、23）、下痢便が1例（動物番号：25）にそれぞれ観察され、雌では 320 mg/kg 以上の投与群の生存例4例中、被毛の汚染が全例に、下痢便が2例（動物番号：44、48）にそれぞれ観察された。これらの症状は雄では観察第3日以降、雌でも観察第6日以降は認められなかった。

2．体重測定（Table 4，5）

雄の 320 mg/kg 以上、雌の 800 mg/kg 以上の投与群では、観察第 2 日の体重増加が抑制されたが、雄の 320 および雌雄の 800 mg/kg 投与群の生存動物は、観察第 4 日の測定以降、雌雄の 2000 mg/kg 投与群の生存動物では観察第 8 日の測定以降は回復傾向を示した。観察期間終了時には、全例が順調な体重増加を示した。

3．病理学的検査（Appendix 9～12）

観察期間中死亡例では、前胃粘膜の白濁が 2000 mg/kg 投与群の雌 3 例（動物番号：46、47、49）、800 mg/kg 投与群の雌雄各 3 例（動物番号：16、19、20、42、43、45）、320 mg/kg 投与群の雌 2 例（動物番号：36、39）に、前胃粘膜の暗色点あるいは暗色部が雄の 2000（動物番号：21）および 800 mg/kg 投与群（動物番号：20）の各 1 例に、前胃の拡張が 2000 mg/kg 投与群の雄 2 例（動物番号：21、23）に観察され、腺胃粘膜の淡赤色化が 2000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例（動物番号：24、50）に、腺胃粘膜の白濁が雌の 2000 mg/kg および 800 mg/kg 投与群の各 2 例（動物番号：42、43、46、49）、320 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：39）および雄の 800 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：20）に、腎皮質の淡色化が 2000 mg/kg 投与群の雄 2 例（動物番号：23、24）、雌 4 例（動物番号：46、47、49、50）、800 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例（動物番号：20、45）に認められ、2000 mg/kg 投与群の雄 1 例（動物番号：23）には膀胱内の暗色尿も観察された。さらに、肺の暗赤色部が 2000 および 800 mg/kg 投与群の雌各 2 例（動物番号：42、43、46、47）に、肺の残気が 2000 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：50）に、肝臓の淡色化が 2000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例（動物番号：23、50）、320 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：37）に、下腹部、会陰部あるいは鼻周囲の被毛の汚染が 2000 mg/kg 投与群の雄 2 例（動物番号：23、24）、雌 4 例（動物番号：46、47、49、50）、800 mg/kg 投与群の雄 2 例（動物番号：16、19）、雌 3 例（動物番号：42、43、45）、320 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：37）に認められた。

観察期間終了時剖検例では、前胃粘膜の白濁あるいは白色部が 2000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例（動物番号：22、48）、320 mg/kg 投与群の雄 2 例（動物番号：11、15）、雌 1 例（動物番号：38）に観察され、2000 mg/kg 投与群の 2 例（動物番号：22、48）には、肥厚も認められた。また、腎皮質の淡色化が 800 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：44）に認められた。一方、腎皮質のシストが 320 mg/kg 投与群の雄 1 例に（動物

番号：11）、脾臓表面の白濁部が 130 mg/kg 投与群の雌 1 例（動物番号：32）に認められたが、いずれも用量依存性の認められない変化であることから、被験物質の投与に起因した変動ではないと判断した。

【考　　察】

被験物質であるBPの 130、320、800 および 2000 mg/kg を1群5匹からなる5週齢の Sprague-Dawley 系（Crj:CD）雌雄ラットに単回経口投与したところ、雄では 800 mg/kg 投与群で5例中4例、2000 mg/kg 投与群で5例中3例が、雌では 320 mg/kg 投与群で5例中3例、800 mg/kg 投与群で5例中4例、2000 mg/kg 投与群で5例中4例がそれぞれ観察期間中に死亡した。死亡はいずれも観察第3日までに認められた。

投与当日には自発運動の低下または腹臥位あるいは側臥位姿勢が、雄の 800 mg/kg 以上の投与群ならびに雌の 130 mg/kg 以上の投与群で認められ、さらに被毛の汚染が雄の 800 mg/kg 以上の投与群ならびに雌の 320 mg/kg 以上の投与群に認められた。また、死亡例では、この他、雌雄で呼吸数の減少、異常呼吸（チェーンストークス呼吸）ならびにチアノーゼ、雌で体温低下、間代性痙攣、よろめき歩行、発声が認められた。観察第2日以降には、雌雄で被毛の汚染ならびに軟便あるいは下痢便の排泄が観察され、雄ではさらに排便量の減少、腹臥位姿勢および呼吸数の減少が観察された。これらの症状は雄では観察第3日以降、雌でも観察第6日以降は認められなかった。

体重測定の結果、雄の 320 mg/kg 以上、雌の 800 mg/kg 以上の投与群では、観察第2日の体重増加が抑制されたが、生存動物の体重は、比較的早期に回復傾向を示した。

一方、病理学的検査の結果、観察期間中死亡例では前胃粘膜の白濁あるいは暗色点または暗色部、前胃の拡張、腺胃粘膜の淡赤色化あるいは白濁が認められ、観察期間終了時剖検例でも、前胃粘膜の白濁あるいは白色部が観察される例が存在し、一部の例では肥厚も認められた。これらのことから、被験物質投与による消化管に対する影響が疑われる。また、観察期間中死亡例、観察期間終了時剖検例とも、腎皮質の淡色化が認められ、観察期間中死亡例では膀胱内の暗色尿もみられたことから、本被験物質の単回大量投与時の標的器官は、消化管ならびに腎臓と考えられる。この他、観察期間中死亡例では、肺の暗赤色部あるいは残気、肝臓の淡色化および下腹部、会陰部あるいは鼻周囲の被毛の汚染が認められた。

これらのことより、本試験条件下では被験物質であるBPの雄における LD_{50} 値は、320～800 mg/kg の間にあり、雌においては 130～320 mg/kg の間にあると推定され、経口投与時の標的器官は、中枢神経系、消化管ならびに腎臓であることが推定された。

【文　　献】

1) Budavari, S., et al. : The Merck Index. Eleventh edition. Merck & Co., Inc. Rahway (1989) pp. 1547

2) McOmie, W.A., Anderson, H.H., Estess, F.M. : Comparative Toxicity of Certain t-Butyl Substituted Cresols and Xylenols. Journal of American Pharmaceutical Association. 29 : 366 - 369 (1948)

Table 1 Mortality of rats after single oral administration of 6-*tert*-butyl-*m*-cresol

Sex	Dose	No. of animals	Number of dead rats: Hours after administration 0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	Days after administration 2	3	4	5-9	10-14	Total
Male	0 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	130 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	320 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	800 mg/kg	5	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	4
	2000 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	3
Female	0 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	130 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	320 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
	800 mg/kg	5	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0	4
	2000 mg/kg	5	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	4

The first day: the day of administration

Table 2 Summary of clinical findings in male rats after single oral administration of 6-*tert*-butyl-*m*-cresol

Dose	Clinical findings	Number of rats with findings										
		Hours after administration						Days after administration				
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	2	3	4	5-9	10-14
0 mg/kg	Diarrhea	3	3	4	1	4	1	0	0	0	0	0
130 mg/kg	Diarrhea	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0
320 mg/kg	Diarrhea	1	1	1	2	4	0	0	0	0	0	0
	Decreased fecal number	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
800 mg/kg	Death	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0
	Abdominal position	5	5	5	1	1	1	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	3	3	2	0	0	0	0	0
	Cheyne-Stokes' respiration	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	Cyanosis	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	Diarrhea	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0
2000 mg/kg	Death	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	Abdominal position	5	5	5	1	1	1	2	1	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	4	3	3	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
	Soiled perineal region	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
	Diarrhea	1	0	1	0	2	1	1	0	0	0	0
	Decreased fecal number	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

The first day : the day of administration

Table 3 Summary of clinical findings in female rats after single oral administration of 6-*tert*-butyl-*m*-cresol

Dose	Clinical findings	Number of rats with findings										
		Hours after administration						Days after administration				
		0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	2	3	4	5-9	10-14
0 mg/kg	Diarrhea	2	1	2	2	0	1	0	0	0	0	0
130 mg/kg	Decreased motor activity	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Diarrhea	1	0	2	3	3	0	0	0	0	0	0
320 mg/kg	Death	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	Abdominal position	4	3	5	4	3	1	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	Clonic convulsion	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Cyanosis	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0
	Diarrhea	1	1	3	3	3	3	0	0	0	0	0
800 mg/kg	Death	0	0	0	0	1	0	3	0	0	0	0
	Abdominal position	5	5	5	5	3	2	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	Abnormal gait	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Cheyne-Stokes' respiration	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0
	Cyanosis	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	0	0	0	1	0	2	1	1	1	1	0
	Diarrhea	1	1	3	3	2	1	1	1	1	1	0
2000 mg/kg	Death	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0
	Abdominal position	5	5	4	3	3	3	0	0	0	0	0
	Lateral position	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	Decreased motor activity	0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	0
	Vocalization	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Bradypnea	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0
	Cyanosis	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	Soiled perineal region	0	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0
	Diarrhea	1	0	2	3	3	1	1	1	0	0	0

The first day : the day administration

Table 4 Body weight chang n male rats after single oral administration of ert-butyl-m-cresol

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g) Day 1	2	4	8	11	15
0	1	123.4	149.0	172.1	218.0	245.9	286.0
	2	121.9	151.7	173.6	228.3	259.9	304.1
	3	124.4	151.4	170.2	210.7	233.0	269.5
	4	119.5	142.9	163.3	207.9	242.2	283.4
	5	120.8	146.7	170.5	213.3	241.6	283.9
	Mean	122.0	148.3	169.9	215.6	244.5	285.4
	±S.D.	2.0	3.7	4.0	8.0	9.8	12.3
130	6	121.5	148.3	162.7	204.5	226.9	264.4
	7	124.9	153.9	178.2	222.7	252.9	295.3
	8	121.7	147.1	170.5	215.2	243.8	287.2
	9	116.5	141.7	161.0	202.4	230.1	272.0
	10	122.3	144.6	171.2	218.2	244.4	282.4
	Mean	121.4	147.1	168.7	212.6	239.6	280.3
	±S.D.	3.0	4.6	7.0	8.8	10.8	12.2
320	11	124.0	141.4	164.7	209.9	235.4	276.9
	12	126.7	147.9	173.8	219.0	249.1	291.1
	13	123.4	140.0	163.2	207.0	237.3	281.6
	14	122.0	133.4	159.8	200.6	229.7	266.5
	15	122.9	129.5	155.3	201.2	238.9	281.5
	Mean	123.8	138.4	163.4	207.5	238.1	279.5
	±S.D.	1.8	7.2	6.9	7.5	7.1	8.9
800	16	118.4	- (109.0)	-	-	-	-
	17	124.6 (122.1)	-	-	-	-	-
	18	121.1	132.0	152.7	197.8	226.7	266.6
	19	125.3	- (119.1)	-	-	-	-
	20	128.7	- (124.6)	-	-	-	-
	Mean	123.6	132.0	152.7	197.8	226.7	266.6
	±S.D.	4.0	-	-	-	-	-
2000	21	121.9	127.0 (125.0)	-	-	-	-
	22	118.8	119.8	137.1	185.6	217.5	261.4
	23	127.6	122.2 (121.2)	-	-	-	-
	24	126.7	- (120.9)	-	-	-	-
	25	120.5	125.4	139.2	187.7	216.6	258.9
	Mean	123.1	123.6	138.2	186.7	217.1	260.2
	±S.D.	3.9	3.2	-	-	-	-

Day 1 : The day of administration. ±S.D. : Standard deviation from the mean value. ( ) : Body weight at death

Table 5 Body weight changes in female rats after single oral administration of 6-*tert*-butyl-*m*-cresol

Dose (mg/kg)	Animal No.	Body weight (g) Day 1	2	4	8	11	15
0	26	114.4	140.7	156.5	179.9	192.3	209.3
	27	109.8	136.1	152.6	182.9	201.8	223.6
	28	109.4	133.0	154.7	177.8	202.3	225.1
	29	109.5	131.4	149.0	174.9	181.7	204.3
	30	109.8	130.6	148.2	176.1	189.4	213.7
	Mean	110.6	134.4	152.2	178.3	193.5	215.2
	±S.D.	2.1	4.1	3.6	3.2	8.7	9.0
130	31	111.5	131.2	151.9	180.8	190.2	208.8
	32	113.0	130.9	151.5	184.5	202.7	224.1
	33	117.2	139.1	155.8	184.9	201.7	219.0
	34	112.2	133.6	154.4	176.9	190.3	208.6
	35	107.3	122.3	149.2	176.3	185.1	196.3
	Mean	112.2	131.4	152.6	180.7	194.0	211.4
	±S.D.	3.5	6.1	2.6	4.1	7.8	10.7
320	36	107.2	- (101.5)	-	-	-	-
	37	107.7	- (101.3)	-	-	-	-
	38	112.4	128.6	149.8	177.3	192.8	214.1
	39	114.7	- (111.1)	-	-	-	-
	40	112.1	131.7	148.0	176.8	193.4	216.3
	Mean	110.8	130.2	148.9	177.1	193.1	215.2
	±S.D.	3.2	-	-	-	-	-
800	41	114.9 (110.2)	-	-	-	-	-
	42	116.8	- (109.8)	-	-	-	-
	43	112.1	- (105.4)	-	-	-	-
	44	104.1	109.0	126.3	158.3	175.2	197.0
	45	110.6	- (106.1)	-	-	-	-
	Mean	111.7	109.0	126.3	158.3	175.2	197.0
	±S.D.	4.9	-	-	-	-	-
2000	46	111.5	- (108.6)	-	-	-	-
	47	113.9	- (109.7)	-	-	-	-
	48	104.4	117.6	113.9	156.4	172.3	198.1
	49	107.9	- (104.6)	-	-	-	-
	50	110.9	- (106.7)	-	-	-	-
	Mean	109.7	117.6	113.9	156.4	172.3	198.1
	±S.D.	3.7	-	-	-	-	-

Day 1 : The day of administration, ±S.D. : Standard deviation from the mean value, ( ) : Body weight at death