



4-(1-メチルプロピル)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
(回復15日間)

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

	頁
要 約	1
試験目的	4
試験方法	5
1. 被験物質および投与検体の調製	5
2. 動物および飼育方法	5
3. 群および群分け	6
4. 投与方法	6
5. 検査項目	7
6. 統計処理法	9
試験結果	10
1. 試験の経過	10
2. 一般状態	10
3. 体重	11
4. 摂餌量	11
5. 尿検査	11
6. 血液学的検査	11
7. 血液生化学的検査	12
8. 病理学的検査	12
考 察	15
参考文献	18

Fig. 1, 2

Table 1~11

【要 約】

4-(1-メチルプロピル)フェノールの28日間反復経口投与毒性試験（回復15日間）を雌雄の Sprague-Dawley 系 (Crj:CD) ラットを用いて実施した。投与量は先に実施した予備試験の結果に基づいて、雌雄とも0（溶媒対照群）、100、300 および 1000 mg/kg とした。雌雄とも溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群では1群10匹、100 および 300 mg/kg 投与群では1群5匹を使用し、このうち溶媒対照群では雌雄各5匹、また、1000 mg/kg 投与群では投与期間中に雌雄各1匹が死亡したので、雌雄各4匹について15日間の回復試験を行った。その結果、以下の成績を得た。

1. 投与期間中に、1000 mg/kg 投与群において、雌の1例が投与第9日に、また、雄の1例が投与第13日に、いずれも誤投与に起因したと考えられる呼吸障害によって死亡したが、その他に死亡例は認められなかった。
2. 一般状態の変化として、雌雄とも被験物質投与群の全例で、投与直後に被験物質の刺激性に起因したと考えられる一過性の流涎が観察され、1000 mg/kg 投与群では、雌雄ともに投与の保定時から流涎が認められることもあった。その他、1000 mg/kg 投与群の雌雄では、散発的に呼吸音の異常、粗大呼吸および開口呼吸が観察され、さらに、1000 mg/kg 投与群の雌雄および 300 mg/kg 投与群の雄では、一部の例で下腹部の被毛に黄色ないし褐色の汚れが認められた。
3. 1000 mg/kg 投与群の雄の体重が、投与開始日を除く全期間を通して、溶媒対照群と比較して有意に低い値となり、同群の雄では摂餌量も投与開始日に溶媒対照群と比較して有意に減少した。
4. 投与期間終了週の尿検査では、1000 mg/kg 投与群の雄において、尿量の有意な増加が認められた。また、300 mg/kg 投与群の雄において、尿比重の有意な上昇がみられたが、生理的変動の範囲を超えるものではなかった。その他、ビリルビン、蛋白質およびケトン体などの陽性例があったが、その出現頻度および程度に用量依存性は認められなかった。一方、回復試験期間終了週の尿検査においては、尿量および尿比重に有意差は

認められなかった。

5. 投与期間終了時の血液学的検査では、1000 mg/kg 投与群の雄において、プロトロンビン時間の有意な延長が認められた。また、回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群の雄において、網状赤血球比率の有意な上昇が認められた。なお、その他の検査項目では、用量に依存した変化は認められなかった。
6. 投与期間終了時の血液生化学的検査では、1000 mg/kg 投与群の雌において、GPT 活性および GOT 活性の有意な上昇があり、1000 mg/kg 投与群の雄においては、ブドウ糖およびカリウム濃度の有意な低下、ナトリウム濃度、GPT 活性および γ -GTP 活性の有意な上昇が認められた。また、その他にも一部の測定項目で溶媒対照群と比較して有意差がみられたが、いずれも用量依存性は認められなかった。一方、回復試験期間終了時の検査において、1000 mg/kg 投与群の雌では尿素窒素濃度の有意な上昇があり、雄ではブドウ糖濃度の有意な低下およびナトリウム濃度の有意な上昇が認められたが、その他の検査項目では溶媒対照群と 1000 mg/kg 投与群との間に有意差は認められなかった。
7. 投与期間終了時屠殺剖検例では、1000 mg/kg 投与群の雌において、肝臓の相対重量の増加が、雄において、肝臓の絶対重量の減少および脳、腎臓、精巣の相対重量の増加が認められた。また、1000 mg/kg 投与群の雄において、左右の副腎で相対重量の有意な増加が認められたが、合計重量に有意差はなかった。回復試験期間終了時屠殺剖検例では、1000 mg/kg 投与群の雄において、脳および肝臓の絶対重量と肝臓の相対重量で減少が認められた。その他の器官については、溶媒対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。
8. 投与期間終了時屠殺剖検例の病理学的検査において、1000 mg/kg 投与群では雌雄ともに全例で、前胃粘膜上皮の過形成が認められ、雌 3 例、雄 2 例では腎乳頭壊死も観察された。また、300 mg/kg 投与群の雄の 1 例でも、腎乳頭壊死および前胃粘膜上皮の過形成が認められた。一方、回復試験期間終了時屠殺剖検例では、1000 mg/kg 投与群の雄で 1 例、腎乳頭先端部の間質に変性した細胞が認められ、雌で 1 例、前胃の粘膜上皮にごく軽度な過形成が認められた。その他の器官には、被験物質投与によると思われる

変化は認められなかった。

以上のように、血液生化学的検査において、1000 mg/kg 投与群の雌雄に、GPT 活性、GOT 活性あるいは γ -GTP 活性の上昇が認められ、また、病理組織学的検査においては、300 mg/kg 投与群の雄および 1000 mg/kg 投与群の雌雄に、腎臓の腎乳頭壊死、および前胃の粘膜上皮過形成が観察された。

以上のことから、本試験条件下における 4-(1-メチルプロピル) フェノールの無影響量は、雌雄とも 100 mg/kg であると考えられた。

【試 験 目 的】

「OECD 既存化学物質の安全性点検に係る毒性調査」事業の一環として、4-(1-メチルプロピル)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（回復15日間）を実施した。

なお、本試験は、化審法毒性試験法ガイドライン「ほ乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験」（昭和61年12月5日、環保業第700号、薬発第1039号、61基局第1014号）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、改訂昭和63年11月18日、環企研第233号、衛生第38号、63基局第823号）に従って実施した。

【試 験 方 法】

1. 被験物質および投与検体の調製

被験物質として、より提供された 4-(1-メチルプロピル)フェノール〔ロット番号：CAS No. 99-71-8、淡黄色の液体、純度：66 wt %、不純物としてメタセカンダリーブチルフェノールを 33 wt %含有〕を用い、入手後、食品薬品安全センター秦野研究所被験物質受領保管室内で室温遮光にて保管した。

被験物質を 20%(w/v) の濃度（但し、純度換算は行っていない）になるよう日局ゴマ油〔ロット番号：092744、692546（ヨシダ製薬株式会社製）〕に溶解し、さらに、この20%溶液を 6 および 2%(w/v) 濃度となるように段階希釈して調製した後、褐色ガラス瓶に分注し、投与時まで室温遮光の条件下で保管した。投与検体の調製は 1 週間に 1 回の頻度で行った。

なお、投与開始前に食品薬品安全センター秦野研究所において、4-(1-メチルプロピル)フェノールの安定性試験および含量試験を実施した結果、0.6 および 20.0%(w/v) ゴマ油溶液中の被験物質は、室温遮光の条件下で 7 日間は安定であることが（Appendix 10-1）確認され、また、投与検体中の被験物質の平均含量は、各所定濃度の 106～111 % であることが（Appendix 10-2）確認された。

2. 動物および飼育方法

生後 4 週で購入した雌雄の Sprague-Dawley 系ラット（Crj:CD;SPF、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター生産）（注 1）を 8 日間にわたり予備飼育した後、一般状態に異常の認められなかった雌雄各 30 匹を試験に供した（注 2）。動物は、全飼育期間を通じて、温度 $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ 、換気回数約 15 回/時間、照明時間 12 時間（7～19 時点灯）に設定されたバリアーシステムの飼育室内で、金属製金網床ケージ（220W×270D×190Hmm、日本ケージ株式会社製）に 1 匹ずつ収容し、固型飼料（CB-2、日本クレア株式会社製）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、各

（注 1）動物購入日	： 1992年10月28日
入 荷 匹 数	： 雌； 36匹、 雄； 36匹
入 荷 時 体 重	： 雌； 63.5～72.2 g（平均 68.0g）
	： 雄； 69.8～76.3 g（平均 73.2g）
（注 2）投 与 開 始 日	： 1992年11月5日（雌・雄）
投与開始時体重	： 雌； 118.4～131.3 g（平均 125.8 g）
	： 雄； 134.7～150.2 g（平均 142.6 g）

動物の耳介に耳パンチを用いて一連の個体番号を標識し、また、各群ごとに色の異なるラベルに試験計画番号、性、群および個体番号を記入して飼育ケージに掛け、個体識別の補助とした。

3. 群および群分け

本試験における投与量は、本試験開始前に秦野研究所で実施した 4-(1-メチルプロピル)フェノールのラットにおける 7 日間反復経口投与毒性試験の成績を参考にして決定した (Table 10, 11)。

即ち、雄の Sprague-Dawley 系ラットに 4-(1-メチルプロピル)フェノールを 1000 mg/kg の用量で 7 日間反復投与した結果、投与直後に一過性の流涎が観察され、1000 mg/kg 投与群でわずかな体重増加抑制傾向が認められたが、死亡例はなく、また、7 日目に行った剖検においても、被験物質投与に起因すると思われる異常所見は認められなかった。従って、本試験では、化審法毒性試験法ガイドライン「ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験」に従って、雌雄とも最高投与量を 1000 mg/kg とし、以下 300 および 100 mg/kg 投与群を設定した。なお、雌雄とも 1 群を溶媒対照群として日局ゴマ油のみを経口投与した。

群分けは、投与開始前日の体重に基づいて、体重別層化無作為抽出法により行った。各群の匹数および動物番号を以下に示した。

群 (投与液の濃度)	匹数 (動物番号)	
	雌	雄
溶媒対照群 (日局ゴマ油)	1 0 (1~10)	1 0 (31~40)
被験物質 100 mg/kg 投与群 (2%, w/v)	5 (11~15)	5 (41~45)
被験物質 300 mg/kg 投与群 (6%, w/v)	5 (16~20)	5 (46~50)
被験物質 1000 mg/kg 投与群 (20%, w/v)	1 0 (21~30)	1 0 (51~60)

4. 投与方法

本試験の投与経路は、化審法毒性試験法ガイドライン「ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験」に従い経口投与とした。

投与は、1 日 1 回、28 日間、ラット用胃管を用いて強制的に行い、投与液量は、雌雄とも 5 ml/kg とし、各投与時に最も近い時点で測定された体重値を基準にして個別に算出した。なお、雌雄とも溶媒対照群の各 5 匹、また 1000 mg/kg 投与群では雌雄各 1 例が死

亡したので、各4匹について、投与期間終了後、15日間の回復試験期間を設けた。

5. 検査項目

1) 一般状態の観察

投与期間および回復試験期間を通じて、死亡例の有無を調べたほか、生存例全例について、一般状態を毎日1回（投与期間中は投与後）観察した。

2) 体重および摂餌量の測定

投与開始週では、投与開始直前と投与第5日、第2週以降の投与期間および回復試験期間中は、1週に2回の頻度で体重を測定し、投与期間あるいは回復試験期間終了日および剖検日にも体重の測定を行った。また、投与開始週では、投与開始日に、第2週以降の投与期間および回復試験期間中は、1週に1回の頻度で1日当たりの摂餌量の測定を行った。

3) 尿検査

投与期間終了週（投与第26日～27日）に各群とも動物番号の若い方から5匹を選択し、また回復試験期間終了週（回復第13日～14日）には回復試験例全例を約24時間代謝ケージ（夏目製作所製）に収容して採尿し、以下の項目について検査した。なお、pH、潜血、総蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲンおよび沈渣の検査には、代謝ケージに収容して約4時間以内に採取された尿を用いた。

項	目	測定法および使用器具・製品
尿量 色調、混濁 比重 pH、潜血、総蛋白、糖、 ケトン体、ビリルビン、 ウロビリノーゲン 沈渣	計量	天秤（尿重量を比重で除す）
	視診	—
	糖度計	N-1（アタゴ）
	試験紙法	マルティスティックスSG/エー
		ムス・クリニテックシステム （マイルス三共）
	光学顕微鏡	

4) 血液学的検査

投与期間終了時および回復試験期間終了時の剖検に先立ち、途中死亡例を除く計画屠殺例全例について、約18ないし24時間絶食させたのち、ペントバルビタール麻酔下で腹部後大静脈よりEDTAを抗凝固剤として採血し、以下の項目について検査した。なお、プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間の測定には、クエン酸ナトリウムを

抗凝固剤として採取した血液を用いた。

項 目	測 定 法	使 用 機 器
赤血球数 (RBC)	自動 (電気抵抗法)	Coulter Counter Model S-PLUS IV (コルター-エレクトロニクス 社)
白血球数 (WBC)	“ (“)	“
血色素量	自動 (吸光度法)	“
平均赤血球容積	“ (電気抵抗法)	“
ヘマトクリット値	“ (0.001 × RBC × MCV)	“
平均赤血球血色素量	“ (1000 × Hb / RBC)	“
平均赤血球血色素濃度	“ (100 × Hb / Ht)	“
血小板数	“ (電気抵抗法)	“
白血球分類	視算 (静脈血塗抹標本, Wright-Giemsa 染色)	光学顕微鏡
網状赤血球比率	Brecher 法	“
プロトンビン時間	光散乱検出法	CA-3000 (東亜医用電子)
活性部分トロンボラスチン時間	“	“

5) 血液生化学的検査

前述の血液学的検査のための採血に引き続き、ヘパリンを抗凝固剤として採血し、それぞれ血漿を分離して以下の項目について検査を行った。

項 目	測 定 法	使 用 機 器
総蛋白濃度	ビウレット法	遠心方式生化学自動分析装置 COBAS- FARA (ロシュ)
アルブミン濃度	BCG 法	“
総コレステロール濃度	COD・DAOS法	“
ブドウ糖濃度	グルコナーゼG6PDH 法	“
尿素窒素濃度	ウリアーゼG1. DH 法	“
クレアチニン濃度	Jaffe 法 (Rate)	“
アルカリフォスファターゼ活性	p-ニトロフェニル酸基質法	“
GOT 活性	SSCC法	“
GPT 活性	SSCC法	“
LDH 活性	Wroblewski-La Due 法	“
カルシウム濃度	OCPC法	“
ナトリウム濃度	イオン電極法	Na-K-Cl アナライザー IT-3型 (常光)
カリウム濃度	イオン電極法	“
塩素濃度	電量滴定法	“
無機リン濃度	モリブデン酸直接法	遠心方式生化学自動分析装置 COBAS- FARA (ロシュ)
トリグリセリド濃度	GPO・DAOS法	“
γ-GTP 活性	γ-グルタミル-p-ニトロアニリン基質法	“
A/G 比	計算	—

6) 病理学的検査

上記の採血に引き続き、必要に応じて腋窩動脈を切断して放血屠殺したのち、器官およ

び組織の肉眼的観察を行った。また、各動物の脳、肝臓、腎臓、副腎、卵巣または精巣の重量測定を行い、各器官重量を剖検日の体重で除して、それぞれの相対重量を算出した。さらに、脳、下垂体、眼球、甲状腺、上皮小体、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、卵巣または精巣、膀胱、骨髄（大腿骨）および肉眼的変化のみられた器官については、0.1 M リン酸緩衝 10%ホルマリン液（pH 7.2）で固定し、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎のほか、剖検時に肉眼的変化の認められた器官について、パラフィン包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した。病理組織学的検査は、雌雄とも投与期間終了時の溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群の心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎について行い、さらに、病理組織学的変化の認められた肝臓、腎臓および前胃については、100、300 mg/kg 投与群および回復試験期間終了時の溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群についても実施した。その他、投与期間終了時の剖検時に肉眼的変化の認められた一部の例の肺、子宮、精巣、精嚢、前立腺および腸間膜リンパ節について、また、回復試験期間終了時の剖検時に肉眼的変化の認められた一部の例の肺、十二指腸および空腸について病理組織学的検査を実施した。途中死亡例については、剖検後、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎および肉眼的に変化の認められた器官（前胃および子宮、または胸腺、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、頭蓋骨、耳介および鼻腔）について同様に病理組織学的検査を実施した。

6. 統計処理法

体重、摂餌量、半定量検査を除く尿検査および定期解剖例の血液学的検査、血液生化学的検査ならびに器官重量の値について、各群ごとに平均値および標準偏差を求めた。また、試験群の構成が溶媒対照群を含め 3 群以上ある場合は、Bartlett の方法による分散の同一性の検定（有意水準：5%）を行い、ついで、分散が一樣な場合は、一元配置型の分散分析を行い、有意（有意水準：5%）の時は Dunnett あるいは Scheffé の方法で多重比較を行った。一方、分散が一樣でない場合は Kruskal-Wallis の順位検定を行い、有意（有意水準：5%）の時は Dunnett 型あるいは Scheffé 型の方法で多重比較を行った。また、試験群が溶媒対照群を含め 2 群となる場合には、溶媒対照群と被験物質投与群の各平均値の差の検定は、等分散であれば Student の t 検定、不等分散であれば Aspin-Welch 検定を行った。

【試験結果】

1. 試験の経過

本試験期間を通して、試験の信頼性に悪影響を及ぼすと考えられる予期せぬ異常事態の発生ならびに試験計画書からの逸脱はなかったが、投与期間中に 1000mg/kg 投与群で雌雄各 1 例の死亡が認められたため、回復試験には雌雄とも溶媒対照群の各 5 匹および 1000 mg/kg 投与群の各 4 匹を供した。

2. 一般状態 (Table 1, Appendix 1)

一般状態の変化として、被験物質投与群の全例で、投与直後に一過性の流涎が観察された。また、その多くは投与第 2 日以降に発現し、投与を重ねるに従って流涎の認められる例数が増加する傾向にあった。特に 1000 mg/kg 投与群では雌雄とも全例で、投与第 6 日以降から毎日一過性の流涎が認められるようになり、投与時に保定するだけで流涎が観察される例もあった。また、1000 mg/kg 投与群の雌の 6 例および雄の 2 例、300 mg/kg 投与群の雄の 1 例で、投与第 4 日以降から、下腹部の被毛に黄色ないし褐色の汚れが観察された。さらに、1000 mg/kg 投与群では雌雄ともに、被験物質投与に際して投与操作に抵抗を示す傾向がみられ、また、しばしば呼吸音の異常、粗大呼吸、開口呼吸が認められたほか、一部の例では半眼状態、一過性の振戦、腹囲膨満、後頸部皮膚の痂皮および貧毛などが認められた。

投与期間中 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例が投与第 13 日に、同群の雄 1 例が投与第 9 日に死亡した。雌の死亡例では、投与第 2 日から毎日、投与直後に一過性の流涎が観察され、投与第 4 日からは呼吸音の異常が認められた。さらに、投与第 12 日からは口部周囲および両前肢の被毛が褐色に汚れ、腹囲膨満、粗大呼吸および開口呼吸が認められるようになり、投与第 13 日には排便量の減少とともに灰白色調の軟便の排泄が観察され、同日の被験物質投与後に死亡した。雄の死亡例では、投与第 1 日から投与直後に一過性の流涎が観察され、投与第 6 日からは呼吸音の異常が認められるようになり、投与第 9 日に死亡した。その他には、投与期間および回復試験期間を通して、溶媒対照群を含む各群に死亡例は認められなかった。

3. 体重 (Fig. 1-1, 1-2, Table 2-1, 2-2, Appendix 2)

雌では、投与期間および回復試験期間を通して、溶媒対照群と被験物質投与群との間で体重に有意差は認められなかったが、雄は 1000 mg/kg 投与群において、投与第 5 日以降から回復試験期間終了日まで体重が有意に低い値を示した。

4. 摂餌量 (Fig. 2, Table 3-1, 3-2, Appendix 3)

雌では、投与期間および回復試験期間を通して、溶媒対照群と被験物質投与群との間で摂餌量に有意差は認められなかった。一方、雄では 1000 mg/kg 投与群で、投与開始日に摂餌量の有意な減少が認められた。

5. 尿検査 (Table 4-1 ~4-4, Appendix 4)

投与期間終了週の検査では、1000 mg/kg 投与群の雌において尿量が有意に増加し、個体別に比較すると 5 例中 2 例で著しい増加が認められた。さらに 300 mg/kg 投与群の雄では、比重が有意に上昇した。また、溶媒対照群および 100 mg/kg 投与群の雄の各 1 例において、ビリルビンが陽性であった。その他、一部の例で蛋白質、ケトン体が陽性または疑陽性となることがあり、尿沈渣中に上皮細胞または結晶が観察されることもあったが、いずれも、その出現例数あるいは程度に用量依存性は認められなかった。なお、その他の検査項目については、溶媒対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。回復試験期間終了週の検査では、1000 mg/kg 投与群の雌の 1 例でビリルビンが陽性であった。その他の検査項目では、溶媒対照群と 1000 mg/kg 投与群との間で差は認められなかった。

6. 血液学的検査 (Table 5-1~5-4, Appendix 5)

投与期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群の雌において、プロトロンビン時間に有意な延長が認められた。その他の検査項目には、溶媒対照群と被験物質投与群との間で、出現頻度および程度に差は認められなかった。

回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群の雄において、網状赤血球比率の有意な上昇が認められたが、その他の検査項目には、溶媒対照群と 1000 mg/kg 投与群との間で有意な差は認められなかった。

7. 血液生化学的検査(Table 6-1~6-4, Appendix 6)

投与期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群で雌雄ともに GPT 活性の有意な上昇が認められ、また、雌では GOT 活性の有意な上昇が、雄では γ -GTP 活性およびナトリウム濃度の有意な上昇、ブドウ糖濃度およびカリウム濃度の有意な低下が認められた。さらに、300 mg/kg 投与群の雌で尿素窒素濃度の有意な低下が、雄ではアルカリフォスファターゼ活性の有意な低下が認められた。その他の検査項目では、溶媒対照群と被験物質投与群の間に有意差は認められなかった。

回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群において、雌で尿素窒素濃度が有意に上昇し、雄ではブドウ糖濃度の有意な低下、およびナトリウム濃度の有意な上昇が認められたが、その他の検査項目では溶媒対照群と 1000 mg/kg 投与群との間に有意差は認められなかった。

8. 病理学的検査

1) 器官重量(Table 7-1~7-8, Appendix 7-1~7-4)

投与期間終了時屠殺剖検例では、1000 mg/kg 投与群の雌において、肝臓の相対重量の有意な増加がみられ、雄においては、肝臓の絶対重量の有意な減少および脳、腎臓、精巣の相対重量の有意な増加が認められた。また、1000 mg/kg 投与群の雄において、左右の副腎で相対重量の有意な増加が認められたが、合計重量に有意差はなかった。その他の器官については、絶対重量および相対重量とも溶媒対照群と被験物質投与群との間に有意差が認められなかった。

回復試験期間終了時屠殺剖検例では、1000 mg/kg 投与群の雄における脳および肝臓の絶対重量および肝臓の相対重量が有意に減少したが、その他の器官については、溶媒対照群と 1000 mg/kg 投与群との間に絶対重量および相対重量とも有意差が認められなかった。

2) 剖検所見(Table 8-1~8-3, Appendix 8-1~8-3, 9-4~9-7)

投与期間終了時屠殺剖検例では、1000 mg/kg 投与群の雄の 2 例に前胃粘膜の肥厚がみられ、そのうち 1 例には幽門部粘膜の潰瘍が認められた。その他、溶媒対照群と被験物質投与群との間で発現例数および頻度に差は認められなかった。

回復試験期間終了時屠殺剖検例では 1000 mg/kg 投与群の雌の 1 例に腺胃部の白濁が、他の 1 例で肝臓に黄白色斑が認められたが、その他の群では肉眼的な変化が観察されな

った。

投与第13日に死亡した 1000 mg/kg 投与群の雌では、肺の出血、胃から腸にかけてガスの貯留および頭部の骨膜の出血が認められた。一方、投与第9日に死亡した 1000 mg/kg 投与群の雄では、肺のうっ血、生殖器の萎縮、耳介のうっ血、胃および腸におけるガスの貯留、皮下および腹腔内脂肪組織の減少、胸腺の出血および肝臓の萎縮などが認められた。

3) 病理組織学的所見 (Table 9-1 ~9-3, Appendix 9-1~9-7)

投与期間終了時屠殺剖検例では、300 mg/kg 投与群の雄の1例と 1000 mg/kg 投与群の雌の3例および雄の2例の腎臓において、腎乳頭壊死が認められ (Photo 1, 2)、そのうち 1000 mg/kg 投与群の雄の1例では、さらに、集合管上皮細胞の肥大および間質への好中球の浸潤が、また、他の1例では壊死部付近の腎乳頭に石灰の沈着が認められた。さらに、腎乳頭壊死のみられなかった 1000 mg/kg 投与群の雄の1例および 300 mg/kg 投与群の雌雄の各1例においても、腎乳頭先端部の間質に、エオジンに淡染する小塊状あるいは微細顆粒状を呈する少量の物質が認められたほか、これらの変化が認められなかった 1000 mg/kg 投与群の雄の2例でも、腔内にエオジン淡染物を含む集合管の軽度な拡張が認められた。また、1000 mg/kg 投与群の雌の他の1例では、腎盂粘膜上皮下に顕著なリンパ球の浸潤があり、腎盂内には少量の変性した細胞の残屑が含まれ、腎盂粘膜上皮の過形成と粘膜上皮のびまん性の肥厚が認められた。その他、各群の皮質に少数の再生尿細管が認められたほか、少数例に限局性の尿細管拡張や皮髄境界部の結石形成が認められ、雄では eosinophilic body が散見された。前胃においては、1000 mg/kg 投与群の全例および 300 mg/kg 投与群の腎乳頭壊死がみられた雄の1例に粘膜上皮のびまん性の過形成がみられ、上皮および角化層の肥厚が認められた (Photo 3, 4)。心臓においては、溶媒対照群の雄の1例にごく軽度な限局性の心筋細胞変性が認められた。肝臓においては 1000 mg/kg 投与群の雌雄ともに、溶媒対照群と比較して小葉周辺部の肝細胞脂肪変性がやや軽度であった。さらに肝臓では、小肉芽腫が各群に認められたが、溶媒対照群との間に頻度、程度の差はなかった。また、少数例に肝細胞の巣状壊死、限局性の脂肪変性が認められた。脾臓においては、溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群の両群にヘモジデリンと思われる褐色色素の沈着と髄外造血が認められたが、両群間に頻度および程度の差はなかった。なお、投与期間終了時屠殺剖検例で肉眼的変化がみられたその他の各器官の組織学的観察では、被験物質に起因すると思われる変化が認められなかった。

回復試験期間終了時屠殺剖検例では、肝臓において、1000 mg/kg 投与群の雌雄ともに溶媒対照群と比較して小葉周辺部肝細胞の脂肪変性がやや軽度であった。その他、肝臓では各群に小肉芽巣が認められたが、溶媒対照群との間に頻度および程度の明らかな差はなかった。腎臓においては、1000 mg/kg 投与群の雄の1例でリンパ球の浸潤が観察され、他の1例で、腎乳頭先端部の間質に変性した細胞が認められた。また、溶媒対照群の雄では eosinophilic body が認められたほか、溶媒対照群および 1000 mg/kg 投与群ともに雄では、皮質に少数の再生尿細管が観察されたが、各群間に頻度および程度の差はなかった。同様の再生尿細管は 1000 mg/kg 投与群の雌の1例でも認められた。さらに、1000 mg/kg 投与群の雌の1例で、前胃粘膜上皮のごく軽度なびまん性の過形成があったが、その他の例の胃には変化がなかった。また、一部の例の肺に小出血が認められたが、肉眼的に変化の認められた他の器官には、組織学的変化が認められなかった。

途中死亡した 1000 mg/kg 投与群の雌では、腎臓に両側性の腎乳頭壊死、尿細管の拡張、集合管上皮細胞の腫脹および集合管腔内変性物が認められ、前胃に粘膜上皮のびまん性の過形成が、脾臓には濾胞の萎縮および褐色色素の沈着が観察されたほか、肺に出血、頭部の骨膜に出血および線維化が認められた。また、同じく途中死亡した 1000 mg/kg 投与群の雄では、片側の腎臓にごく軽度の腎乳頭壊死があり、前胃に粘膜上皮のびまん性の明らかな過形成がみられ、肺にはうっ血が、鼻腔内にはうっ血、出血、好中球の浸潤、粘膜上皮細胞の壊死および脱落が認められた。一方、肉眼的に萎縮が観察された精巣および副生殖器では、組織学的に未成熟な状態であった他に変化は認められず、その他には、耳介のうっ血、胸腺の出血、肝臓の巣状壊死、脾臓の濾胞の萎縮などが認められた。

【考 察】

4-(1-メチルプロピル)フェノールを、雌雄 Sprague-Dawley 系 (Crj:CD) ラットに 100、300 および 1000 mg/kg の用量で一日一回28日間にわたって反復経口投与した。

その結果、1000 mg/kg 投与群の雄で体重増加抑制と摂餌量の減少があり、同群の雌雄各 1 例が投与期間中に死亡した。死亡例の病理学的所見として、いずれも腎乳頭壊死、角化層の肥厚を伴った前胃粘膜上皮の過形成、胃あるいは腸管のガス充満による拡張、脾臓の萎縮が認められたほか、雌では肺および頭部骨膜の出血、雄では皮下および腹腔内脂肪の減少、肝臓の萎縮、鼻腔粘膜の炎症、肝臓の巣状壊死があり、生殖器は未成熟であった。しかし、これらの病理学的所見からは死亡例の死亡原因を明らかにすることは出来なかった。

一般状態の変化として、雌雄ともに被験物質投与群の全例で、投与直後から一過性の流涎が観察され、特に 300 および 1000 mg/kg 投与群では、被験物質投与時に保定するだけで流涎が認められる例もあった。一方、病理組織学的検査では、死亡例のみならず 1000 mg/kg 投与群の投与終了時屠殺剖検例においても前胃粘膜の肥厚が観察されたが、この前胃粘膜の肥厚は、しばしば軽度の刺激に対する非特異的な反応として観察されることが明らかにされており¹⁾、また、被験物質投与に際しては、投与操作を拒否して抵抗する傾向が認められたことから、被験物質が局所刺激作用を有している可能性が示唆された。従って、被験物質投与群に観察された流涎は、被験物質の薬理作用によるものではなく、被験物質が有する何らかの刺激によって誘発されたものであり、反復投与によって条件反射が成立したものと考えられる。さらに、1000 mg/kg 投与群の一部の例では、呼吸音の異常、粗大呼吸あるいは開口呼吸が観察された。本試験において、これらの異常呼吸の原因を特定することは出来なかったが、死亡例の 1 例に鼻腔粘膜の炎症が認められたことから、動物が投与操作に抵抗したため、投与検体が逆流（誤投与）して鼻腔内に流入したことに起因している可能性も考えられる。なお、死亡例に認められた胃あるいは腸管のガスによる拡張は、開口呼吸時に吸入した空気が消化管内に貯留したためではないかと考えられる。

投与期間中に死亡した 2 例では、腎臓に集合管上皮細胞の腫脹あるいは腎乳頭壊死が認められ、投与終了時屠殺剖検例においても 300 および 1000 mg/kg 投与群の一部の例で腎乳頭壊死のほか、集合管上皮細胞の腫脹、乳頭部間質細胞の変性があり、これに伴って

集合管の拡張、腎盂粘膜上皮のびまん性の肥厚等が認められた。これらの変化は、本試験で使用したSD系の6～9週齢のラットにおける自然発生病変としてはきわめてまれである。一方、Kawasakiら²⁾は4-(1-メチルプロピル)フェノールの混餌投与による毒性試験において、腎臓の近位尿細管および集合管上皮に変性がおこることを明らかにしていることから、本試験で認められた腎乳頭壊死あるいは変性は被験物質投与に起因した変化であると判断される。なお、上述の4-(1-メチルプロピル)フェノールの混餌投与による毒性試験においても、前胃粘膜の肥厚および角化亢進が報告されている。一方、尿検査において、投与期間終了週に1000 mg/kg投与群の雌で尿量の増加が認められ、特に2例で著しく高値を示したが、この2例は回復試験例であり、病理組織学的に腎臓に著変が認められなかったことから、本試験においては被験物質投与の影響によるものであるか否かは明らかに出来なかった。血液生化学的検査所見として、投与期間終了時において1000 mg/kg投与群の雌雄ともにGPT活性の上昇があり、さらに、雌ではGOT活性の上昇、雄ではブドウ糖濃度の低下が認められた。一方、病理組織学的検査では1000 mg/kg投与群の雌雄ともに、肝臓の小葉辺縁帯における肝細胞の脂肪の蓄積が溶媒対照群に比較して軽度であったが、その他に肝臓では著変が認められなかったことから、GPTあるいはGOT活性の上昇の原因を明らかにすることは出来なかった。なお、溶媒対照群と1000 mg/kg投与群との間で認められた肝細胞の脂肪蓄積量の差は、体重および摂餌量の差がみられなかった雌においても認められたことから、その原因は摂餌量の差によるカロリー摂取量の差に起因するものではなく、1000 mg/kg投与群に比較すると、対照群においてより大量の溶媒であるゴマ油が投与されたことが原因である可能性が示唆された。

その他、投与期間終了時の種々の検査において、溶媒対照群と被験物質投与群との間で統計学的に有意差の認められる項目もあったが、いずれも生理的変動範囲を越えるものではなく、また、用量依存性も認められなかったことから、被験物質投与に起因した変化ではないと判断した。

回復試験期間終了時屠殺剖検例において、1000 mg/kg投与群の雄の1例で腎乳頭先端部の間質に変性した細胞が認められ、雌の1例では、前胃の粘膜上皮にごく軽度の過形成が認められたが、その他の検査所見に用量依存性が明らかで生理的変動範囲を越える変化は認められなかった。従って、腎臓乳頭部の壊死性変化以外で被験物質投与の影響であると示唆される変化は、休薬により速やかに回復し得るものと考えられた。

以上の結果から、本試験条件下における4-(1-メチルプロピル)フェノールの無影響量

は、雌雄とも 100 mg/kg であると考えられる。

【参 考 文 献】

- 1) Glaister, J. R. : 「毒性病理学の基礎」, 高橋道人監訳, ソフトサイエンス社, 東京, (1992)

- 2) Kawasaki, Y., Sekita, K., Matsumoto, K. et al. : Chronic toxicity study of p-sec-butylphenol in rats. J. Toxicol., 13 : 331

I n d e x

Figures

Fig.1 Body weights

Fig.1-1 Body weight changes in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Fig.1-2 Body weight changes in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Fig.2 Food intakes

Fig.2 Food intake in rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Tables

Table 1 Incidence of salivation

Table 1 Incidence of salivation in rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 2 Body weights

Table 2-1 Body weight changes in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 2-2 Body weight changes in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 3 Food intakes

Table 3-1 Food intake in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 3-2 Food intake in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 4 Urinalysis

Table 4-1 Urinalysis at the 26th day of dosage period in rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol

Table 4-2 Urinalysis (sediment) at the 26th day of dosage period in rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol

Table 4-3 Urinalysis of rats at the 13th day of withdrawal period following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 4-4 Urinalysis (sediment) of rats at the 13th day of withdrawal period following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 5 Hematological findings

- Table 5-1 Hematological findings in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 5-2 Hematological findings in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 5-3 Hematological findings in female rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 5-4 Hematological findings in male rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 6 Biochemical findings

- Table 6-1 Biochemical findings in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 6-2 Biochemical findings in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 6-3 Biochemical findings in female rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 6-4 Biochemical findings in male rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 7 Organ weights

- Table 7-1 Absolute organ weights in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 7-2 Absolute organ weights in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 7-3 Relative organ weights in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 7-4 Relative organ weights in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 7-5 Absolute organ weights in female rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 7-6 Absolute organ weights in male rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 7-7 Relative organ weights in female rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days
- Table 7-8 Relative organ weights in male rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 8 Macroscopic findings

Table 8-1 Summary of macroscopic findings in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 8-2 Summary of macroscopic findings in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 8-3 Summary of macroscopic findings in rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 9 Histopathological findings

Table 9-1 Summary of histopathological findings in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 9-2 Summary of histopathological findings in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 9-3 Summary of histopathological findings in rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Table 10 Incidence of salivation (Preliminary test)

Table 10 Incidence of salivation in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 7 days

Table 11 Body weights (Preliminary test)

Table 11 Body weight changes in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 7 days

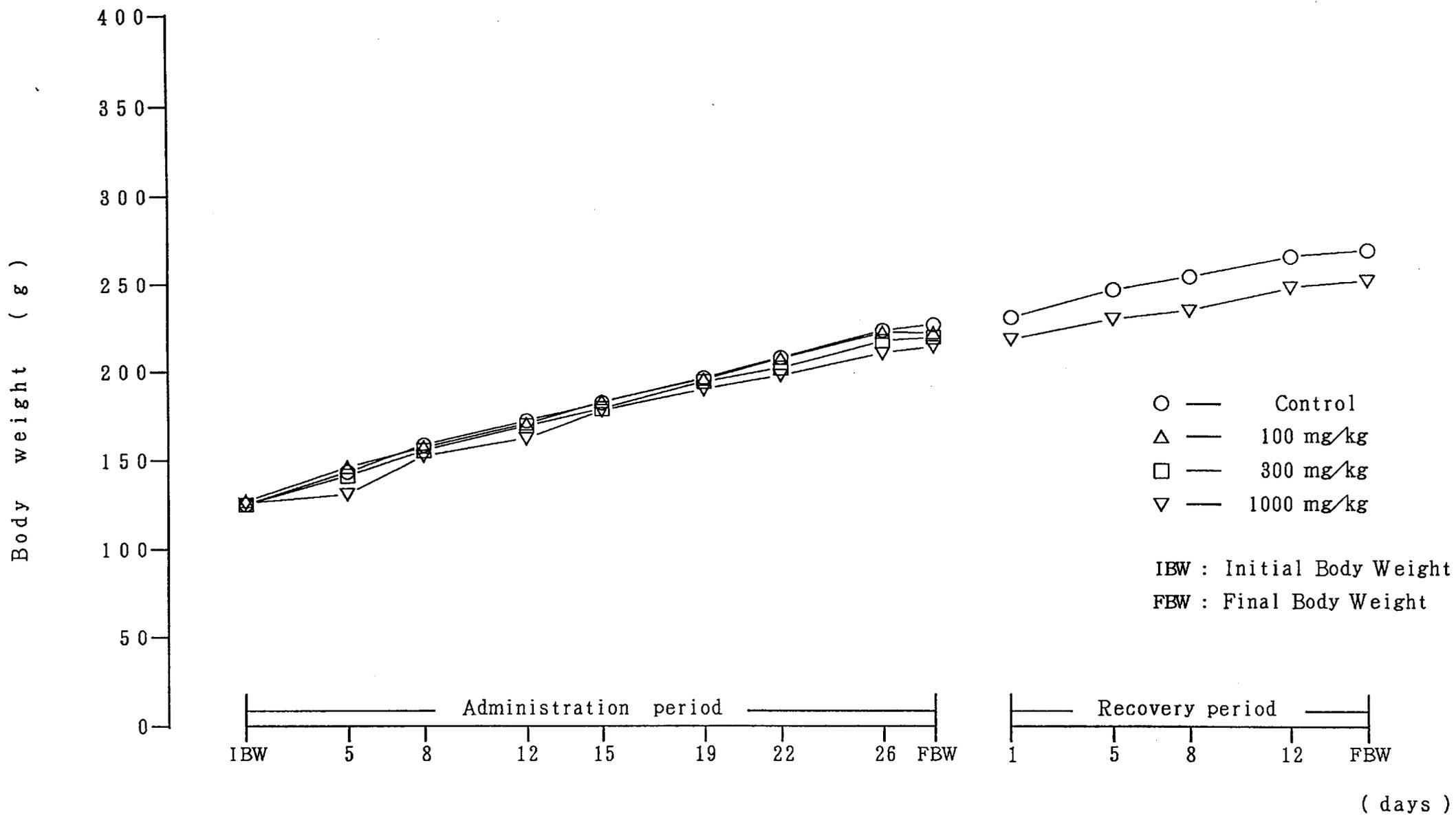


Fig 1-1 Body weight changes in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl) phenol for 28 days

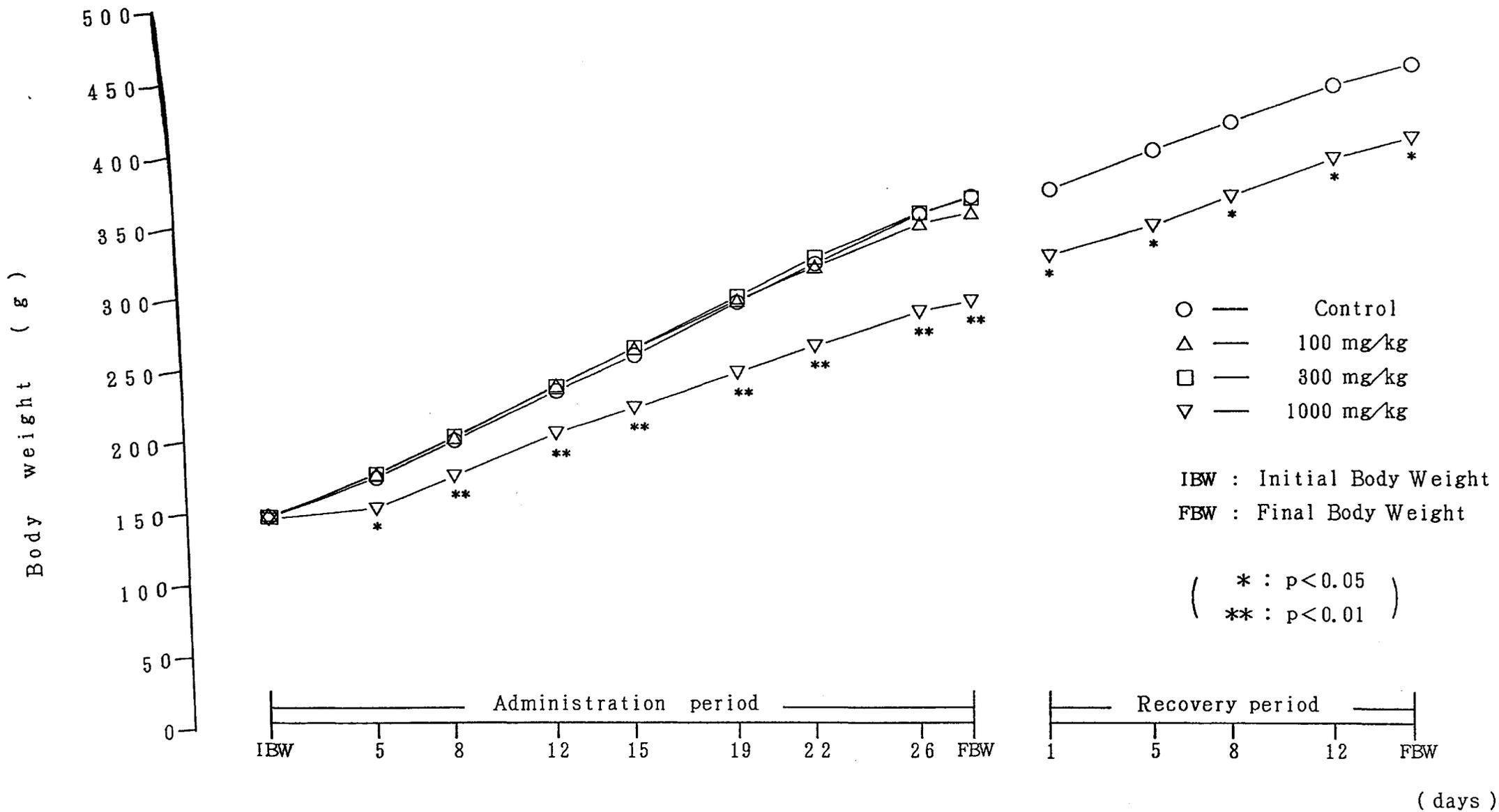


Fig 1-2 Body weight changes in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl) phenol for 28 days

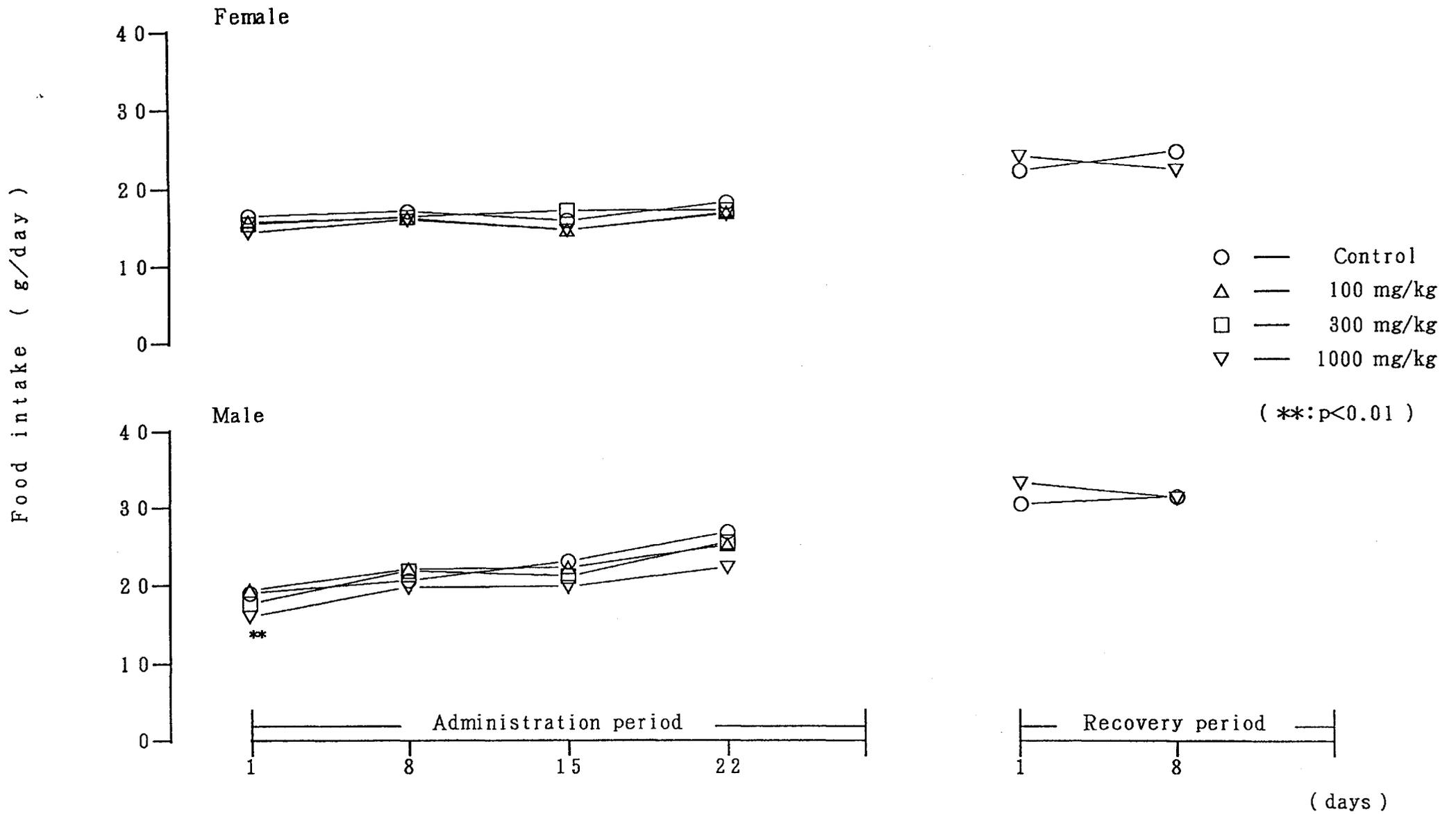


Fig. 2 Food intake in rats orally administered with 4-(1-methyl propyl) phenol for 28 days

Table 1 Incidence of salivation in rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Sex	Group	Number of rats	Number of rats with salivation				Incidence
			study days observed				
			1 ~ 7	8 ~ 14	15 ~ 21	22 ~ 28	
Female	Control	10	0	0	0	0	0 / 0
	100 mg/kg	5	1	3	5	4	5 / 5
	300 mg/kg	5	5	5	5	5	5 / 5
	1000 mg/kg	10*	10	10	9	9	10/10
Male	Control	10	0	0	0	0	0 / 0
	100 mg/kg	5	4	5	5	5	5 / 5
	300 mg/kg	5	5	5	5	5	5 / 5
	1000 mg/kg	10*	10	10	9	9	10/10

* : One female and male rats died on the 13th day and the 9th day, respectively

Table 2-1 Body weight changes in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Administration period (day)									Recovery period (day)				
	1st	5th	8th	12th	15th	19th	22nd	26th	28th	1st	5th	8th	12th	15th
Control	(10) 125.4 ±3.7	(10) 143.4 ±7.1	(10) 157.9 ±6.6	(10) 171.1 ±8.6	(10) 181.3 ±10.5	(10) 194.9 ±12.2	(10) 206.0 ±13.3	(10) 221.3 ±15.5	(10) 224.4 ±14.5	(5) 228.4 ±7.9	(5) 243.9 ±8.4	(5) 251.2 ±6.5	(5) 262.4 ±7.6	(5) 265.8 ±10.0
100 mg/kg	(5) 127.2 ±3.0	(5) 145.7 ±4.7	(5) 156.5 ±4.4	(5) 169.3 ±4.5	(5) 181.7 ±5.9	(5) 193.9 ±7.8	(5) 205.4 ±10.7	(5) 219.9 ±12.9	(5) 219.7 ±12.7	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
300 mg/kg	(5) 125.4 ±2.3	(5) 141.2 ±2.9	(5) 154.7 ±3.8	(5) 168.5 ±7.5	(5) 177.9 ±7.2	(5) 192.7 ±8.4	(5) 200.1 ±7.4	(5) 215.1 ±11.4	(5) 217.3 ±11.7	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
1000 mg/kg	(10) 125.9 ±3.3	(10) 130.8 ±19.3	(10) 152.0 ±10.1	(10) 161.3 ±15.1	(9) 176.9 ±10.7	(9) 188.5 ±11.6	(9) 196.2 ±12.7	(9) 208.2 ±14.8	(9) 212.1 ±12.5	(4) 216.1 ±17.3	(4) 227.3 ±20.1	(4) 231.9 ±19.5	(4) 244.8 ±17.8	(4) 248.6 ±21.9

Parameter: mean±S.D.
():N

Table 2-2 Body weight changes in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Administration period (day)									Recovery period (day)				
	1st	5th	8th	12th	15th	19th	22nd	26th	28th	1st	5th	8th	12th	15th
Control	(10) 143.1 ±4.3	(10) 169.9 ±6.2	(10) 195.4 ±9.4	(10) 229.1 ±13.7	(10) 253.7 ±17.1	(10) 289.7 ±21.7	(10) 316.7 ±25.1	(10) 351.2 ±27.5	(10) 363.1 ±29.1	(5) 367.8 ±31.4	(5) 394.9 ±31.1	(5) 413.7 ±33.2	(5) 439.0 ±32.9	(5) 453.2 ±33.0
100 mg/kg	(5) 143.7 ±2.5	(5) 172.4 ±6.4	(5) 197.5 ±7.1	(5) 233.0 ±11.6	(5) 258.4 ±14.9	(5) 290.9 ±17.4	(5) 314.3 ±20.5	(5) 344.3 ±24.1	(5) 351.5 ±23.0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
300 mg/kg	(5) 142.7 ±2.6	(5) 172.4 ±6.2	(5) 198.1 ±6.8	(5) 232.4 ±8.5	(5) 258.8 ±10.1	(5) 293.6 ±9.8	(5) 320.8 ±13.2	(5) 351.9 ±13.0	(5) 362.2 ±13.4	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
1000 mg/kg	(10) 141.4 ±3.9	(10) 148.3* ±16.4	(10) 171.0** ±15.6	(9) 200.2** ±16.7	(9) 217.6** ±21.0	(9) 241.6** ±31.0	(9) 259.6** ±40.6	(9) 283.0** ±48.5	(9) 289.9** ±49.8	(4) 321.4* ±10.2	(4) 342.2* ±13.0	(4) 362.3* ±15.8	(4) 388.5* ±16.9	(4) 402.4* ±22.7

Parameter: mean±S.D.
():N

*:Significantly different from control, p<0.05
**:Significantly different from control, p<0.01

Table 3-1 Food intake in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Administration period (day)				Recovery period (day)	
	1st	8th	15th	22th	1st	8th
Control	(10) 16.4 ±1.9	(10) 16.9 ±1.6	(10) 15.6 ±2.8	(10) 17.8 ±2.1	(5) 21.7 ±1.5	(5) 24.1 ±1.0
100 mg/kg	(5) 15.7 ±0.8	(5) 16.0 ±2.0	(5) 14.4 ±2.6	(5) 16.5 ±2.7	(0)	(0)
300 mg/kg	(5) 15.4 ±0.6	(5) 16.2 ±0.9	(5) 16.9 ±5.7	(5) 16.8 ±2.9	(0)	(0)
1000 mg/kg	(10) 14.3 ±2.7	(10) 15.8 ±2.7	(9) 14.4 ±2.1	(9) 16.3 ±1.9	(4) 23.6 ±2.7	(4) 21.7 ±3.2

Parameter: mean±S.D.
():N

Table 3-2 Food intake in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Administration period (day)				Recovery period (day)	
	1st	8th	15th	22th	1st	8th
Control	(10) 18.9 ±1.3	(10) 20.5 ±1.9	(10) 22.9 ±3.9	(10) 26.6 ±3.9	(5) 30.2 ±3.7	(5) 31.2 ±1.7
100 mg/kg	(5) 19.3 ±1.3	(5) 21.9 ±1.4	(5) 22.1 ±1.9	(5) 25.0 ±3.0	(0)	(0)
300 mg/kg	(5) 17.6 ±0.9	(5) 21.7 ±2.7	(5) 21.0 ±3.1	(5) 25.3 ±3.2	(0)	(0)
1000 mg/kg	(10) 16.0** ±2.4	(9) 19.6 ±2.0	(9) 19.7 ±4.6	(9) 22.1 ±6.7	(4) 33.0 ±1.9	(4) 31.0 ±2.0

Parameter: mean±S.D.
():N

** : Significantly different from control . p<0.01

Table 4-1 Urinalysis at the 26th day of dosage period in rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol

Sex	Daily dose (mg/kg)	Number of animals	Volume (ml/24hr)	Specific gravity	Color ^{b)}		Turbidity ^{c)}				pH				Protein ^{d)}				Glucose ^{e)}			Ketone ^{f)}			Bilirubin ^{e)}		Occult blood ^{e)}		Urobilinogen ^{g)}	
					ly	-	+	6	7	8	9	-	±	+	++	-	-	±	+	-	+	-	±	+						
Female	Control	5	11.4± 3.4 ^{a)}	1.044± 0.010 ^{a)}	5	5	0	0	3	1	1	3	2	0	0	5	4	1	0	5	0	5	5	0						
	100	5	11.8± 6.6	1.042± 0.011	5	5	0	0	2	3	0	5	0	0	0	5	5	0	0	5	0	5	5	0						
	300	5	15.5± 5.8	1.036± 0.006	5	4	1	1	4	0	0	4	1	0	0	5	5	0	0	5	0	5	5	0						
	1000	5	24.5± 8.9*	1.029± 0.005	5	5	0	2	3	0	0	3	2	0	0	5	5	0	0	5	0	5	5	0						
Male	Control	5	24.7±11.2	1.034± 0.010	5	5	0	1	0	2	2	0	3	1	1	5	2	1	2	4	1	5	4	1						
	100	5	16.0± 3.7	1.042± 0.012	5	5	0	1	2	2	0	0	1	3	1	5	2	2	1	4	1	5	5	0						
	300	5	14.4± 1.6	1.052± 0.005*	5	5	0	0	4	1	0	0	0	2	3	5	1	3	1	5	0	5	4	1						
	1000	5	27.0± 4.1	1.030± 0.005	5	5	0	3	2	0	0	0	3	2	0	5	5	0	0	5	0	5	5	0						

a) Mean± S.D.

b) ly : light yellow

c) - : Negative; ± : Trace; + : Slight

d) - : Negative; ± : Trace; + : 30 mg/dl; ++ , 100 mg/dl

e) - : Negative

f) - : Negative; ± : 5 mg/dl; + : 15 mg/dl

g) ± : 0.1 EU/dl; + : 1.0 EU/dl

* : Significantly different from control. P<0.05

Table 4-2 Urinalysis (sediment) at the 26th day of dosage period in rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol

Sex	Daily dose (mg/kg)	Number of animals	Red blood cell*		Crystal**			Cast*	White blood cell*		Epithelium cell**	
			—	—	±	+	—	—	—	±		
Female	Control	5	5	0	5	0	5	5	4	1		
	100	5	5	2	3	0	5	5	4	1		
	300	5	5	2	3	0	5	5	2	3		
	1000	5	5	5	0	0	5	5	3	2		
Male	Control	5	5	0	4	1	5	5	5	0		
	100	5	5	1	4	0	5	5	4	1		
	300	5	5	1	4	0	5	5	0	5		
	1000	5	5	0	5	0	5	5	2	3		

* — : Not observed

** — : Not observed

± : A few

+ : Abundant

Table 4-3 Urinalysis of rats at the 13th day of withdrawal period following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Sex	Daily dose (mg/kg)	Number of animals	Volume (ml/24hr)	Specific gravity	Color ^{b)}		Turbidity ^{c)}		pH			Protein ^{d)}			Glucose ^{e)}			Ketone ^{f)}			Bilirubin ^{g)}		Occult blood ^{g)}		Urobilinogen ^{g)}	
					ly	y	-	+	6	7	8	-	±	+	-	-	±	+	-	+	-	+	-	±		
Female	Control	5	12.9± 3.2 ^{a)}	1.042± 0.006 ^{a)}	5	0	5	0	0	3	2	4	1	0	5	5	0	0	5	0	5	5	5	5		
	1000	4	14.0± 7.8	1.047± 0.009	3	1	4	0	1	3	0	2	1	1	4	4	0	0	3	1	4	4	4	4		
Male	Control	5	27.0± 7.7	1.037± 0.009	5	0	5	0	0	4	1	1	3	1	5	0	1	4	5	0	5	5	5	5		
	1000	4	25.2± 3.4	1.034± 0.009	4	0	3	1	0	3	1	1	2	1	4	2	1	1	4	0	4	4	4	4		

a) Mean± S.D.

b) ly : light yellow; y , yellow

c) - : Negative; ± : Trace; + : Slight

d) - : Negative; ± : Trace; + : 30 mg/dl; ++ : 100 mg/dl

e) - : Negative

f) - : Negative; ± : 5 mg/dl; + : 15 mg/dl

g) ± : 0.1 EU/dl; + : 1.0 EU/dl

Table 4-4 Urinalysis (sediment) of rats at the 13th day of withdrawal period following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Sex	Daily dose (mg/kg)	Number of animals	Red blood cell*		Crystal**		Cast*	White blood cell*		Epithelium cell**	
			—	±	—	±	—	—	—	±	
Female	Control	5	5		0	5	5	5	1	4	
	1000	4	4		3	1	4	4	2	2	
Male	Control	5	5		1	4	5	5	3	2	
	1000	4	4		0	4	4	4	1	3	

* — : Not observed

** — : Not observed

± : A few

Table 5-1 Hematological findings in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)
Control	(5) 681 ± 27	(5) 13.6 ± 0.5	(5) 37.4 ± 1.3	(5) 55.0 ± 1.1	(5) 20.0 ± 0.6	(5) 36.3 ± 0.6	(5) 2.5 ± 0.5
100 mg/kg	(5) 689 ± 42	(5) 13.9 ± 0.7	(5) 38.2 ± 1.5	(5) 55.4 ± 1.4	(5) 20.2 ± 0.4	(5) 36.4 ± 0.9	(5) 2.3 ± 0.5
300 mg/kg	(5) 665 ± 21	(5) 13.4 ± 0.6	(5) 37.2 ± 1.1	(5) 55.9 ± 0.6	(5) 20.2 ± 0.5	(5) 36.0 ± 0.6	(5) 2.0 ± 0.7
1000 mg/kg	(5) 679 ± 28	(5) 13.5 ± 0.6	(5) 38.0 ± 1.8	(5) 56.0 ± 1.2	(5) 19.9 ± 0.5	(5) 35.4 ± 0.3	(5) 1.8 ± 0.8

Group	WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 50 ± 19	(5) 0 ± 1	(5) 9 ± 4	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 1 ± 1	(5) 88 ± 5	(5) 105.7 ± 4.7	(5) 15.5 ± 0.4	(5) 19.3 ± 1.3
100 mg/kg	(5) 79 ± 30	(5) 0 ± 0	(5) 13 ± 5	(5) 1 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 2	(5) 84 ± 5	(5) 105.4 ± 14.1	(5) 15.8 ± 0.7	(5) 20.3 ± 1.3
300 mg/kg	(5) 50 ± 17	(5) 0 ± 0	(5) 10 ± 5	(5) 1 ± 2	(5) 0 ± 0	(5) 3 ± 3	(5) 86 ± 7	(5) 103.0 ± 6.4	(5) 15.3 ± 0.4	(5) 19.6 ± 1.4
1000 mg/kg	(5) 45 ± 20	(5) 0 ± 0	(5) 13 ± 4	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 3 ± 2	(5) 83 ± 5	(5) 99.0 ± 11.8	(5) 16.7* ± 1.0	(5) 20.6 ± 0.8

Parameter: mean \pm S.D.
(): N*: Significantly different from control, $p < 0.05$

Table 5-2 Hematological findings in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μ^3)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)
Control	(5) 714 ± 33	(5) 14.2 ± 0.5	(5) 40.5 ± 1.0	(5) 56.7 ± 2.7	(5) 19.9 ± 0.9	(5) 35.2 ± 0.4	(5) 3.1 ± 0.4
100 mg/kg	(5) 681 ± 13	(5) 14.4 ± 0.4	(5) 40.8 ± 1.2	(5) 59.9 ± 1.1	(5) 21.2 ± 0.4	(5) 35.3 ± 0.3	(5) 2.9 ± 0.6
300 mg/kg	(5) 685 ± 28	(5) 13.9 ± 0.2	(5) 39.5 ± 0.6	(5) 57.7 ± 2.2	(5) 20.3 ± 0.9	(5) 35.1 ± 0.3	(5) 3.6 ± 0.4
1000 mg/kg	(5) 721 ± 60	(5) 14.0 ± 0.6	(5) 40.1 ± 1.6	(5) 55.8 ± 2.7	(5) 19.5 ± 0.9	(5) 34.9 ± 0.3	(5) 2.6 ± 1.0

Group	WBC ($\times 100/\text{mm}^3$)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 62 ± 6	(5) 0 ± 0	(5) 15 ± 6	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 1	(5) 82 ± 6	(5) 121.3 ± 16.4	(5) 22.4 ± 2.7	(5) 25.1 ± 2.0
100 mg/kg	(5) 71 ± 17	(5) 0 ± 0	(5) 14 ± 3	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 1	(5) 84 ± 3	(5) 115.1 ± 8.3	(5) 21.6 ± 3.9	(5) 23.9 ± 0.9
300 mg/kg	(5) 56 ± 18	(5) 0 ± 0	(5) 10 ± 4	(5) 0 ± 0	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 2	(5) 88 ± 3	(5) 123.1 ± 20.2	(5) 23.0 ± 3.6	(5) 26.0 ± 2.5
1000 mg/kg	(5) 53 ± 17	(5) 0 ± 0	(5) 18 ± 6	(5) 1 ± 1	(5) 0 ± 0	(5) 2 ± 3	(5) 79 ± 6	(5) 107.4 ± 9.9	(5) 21.5 ± 3.8	(5) 24.4 ± 2.4

Parameter: mean \pm S. D.
(): N

Table 5-3 Hematological findings in female rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	RBC (x10 ⁴ /mm ³)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μ ³)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)
Control	(5) 725 ±27	(5) 14.7 ±0.6	(5) 39.3 ±1.6	(5) 54.1 ±1.0	(5) 20.2 ±0.3	(5) 37.3 ±0.8	(5) 3.0 ±0.8
1000 mg/kg	(4) 724 ±9	(4) 14.4 ±0.4	(4) 38.8 ±1.4	(4) 53.6 ±1.9	(4) 20.0 ±0.7	(4) 37.2 ±0.6	(4) 2.8 ±0.8

Group	WBC (x100/mm ³)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet (x10 ⁴ /mm ³)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 73 ±12	(5) 0 ±0	(5) 11 ±4	(5) 1 ±1	(5) 0 ±0	(5) 3 ±1	(5) 85 ±4	(5) 104.1 ±8.0	(5) 16.0 ±1.2	(5) 20.8 ±1.7
1000 mg/kg	(4) 84 ±34	(4) 0 ±0	(4) 8 ±5	(4) 1 ±1	(4) 0 ±0	(4) 4 ±3	(4) 88 ±8	(4) 112.3 ±7.3	(4) 16.9 ±1.3	(4) 22.1 ±0.7

Parameter: mean±S.D.
():N

Table 5-4 Hematological findings in male rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	RBC (x10 ⁴ /mm ³)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (μ ³)	MCH (pg)	MCHC (%)	Reticulocyte (%)
Control	(5) 767 ±18	(5) 14.8 ±0.3	(5) 40.8 ±0.6	(5) 53.2 ±1.5	(5) 19.3 ±0.5	(5) 36.3 ±0.4	(5) 2.5 ±0.4
1000 mg/kg	(4) 747 ±33	(4) 14.9 ±0.7	(4) 40.8 ±1.4	(4) 54.7 ±0.9	(4) 20.0 ±0.2	(4) 36.5 ±0.5	(4) 3.2* ±0.2

Group	WBC (x100/mm ³)	Band neutrophil (%)	Segmented neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet (x10 ⁴ /mm ³)	PT (sec)	APTT (sec)
Control	(5) 102 ±27	(5) 0 ±0	(5) 7 ±2	(5) 1 ±1	(5) 0 ±0	(5) 3 ±3	(5) 89 ±3	(5) 109.9 ±8.5	(5) 30.8 ±3.8	(5) 29.4 ±1.0
1000 mg/kg	(4) 100 ±8	(4) 0 ±0	(4) 6 ±4	(4) 2 ±2	(4) 0 ±0	(4) 3 ±4	(4) 90 ±10	(4) 120.2 ±10.6	(4) 25.0 ±5.7	(4) 26.0 ±3.1

Parameter: mean±S.D.
():N

*:Significantly different from control, p<0.05

Table 6-1 Biochemical findings in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.3 ±0.3	(5) 3.0 ±0.1	(5) 1.38 ±0.19	(5) 20 ±3	(5) 0.8 ±0.1	(5) 115 ±11	(5) 58 ±12	(5) 42 ±15	(5) 5.9 ±0.7	(5) 8.7 ±0.3
100 mg/kg	(5) 5.3 ±0.3	(5) 3.1 ±0.2	(5) 1.46 ±0.10	(5) 17 ±2	(5) 0.8 ±0.1	(5) 121 ±13	(5) 59 ±12	(5) 56 ±14	(5) 5.7 ±0.5	(5) 8.9 ±0.3
300 mg/kg	(5) 5.2 ±0.2	(5) 3.1 ±0.2	(5) 1.43 ±0.18	(5) 14* ±4	(5) 0.7 ±0.1	(5) 106 ±12	(5) 54 ±12	(5) 60 ±31	(5) 5.5 ±0.5	(5) 8.8 ±0.2
1000 mg/kg	(5) 5.1 ±0.2	(5) 3.0 ±0.2	(5) 1.39 ±0.19	(5) 15 ±2	(5) 0.8 ±0.0	(5) 109 ±5	(5) 50 ±4	(5) 55 ±4	(5) 5.8 ±1.2	(5) 8.6 ±0.5

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	γ-GTP (U/l)
Control	(5) 139.9 ±0.7	(5) 3.80 ±0.14	(5) 104.0 ±1.7	(5) 225 ±77	(5) 101 ±24	(5) 21 ±3	(5) 56 ±5	(5) 1 ±1
100 mg/kg	(5) 139.7 ±0.5	(5) 3.63 ±0.32	(5) 102.8 ±1.7	(5) 218 ±52	(5) 104 ±16	(5) 21 ±3	(5) 52 ±3	(5) 1 ±1
300 mg/kg	(5) 140.9 ±1.3	(5) 3.72 ±0.21	(5) 103.7 ±1.7	(5) 233 ±67	(5) 91 ±10	(5) 24 ±3	(5) 57 ±6	(5) 1 ±1
1000 mg/kg	(5) 139.3 ±2.9	(5) 3.62 ±0.51	(5) 102.1 ±2.1	(5) 251 ±57	(5) 174 ±55	(5) 46** ±3	(5) 71** ±7	(5) 1 ±1

Parameter: Mean±S.D.
() : N

*: Significantly different from control, p<0.05
**: Significantly different from control, p<0.01

Table 6-2 Biochemical findings in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. Phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.2 ±0.3	(5) 3.1 ±0.1	(5) 1.52 ±0.10	(5) 14 ±3	(5) 0.6 ±0.0	(5) 118 ±8	(5) 40 ±6	(5) 50 ±11	(5) 6.7 ±0.2	(5) 8.7 ±0.4
100 mg/kg	(5) 5.3 ±0.1	(5) 3.1 ±0.2	(5) 1.39 ±0.13	(5) 13 ±1	(5) 0.6 ±0.0	(5) 117 ±12	(5) 40 ±6	(5) 43 ±12	(5) 6.3 ±0.4	(5) 8.8 ±0.2
300 mg/kg	(5) 5.1 ±0.2	(5) 3.0 ±0.2	(5) 1.38 ±0.11	(5) 13 ±2	(5) 0.6 ±0.0	(5) 119 ±10	(5) 45 ±10	(5) 62 ±17	(5) 6.8 ±0.6	(5) 8.6 ±0.2
1000 mg/kg	(5) 5.3 ±0.3	(5) 3.0 ±0.2	(5) 1.38 ±0.15	(5) 13 ±4	(5) 0.6 ±0.0	(5) 91** ±12	(5) 47 ±13	(5) 58 ±27	(5) 7.0 ±0.9	(5) 8.8 ±0.2

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	γ-GTP (U/l)
Control	(5) 140.9 ±0.8	(5) 3.90 ±0.11	(5) 103.7 ±1.3	(5) 419 ±65	(5) 119 ±18	(5) 28 ±7	(5) 67 ±10	(5) 0 ±0
100 mg/kg	(5) 141.5 ±0.6	(5) 3.83 ±0.15	(5) 104.1 ±1.2	(5) 343 ±33	(5) 120 ±36	(5) 25 ±4	(5) 60 ±6	(5) 0 ±0
300 mg/kg	(5) 141.3 ±0.5	(5) 3.74 ±0.15	(5) 103.9 ±0.9	(5) 285** ±31	(5) 150 ±12	(5) 31 ±7	(5) 64 ±11	(5) 0 ±0
1000 mg/kg	(5) 142.3* ±0.8	(5) 3.60* ±0.18	(5) 102.7 ±4.8	(5) 344 ±62	(5) 133 ±34	(5) 57** ±9	(5) 77 ±9	(5) 1** ±0

Parameter: Mean±S.D.
():N

*:Significantly different from control , p<0.05
** :Significantly different from control , p<0.01

Table 6-3 Biochemical findings in female rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. Phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.6 ±0.3	(5) 3.1 ±0.2	(5) 1.31 ±0.14	(5) 16 ±2	(5) 0.7 ±0.1	(5) 120 ±5	(5) 50 ±8	(5) 62 ±13	(5) 5.0 ±0.5	(5) 8.7 ±0.2
1000 mg/kg	(4) 5.4 ±0.2	(4) 3.0 ±0.2	(4) 1.23 ±0.20	(4) 22* ±3	(4) 0.7 ±0.1	(4) 112 ±12	(4) 52 ±9	(4) 56 ±16	(4) 5.9 ±0.7	(4) 8.7 ±0.1

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	γ-GTP (U/l)
Control	(5) 139.5 ±0.4	(5) 3.73 ±0.09	(5) 103.6 ±0.9	(5) 142 ±34	(5) 99 ±21	(5) 20 ±1	(5) 52 ±4	(5) 1 ±1
1000 mg/kg	(4) 140.1 ±0.7	(4) 3.67 ±0.20	(4) 103.6 ±0.7	(4) 151 ±38	(4) 107 ±24	(4) 19 ±2	(4) 51 ±7	(4) 1 ±1

Parameter: Mean±S.D.
():N

*:Significantly different from control . p<0.05

Table 6-4 Biochemical findings in male rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Total protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	A/G	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Glucose (mg/dl)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	Inorg. Phos. (mg/dl)	Ca (mg/dl)
Control	(5) 5.7 ±0.1	(5) 2.9 ±0.1	(5) 1.00 ±0.11	(5) 17 ±2	(5) 0.6 ±0.0	(5) 137 ±7	(5) 43 ±6	(5) 61 ±4	(5) 6.8 ±0.4	(5) 8.9 ±0.1
1000 mg/kg	(4) 5.5 ±0.3	(4) 2.9 ±0.2	(4) 1.18 ±0.21	(4) 18 ±1	(4) 0.6 ±0.1	(4) 107** ±17	(4) 44 ±8	(4) 61 ±22	(4) 6.6 ±0.6	(4) 9.0 ±0.3

Group	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	ALP (U/l)	LDH (U/l)	GPT (U/l)	GOT (U/l)	γ-GTP (U/l)
Control	(5) 141.0 ±0.8	(5) 3.76 ±0.18	(5) 103.0 ±0.4	(5) 244 ±21	(5) 124 ±29	(5) 23 ±3	(5) 53 ±5	(5) 0 ±0
1000 mg/kg	(4) 142.7* ±0.7	(4) 3.67 ±0.11	(4) 104.5 ±1.1	(4) 268 ±53	(4) 171 ±49	(4) 23 ±3	(4) 53 ±4	(4) 1 ±1

Parameter: Mean±S.D.
():N

*:Significantly different from control , p<0.05
** :Significantly different from control , p<0.01

Table 7-1 Absolute organ weights in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal gland(R) (mg)	Adrenal gland(L) (mg)	Adrenal glands (mg)	Ovary(R) (mg)	Ovary(L) (mg)	Ovaries (mg)
Control	(5) 206.2 ±16.6	(5) 1757.3 ±42.6	(5) 6465.6 ±644.9	(5) 807.9 ±32.3	(5) 793.7 ±67.9	(5) 1601.7 ±94.9	(5) 29.8 ±5.7	(5) 31.2 ±5.6	(5) 61.0 ±11.2	(5) 38.2 ±7.0	(5) 38.7 ±7.8	(5) 77.0 ±13.9
100 mg/kg	(5) 204.6 ±14.1	(5) 1811.8 ±61.8	(5) 6410.0 ±816.1	(5) 765.7 ±91.4	(5) 766.7 ±78.8	(5) 1532.4 ±168.2	(5) 27.3 ±3.4	(5) 31.1 ±2.8	(5) 58.4 ±5.9	(5) 36.1 ±8.7	(5) 43.4 ±5.4	(5) 79.5 ±11.9
300 mg/kg	(5) 199.1 ±10.3	(5) 1763.1 ±87.0	(5) 6614.9 ±651.0	(5) 787.3 ±13.4	(5) 803.9 ±27.4	(5) 1591.2 ±35.2	(5) 29.7 ±4.3	(5) 29.6 ±3.3	(5) 59.2 ±7.6	(5) 41.6 ±15.8	(5) 39.9 ±9.0	(5) 81.5 ±23.5
1000 mg/kg	(5) 189.9 ±5.3	(5) 1729.2 ±40.9	(5) 6694.4 ±462.3	(5) 773.6 ±32.2	(5) 756.5 ±22.7	(5) 1530.1 ±34.6	(5) 26.0 ±2.8	(5) 28.1 ±2.8	(5) 54.1 ±5.5	(5) 46.3 ±12.0	(5) 39.8 ±8.2	(5) 86.1 ±18.8

Parameter: Mean±S.D.
():N

Table 7-2 Absolute organ weights in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal gland(R) (mg)	Adrenal gland(L) (mg)	Adrenal glands (mg)	Testis(R) (mg)	Testis(L) (mg)	Testes (mg)
Control	(5) 333.2 ±26.2	(5) 1926.1 ±87.1	(5) 11599.8 ±1756.7	(5) 1209.4 ±108.6	(5) 1217.4 ±115.7	(5) 2426.8 ±203.5	(5) 23.0 ±5.7	(5) 25.2 ±6.2	(5) 48.2 ±11.8	(5) 1452.1 ±92.9	(4) 1435.9 ±129.9	(4) 2896.1 ±233.7
100 mg/kg	(5) 323.7 ±23.2	(5) 1892.5 ±35.2	(5) 11070.3 ±720.4	(5) 1263.7 ±111.6	(5) 1283.5 ±74.0	(5) 2547.2 ±182.9	(5) 24.0 ±3.1	(5) 26.1 ±3.4	(5) 50.1 ±6.5	(5) 1439.9 ±99.3	(5) 1448.0 ±75.3	(5) 2887.8 ±169.3
300 mg/kg	(5) 336.0 ±11.6	(5) 1983.4 ±88.7	(5) 12003.8 ±1188.8	(5) 1258.4 ±80.0	(5) 1240.7 ±62.1	(5) 2499.1 ±137.8	(5) 19.9 ±2.9	(5) 23.5 ±1.2	(5) 43.4 ±3.0	(5) 1512.8 ±98.1	(5) 1515.1 ±91.3	(5) 3027.9 ±188.3
1000 mg/kg	(5) 245.3* ±54.9	(5) 1812.8 ±81.6	(5) 8197.5** ±1821.0	(5) 1156.0 ±299.2	(5) 1126.0 ±255.5	(5) 2282.0 ±553.8	(5) 22.8 ±0.8	(5) 25.2 ±1.4	(5) 48.0 ±2.1	(5) 1386.6 ±115.6	(5) 1380.8 ±111.9	(5) 2767.4 ±226.8

Parameter: Mean±S.D.
():N

*:Significantly different from control , p<0.05
** :Significantly different from control , p<0.01

Table 7-3 Relative organ weights in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Ovary(R) (mg/g)	Ovary(L) (mg/g)	Ovaries (mg/g)
Control	(5) 206.2 ±16.6	(5) 8.560 ±0.580	(5) 31.380 ±2.310	(5) 3.936 ±0.297	(5) 3.861 ±0.321	(5) 7.797 ±0.577	(5) 0.145 ±0.028	(5) 0.152 ±0.028	(5) 0.297 ±0.056	(5) 0.186 ±0.035	(5) 0.189 ±0.045	(5) 0.376 ±0.077
100 mg/kg	(5) 204.6 ±14.1	(5) 8.893 ±0.716	(5) 31.250 ±1.959	(5) 3.741 ±0.328	(5) 3.749 ±0.286	(5) 7.489 ±0.598	(5) 0.134 ±0.023	(5) 0.153 ±0.018	(5) 0.287 ±0.040	(5) 0.177 ±0.041	(5) 0.213 ±0.030	(5) 0.389 ±0.059
300 mg/kg	(5) 199.1 ±10.3	(5) 8.880 ±0.721	(5) 33.185 ±2.021	(5) 3.962 ±0.169	(5) 4.045 ±0.207	(5) 8.007 ±0.358	(5) 0.150 ±0.028	(5) 0.149 ±0.023	(5) 0.299 ±0.051	(5) 0.211 ±0.087	(5) 0.201 ±0.048	(5) 0.412 ±0.130
1000 mg/kg	(5) 189.9 ±5.3	(5) 9.113 ±0.445	(5) 35.215* ±1.515	(5) 4.072 ±0.064	(5) 3.986 ±0.176	(5) 8.057 ±0.120	(5) 0.137 ±0.013	(5) 0.148 ±0.013	(5) 0.285 ±0.026	(5) 0.242 ±0.058	(5) 0.209 ±0.039	(5) 0.452 ±0.089

Parameter: Mean±S.D.
():N

*:Significantly different from control , p<0.05

Table 7-4 Relative organ weights in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Testis(R) (mg/g)	Testis(L) (mg/g)	Testes (mg/g)
Control	(5) 333.2 ±26.2	(5) 5.804 ±0.427	(5) 34.663 ±2.901	(5) 3.629 ±0.129	(5) 3.654 ±0.184	(5) 7.282 ±0.113	(5) 0.069 ±0.015	(5) 0.076 ±0.017	(5) 0.145 ±0.032	(5) 4.380 ±0.426	(4) 4.189 ±0.423	(4) 8.452 ±0.804
100 mg/kg	(5) 323.7 ±23.2	(5) 5.874 ±0.472	(5) 34.238 ±1.410	(5) 3.903 ±0.174	(5) 3.970 ±0.133	(5) 7.874 ±0.270	(5) 0.074 ±0.011	(5) 0.081 ±0.012	(5) 0.155 ±0.023	(5) 4.473 ±0.526	(5) 4.491 ±0.402	(5) 8.964 ±0.924
300 mg/kg	(5) 336.0 ±11.6	(5) 5.903 ±0.174	(5) 35.673 ±2.534	(5) 3.745 ±0.193	(5) 3.694 ±0.182	(5) 7.439 ±0.355	(5) 0.059 ±0.009	(5) 0.070 ±0.006	(5) 0.129 ±0.011	(5) 4.509 ±0.369	(5) 4.515 ±0.338	(5) 9.023 ±0.704
1000 mg/kg	(5) 245.3* ±54.9	(5) 7.687* ±1.700	(5) 33.448 ±0.768	(5) 4.710** ±0.491	(5) 4.610** ±0.414	(5) 9.320** ±0.889	(5) 0.098* ±0.027	(5) 0.108* ±0.028	(5) 0.206 ±0.055	(5) 5.850* ±1.191	(5) 5.823** ±1.164	(5) 11.674* ±2.354

Parameter: Mean±S.D.
():N

*:Significantly different from control , p<0.05
**:Significantly different from control , p<0.01

Table 7-5 Absolute organ weights in female rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal gland(R) (mg)	Adrenal gland(L) (mg)	Adrenal glands (mg)	Ovary(R) (mg)	Ovary(L) (mg)	Ovaries (mg)
Control	(5) 241.7 ±8.1	(5) 1832.5 ±95.7	(5) 6680.7 ±399.9	(5) 814.3 ±83.5	(4) 799.2 ±77.0	(4) 1600.7 ±165.7	(5) 32.1 ±3.3	(5) 34.2 ±3.1	(5) 66.3 ±6.4	(5) 42.8 ±9.2	(5) 45.0 ±8.5	(5) 87.8 ±17.5
1000 mg/kg	(4) 230.3 ±17.3	(4) 1768.0 ±20.6	(4) 6801.4 ±816.1	(4) 832.5 ±64.5	(4) 825.2 ±53.7	(4) 1657.7 ±113.1	(4) 31.1 ±1.9	(4) 33.7 ±2.5	(4) 64.7 ±4.0	(4) 49.8 ±9.1	(4) 48.1 ±10.2	(4) 97.9 ±17.3

Parameter: Mean±S.D.
():N

Table 7-6 Absolute organ weights in male rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg)	Liver (mg)	Kidney(R) (mg)	Kidney(L) (mg)	Kidneys (mg)	Adrenal gland(R) (mg)	Adrenal gland(L) (mg)	Adrenal glands (mg)	Testis(R) (mg)	Testis(L) (mg)	Testes (mg)
Control	(5) 413.1 ±29.8	(5) 2010.6 ±70.8	(5) 13851.0 ±1275.8	(5) 1390.8 ±193.5	(5) 1414.1 ±196.9	(5) 2804.9 ±386.8	(5) 23.8 ±3.5	(5) 25.1 ±4.7	(5) 48.9 ±8.1	(5) 1588.9 ±61.6	(5) 1606.1 ±53.6	(5) 3195.0 ±108.8
1000 mg/kg	(4) 366.9* ±19.9	(4) 1880.8* ±82.7	(4) 11266.4** ±644.7	(4) 1273.7 ±95.3	(4) 1300.2 ±103.3	(4) 2573.9 ±186.7	(4) 23.4 ±1.9	(4) 25.5 ±2.7	(4) 48.9 ±4.6	(4) 1500.8 ±116.8	(4) 1512.6 ±117.6	(4) 3013.4 ±232.2

Parameter: Mean±S.D.
(): N

*: Significantly different from control, p<0.05
**: Significantly different from control, p<0.01

Table 7-7 Relative organ weights in female rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Ovary(R) (mg/g)	Ovary(L) (mg/g)	Ovaries (mg/g)
Control	(5) 241.7 ±8.1	(5) 7.581 ±0.237	(5) 27.641 ±1.270	(5) 3.374 ±0.376	(4) 3.307 ±0.370	(4) 6.624 ±0.770	(5) 0.133 ±0.011	(5) 0.141 ±0.009	(5) 0.274 ±0.019	(5) 0.177 ±0.033	(5) 0.186 ±0.031	(5) 0.362 ±0.063
1000 mg/kg	(4) 230.3 ±17.3	(4) 7.712 ±0.629	(4) 29.456 ±1.480	(4) 3.620 ±0.219	(4) 3.586 ±0.073	(4) 7.205 ±0.285	(4) 0.135 ±0.006	(4) 0.147 ±0.013	(4) 0.282 ±0.018	(4) 0.217 ±0.045	(4) 0.209 ±0.037	(4) 0.426 ±0.073

Parameter: Mean±S.D.
():N

Table 7-8 Relative organ weights in male rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidney(R) (mg/g)	Kidney(L) (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Adrenal gland(R) (mg/g)	Adrenal gland(L) (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)	Testis(R) (mg/g)	Testis(L) (mg/g)	Testes (mg/g)
Control	(5) 413.1 ±29.8	(5) 4.884 ±0.335	(5) 33.525 ±1.757	(5) 3.354 ±0.229	(5) 3.412 ±0.251	(5) 6.766 ±0.462	(5) 0.057 ±0.005	(5) 0.060 ±0.007	(5) 0.118 ±0.012	(5) 3.857 ±0.212	(5) 3.900 ±0.248	(5) 7.757 ±0.451
1000 mg/kg	(4) 366.9* ±19.9	(4) 5.134 ±0.250	(4) 30.712* ±0.644	(4) 3.471 ±0.150	(4) 3.541 ±0.100	(4) 7.012 ±0.180	(4) 0.064 ±0.007	(4) 0.070 ±0.009	(4) 0.134 ±0.015	(4) 4.090 ±0.219	(4) 4.122 ±0.209	(4) 8.212 ±0.420

Parameter: Mean±S.D.
():N

*:Significantly different from control , p<0.05
**:Significantly different from control , p<0.01

Table 8-1 Summary of macroscopic findings in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group Grade	Control				100 mg/kg				300 mg/kg				1000 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Heart) abnormality	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Liver) pale colored spots	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5	5	0	0	5
(Kidney) pale colored spots in cortex	5	0	0	5	4	0	1	5	5	0	0	5	5	0	0	5
dark color	5	0	0	5	5	0	0	5	4	0	1	5	5	0	0	5
dilatation of pelvis	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Spleen) abnormality	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Adrenal) enlargement	5	0	0	5	5	0	0	5	4	1	0	5	5	0	0	5
(Forestomach) thickening/rough/hard mucosa	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5

-: Negative; ±: Slight; +: Positive

Table 8-2 Summary of macroscopic findings in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group Grade	Control				100 mg/kg				300 mg/kg				1000 mg/kg			
	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total	-	±	+	Total
(Heart)																
abnormality	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Liver)																
pale colored spots	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Kidney)																
pale colored spots in cortex	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
dark color	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
dilatation of pelvis	4	0	1	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Spleen)																
abnormality	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Adrenal)																
enlargement	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5
(Forestomach)																
thickening/rough/hard mucosa	5	0	0	5	5	0	0	5	5	0	0	5	3	1	1	5

-: Negative; ±: Slight; +: Positive

Table 8-3 Summary of macroscopic findings in rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Sex Group Grade	----- Female -----				----- Male -----											
	Control		1000 mg/kg		Control		1000 mg/kg									
	-	±	+	Total	-	±	+	Total								
(Heart)																
abnormality	5	0	0	5	4	0	0	4	5	4	0	0	4			
(Liver)																
pale colored spot	5	0	0	5	3	0	1	4	5	0	0	5	4	0	0	4
(Kidney)																
pale colored spot in cortex	5	0	0	5	4	0	0	4	5	0	0	5	4	0	0	4
dark color	5	0	0	5	4	0	0	4	5	0	0	5	4	0	0	4
dilatation of pelvis	5	0	0	5	4	0	0	4	5	0	0	5	4	0	0	4
(Spleen)																
abnormality	5	0	0	5	4	0	0	4	5	0	0	5	4	0	0	4
(Adrenal)																
enlargement	5	0	0	5	4	0	0	4	5	0	0	5	4	0	0	4
(Forestomach)																
thickening/rough/hard mucosa	5	0	0	5	4	0	0	4	5	0	0	5	4	0	0	4

-: Negative; ±: Slight; +: Positive

Table 9-1 Summary of histopathological findings in female rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group Grade	Control (n=5)					100 mg/kg (n=5)					300 mg/kg (n=5)					1000 mg/kg (n=5)				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Heart)																				
degeneration of myocardial cells	5	0	0	0	0											5	0	0	0	0
(Liver)																				
fatty change in peripheral zone	0	3	2	0	0	0	5	0	0	0	1	2	2	0	0	2	3	0	0	0
microgranuloma	0	4	1	0	0	1	4	0	0	0	0	3	2	0	0	0	5	0	0	0
focal necrosis	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
focal fatty change	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0
(Kidney)																				
papillary necrosis	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0
debris in papillary interstitium	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0
calcification in papilla	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
swelling of epithelial cells of collecting duct	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
flocculent material in the lumen of collecting duct	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
dilatation of collecting duct	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
regenerated tubules in cortex	4	1	0	0	0	2	3	0	0	0	3	2	0	0	0	3	2	0	0	0
hyperplasia of pelvic epithelium	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0	0
cell debris in pelvis	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0
dilatation of pelvis	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
infiltration of neutrophils	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
infiltration of lymphocytes in subepithelial layer of pelvis	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	1	0
focal dilatation of tubule calculi	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
eosinophilic body	4	1	0	0	0	4	0	1	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
(Spleen)																				
brown pigment	1	4	0	0	0											0	5	0	0	0
extramedullary hematopoiesis	1	4	0	0	0											0	5	0	0	0
(Adrenal)																				
abnormality	5	0	0	0	0											5	0	0	0	0
(Forestomach)																				
diffuse hyperplasia of mucous epithelium	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	1	4	0	0

-: Negative; ±: Very slight; +: Slight; ++: Moderate; +++: Severe

Table 9-2 Summary of histopathological findings in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Group Grade	Control (n=5)					100 mg/kg (n=5)					300 mg/kg (n=5)					1000 mg/kg (n=5)				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Heart)																				
degeneration of myocardial cells	4	1	0	0	0											5	0	0	0	0
(Liver)																				
fatty change in peripheral zone	0	3	2	0	0	1	4	0	0	0	0	4	1	0	0	2	3	0	0	0
microgranuloma	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0
focal necrosis	4	1	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0	0
focal fatty change	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
(Kidney)																				
papillary necrosis	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	3	0	2	0	0
debris in papillary interstitium	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	4	0	1	0	0
calcification in papilla	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0	0
swelling of epithelial cells of collecting duct	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0	0
flocculent material in the lumen of collecting duct	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	1	1	0	0
dilatation of collecting duct	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	1	1	0	0
regenerated tubules in cortex	0	3	2	0	0	3	2	0	0	0	4	1	0	0	0	3	2	0	0	0
hyperplasia of pelvic epithelium	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
cell debris in pelvis	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
dilatation of pelvis	4	0	0	1	0	3	0	2	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
infiltration of neutrophils	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0	0
infiltration of lymphocytes in subepithelial layer of pelvis	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
focal dilatation of tubule	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
calculi	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0
eosinophilic body	3	0	2	0	0	5	0	0	0	0	4	0	1	0	0	2	1	1	1	0
(Spleen)																				
brown pigment	5	0	0	0	0											5	0	0	0	0
extramedullary hematopoiesis	0	0	5	0	0											0	2	2	1	0
(Adrenal)																				
abnormality	5	0	0	0	0											5	0	0	0	0
(Forestomach)																				
diffuse hyperplasia of mucous epithelium	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	5	0	0

-: Negative; ±: Very slight; +: Slight; ++: Moderate; +++: Severe

Table 9-3 Summary of histopathological findings in rats after 15 days withdrawal following oral administration of 4-(1-methyl propyl)phenol for 28 days

Sex Group Grade	----- Female -----					----- Male -----														
	Control (n=5)					1000 mg/kg (n=4)					Control (n=5)					1000 mg/kg (n=4)				
	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++	-	±	+	++	+++
(Liver)																				
fatty change in peripheral zone	1	2	2	0	0	0	4	0	0	0	0	0	5	0	0	1	3	0	0	0
microgranuloma	1	3	1	0	0	0	3	1	0	0	0	3	2	0	0	0	4	0	0	0
focal necrosis	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
focal fatty change	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
(Kidney)																				
papillary necrosis	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
debris in papillary interstitium	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	0	1	0	0
calcification in papilla	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
swelling of epithelial cells of collecting duct	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
flocculent material in the lumen of collecting duct	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
dilatation of collecting duct	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
regenerated tubules in cortex	5	0	0	0	0	3	1	0	0	0	1	4	0	0	0	1	3	0	0	0
hyperplasia of pelvic epithelium	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
cell debris in pelvis	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
dilatation of pelvis	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
infiltration of neutrophils	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
infiltration of lymphocytes	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	3	0	1	0	0
focal dilatation of tubule calculi	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0
eosinophilic body	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2	1	1	1	0	4	0	0	0	0
(Forestomach)																				
diffuse hyperplasia of mucous epithelium	5	0	0	0	0	3	1	0	0	0	5	0	0	0	0	4	0	0	0	0

-: Negative; ±: Very slight; +: Slight; ++: Moderate; +++: Severe

Table 10 Incidence of salivation in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 7 days

Group	Number of rats	Number of rats with salivation							Incidence
		study days observed							
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	
Control	3	-	-	-	-	-	-	-	-
100 mg/kg	3	-	-	-	-	1	1	2	2 / 3
300 mg/kg	3	-	-	1	2	3	1	3	3 / 3
1000 mg/kg	3	-	3	3	3	3	3*	3*	3 / 3

* : Two out of three rats were salivated at holding of animals for administration

Table 11 Body weight changes in male rats orally administered with 4-(1-methyl propyl)phenol for 7 days

Group	Number of rats	Body weight (g)				Final
		Administration period (day)				
		1st	2nd	5th	7th	
Control	3	142.4 ± 2.5	149.9 ± 4.9	174.1 ± 6.1	191.5 ± 9.5	200.1 ± 9.7
100 mg/kg	3	144.4 ± 4.0	152.9 ± 3.4	176.6 ± 5.8	195.8 ± 5.1	206.7 ± 5.9
300 mg/kg	3	144.6 ± 5.8	152.5 ± 5.0	180.0 ± 7.4	196.3 ± 9.9	205.0 ± 12.2
1000 mg/kg	3	144.5 ± 2.5	150.7 ± 2.0	171.3 ± 4.3	186.2 ± 7.0	193.9 ± 8.8

Parameter : Mean ± S.D.

() : N