

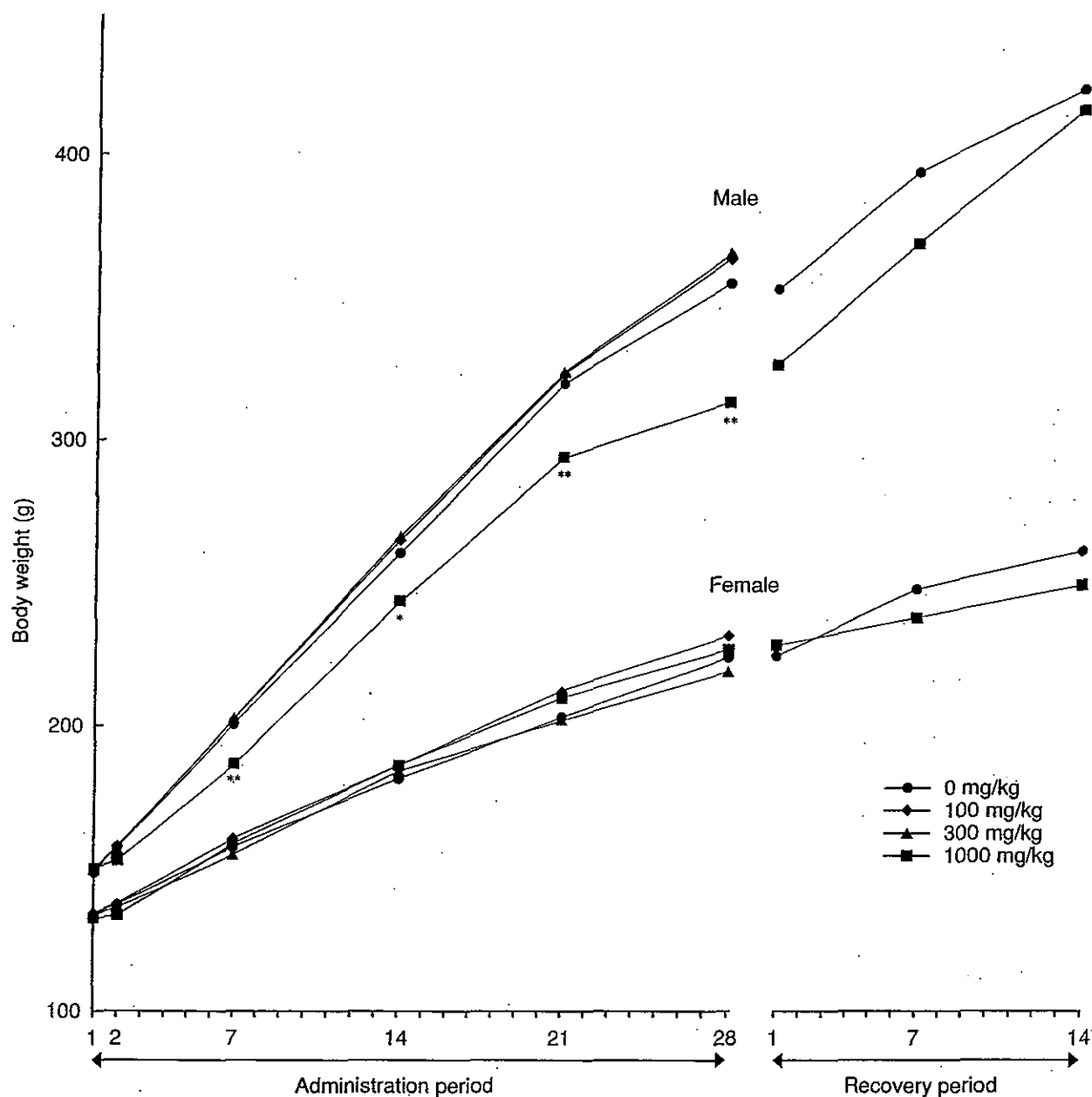


Fig. 1 Body weight changes of rats treated orally with 4-(1-Methyl-1-phenylethyl)phenol in twenty-eight day repeat dose toxicity test

Significantly different from 0 mg/kg group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

は、前胃粘膜に多巣性の微細隆起部、前胃粘膜の肥厚、盲腸の拡張、腎臓の褪色および微細白色斑が認められた。回復期間終了時にも雄の1000 mg/kg群で、腎臓の褪色が認められた。

8. 器官重量 (Table 7, 8)

投与期間終了時に、雄の300 mg/kg群で、肝臓の相対重量の高値が認められた。雌雄の1000 mg/kg群では、肝臓および腎臓の絶対重量および相対重量の高値が認められ、雄で心臓、雌で胸腺の絶対重量および相対重量の低値が認められた。雄で副腎の相対重量に用量依存的な増加傾向がみられた。雄の1000 mg/kg群の切迫屠殺例でも、肝臓、腎臓および副腎の絶対重量および相対重量の高値がみられ、心臓、胸腺および脾臓は低値であった。

その他、300 mg/kg群の雄で精巣の絶対重量に有意な低値がみられたが、相対重量には変化がなく、また用量依存的な変化でもなかった。1000 mg/kg群の雄では肺および下垂体の絶対重量が有意な低値を示したが、相対重量にはいずれも有意差はみられず、脳および甲状腺の絶対重量には有意差はみられなかったが、相対重量がいずれも有意な高値を示した。これらは、同群の雄で剖検日体重が有意な低値を示したことに伴う変化であった。回復期間終了時には、雌雄の1000 mg/kg群で腎臓の相対重量の高値、雄で副腎の絶対重量および相対重量の高値が認められた。

9. 病理組織学検査 (Table 9~11)

1000 mg/kg群の死亡例では、雄1例で、前胃の粘膜お

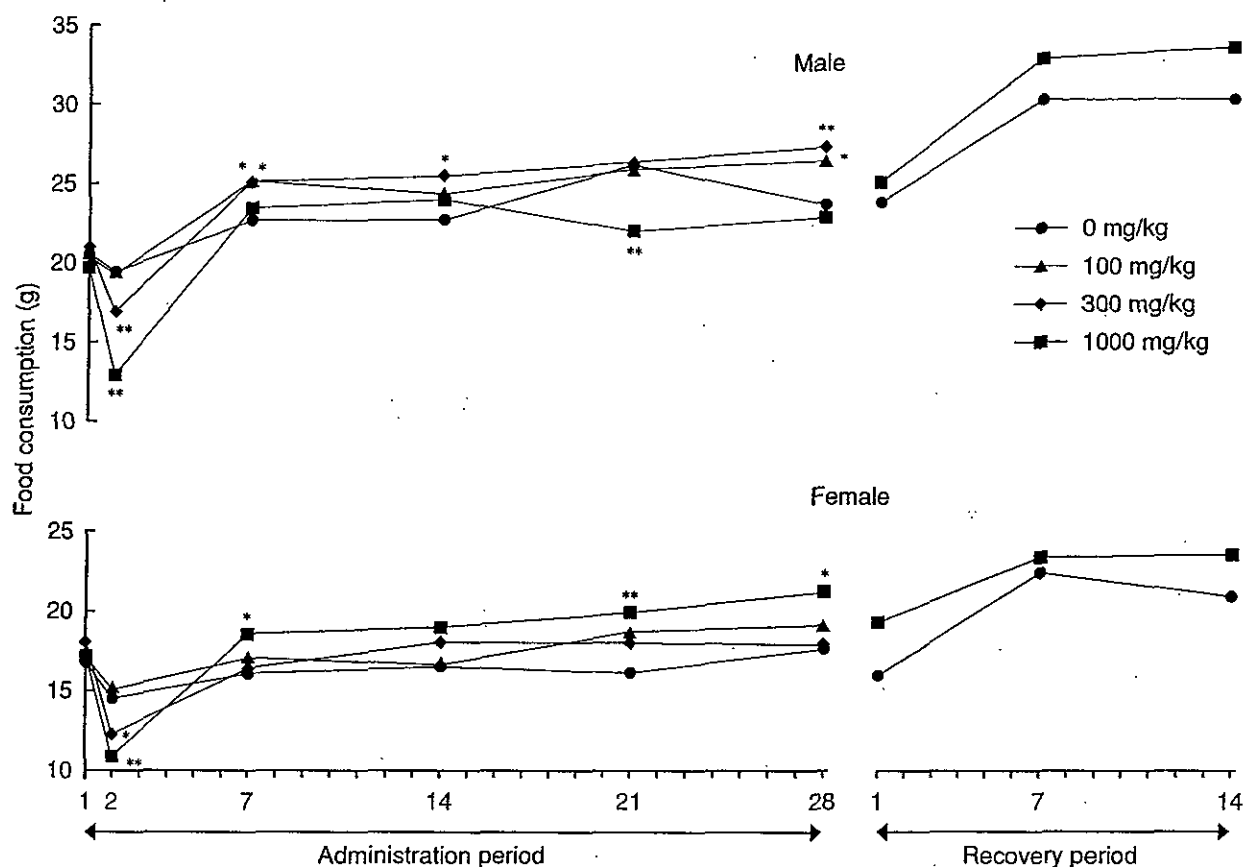


Fig. 2 Food consumption of rats treated orally with 4-(1-Methyl-1-phenylethyl)phenol in twenty-eight day repeat dose toxicity test

Significantly different from 0 mg/kg group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

よび境界縁に扁平上皮過形成、肝臓に胆管増殖、腎臓に顆粒円柱、腎乳頭の好中球浸潤、尿細管上皮の再生、集合管上皮の再生が認められた。他の雄1例では、腎臓に顆粒円柱、腎乳頭の好中球浸潤、集合管上皮の再生が認められた。雌1例では、腎臓に顆粒円柱、脾臓に萎縮が認められた。1000 mg/kg群の切迫屠殺例の雄1例で、前胃の境界縁に扁平上皮過形成、腎臓に尿細管の拡張、顆粒円柱、腎乳頭に好中球浸潤、腎乳頭壊死、尿細管上皮の再生、集合管上皮の再生が認められ、腺胃の粘膜固有層に鉍質沈着、直腸の筋層に鉍質沈着、脾臓にチモール顆粒の減少もみられた。

投与期間終了時の生存例では、雄の300 mg/kg群で、腎臓に尿細管上皮の再生がみられた。雌雄の1000 mg/kg群では、腎臓に尿細管の拡張、顆粒円柱、皮質にリンパ球浸潤、腎乳頭に好中球浸潤、尿細管上皮の再生、集合管上皮の再生が認められた。前胃の境界縁にびらんおよび扁平上皮過形成、その他の部位にも扁平上皮過形成が認められ、肝臓に胆管増殖が認められた。雌1例の脾臓にチモール顆粒の減少および脾臓の萎縮がみられた。拡張のみられた盲腸には異常は認められなかった。

回復期間終了時では、雄の1000 mg/kg群で、腎臓に尿細管の拡張、雌雄の1000 mg/kg群で、顆粒円柱、皮質にリンパ球浸潤、尿細管上皮の再生、集合管上皮の再生が認められた。

考察

一般状態では、1000 mg/kg群にのみ、雌雄のほぼ全例で投与期間中に軟便が散見され、肛門周囲の被毛の汚れ、外尿道口周囲の被毛の汚れ等も散見された。この症状は投与量設定試験および急性経口投与毒性試験¹⁾においても観察され、4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールの刺激性との関連が考えられたが、剖検時に300 mg/kg群の雌および1000 mg/kg群の雌雄の数例に盲腸の拡張が認められていることおよび4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールが殺菌剤として用いられる²⁾ことから抗生物質等の大量投与時に認められる軟便あるいは盲腸の拡張^{3,4)}と同様の变化と考えられた。回復期間中にも、回復1日に雌の1000 mg/kg群の2例で軟便がみられたが、同様の变化と考えられた。一方、投与26日に1000 mg/kg群の雄2例、雌1例の死亡がみられ、いずれも被毛の汚れ等に加えて顕著な体重減少を伴っていた。剖検の結果、雄1例で腎臓に白色斑がみられ、また投与28日に切迫屠殺した1000 mg/kg群の雄の1例でも腎臓に褪色ならびに腫大が認められた。これらの例の病理組織学検査において、顆粒円柱等の腎障害が認められたことから、死因は腎障害に伴う衰弱と考えられた。

1000 mg/kg群の雄で投与7日以降に体重増加抑制が摂餌量の低値を伴って認められた。一方、雌では雄ほど顕著ではなかった。

尿検査では、300 mg/kg群の雌および1000 mg/kg群の雌雄で尿量の高値がみられ、300 mg/kg以上の群で雌雄ともに飲水量の高値もみられた。300 mg/kg群の雌および1000 mg/kg群の雌雄では比重の低下および蛋白の減少あるいはpHの低下がみられていることから、飲水量の増加に伴って尿量も増加したものと考えられた。この飲水量および尿量の高値は、3-エチルフェノール等の28日間反復経口投与毒性試験⁵⁾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。一方、300 mg/kg以上の群で沈渣中に大小不同の黒色物質が散見され、この物質の起源、出現機序等については明らかでなかったものの、4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノール投与および腎障害に関連した変化と考えられ、1000 mg/kg群の雌でナトリウムの有意な低値がみられたのも、腎障害に関連した変化と考えられた。これらの変化は、いずれも回復2週には消失あるいは軽減していることから、可逆性の変化と考えられた。

血液学検査では、1000 mg/kg群にのみ、雌雄で血小板数の増加が認められたが、病理組織学検査において脾臓、骨髓等に変化は認められないことから産生性の変化とは考えられず、4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールの刺激等による炎症性の変化に伴う二次的なものと考えられた。しかし、増加程度は軽度であること、回復2週で認められないことから、その影響は軽度と考えられた。その他、1000 mg/kg群の雄にみられた白血球数の増加は前胃での炎症性変化等との関連が考えられたが、雌にはみられないことから、その変動機序は明らかでなかった。また、1000 mg/kg群の雌でみられた活性化部分トロンボプラスチン時間の延長については、肝障害に伴う可能性も考えられたが、プロトロンビン時間に変化がなく、出血性変化もないことから、4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノール投与との関連は明らかでなかった。しかし、これらの変化はいずれも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。

血液生化学検査では、投与期間終了時に1000 mg/kg群にのみ、雌雄ともにGPT、アルカリホスファターゼ、γ-GTPの高値がみられ、雄で総ビリルビン、総コレステロールの高値がみられたことから肝・胆道系の異常が考えられた。同群では雌雄とも肝臓の絶対重量および相対重量も高値を示し、病理組織学検査の結果、全例に胆管増殖が認められた。同群の雌雄でトリグリセリドの高値あるいは高値傾向、雄で総蛋白の高値、雌でA/G比の低下および蛋白分画に異常がみられ、前述の胆管増殖に伴う肝機能異常に関連した変化と考えられた。肝臓の絶対重量および相対重量の高値は300 mg/kg群の雄にもみられたが、病理組織学的な変化は認められなかった。これらの変化は、回復期間終了時には認められないかあるいは軽減していることから、いずれも可逆性の変化と考えられた。

一方、1000 mg/kg群にのみ、雌雄ともに無機リンの高値、尿素窒素およびクレアチニンの高値あるいは高値

傾向、雄でカリウムおよびクロールの低値、カルシウムの高値が認められ、腎障害が示唆された。同群では雌雄とも腎臓の絶対重量および相対重量も高値を示し、病理組織学検査の結果、尿細管の拡張、顆粒円柱、尿細管上皮および集合管上皮の再生等がほぼ全例に認められた。尿細管上皮の再生については、他の群にも認められる変化ではあるが、300 mg/kg以上の群で例数の増加傾向が認められ、4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノール投与の影響と考えられた。しかし、これらの変化も、回復期間終了時には軽減していることから、いずれも可逆性の変化と考えられた。

剖検では、1000 mg/kg群の雌雄で前胃粘膜の肥厚あるいは微細隆起部が認められ、病理組織学的に扁平上皮過形成が認められた。同様の変化は、死亡例にも認められ、回復期間終了時には認められなかったことから、4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールの直接的な刺激作用に起因する変化であり、可逆性の変化と考えられた。

器官重量では、1000 mg/kg群の雄で回復期間終了時に副腎の絶対重量および相対重量の高値が認められた。同群の雄では投与期間終了時にも用量依存的な増加傾向がみられており、切迫屠殺例の副腎も高値であったことから、4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノール投与の影響と考えられた。この変化は病理組織学的な異常は認められていないものの、腎障害に対する反応性の変化である可能性が考えられた。切迫屠殺例では、肝臓、腎臓および副腎の絶対重量増加の他に、心臓、胸腺および脾臓の絶対重量低下がみられている。胸腺および脾臓の絶対重量低下は腎障害等に起因した衰弱による萎縮性の変化と考えられ、投与期間終了時に1000 mg/kg群の雌でみられている胸腺の絶対重量低下も同様の変化と考えられた。また、投与期間終了時に1000 mg/kg群の雄の心臓重量は低値を示し、切迫屠殺例の場合と一致したが、病理組織学的な変化を伴っていないことから、毒性学的意義については明らかでなかった。

病理組織学検査では、死亡例の雌1例に脾臓の萎縮が、切迫屠殺例の雄1例に脾臓のチモールゲン顆粒の減少がみられたが、これらはいずれも衰弱時にみられる変化であることから、4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールの直接の毒性ではないと判断した。これらと同様の変化が投与終了時解剖例の雌1例でもみられ、同例は体重増加率が低く、摂餌量も低値を示していることから、死亡例と同様の変化と考えられた。切迫屠殺例の雄1例の腺胃および直腸に鉍質沈着がみられたが、この変化は尿毒症時に鉍質沈着が起こることがある⁶⁾ことから、腎障害に伴った変化と考えられた。

以上、雌雄ともに、1000 mg/kg群では扁平上皮過形成がみられたことから前胃粘膜に対する粘膜刺激性が認められた。また、胆管増殖による肝障害、顆粒円柱等による腎障害も認められた。300 mg/kg群では、腎障害に関連すると考えられる飲水量の増加がみられ、雄で腎障害に関連すると考えられる尿細管上皮の再生例の増加および肝障害に関連すると考えられる肝臓の器官体重量

比の増加が認められた。これらのことから、本試験条件下における4-(1-メチル-1-フェニルエチル)フェノールの無影響量(NOEL)は雌雄とも100 mg/kg/dayと考えられた。

文献

- 1) 須永昌男他, 化学物質毒性試験報告, 8, 717(2001).
- 2) 化学工業日報社編, "13398の化学商品," 化学工業日報社, 東京, 1998, p. 627.
- 3) 前川昭彦, 林裕造編, "毒性試験講座5, 毒性病理学," 地人書館, 東京, 1991, pp. 127-135.
- 4) 伊東信行編著, "最新毒性病理学," 中山書店, 東京, 1994, pp. 144-145.
- 5) 須永昌男他, 化学物質毒性試験報告, 8, 750(2001).
- 6) H. R. Brown and J. F. Hardisty, "Pathology of the Fischer Rat," eds. by G. A. Boorman. et al., Academic Press, San Diego, 1990, pp. 15-17.

連絡先

試験責任者: 須永昌男

試験担当者: 咲間正志, 木口雅夫, 平田真理子,
古川正敏

(株)化合物安全性研究所

〒004-0839 札幌市清田区真栄363番24

Tel 011-885-5031 Fax 011-885-5313

Correspondence

Authors: Masao Sunaga (Study director)

Masashi Sakuma, Masao Kiguchi,

Mariko Hirata, Masatoshi Furukawa

Safety Research Institute for Chemical
Compounds Co., Ltd.

363-24 Shin-ei, Kiyota-ku, Sapporo, Hokkaido,

004-0839, Japan

Tel +81-11-885-5031 Fax +81-11-885-5313

Table 1 Urinary findings of male rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl)phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item	Administration period				Recovery period	
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals	14	7	7	14	7	5
Urine volume (mL/21 hr)	14.57 ± 8.95	10.21 ± 3.80	17.79 ± 3.77	33.11 ± 6.91**	16.00 ± 5.48	24.90 ± 7.46*
Sodium (mEq/21 hr)	0.956 ± 0.529	1.134 ± 0.353	1.047 ± 0.490	0.905 ± 0.297	1.167 ± 0.522	1.608 ± 0.356
Potassium (mEq/21 hr)	2.374 ± 0.426	2.774 ± 0.429	2.689 ± 0.750	2.473 ± 0.680	2.926 ± 0.627	4.082 ± 0.679*
Chlorine (mEq/21 hr)	1.548 ± 0.627	1.894 ± 0.505	1.850 ± 0.709	1.835 ± 0.568	1.689 ± 0.816	2.822 ± 0.501*
Water consumption (g)	26.9 ± 8.0	30.7 ± 6.8	36.9 ± 4.2**	46.2 ± 17.2**	26.1 ± 11.4	51.4 ± 11.4**

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from 0 mg/kg group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Table 2 Urinary findings of female rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl)phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item	Administration period				Recovery period	
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals	14	7	7	14	7	6
Urine volume (mL/21 hr)	7.11 ± 1.61	7.50 ± 3.38	14.79 ± 8.51**	29.54 ± 10.12**	10.14 ± 1.21	11.67 ± 1.86
Sodium (mEq/21 hr)	0.914 ± 0.234	0.810 ± 0.315	0.691 ± 0.345	0.600 ± 0.180**	1.316 ± 0.192	1.197 ± 0.313
Potassium (mEq/21 hr)	1.963 ± 0.323	1.711 ± 0.408	1.756 ± 0.485	1.938 ± 0.603	2.521 ± 0.295	2.477 ± 0.494
Chlorine (mEq/21 hr)	1.482 ± 0.307	1.306 ± 0.396	1.356 ± 0.404	1.527 ± 0.378	1.837 ± 0.290	1.795 ± 0.398
Water consumption (g)	21.6 ± 3.4	18.7 ± 7.2	30.6 ± 13.5*	53.1 ± 32.1**	21.9 ± 4.9	27.8 ± 2.8*

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from 0 mg/kg group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Table 3 Hematological findings of male rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl)phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item	Administration period				Recovery period	
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals	7	7	7	6	7	5
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	781.4 ± 40.4	776.9 ± 44.0	769.1 ± 30.4	790.3 ± 53.7	826.6 ± 20.2	765.4 ± 62.9
Hematocrit (%)	45.94 ± 1.24	46.53 ± 1.49	45.79 ± 1.90	46.15 ± 3.20	46.69 ± 1.60	44.60 ± 2.70
Hemoglobin (g/dL)	15.61 ± 0.63	15.76 ± 0.47	15.60 ± 0.65	15.53 ± 0.87	16.13 ± 0.56	15.16 ± 0.96
MCV (fL)	58.89 ± 2.61	60.00 ± 2.81	59.53 ± 0.82	58.40 ± 1.09	56.47 ± 1.13	58.38 ± 1.91
MCH (pg)	20.00 ± 1.00	20.33 ± 1.01	20.30 ± 0.38	19.67 ± 0.48	19.51 ± 0.46	19.84 ± 0.52
MCHC (g/dL)	33.97 ± 0.72	33.86 ± 0.36	34.09 ± 0.25	33.68 ± 0.54	34.54 ± 0.64	34.00 ± 0.35
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	115.9 ± 37.3	110.7 ± 21.1	132.9 ± 35.9	180.7 ± 39.4**	103.0 ± 19.6	121.2 ± 30.0
Platelet ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	117.23 ± 10.77	114.71 ± 11.50	119.09 ± 4.91	134.45 ± 9.93*	113.70 ± 7.15	108.64 ± 13.18
Reticulocyte (%)	30.0 ± 6.3	27.4 ± 4.6	30.9 ± 6.5	33.5 ± 10.2	24.4 ± 5.7	31.0 ± 9.8
PT (sec)	15.64 ± 1.53	14.57 ± 1.17	15.24 ± 0.87	14.52 ± 1.10	14.87 ± 1.72	14.56 ± 1.66
APTT (sec)	24.74 ± 1.45	24.67 ± 1.65	24.40 ± 2.26	25.18 ± 3.41	24.61 ± 3.25	21.68 ± 1.94
Differential leukocyte counts (%)						
Neutrophils						
Stab form	1.6 ± 1.5	2.3 ± 1.1	3.4 ± 3.0	2.3 ± 2.1	3.3 ± 0.5	6.4 ± 3.2
Segmented	7.7 ± 3.7	7.3 ± 1.9	8.1 ± 3.4	9.5 ± 4.9	5.9 ± 2.0	13.0 ± 5.3*
Eosinophils	0.7 ± 0.8	0.9 ± 1.6	0.9 ± 0.7	0.5 ± 0.5	1.4 ± 1.0	1.2 ± 0.4
Basophils	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Monocytes	1.3 ± 0.8	1.9 ± 1.1	0.7 ± 1.1	1.0 ± 1.3	0.6 ± 0.5	0.6 ± 0.5
Lymphocytes	88.7 ± 5.1	87.7 ± 3.5	86.9 ± 5.8	86.7 ± 5.6	88.9 ± 2.5	78.8 ± 8.7*

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from 0 mg/kg group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Table 4 Hematological findings of female rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl)phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item	Administration period				Recovery period	
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals	7	7	7	7	7	6
RBC($\times 10^6/\mu\text{L}$)	791.1 $\pm$ 45.4	789.7 $\pm$ 37.4	791.4 $\pm$ 28.6	770.6 $\pm$ 21.8	780.0 $\pm$ 23.6	764.5 $\pm$ 28.3
Hematocrit (%)	45.23 $\pm$ 1.69	45.56 $\pm$ 1.92	44.56 $\pm$ 1.86	43.56 $\pm$ 1.22	43.30 $\pm$ 1.44	42.57 $\pm$ 2.95
Hemoglobin (g/dL)	15.60 $\pm$ 0.59	15.77 $\pm$ 0.71	15.59 $\pm$ 0.64	15.09 $\pm$ 0.38	15.53 $\pm$ 0.35	15.03 $\pm$ 0.81
MCV (fL)	57.26 $\pm$ 1.89	57.74 $\pm$ 2.60	56.33 $\pm$ 1.43	56.53 $\pm$ 1.55	55.51 $\pm$ 1.06	55.63 $\pm$ 1.94
MCH (pg)	19.76 $\pm$ 0.78	19.99 $\pm$ 0.89	19.69 $\pm$ 0.52	19.59 $\pm$ 0.46	19.93 $\pm$ 0.53	19.63 $\pm$ 0.33
MCHC (g/dL)	34.49 $\pm$ 0.58	34.63 $\pm$ 0.94	34.99 $\pm$ 0.66	34.64 $\pm$ 0.44	35.89 $\pm$ 0.90	35.35 $\pm$ 0.83
WBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	74.3 $\pm$ 13.5	92.6 $\pm$ 10.5	97.7 $\pm$ 58.8	97.7 $\pm$ 22.1	88.1 $\pm$ 11.2	76.0 $\pm$ 16.2
Platelet($\times 10^4/\mu\text{L}$)	120.91 $\pm$ 4.09	110.93 $\pm$ 13.21	118.99 $\pm$ 18.11	135.50 $\pm$ 10.03**	99.47 $\pm$ 8.53	107.10 $\pm$ 6.96
Reticulocyte (%)	26.7 $\pm$ 4.7	26.7 $\pm$ 4.6	26.7 $\pm$ 5.1	26.6 $\pm$ 5.6	27.9 $\pm$ 6.3	29.3 $\pm$ 7.3
PT(sec)	13.57 $\pm$ 0.26	13.17 $\pm$ 0.24	12.70 $\pm$ 0.24**	13.06 $\pm$ 0.53*	13.44 $\pm$ 0.33	13.58 $\pm$ 0.40
APTT(sec)	18.51 $\pm$ 1.88	19.31 $\pm$ 0.75	19.00 $\pm$ 1.70	20.64 $\pm$ 1.71*	18.06 $\pm$ 0.94	18.27 $\pm$ 0.85
Differential leukocyte counts (%)						
Neutrophils						
Stab form	2.4 $\pm$ 2.8	2.7 $\pm$ 1.6	3.0 $\pm$ 1.4	3.4 $\pm$ 2.0	3.0 $\pm$ 1.8	2.8 $\pm$ 1.3
Segmented	7.3 $\pm$ 4.8	5.3 $\pm$ 1.6	8.6 $\pm$ 4.9	12.1 $\pm$ 3.5	7.3 $\pm$ 4.6	9.7 $\pm$ 3.9
Eosinophils	2.3 $\pm$ 1.4	1.1 $\pm$ 0.7	2.3 $\pm$ 1.1	1.0 $\pm$ 1.2	1.6 $\pm$ 1.0	2.0 $\pm$ 2.0
Basophils	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.4	0.0 $\pm$ 0.0
Monocytes	1.0 $\pm$ 1.0	0.3 $\pm$ 0.5	0.6 $\pm$ 0.5	1.0 $\pm$ 1.0	0.6 $\pm$ 0.8	0.3 $\pm$ 0.5
Lymphocytes	87.0 $\pm$ 7.0	90.6 $\pm$ 3.2	85.6 $\pm$ 6.9	82.4 $\pm$ 6.2	87.4 $\pm$ 5.6	85.2 $\pm$ 3.7

Values are expressed as Mean $\pm$ S.D.Significantly different from 0 mg/kg group (* p <0.05, ** p <0.01)

Table 5 Blood chemical findings of male rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl)phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item	Administration period				Recovery period	
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals	7	7	7	6	7	5
Total protein (g/dL)	5.34 $\pm$ 0.14	5.33 $\pm$ 0.16	5.44 $\pm$ 0.17	5.73 $\pm$ 0.10**	5.54 $\pm$ 0.16	5.34 $\pm$ 0.11*
A/G	1.201 $\pm$ 0.044	1.226 $\pm$ 0.097	1.071 $\pm$ 0.163	1.258 $\pm$ 0.093	1.093 $\pm$ 0.078	1.196 $\pm$ 0.084
Protein fraction (%)						
Albumin	54.70 $\pm$ 0.89	55.10 $\pm$ 1.97	51.56 $\pm$ 4.06	55.73 $\pm$ 1.80	52.24 $\pm$ 1.73	54.54 $\pm$ 1.80*
α_1 -globulin	22.87 $\pm$ 0.86	21.29 $\pm$ 1.70	22.13 $\pm$ 2.20	21.23 $\pm$ 1.59	23.94 $\pm$ 2.11	21.60 $\pm$ 1.49
α_2 -globulin	8.49 $\pm$ 0.90	8.40 $\pm$ 0.46	8.89 $\pm$ 1.57	8.37 $\pm$ 0.54	7.80 $\pm$ 0.57	8.38 $\pm$ 0.42
β -globulin	12.89 $\pm$ 0.69	14.16 $\pm$ 0.69**	15.71 $\pm$ 3.12**	13.80 $\pm$ 0.67	14.20 $\pm$ 0.76	13.88 $\pm$ 0.46
γ -globulin	1.06 $\pm$ 0.38	1.06 $\pm$ 0.47	1.71 $\pm$ 1.15	0.87 $\pm$ 0.31	1.81 $\pm$ 0.69	1.60 $\pm$ 0.47
GOT (IU/L)	62.0 $\pm$ 5.3	63.9 $\pm$ 3.0	65.7 $\pm$ 6.8	65.0 $\pm$ 5.3	62.7 $\pm$ 4.6	57.8 $\pm$ 5.8
GPT (IU/L)	21.3 $\pm$ 1.0	23.4 $\pm$ 4.3	24.6 $\pm$ 4.3	51.2 $\pm$ 17.6**	24.9 $\pm$ 3.0	21.4 $\pm$ 2.2
ALP (IU/L)	439.6 $\pm$ 89.6	468.9 $\pm$ 117.8	418.9 $\pm$ 66.2	633.7 $\pm$ 154.2*	334.3 $\pm$ 79.7	322.6 $\pm$ 65.3
LDH (IU/L)	380.1 $\pm$ 95.8	341.1 $\pm$ 90.4	389.3 $\pm$ 43.5	349.3 $\pm$ 53.9	376.9 $\pm$ 54.6	289.6 $\pm$ 75.8*
γ -GTP (IU/L)	0.26 $\pm$ 0.11	0.24 $\pm$ 0.13	0.23 $\pm$ 0.14	3.68 $\pm$ 2.18**	0.64 $\pm$ 0.21	0.78 $\pm$ 0.18
Total bilirubin (mg/dL)	0.046 $\pm$ 0.008	0.056 $\pm$ 0.008	0.047 $\pm$ 0.005	0.068 $\pm$ 0.010**	0.059 $\pm$ 0.009	0.068 $\pm$ 0.008
Glucose (mg/dL)	156.0 $\pm$ 13.4	147.1 $\pm$ 22.3	142.6 $\pm$ 12.8	102.0 $\pm$ 21.5**	168.1 $\pm$ 19.7	144.6 $\pm$ 21.1
Total cholesterol (mg/dL)	55.0 $\pm$ 9.7	55.6 $\pm$ 7.5	43.7 $\pm$ 9.8	68.8 $\pm$ 8.4*	61.1 $\pm$ 14.3	64.0 $\pm$ 8.3
Triglyceride (mg/dL)	52.9 $\pm$ 12.7	49.4 $\pm$ 22.3	58.1 $\pm$ 17.9	68.7 $\pm$ 26.3	57.6 $\pm$ 40.0	59.2 $\pm$ 26.3
Urea nitrogen (mg/dL)	15.51 $\pm$ 0.93	14.71 $\pm$ 1.00	15.24 $\pm$ 1.29	21.52 $\pm$ 2.48**	18.06 $\pm$ 3.75	19.58 $\pm$ 3.36
Creatinine (mg/dL)	0.401 $\pm$ 0.052	0.396 $\pm$ 0.070	0.381 $\pm$ 0.034	0.495 $\pm$ 0.034**	0.453 $\pm$ 0.034	0.454 $\pm$ 0.053
Sodium (mEq/L)	142.57 $\pm$ 0.79	142.36 $\pm$ 1.18	142.64 $\pm$ 0.94	142.25 $\pm$ 1.08	142.79 $\pm$ 0.76	143.20 $\pm$ 0.57
Potassium (mEq/L)	4.947 $\pm$ 0.170	4.770 $\pm$ 0.149	4.977 $\pm$ 0.244	4.330 $\pm$ 0.247**	4.941 $\pm$ 0.293	4.876 $\pm$ 0.381
Chlorine (mEq/L)	105.1 $\pm$ 0.4	106.0 $\pm$ 1.3	104.7 $\pm$ 1.5	102.7 $\pm$ 0.8**	105.7 $\pm$ 1.3	106.0 $\pm$ 1.2
Calcium (mg/dL)	9.30 $\pm$ 0.20	9.36 $\pm$ 0.29	9.43 $\pm$ 0.26	9.85 $\pm$ 0.39**	9.27 $\pm$ 0.19	9.30 $\pm$ 0.31
Inorganic phosphorous (mg/dL)	8.80 $\pm$ 0.75	8.37 $\pm$ 0.64	9.26 $\pm$ 0.51	10.03 $\pm$ 0.80**	7.04 $\pm$ 0.32	7.98 $\pm$ 0.41**

Values are expressed as Mean $\pm$ S.D.Significantly different from 0 mg/kg group (* p <0.05, ** p <0.01)

Table 6 Blood chemical findings of female rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl)phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item	Administration period				Recovery period	
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals	7	7	7	7	7	6
Total protein (g/dL)	5.50 ± 0.32	5.54 ± 0.36	5.56 ± 0.26	5.79 ± 0.31	5.69 ± 0.33	5.32 ± 0.08*
A/G	1.343 ± 0.074	1.349 ± 0.105	1.313 ± 0.100	1.063 ± 0.159**	1.377 ± 0.113	1.297 ± 0.061
Protein fraction (%)						
Albumin	57.39 ± 1.31	57.44 ± 1.80	56.81 ± 1.81	51.37 ± 3.59**	57.91 ± 2.07	56.57 ± 1.18
α ₁ -globulin	19.47 ± 1.43	19.73 ± 1.91	20.04 ± 1.97	23.16 ± 1.96**	19.79 ± 0.98	19.97 ± 1.54
α ₂ -globulin	6.89 ± 0.40	7.20 ± 0.77	6.89 ± 0.63	8.07 ± 0.90*	6.56 ± 0.47	6.75 ± 0.33
β-globulin	14.17 ± 0.53	13.81 ± 1.55	13.96 ± 0.75	15.76 ± 1.46*	13.16 ± 0.82	14.18 ± 0.97
γ-globulin	2.09 ± 0.76	1.81 ± 0.55	2.30 ± 0.50	1.64 ± 0.84	2.59 ± 1.16	2.53 ± 1.21
GOT (IU/L)	62.6 ± 8.1	60.3 ± 3.8	62.6 ± 5.7	69.1 ± 10.2	61.9 ± 3.6	64.0 ± 5.8
GPT (IU/L)	19.9 ± 3.2	18.1 ± 2.9	21.0 ± 4.5	36.1 ± 18.0**	20.6 ± 1.6	18.2 ± 2.7
ALP (IU/L)	289.9 ± 69.1	295.9 ± 96.4	311.0 ± 97.4	451.4 ± 89.2**	180.6 ± 42.3	174.5 ± 22.2
LDH (IU/L)	350.1 ± 92.5	318.3 ± 49.3	339.4 ± 48.2	347.4 ± 41.9	316.9 ± 52.3	387.3 ± 77.1
γ-GTP (IU/L)	0.71 ± 0.20	0.79 ± 0.16	0.89 ± 0.30	1.81 ± 0.89**	0.74 ± 0.17	0.75 ± 0.24
Total bilirubin (mg/dL)	0.053 ± 0.011	0.053 ± 0.010	0.050 ± 0.010	0.063 ± 0.010	0.091 ± 0.019	0.080 ± 0.011
Glucose (mg/dL)	121.1 ± 12.2	123.9 ± 14.3	114.6 ± 14.6	122.1 ± 19.6	130.9 ± 20.5	129.8 ± 12.5
Total cholesterol (mg/dL)	60.0 ± 8.9	54.0 ± 6.2	60.6 ± 10.1	56.6 ± 15.8	62.6 ± 14.9	63.3 ± 15.3
Triglyceride (mg/dL)	13.4 ± 5.3	13.7 ± 4.5	18.9 ± 7.7	36.4 ± 18.5**	16.9 ± 11.1	15.3 ± 6.6
Urea nitrogen (mg/dL)	20.14 ± 2.26	17.41 ± 1.23*	18.50 ± 1.67	23.87 ± 5.96	18.67 ± 2.86	20.27 ± 3.01
Creatinine (mg/dL)	0.470 ± 0.035	0.423 ± 0.036	0.451 ± 0.027	0.510 ± 0.065	0.533 ± 0.067	0.488 ± 0.035
Sodium (mEq/L)	141.29 ± 1.44	141.07 ± 1.72	141.00 ± 1.66	140.21 ± 2.46	141.36 ± 1.21	141.67 ± 1.81
Potassium (mEq/L)	4.564 ± 0.273	4.619 ± 0.276	4.660 ± 0.444	4.837 ± 0.451	4.781 ± 0.192	4.987 ± 0.126*
Chlorine (mEq/L)	107.6 ± 1.3	107.3 ± 1.0	107.0 ± 1.2	107.0 ± 2.2	107.3 ± 1.1	108.0 ± 2.0
Calcium (mg/dL)	8.96 ± 0.21	9.14 ± 0.25	9.16 ± 0.30	9.29 ± 0.35	9.26 ± 0.34	9.03 ± 0.15
Inorganic phosphorous (mg/dL)	7.07 ± 0.57	7.06 ± 0.88	7.16 ± 0.82	8.17 ± 0.94*	6.26 ± 0.57	6.27 ± 0.53

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from 0 mg/kg group (*p < 0.05, **p < 0.01)

Table 7 Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl)phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item	Administration period				Recovery period	
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals	7	7	7	6	7	5
Body weight (g)	334.9 ± 24.3	333.3 ± 26.5	327.3 ± 23.9	274.8 ± 14.0**	385.9 ± 29.4	374.4 ± 31.3
Absolute organ weight						
Brain (g)	2.033 ± 0.046	2.041 ± 0.086	2.041 ± 0.066	1.985 ± 0.086	2.051 ± 0.057	2.122 ± 0.067
Lungs (g)	1.279 ± 0.077	1.319 ± 0.109	1.213 ± 0.062	1.063 ± 0.092**	1.294 ± 0.065	1.276 ± 0.159
Heart (g)	1.221 ± 0.124	1.181 ± 0.080	1.110 ± 0.077	0.910 ± 0.081**	1.170 ± 0.109	1.178 ± 0.177
Liver (g)	10.424 ± 1.201	10.396 ± 0.785	11.260 ± 0.871	11.900 ± 0.656*	11.389 ± 1.447	11.090 ± 1.789
Kidneys (g)	2.690 ± 0.245	2.764 ± 0.255	2.866 ± 0.389	3.100 ± 0.221*	2.736 ± 0.301	3.074 ± 0.563
Spleen (g)	0.616 ± 0.129	0.603 ± 0.134	0.617 ± 0.082	0.615 ± 0.108	0.677 ± 0.105	0.692 ± 0.087
Adrenals (mg)	54.4 ± 6.0	56.0 ± 6.6	56.0 ± 9.0	53.2 ± 5.9	57.4 ± 7.7	69.8 ± 8.0*
Pituitary gland (mg)	11.39 ± 0.49	11.90 ± 1.72	10.80 ± 1.26	9.52 ± 0.85**	12.61 ± 0.60	12.68 ± 2.32
Thymus (mg)	603.1 ± 184.0	578.4 ± 102.9	557.1 ± 62.1	436.5 ± 114.0	502.0 ± 99.7	545.8 ± 113.3
Thyroids (mg)	18.56 ± 3.07	20.17 ± 3.04	18.63 ± 2.14	20.47 ± 2.06	19.00 ± 3.14	22.28 ± 3.45
Testes (g)	2.963 ± 0.273	2.890 ± 0.283	2.441 ± 0.498*	2.900 ± 0.272	2.894 ± 0.229	3.060 ± 0.197
Epididymides (g)	0.676 ± 0.102	0.729 ± 0.083	0.641 ± 0.091	0.632 ± 0.057	0.904 ± 0.069	0.918 ± 0.042
Relative organ weight						
Brain (g%)	0.611 ± 0.049	0.617 ± 0.050	0.624 ± 0.030	0.725 ± 0.033**	0.531 ± 0.032	0.568 ± 0.038
Lungs (g%)	0.383 ± 0.011	0.396 ± 0.018	0.373 ± 0.024	0.388 ± 0.026	0.336 ± 0.019	0.340 ± 0.029
Heart (g%)	0.366 ± 0.027	0.354 ± 0.028	0.340 ± 0.010	0.332 ± 0.027*	0.304 ± 0.019	0.314 ± 0.030
Liver (g%)	3.110 ± 0.182	3.126 ± 0.155	3.441 ± 0.095*	4.338 ± 0.309**	2.943 ± 0.188	2.950 ± 0.272
Kidneys (g%)	0.803 ± 0.051	0.830 ± 0.037	0.874 ± 0.073	1.132 ± 0.116**	0.709 ± 0.035	0.814 ± 0.094*
Spleen (g%)	0.184 ± 0.029	0.180 ± 0.038	0.189 ± 0.018	0.223 ± 0.034	0.176 ± 0.019	0.184 ± 0.033
Adrenals (mg%)	16.301 ± 1.973	16.853 ± 2.033	17.180 ± 2.900	19.402 ± 2.555	14.970 ± 2.354	18.714 ± 2.308*
Pituitary gland (mg%)	3.419 ± 0.315	3.560 ± 0.335	3.297 ± 0.281	3.465 ± 0.294	3.286 ± 0.293	3.370 ± 0.399
Thymus (mg%)	178.760 ± 46.148	172.587 ± 21.333	170.326 ± 15.957	157.798 ± 35.392	130.751 ± 28.665	145.148 ± 22.066
Thyroids (mg%)	5.557 ± 0.996	6.103 ± 1.147	5.697 ± 0.596	7.447 ± 0.686**	4.946 ± 0.927	5.948 ± 0.763
Testes (g%)	0.893 ± 0.127	0.867 ± 0.077	0.750 ± 0.168	1.057 ± 0.115	0.754 ± 0.069	0.818 ± 0.044
Epididymides (g%)	0.203 ± 0.041	0.219 ± 0.020	0.196 ± 0.029	0.230 ± 0.026	0.236 ± 0.021	0.248 ± 0.020

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from 0 mg/kg group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Table 8 Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl)phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item	Administration period				Recovery period	
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals	7	7	7	7	7	6
Body weight (g)	208.9 ± 17.7	211.6 ± 10.5	200.7 ± 13.8	199.9 ± 23.8	239.0 ± 26.8	224.5 ± 24.4
Absolute organ weight						
Brain (g)	1.879 ± 0.064	1.866 ± 0.066	1.904 ± 0.073	1.889 ± 0.084	1.956 ± 0.067	1.942 ± 0.063
Lungs (g)	0.980 ± 0.081	0.977 ± 0.056	0.980 ± 0.084	0.926 ± 0.114	1.026 ± 0.078	0.990 ± 0.062
Heart (g)	0.759 ± 0.078	0.771 ± 0.060	0.711 ± 0.056	0.717 ± 0.085	0.827 ± 0.086	0.800 ± 0.084
Liver (g)	6.117 ± 0.667	6.364 ± 0.383	6.219 ± 0.605	7.833 ± 1.229**	6.867 ± 0.914	6.763 ± 1.011
Kidneys (g)	1.616 ± 0.102	1.699 ± 0.077	1.614 ± 0.182	2.189 ± 0.611*	1.753 ± 0.223	1.893 ± 0.242
Spleen (g)	0.411 ± 0.057	0.491 ± 0.078	0.444 ± 0.120	0.420 ± 0.089	0.509 ± 0.089	0.510 ± 0.114
Adrenals (mg)	61.9 ± 3.3	66.0 ± 8.3	61.4 ± 3.8	63.0 ± 8.2	70.0 ± 5.1	65.2 ± 9.6
Pituitary gland (mg)	11.60 ± 1.35	11.43 ± 1.05	12.33 ± 1.64	12.39 ± 1.77	14.06 ± 2.78	12.82 ± 2.25
Thymus (mg)	492.3 ± 45.1	555.9 ± 61.5	466.9 ± 130.9	352.1 ± 70.2*	397.4 ± 101.2	433.2 ± 68.9
Thyroids (mg)	14.90 ± 4.05	14.51 ± 1.47	14.51 ± 1.83	15.31 ± 2.65	15.04 ± 2.56	15.73 ± 2.83
Ovaries (mg)	79.3 ± 11.5	80.1 ± 8.7	82.0 ± 15.8	82.7 ± 11.9	83.7 ± 12.2	85.2 ± 15.7
Relative organ weight						
Brain (g%)	0.904 ± 0.077	0.881 ± 0.049	0.953 ± 0.068	0.956 ± 0.108	0.826 ± 0.084	0.873 ± 0.081
Lungs (g%)	0.470 ± 0.023	0.461 ± 0.025	0.490 ± 0.017	0.464 ± 0.031	0.431 ± 0.039	0.443 ± 0.034
Heart (g%)	0.364 ± 0.036	0.366 ± 0.023	0.354 ± 0.021	0.361 ± 0.021	0.349 ± 0.019	0.357 ± 0.015
Liver (g%)	2.929 ± 0.196	3.007 ± 0.114	3.096 ± 0.170	3.904 ± 0.219**	2.867 ± 0.091	3.008 ± 0.226
Kidneys (g%)	0.779 ± 0.082	0.806 ± 0.048	0.803 ± 0.078	1.083 ± 0.190**	0.733 ± 0.042	0.843 ± 0.070**
Spleen (g%)	0.199 ± 0.031	0.231 ± 0.027	0.220 ± 0.044	0.211 ± 0.035	0.214 ± 0.034	0.227 ± 0.028
Adrenals (mg%)	29.720 ± 1.822	31.220 ± 3.912	30.694 ± 2.331	31.707 ± 3.857	29.616 ± 4.105	29.058 ± 3.286
Pituitary gland (mg%)	5.576 ± 0.683	5.404 ± 0.434	6.129 ± 0.552	6.206 ± 0.614	5.881 ± 0.963	5.725 ± 0.917
Thymus (mg%)	236.437 ± 21.777	262.441 ± 23.187	230.779 ± 54.811	176.161 ± 27.298**	165.486 ± 30.395	193.320 ± 26.290
Thyroids (mg%)	7.080 ± 1.519	6.880 ± 0.816	7.234 ± 0.807	7.627 ± 0.643	6.281 ± 0.687	6.987 ± 0.810
Ovaries (mg%)	38.226 ± 6.276	38.044 ± 5.276	40.826 ± 7.010	41.369 ± 3.102	35.241 ± 5.353	37.708 ± 3.233

Values are expressed as Mean ± S.D.

Significantly different from 0 mg/kg group (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

Table 9 Histopathological findings of dead male and female rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl) phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item		End of administration period				End of recovery period	
		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
<Male>							
Number of animals examined		0	0	0	3	0	0
Organ: Findings	Grade						
Forestomach							
Limiting ridge: Hyperplasia, squamous cell	+	-	-	-	2	-	-
Other part: Hyperplasia, squamous cell	+	-	-	-	1	-	-
Glandular stomach: Mineralization, lamina propria	+	-	-	-	1	-	-
Liver: Proliferation, bile duct	+	-	-	-	1	-	-
Kidney: Dilatation, tubule	+++	-	-	-	1	-	-
Cast, granular	Total	-	-	-	3	-	-
	++	-	-	-	2	-	-
	+++	-	-	-	1	-	-
Cellular infiltration, neutrophil, papilla	Total	-	-	-	3	-	-
	+	-	-	-	1	-	-
	++	-	-	-	2	-	-
Necrosis, papilla	+	-	-	-	1	-	-
Regeneration, tubular epithelium	Total	-	-	-	2	-	-
	+	-	-	-	1	-	-
	++	-	-	-	1	-	-
Regeneration, collecting tubular epithelium	Total	-	-	-	3	-	-
	+	-	-	-	1	-	-
	++	-	-	-	2	-	-
<Female>							
Number of animals examined		0	0	0	1	0	0
Organ: Findings	Grade						
Kidney: Cast, granular	+	-	-	-	1	-	-
Spleen: Atrophy	+	-	-	-	1	-	-

Values are number of animals with findings.

Grade of histopathological finding; +: slight, ++: moderate, +++: severe change.

-: blank value.

Table 10 Histopathological findings of surviving male rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl) phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item		End of administration period				End of recovery period	
		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals examined		7	7	7	6	7	5
Organ: Findings	Grade						
Forestomach							
Limiting ridge: Erosion	+	0	0	0	1	0	0
Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	1	0	0
Other part: Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	1	0	0
Liver: Proliferation, bile duct	+	0	0	0	6	0	0
Fibrosis, focal	+	0	0	1	0	0	0
Microgranuloma	+	0	0	0	0	1	0
Kidney: Dilatation, tubule	Total	0	0	0	6	0	2
	+	0	0	0	2	0	2
	++	0	0	0	4	0	0
Cast, granular	Total	0	0	0	6	0	4
	+	0	0	0	2	0	4
	++	0	0	0	4	0	0
Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	+	0	0	0	2	0	3
Cellular infiltration, neutrophil, papilla	+	0	0	0	4	0	0
Regeneration, tubular epithelium	Total	3	3	5	6	1	5
	+	3	3	5	1	1	3
	++	0	0	0	5	0	2
Regeneration, collecting tubular epithelium	+	0	0	0	4	0	1
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	2	1	0	0	1	1
Cyst	<+>	0	1	0	0	0	0
Cast, hyaline	+	0	0	0	0	0	1

Values are number of animals with findings.

Grade of histopathological finding; +: slight, ++: moderate, <+>: detected.

Table 11 Histopathological findings of surviving female rats treated orally with 4-(1-methyl-1-phenylethyl) phenol in twenty-eight-day repeat dose toxicity test

Item		End of administration period				End of recovery period	
		0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals examined		7	7	7	7	7	6
Organ: Findings	Grade						
Forestomach							
Limiting ridge: Erosion	+	0	0	0	2	0	0
Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	3	0	0
Other part: Hyperplasia, squamous cell	+	0	0	0	3	0	0
Glandular stomach: Epidermal cyst, keratinizing	<+>	0	*	*	0	1	0
Rectum: Edema, lamina propria	+	0	*	*	1	0	0
Pancreas: Decrease, zymogen granule	+	0	*	*	1	0	0
Liver: Proliferation, bile duct	+	0	0	0	7	0	0
Microgranuloma	+	0	0	0	0	1	1

Values are number of animals with findings.

Grade of histopathological finding; +: slight, <+>: detected.

*: Not examined.