

Exp. No. E786 (115-236)
FINAL REPORT

最 終 報 告 書

ラットを用いる dihydroxydiphenylmethane の経口投与簡易生殖毒性試験

試験番号 : E786 (115-236)

平成 26 年 3 月 24 日

試験委託者

厚生労働省

公益財団法人食

全性評価センター

試験責任者の署名および日付

表題： ラットを用いる dihydroxydiphenylmethane の経口投与簡易生殖毒性試験

試験番号： E786 (115-236)

試験責任者：  平成 26 年 3 月 24 日


公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター

Exp. No. E786 (115-236)
FINAL REPORT

目 次

要 約.....	6
1. 表題.....	7
2. 試験目的.....	7
3. 遵守したGLP.....	7
4. 準拠したガイドライン	7
5. 遵守した動物実験関連規則.....	7
6. 試験番号.....	7
7. 試験施設.....	7
8. 試験委託者	7
9. 試験責任者	8
10. 被験物質等管理責任者	8
11. 分担責任者	8
12. 試験日程.....	8
13. 被験物質.....	9
14. 媒体.....	10
15. 試験材料および方法.....	11
16. 観察, 測定および検査.....	16
17. 試験結果.....	22
18. 考察および結論.....	26
19. 参考文献.....	29
20. 試験関係資料の保管.....	30
21. 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および 試験計画書に従わなかつたこと	30

Figures

Figure 1	Body weight changes of male rats.....	31
Figure 2	Body weight changes of female rats	32
Figure 3	Food consumption of male rats	33
Figure 4	Food consumption of female rats	34

Exp. No. E786 (115-236)
FINAL REPORT

Tables

Table 1-1	Clinical signs on male rats	35
Table 1-2	Clinical signs on female rats.....	65
Table 1-3	Clinical signs on dams	96
Table 2-1	Body weight changes of male rats.....	121
Table 2-2	Body weight changes of female rats	122
Table 2-3	Body weight changes of dams.....	123
Table 3-1	Food consumption of male rats	125
Table 3-2	Food consumption of female rats	126
Table 3-3	Food consumption of dams	127
Table 4-1	Absolute and relative organ weights of male rats	129
Table 4-2	Absolute and relative organ weights of female rats	130
Table 5-1	Gross necropsy findings of male rats (sacrificed at 42 day).....	131
Table 5-2	Gross necropsy findings of male rats (dead)	132
Table 5-3	Gross necropsy findings of dams (sacrificed)	133
Table 5-4	Gross necropsy findings of dams (dead).....	134
Table 5-5	Gross necropsy findings of dams (all pups died)	135
Table 5-6	Gross necropsy findings of rats (non-pregnancy)	136
Table 6-1	Histopathologic findings of male rats (sacrificed at 42 day).....	137
Table 6-2	Histopathologic findings of male rats (dead).....	138
Table 6-3	Histopathologic findings of dams (sacrificed).....	139
Table 6-4	Histopathologic findings of female rats (dead)	140
Table 6-5	Histopathologic findings of dams (all pups died).....	141
Table 6-6	Histopathologic findings of rats (non-pregnancy).....	142
Table 6-7	Histopathologic findings of rats (abortion).....	143
Table 7	Stage VII-VIII of spermatogenesis of male rats.....	144
Table 8	Copulation and fertility results.....	145
Table 9	Findings of delivery in dams and observations on their offsprings	146
Table 10	Gross necropsy findings of pups	148
Table 11	Histopathologic findings of pups.....	149

Exp. No. E786 (115-236)
FINAL REPORT

Appendices

Appendix 1-1	Clinical signs on male rats.....	150
Appendix 1-2	Clinical signs on female rats	185
Appendix 1-3	Clinical signs on dams.....	219
Appendix 2-1	Body weight changes of male rats.....	247
Appendix 2-2	Body weight changes of female rats.....	250
Appendix 2-3	Body weight changes of dams	253
Appendix 3-1	Food consumption of male rats.....	259
Appendix 3-2	Food consumption of female rats	262
Appendix 3-3	Food consumption of dams.....	265
Appendix 4-1	Absolute and relative organ weights of male rats.....	271
Appendix 4-2	Absolute and relative organ weights of female rats.....	274
Appendix 5	Gross necropsy findings of rats.....	277
Appendix 6	Histopathologic findings of rats.....	287
Appendix 7	Cell type and number in seminiferous tubules of male rats at VII-VIII stage of spermatogenesis.....	302
Appendix 8	Observations of vaginal smear of female rats.....	304
Appendix 9	Copulation and fertility results.....	309
Appendix 10	Findings of delivery in dams and observations on their offsprings --- Individual litter ---	312
Appendix 11-1	Body weight changes of male pups from rats --- Individual litter ---	327
Appendix 11-2	Body weight changes of female pups from rats --- Individual litter ---	332
Reference data		
Reference data 1	被験物質の特性分析.....	337
Reference data 2	投与液中の被験物質濃度測定.....	345
信頼性保証書		353

要 約

Dihydroxydiphenylmethane の生殖・発生に及ぼす影響を検討するため、被験物質を媒体に懸濁させ、0 (媒体の 0.1 w/v% Tween80 添加 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液のみ投与), 8, 40, 200 および 1,000 mg/kg/day の用量で各群雌雄 12 匹のラットに交配前 14 日から交配期間 14 日間を通じて、さらに雄は交配期間終了後 14 日間、雌は妊娠期間を通じて分娩後の哺育 3 日まで連日強制経口投与した。

1) 反復投与毒性

死亡動物が、1,000 mg/kg/day 群の雄 1 例および雌 2 例に認められ、異常呼吸音が観察されたが、死因については不明であった。

一過性の流涎が 200 および 1,000 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。1,000 mg/kg/day 群では泌尿生殖器および肛門周囲の被毛の汚れも認められた。

体重増加抑制および摂餌量の減少が、200 mg/kg/day 群の雌および 1,000 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。

器官重量測定では、200 および 1,000 mg/kg/day 群で精嚢重量が低値、1,000 mg/kg/day 群で前立腺重量が低値を示した。

病理組織学的検査では、1,000 mg/kg/day 群の雌雄で前胃に扁平上皮過形成が、200 mg/kg/day 群の雌および 1,000 mg/kg/day 群の雌雄で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。

2) 生殖発生毒性

生殖能検査では、交尾能に被験物質投与の影響は認められなかった。1,000 mg/kg/day 群では、連續した発情休止期が多数例に認められ、平均性周期間隔の延長および異常性周期発現率が高値を示し、着床痕数、出産児数および出産生児数が減少し、着床率および分娩率も低値を示した。さらに、同群では流産が認められた。

分娩時観察では、分娩状態の異常はいずれの投与群にも認められなかった。母動物の妊娠期間および黄体数にも、被験物質投与の影響は認められなかった。

出生児の性比、哺育期間中の体重および生存率に、被験物質投与の影響は認められず、外表検査および哺育 4 日の剖検についても、被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下において、反復投与における無毒性量 (NOAEL) は、雌雄とも 200 mg/kg/day 投与で被験物質投与による影響が認められたことから 40 mg/kg/day、生殖発生における NOAEL は、1,000 mg/kg/day 投与で影響が認められたことから 200 mg/kg/day、児動物に対する NOAEL は、1,000 mg/kg/day 投与においても影響が認められず 1,000 mg/kg/day と判断した。

Exp. No. E786 (115-236)
FINAL REPORT

1. 表題

ラットを用いる dihydroxydiphenylmethane の経口投与簡易生殖毒性試験

2. 試験目的

Dihydroxydiphenylmethane の毒性を評価する一環として、ラットを用いる生殖・発生に及ぼす影響を検討する。

3. 遵守したGLP

- 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成 23 年 3 月 31 日薬食発 0331 第 8 号, 平成 23・03・29 製局第 6 号, 環保企発第 110331010 号)

4. 準拠したガイドライン

- 新規化学物質等に係る試験の方法について (平成 23 年 3 月 31 日薬食発第 0331 第 7 号, 平成 23・03・29 製局第 5 号, 環保企発第 110331009 号)

5. 遵守した動物実験関連規則

- 「動物の愛護及び管理に関する法律」(平成 24 年 9 月 5 日法律第 79 号)
 - 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成 18 年 4 月 28 日環境省告示第 88 号)
 - 「動物実験に関する指針」(平成 25 年 5 月 13 日安評センター内規)
- 上記の法等を遵守し、動物を適正に使用した (安評センター動物実験委員会承認番号 13-0089A)。

6. 試験番号

E786 (115-236)

7. 試験施設

公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター (略称 安評センター)

〒437-1213 静岡県磐田市塙新田 582 番地 2

Tel: 0538-58-1266 Fax: 0538-58-1293

8. 試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課

化学物質安全対策室

〒100-8901 東京都千代田区霞が関一丁目 2 番 2 号

Tel: 03-5253-1111 Fax: 03-3593-8913

9. 試験責任者

[REDACTED] (安全性試験室)
公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター
〒437-1213 静岡県磐田市塩新田 582 番地 2
Tel: 0538-58-1266 Fax: 0538-58-1293
[REDACTED]

10. 被験物質等管理責任者

[REDACTED]

11. 分担責任者

検疫：
飼育管理：
病理学的検査：
投与液の濃度／均一性分析：
統計解析：

[REDACTED]

12. 試験日程

試験開始日 :	平成 25 年 7 月 23 日
実験開始日 :	平成 25 年 8 月 8 日
動物搬入日 :	平成 25 年 7 月 24 日
投与開始日 (Day 0) :	平成 25 年 8 月 8 日
交配開始日 :	平成 25 年 8 月 22 日
分娩開始日 :	平成 25 年 9 月 14 日
雄解剖日 :	平成 25 年 9 月 19 日
最終解剖 (雌) 日 :	平成 25 年 9 月 30 日
被験物質の特性分析日 (投与終了後) :	平成 25 年 10 月 17 日
実験終了日 :	平成 25 年 12 月 26 日
試験終了日 :	平成 26 年 3 月 24 日

13. 被験物質

13.1. 被験物質名

dihydroxydiphenylmethane

和名：ジヒドロキシジフェニルメタン

13.2. ロット番号

230422

13.3. 含量

99.9%

「Dihydroxydiphenylmethane (ロット番号 : 230422) の特性試験, 試験番号 E785 (115-235)」^[1]にて得られた含量

13.4. 保管条件

室温, 密閉, 遮光

13.5. 保管場所

7号館被験物質調製室, 室温保管室 ch. 74

- 保管期間 (受領日～最終使用日) : 2013年4月26日～2013年10月17日
- 実測値 : 20.0～25.4°C*

* : 2013年7月6日, サーバー室の無停電電源装置の更新作業に伴い, 10分毎のデータ収集ができなかった。収集できなかった保管温度はバックアップ用温度計で確認し, 許容基準範囲 (室温 : 1～30°C) 内の値であったことを確認した。

- 計測不能時間 : 2013年7月6日 9時40分～12時40分
- バックアップ測定期間 : 2013年7月5日～同年7月8日
- バックアップの実測値 : 19.2～22.2°C

13.6. 取り扱い上の注意

吸入, 皮膚への直接接触を避けるため, 取り扱い時には, 保護具 (マスク, 手袋, ゴーグル) を着用.

13.7. 提供元

群栄化学工業株式会社

13.8. 製品名

レヂトップ BPF-SG

13.9. 一般名

ビスフェノールF

13.10. CAS No.

1333-16-0

13.11. 安定性

投与終了後の被験物質について、特性分析を実施し含量を算出した。分析には「Dihydroxydiphenylmethane の含量および 0.1 w/v% Tween80 添加 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液中 dihydroxydiphenylmethane の濃度測定法バリデーション」、試験番号 E784 (115-234)^[2] にて確立された方法を用いた。その結果、含量は 100.0% であり、被験物質が投与期間中安定であったことが確認された。分析法および分析結果の詳細を Reference data 1 に示す。

13.12. 残余被験物質の処理

長期保管用に 2 g を採取し試験施設にて保管した。残りについては、2013 年 11 月 1 日に被験物質等管理責任者に返却した。

14. 媒体

0.1 w/v% Tween80 添加 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液
(0.1% Tween80 添加 0.5% CMC-Na 溶液)

14.1. Tween80

14.1.1. 製造元

SIGMA-ALDRICH[®]

14.1.2. ロット番号

MKBL8329V

14.1.3. 保管条件

室温

14.1.4. 保管場所

7 号館被験物質調製室、室温保管室

14.2. カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na)

14.2.1. 製造元

和光純薬工業株式会社

14.2.2. ロット番号

WEH1601, WEP0164

14.2.3. 保管条件

室温

14.2.4. 保管場所

7号館被験物質調製室, 室温保管室

14.3. 注射用水

14.3.1. 製造元

株式会社大塚製薬工場

14.3.2. ロット番号

2K88, 2K90

14.3.3. 保管条件

室温

14.3.4. 保管場所

7号館被験物質調製室, 室温保管室

15. 試験材料および方法

15.1. 供試動物

15.1.1. 種

ラット

15.1.2. 系統 [グレード]

Crl:CD (SD) [SPF]

15.1.3. 生産者

日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター

15.1.4. 試験系の選択理由

ガイドラインにおいてラットの使用が指示されている。系統は、背景データ、繁殖性および遺伝的安定性を考慮して選択した。

15.1.5. 週齢

搬入時：生後 7.5 週齢

投与開始時：生後 9 週齢

15.1.6. 購入動物数

雄 65 匹, 雌 84 匹

15.1.7. 使用動物数

雌雄各 60 匹

15.2. 飼育管理

動物をバリアシステムの 7-105 号飼育室〔陽圧[#]〕(W 8.2 × D 10.3 × H 2.6 m) で飼育した。当該飼育室における環境調節の基準値を下記のとおりとした。

温度 : 20~26°C (実測値 : 22.2~23.2°C)

湿度 : 35~70%RH (実測値 : 43.3~60.2%RH[#])

換気回数 : 12 回以上/h

照明 : 12 時間 (7 時点灯, 19 時消灯)

水洗式飼育機（東洋理工）を使用し、金属製網目飼育ケージ (W 29.1 × D 26.3 × H 18.0 cm) に個別に動物を収容した。ただし、自然分娩母体については、妊娠 18 日以降分娩後 4 日まで、ポリカーボネート製ケージ (W 34.5 × D 40.3 × H 17.7 cm) に巣作り材料（サンフレーク、日本チャールス・リバー）を入れて飼育した。巣作り材料の分析は、Eurofins Scientific 社で行い、その分析結果を安評センターで保管した。ポリカーボネート製ケージでの飼育期間中、動物には給水瓶を使用して給水させた。飼育ケージは隔週 1 回、給餌器は週 1 回を目安に取り換えた。給水瓶は 3 口に 1 回を目安に取り換えた。

: 2013 年 9 月 8 日に、落雷による瞬時電圧低下が発生した。これに伴い、動物飼育室用の冷水機および空調機が停止し、飼育室の湿度および室圧が逸脱した。

【湿度の逸脱】

- 逸脱時間 : 3 時 36 分~3 時 41 分
- 逸脱範囲 : 71~73%RH
- 評価 : 短時間の一時的な逸脱であり、動物への影響はないと判断した。

【室圧の逸脱】

- 逸脱時間 : 2 時 50 分~3 時 7 分, 3 時 25 分~3 時 29 分
- 逸脱範囲 : 30 Pa 以下
- 評価 : 空調機停止中、動物飼育施設への入退室者はおらず、外気の流入は考えられないため、試験に及ぼす影響はないと判断した。

15.2.1. 飼料

放射線滅菌固型飼料 (CRF-1, Lot No. 121207, 130405 および 130605, オリエンタル酵母工業) を自由に摂取させた。飼料中の汚染物質に関する分析成績書 (AR-13-JP-000009-01, AR-13-JP-000994-01 および AR-13-JP-001711-01) を製造元から入手し、分析値が日本実験動物飼料協会案の許容基準値内であることを確認した。

15.2.2. 納水

水道水を自動給水ノズルまたは給水ビンから自由に摂取させた。水道法に基づく水質検査を2013年4および10月に外部機関で行い、検査結果が上水道水質基準の基準値内であることを確認した（第AA13-14-00079号および成績書No.K13-1021）。また、上述の水質検査とは別に、2013年7、8および9月に安評センターで細菌検査（一般細菌および大腸菌検査）を実施し、細菌が検出されていないことを確認した（第GT13-07号、第GT13-08号および第GT13-09号）。

15.3. 検疫・馴化

搬入後、動物の一般状態および体重の推移を観察し、試験環境に馴化させた。検疫期間は7日間とし、検疫期間終了後は8日間の馴化期間を設けた。検疫・馴化期間中は、1日1回、動物の一般状態を観察し、体重を、動物搬入日、検疫終了日翌日（馴化1日目）および馴化期間終了日（馴化8日目）に測定した。また、雌動物は、馴化期間中に性周期観察を行った。いずれの動物にも、検疫期間中の一般状態および体重の推移に異常は認められなかった。馴化期間終了時に雌3例（F052, F057, F059）で体重減少が、性周期観察で雌11例（F009, F029, F037, F041, F048, F049, F055, F061, F077, F081, F084）に異常性周期が観察されたため、これらの動物は群分け対象外とした。

15.4. 群分け

群分けは、雌雄とも検疫・馴化期間終了日（投与開始前日）にその日の体重を基準にして安全性試験システム（LATOX-F/V5, FFC）を用いて行った。雌動物については、馴化期間中の性周期観察で、正常な性周期（4または5日の性周期）を有する動物を選抜して群分けに用いた。試験に用いた動物の体重範囲は、雄333～398g、雌213～240gであり、雌雄それぞれ群分け時の平均体重値±20%以内であった。

群分けにより除外された動物は、以降余剰動物として扱った。

15.5. 個体識別

動物入荷時に、雌雄別に通し番号（仮動物番号）を付し、仮動物番号カードを飼育ケージに掲示して識別した。検疫・馴化期間中に、動物の耳介にその仮動物番号を入れ墨した。

群分け時に、動物ごとに動物番号（Animal ID No.）を割り当て、群分け後は、仮動物番号カードとともに動物識別番号カード（IDカード）を飼育ケージに掲示して識別した。

15.6. 余剰動物の取り扱い

余剰動物は、群分け終了後、試験動物とは区別して飼育し、別途有効利用するため動物管理部門に移管した。移管するまでの間、1日1回、一般状態を観察した。

15.7. 試験群の構成および用量設定理由

15.7.1. 試験群の構成

用量 (mg/kg/day)	性	動物数	動物番号 (ID 番号)
0*	雄	12	1001～1012
	雌	12	2001～2012
8	雄	12	1101～1112
	雌	12	2101～2112
40	雄	12	1201～1212
	雌	12	2201～2212
200	雄	12	1301～1312
	雌	12	2301～2312
1,000	雄	12	1401～1412
	雌	12	2401～2412

* : 対照群として、媒体のみを投与した.

15.7.2. 用量設定理由

当該被験物質を用いた 28 日間反復投与毒性試験「メチレンジフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験^[3]」、化学物質毒性試験報告 vol.8, 2001」において、0, 8, 40, 200 および 1,000 mg/kg/day の用量で実施した結果、流涎が雌雄の 200 mg/kg/day 以上の投与群で、体重の低値が雄の 1,000 mg/kg/day 群で、摂餌量の低値が雌雄の 1,000 mg/kg/day 群で認められた。病理学的検査では、被験物質の有する刺激性を示唆する変化として、剖検で胃壁の肥厚が雌雄の 200 mg/kg/day 以上の投与群で認められ、病理組織学的検査では 1,000 mg/kg/day 群で前胃の過形成や潰瘍が認められた。また、肝臓では、病理組織学的検査において小葉中心性の肝細胞肥大が雌雄の 200 mg/kg/day 以上の投与群で認められ、肝臓の器官重量測定において相対重量の高値が雄の 1,000 mg/kg/day 群および雌の 200 mg/kg/day 群で、絶対および相対重量の高値が雌の 1,000 mg/kg/day 群で認められたことから、被験物質投与に起因した薬物代謝酵素誘導が示唆されている。

したがって、当該試験における用量は 28 日間反復投与毒性試験と同様とし、高用量に 1,000 mg/kg/day を設定し、以下公比約 5 で除し 200, 40 および 8 mg/kg/day を設定した。

15.7.3. 投与期間

雄の投与期間は、交配前 14 日間と交配期間 14 日間および交配期間終了後 14 日間の連続 42 日間とした。雌の投与期間は、交配前 14 日間と交配期間中（交尾成立まで最長 14 日間）および交尾が確認された雌は妊娠期間を通じて哺育 3 日（分娩完了日を哺育 0 日とする）までとした。14 日間の交配期間中に交尾が確認されない雌は、交配期間終

了後 25 日間の連続 53 日間投与し、交尾確認後分娩しない雌は、妊娠 25 日の解剖前日（妊娠 24 日）まで投与した。

15.8. 投与経路の選択理由および投与方法

被験物質の投与経路は、ガイドラインで指示されている経口投与とした。被験物質は媒体に懸濁し、プラスチック製注射筒およびテフロン製胃ゾンデを用いて、毎日 1 回、午前中（分娩終了待ちの雌は除く）に強制経口投与した。

投与液量は、体重 100 g 当たり 1 mL とし、交配前および交配期間ならびに交配期間終了後の投与期間の雌雄では、個体別に測定した最新体重に基づいて算出した。また、妊娠期間および分娩後の雌は、妊娠 0（交尾確認日）、7, 14, 20 および哺育 0 日（分娩完了日）に測定した個体別体重に基づいて算出した。

対照群には媒体のみを同様に投与した。

15.9. 投与液等の調製

15.9.1. 媒体の調製

媒体として 0.1%Tween80 添加 0.5%CMC-Na 溶液を調製した。必要量の CMC-Na を秤量（調製例：500 mL 調製時 2.5 g）し、調製量の 2/3 程の加温した注射用水に加え、スターラーで搅拌しながら溶解させた。搅拌しながら冷却させた CMC-Na 溶液に、必要量の Tween80 を秤量（調製例：500 mL 調製時 0.5 g）し、添加した。さらにスターラーで搅拌しながら溶解させた後、注射用水で調製量に定容した。調製した媒体は冷蔵保管（保管場所：7 号館 2 階被験物質調製室 A、プレハブ低温庫 ch. 66、実測値：3.2～8.5°C）し、2 週間以内に使用した。

15.9.2. 投与液の調製

8, 40, 200 および 1,000 mg/kg/day 投与用に、0.8, 4, 20 および 100 mg/mL 液を調製した。

必要量よりやや多めの被験物質を秤量した。秤量した被験物質は、粉碎器（ポータブル高速粉碎器ラボミルサー、大阪ケミカル）を用いて粉碎した。各濃度の投与液ごとに、必要量の被験物質を、電子天秤（PM4800、メトラー・トレド）を用いて正確に秤量（調製例：1,200 mL 調製時；0.96, 4.80, 24.0 および 120.0 g）し、乳鉢と乳棒を用いて媒体に懸濁させ、それぞれの投与液を調製した。調製した各投与液は、1 日分ずつ小分けし、使用時まで冷蔵で保管した（保管場所：7 号館 2 階被験物質調製室 A、プレハブ低温庫 ch. 66、実測値：3.2～8.5°C）。なお、粉碎後の残余被験物質は処分した。

15.10. 投与液の安定性

当該被験物質を用いた 28 日間反復投与毒性試験「メチレンジフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験^[3], 化学物質毒性試験報告 vol.8, 2001」において, 0.4 および 200 mg/mL の投与液濃度において冷蔵条件下で 8 日間の安定性が確認されている。

15.11. 投与液の濃度／均一性分析

「Dihydroxydiphenylmethane の含量および 0.1 w/v% Tween80 添加 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液中 dihydroxydiphenylmethane の濃度測定法バリデーション, 試験番号 E784 (115-234)」^[2]で確立された分析法に基づいて, 各用量群の投与液について, 初回および最終調製日に投与液の濃度および均一性を測定した。

得られた濃度平均値から設定濃度に対する割合を, また, 得られた濃度値から相対標準偏差を算出した。測定の結果, 設定濃度に対する割合および相対標準偏差は, 初回調製時 103.5~106.7 および 1.7~3.2%, 最終調製時 97.2~104.0 および 0.8~7.4% であり, いずれの投与液も下記の判定基準を満たし, 適切に調製されていたことが確認された。測定方法および測定結果の詳細を Reference data 2 に示す。

投与液	判定基準
対照群投与液	Dihydroxydiphenylmethane の測定を妨害するピークが認められないこと。
各濃度投与液	濃度: 設定濃度に対する割合が 100.0±15.0% 以内であること。 均一性: 相対標準偏差が 10.0% 以下であること。

16. 観察, 測定および検査

投与開始日を投与 0 日 (Day 0) と定め, 投与 0 から 6 日までを投与 1 週とした。

16.1. 一般状態の観察

全生存動物の一般状態を, 投与開始日 (投与 0 日) は投与前および投与 30~60 分後に, それ以降の投与期間中は毎日 3 回 (投与前, 投与直後~投与 30 分後および投与 3~6 時間後) に観察した。なお, 解剖日については, 動物搬出前に 1 回観察した。

16.2. 体重

雄は, 投与 0 (投与開始日), 7, 14, 21, 28, 35 および 42 日 (剖検日) に測定し, 投与 0 から 42 日までの体重増加量を算出した。

雌は, 投与 0 (投与開始日), 7 および 14 日に測定し, 投与 0 から 14 日までの体重増加量を算出した。交尾が確認されなかった雌はそれ以降の投与 21, 28, 35, 42, 49 および 53 日 (剖検日) に測定した。また, 交尾が確認された雌は, 妊娠 0, 7, 14 および 20 日に, 分娩した雌は哺育 0 および 4 日 (剖検日) に測定し, それぞれ妊娠 0 から 20

日および哺育 0 から 4 日までの体重増加量を算出した。

測定は電子天秤 (XS4001S, メトラー・トレド) を用いて行った。

16.3. 摂餌量

雄は、投与 0 (投与開始日), 7, 14, 21, 28, 35 および 42 日 (剖検日) に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め、平均 1 日摂餌量を算出するとともに投与 0 から 14 日および投与 21 から 42 日までの累積摂餌量を算出した。

雌は、投与 0 (投与開始日), 7 および 14 日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め、平均 1 日摂餌量を算出するとともに投与 0 から 14 日までの累積摂餌量を算出した。交尾が確認されなかった雌はそれ以降の投与 28, 35, 42, 49 および 53 日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め、平均 1 日摂餌量を算出した。また、交尾が確認された雌は妊娠 0, 7, 14, 18 および 20 日に、分娩した雌は哺育 0 および 4 日に餌重量を測定し、測定日から次の測定日までの摂餌量を求め、平均 1 日摂餌量を算出するとともに妊娠 0 から 20 日までの累積摂餌量を算出した。

測定は電子天秤 (XS4001S) を用いて行った。

なお、交配期間中の同居動物は摂餌量を測定しなかった。

16.4. 交配

交配は、交配前 14 日間の性周期観察を行った雌と同群の雄を 1 対 1 で 2 週間を限度として、交尾が確認されるまで毎晩同居させた。交尾の確認は、同居の翌朝、膀胱および膣垢中の精子の存在を観察することで行い、いずれかが確認された日を妊娠 0 日とした。

性周期観察は、投与開始日から交尾確認日まで行い、発情日（発情口が連続する個体については、最初の発情日）から次の発情日の前日までの間の日数を性周期日数として平均性周期を算出した。また、性周期観察期間中に異常性周期（4 または 5 日以外の性周期）が認められた雌動物の発生頻度（異常性周期を示す雌動物数 / 観察雌動物数）を算出した。

交配結果から各群について交尾率 [(交尾成立動物数 / 同居動物数) × 100] を算出した。

16.5. 自然分娩時および出生児の観察

16.5.1. 母体の観察

交尾した雌はすべて自然分娩させ、哺育させた。

自然分娩時に分娩状態の観察を行った。分娩の確認を妊娠 20 から 25 日の午前 8 時 30 分～10 時の間に行い、この時間帯に分娩の完了が確認された動物および分娩を開始した動物は分娩完了まで待ち、その日を哺育 0 日とした。午前 10 時を過ぎて分娩を開

始した場合は翌日に分娩完了の確認を実施した。また、妊娠期間（哺育 0 日の年月日から妊娠 0 日の年月日を減じた日数）、受胎率〔(受胎動物数 / 交尾成立動物数) × 100〕および出産率〔(生児出産雌数 / 妊娠雌数) × 100〕を算出した。妊娠 25 日の午前 9 時までに分娩の認められない雌動物（動物番号 2007, 2012, 2203, 2207, 2401, 2405, 2412）は、搬出時に体重を測定し、器官・組織の肉眼的観察（剖検）を実施した。剖検において、子宮内に受胎産物が認められない動物（動物番号 2007, 2012, 2203, 2207, 2401, 2412）は、子宮を 10 vol% 硫化アンモニウム水溶液で染色し、着床痕の有無を検査した結果、着床痕が認められず、妊娠不成立と判定した。妊娠 25 日に剖検した 1,000 mg/kg/day 群の 1 例（動物番号 2405）では、子宮内に着床痕および吸収胚が認められ、その状態から流産していたものと判断された。

母動物は哺育 4 口に剖検を実施し、黄体数および着床痕数を調べ、着床率〔(着床痕数 / 妊娠黄体数) × 100〕を算出した。

16.5.2. 出生児 (F1) の観察

母動物ごと、哺育 0 日に総出産児数（生存児 + 死亡児 + 嘰殺児）を調べ、分娩率〔(総出産児数 / 着床痕数) × 100〕および哺育 0 日の哺育児生存率〔(出産生児数 / 総出産児数) × 100〕を算出した。出産児は哺育 0 日に性別を判定し、群ごとの性比（群の雄出産児数 / 群の総出産児数）および母動物ごとの性比（雄出産児数 / 総出産児数）を算出した。哺育 0 日の性比は、生存児の性比と死亡児を含めた児の性比について算出した。出生児については哺育 0 日に外表異常（口蓋含む）の有無を観察し、母動物ごとに外表異常発現率〔(外表異常を伴う出生児数 / 観察出生児数) × 100〕を算出した。哺育 4 日までの哺育期間中は毎日、出生児の生存児数および死亡児数を確認し、生存児については一般状態を観察した。また、哺育 4 日の哺育児生存率〔(哺育 4 日生児数 / 出産生児数) × 100〕、群ごとの性比（群の雄生存児数 / 群の総生存児数）および母動物ごとの性比（雄生存児数 / 総生存児数）を算出した。

生存児は、哺育 0 および 4 日に電子天秤（PG2002-S, PG6002-S, メトラー・トレド）を用いて個体別に体重を測定し、1 腹の雌雄別平均体重を算出した。

生存児は、哺育 4 日に全例をイソフルラン麻酔下で放血安楽死させ、剖検した。肉眼的異常部位については、10 vol% 中性緩衝ホルマリン液に固定した。死産児および死亡児は、個体識別してブアン液（Polysciences）に固定した後、胎児の内臓検査手順に従つて検査を実施した。

16.6. 病理学的検査

16.6.1. 器官・組織の肉眼的観察（剖検）および器官重量測定

次の①から⑥に該当する動物について剖検を実施し、器官重量を測定した。

剖検では、全例の体表、自然開孔部を観察し、腹腔、胸腔、骨盤腔および頭蓋腔内を始めとする全身の諸器官・組織を観察した。すべての肉眼的異常について、部位、大きさ、色調等を記録した。

器官重量測定は、雄動物の精巣、精巣上体、前立腺および精囊（凝固腺を含む）、雌動物の卵巢の重量を、電子天秤（PG403-S、メトラー・トレド）を用いて測定し、器官重量／体重比（相対重量）を、得られた剖検日の体重および器官重量から算出した〔（器官重量 / 剖検日の体重）×100〕。なお、精囊（凝固腺を含む）は10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した後、重量を測定した。

いずれも測定単位はgとし、小数第3位まで記録した。表示は、精巣はg（小数第2位まで）、他の器官はmg（整数）とした。

①死亡動物（動物番号 1409, 2406, 2410）および流産動物（動物番号 2405）

死亡動物は発見後直ちに剖検を実施した。流産動物（妊娠25日の剖検時に流産していたことが確認された動物）はイソフルラン麻酔下で放血安楽死させ、剖検を実施した。

前立腺、精囊、卵巢、子宮、腎および肉眼的異常部位（肺：動物番号 1409, 2410, 肝臓：2410, 胃：2406, 2410）は、10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。精巣および精巣上体はブアン液で前固定した後、10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。雌は、剖検時に黄体数および着床痕数を記録した。

②雄動物

42日間投与した翌日（投与42日）に、イソフルラン麻酔下で放血安楽死させ、剖検した。全動物について前立腺、精囊（凝固腺を含む）および肉眼的異常部位（肺：動物番号 1304, 1309, 肝臓：1401, 1407, 1408, 1412, 胃：1201, 1401, 1403, 1404, 1405, 1406, 1407, 1408, 1411, 1412, 腎臓：1202, 1205, 1307, 1405, 1407, 1408, 小腸：1209, 下垂体：1304）は、10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。精巣および精巣上体はブアン液で前固定した後、10 vol%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

③自然分娩した雌

哺育4日に、イソフルラン麻酔下で放血安楽死させ、剖検を実施した。全動物について卵巢、子宮、腎および肉眼的異常部位（肝臓：動物番号 2008, 2303, 2310, 2408, 胃：2106, 2402, 2403, 2408, 2409, 2411, 腎臓：2005, 2108, 2110, 2212, 2411, 小

Exp. No. E786 (115-236)
FINAL REPORT

腸 : 2110) を 10 vol% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。剖検時に黄体数および着床痕数を記録した。

④交尾しなかった雌 (動物番号 2001, 2103)

53 日間投与の翌日 (投与 53 日), イソフルラン麻酔下で放血安楽死させ, 剖検を実施した。卵巣, 子宮および腎を 10 vol% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。

⑤自然分娩の認められない雌 (動物番号 2007, 2012, 2203, 2207, 2401, 2412)

妊娠 25 日に, イソフルラン麻酔下で放血安楽死させ, 剖検を実施した。卵巣, 子宮, 腎および肉眼的異常部位 (肝臓 : 2412, 胃 : 2401) を 10 vol% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。いずれの動物も着床痕が認められず, 妊娠不成立と判定した。

⑥全児死亡の認められた雌 (動物番号 2404)

生存児すべての死亡または喰殺が確認された日 (哺育 2 日) にイソフルラン麻酔下で放血安楽死させ, 器官・組織の肉眼観察を行った。卵巣, 子宮, 腎および肉眼的異常部位 (胸腺, 胃) を 10 vol% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。剖検時に黄体数および着床痕数を記録した。

16.6.2. 病理組織学的検査

16.6.2.1. 病理組織標本の作製

親動物および哺育 4 日生存児の固定されたすべての器官・組織について, ヘマトキシリン・エオジン (H.E.) 染色標本を作製した。加えて, 親動物の精巣および精巣上体については死亡動物を除き PAS 反応標本を作製した。

16.6.2.2. 親動物の病理組織学的検査

対照群および 1,000 mg/kg/day 群の全例について, 作製されたすべての器官・組織の病理組織学的検査を実施した。

鏡検では, 病変の種類および程度を含む各所見について病理検査システム (PATHOTOX) を用いてコンピュータに直接入力した。精巣および精巣上体については, H.E.染色標本で一般的病変を検査し, PAS 反応標本で精巣の精子形成サイクル (ステージVIIまたはVIII)^[4]を検査した。

また, 中間用量群においても, 自然分娩の認められなかった妊娠雌, 交尾しなかった雌雄, 妊娠を成立させなかつた雄および妊娠不成立の雌の腎, 子宮, 卵巣, 精巣, 精巣上体, 精囊, 前立腺および肉眼的異常部位について病理組織学的検査を, 交尾しなかつた雄および妊娠を成立させなかつた雄の精巣について精子形成サイクルの検査を実施

した。

16.6.2.3. 出生児の病理組織学的検査

哺育 4 日の出生児の剖検で認められた肉眼的異常部位（肝臓：2005-6F, 2309-6F, 腎臓：2011-4M）について、病理組織学的検査を実施した。

16.7. データ処理

当該試験の磁気データは、コンピュータ・システム [安全性試験システムパッケージ (LATOX-F/V5, FFC) および安評センターのコンピュータ・システム] を用いて、記録・処理した。

出生児に関する成績（出生児体重、外表異常発現率および生存率）は、1 母体当たりの平均を 1 標本として集計した。

16.8. 統計解析

本試験で得られた定量値（体重、体重増加量、摂餌量、累積摂餌量、平均性周期、黄体数、着床痕数、妊娠期間、出産児数、生存児数、死亡児数、喰殺児数、母動物ごとの性比、着床率、哺育 0 日の生存率、分娩率、外表異常発現率、出生児の 4 日生存率、器官重量および器官重量／体重比）については、最初に Bartlett の等分散検定^[5]を 20%^[6]の両側有意水準で実施した。ここで等分散（非有意）の場合にはアンバランスデータに拡張された正確確率計算法^[7]に基づく Dunnett の多重比較検定^[8]を用い、不等分散（有意）の場合には Satterthwaite 近似法による Dunnett 型の step-down 多重比較^[9]を用いた。いずれも対照群と各投与群間の有意差を両側 5% および 1% の有意水準で判定した。

出産率、交尾率および受胎率については χ^2 検定を用いた（有意水準：両側 5% および 1%）。

異常性周期発生頻度、群ごとの性比および病理組織学的所見（出生児を除く）の発生率については Fisher 正確検定を用いた step-down permutation 多重調整による 2 対比較で対照群と投与群とを検定した（有意水準：両側 5% および 1%）。

精子形成サイクルの各ステージの細胞比率については Wilcoxon の正確確率検定を行い、Holm 法で P 値の多重性を調整し、対照群と各投与群間の有意差を両側 5% および 1% の有意水準で判定した。

一般状態の所見、剖検所見および F1 児の病理組織学的所見についての統計解析は行わなかった。

17. 試験結果

17.1. 親動物に及ぼす影響

17.1.1. 死亡および一般状態 (Table 1-1~1-3, Appendix 1-1~1-3)

1,000 mg/kg/day 群で、雄では投与 16 日に 1 例、雌では妊娠 4 および 22 日に各 1 例の死亡が認められた。死亡した雄では、投与 14 日のみではあるが投与前から異常呼吸音が観察され、妊娠 4 日に死亡した雌では、妊娠 3 日の投与後 3 時間以降に不整呼吸および異常呼吸音が観察された。妊娠 22 日に死亡した雌では、死亡日付近で一般状態の異常は認められなかった。なお、妊娠 4 日に死亡した雌については妊娠初期のため着床の有無が判定できなかった。妊娠 22 日に死亡した雌は、子宮内に着床が認められず不妊であったことが確認された。

一般状態の変化として、200 および 1,000 mg/kg/day 群の雌雄で流涎が観察された。流涎は雌雄とも 200 mg/kg/day 群では少数例で散発的に、1,000 mg/kg/day 群ではほぼ全例に投与期間を通じて認められ、投与直後から投与後 30 分に発現し、投与後 3 時間には消失する一過性の発現であった。その他、1,000 mg/kg/day 群の雌雄では被毛の汚れ（泌尿生殖器および肛門周囲）および異常呼吸音が少数例に認められた。また、1,000 mg/kg/day 群の雌 1 例では、妊娠 20 日に泌尿生殖器出血が認められた。雌雄とも 8 および 40 mg/kg/day 群では、一般状態の変化は認められなかった。

17.1.2. 体重 (Figure 1~2, Table 2-1~2-3, Appendix 2-1~2-3)

雄では、1,000 mg/kg/day 群で、投与開始以降（投与 7 日以降）の体重値が、対照群と比べ統計学的に有意な低値を示し、投与期間（投与 0~42 日）の体重増加量も有意な低値を示した。200 mg/kg/day 以下の投与群については、いずれの測定日においても対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

雌の交配前期では、200 および 1,000 mg/kg/day 群で、投与開始以降（投与 7 日以降）の体重値が統計学的な有意差は認められないものの低値傾向を示し、交配前期（投与 0~14 日）の体重増加量は両群とも有意な低値を示した。妊娠・哺育期間の体重値についても、200 および 1,000 mg/kg/day 群ではいずれの測定日においても有意な低値を示し、1,000 mg/kg/day 群ではそれぞれの期間の体重増加量も有意な低値を示した。40 mg/kg/day 以下の投与群については、いずれの測定日においても対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

17.1.3. 摂餌量 (Figure 3~4, Table 3-1~3-3, Appendix 3-1~3-3)

雄では、1,000 mg/kg/day 群で投与開始後 1 週間（投与 0～7 日）の平均 1 日摂餌量が対照群と比べ統計学的に有意な低値を示し、交配前期間（投与 0～14 日）の累積摂餌量が有意な低値を示した。200 mg/kg/day 以下の投与群については、いずれの測定日においても対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

雌では、200 および 1,000 mg/kg/day 群で、投与開始後 2 週間（投与 0～7 日, 7～14 日）の平均 1 日摂餌量が有意な低値を示し、交配前期間（投与 0～14 日）の累積摂餌量も有意な低値を示した。200 mg/kg/day 群では妊娠 0～7 日および 18～20 日の平均 1 日摂餌量が、1,000 mg/kg/day 群では妊娠 0～7 日, 14～18 日、哺育 0～4 日の平均 1 日摂餌量が有意な低値を示し、200 および 1,000 mg/kg/day 群で妊娠期間（妊娠 0～20 日）の累積摂餌量が有意な低値を示した。40 mg/kg/day 以下の投与群については、いずれの測定日においても対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

17.1.4. 病理学的検査

17.1.4.1. 器官重量 (Table 4-1～4-2, Appendix 4-1, 4-2)

雄では、精嚢の絶対重量および相対重量が 8, 200 および 1,000 mg/kg/day 群でいずれも対照群と比べ統計学的に有意な低値を示した。1,000 mg/kg/day 群では前立腺の絶対重量が有意な低値を示した。また、1,000 mg/kg/day 群では精巣の相対重量が有意な高値を示したが、同群の低体重に起因した変化と判断した。

雌では、卵巣重量に対照群と被験物質投与群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。

17.1.4.2. 剖検所見 (Table 5-1～5-6, Appendix 5)

被験物質投与との関連が考えられる所見として、肝臓の腫大が 200 mg/kg/day 群の雌、1,000 mg/kg/day 群の雌雄（死亡動物等を含め）でそれぞれ 2/12, 2/12 および 4/12 例に、胃の白色斑点が 1,000 mg/kg/day 群の雌雄で 7/12 および 6/12 例に観察された。さらに、1,000 mg/kg/day 群の雄で、胃の肥厚が 3/12 例に、1,000 mg/kg/day 群の雌で胃の黒色斑点が 2/12 例に観察された。なお、40 mg/kg/day 群の雄および 8 mg/kg/day 群の雌においても、胃の白色斑点が各 1 例に観察されたが、発生数を考慮すると自然発生性の変化と考えられた。

その他、自然発生性と考えられる所見として、雄では肺の褐色斑点、小腸の憩室、腎臓の褐色斑点、囊胞および瘢痕、精巣の小型化および白色斑点、精巣上体の褐色化および結節ならびに下垂体の囊胞が、自然分娩した雌では小腸の憩室、肝臓の白色斑点および腎臓の瘢痕がいずれも少数例に散見された。

1,000 mg/kg/day 群で認められた死亡動物では、雌雄で肺の赤色化が、雌で肝臓の白色

Exp. No. E786 (115-236)
FINAL REPORT

斑点が認められた。1,000 mg/kg/day 群の全児死亡が認められた雌では、胃、子宮および腎の赤色内容物ならびに胸腺の萎縮が認められた。

対照群および 8 mg/kg/day 群の交尾しなかった雌雄ならびに 1,000 mg/kg/day 群の流産していた雌では、異常所見は認められなかった。

17.1.4.3. 病理組織学所見 (Table 6-1～6-7, 7, Appendix 6, 7)

被験物質投与との関連が考えられる所見として、肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大が 200 mg/kg/day 群の雌および 1,000 mg/kg/day 群の雌雄（死亡動物等を含め）でそれぞれ 2, 2 および 1 例に、びまん性の肝細胞肥大が 1,000 mg/kg 群の雄で 3 例、前胃の扁平上皮過形成が 1,000 mg/kg/day 群の雌雄で 7 および 9 例に観察された。さらに、1,000 mg/kg/day 群の雌で、腺胃のびらんが 1 例に観察された。

生存動物の雄では、精巣の精細管萎縮が対照群および 1,000 mg/kg/day 群で各 1 例、精巣上体の管内細胞残渣が対照群および 1,000 mg/kg/day 群で 2 および 3 例、精巣上体の精子肉芽腫が 1,000 mg/kg/day 群で 1 例、前立腺の炎症性細胞浸潤が対照群および 1,000 mg/kg/day 群で 8 および 6 例に観察された。いずれの所見の発生率にも対照群と 1,000 mg/kg/day 群との間で統計学的な有意差は認められなかった。自然分娩した雌の子宮では、1,000 mg/kg 群においても特記すべき所見は認められなかった。その他、死亡動物を含め、被験物質投与群において肺の出血、肺の局所的炎症性変化、腺胃の囊胞、空腸の憩室、腎臓の囊胞、腎臓の局所的炎症性変化、下垂体の囊胞、肺のうつ血、前立腺の炎症細胞浸潤、胸腺の萎縮および子宮の胎盤遺残が観察されたが、いずれも少数例の発生であり、自然発生性の変化と考えられた。

交尾しなかった雌雄、妊娠を成立させなかつた雄および妊娠不成立の雌、全児死亡の認められた雌および流産していた雌では、生殖器系の器官に被験物質投与の影響と考えられる異常所見は認められなかった。

精子形成サイクルの観察では、1,000 mg/kg/day 群のセルトリ細胞数当たりの精祖細胞数、プレレプトテン期精母細胞数、パキテン期精母細胞数および精子細胞数はいずれも対照群と同程度であり、被験物質投与の影響は認められなかった。また、交尾しなかつた雄および妊娠を成立させなかつた雄についても、精子形成サイクルの観察で異常は認められなかった。

17.2. 生殖発生毒性

17.2.1. 交尾および受胎能 (Table 8, Appendix 8, 9)

交尾は、対照群および8 mg/kg/day 群のそれぞれ1組が成立せず、これらの群の交尾率は91.7%であった。40 mg/kg/day 以上の投与群では、全例で交尾が成立し、交尾率はいずれも100%であった。受胎は、対照群および40 mg/kg/day 群のそれぞれ2例で成立せず、受胎率は81.8および83.3%であった。1,000 mg/kg/day 群では死亡動物1例を含む3例で受胎が成立せず、また、1例（動物番号2410）が妊娠4日に死亡したため着床の有無が判断できず、同群の受胎率は72.7%（受胎動物数 / 父尾成立動物数 = 8 / 11）であった。8および200 mg/kg/day 群では、全例で受胎が成立し、受胎率はいずれも100%であった。

性周期観察では、平均性周期間隔は、対照群、8, 40, 200 および1,000 mg/kg/day 群で、それぞれ4.0, 4.2, 4.2, 4.2 および6.3日であり、1,000 mg/kg/day 群で有意な延長が認められた。異常性周期を示す動物が対照群、8, 40, 200 および1,000 mg/kg/day 群で1, 2, 3, 0 および8例に認められ、1,000 mg/kg/day 群の異常性周期発現率が有意な高値を示した。これらの1,000 mg/kg/day 群で認められた性周期の異常は、連続した発情休止期像を示す動物が複数に認められたことに起因した変化であった。

17.2.2. 分娩および哺育 (Table 9, Appendix 10)

1,000 mg/kg/day 群の1例では、妊娠25日の子宮内検査で着床痕が認められ、妊娠期間中に流産していたことが確認され、1,000 mg/kg/day 群の出産率は87.5%であった。対照群、8, 40 および200 mg/kg/day 群では分娩状態に異常は観察されず、出産率はいずれの投与群も100%であった。各群の妊娠期間および黄体数は、ほぼ同様の値を示した。対照群と比べ、1,000 mg/kg/day 群では、着床痕数および出産児数が有意な低値を示し、着床率および分娩率についても有意な低値を示した。また、1,000 mg/kg/day 群では出産児数の低値に伴い、哺育0日の出産生児数も有意な低値を示した。

哺育0日の出産児の観察では、喰殺児はいずれの群にも観察されなかった。死亡児は対照群、8, 40, 200 および1,000 mg/kg/day 群で、それぞれ0, 0, 1, 0 および1例に観察されたが、発生数に群間差は認められず、哺育0日の生存率にも差は認められなかった。

哺育期間中の観察では、1,000 mg/kg/day 群の1例（動物番号2404）で、出産した哺育児が哺育2日までに全例死亡した。1,000 mg/kg/day 群では、哺育4日の生存児数は有意な低値を示したが、哺育4日の哺育児生存率には影響は認められなかった。哺育0日および4日の性比には、いずれも群間差は認められなかった。

17.2.3. 出生児の形態、体重および剖検所見 (Table 9, 10, 11, Appendix 10, 11-1~11-2)

出生児の外表検査では、対照群を含むいずれの投与群にも異常は観察されなかった。哺育期間中の生存児の一般状態観察では、対照群および 8 mg/kg/day 群の雄で体格の小さい個体が各 1 例に観察されたが、被験物質投与の影響とは判断しなかった。その他の出生児には、雌雄とも、一般状態の異常は認められなかった。

出生児の哺育 0 日および 4 日の体重には、雌雄とも対照群と被験物質投与各群との間で統計学的な有意差は認められなかった。

哺育期間中の死亡児の剖検では、40 mg/kg/day 群の雄で肺の分葉異常および共通房室口遺残が同一の 1 例に認められたが、他の死亡児には異常所見は認められず、自然発生性の変化と考えられた (Table, Appendix には示していない)。

哺育 4 口の剖検では、雌雄とも、被験物質投与の影響と考えられる異常所見は認められなかった。所見として、雄では対照群の 1 例 (動物番号 2011-4M) に腎臓の囊胞が、雌では対照群の 1 例 (動物番号 2005-6F) に肝臓の結節および 200 mg/kg/day 群の 1 例 (動物番号 2309-6F) に肝臓の白色斑点が観察された。また、これらの異常部位について組織学的検査を実施した結果、雄の腎臓では囊胞が、雌の肝臓では限局性肝細胞壊死が認められた。

18. 考察および結論

18.1. 反復投与毒性

投与期間中に 1,000 mg/kg/day 群の雄 1 例および雌 2 例が死亡し、雄および雌の 1 例では一般状態の変化として死亡日付近で異常呼吸音が観察された。1,000 mg/kg/day 群では少数例の生存雌において散発的ではあるが異常呼吸音が観察され、当該被験物質の単回投与試験^[10]における死亡動物 (2,000 mg/kg/day 投与) では、鼻道内および鼻粘膜に病変が認められていることから、今回の試験で認められた異常呼吸音と被験物質投与との関連性が示唆された。しかし、死亡動物の剖検では単回投与試験と同様の変化は認められなかった。

一般状態の変化として、200 mg/kg/day 群以上の雌雄で一過性の流涎が観察された。当該被験物質は GHS 分類において「皮膚腐食性及び刺激性」の項目が区分 2 に該当し、刺激性を有している。当該被験物質の 28 日間反復投与試験^[3]においても、投与後に流涎が認められ、被験物質の刺激性による影響と判断されていることから、今回の試験における流涎も同様の変化と考えられた。また、泌尿生殖器および肛門周囲の被毛の汚れが、少数例ではあるが 1,000 mg/kg/day 群にのみ認められ、動物の状態悪化に関連した変化と推察された。

体重では、雄の 1,000 mg/kg/day 群、雌の 200 および 1,000 mg/kg/day 群で投与期間を

通じて低値または低値傾向を示し、これらの群では摂餌量の低値も認められ、被験物質投与の影響と考えられた。

器官重量測定では、200 mg/kg/day 群以上の雄で精嚢重量（絶対重量および相対重量）が低値を、1,000 mg/kg/day 群で前立腺の絶対重量が低値を示した。当該被験物質の類縁化合物であるビスフェノール A を用いた改良 28 日間反復投与毒性試験^[11]において、1,000 mg/kg/day 投与により前立腺重量の減少が認められている。後述の様に、当該被験物質は雌の性周期に影響を示し、エストロゲン様作用を有することが示唆されたことから、雄についても同様に影響を及ぼした可能性が考えられた。しかし、前立腺の病理組織学的検査においては、被験物質投与の影響と考えられる所見は認められなかつた。8 mg/kg/day 群の雄においても精嚢重量の低値が認められたが、40 mg/kg/day 群では差が認められず、用量に関連性がないため被験物質投与の影響とは判断しなかつた。

病理学的検査において、剖検所見として 1,000 mg/kg/day 群の雌雄で認められた胃の病変（白色斑点、肥厚）に相当する組織所見として、前胃の扁平上皮過形成が観察され、被験物質の有する刺激性に起因した直接的な傷害作用と考えられた。肝臓では、200 mg/kg/day 群の雌および 1,000 mg/kg/day 群の雌雄で認められた肝臓の腫大に相当する所見として、雌雄ともに小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。当該被験物質の 28 日間反復投与試験^[3]においても、薬物代謝酵素誘導による適応性変化と考えられる小葉中心性の肝細胞肥大が認められており、今回の試験においても同様の変化と考えられた。雌雄の生殖器および副生殖器に被験物質投与の影響は認められなかつた。

18.2. 生殖発生毒性

対照群および 8 mg/kg/day 群でそれぞれ 1 組の交尾不成立が認められたが、40 mg/kg/day 以上の投与群では全例で交尾が成立していることから、偶発的な変化と考えられ、被験物質投与が交尾能に及ぼす影響はないと判断した。

受胎能については、対照群、40 および 1,000 mg/kg/day 群で 2/12、2/12 および 3/11 例が妊娠不成立であった。性周期観察において、1,000 mg/kg/day 群では、平均性周期間隔の延長および異常性周期発現率の高値が認められており、同群の妊娠不成立動物の 3 例中 2 例においても発情休止期が 18~22 日間連續した異常性周期を示していた。連續した発情休止期は腔塙採取時の手技的な要因による偽妊娠の発生が一般的に疑われるが、今回の試験における 1,000 mg/kg/day 群では、投与開始後 4~5 日目（正常性周期の 1 周期分）頃から発情休止状態を示す動物が多数に認められた。当該被験物質の類縁化合物であるビスフェノール A を用いた改良 28 日間反復投与毒性試験においても、1,000 mg/kg/day 投与により連續した発情休止期を示すことが報告されている^[11]。ビスフェノール A はエストロゲン作用を有することが知られており、当該被験物質についても同様の作用を有するとの報告^[12]もあることから、異常性周期の発現にエストロゲン様作用

Exp. No. E786 (115-236)
FINAL REPORT

用との関連性が示唆された。したがって、1,000 mg/kg/day 群の受胎率 (8/11=72.7%) には対照群 (9/11=81.8%) との間に統計学的な有意差は認められないものの、受胎能に及ぼす被験物質の影響が疑われた。なお、200 mg/kg/day 群では性周期に変化は認められず、交尾および受胎も全例に認められていることから、200 mg/kg/day 以下の投与群では、被験物質投与による性周期、交尾能および受胎能に及ぼす影響はないと考えられた。

分娩時観察では、分娩状態の異常はいずれの投与群でも認められなかった。母動物の妊娠期間および黄体数に被験物質投与の影響は認められなかった。1,000 mg/kg/day 群では、着床痕数、出産児数および出産生児数が減少し、着床率および分娩率も低値を示し、被験物質投与による着床阻害影響が示唆された。また、1,000 mg/kg/day 群では、投与期間中に流産していた動物が認められ、1 例のみの発現ではあるが着床阻害影響との関連性が疑われた。

哺育期間中の児動物については、1,000 mg/kg/day 群で出産児数が少なかったために哺育 4 日の生存児数も低値を示したが、児動物の生存率および体重には哺育 0 日および哺育 4 日とも被験物質投与の影響は認められなかった。また、出生児の性比に被験物質投与の影響は認められず、外表検査および哺育 4 日の剖検についても、被験物質投与に関連した異常は認められなかった。哺育期間中に 1,000 mg/kg/day 群で認められた哺育児の全児死亡については、1 例のみの発現であることから、偶発的な発生と判断した。

以上のことから、本試験条件下では、反復投与における無影響量 (NOAEL) は、雄では 200 mg/kg/day 投与において流涎、精嚢重量の低値が認められたことから 40 mg/kg/day、雌では 200 mg/kg/day 投与において流涎、体重増加抑制、摂餌量の減少および肝細胞肥大が認められたことから 40 mg/kg/day、生殖発生における NOAEL は、1,000 mg/kg/day 投与において異常性周期ならびに着床痕数、出産児数および出産生児数の減少が認められたことから 200 mg/kg/day、児動物に対する NOAEL は 1,000 mg/kg/day 投与においても生存率や体重変化に影響が認められなかつたことから 1,000 mg/kg/day と判断した。

19. 参考文献

- [1] [REDACTED] Dihydroxydiphenylmethane (ロット番号 : 230422) の特性試験. 試験番号 E785 (115-235), 最終報告書. 安評センター ; 2013.
- [2] [REDACTED] Dihydroxydiphenylmethane の含量および 0.1 w/v% Tween80 添加 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液中 dihydroxydiphenylmethane の濃度測定法バリデーション. 試験番号 E784 (115-234), 最終報告書. 安評センター ; 2013.
- [3] 化学物質点検推進連絡協議会 : メチレンジフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験, 化学物質毒性試験報告 vol.8 (2001).
- [4] 高橋道人 (編) 「精巣毒性評価のための精細管アトラス」, pp. 15-20, ソフトサイエンス社, 東京, 1994.
- [5] Snedecor GW, Cochran WG Statistical Methods: 8th ed. Iowa State University Press; 1989.
- [6] Abe K and Iwasaki M. Assessment of the Influence of Heteroscedasticity in Multiple Comparison Procedures (in Japanese). Jpn J Appl Statist 1999; 28(2): 55-78.
- [7] Yoshida M. Exact probabilities associated with Tukey's and Dunnett's multiple comparisons procedures in imbalanced one-way ANOVA J Japanese Soc Comp Statist 1988; 1: 111-122.
- [8] Dunnett CW. New Tables for Multiple Comparisons with a Control. Biometrics 1964; 20(3): 482-491.
- [9] Westfall PH, Randall DT and Russell DW. Multiple Comparisons and Multiple Tests Using SAS, 2nd ed., pp.271-299, SAS Institute Inc., USA, 2011.
- [10] 化学物質点検推進連絡協議会: メチレンジフェノールのラットを用いる単回経口投与毒性試験, 化学物質毒性試験報告 vol.8 (2001).
- [11] 有害性評価書 Ver.1.1 No.4 4,4'-イソプロピリデンジフェノール (別名 ビスフェノールA), 新エネルギー・産業技術総合開発機構 (2005).
- [12] Perez P, Pulgar R, Olea-Serrano F, Villalobos M, Rivas A, Metzler M, et al. Pedraza, V, Olea N. The estrogenicity of bisphenol A-related diphenylalkanes with various substituents at the central carbon and the hydroxyl groups. Environ Health Perspect. 1998; 106: 167-174.

20. 試験関係資料の保管

当該試験の下記資料は、安評センター資料保存施設にて最終報告書作成後 10 年間保管される。ただし、化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（昭和 48 年法律第 117 号）第 4 条第 1 項もしくは第 2 項、第 5 条第 2 項、第 3 項もしくは第 8 項、第 10 条第 3 項または第 14 条第 2 項の規定による通知を受けた場合には、通知を受けた後 10 年間とする。その後の保管については、試験委託者と安評センターで協議し、別途定める。

- 試験計画書（原本）
- 被験物質（約 2 g）
- 被験物質に関する資料
- 動物および施設に関する記録
- 試験期間中に発生した生データ一式（磁気媒体を含む）
- 各種標本類（湿臓器、パラフィンブロック、病理スライド標本）
- 最終報告書（原本）
- その他の試験関係資料

21. 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および試験計画書に従わなかつたこと

- 1) 1,000 mg/kg/day 群の 1 例（動物番号 2405）では、妊娠 25 日に実施した剖検時の子宮内観察により妊娠途中で流産していたことが判明した。しかしながら、流産日が特定できなかつたため、この動物の妊娠期間中の体重および摂餌量については集計から除外した。

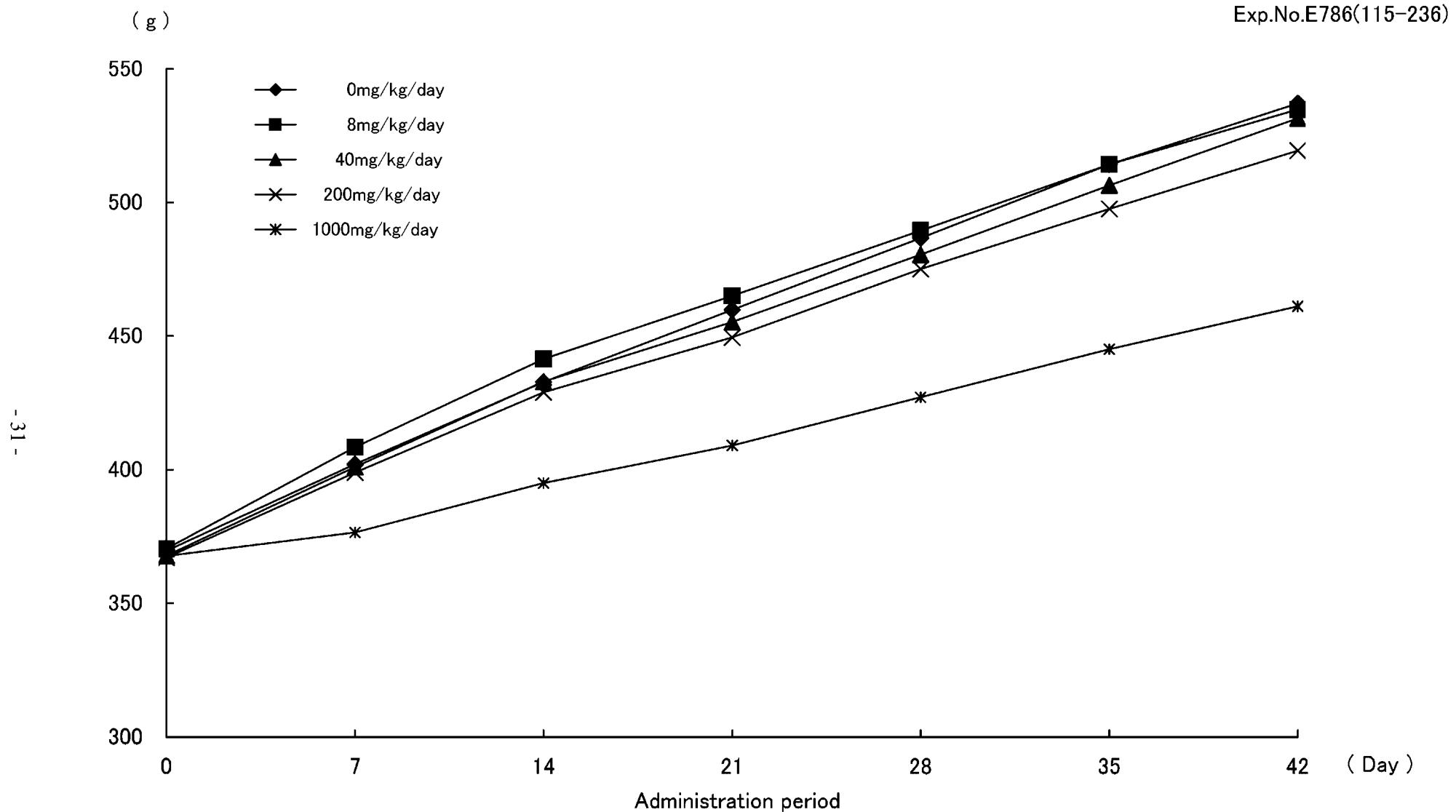


Figure 1. Body weight changes of male rats

(g)

Exp.No.E786(115-236)

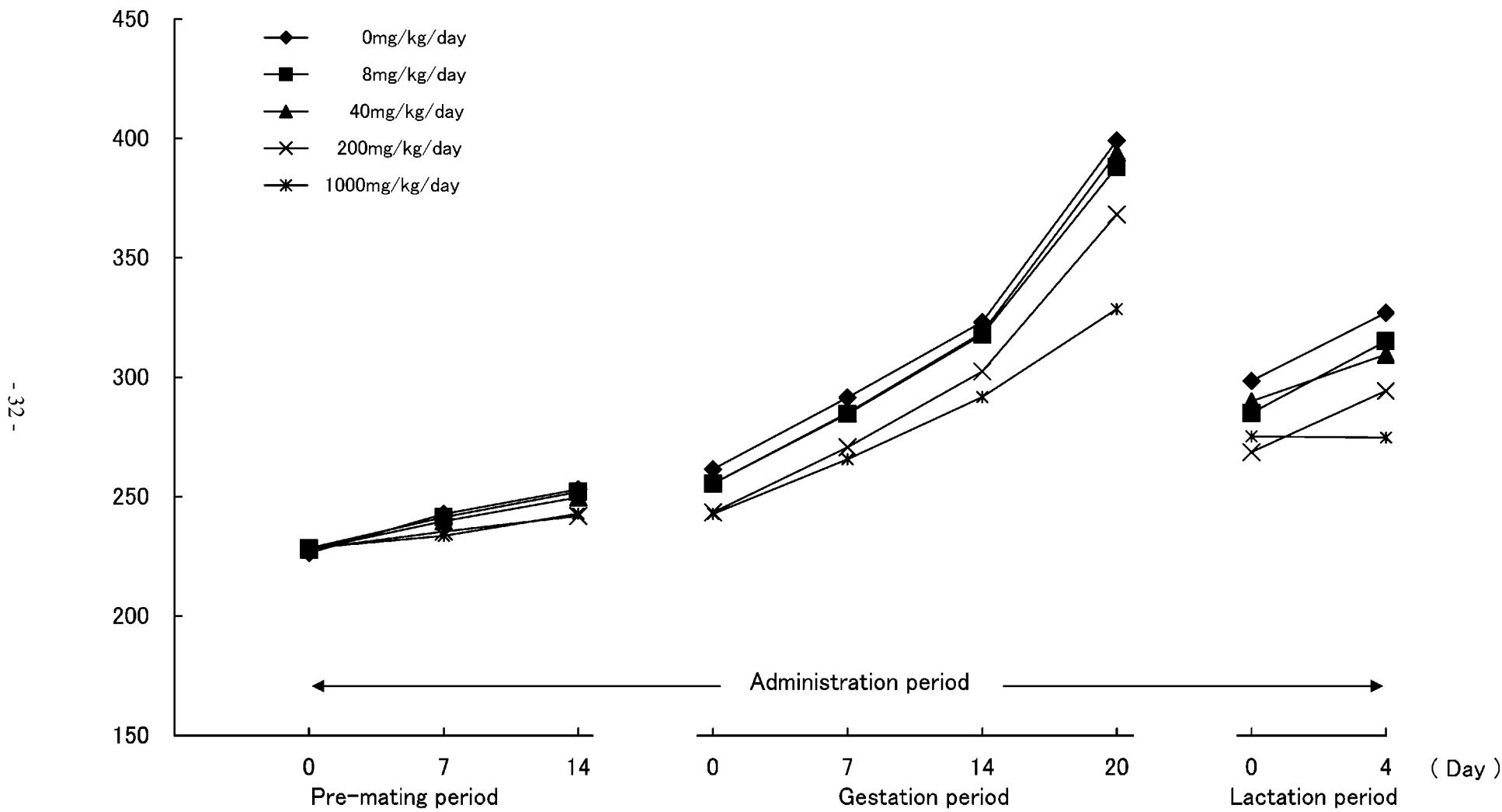


Figure 2. Body weight changes of female rats

Exp.No.E786(115-236)

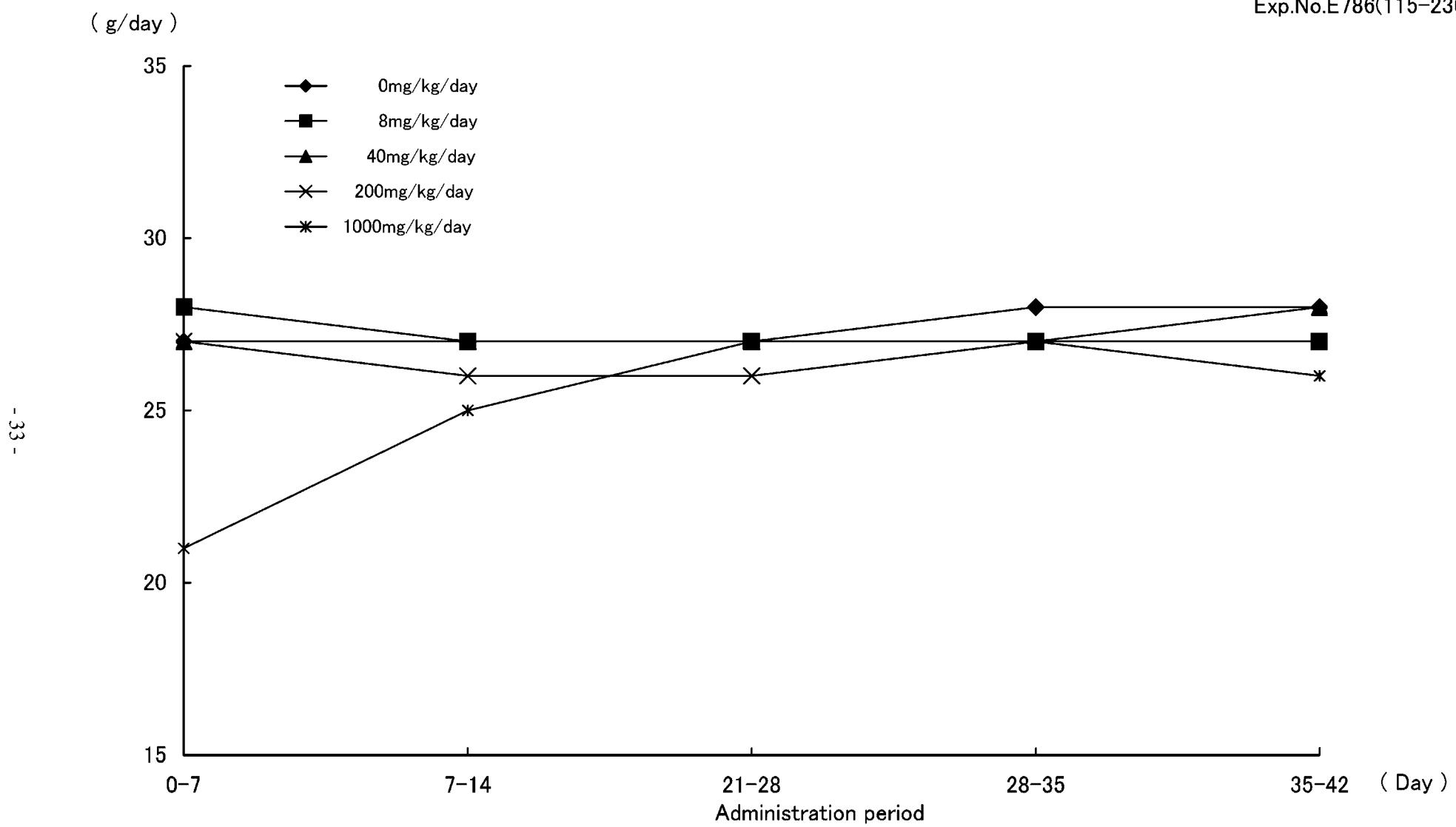


Figure 3. Food consumption of male rats

Exp.No.E786(115–236)

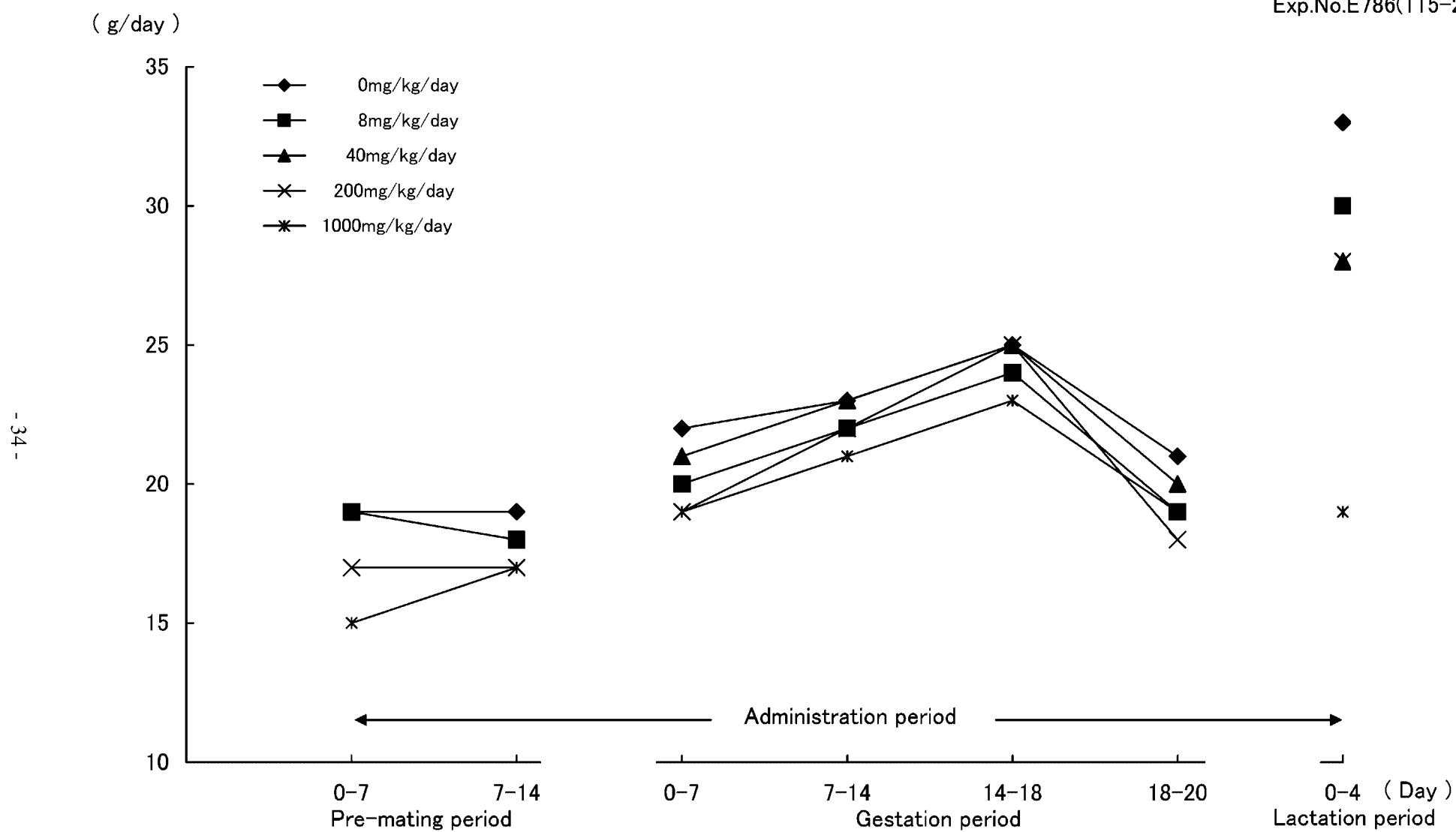


Figure 4. Food consumption of female rats

Table 1-1. Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00	Control	0 mg/kg/day	Administration period (day)																		
Finding		0->	1----->	2----->	3----->	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Part		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day																		
Finding Part		Administration period (day)																		
		0-> 1 2*			1-> 1 2 3			2-> 1 2 3			3-> 1 2 3			4-> 1 2 3			5-> 1 2 3			6-> 1 2 3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day																		
Finding Part		Administration period (day)																		
		0-> 1 2*			1-> 1 2 3			2-> 1 2 3			3-> 1 2 3			4-> 1 2 3			5-> 1 2 3			6-> 1 2 3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day																		
Finding Part		Administration period (day)																		
		0---> 1 2*			1-----> 1 2 3			2-----> 1 2 3			3-----> 1 2 3			4-----> 1 2 3			5-----> 1 2 3			6-----> 1 2 3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Salivation	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG	1000 mg/kg/day	Administration period (day)																				
Finding Part		0-> 1 2*			1--> 1 2 3			2--> 1 2 3			3--> 1 2 3			4--> 1 2 3			5--> 1 2 3			6--> 1 2 3		
Normal	-	12	12	12	0	12	12	0	12	12	5	12	12	0	12	12	0	12	12	3	12	
	Total	12	12	12	0	12	12	0	12	12	5	12	12	0	12	12	0	12	12	3	12	
Abnormal respiratory noise	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Soiled fur Anogenital region	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Salivation	-	12	12	12	0	12	12	0	12	12	5	12	12	0	12	12	0	12	12	3	12	
	+	0	0	0	12	0	0	12	0	0	7	0	0	12	0	0	12	0	0	9	0	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Finding Part		Administration period (day)																	
		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)																	
Finding Part		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->			13----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)														
Finding Part		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day																	
Finding Part		Administration period (day)																	
		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	11	12	12	11	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	11	12	12	11	12	12	12	12
Salivation	-	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	11	12	11	12	12	12	12	12
	+	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG	1000 mg/kg/day	Administration period (day)																12----->			13----->		
Finding Part		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->			13----->			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Normal	-	12	1	12	12	6	12	12	0	12	12	0	12	12	3	12	12	0	11	11	1	11	
	Total	12	1	12	12	6	12	12	0	12	12	0	12	12	3	12	12	0	11	11	1	11	
Abnormal respiratory noise	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Soiled fur Anogenital region	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Salivation	-	12	1	12	12	6	12	12	0	12	12	0	12	12	3	12	12	0	12	12	1	12	
	+	0	11	0	0	6	0	0	12	0	0	12	0	0	9	0	0	12	0	0	11	0	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Administration period (day)														
Finding Part		14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			19----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)														
Finding Part		14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			19----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)														
Finding Part		14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			19----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Administration period (day)																	
Finding Part		14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			19----->			20----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12
Salivation	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day			Administration period (day)														
Finding Part		14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			19----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	10	1	10	10	1	10	9	1	9	9	0	9	8	1	8	8	0	8
	Total	10	1	10	10	1	10	9	1	9	9	0	9	8	1	8	8	0	8
Abnormal respiratory noise	-	11	11	11	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	+	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Soiled fur Anogenital region	-	11	11	11	10	10	10	9	9	9	9	9	8	8	8	8	8	8	8
	+	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3
	Total	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Salivation	-	12	1	12	12	2	12	11	1	11	11	0	11	11	1	11	11	0	11
	+	0	11	0	0	10	0	0	10	0	0	11	0	0	10	0	11	0	11
	Total	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Administration period (day)																	
Finding Part		21----->			22----->			23----->			24----->			25----->			26----->			27----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)														
Finding Part		21----->			22----->			23----->			24----->			25----->			26----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)																	
Finding Part		21----->			22----->			23----->			24----->			25----->			26----->			27----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day																				
Finding Part		Administration period (day)																				
		21----->			22----->			23----->			24----->			25----->			26----->			27----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
Normal	-	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	9	12	12	11	12	12	11	12
	Total	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	9	12	12	11	12	12	11	12
Salivation	-	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	9	12	12	11	12	12	11	12
	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	0	1	0	0	1	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day																				
Finding Part		Administration period (day)																				
		21----->			22----->			23----->			24----->			25----->			26----->			27----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	1	10	11	1	11
	Total	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	0	10	10	1	10	11	1	11
Abnormal respiratory noise	-	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Soiled fur Anogenital region	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	11	11	11
	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Salivation	-	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	1	11	11	1	11
	+	0	11	0	0	11	0	0	11	0	0	11	0	0	11	0	0	10	0	0	10	0
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Administration period (day)														
Finding Part		28----->			29----->			30----->			31----->			32----->			33----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)														
Finding Part		28----->			29----->			30----->			31----->			32----->			33----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)														
Finding Part		28----->			29----->			30----->			31----->			32----->			33----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Administration period (day)																	
Finding Part		28----->			29----->			30----->			31----->			32----->			33----->			34----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12
	Total	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12
Salivation	-	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12
	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG	1000 mg/kg/day	Administration period (day)																							
Finding Part		28----->			29----->			30----->			31----->			32----->			33----->			34----->					
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	1	11	11	1	11	11	11	1	11	11	11	0	11	
	Total	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	1	11	11	1	11	11	11	1	11	11	11	0	11	
Abnormal respiratory noise	-	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
Soiled fur Anogenital region	-	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
Salivation	-	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	1	11	11	1	11	11	11	1	11	11	11	0	11	
	+	0	11	0	0	11	0	0	11	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	11	0
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Finding Part		Administration period (day)																	
		35----->			36----->			37----->			38----->			39----->			40----->		
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)																		42		
Finding Part		35----->			36----->			37----->			38----->			39----->			40----->			41----->			42		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)												41----->			42		
Finding Part		35----->			36----->			37----->			38----->			39----->			40----->			41----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day		Administration period (day)																		
Finding Part		35----->			36----->			37----->			38----->			39----->			40----->			41----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	8	12	12	10	12	12	10	12	12	9	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12
	Total	12	8	12	12	10	12	12	10	12	12	9	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12
Salivation	-	12	8	12	12	10	12	12	10	12	12	9	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12
	+	0	4	0	0	2	0	0	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-1. -continued Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG	1000 mg/kg/day	Administration period (day)																									
Finding Part		35----->			36----->			37----->			38----->			39----->			40----->			41----->			42				
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3		
Normal	-	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	1	11	11	1	11	11	
	Total	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	1	11	11	1	11	11	
Abnormal respiratory noise	-	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
Soiled fur Anogenital region	-	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
Salivation	-	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	0	11	11	1	11	11	1	11	11	
	+	0	11	0	0	11	0	0	11	0	0	11	0	0	11	0	0	11	0	0	10	0	0	10	0	0	0
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																			
Finding Part		Pre-mating period (day)																			
		0->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->	
		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day																	
Finding Part		Pre-mating period (day)																	
		0--->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->		
		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day																	
Finding Part		Pre-mating period (day)																	
		0--->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->		
		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day		Pre-mating period (day)																		
Finding Part		0--->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->		
		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
Salivation	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG	1000 mg/kg/day	Pre-mating period (day)																	
Finding Part		0-> 1 2*	1-----> 1 2 3	2-----> 1 2 3	3-----> 1 2 3	4-----> 1 2 3	5-----> 1 2 3	6-----> 1 2 3											
Normal	-	12 12 12 0 12 12 0 12 12 12 4 12 12 0 12 12 0 12 12 4 12	Total	12 12 12 0 12 12 0 12 12 12 4 12 12 0 12 12 0 12 12 4 12															
Abnormal respiratory noise	-	12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12	+	0 0	Total	12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12													
Salivation	-	12 12 12 0 12 12 0 12 12 12 4 12 12 0 12 12 0 12 12 4 12	+	0 0 0 12 0 0 12 0 0 12 0 8 0 0 12 0 0 12 0 8 0	Total	12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12													

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Finding Part		Pre-mating period (day)																	
		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Pre-mating period (day)														
Finding Part		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day																	
Finding Part		Pre-mating period (day)																	
		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day		Pre-mating period (day)															
Finding Part		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	11	12	12	10	12	12	10	12	12	11	12	12	10	12
	Total	12	12	12	12	11	12	12	10	12	12	10	12	12	11	12	12	10	12
Salivation	-	12	12	12	12	11	12	12	10	12	12	10	12	12	11	12	12	10	12
	+	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	0	1	0	0	2	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day																	
Finding Part		Pre-mating period (day)																	
		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	11	1	11	12	7	12	12	0	12	12	0	12	12	2	12	12	2	12
	Total	11	1	11	12	7	12	12	0	12	12	0	12	12	2	12	12	2	12
Abnormal respiratory noise	-	11	11	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	+	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Salivation	-	12	1	12	12	7	12	12	0	12	12	0	12	12	2	12	12	2	12
	+	0	11	0	0	5	0	0	12	0	0	12	0	0	10	0	0	10	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00	Control	0 mg/kg/day	Pre-mating period (day)		
Finding		14----->	1	2	3
	Part				
Normal	-	12	12	12	
	Total	12	12	12	

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01	BPF-SG	8 mg/kg/day	Pre-mating period (day)		
Finding		14----->	1	2	3
Normal	-	12	12	12	
	Total	12	12	12	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day	Pre-mating period (day)			
Finding	Part		14----->	1	2	3
Normal		-		12	12	12
		Total		12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

111

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Pre-mating period (day)
Finding	Part	14----->			
		1	2	3	
Normal	-	12	12	12	
	Total	12	12	12	
Salivation	-	12	12	12	
	+	0	0	0	
	Total	12	12	12	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG	1000 mg/kg/day	Pre-mating period (day)			
Finding Part		14----->	1	2	3
Normal	-	12	1	12	
	Total	12	1	12	
Abnormal respiratory noise	-	12	12	12	
	+	0	0	0	
	Total	12	12	12	
Salivation	-	12	1	12	
	+	0	11	0	
	Total	12	12	12	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																		
Finding Part		Mating period (day)																		
		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->			7----->
Normal	-	8	8	8	5	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Total	8	8	8	5	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day		Mating period (day)																		
Finding Part		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->			7----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	10	10	10	6	6	6	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	10	10	10	6	6	6	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day		Mating period (day)																		
Finding Part		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->			7----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	9	9	9	7	7	7	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	9	9	9	7	7	7	3	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Mating period (day)					
Finding Part		1----->			2----->			3----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	9	9	9	5	5	5	3	2	3
	Total	9	9	9	5	5	5	3	2	3
Salivation	-	9	9	9	5	5	5	3	2	3
	+	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Total	9	9	9	5	5	5	3	3	3

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day		Mating period (day)																		
Finding Part		> 1----->			> 2----->			> 3----->			> 4----->			> 5----->			> 6----->					
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
Normal	-	7	3	7	4	2	4	3	0	3	2	0	2	3	0	3	2	0	2	1	0	1
	Total	7	3	7	4	2	4	3	0	3	2	0	2	3	0	3	2	0	2	1	0	1
Soiled fur Anogenital region	-	7	7	7	4	4	4	3	3	3	2	2	2	3	3	3	2	2	2	1	1	1
	+	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	10	10	10	6	6	6	5	5	5	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2
Salivation	-	10	3	10	6	2	6	5	0	5	4	0	4	4	0	4	3	0	3	2	0	2
	+	0	7	0	0	4	0	0	5	0	0	4	0	4	0	4	3	0	3	0	2	0
	Total	10	10	10	6	6	6	5	5	5	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	2	2

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Finding Part		Mating period (day)																	
		8----->			9----->			10----->			11----->			12----->			13----->		
Normal	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day																	
Finding Part		Mating period (day)																	
		8----->			9----->			10----->			11----->			12----->			13----->		
Normal	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day														
Finding Part		Mating period (day)														
		8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Finding Part		Mating period (day)																	
		15----->			16----->			17----->			18----->			19----->			20----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Mating period (day)														
Finding Part		15----->			16----->			17----->			18----->			19----->			20----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Finding Part		Mating period (day)																	
		22----->			23----->			24----->			25----->			26----->			27----->		
Normal	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day																	
Finding Part		Mating period (day)																	
		22----->			23----->			24----->			25----->			26----->			27----->		
Normal	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Finding Part		Mating period (day)																	
		29----->			30----->			31----->			32----->			33----->			34----->		
Normal	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day																	
Finding Part		Mating period (day)																	
		29----->			30----->			31----->			32----->			33----->			34----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00	Control	0	mg/kg/day	Mating period (day)								
Finding				36----->	37----->	38----->	39					
Part				1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-			1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total			1	1	1	1	1	1	1	1	1

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-2. -continued Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day											
Finding Part		36----->			37----->			38----->			Mating period (day) 39		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Finding Part		Gestation period (day)																	
		0----->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Total	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day																	
Finding Part		Gestation period (day)																	
		0----->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day																	
Finding Part		Gestation period (day)																	
		0----->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day		Gestation period (day)															
Finding Part		0----->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12
	Total	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12
Salivation	-	12	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12
	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day		Gestation period (day)															
Finding Part		0----->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	7	1	7	7	1	7	7	3	7	7	2	7	7	3	7	8	1	8
	Total	7	1	7	7	1	7	7	3	7	7	2	7	7	3	7	8	1	8
Abnormal respiratory noise	-	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7	7	8	8	8	8
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Soiled fur Anogenital region	-	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	8	8	8	8
	+	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Salivation	-	8	1	8	8	1	8	8	4	8	8	2	8	8	3	8	8	1	8
	+	0	7	0	0	7	0	0	4	0	0	6	0	0	5	0	0	7	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Urogenital hemorrhage	-	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Finding Part		Gestation period (day)																	
		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Total	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day																				
Finding Part		Gestation period (day)																				
		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->			13----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day																	
Finding Part		Gestation period (day)																	
		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day		Gestation period (day)															
Finding Part		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Salivation	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day		Gestation period (day)																		
Finding Part		7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->					
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
Normal	-	7	1	7	8	2	8	7	3	7	8	2	8	8	4	8	8	2	8	8	2	8
	Total	7	1	7	8	2	8	7	3	7	8	2	8	8	4	8	8	2	8	8	2	8
Abnormal respiratory noise	-	7	7	7	8	8	8	7	7	7	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	+	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Soiled fur Anogenital region	-	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Salivation	-	8	1	8	8	2	8	8	3	8	8	2	8	8	4	8	8	2	8	8	2	8
	+	0	7	0	0	6	0	0	5	0	0	6	0	0	4	0	0	6	0	0	6	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Urogenital hemorrhage	-	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Finding Part		Gestation period (day)																	
		14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			19----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Total	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Gestation period (day)														
Finding Part		14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			19----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day																	
Finding Part		Gestation period (day)																	
		14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			19----->		
Normal	-	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day		Gestation period (day)															
Finding Part		14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			19----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Salivation	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day		Gestation period (day)															
Finding Part		14----->			15----->			16----->			17----->			18----->			19----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	8	3	8	8	4	8	8	2	8	8	3	8	8	3	8	8	7	8
	Total	8	3	8	8	4	8	8	2	8	8	3	8	8	3	8	8	7	8
Abnormal respiratory noise	-	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Soiled fur Anogenital region	-	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Salivation	-	8	3	8	8	4	8	8	2	8	8	3	8	8	3	8	8	7	8
	+	0	5	0	0	4	0	0	6	0	0	5	0	0	5	0	0	1	0
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Urogenital hemorrhage	-	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	7
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	Total	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00	Control	0	mg/kg/day	Gestation period (day)					
Finding				21----->	22----->				
Part				1	2	3	1	2	3
Normal	-			9	9	9	1	1	1
	Total			9	9	9	1	1	1

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day						Gestation period (day)		
Finding	Part	21----->			22----->			1	2	3
Normal	-	11	11	11	1	1	1			
	Total	11	11	11	1	1	1			

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day						Gestation period (day)	
Finding Part		21----->			22----->				
		1	2	3	1	2	3		
Normal	-	10	10	10	5	5	4		
	Total	10	10	10	5	5	4		

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day						Gestation period (day)	
Finding Part		21----->			22----->				
		1	2	3	1	2	3		
Normal	-	11	11	11	4	4	4		
	Total	11	11	11	4	4	4		
Salivation	-	11	11	11	4	4	4		
	+	0	0	0	0	0	0		
	Total	11	11	11	4	4	4		

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day											
Finding Part		Gestation period (day)											
		21----->			22----->			23----->			24----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	8	6	8	4	4	3	3	2	2	1	0	1
	Total	8	6	8	4	4	3	3	2	2	1	0	1
Abnormal respiratory noise	-	8	8	8	4	4	3	3	3	2	1	1	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	8	8	8	4	4	3	3	3	2	1	1	1
Soiled fur Anogenital region	-	8	8	8	4	4	3	3	3	2	1	1	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	8	8	8	4	4	3	3	3	2	1	1	1
Salivation	-	8	6	8	4	4	3	3	2	2	1	0	1
	+	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	Total	8	8	8	4	4	3	3	3	2	1	1	1
Urogenital hemorrhage	-	8	8	8	4	4	3	3	3	2	1	1	1
	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Total	8	8	8	4	4	3	3	3	2	1	1	1

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day											
Finding Part		Lactation period (day)											
		0----->			1----->			2----->			3----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	Total	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day											
Finding Part		Lactation period (day)											
		0----->			1----->			2----->			3----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Total	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day											
Finding Part		Lactation period (day)											
		0----->			1----->			2----->			3----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Total	9	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day											
Finding Part		Lactation period (day)											
		0----->			1----->			2----->			3----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Total	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day											
Finding Part		Lactation period (day)											
		0----->			1----->			2----->			3----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Normal	-	5	2	7	7	5	7	7	2	6	6	3	6
	Total	5	2	7	7	5	7	7	2	6	6	3	6
Salivation	-	5	2	7	7	5	7	7	2	6	6	3	6
	+	0	3	0	0	2	0	0	4	0	0	3	0
	Total	5	5	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Table 2-1. Body weight changes of male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	N	Administration period (day)						Gain (0-42) Unit:g
		0	7	14	21	28	35	
00 Control 0	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	369.6	402.1	432.8	459.8	486.7	514.2	537.1
	S.D.	16.4	19.9	22.5	26.2	28.3	33.5	35.8
01 BPF-SG 8	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	370.4	408.4	441.4	465.0	489.5	514.2	534.8
	S.D.	20.6	29.1	32.5	35.5	39.1	44.2	46.5
02 BPF-SG 40	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	367.8	401.0	432.9	455.3	480.5	506.4	531.5
	S.D.	18.7	22.9	27.1	32.4	35.7	41.4	46.3
03 BPF-SG 200	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	367.1	398.9	428.9	449.5	475.1	497.6	519.4
	S.D.	18.1	21.2	20.3	19.0	21.5	23.7	23.7
04 BPF-SG 1000	N	12	12	12	11	11	11	11
	Mean	367.7	376.5*	395.0**	409.0**	427.1**	445.1**	461.1**
	S.D.	19.8	22.2	22.9	26.9	29.0	30.4	36.6

Significantly different from control group * P ≤ 0.05 , ** P ≤ 0.01 (Dunnett's multiple test)
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Table 2-2. Body weight changes of female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day		Administration period (day)								Gain (0-14) Unit:g
		0	7	14	21	28	35	42	49	
00 Control 0	N	12	12	12	1	1	1	1	1	12
	Mean	226.4	242.8	253.1	268.3	282.0	265.6	272.7	284.5	26.7
	S.D.	8.1	10.3	12.0						6.4
01 BPF-SG 8	N	12	12	12	1	1	1	1	1	12
	Mean	228.4	241.4	252.0	294.0	317.2	304.9	309.5	315.4	23.6
	S.D.	8.3	10.2	11.9						8.2
02 BPF-SG 40	N	12	12	12	1					12
	Mean	227.8	239.8	249.8	279.9					22.0
	S.D.	7.1	7.9	9.0						5.8
03 BPF-SG 200	N	12	12	12						12
	Mean	228.1	235.4	241.9						13.7**
	S.D.	9.0	9.8	13.3						9.9
04 BPF-SG 1000	N	12	12	12	2					12
	Mean	228.5	233.6	242.9	263.0					14.4**
	S.D.	8.7	7.7	8.3	4.3					8.9

Significantly different from control group ** P ≤ 0.01 (Dunnett's multiple test)
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Table 2-3. Body weight changes of dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day		Gestation period (day)				Gain (0-20)	Unit:g
		0	7	14	20		
00 Control 0	N	9	9	9	9	9	
	Mean	261.5	291.5	323.2	399.1	137.6	
	S.D.	11.2	12.5	15.2	25.3	18.0	
01 BPF-SG 8	N	11	11	11	11	11	
	Mean	255.5	284.6	317.9	388.1	132.6	
	S.D.	12.4	15.1	17.2	23.2	20.3	
02 BPF-SG 40	N	10	10	10	10	10	
	Mean	255.5	285.1	318.7	393.9	138.4	
	S.D.	14.4	12.2	14.6	20.5	15.0	
03 BPF-SG 200	N	12	12	12	12	12	
	Mean	243.4**	270.7**	302.4*	368.2*	124.8	
	S.D.	12.9	12.8	15.6	19.6	13.2	
04 BPF-SG 1000	N	7	7	7	7	7	
	Mean	242.8*	265.7**	291.7**	328.6**	85.7**	
	S.D.	7.4	16.5	14.7	24.6	20.7	

Significantly different from control group * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ (Dunnett's multiple test)
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Table 2-3. -continued Body weight changes of dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day		Lactation period (day)		Gain (0 - 4)	Unit:g
		0	4		
00 Control 0	N	9	9	9	
	Mean	298.5	327.0	28.5	
	S.D.	15.8	17.5	14.8	
01 BPF-SG 8	N	11	11	11	
	Mean	285.1	315.1	30.1	
	S.D.	18.1	18.1	14.5	
02 BPF-SG 40	N	10	10	10	
	Mean	290.0	309.5	19.5	
	S.D.	18.3	15.0	17.4	
03 BPF-SG 200	N	12	12	12	
	Mean	268.7**	294.3**	25.7	
	S.D.	13.8	16.7	14.3	
04 BPF-SG 1000	N	7	6	6	
	Mean	275.3*	274.8**	-3.7**	
	S.D.	21.1	17.6	10.0	

Significantly different from control group * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ (Dunnett's multiple test)
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Table 3-1. Food consumption of male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day		Administration period (day)					Unit:g/animal/day	Cumulative consumption		Unit:g
		0 => 7	7 => 14	21 => 28	28 => 35	35 => 42		0 => 14	21 => 42	
00 Control 0	N	12	12	11	12	12				12 11
	Mean	27	27	27	28	28		375	579	
	S.D.	3	2	2	3	3		29	47	
01 BPF-SG 8	N	12	12	11	12	12				12 11
	Mean	28	27	27	27	27		383	562	
	S.D.	3	3	2	2	2		37	42	
02 BPF-SG 40	N	12	12	11	12	12				12 11
	Mean	27	27	27	27	28		382	564	
	S.D.	2	2	2	3	3		23	43	
03 BPF-SG 200	N	12	12	12	12	12				12 12
	Mean	27	26	26	27	27		368	557	
	S.D.	2	2	2	2	2		26	34	
04 BPF-SG 1000	N	12	12	9	11	11				12 9
	Mean	21**	25	27	27	26		318**	563	
	S.D.	3	3	2	2	3		25	44	

Significantly different from control group ** P ≤ 0.01 (Dunnett's multiple test)
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Table 3-2. Food consumption of female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day		Administration period (day)						Unit:g/animal/day	Cumulative consumption	Unit:g
		0 => 7	7 => 14	28 => 35	35 => 42	42 => 49	49 => 53			
00 Control 0	N Mean S.D.	12 19 1	12 19 1	1 16 1	1 18 1	1 19 1	1 20 1		12 263 17	
01 BPF-SG 8	N Mean S.D.	12 19 1	12 18 1	1 17 1	1 18 1	1 20 1	1 19 1		12 256 17	
02 BPF-SG 40	N Mean S.D.	12 19 1	12 18 1						12 257 17	
03 BPF-SG 200	N Mean S.D.	12 17* 2	12 17# 2						12 239* 26	
04 BPF-SG 1000	N Mean S.D.	12 15** 2	12 17# 2						12 222** 22	

Significantly different from control group * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ (Dunnett's multiple test)
 Significantly different from control group # $P \leq 0.05$ (Dunnett fashion test with Satterthwaite approximation and stepdown adjustments)
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Table 3-3. Food consumption of dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day		Gestation period (day)				Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 20	Unit:g
		0 => 7	7 => 14	14 => 18	18 => 20			
00 Control 0	N	9	9	9	9		9	
	Mean	22	23	25	21		462	
	S.D.	1	1	2	2		25	
01 BPF-SG 8	N	11	11	11	11		11	
	Mean	20	22	24	19		433	
	S.D.	2	2	3	2		41	
02 BPF-SG 40	N	10	10	10	10		10	
	Mean	21	23	25	20		454	
	S.D.	2	2	2	2		31	
03 BPF-SG 200	N	12	12	12	12		12	
	Mean	19**	22	25	18#		423*	
	S.D.	2	2	2	4		34	
04 BPF-SG 1000	N	7	7	7	7		7	
	Mean	19**	21	23*	19		408**	
	S.D.	2	2	2	1		30	

Significantly different from control group * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ (Dunnett's multiple test)
 Significantly different from control group # $P \leq 0.05$ (Dunnett fashion test with Satterthwaite approximation and stepdown adjustments)
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Table 3-3. -continued Food consumption of dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.	Dose mg/kg/day		Lactation period (day)	Unit:g/animal/day
		=> 0 4		
00	N	9		
Control	Mean	33		
0	S.D.	5		
01	N	11		
BPF-SG	Mean	30		
8	S.D.	5		
02	N	10		
BPF-SG	Mean	28		
40	S.D.	8		
03	N	12		
BPF-SG	Mean	28		
200	S.D.	4		
04	N	6		
BPF-SG	Mean	19##		
1000	S.D.	2		

Significantly different from control group ## P ≤ 0.01(Dunnett fashon test with Satterthwaite approximation and stepdown adjustments)
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Table 4-1. Absolute and relative organ weights of male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day		Body weight (g)	Testes (g)	(g%)	Epididymides (mg)	(mg%)	Prostate (mg)	(mg%)	Seminal vesicle (mg)	(mg%)
00 Control 0	N Mean S.D.	12 537.1 35.8	12 3.27 0.44	0.61 0.08	12 1254 131	234 24	12 1357 172	255 43	12 1698 178	319 48
01 BPF-SG 8	N Mean S.D.	12 534.8 46.5	12 3.07 0.36	0.58 0.09	12 1186 174	223 36	12 1184 173	221 21	12 1458* 143	274* 35
02 BPF-SG 40	N Mean S.D.	12 531.5 46.3	12 3.32 0.37	0.63 0.10	12 1272 109	241 26	12 1179 239	223 45	12 1559 275	293 43
03 BPF-SG 200	N Mean S.D.	12 519.4 23.7	12 3.22 0.40	0.62 0.08	12 1206 190	232 32	12 1219 237	234 42	12 1444** 159	278* 31
04 BPF-SG 1000	N Mean S.D.	11 461.1 36.6	11 3.29 0.36	0.72* 0.08	11 1146 107	249 24	11 1025** 147	222 22	11 1219** 200	263** 30

Significantly different from control group * P ≤ 0.05 , ** P ≤ 0.01 (Dunnett's multiple test)

BPF-SG: dihydroxydiphenylmethane

Table 4-2. Absolute and relative organ weights of female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day		Body weight (g)	Ovaries (mg)	(mg%)
00 Control 0	N Mean S.D.	9 327.0 17.5	9 98 12	30 3
01 BPF-SG 8	N Mean S.D.	11 315.1 18.1	11 97 11	31 3
02 BPF-SG 40	N Mean S.D.	10 309.5 15.0	10 99 11	32 4
03 BPF-SG 200	N Mean S.D.	12 294.3 16.7	12 98 10	33 3
04 BPF-SG 1000	N Mean S.D.	6 274.8 17.6	6 86 23	31 7

No significant difference from the control.

BPF-SG: dihydroxydiphenylmethane

Table 5-1.

Gross necropsy findings of male rats (sacrificed at 42 day)

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Generation: F0	0 12	8 12	40 12	200 12	1000 11
Dose level (mg/kg)						
No. of animals necropsied						
Organ	Findings					
RESPIRATORY SYSTEM						
lungs	brown patch	0	0	0	2	0
DIGESTIVE SYSTEM						
stomach	thick white patch	0	0	0	0	3
small intestine		0	0	1	0	6
liver	enlarged	0	0	0	0	4
URINARY SYSTEM						
kidneys	brown patch	0	0	1	0	0
	cyst	0	0	1	0	0
	scarred	0	0	1	1	3
REPRODUCTIVE SYSTEM						
testes	small white patch	1	1	0	1	0
epididymides	brown nodule	0	1	0	0	0
ENDOCRINE SYSTEM						
pituitary gland		0	0	0	1	0
	cyst					

Table 5-2.

Gross necropsy findings of male rats (dead)

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	8	40	200	1000
No. of animals necropsied	0	0	0	0	1
Organ _____					
RESPIRATORY SYSTEM lungs reddish	-	-	-	-	1

Table 5-3.

Gross necropsy findings of dams (sacrificed)

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	8	40	200	1000
No. of animals necropsied	9	11	10	12	6
Organ _____	Findings _____				
DIGESTIVE SYSTEM					
stomach	black patch	0	0	0	1
	white patch	0	1	0	4
small intestine					
	diverticulum	0	1	0	0
liver	enlarged	0	0	2	1
	white patch	1	0	0	0
URINARY SYSTEM					
kidneys	scarred	1	2	1	1

Table 5-4.

Gross necropsy findings of dams (dead)

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	8	40	200	1000
No. of animals necropsied	0	0	0	0	2
Organ	Findings				
RESPIRATORY SYSTEM					
lungs	reddish	-	-	-	1
DIGESTIVE SYSTEM					
stomach	black patch	-	-	-	1
	white patch	-	-	-	1
liver	white patch	-	-	-	1

Table 5-5.

Gross necropsy findings of dams (all pups died)

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	8	40	200	1000
No. of animals necropsied	0	0	0	0	1
Organ	Findings				
HEMATOPOIETIC SYSTEM					
thymus	atrophic	-	-	-	1
DIGESTIVE SYSTEM					
stomach	reddish contents	-	-	-	1
	white patch	-	-	-	1
REPRODUCTIVE SYSTEM					
uterus	reddish contents	-	-	-	1
vagina	reddish contents	-	-	-	1

Table 5-6.

Gross necropsy findings of rats (non-pregnancy)

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female Generation: F0

Dose level (mg/kg)	0	8	40	200	1000
No. of animals necropsied	2	0	2	0	2
Organ _____	Findings _____				
DIGESTIVE SYSTEM					
stomach	white patch	0	-	0	-
liver	enlarged	0	-	0	-

Table 6-1.

Histopathologic findings of male rats (sacrificed at 42 day)

Exp. No. E786 (115-236)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Male animals				
	0 12	8 12	40 12	200 12	1000 11
<u>Organ</u> _____ <u>Findings</u> _____					
RESPIRATORY SYSTEM					
lungs	(0)	(0)	(0)	(2)	(0)
hemorrhage	-	-	-	1	-
inflammatory change, focal	-	-	-	1	-
DIGESTIVE SYSTEM					
forestomach	(0)	(0)	(0)	(0)	(9)
hyperplasia, squamous cell	-	-	-	-	9
glandular stomach	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)
cyst	-	-	1	-	1
jejunum	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)
diverticula	-	-	1	-	-
liver	(0)	(0)	(0)	(0)	(4)
hypertrophy, hepatocyte	-	-	-	-	4
URINARY SYSTEM					
kidneys	(0)	(0)	(2)	(1)	(3)
cyst	-	-	1	0	1
inflammatory change, focal	-	-	1	1	1
REPRODUCTIVE SYSTEM					
testes	(12)	(2)	(2)	(1)	(11)
atrophy, seminiferous tubule	1	2	0	1	1
epididymides	(12)	(2)	(2)	(2)	(11)
cell debris, lumen	2	1	1	1	3
spermatic granuloma	0	1	0	1	1
decrease, sperm	0	1	0	0	0
prostate	(12)	(1)	(2)	(0)	(11)
infiltration, inflammatory cell	8	1	2	-	6
ENDOCRINE SYSTEM					
pituitary gland	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
cyst	-	-	-	1	-

(): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 6-2.

Histopathologic findings of male rats (dead)

Exp. No. E786 (115-236)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Male animals				
	0	8	40	200	1000
Organ _____	0	0	0	0	1
<hr/>					
RESPIRATORY SYSTEM					
lungs	-	-	-	-	(1) 1
congestion					
REPRODUCTIVE SYSTEM					
prostate	-	-	-	-	(1) 1
infiltration, inflammatory cell					

(): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 6-3.

Histopathologic findings of dams (sacrificed)

Exp. No. E786 (115-236)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Female animals				
		0	8	40	200	1000
		9	11	10	12	6
DIGESTIVE SYSTEM						
forestomach		(0)	(0)	(0)	(0)	(4)
hyperplasia, squamous cell		-	-	-	-	4
glandular stomach		(0)	(1)	(0)	(0)	(1)
erosion		-	0	-	-	1
jejunum		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
diverticula		-	1	-	-	-
liver		(1)	(0)	(0)	(2)	(1)
necrosis, hepatocyte		1	-	-	0	0
hypertrophy, hepatocyte		0	-	-	2	1
URINARY SYSTEM						
kidneys		(1)	(2)	(1)	(0)	(1)
inflammatory change, focal		0	2	0	-	0
REPRODUCTIVE SYSTEM						
uterus		(9)	(0)	(0)	(0)	(6)
post delivery lesion		9	-	-	-	6

(): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 6-4.

Histopathologic findings of female rats (dead)

Exp. No. E786 (115-236)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Female animals				
		0	8	40	200	1000
		0	0	0	0	2
<hr/>						
RESPIRATORY SYSTEM						
lungs	congestion	-	-	-	-	(1) 1
<hr/>						
DIGESTIVE SYSTEM						
forestomach	hyperplasia, squamous cell	-	-	-	-	(1) 1

(): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 6-5.

Histopathologic findings of dams (all pups died)

Exp. No. E786 (115-236)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Female animals				
	0	8	40	200	1000
Organ _____	0	0	0	0	1
<hr/>					
HEMATOPOIETIC SYSTEM					
thymus	-	-	-	-	(1) 1
atrophy					
DIGESTIVE SYSTEM					
forestomach	-	-	-	-	(1) 1
hyperplasia, squamous cell					
REPRODUCTIVE SYSTEM					
uterus	-	-	-	-	(1) 1
post delivery lesion					
retained placenta	-	-	-	-	1

(): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 6-6.

Histopathologic findings of rats (non-pregnancy)

Exp. No. E786 (115-236)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Female animals				
		0	8	40	200	1000
		2	0	2	0	2
DIGESTIVE SYSTEM						
forestomach	hyperplasia, squamous cell	(0)	-	(0)	-	(1)
liver	hypertrophy, hepatocyte	(0)	-	(0)	-	(1)
REPRODUCTIVE SYSTEM						
vagina	cystic dil, vaginal fornix	(2)	1	-	(2)	(2)
				0	-	0

(): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 6-7.

Histopathologic findings of rats (abortion)

Exp. No. E786 (115-236)

Generation: F0

Dose level No. of animals necropsied	Organ	Female animals				
		0	8	40	200	1000
		0	0	0	0	1
<hr/>						
REPRODUCTIVE SYSTEM						
uterus	post delivery lesion	-	-	-	-	(1)
	retained placenta	-	-	-	-	1

(): No. of animals examined microscopically at this site.

Table 7. Stage VII-VIII of spermatogenesis of male rats

Exp.No.E786 (115-236)

Dose level (mg/kg)	0	1000
No. of animals examined histologically	12	11
Spermatogonia type A	0.15 ± 0.01	0.15 ± 0.02
Preleptotene spermatocyte	2.24 ± 0.23	2.17 ± 0.13
Pachytene spermatocyte	3.52 ± 0.36	3.38 ± 0.20
Round spermatid	5.20 ± 0.42	5.18 ± 0.52

Mean ± S.D.

Values are expressed the number of cell type per Sertoli cell.

Table 8. Copulation and fertility results

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	00 Control 0	01 BPF-SG 8	02 BPF-SG 40	03 BPF-SG 200	04 BPF-SG 1000
No. of pairs mated	12	12	12	12	12
No. of pairs copulated	11	11	12	12	12
No. of pregnant females	9	11	10	12	8
Copulation index (%) 1)	91.7	91.7	100.0	100.0	100.0
Fertility index (%) 2)	81.8	100.0	83.3	100.0	72.7 a)
<hr/>					
Estrus cycle					
No. of animals examined	12	12	12	12	12
Mean estrus cycle (Days, Mean±S.D.)	4.0± 0.0	4.2± 0.5	4.2± 0.5	4.2± 0.3	6.3± 3.3 (8)##
No. of animals with irregular estrous cycle	1/12	2/12	3/12	0/12	8/12\$\$

Significantly different from control group ## P ≤ 0.01(Dunnett fashion test with Satterthwaite approximation and stepdown adjustments)

Significantly different from control group \$\$ P ≤ 0.01(Fisher)

1) (No. of animals with successful copulation / no. of animals mated) x 100

2) (No. of pregnant animals / no. of animals with successful copulation) x 100

a) :The animal of unknown fertility was excluded from the calculation.

Values in parentheses were expressed number of animals calculated.

BPF-SG: dihydroxydiphenylmethane

Table 9. Findings of delivery in dams and observations on their offsprings

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	00 Control 0	01 BPF-SG 8	02 BPF-SG 40	03 BPF-SG 200	04 BPF-SG 1000
No. of dams	9	11	10	12	8
No. of dams with live offspring	9	11	10	12	7
Gestation length (days)	Mean±S.D.	22.1± 0.3	22.1± 0.3	22.4± 0.5	22.3± 0.6
No. of corpora lutea	Mean±S.D.	15.7± 2.3	14.9± 2.7	17.0± 3.5	15.3± 1.5
No. of implantation sites	Mean±S.D.	14.9± 2.0	14.4± 2.5	15.0± 1.1	14.2± 1.1
No. of offspring delivered	Mean±S.D.	14.1± 2.1	13.5± 2.3	14.4± 1.0	13.1± 1.7
No. of live offspring on day 0	Mean±S.D.	14.1± 2.1	13.5± 2.3	14.3± 0.9	13.1± 1.7
	Mean±S.D.	13.8± 2.1	13.5± 2.3	13.9± 1.1	13.0± 1.7
No. of dead offspring	Mean±S.D.	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.1± 0.3	0.0± 0.0
No. of cannibalism	Mean±S.D.	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0	0.0± 0.0
Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total)		0.54 (69/127)	0.49 (73/148)	0.55 (79/144)	0.50 (79/157)
Sex ratio of live offspring at birth (M/Total)		0.54 (69/127)	0.49 (73/148)	0.55 (78/143)	0.50 (79/157)
Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total)		0.54 (67/124)	0.49 (73/148)	0.55 (77/139)	0.51 (79/156)
Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total, litter)		0.547± 0.142	0.495± 0.111	0.549± 0.166	0.504± 0.090
Sex ratio of live offspring at birth (M/Total, litter)		0.547± 0.142	0.495± 0.111	0.547± 0.164	0.504± 0.090
Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total, litter)		0.548± 0.141	0.495± 0.111	0.551± 0.168	0.507± 0.091

Significantly different from control group ## P ≤ 0.01(Dunnett fashion test with Satterthwaite approximation and stepdown adjustments)

a) :Excluded one litter that all pups died on day 2.

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Table 9. -continued Findings of delivery in dams and observations on their offsprings

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day		00 Control 0	01 BPF-SG 8	02 BPF-SG 40	03 BPF-SG 200	04 BPF-SG 1000
Gestation index (%) 1)		100.0	100.0	100.0	100.0	87.5
Implantation index (%) 2)		95.57± 7.83	96.69± 5.07	90.77± 14.17	93.49± 8.86	60.31± 26.44##
Delivery index (% , Mean±S.D.) 3)		94.67± 4.52	93.90± 4.84	96.15± 5.35	92.21± 7.77	76.81± 19.55##
Live birth index (% , Mean±S.D.) 4)		100.00± 0.00	100.00± 0.00	99.33± 2.11	100.00± 0.00	98.81± 3.15
Viability index on day 4 (%) , Mean±S.D.) 5)		97.73± 4.77	100.00± 0.00	97.33± 6.44	99.41± 2.06	82.14± 37.40
Body weight of live offspring (g) on day 0 male Mean±S.D.		6.62± 0.48	6.68± 0.64	6.70± 0.49	6.69± 0.81	6.84± 0.66 (6) a)
	female Mean±S.D.	6.24± 0.53	6.29± 0.57	6.36± 0.41	6.36± 0.71	6.81± 0.84
on day 4 male Mean±S.D.		10.74± 0.73	10.50± 1.53	10.06± 0.91	10.00± 1.33	11.54± 1.88 (5) a)b)
	female Mean±S.D.	10.13± 0.86	10.02± 1.19	9.54± 1.06	9.56± 1.13	11.65± 1.94 b)
No. of live offspring with anomalies	Total(%)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Significantly different from control group ## P ≤ 0.01(Dunnett fashion test with Satterthwaite approximation and stepdown adjustments)

1) (No. of dams with live offspring / no. of pregnant female) x 100

2) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100

3) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100

4) (No. of live offspring on day 0 / no. of offspring delivered) x 100

5) (No. of live offspring on day 4 / no. of live offspring on day 0) x 100

a) :One dam delivered only female.

b) :Excluded one litter that all pups died on day 2.

Values in parentheses were expressed number of animals calculated.

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Exp. No. E786 (115-236)

Table 10. Gross necropsy findings of pups

Dose level (mg/kg/day)		0	8	40	200	1000
Organ	Findings					
Male						
Number of pups necropsied		67	73	77	79	18
	Normal	66	73	77	79	18
URINARY SYSTEM						
kidney	cyst	1 ^{a)}	0	0	0	0
Female						
Number of pups necropsied		57	75	62	77	17
	Normal	56	75	62	76	17
DIGESTIVE SYSTEM						
liver	nodule	1 ^{b)}	0	0	0	0
	white patch	0	0	0	1 ^{c)}	0

Animal ID-No.: a) 2011-4M, b) 2005-6F, c) 2309-6F

Exp. No. E786 (115-236)

Table 11. Histopathologic findings of pups

Dose level (mg/kg/day)		0	8	40	200	1000
Organ_____	Findings_____					
Male						
Number of pups necropsied		67	73	77	79	18
URINARY SYSTEM						
kidney	cyst	1 ^{a)}	-	-	-	-
Female						
Number of pups necropsied		57	75	62	77	17
DIGESTIVE SYSTEM						
liver	necrosis, hepatocyte	1 ^{b)}	-	-	1 ^{c)}	-

-: Not applicable

Animal ID-No.: a) 2011-4M, b) 2005-6F, c) 2309-6F

Appendix 1-1. Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Administration period (day)																
Animal-No.	Finding Part	0--->		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->		
		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)																
Animal-No.	Finding Part	0--->		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->		
		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)																
Animal-No.	Finding Part	0--->		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->		
		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day	Administration period (day)															
Animal-No.	Finding Part		0->	1----->	2----->	3----->	1----->	2----->	3----->	1----->	2----->	3----->	1----->	2----->	3----->	1----->	2----->	3----->
			1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
1301	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1302	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1303	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1304	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1305	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1306	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1307	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1308	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1309	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1310	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1311	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1312	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG : dihydroxydiphenylmethane

1 : Before dosing

2 : Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 : 3 to 6 hours after dosing

* : Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day			Administration period (day)																
Animal-No.	Finding Part	0--->		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->		
		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1401	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
1402	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1403	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1404	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1405	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1406	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1407	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1408	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1409	Abnormal respiratory noise Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1410	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1411	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1412	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day	Administration period (day)												
Animal-No.	Finding Part		7----->	8----->	9----->	10----->	11----->	12----->							
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1
1301	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1302	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
1303	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1304	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1305	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1306	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1307	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1308	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1309	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1310	Salivation		-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
1311	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1312	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Administration period (day)												
Animal-No.	Finding Part		7----->	8----->	9----->	10----->	11----->	12----->							
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1
1401	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
1402	Soiled fur Anogenital region		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
1403	Salivation		-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
1404	Salivation		-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
1405	Salivation		-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
1406	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+
1407	Salivation		-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
1408	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+
1409	Abnormal respiratory noise Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
1410	Soiled fur Anogenital region		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation		-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+
1411	Salivation		-	+	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+
1412	Soiled fur Anogenital region		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	13----->			14----->			15----->			16----->			17----->			18----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)											
Animal-No.	Finding Part	13----->			14----->			15----->			16----->			17----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	13----->			14----->			15----->			16----->			17----->			18----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
1201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Administration period (day)											
Animal-No.	Finding Part	13----->			14----->			15----->			16----->			17----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1301	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1302	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1303	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1304	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1305	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1306	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1307	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1308	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1309	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1310	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1311	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1312	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Administration period (day)																	
Animal-No.	Finding Part		13----->	14----->	15----->	16----->	17----->	18----->	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1401	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1402	Soiled fur Anogenital region		-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1403	Salivation		-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
1404	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1405	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1406	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1407	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1408	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1409	Abnormal respiratory noise		-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	D							
	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	D							
1410	Soiled fur Anogenital region		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1411	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
1412	Soiled fur Anogenital region		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

D :dead

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	19----->			20----->			21----->			22----->			23----->			24----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	19----->			20----->			21----->			22----->			23----->			24----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	19----->			20----->			21----->			22----->			23----->			24----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day	Administration period (day)												
Animal-No.	Finding Part		19----->	20----->	21----->	22----->	23----->	24----->							
			1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	
1301	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1302	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1303	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1304	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1305	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
1306	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1307	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1308	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1309	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1310	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1311	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1312	Salivation	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	19----->			20----->			21----->			22----->			23----->			24----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1401	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1402	Soiled fur Anogenital region	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1403	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1404	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1405	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1406	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1407	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1408	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1409	Abnormal respiratory noise Salivation																		
1410	Soiled fur Anogenital region	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1411	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1412	Soiled fur Anogenital region	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Administration period (day)											
Animal-No.	Finding Part				25----->	26----->	27----->	28----->	29----->	30----->						
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)											
Animal-No.	Finding Part				25----->	26----->	27----->	28----->	29----->	30----->						
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)											
Animal-No.	Finding Part				25----->	26----->	27----->	28----->	29----->	30----->						
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	25----->			26----->			27----->			28----->			29----->			30----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
1301	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1302	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1303	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1304	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1305	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1306	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1307	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1308	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1309	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1310	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1311	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1312	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	25----->			26----->			27----->			28----->			29----->			30----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1401	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1402	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1403	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1404	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1405	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1406	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1407	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1408	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1409	Abnormal respiratory noise Salivation																		
1410	Soiled fur Anogenital region	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1411	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1412	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	31----->			32----->			33----->			34----->			35----->			36----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)											
Animal-No.	Finding Part				31----->	32----->	33----->	34----->	35----->	36----->						
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)											
Animal-No.	Finding Part	31----->			32----->			33----->			34----->			35----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-1. -continued

Clinical signs on male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day	Administration period (day)												
Animal-No.	Finding Part		31----->	32----->	33----->	34----->	35----->	36----->							
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1
1301	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1302	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
1303	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1304	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1305	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
1306	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1307	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1308	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1309	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1310	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+
1311	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1312	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day			Administration period (day)														
Animal-No.	Finding Part	31----->			32----->			33----->			34----->			35----->			36----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1401	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1402	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1403	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1404	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1405	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1406	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1407	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1408	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1409	Abnormal respiratory noise Salivation																		
1410	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1411	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
1412	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Administration period (day)												
Animal-No.	Finding Part	37----->			38----->			39----->			40----->			41----->			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
1001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Administration period (day)												
Animal-No.	Finding Part	37----->			38----->			39----->			40----->			41----->			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
1101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Administration period (day)												
Animal-No.	Finding Part	37----->			38----->			39----->			40----->			41----->			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
1201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day	Administration period (day)													
Animal-No.	Finding Part		37----->	38----->	39----->	40----->	41----->	42								
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	
1301	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1302	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1303	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1304	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1305	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1306	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1307	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1308	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1309	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1310	Salivation		-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1311	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
1312	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	SC

SC:sacrificed

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Administration period (day)													
Animal-No.	Finding Part		37----->	38----->	39----->	40----->	41----->	42								
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	
1401	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	SC
1402	Soiled fur Anogenital region		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	SC
1403	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	SC
1404	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	SC
1405	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	SC
1406	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	SC
1407	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	SC
1408	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	SC
1409	Abnormal respiratory noise Salivation															
1410	Soiled fur Anogenital region		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	SC
1411	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	SC
1412	Soiled fur Anogenital region		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	SC

SC:sacrificed

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-2. Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Pre-mating period (day)																			
		0---> 1 2*		1-----> 1 2 3			2-----> 1 2 3			3-----> 1 2 3			4-----> 1 2 3			5-----> 1 2 3			6-----> 1 2 3		
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day																			
Animal-No.	Finding Part	Pre-mating period (day)																			
		0---> 1 2*		1-----> 1 2 3			2-----> 1 2 3			3-----> 1 2 3			4-----> 1 2 3			5-----> 1 2 3			6-----> 1 2 3		
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG : dihydroxydiphenylmethane

1 : Before dosing

2 : Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 : 3 to 6 hours after dosing

* : Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Pre-mating period (day)																
Animal-No.	Finding Part	0--->		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->		
		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG : dihydroxydiphenylmethane

1 : Before dosing

2 : Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 : 3 to 6 hours after dosing

* : Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day	Pre-mating period (day)																							
Animal-No.	Finding Part		0---> 1	2* 1	1-----> 2	3 3	2-----> 1	2 2	3 3	3-----> 1	2 2	3 3	4-----> 1	2 2	3 3	5-----> 1	2 2	3 3	6-----> 1	2 2	3 3					
			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2301	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2302	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2303	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2304	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2305	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2306	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2307	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2308	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2309	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2310	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2311	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
2312	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day			Pre-mating period (day)																
Animal-No.	Finding Part	0--->		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->		
		1	2*	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2401	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
2402	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2403	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
2404	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2405	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
2406	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2407	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2408	Abnormal respiratory noise	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2409	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2410	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
2411	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2412	Salivation	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

* :Approximate 30 to 60 minutes after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Pre-mating period (day)														
Animal-No.	Finding Part	7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Pre-mating period (day)														
Animal-No.	Finding Part	7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-2. -continued

Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Pre-mating period (day)														
Animal-No.	Finding Part	7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Pre-mating period (day)														
Animal-No.	Finding Part	7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2301	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2302	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2303	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2304	Salivation	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2305	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
2306	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2307	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2308	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2309	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2310	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2311	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	
2312	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day			Pre-mating period (day)														
Animal-No.	Finding Part	7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2401	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2402	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2403	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
2404	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2405	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2406	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2407	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2408	Abnormal respiratory noise	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2409	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2410	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
2411	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2412	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day						Pre-mating period (day)
Animal-No.	Finding Part	13----->			14----->			
		1	2	3	1	2	3	
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day						Pre-mating period (day)
Animal-No.	Finding Part	13----->			14----->			
		1	2	3	1	2	3	
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day	Pre-mating period (day)							
Animal-No.	Finding Part		13----->	14----->	1	2	3	1	2	3
2201	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2202	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2203	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2204	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2205	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2206	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2207	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2208	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2209	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2210	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2211	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2212	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day	Pre-mating period (day)							
Animal-No.	Finding Part		13----->	14----->	1	2	3	1	2	3
2301	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2302	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2303	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2304	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-
2305	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-
2306	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2307	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2308	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2309	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2310	Normal		-	-	-	-	-	-	-	-
2311	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-
2312	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Pre-mating period (day)					
Animal-No.	Finding Part		13-----> 1 2 3	14-----> 1 2 3				
2401	Salivation		- + -	- - +	-			
2402	Salivation		- + -	- - +	-			
2403	Salivation		- - -	- - -	-			
2404	Salivation		- + -	- - +	-			
2405	Salivation		- + -	- - +	-			
2406	Salivation		- + -	- - +	-			
2407	Salivation		- + -	- - +	-			
2408	Abnormal respiratory noise		- - -	- - -	-			
	Salivation		- + -	- - +	-			
2409	Salivation		- + -	- - +	-			
2410	Salivation		- + -	- - +	-			
2411	Salivation		- + -	- - +	-			
2412	Salivation		- + -	- - +	-			

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-2. -continued

Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																	
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)																	
		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day															
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)															
		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->
2101	Normal	-	-	-													
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2105	Normal	-	-	-													
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2108	Normal	-	-	-													
2109	Normal	-	-	-													
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-2. -continued

Clinical signs on female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day															
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)															
		1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->
2202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Mating period (day)								
Animal-No.	Finding Part	1----->			2----->			3----->			1	2	3
		1	2	3	1	2	3	1	2	3			
2302	Normal	-	-	-									
2303	Normal	-	-	-									
2305	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
2306	Normal	-	-	-									
2307	Normal	-	-	-									
2308	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
2309	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
2311	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
2312	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	+			

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day			Mating period (day)														
Animal-No.	Finding Part	1----->			2----->			3----->			4----->			5----->			6----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2401	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2402	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-									
2403	Normal	-	-	-															
2404	Soiled fur Anogenital region	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-			
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-			
2406	Soiled fur Anogenital region	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2407	Soiled fur Anogenital region	+	+	+															
	Salivation	-	+	-															
2408	Salivation	-	+	-	-	+	-												
2409	Salivation	-	+	-															
2410	Salivation	-	+	-															
2412	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day											
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)											
		7-----> 1 2 3	8-----> 1 2 3	9-----> 1 2 3	10-----> 1 2 3	11-----> 1 2 3	12-----> 1 2 3						
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Mating period (day)														
Animal-No.	Finding Part	7----->			8----->			9----->			10----->			11----->			12----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day											
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)											
		7-----> 1 2 3	8-----> 1 2 3	9-----> 1 2 3	10-----> 1 2 3	11-----> 1 2 3	12-----> 1 2 3						
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Mating period (day)			
Animal-No.	Finding Part		7----->	1	2	3
2406	Soiled fur Anogenital region Salivation			+	+	+
2412	Salivation			-	+	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day											
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)											
		13----->	14----->	15----->	16----->	17----->	18----->	1	2	3	1	2	3
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		Mating period (day)																	
Animal-No.	Finding Part	13----->	14----->	15----->	16----->	17----->	18----->	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day											
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)											
		19----->	20----->	21----->	22----->	23----->	24----->	1	2	3	1	2	3
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day											
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)											
		19----->	20----->	21----->	22----->	23----->	24----->	1	2	3	1	2	3
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Mating period (day)														
Animal-No.	Finding Part	25----->			26----->			27----->			28----->			29----->			30----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Mating period (day)																	
Animal-No.	Finding Part	25----->	26----->	27----->	28----->	29----->	30----->	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day																
Animal-No.	Finding Part	Mating period (day)																
		31-----> 1	2	3	32-----> 1	2	3	33-----> 1	2	3	34-----> 1	2	3	35-----> 1	2	3	36-----> 1	2
2001	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		Mating period (day)																	
Animal-No.	Finding Part	31----->	32----->	33----->	34----->	35----->	36----->	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2103	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Mating period (day)		
Animal-No.	Finding Part	37----->			38-----> 39		
		1	2	3	1	2	3
2001	Normal	-	-	-	-	-	-

SC:sacrificed

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Mating period (day)		
Animal-No.	Finding Part	37----->			38----->		
		1	2	3	1	2	3
2103	Normal	-	-	-	-	-	-

SC:sacrificed

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-3. Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Gestation period (day)														
Animal-No.	Finding Part	0----->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Gestation period (day)														
Animal-No.	Finding Part	0----->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day															
Animal-No.	Finding Part	Gestation period (day)															
		0----->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->
1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day		Gestation period (day)															
Animal-No.	Finding Part	0----->			1----->			2----->			3----->			4----->			5----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
2301	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2302	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2303	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2304	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2305	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2306	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2307	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2308	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2309	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2310	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2311	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
2312	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Gestation period (day)																	
Animal-No.	Finding Part		0----->	1----->	2----->	3----->	1----->	2----->	3----->	2----->	3----->	1----->	2----->	3----->	4----->	5----->	1----->	2----->	3----->	
			1	2	3		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2
2401	Salivation	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2402	Salivation	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2403	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2404	Salivation	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2405	Salivation	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
2406	Soiled fur Anogenital region	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
2407	Abnormal respiratory noise	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-
	Soiled fur Anogenital region	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-
2408	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+
2409	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+
2410	Irregular respiration Abnormal respiratory noise	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	D	+	D	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	D	-
2411	Salivation Urogenital hemorrhage	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
2412	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-

D :dead

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Gestation period (day)														
Animal-No.	Finding Part	6----->			7----->			8----->			9----->			10----->			11----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Gestation period (day)														
Animal-No.	Finding Part	6----->			7----->			8----->			9----->			10----->			11----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Gestation period (day)														
Animal-No.	Finding Part	6----->			7----->			8----->			9----->			10----->			11----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Gestation period (day)														
Animal-No.	Finding Part	6----->			7----->			8----->			9----->			10----->			11----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2301	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2302	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2303	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2304	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2305	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2306	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2307	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2308	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2309	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2310	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2311	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2312	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Gestation period (day)													
Animal-No.	Finding Part		6----->	7----->	8----->	9----->	10----->	11----->								
			1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	
2401	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2402	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2403	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2404	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2405	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-
2406	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2407	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2408	Abnormal respiratory noise	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-
2409	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2410	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-
2411	Irregular respiration Abnormal respiratory noise	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-
2412	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Gestation period (day)												
Animal-No.	Finding Part				12----->	13----->	14----->	15----->	16----->	17----->							
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			Gestation period (day)														
Animal-No.	Finding Part				12----->	13----->	14----->	15----->	16----->	17----->									
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Gestation period (day)												
Animal-No.	Finding Part				12----->	13----->	14----->	15----->	16----->	17----->							
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1
2201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-3. -continued

Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Gestation period (day)												
Animal-No.	Finding Part				12----->	13----->	14----->	15----->	16----->	17----->							
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1
2301	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2302	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2303	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2304	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2305	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2306	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2307	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2308	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2309	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2310	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2311	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2312	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Gestation period (day)												
Animal-No.	Finding Part		12----->	13----->	14----->	15----->	16----->	17----->							
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1
2401	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+
2402	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+
2403	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2404	Salivation	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+
2405	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+
2406	Soiled fur Anogenital region Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2407	Abnormal respiratory noise	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2408	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+
2409	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+
2410	Irregular respiration Abnormal respiratory noise Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2411	Salivation Urogenital hemorrhage	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
2412	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day															
Animal-No.	Finding Part	Gestation period (day)															
		18----->			19----->			20----->			21----->			22----->			23----->
1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day											
Animal-No.	Finding Part	Gestation period (day)											
		18----->			19----->			20----->			21----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			Gestation period (day)											
Animal-No.	Finding Part				18----->	19----->	20----->	21----->	22----->	23----->						
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2203	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2207	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			Gestation period (day)											
Animal-No.	Finding Part	18----->			19----->			20----->			21----->			22----->		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2301	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2302	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2303	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2304	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2305	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2306	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2307	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2308	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2309	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2310	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2311	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2312	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Gestation period (day)											
Animal-No.	Finding Part		18----->	19----->	20----->	21----->	22----->	23----->						
			1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3
2401	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
2402	Salivation	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
2403	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2404	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2405	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2406	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	
	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	
2407	Abnormal respiratory noise	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Soiled fur Anogenital region	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
2408	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	
2409	Salivation	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2410	Irregular respiration Abnormal respiratory noise	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2411	Salivation Urogenital hemorrhage	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
2412	Salivation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

D :dead

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day	Gestation period (day)			
Animal-No.	Finding Part		24	----->	25	
			1	2	3	
2002	Normal					
2003	Normal					
2004	Normal					
2005	Normal					
2006	Normal					
2007	Normal		-	-	-	ND
2008	Normal					
2009	Normal					
2010	Normal					
2011	Normal					
2012	Normal		-	-	-	ND

ND:not delivery

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 1-3. -continued Clinical signs on dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day	Gestation period (day)			
Animal-No.	Finding Part		24	----->	25	
			1	2	3	
2201	Normal					
2202	Normal					
2203	Normal	-	-	-	-	ND
2204	Normal					
2205	Normal					
2206	Normal					
2207	Normal	-	-	-	-	ND
2208	Normal					
2209	Normal					
2210	Normal					
2211	Normal					
2212	Normal					

ND:not delivery

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Gestation period (day)			
Animal-No.	Finding Part		24	----->	25	
			1	2	3	
2401	Salivation	-	+	-	-	ND
2402	Salivation					
2403	Normal					
2404	Salivation					
2405	Salivation	-	+	-	-	ND
2406	Soiled fur Anogenital region Salivation					
2407	Abnormal respiratory noise Soiled fur Anogenital region Salivation					
2408	Salivation					
2409	Salivation					
2410	Irregular respiration Abnormal respiratory noise Salivation					
2411	Salivation Urogenital hemorrhage	-	-	-	-	ND
2412	Salivation	-	-	-	-	ND

ND:not delivery

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			Lactation period (day)											
Animal-No.	Finding Part	0----->			1----->			2----->			3----->			4		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2002	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2003	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2004	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2005	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2006	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2008	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2009	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2010	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2011	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day												Lactation period (day) 0-----> 1-----> 2-----> 3-----> 4
Animal-No.	Finding Part	0----->			1----->			2----->			3----->			SC
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
2101	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2102	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2104	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2105	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2106	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2107	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2108	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2109	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2110	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2111	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2112	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day														
Animal-No.	Finding Part	0----->			1----->			2----->			3----->			Lactation period (day) 4		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2201	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2202	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2204	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2205	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2206	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2208	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2209	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2210	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2211	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2212	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day		Lactation period (day)												
Animal-No.	Finding Part	0----->			1----->			2----->			3----->			4		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2301	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2302	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2303	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2304	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2305	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2306	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2307	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2308	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2309	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2310	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2311	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC
2312	Normal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day	Lactation period (day)														
Animal-No.	Finding Part		0----->			1----->			2----->			3----->			4		
			1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2402	Salivation		-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	SC
2403	Salivation			-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	SC
2404	Normal		-	-	-	-	-	-	-				AP				
2407	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	SC
2408	Salivation		-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	SC
2409	Salivation		-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	SC
2411	Normal			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SC

SC:sacrificed

AP:all pups died

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

1 :Before dosing

2 :Just after dosing to approximate 30 minutes after dosing

3 :3 to 6 hours after dosing

Appendix 2-1. Body weight changes of male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)							Gain (0-42) Unit:g
		0	7	14	21	28	35	42	
00 Control 0	1001	352.6	378.2	407.0	435.9	465.6	477.5	500.3	147.7
	1002	380.7	411.6	444.0	469.9	498.3	536.7	569.1	188.4
	1003	366.2	405.3	440.3	481.0	509.7	532.5	552.7	186.5
	1004	351.3	383.0	413.7	436.3	459.7	493.7	511.4	160.1
	1005	364.4	397.8	436.7	468.5	492.3	525.0	541.3	176.9
	1006	377.7	412.4	443.7	460.6	484.0	505.1	528.4	150.7
	1007	374.1	405.9	430.7	456.8	475.9	499.3	524.7	150.6
	1008	387.6	410.8	435.1	450.0	477.8	508.8	531.1	143.5
	1009	366.7	395.3	417.9	439.6	469.0	488.5	513.7	147.0
	1010	401.5	447.6	488.5	526.2	561.1	600.3	630.8	229.3
	1011	369.5	406.3	433.1	462.6	490.0	522.3	538.9	169.4
	1012	342.5	370.9	403.2	430.1	457.4	480.2	502.2	159.7
		N	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	369.6	402.1	432.8	459.8	486.7	514.2	537.1
		S.D.	16.4	19.9	22.5	26.2	28.3	33.5	35.8
									167.5
									24.8
01 BPF-SG 8	1101	366.5	401.5	431.2	457.7	480.2	492.7	512.4	145.9
	1102	385.7	427.1	460.5	487.1	515.2	544.1	565.9	180.2
	1103	333.3	359.7	388.9	398.5	419.6	438.2	457.2	123.9
	1104	347.6	383.9	415.6	447.5	467.8	493.0	510.5	162.9
	1105	354.5	378.3	414.1	432.1	449.1	467.7	494.0	139.5
	1106	391.6	447.2	492.4	521.8	552.9	590.4	620.5	228.9
	1107	374.9	419.5	454.1	473.4	501.7	518.4	534.0	159.1
	1108	403.8	454.6	490.9	516.1	545.6	578.0	603.6	199.8
	1109	377.1	417.3	450.6	473.9	496.9	525.9	542.6	165.5
	1110	364.9	391.1	414.6	439.3	462.7	488.6	506.7	141.8
	1111	389.9	431.6	464.3	487.3	512.8	539.7	558.5	168.6
	1112	355.5	389.5	419.6	444.9	468.9	493.7	511.3	155.8
		N	12	12	12	12	12	12	12
		Mean	370.4	408.4	441.4	465.0	489.5	514.2	534.8
		S.D.	20.6	29.1	32.5	35.5	39.1	44.2	46.5
									164.3
									28.4

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

-248-

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)							Gain (0-42) Unit:g
		0	7	14	21	28	35	42	
02 BPF-SG 40	1201	384.2	425.7	467.2	496.9	532.8	560.7	587.9	203.7
	1202	368.2	391.7	416.8	432.2	458.0	491.0	514.9	146.7
	1203	374.6	413.3	445.6	460.2	479.2	498.3	506.9	132.3
	1204	362.1	404.5	446.1	475.8	499.2	525.1	560.1	198.0
	1205	340.8	369.3	391.3	404.6	421.1	436.3	456.0	115.2
	1206	349.5	371.4	396.5	422.7	446.8	473.5	490.9	141.4
	1207	354.8	382.4	411.6	438.9	465.3	480.3	506.6	151.8
	1208	385.5	427.0	465.5	500.0	532.3	565.0	598.4	212.9
	1209	368.9	404.4	434.9	452.3	474.2	507.1	531.2	162.3
	1210	340.8	373.0	407.8	418.2	445.2	458.7	480.9	140.1
	1211	389.5	419.9	448.8	468.5	495.4	525.2	557.0	167.5
	1212	394.9	429.8	462.1	492.8	516.9	556.1	586.8	191.9
	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	367.8	401.0	432.9	455.3	480.5	506.4	531.5	163.7
	S.D.	18.7	22.9	27.1	32.4	35.7	41.4	46.3	31.4
03 BPF-SG 200	1301	344.1	375.0	414.8	449.5	477.8	501.6	517.9	173.8
	1302	372.1	408.5	439.5	458.6	492.8	514.2	538.4	166.3
	1303	367.7	410.0	444.3	468.9	483.4	503.5	515.3	147.6
	1304	380.9	421.0	453.9	473.1	497.5	516.4	537.1	156.2
	1305	375.5	404.0	428.2	461.1	491.7	524.1	539.1	163.6
	1306	342.1	371.4	407.8	433.9	462.1	481.7	508.1	166.0
	1307	351.4	371.4	397.0	415.5	429.5	447.5	464.3	112.9
	1308	402.1	437.9	460.6	466.5	497.2	522.8	551.8	149.7
	1309	389.4	415.2	445.4	460.0	486.8	514.3	536.7	147.3
	1310	364.9	395.4	423.0	440.6	466.3	488.0	511.0	146.1
	1311	358.1	395.5	427.4	447.4	471.8	490.3	515.8	157.7
	1312	357.4	381.1	404.5	419.0	444.3	466.8	497.6	140.2
	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	367.1	398.9	428.9	449.5	475.1	497.6	519.4	152.3
	S.D.	18.1	21.2	20.3	19.0	21.5	23.7	23.7	16.0

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)						Gain (0-42) Unit:g		
		0	7	14	21	28	35			
04 BPF-SG 1000	1401	407.5	423.6	436.8	453.0	467.2	486.0	503.4	95.9	
	1402	345.1	359.1	380.2	385.4	413.1	432.8	438.2	93.1	
	1403	365.1	373.2	392.6	396.0	414.9	432.7	453.7	88.6	
	1404	359.1	370.3	400.6	404.3	427.9	440.5	458.0	98.9	
	1405	337.9	342.9	353.4	365.6	370.5	381.2	382.8	44.9	
	1406	382.9	392.1	413.3	417.4	436.2	450.1	467.4	84.5	
	1407	350.1	364.7	390.8	414.4	441.4	463.0	479.7	129.6	
	1408	358.8	354.7	390.0	413.7	437.1	456.0	487.7	128.9	
	1409	372.0	381.1	374.9	D					
	1410	364.5	367.2	375.4	376.8	386.4	410.0	419.1	54.6	
	1411	386.9	388.4	414.5	440.6	455.6	470.0	480.5	93.6	
	1412	382.9	401.0	417.3	431.5	447.7	474.1	501.6	118.7	
		N	12	12	12	11	11	11	11	
		Mean	367.7	376.5	395.0	409.0	427.1	445.1	461.1	
		S.D.	19.8	22.2	22.9	26.9	29.0	30.4	36.6	
								93.8		
								26.8		

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 2-2. Body weight changes of female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)									Gain (0-14) Unit:g
		0	7	14	21	28	35	42	49	53	
00 Control 0	2001	217.0	227.2	232.5	268.3	282.0	265.6	272.7	284.5	292.9	15.5
	2002	225.9	245.9	256.1	-	-	-	-	-	-	30.2
	2003	226.0	243.4	258.1	-	-	-	-	-	-	32.1
	2004	237.0	256.1	267.5	-	-	-	-	-	-	30.5
	2005	240.0	258.0	270.7	-	-	-	-	-	-	30.7
	2006	223.0	240.7	247.8	-	-	-	-	-	-	24.8
	2007	218.6	239.3	247.4	-	-	-	-	-	-	28.8
	2008	228.0	232.4	247.9	-	-	-	-	-	-	19.9
	2009	227.7	238.2	254.5	-	-	-	-	-	-	26.8
	2010	236.9	255.9	262.0	-	-	-	-	-	-	25.1
	2011	222.2	246.7	260.1	-	-	-	-	-	-	37.9
	2012	215.0	229.8	233.1	-	-	-	-	-	-	18.1
		N	12	12	12	1	1	1	1	1	12
		Mean	226.4	242.8	253.1	268.3	282.0	265.6	272.7	284.5	26.7
		S.D.	8.1	10.3	12.0	-	-	-	-	-	6.4
01 BPF-SG 8	2101	234.0	239.8	262.2	-	-	-	-	-	-	28.2
	2102	223.1	240.4	246.8	-	-	-	-	-	-	23.7
	2103	244.9	253.6	258.9	294.0	317.2	304.9	309.5	315.4	318.0	14.0
	2104	232.8	249.8	268.6	-	-	-	-	-	-	35.8
	2105	231.8	247.2	260.0	-	-	-	-	-	-	28.2
	2106	238.5	256.5	262.8	-	-	-	-	-	-	24.3
	2107	219.5	224.3	227.6	-	-	-	-	-	-	8.1
	2108	221.2	240.6	254.5	-	-	-	-	-	-	33.3
	2109	218.5	235.9	247.5	-	-	-	-	-	-	29.0
	2110	220.8	228.0	235.6	-	-	-	-	-	-	14.8
	2111	230.5	249.3	253.6	-	-	-	-	-	-	23.1
	2112	225.6	231.6	245.9	-	-	-	-	-	-	20.3
		N	12	12	12	1	1	1	1	1	12
		Mean	228.4	241.4	252.0	294.0	317.2	304.9	309.5	315.4	23.6
		S.D.	8.3	10.2	11.9	-	-	-	-	-	8.2

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)				Gain (0-14)	Unit:g
		0	7	14	21		
02 BPF-SG 40	2201	219.2	224.3	238.1	-	18.9	
	2202	238.2	250.3	256.4	-	18.2	
	2203	230.6	246.0	254.5	-	23.9	
	2204	224.3	239.1	244.9	-	20.6	
	2205	237.0	249.9	260.1	-	23.1	
	2206	223.8	236.5	244.7	-	20.9	
	2207	236.9	246.9	267.6	-	30.7	
	2208	220.8	232.3	242.1	-	21.3	
	2209	219.8	235.8	253.2	-	33.4	
	2210	233.5	244.8	251.7	-	18.2	
	2211	222.7	236.9	246.5	-	23.8	
	2212	227.1	234.8	238.3	279.9	11.2	
		N	12	12	12	1	12
		Mean	227.8	239.8	249.8	279.9	22.0
		S.D.	7.1	7.9	9.0	-	5.8
03 BPF-SG 200	2301	242.1	243.7	250.9	-	8.8	
	2302	231.4	238.7	238.6	-	7.2	
	2303	222.9	229.7	241.5	-	18.6	
	2304	219.1	222.4	227.1	-	8.0	
	2305	237.5	254.6	261.1	-	23.6	
	2306	213.6	226.3	241.2	-	27.6	
	2307	223.9	233.3	236.7	-	12.8	
	2308	236.5	238.7	236.1	-	-0.4	
	2309	225.9	234.7	240.4	-	14.5	
	2310	238.7	247.9	269.3	-	30.6	
	2311	220.3	223.8	220.7	-	0.4	
	2312	225.8	230.6	238.8	-	13.0	
		N	12	12	12	-	12
		Mean	228.1	235.4	241.9	-	13.7
		S.D.	9.0	9.8	13.3	-	9.9

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)				Gain (0-14) Unit:g
		0	7	14	21	
04 BPF-SG 1000	2401	231.0	228.6	238.1	-	7.1
	2402	231.2	228.6	240.4	-	9.2
	2403	215.1	218.0	230.3	-	15.2
	2404	216.6	225.1	232.1	-	15.5
	2405	220.7	236.1	234.3	-	13.6
	2406	227.0	237.8	257.6	266.0	30.6
	2407	239.4	234.9	240.2	-	0.8
	2408	240.8	234.8	247.3	-	6.5
	2409	239.1	241.5	248.5	-	9.4
	2410	232.0	245.6	245.6	-	13.6
	2411	224.9	240.2	250.6	-	25.7
	2412	224.1	231.7	249.3	259.9	25.2
						12
						14.4
						8.9

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 2-3. Body weight changes of dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Gestation period (day)				Gain (0-20) Unit:g
		0	7	14	20	
00 Control 0	2002	263.0	298.5	328.7	397.2	134.2
	2003	260.8	295.3	329.3	410.9	150.1
	2004	271.6	302.4	335.1	408.4	136.8
	2005	278.6	300.1	337.9	415.6	137.0
	2006	245.7	270.6	288.5	339.7	94.0
	2007NP	253.8+	287.4+	291.0+	303.8+	50.0+
	2008	243.8	270.3	309.9	380.3	136.5
	2009	260.3	289.5	327.2	405.1	144.8
	2010	268.2	301.4	329.3	420.6	152.4
	2011	261.5	295.0	323.0	414.5	153.0
	2012NP	228.4+	275.6+	281.6+	311.2+	82.8+
	N	9	9	9	9	9
01 BPF-SG 8	Mean	261.5	291.5	323.2	399.1	137.6
	S.D.	11.2	12.5	15.2	25.3	18.0
	2101	261.6	304.6	345.1	430.0	168.4
	2102	257.8	277.4	306.0	349.3	91.5
	2104	274.2	296.4	327.6	396.0	121.8
	2105	264.8	287.3	318.0	376.8	112.0
	2106	268.3	302.3	335.3	409.7	141.4
	2107	230.8	258.4	290.7	362.6	131.8
	2108	255.4	288.5	321.5	391.0	135.6
	2109	253.3	277.9	311.4	392.8	139.5
	2110	242.1	276.1	309.4	381.1	139.0
	2111	256.6	297.1	336.1	408.7	152.1
	2112	245.6	264.7	296.1	370.7	125.1
	N	11	11	11	11	11
BPF-SG	Mean	255.5	284.6	317.9	388.1	132.6
	S.D.	12.4	15.1	17.2	23.2	20.3

NP:non-pregnancy

+ :The values with plus sign(+) were excluded from the calculation.

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

-254-

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Gestation period (day)				Gain (0-20)	Unit:g
		0	7	14	20		
02 BPF-SG 40	2201	245.1	282.3	313.5	394.9	149.8	
	2202	256.5	295.2	336.2	422.7	166.2	
	2203NP	254.5+	261.2+	269.1+	271.6+	17.1+	
	2204	250.6	282.3	319.9	396.0	145.4	
	2205	272.9	304.5	342.0	423.4	150.5	
	2206	243.9	271.1	301.0	360.5	116.6	
	2207NP	265.8+	294.4+	301.0+	290.8+	25.0+	
	2208	238.6	267.7	301.1	370.3	131.7	
	2209	253.5	284.7	321.9	391.9	138.4	
	2210	259.6	286.1	317.0	394.5	134.9	
	2211	248.1	275.5	303.0	378.3	130.2	
	2212	286.1	301.3	331.5	406.4	120.3	
		N	10	10	10	10	
		Mean	255.5	285.1	318.7	393.9	138.4
		S.D.	14.4	12.2	14.6	20.5	15.0
03 BPF-SG 200	2301	250.7	283.3	321.6	386.1	135.4	
	2302	236.7	264.8	290.2	358.4	121.7	
	2303	246.9	269.0	294.5	346.3	99.4	
	2304	218.0	249.7	278.7	334.3	116.3	
	2305	264.4	288.8	312.0	388.2	123.8	
	2306	236.5	249.3	286.3	345.4	108.9	
	2307	246.6	272.4	307.9	385.7	139.1	
	2308	241.8	273.2	308.4	382.6	140.8	
	2309	242.6	275.0	313.2	383.6	141.0	
	2310	261.3	288.6	330.6	386.9	125.6	
	2311	227.8	264.6	288.4	356.9	129.1	
	2312	246.9	270.0	297.3	363.4	116.5	
		N	12	12	12	12	
		Mean	243.4	270.7	302.4	368.2	124.8
		S.D.	12.9	12.8	15.6	19.6	13.2

NP:non-pregnancy

+ :The values with plus sign(+) were excluded from the calculation.

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Gestation period (day)				Gain (0-20)	Unit:g
		0	7	14	20		
04 BPF-SG 1000	2401NP	258.3+	274.0+	279.3+	271.0+	12.7+	
	2402	243.4	258.4	292.9	344.2	100.8	
	2403	230.6	239.1	264.5	285.5	54.9	
	2404	238.0	260.6	293.5	353.8	115.8	
	2405AB	227.6+	252.5+	280.4+	298.6+	71.0+	
	2406NP	259.1+	279.7+	295.7+	278.6+ D	19.5+	
	2407	239.7	265.2	291.2	304.4	64.7	
	2408	251.1	290.5	306.7	342.2	91.1	
	2409	246.0	265.2	284.4	329.8	83.8	
	2410UK	249.9+	D			-	
	2411	251.1	281.1	308.5	340.1	89.0	
	2412NP	260.5+	277.0+	285.2+	290.6+	30.1+	
		N	7	7	7	7	
		Mean	242.8	265.7	291.7	328.6	85.7
		S.D.	7.4	16.5	14.7	24.6	20.7

NP:non-pregnancy

AB:abortion

D :dead

UK:It was unknown whether this female was implanted or not because this animals was died on early stage of gestation.

+ :The values with plus sign(+) were excluded from the calculation.

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

-256-

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Lactation period (day)		Gain (0 - 4)	Unit:g
		0	4		
00 Control 0	2002	296.2	320.4	24.2	
	2003	283.3	340.0	56.7	
	2004	315.2	350.3	35.1	
	2005	314.5	332.5	18.0	
	2006	292.6	296.3	3.7	
	2008	267.2	303.4	36.2	
	2009	306.1	329.4	23.3	
	2010	310.4	333.2	22.8	
	2011	301.2	337.5	36.3	
	N	9	9	9	
01 BPF-SG 8	Mean	298.5	327.0	28.5	
	S.D.	15.8	17.5	14.8	
	2101	320.0	343.9	23.9	
	2102	305.1	314.2	9.1	
	2104	287.5	313.2	25.7	
	2105	287.1	309.2	22.1	
	2106	287.5	345.6	58.1	
	2107	270.3	288.7	18.4	
	2108	288.4	306.1	17.7	
	2109	269.3	317.4	48.1	
	2110	262.7	296.3	33.6	
	2111	296.2	328.9	32.7	
	2112	261.6	303.0	41.4	
	N	11	11	11	
	Mean	285.1	315.1	30.1	
	S.D.	18.1	18.1	14.5	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No.		Lactation period (day)			Unit:g
Dose		0	4	Gain (0 - 4)	
02 BPF-SG 40	2201	284.1	315.4	31.3	
	2202	288.5	292.1	3.6	
	2204	301.0	323.4	22.4	
	2205	307.2	298.2	-9.0	
	2206	276.5	304.3	27.8	
	2208	278.9	289.2	10.3	
	2209	311.4	315.6	4.2	
	2210	285.0	327.5	42.5	
	2211	254.5	298.6	44.1	
	2212	312.6	330.8	18.2	
		N	10	10	10
		Mean	290.0	309.5	19.5
		S.D.	18.3	15.0	17.4
03 BPF-SG 200	2301	299.8	314.8	15.0	
	2302	272.3	292.5	20.2	
	2303	253.8	277.5	23.7	
	2304	286.2	296.9	10.7	
	2305	271.9	310.1	38.2	
	2306	255.6	259.3	3.7	
	2307	269.9	291.0	21.1	
	2308	266.6	298.8	32.2	
	2309	263.8	285.8	22.0	
	2310	271.4	318.9	47.5	
	2311	262.1	283.8	21.7	
	2312	250.7	302.5	51.8	
		N	12	12	12
		Mean	268.7	294.3	25.7
		S.D.	13.8	16.7	14.3

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Lactation period (day)		Gain (0 - 4)	Unit:g
		0	4		
04 BPF-SG 1000	2402	259.5	261.8	2.3	
	2403	253.5	246.8	-6.7	
	2404	256.3	AP	-	
	2407	271.1	284.1	13.0	
	2408	291.9	279.7	-12.2	
	2409	285.1	279.9	-5.2	
	2411	309.8	296.2	-13.6	
N		7	6	6	
Mean		275.3	274.8	-3.7	
S.D.		21.1	17.6	10.0	

258 AP:all pups died

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 3-1. Food consumption of male rats

Exp. No. E786 (115-236)

- 259 -

Group-No.	Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)					Unit:g/animal/day	Cumulative consumption		Unit:g
			0 => 7	7 => 14	21 => 28	28 => 35	35 => 42		0 => 14	21 => 42	
Control 0	00	1001	25	25	-	25	25		351	-	
	1002	27	27	28	30	30		377	616		
	1003	26	27	28	27	27		374	573		
	1004	25	26	27	28	28		363	584		
	1005	27	27	27	27	27		375	566		
	1006	27	27	25	26	25		376	531		
	1007	28	27	26	26	27		385	547		
	1008	27	26	27	28	28		371	585		
	1009	24	24	25	25	25		342	530		
	1010	34	32	32	34	34		459	700		
	1011	26	26	27	28	28		363	577		
	1012	26	26	27	26	27		367	556		
	N	12	12	11	12	12		12	11		
	Mean	27	27	27	28	28		375	579		
	S.D.	3	2	2	3	3		29	47		
BPF-SG 8	01	1101	28	26	26	24	24		379	516	
	1102	29	28	27	28	28		397	582		
	1103	24	26	-	26	27		354	-		
	1104	27	27	28	28	28		375	588		
	1105	23	24	23	25	25		326	515		
	1106	31	32	30	30	30		443	626		
	1107	29	29	26	24	24		404	516		
	1108	32	30	29	30	30		435	626		
	1109	29	28	27	27	27		399	569		
	1110	24	22	24	25	26		323	522		
	1111	28	27	26	27	27		383	554		
	1112	27	28	26	27	27		381	563		
	N	12	12	11	12	12		12	11		
	Mean	28	27	27	27	27		383	562		
	S.D.	3	3	2	2	2		37	42		

BPF-SG : dihydroxydiphenylmethane

-260-

Group-No.	Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)					Unit:g/animal/day	Cumulative consumption		Unit:g
			=> 0 7	=> 7 14	=> 21 28	=> 28 35	=> 35 42		=> 14	=> 21 42	
02 BPF-SG 40	1201	29	29	30	30	30	30		412	633	
	1202	26	25	26	26	26	26		353	544	
	1203	27	26	25	25	23	23		377	513	
	1204	28	29	28	28	29	29		400	590	
	1205	28	26	24	24	24	24		382	509	
	1206	24	25	26	25	26	26		339	546	
	1207	27	26	27	25	27	27		371	553	
	1208	29	30	30	30	30	30		412	627	
	1209	28	26	26	27	27	27		382	555	
	1210	26	27	25	25	26	26		365	534	
	1211	29	27	28	28	29	29		393	602	
	1212	28	29	-	32	33	33		399	-	
	N	12	12	11	12	12	12		12	11	
	Mean	27	27	27	27	28	28		382	564	
	S.D.	2	2	2	3	3	3		23	43	
03 BPF-SG 200	1301	24	26	28	27	26	26		344	566	
	1302	26	26	27	27	27	27		366	568	
	1303	28	27	25	25	26	26		388	530	
	1304	30	30	29	28	28	28		417	594	
	1305	26	25	26	27	26	26		358	550	
	1306	24	25	26	26	25	25		344	538	
	1307	24	24	23	23	23	23		331	481	
	1308	30	28	27	27	29	29		404	585	
	1309	27	27	28	30	29	29		377	609	
	1310	25	25	26	25	26	26		346	538	
	1311	28	27	26	27	28	28		382	565	
	1312	26	25	26	26	27	27		362	555	
	N	12	12	12	12	12	12		12	12	
	Mean	27	26	26	27	27	27		368	557	
	S.D.	2	2	2	2	2	2		26	34	

BPF-SG : dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)					Unit:g/animal/day	Cumulative consumption		Unit:g
		0 => 7	7 => 14	21 => 28	28 => 35	35 => 42		0 => 14	21 => 42	
04 BPF-SG 1000	1401	24	25	26	28	27		344	565	
	1402	23	24	30	27	25		333	572	
	1403	20	24	26	26	24		307	534	
	1404	20	26	27	28	26		325	568	
	1405	21	22	24	23	22		301	481	
	1406	20	26	-	24	24		322	-	
	1407	19	26	31	29	28		319	618	
	1408	15	27	28	28	30		291	606	
	1409	19	18	D				263	-	
	1410	23	23	24	25	25		320	523	
	1411	24	27	29	29	28		355	604	
	1412	21	26	-	30	32		332	-	
	N	12	12	9	11	11		12	9	
	Mean	21	25	27	27	26		318	563	
	S.D.	3	3	2	2	3		25	44	

D :dead

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 3-2. Food consumption of female rats

Exp. No. E786 (115-236)

- 262 -

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)						Unit:g/animal/day	Cumulative consumption	Unit:g
		0 => 7	7 => 14	28 => 35	35 => 42	42 => 49	49 => 53			
00 Control 0	2001	17	18	16	18	19	20		246	
	2002	19	19	-	-	-	-		271	
	2003	20	19	-	-	-	-		276	
	2004	19	19	-	-	-	-		272	
	2005	20	19	-	-	-	-		270	
	2006	19	18	-	-	-	-		258	
	2007	19	19	-	-	-	-		266	
	2008	18	17	-	-	-	-		246	
	2009	18	19	-	-	-	-		265	
	2010	19	18	-	-	-	-		263	
	2011	22	21	-	-	-	-		297	
	2012	17	16	-	-	-	-		231	
		N	12	12	1	1	1		12	
		Mean	19	19	16	18	19	20	263	
		S.D.	1	1	-	-	-	-	17	
01 BPF-SG 8	2101	19	19	-	-	-	-		266	
	2102	18	17	-	-	-	-		245	
	2103	19	19	17	18	20	19		262	
	2104	18	18	-	-	-	-		252	
	2105	19	18	-	-	-	-		256	
	2106	22	20	-	-	-	-		292	
	2107	17	16	-	-	-	-		225	
	2108	19	19	-	-	-	-		268	
	2109	18	17	-	-	-	-		246	
	2110	17	18	-	-	-	-		245	
	2111	20	19	-	-	-	-		272	
	2112	17	18	-	-	-	-		248	
		N	12	12	1	1	1		12	
		Mean	19	18	17	18	20	19	256	
		S.D.	1	1	-	-	-	-	17	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)		Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 14	Unit:g => 14
		0 => 7	7 => 14			
02 BPF-SG 40	2201	17	17		240	
	2202	21	17		265	
	2203	18	17		242	
	2204	19	19		266	
	2205	20	20		277	
	2206	18	18		253	
	2207	18	19		264	
	2208	18	17		243	
	2209	21	21		292	
	2210	19	19		267	
	2211	18	17		240	
	2212	17	17		237	
-	N	12	12		12	
	Mean	19	18		257	
	S.D.	1	1		17	
03 BPF-SG 200	2301	17	17		240	
	2302	18	15		234	
	2303	15	14		204	
	2304	15	15		212	
	2305	19	17		256	
	2306	18	18		257	
	2307	17	15		226	
	2308	17	17		238	
	2309	16	16		222	
	2310	21	22		304	
	2311	17	16		228	
	2312	16	19		245	
-	N	12	12		12	
	Mean	17	17		239	
	S.D.	2	2		26	

BPF-SG : dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Administration period (day)		Unit:g/animal/day	Cumulative consumption	Unit:g => 14
		0 => 7	7 => 14			
04 BPF-SG 1000	2401	13	13		184	
	2402	14	17		215	
	2403	15	16		215	
	2404	15	17		220	
	2405	15	16		213	
	2406	16	19		243	
	2407	14	14		193	
	2408	14	18		225	
	2409	15	16		215	
	2410	17	16		237	
	2411	19	20		269	
	2412	16	17		231	
		N	12	12	12	
		Mean	15	17	222	
		S.D.	2	2	22	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 3-3. Food consumption of dams

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Gestation period (day)				Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 20	Unit:g
		0 => 7	7 => 14	14 => 18	18 => 20			
00 Control 0	2002	24	26	26	23			495
	2003	23	24	25	24			477
	2004	21	22	24	21			441
	2005	22	24	27	22			475
	2006	21	22	22	17			425
	2007NP	22+	22+	20+	18+			424+
	2008	20	22	24	21			430
	2009	22	24	27	21			473
	2010	22	23	25	20			457
	2011	23	23	28	23			484
	2012NP	22+	21+	18+	21+			409+
	N	9	9	9	9			9
01 BPF-SG 8	Mean	22	23	25	21			462
	S.D.	1	1	2	2			25
	2101	22	26	29	23			496
	2102	18	20	21	16			382
	2104	20	21	23	20			417
	2105	20	21	23	18			413
	2106	24	25	26	20			484
	2107	17	20	22	19			383
	2108	21	22	24	17			432
	2109	20	22	24	23			440
	2110	20	22	25	18			434
	2111	23	25	27	20			485
	2112	19	20	21	18			395
-265-	N	11	11	11	11			11
	Mean	20	22	24	19			433
	S.D.	2	2	3	2			41

NP:non-pregnancy

+ :The values with plus sign(+) were excluded from the calculation.

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Gestation period (day)				Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 20	Unit:g
		0 => 7	7 => 14	14 => 18	18 => 20			
02 BPF-SG 40	2201	23	23	26	18		456	
	2202	23	26	27	20		489	
	2203NP	15+	17+	16+	14+		317+	
	2204	23	24	26	21		482	
	2205	22	25	27	25		493	
	2206	19	22	23	16		411	
	2207NP	20+	22+	17+	12+		387+	
	2208	20	23	22	21		433	
	2209	22	25	26	19		476	
	2210	21	23	28	20		454	
	2211	20	21	22	19		414	
	2212	19	21	26	21		430	
		N	10	10	10		10	
		Mean	21	23	25	20	454	
		S.D.	2	2	2	2	31	
03 BPF-SG 200	2301	19	24	27	24		460	
	2302	19	20	24	16		405	
	2303	16	19	24	11		364	
	2304	19	20	25	19		409	
	2305	19	23	25	23		441	
	2306	16	19	24	15		375	
	2307	19	21	23	18		408	
	2308	21	24	28	21		467	
	2309	19	22	24	19		421	
	2310	23	25	28	15		472	
	2311	21	21	26	15		434	
	2312	20	21	25	18		423	
		N	12	12	12	12	12	
		Mean	19	22	25	18	423	
		S.D.	2	2	2	4	34	

NP:non-pregnancy

+ :The values with plus sign(+) were excluded from the calculation.

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Gestation period (day)				Unit:g/animal/day	Cumulative consumption 0 => 20	Unit:g
		0 => 7	7 => 14	14 => 18	18 => 20			
04 BPF-SG 1000	2401NP	15+	16+	15+	13+		303+	
	2402	17	20	22	19		391	
	2403	17	19	20	17		367	
	2404	19	23	25	21		438	
	2405AB	19+	21+	25+	16+		411+	
	2406NP	20+	21+	19+	13+ D		395+	
	2407	19	22	23	17		416	
	2408	20	22	22	19		417	
	2409	17	19	22	20		381	
	2410UK	D					-	
	2411	22	23	25	19		449	
	2412NP	19+	19+	20+	12+		366+	
				N			7	
				Mean	19	21	408	
				S.D.	2	2	30	

NP:non-pregnancy

AB:abortion

D :dead

UK:It was unknown whether this female was implanted or not because this animals was died on early stage of gestation.

+ :The values with plus sign(+) were excluded from the calculation.

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No.		Lactation period (day)	Unit:g/animal/day
Dose mg/kg/day	Animal-No. =>	0 4	
00 Control 0	2002	27	
	2003	37	
	2004	33	
	2005	33	
	2006	24	
	2008	37	
	2009	32	
	2010	35	
	2011	38	
	N	9	
01 BPF-SG 8	Mean	33	
	S.D.	5	
	2101	36	
	2102	24	
	2104	31	
	2105	27	
	2106	37	
	2107	23	
	2108	23	
	2109	30	
	2110	30	
	2111	34	
	2112	31	
	N	11	
	Mean	30	
	S.D.	5	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No.		Lactation period (day)	Unit:g/animal/day
Dose		0	
mg/kg/day	Animal-No.	=> 4	
02	2201	34	
BPF-SG	2202	18	
40	2204	39	
	2205	15	
	2206	31	
	2208	20	
	2209	27	
	2210	37	
	2211	31	
	2212	30	
	N	10	
	Mean	28	
	S.D.	8	
03	2301	27	
BPF-SG	2302	27	
200	2303	22	
	2304	24	
	2305	31	
	2306	20	
	2307	32	
	2308	32	
	2309	31	
	2310	25	
	2311	27	
	2312	32	
	N	12	
	Mean	28	
	S.D.	4	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Group-No.		Lactation period (day)	Unit:g/animal/day
Dose mg/kg/day	Animal-No. =>	0 4	
04	2402	18	
BPF-SG	2403	17	
1000	2404	AP	
	2407	16	
	2408	20	
	2409	23	
	2411	19	
	N	6	
	Mean	19	
	S.D.	2	

270 AP:all pups died
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 4-1. Absolute and relative organ weights of male rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Body weight (g)	Testes (g)	Testes (g%)	Epididymides (mg)	Epididymides (mg%)	Prostate (mg)	Prostate (mg%)	Seminal vesicle (mg)	Seminal vesicle (mg%)	
00 Control 0	1001	500.3	3.24	0.65	1240	248	1434	287	1961	392	
	1002	569.1	3.25	0.57	1238	218	1383	243	1555	273	
	1003	552.7	3.41	0.62	1256	227	1070	194	1543	279	
	1004	511.4	3.82	0.75	1394	273	1441	282	1917	375	
	1005	541.3	3.28	0.61	1240	229	1341	248	1496	276	
	1006	528.4	3.18	0.60	1300	246	1431	271	1711	324	
	1007	524.7	3.55	0.68	1360	259	1195	228	1840	351	
	1008	531.1	3.36	0.63	1150	217	1217	229	1781	335	
	1009	513.7	3.04	0.59	1318	257	1635	318	1703	332	
	1010	630.8	3.46	0.55	1412	224	1121	178	1414	224	
	1011	538.9	3.57	0.66	1221	227	1475	274	1865	346	
	1012	502.2	2.05	0.41	916	182	1538	306	1589	316	
		N	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	537.1	3.27	0.61	1254	234	1357	255	1698	319
		S.D.	35.8	0.44	0.08	131	24	172	43	178	48
01 BPF-SG 8	1101	512.4	3.12	0.61	1255	245	1255	245	1270	248	
	1102	565.9	2.93	0.52	1218	215	1399	247	1357	240	
	1103	457.2	2.89	0.63	1094	239	1065	233	1378	301	
	1104	510.5	3.68	0.72	1411	276	916	179	1618	317	
	1105	494.0	3.31	0.67	1206	244	1081	219	1498	303	
	1106	620.5	2.90	0.47	1226	198	1505	243	1583	255	
	1107	534.0	3.01	0.56	1277	239	1123	210	1541	289	
	1108	603.6	2.99	0.50	1284	213	1254	208	1531	254	
	1109	542.6	3.55	0.65	1341	247	1132	209	1186	219	
	1110	506.7	2.40	0.47	890	176	1023	202	1645	325	
	1111	558.5	2.68	0.48	817	146	1363	244	1372	246	
	1112	511.3	3.32	0.65	1207	236	1092	214	1512	296	
		N	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	534.8	3.07	0.58	1186	223	1184	221	1458	274
		S.D.	46.5	0.36	0.09	174	36	173	21	143	35

BPF-SG: dihydroxydiphenylmethane

- 272 -

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Body weight (g)	Testes (g)	Testes (g%)	Epididymides (mg)	Epididymides (mg%)	Prostate (mg)	Prostate (mg%)	Seminal vesicle (mg)	Seminal vesicle (mg%)	
02 BPF-SG 40	1201	587.9	2.91	0.49	1242	211	803	137	1641	279	
	1202	514.9	3.30	0.64	1129	219	947	184	1490	289	
	1203	506.9	4.11	0.81	1360	268	849	167	1186	234	
	1204	560.1	3.06	0.55	1200	214	1336	239	1566	280	
	1205	456.0	3.68	0.81	1338	293	1309	287	1569	344	
	1206	490.9	3.21	0.65	1162	237	1245	254	1260	257	
	1207	506.6	3.39	0.67	1226	242	1230	243	1712	338	
	1208	598.4	3.00	0.50	1225	205	1648	275	1480	247	
	1209	531.2	3.56	0.67	1364	257	1292	243	1488	280	
	1210	480.9	2.78	0.58	1151	239	1069	222	1266	263	
	1211	557.0	3.47	0.62	1438	258	1331	239	1891	339	
	1212	586.8	3.34	0.57	1433	244	1085	185	2159	368	
		N	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	531.5	3.32	0.63	1272	241	1179	223	1559	293
		S.D.	46.3	0.37	0.10	109	26	239	45	275	43
03 BPF-SG 200	1301	517.9	3.37	0.65	1082	209	1130	218	1478	285	
	1302	538.4	3.24	0.60	1221	227	1318	245	1333	248	
	1303	515.3	3.58	0.69	1303	253	1127	219	1514	294	
	1304	537.1	3.10	0.58	1190	222	1470	274	1490	277	
	1305	539.1	3.43	0.64	1572	292	880	163	1406	261	
	1306	508.1	3.10	0.61	1143	225	1362	268	1383	272	
	1307	464.3	3.14	0.68	1081	233	893	192	1175	253	
	1308	551.8	3.01	0.55	1124	204	1448	262	1363	247	
	1309	536.7	3.61	0.67	1477	275	1513	282	1600	298	
	1310	511.0	3.26	0.64	1166	228	1127	221	1249	244	
	1311	515.8	3.64	0.71	1271	246	919	178	1590	308	
	1312	497.6	2.15	0.43	840	169	1444	290	1745	351	
		N	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Mean	519.4	3.22	0.62	1206	232	1219	234	1444	278
		S.D.	23.7	0.40	0.08	190	32	237	42	159	31

BPF-SG: dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Body weight (g)	Testes (g)	(g%)	Epididymides (mg)	(mg%)	Prostate (mg)	(mg%)	Seminal vesicle (mg)	(mg%)
04 BPF-SG 1000	1401	503.4	3.17	0.63	1134	225	1008	200	1380	274
	1402	438.2	2.89	0.66	1048	239	1067	243	1038	237
	1403	453.7	3.09	0.68	1122	247	830	183	1222	269
	1404	458.0	3.77	0.82	1235	270	1082	236	1389	303
	1405	382.8	3.09	0.81	1108	289	722	189	880	230
	1406	467.4	3.71	0.79	1192	255	1049	224	1321	283
	1407	479.7	3.25	0.68	1326	276	1125	235	1337	279
	1408	487.7	3.16	0.65	1017	209	1208	248	1288	264
	1410	419.1	3.10	0.74	1030	246	923	220	1031	246
	1411	480.5	2.97	0.62	1087	226	1078	224	1011	210
	1412	501.6	3.98	0.79	1308	261	1182	236	1517	302
<hr/>		N	11	11	11	11	11	11	11	11
Mean		461.1	3.29	0.72	1146	249	1025	222	1219	263
S.D.		36.6	0.36	0.08	107	24	147	22	200	30

BPF-SG: dihydroxydiphenylmethane

Appendix 4-2. Absolute and relative organ weights of female rats

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Body weight (g)	Ovaries (mg)	Ovaries (mg%)
00 Control 0	2002	320.4	86	27
	2003	340.0	97	29
	2004	350.3	106	30
	2005	332.5	101	30
	2006	296.3	74	25
	2008	303.4	99	33
	2009	329.4	110	33
	2010	333.2	110	33
	2011	337.5	100	30
	N	9	9	
01 BPF-SG 8	Mean	327.0	98	30
	S.D.	17.5	12	3
	2101	343.9	117	34
	2102	314.2	85	27
	2104	313.2	111	35
	2105	309.2	98	32
	2106	345.6	96	28
	2107	288.7	77	27
	2108	306.1	88	29
	2109	317.4	99	31
	2110	296.3	93	31
	2111	328.9	101	31
	2112	303.0	97	32
	N	11	11	
	Mean	315.1	97	31
	S.D.	18.1	11	3

BPF-SG: dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Body weight (g)	Ovaries (mg)	Ovaries (mg%)
02 BPF-SG 40	2201	315.4	100	32
	2202	292.1	91	31
	2204	323.4	112	35
	2205	298.2	107	36
	2206	304.3	90	30
	2208	289.2	109	38
	2209	315.6	87	28
	2210	327.5	116	35
	2211	298.6	86	29
	2212	330.8	93	28
		N	10	10
		Mean	309.5	99
		S.D.	15.0	11
				4
03 BPF-SG 200	2301	314.8	93	30
	2302	292.5	91	31
	2303	277.5	87	31
	2304	296.9	107	36
	2305	310.1	93	30
	2306	259.3	82	32
	2307	291.0	91	31
	2308	298.8	108	36
	2309	285.8	109	38
	2310	318.9	112	35
	2311	283.8	107	38
	2312	302.5	93	31
		N	12	12
		Mean	294.3	98
		S.D.	16.7	10
				3

BPF-SG: dihydroxydiphenylmethane

Group-No. Dose mg/kg/day	Animal-No.	Body weight (g)	Ovaries (mg)	Ovaries (mg%)
04 BPF-SG 1000	2402	261.8	63	24
	2403	246.8	69	28
	2407	284.1	115	40
	2408	279.7	116	41
	2409	279.9	76	27
	2411	296.2	78	26
N		6	6	
Mean		274.8	86	31
S.D.		17.6	23	7

276
BPF-SG: dihydroxydiphenylmethane

Appendix 5.

Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level: 0	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1001	not copulation	42	normal
1002	sacrificed	42	normal
1003	sacrificed	42	normal
1004	sacrificed	42	normal
1005	sacrificed	42	normal
1006	sacrificed	42	normal
1007	non-pregnancy	42	normal
1008	sacrificed	42	normal
1009	sacrificed	42	normal
1010	sacrificed	42	normal
1011	sacrificed	42	normal
1012	non-pregnancy	42	testes small, bilateral

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level: 8	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1101	sacrificed	42	normal
1102	sacrificed	42	normal
1103	not copulation	42	normal
1104	sacrificed	42	normal
1105	sacrificed	42	normal
1106	sacrificed	42	normal
1107	sacrificed	42	normal
1108	sacrificed	42	normal
1109	sacrificed	42	normal
1110	sacrificed	42	testes small, left white patch, multiple, left, 3x0.5 mm epididymides brown, left
1111	sacrificed	42	normal
1112	sacrificed	42	normal

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level: 40	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1201	sacrificed	42	stomach white patch, single, glandular stomach, diameter, 1 mm
1202	sacrificed	42	kidneys cyst, single, right, diameter, 1 mm scarred, multiple, bilateral, 3x1 mm
1203	non-pregnancy	42	normal
1204	sacrificed	42	normal
1205	sacrificed	42	kidneys brown patch, multiple, left, 4x2 mm
1206	sacrificed	42	normal
1207	non-pregnancy	42	normal
1208	sacrificed	42	normal
1209	sacrificed	42	small intestine diverticulum, single, jejunum, 4x3x3 mm
1210	sacrificed	42	normal
1211	sacrificed	42	normal
1212	sacrificed	42	normal

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level:	200	(mg/kg)	Generation: F0	
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____	
1301	sacrificed	42	normal		
1302	sacrificed	42	epididymides	nodule, yellowish, single, right, 2x1 mm	
1303	sacrificed	42	normal		
1304	sacrificed	42	lungs	brown patch, single, left, diameter, 1.5 mm pituitary gland cyst, single, diameter, 1 mm	
1305	sacrificed	42	normal		
1306	sacrificed	42	normal		
1307	sacrificed	42	kidneys	scarred, single, right, diameter, 1 mm	
1308	sacrificed	42	normal		
1309	sacrificed	42	lungs	brown patch, a few, left, diameter, 1.5 mm epididymides	nodule, white, single, right, 9x7x5 mm
1310	sacrificed	42	normal		
1311	sacrificed	42	normal		
1312	sacrificed	42	testes	small, bilateral	

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level: 1000	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1401	non-pregnancy	42	stomach white patch,multiple,forestomach,diameter,10 mm liver enlarged
1402	sacrificed	42	normal
1403	sacrificed	42	stomach thick,focal,single,forestomach,diameter,12 mm
1404	sacrificed	42	stomach thick,focal,single,forestomach,15x15x10 mm
1405	sacrificed	42	stomach white patch,single,forestomach,20x10 mm kidneys scarred,single,left,diameter,1 mm
1406	sacrificed	42	stomach white patch,multiple,forestomach,glandular stomach,2.5x2 mm
1407	sacrificed	42	stomach white patch,multiple,forestomach,15x10 mm liver enlarged kidneys scarred,a few,bilateral,diameter,1 mm epididymides nodule,brown,single,left,9x7x7 mm
1408	sacrificed	42	stomach white patch,multiple,forestomach,diameter,10 mm liver enlarged kidneys scarred,single,left,diameter,1 mm
1409	dead	2	[autolysis(slight)] lungs reddish,bilateral
1410	sacrificed	42	normal
1411	sacrificed	42	stomach white patch,multiple,forestomach,16x14 mm
1412	non-pregnancy	42	stomach thick,focal,single,forestomach,15x10x10 mm liver enlarged

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level: 0		(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
2001	not copulation	53	normal	
2002	sacrificed	L4	normal	
2003	sacrificed	L4	normal	
2004	sacrificed	L4	normal	
2005	sacrificed	L4	kidneys	scarred, single, right, diameter, 1 mm
2006	sacrificed	L4	normal	
2007	non-pregnancy	G25	normal	
2008	sacrificed	L4	liver	white patch, multiple, 8x4 mm
2009	sacrificed	L4	normal	
2010	sacrificed	L4	normal	
2011	sacrificed	L4	normal	
2012	non-pregnancy	G25	normal	

L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level: 8	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
2101	sacrificed	L4	normal
2102	sacrificed	L4	normal
2103	not copulation	53	normal
2104	sacrificed	L4	normal
2105	sacrificed	L4	normal
2106	sacrificed	L4	stomach white patch, single, glandular stomach, diameter, 1 mm
2107	sacrificed	L4	normal
2108	sacrificed	L4	kidneys scarred, a few, left, diameter, 1 mm
2109	sacrificed	L4	normal
2110	sacrificed	L4	small intestine diverticulum, single, jejunum, 10x2x2 mm kidneys scarred, single, right, 5x5 mm
2111	sacrificed	L4	normal
2112	sacrificed	L4	normal

L: Lactation period

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level:	40	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
2201	sacrificed	L4	normal	
2202	sacrificed	L4	normal	
2203	non-pregnancy	G25	normal	
2204	sacrificed	L4	normal	
2205	sacrificed	L4	normal	
2206	sacrificed	L4	normal	
2207	non-pregnancy	G25	normal	
2208	sacrificed	L4	normal	
2209	sacrificed	L4	normal	
2210	sacrificed	L4	normal	
2211	sacrificed	L4	normal	
2212	sacrificed	L4	kidneys	scarred, a few, right, 5x1 mm

L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level:	200	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
2301	sacrificed	L4	normal	
2302	sacrificed	L4	normal	
2303	sacrificed	L4	liver	enlarged
2304	sacrificed	L4	normal	
2305	sacrificed	L4	normal	
2306	sacrificed	L4	normal	
2307	sacrificed	L4	normal	
2308	sacrificed	L4	normal	
2309	sacrificed	L4	normal	
2310	sacrificed	L4	liver	enlarged
2311	sacrificed	L4	normal	
2312	sacrificed	L4	normal	

L: Lactation period

Appendix 5. -continued Gross necropsy findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level:	1000	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ	Findings and comments
2401	non-pregnancy	G25	stomach	white patch,multiple,forestomach,4x3 mm
2402	sacrificed	L4	stomach	white patch,single,forestomach,diameter,3 mm
2403	sacrificed	L4	stomach	white patch,multiple,forestomach,15x3 mm
2404	all pups died	L2	thymus	atrophic
			stomach	reddish contents white patch,multiple,forestomach,2x1 mm
			uterus	reddish contents
			vagina	reddish contents
2405	abortion	G25	normal	
2406	dead	G22	stomach	white patch,multiple,forestomach,10x5 mm
2407	sacrificed	L4	normal	
2408	sacrificed	L4	stomach	black patch,single,glandular stomach,2x1 mm
			liver	enlarged
2409	sacrificed	L4	stomach	white patch,multiple,forestomach,6x4 mm
2410	dead	G4	[autolysis(slight)]	
			lungs	reddish,bilateral
			stomach	black patch,single,glandular stomach,diameter,1 mm
			liver	white patch,single,18x10 mm
2411	sacrificed	L4	stomach	white patch,single,forestomach,diameter,3 mm
			kidneys	scarred,single,left,diameter,1 mm
2412	non-pregnancy	G25	liver	enlarged

L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 6.

Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level: 0	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1001	not copulation	42	prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,focal testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1002	sacrificed	42	epididymides cell debris, lumen,bilateral prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal testes and seminal vesicle are non remarkable
1003	sacrificed	42	prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1004	sacrificed	42	testes,epididymides,prostate and seminal vesicle are non remarkable
1005	sacrificed	42	testes,epididymides,prostate and seminal vesicle are non remarkable
1006	sacrificed	42	prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1007	non-pregnancy	42	prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1008	sacrificed	42	prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1009	sacrificed	42	prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1010	sacrificed	42	testes,epididymides,prostate and seminal vesicle are non remarkable
1011	sacrificed	42	prostate infiltration, inflammatory cell,dorsolateral and ventral,multifocal testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1012	non-pregnancy	42	testes atrophy, seminiferous tubule,focal,bilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male Dose level: 0 (mg/kg) Generation: F0

Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
---------------	----------------	--------------------	-------------	-----------------------------

1012			epididymides	cell debris, lumen, bilateral prostate and seminal vesicle are non remarkable
------	--	--	--------------	--

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level: 8	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1103	not copulation	42	testes atrophy, seminiferous tubule,focal,bilateral epididymides cell debris, lumen,bilateral prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal seminal vesicle is non remarkable
1110	sacrificed	42	testes atrophy, seminiferous tubule,diffuse,unilateral epididymides spermatic granuloma,focal,unilateral decrease, sperm,unilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level: 40	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1201	sacrificed	42	glandular stomach cyst, squamous cell, focal
1202	sacrificed	42	kidneys cyst, cortex, focal, unilateral inflammatory change, focal, cortex, bilateral
1203	non-pregnancy	42	prostate infiltration, inflammatory cell, ventral, focal testes, epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1205	sacrificed	42	kidneys non remarkable [no lesion corresponding to the gross finding (brown patch)]
1207	non-pregnancy	42	epididymides cell debris, lumen, bilateral prostate infiltration, inflammatory cell, ventral, multifocal testes and seminal vesicle are non remarkable
1209	sacrificed	42	jejunum diverticula

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level: 200	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1302	sacrificed	42	epididymides cell debris, lumen,unilateral [no lesion corresponding to the gross finding(nodule)]
1304	sacrificed	42	lungs hemorrhage with deposit, hematoidin crystal,focal,unilateral pituitary gland cyst,pars distalis,focal
1307	sacrificed	42	kidneys inflammatory change, focal,cortex,unilateral
1309	sacrificed	42	lungs inflammatory change, focal,unilateral epididymides spermatic granuloma,focal,unilateral
1312	sacrificed	42	testes atrophy, seminiferous tubule,focal,bilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level: 1000	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1401	non-pregnancy	42	forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal liver hypertrophy, hepatocyte,centrilobular epididymides cell debris, lumen,bilateral prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal testes and seminal vesicle are non remarkable
1402	sacrificed	42	testes,epididymides,prostate and seminal vesicle are non remarkable
1403	sacrificed	42	forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal testes atrophy, seminiferous tubule,focal,bilateral epididymides cell debris, lumen,bilateral prostate and seminal vesicle are non remarkable
1404	sacrificed	42	forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal testes,epididymides,prostate and seminal vesicle are non remarkable
1405	sacrificed	42	forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal kidneys cyst,cortex,focal,unilateral testes,epididymides,prostate and seminal vesicle are non remarkable
1406	sacrificed	42	forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal glandular stomach cyst,squamous cell,focal prostate infiltration, inflammatory cell,dorsolateral and ventral,multifocal testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable
1407	sacrificed	42	forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal liver hypertrophy, hepatocyte,diffuse

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male	Dose level: 1000	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
1407			<p>kidneys inflammatory change, focal,cortex,bilateral</p> <p>epididymides spermatic granuloma,focal,unilateral</p> <p>prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal</p> <p>testes and seminal vesicle are non remarkable</p>
1408	sacrificed	42	<p>forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal</p> <p>liver hypertrophy, hepatocyte,diffuse</p> <p>kidneys non remarkable [no lesion corresponding to the gross finding(scarred)]</p> <p>prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,focal</p> <p>testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable</p>
1409	dead	2	<p>lungs congestion,unilateral</p> <p>prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,multifocal</p> <p>testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable</p> <p>cause of death : unknown</p>
1410	sacrificed	42	<p>epididymides cell debris, lumen,bilateral</p> <p>testes,prostate and seminal vesicle are non remarkable</p>
1411	sacrificed	42	<p>forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal</p> <p>prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,focal</p> <p>testes,epididymides and seminal vesicle are non remarkable</p>
1412	non-pregnancy	42	<p>forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal</p> <p>liver hypertrophy, hepatocyte,diffuse</p> <p>prostate infiltration, inflammatory cell,ventral,focal</p>

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Male Dose level: 1000 (mg/kg) Generation: F0

Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
---------------	----------------	--------------------	-------------	-----------------------------

1412

testes, epididymides and seminal vesicle are non remarkable

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level: 0		(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____	Findings and comments _____
2001	not copulation	53	ovaries, uterus and vagina are non remarkable	
2002	sacrificed	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable	
2003	sacrificed	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable	
2004	sacrificed	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable	
2005	sacrificed	L4	kidneys non remarkable [no lesion corresponding to the gross finding(scarred)] uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable	
2006	sacrificed	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable	
2007	non-pregnancy	G25	vagina cystic dil, vaginal fornix ovaries and uterus are non remarkable	
2008	sacrificed	L4	liver necrosis, hepatocyte,multifocal uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable	
2009	sacrificed	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable	
2010	sacrificed	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable	

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.
L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level: 0	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
2011	sacrificed	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable
2012	non-pregnancy	G25	ovaries, uterus and vagina are non remarkable

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level: 8	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
2103	not copulation	53	ovaries, uterus and vagina are non remarkable
2106	sacrificed	L4	glandular stomach non remarkable [no lesion corresponding to the gross finding(white patch)]
2108	sacrificed	L4	kidneys inflammatory change, focal,cortex,unilateral
2110	sacrificed	L4	jejunum diverticula kidneys inflammatory change, focal,cortex,unilateral

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.
 L: Lactation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level: 40	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
2203	non-pregnancy	G25	ovaries, uterus and vagina are non remarkable
2207	non-pregnancy	G25	ovaries, uterus and vagina are non remarkable
2212	sacrificed	L4	kidneys non remarkable [no lesion corresponding to the gross finding (scarred)]

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.
 L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level: 200	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
2303	sacrificed	L4	liver hypertrophy, hepatocyte,centrilobular
2310	sacrificed	L4	liver hypertrophy, hepatocyte,centrilobular

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.
L: Lactation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level: 1000	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ _____ Findings and comments _____
2401	non-pregnancy	G25	forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis, focal ovaries, uterus and vagina are non remarkable
2402	sacrificed	L4	forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis, focal uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable
2403	sacrificed	L4	forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis, focal uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable
2404	all pups died	L2	thymus atrophy forestomach hyperplasia, squamous cell, focal uterus post delivery lesion retained placenta ovaries and vagina are non remarkable
2405	abortion	G25	uterus post delivery lesion retained placenta ovaries and vagina are non remarkable
2406	dead	G22	forestomach hyperplasia, squamous cell with parakeratosis, focal ovaries, uterus and vagina are non remarkable cause of death : unknown
2407	sacrificed	L4	uterus post delivery lesion ovaries and vagina are non remarkable
2408	sacrificed	L4	glandular stomach erosion, focal

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.
L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 6. -continued Histopathologic findings of rats

Exp. No. E786 (115-236)

Sex: Female	Dose level:	1000	(mg/kg)	Generation: F0
Animal ID-No.	Classification	Day at examination	Organ	Findings and comments
2408			liver	hypertrophy, hepatocyte,centrilobular
			uterus	post delivery lesion
			ovaries and vagina	are non remarkable
2409	sacrificed	L4	forestomach	hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal
			uterus	post delivery lesion
			ovaries and vagina	are non remarkable
2410	dead	G4	lungs	congestion,bilateral
			glandular stomach	non remarkable [no lesion corresponding to the gross finding(black patch)]
			liver	non remarkable [no abnormal change corresponding to the gross finding(white patch)]
			ovaries,uterus and vagina	are non remarkable
			cause of death :	unknown
2411	sacrificed	L4	forestomach	hyperplasia, squamous cell with parakeratosis,focal
			kidneys	non remarkable [no abnormal change corresponding to the gross finding(scared)]
			uterus	post delivery lesion
			ovaries and vagina	are non remarkable
2412	non-pregnancy	G25	liver	hypertrophy, hepatocyte,centrilobular
			ovaries,uterus and vagina	are non remarkable

The degree of non-neoplastic lesions was slight, when each degree of them was not described.

L: Lactation period G: Gestation period

Appendix 7.

Cell type and number in seminiferous tubules of male rats at VII- VIII stage of spermatogenesis

Exp.No.E786 (115-236)

Dose level : 0 mg/kg

Animal ID-No.	Cell type and number of cells					Cell type and number per Sertoli cell			
	Type A	PL	P	RS	SR	Type A	PL	P	RS
1001 ^{a)}	11	166	260	384	66	0.17	2.52	3.94	5.82
1002	11	188	263	415	75	0.15	2.51	3.51	5.53
1003	12	191	297	419	78	0.15	2.45	3.81	5.37
1004	12	173	255	404	84	0.14	2.06	3.04	4.81
1005	13	198	300	472	103	0.13	1.92	2.91	4.58
1006	11	175	274	386	77	0.14	2.27	3.56	5.01
1007 ^{b)}	14	173	302	453	92	0.15	1.88	3.28	4.92
1008	10	161	267	405	74	0.14	2.18	3.61	5.47
1009	10	170	262	374	83	0.12	2.05	3.16	4.51
1010	13	191	302	461	85	0.15	2.25	3.55	5.42
1011	12	191	323	451	83	0.14	2.30	3.89	5.43
1012 ^{b)}	13	209	329	462	83	0.16	2.52	3.96	5.57

Type A: Spermatogonia type A, PL: Preleptotene spermatocyte, P: Pachytene spermatocyte, RS: Round spermatid, SR: Sertoli cell

a) Not copulation b) Non-pregnancy

Dose level : 8 mg/kg

Animal ID-No.	Cell type and number of cells					Cell type and number per Sertoli cell			
	Type A	PL	P	RS	SR	Type A	PL	P	RS
1103 ^{a)}	13	174	261	385	76	0.17	2.29	3.43	5.07

Type A: Spermatogonia type A, PL: Preleptotene spermatocyte, P: Pachytene spermatocyte, RS: Round spermatid, SR: Sertoli cell

a) Not copulation

Dose level : 40 mg/kg

Animal ID-No.	Cell type and number of cells					Cell type and number per Sertoli cell			
	Type A	PL	P	RS	SR	Type A	PL	P	RS
1203 ^{a)}	11	202	309	417	85	0.13	2.38	3.64	4.91
1207 ^{a)}	11	201	276	441	84	0.13	2.39	3.29	5.25

Type A: Spermatogonia type A, PL: Preleptotene spermatocyte, P: Pachytene spermatocyte, RS: Round spermatid, SR: Sertoli cell

a) Non-pregnancy

Dose level : 1000 mg/kg

Animal ID-No.	Cell type and number of cells					Cell type and number per Sertoli cell			
	Type A	PL	P	RS	SR	Type A	PL	P	RS
1401 ^{a)}	12	180	267	400	81	0.15	2.22	3.30	4.94
1402	11	163	249	404	75	0.15	2.17	3.32	5.39
1403	12	170	268	384	82	0.15	2.07	3.27	4.68
1404	12	166	237	388	69	0.17	2.41	3.43	5.62
1405	12	211	299	429	96	0.13	2.20	3.11	4.47
1406	12	178	301	446	79	0.15	2.25	3.81	5.65
1407	12	156	273	397	78	0.15	2.00	3.50	5.09
1408	12	158	251	389	81	0.15	1.95	3.10	4.80
1410	12	155	245	440	70	0.17	2.21	3.50	6.29
1411	10	171	270	419	81	0.12	2.11	3.33	5.17
1412 ^{a)}	11	198	313	433	89	0.12	2.22	3.52	4.87

Type A: Spermatogonia type A, PL: Preleptotene spermatocyte, P: Pachytene spermatocyte, RS: Round spermatid, SR: Sertoli cell

a) Non-pregnancy

Dose level : 0mg/kg/day

Animal ID-No.	Pre-mating period (day)														Mating period (day)											Mean estrous cycle	Irregular estrous cycle	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2001	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	4.0	+
2002	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	C									4.0	-
2003	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C										4.0	-
2004	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	C									4.0	-
2005	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	C									4.0	-
2006	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C									4.0	-	
2007	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	D	E	C									4.0	-	
2008	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C										4.0	-	
2009	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C										4.0	-	
2010	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	C									4.0	-
2011	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C									4.0	-	
2012	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	C										4.0	-	
																											4.0 ^{a)}	1/12 ^{b)}
																											± 0.0	

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus D : Diestrus

C : Copulation

E : The day used for calculation of estrous cycle

a) Mean ± S.D.

b) No. of animals having irregular estrous cycles / no. of animals examined

- - - - : Pseudopregnancy ; it was excluded from the calculation of the mean estrous cycle

Dose level : 8mg/kg/day

Animal ID-No.	Pre-mating period (day)														Mating period (day)											Mean estrous cycle	Irregular estrous cycle		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2101	D	E	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	P	C											5.5	+
2102	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C										4.0	-
2103	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	4.0	+	
2104	M	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	C										5.0	-
2105	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	C											4.0	-
2106	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	P	C										4.0	-
2107	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C												4.0	-
2108	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C											4.0	-
2109	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	C											4.0	-
2110	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C									4.0	-
2111	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	C										4.0	-
2112	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C												4.0	-

4.2 ^{a)}
 ± 0.5 2/12 ^{b)}

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus D : Diestrus

C : Copulation

E : The day used for calculation of estrous cyclea) Mean \pm S.D.

b) No. of animals having irregular estrous cycles / no. of animals examined

---- : Pseudopregnancy ; it was excluded from the calculation of the mean estrous cycle

Dose level : 40mg/kg/day

Animal ID-No.	Pre-mating period (day)														Mating period (day)														Mean estrous cycle	Irregular estrous cycle
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
2201	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C													4.0	-
2202	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	C											4.0	-
2203	D	D	D	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C											4.0	+
2204	D	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	D	C												5.0	-
2205	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	C										4.0	-
2206	D	E	M	D	D	E	E	M	D	E	M	D	D	E	M	D	P	C											4.0	-
2207	P	E	E	M	D	D	E	E	M	D	D	P	E	M	D	D	C												5.5	+
2208	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	C												4.0	-
2209	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C													4.0	-
2210	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	P	C										4.0	-
2211	P	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	P	C											4.0	-
2212	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	D	D	D	D	D	D	C	4.0	+			

4.2 ^{a)}
 ± 0.5

3/12 ^{b)}

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus D : Diestrus

C : Copulation

E : The day used for calculation of estrous cycle

a) Mean \pm S.D.

b) No. of animals having irregular estrous cycles / no. of animals examined

Dose level : 200mg/kg/day

Animal ID-No.	Pre-mating period (day)														Mating period (day)					Mean estrous cycle	Irregular estrous cycle
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5		
2301	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C			4.0	-	
2302	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C		4.0	-	
2303	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C		4.0	-	
2304	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	P	E	C			4.3	-	
2305	D	E	M	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	P	C	4.0	-	
2306	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	C		4.0	-	
2307	D	D	E	M	D	D	E	E	M	D	D	E	M	D	D	C			4.5	-	
2308	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	C	4.0	-	
2309	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	C	4.0	-	
2310	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C			4.0	-	
2311	D	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	P	E	M	D	P	C		5.0	-	
2312	D	D	E	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	C	4.0	-	

4.2 ^{a)}
± 0.3 0/12 ^{b)}

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus D : Diestrus

C : Copulation

E : The day used for calculation of estrous cycle

a) Mean ± S.D.

b) No. of animals having irregular estrous cycles / no. of animals examined

Dose level : 1000mg/kg/day

Animal ID-No.	Pre-mating period (day)														Mating period (day)									Mean estrous cycle	Irregular estrous cycle		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8	9				
2401	E	M	D	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	P	E	M	D	E	M	D	D	C		4.0	-		
2402	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	D	E	D	D	D	C					5.0	-		
2403	E	M	D	D	D	D	D	P	E	D	D	E	E		M	D	C								3.0	+	
2404	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C			4.0	-		
2405	D	E	M	D	D	D	D	D	D	E	D	D	D	D	D	C									9.0	+	
2406	D	D	E	E	M	D	D	D	P	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	P	C		-	+	
2407	D	D	E	M	D	D	D	P	M	D	D	D	D	D	D	D	D	C								-	+
2408	D	E	M	D	D	P	M	D	D	P	D	D	D	E	D	D	D	C								12.0	+
2409	M	D	P	E	M	D	D	D	P	D	D	D	P	M	D	P	C									-	+
2410	M	D	D	E	M	D	D	D	D	D	D	P	E	M	D	D	C									9.0	+
2411	M	D	P	E	M	D	D	E	M	D	D	E	M	D	D	C										4.0	-
2412	D	D	P	M	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	P	C		-	+	

6.3 ^{a)}
 ± 3.3 8/12 ^{b)}

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus D : Diestrus

C : Copulation

E : The day used for calculation of estrous cycle

a) Mean \pm S.D.

b) No. of animals having irregular estrous cycles / no. of animals examined

Appendix 9. Copulation and fertility results

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.		Female No.	Male No.	Copulation	Fertility	Mating period
00 Control 0	2001	1001	-/-			-
	2002	1002	P/S	+		3
	2003	1003	P/S	+		2
	2004	1004	P/S	+		3
	2005	1005	P/S	+		3
	2006	1006	P/S	+		2
	2007	1007	P/S	-		1
	2008	1008	P/S	+		1
	2009	1009	P/S	+		1
	2010	1010	P/S	+		3
	2011	1011	P/S	+		2
	2012	1012	P/S	-		1
Ratio(%) Mean				11/ 12(91.7)	9/ 11(81.8)	2.0
01 BPF-SG 8	2101	1101	P/S	+		2
	2102	1102	P/S	+		3
	2103	1103	-/-			-
	2104	1104	P/S	+		3
	2105	1105	P/S	+		2
	2106	1106	P/S	+		3
	2107	1107	P/S	+		1
	2108	1108	P/S	+		2
	2109	1109	P/S	+		2
	2110	1110	P/S	+		4
	2111	1111	P/S	+		3
	2112	1112	P/S	+		1
Ratio(%) Mean				11/ 12(91.7)	11/ 11(100.0)	2.4

Copulation : P; plug S; sperm -; not found
 Fertility : +; pregnancy -; non-pregnancy
 BPF-SG : dihydroxydiphenylmethane

Appendix 9. -continued Copulation and fertility results

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Female No.	Male No.	Copulation	Fertility	Mating period
02 BPF-SG 40	2201	1201	P/S	+	1
	2202	1202	P/S	+	3
	2203	1203	P/S	-	3
	2204	1204	P/S	+	1
	2205	1205	P/S	+	4
	2206	1206	P/S	+	3
	2207	1207	P/S	-	2
	2208	1208	P/S	+	2
	2209	1209	P/S	+	1
	2210	1210	P/S	+	4
	2211	1211	P/S	+	3
	2212	1212	P/S	+	13
		Ratio(%) Mean	12/ 12 (100.0)	10/ 12 (83.3)	3.3
03 BPF-SG 200	2301	1301	P/S	+	1
	2302	1302	P/S	+	2
	2303	1303	P/S	+	2
	2304	1304	P/S	+	1
	2305	1305	P/S	+	3
	2306	1306	P/S	+	2
	2307	1307	P/S	+	2
	2308	1308	P/S	+	4
	2309	1309	P/S	+	4
	2310	1310	P/S	+	1
	2311	1311	P/S	+	3
	2312	1312	P/S	+	4
		Ratio(%) Mean	12/ 12 (100.0)	12/ 12 (100.0)	2.4

Copulation : P;plug S;sperm -;not found
 Fertility : +;pregnancy -;non-pregnancy
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 9. -continued Copulation and fertility results

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Female No.	Male No.	Copulation	Fertility	Mating period
04 BPF-SG 1000	2401	1401	P/S	-	7
	2402	1402	P/S	+	4
	2403	1403	P/S	+	2
	2404	1404	P/S	+	6
	2405	1405	P/S	+	1
	2406	1406	P/S	-	8
	2407	1407	P/S	+	2
	2408	1408	P/S	+	3
	2409	1409	P/S	+	2
	2410	1410	P/S	a)	2
	2411	1411	P/S	+	1
	2412	1412	P/S	-	8
Ratio(%)		12 / 12 (100.0)	8 / 11 (72.7) a)	3.8	
Mean					

Copulation : P;plug S;sperm -;not found

Fertility : +;pregnancy -;non-pregnancy

a) :The animal of unknown fertility was excluded from the calculation.

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 10. Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
 --- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day						
Dam-No.	Gestation length (days)	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index (%) 1)	No. of offspring delivered	Delivery index (%) 2)	No. of dead offspring	No. of cannibalism
2002	22	17	15	88.24	14	93.33	0	0
2003	22	16	16	100.00	16	100.00	0	0
2004	22	18	14	77.78	14	100.00	0	0
2005	22	15	15	100.00	14	93.33	0	0
2006	22	10	10	100.00	9	90.00	0	0
2008	23	15	15	100.00	15	100.00	0	0
2009	22	16	16	100.00	15	93.75	0	0
2010	22	17	17	100.00	16	94.12	0	0
2011	22	17	16	94.12	14	87.50	0	0
Total	-	141	134	-	127	-	0	0
Mean	22.1	15.7	14.9	95.57	14.1	94.67	0.0	0.0
S.D.	0.3	2.3	2.0	7.83	2.1	4.52	0.0	0.0

1) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100

2) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.:	Control			0 mg/kg/day			Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total,litter)
	No. of live offspring on day 0			No. of live offspring on day 4					
Dam-No.	Male	Female	Total	Male	Female	Total			
2002	9	5	14	9	4	13	0.643	0.643	0.692
2003	9	7	16	9	7	16	0.563	0.563	0.563
2004	9	5	14	9	5	14	0.643	0.643	0.643
2005	5	9	14	5	9	14	0.357	0.357	0.357
2006	6	3	9	6	3	9	0.667	0.667	0.667
2008	6	9	15	6	9	15	0.400	0.400	0.400
2009	11	4	15	9	4	13	0.733	0.733	0.692
2010	9	7	16	9	7	16	0.563	0.563	0.563
2011	5	9	14	5	9	14	0.357	0.357	0.357
Total	69	58	127	67	57	124	-	-	-
Mean	7.7	6.4	14.1	7.4	6.3	13.8	0.547	0.547	0.548
S.D.	2.2	2.3	2.1	1.9	2.4	2.1	0.142	0.142	0.141

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 00 Control		0 mg/kg/day			No. of live offspring with anomalies N (%)	
Dam-No.	Live birth index (%) 1)	Viability index on day 4 (%) 2)				
		Male	Female	Total		
2002	100.00	100.00	80.00	92.86	0 (0.0)	
2003	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2004	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2005	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2006	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2008	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2009	100.00	81.82	100.00	86.67	0 (0.0)	
2010	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2011	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
Total	-	-	-	-	0 (0.0)	
Mean	100.00	97.98	97.78	97.73	0.0	
S.D.	0.00	6.06	6.67	4.77	0.0	

1) (No. of live offspring on day 0 / No. of offspring delivered) x 100

2) (No. of live offspring on day 4 / No. of live offspring on day 0) x 100

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day						
Dam-No.	Gestation length (days)	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index (%) 1)	No. of offspring delivered	Delivery index (%) 2)	No. of dead offspring	No. of cannibalism
2101	22	18	17	94.44	16	94.12	0	0
2102	22	8	8	100.00	8	100.00	0	0
2104	23	16	15	93.75	13	86.67	0	0
2105	22	13	13	100.00	13	100.00	0	0
2106	22	16	17	106.25	16	94.12	0	0
2107	22	13	13	100.00	12	92.31	0	0
2108	22	16	14	87.50	12	85.71	0	0
2109	22	17	16	94.12	16	100.00	0	0
2110	22	15	15	100.00	14	93.33	0	0
2111	22	16	15	93.75	14	93.33	0	0
2112	22	16	15	93.75	14	93.33	0	0
Total	-	164	158	-	148	-	0	0
Mean	22.1	14.9	14.4	96.69	13.5	93.90	0.0	0.0
S.D.	0.3	2.7	2.5	5.07	2.3	4.84	0.0	0.0

1) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100

2) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.:	BPF-SG			8 mg/kg/day			Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total,litter)
	No. of live offspring on day 0			No. of live offspring on day 4					
Dam-No.	Male	Female	Total	Male	Female	Total			
2101	8	8	16	8	8	16	0.500	0.500	0.500
2102	3	5	8	3	5	8	0.375	0.375	0.375
2104	5	8	13	5	8	13	0.385	0.385	0.385
2105	8	5	13	8	5	13	0.615	0.615	0.615
2106	8	8	16	8	8	16	0.500	0.500	0.500
2107	8	4	12	8	4	12	0.667	0.667	0.667
2108	8	4	12	8	4	12	0.667	0.667	0.667
2109	6	10	16	6	10	16	0.375	0.375	0.375
2110	6	8	14	6	8	14	0.429	0.429	0.429
2111	7	7	14	7	7	14	0.500	0.500	0.500
2112	6	8	14	6	8	14	0.429	0.429	0.429
Total	73	75	148	73	75	148	-	-	-
Mean	6.6	6.8	13.5	6.6	6.8	13.5	0.495	0.495	0.495
S.D.	1.6	2.0	2.3	1.6	2.0	2.3	0.111	0.111	0.111

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 01 BPF-SG		8 mg/kg/day			No. of live offspring with anomalies N (%)	
Dam-No.	Live birth index (%) 1)	Viability index on day 4 (%) 2)				
		Male	Female	Total		
2101	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2102	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2104	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2105	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2106	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2107	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2108	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2109	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2110	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2111	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2112	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
Total	-	-	-	-	0 (0.0)	
Mean	100.00	100.00	100.00	100.00	0.0	
S.D.	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0	

1) (No. of live offspring on day 0 / No. of offspring delivered) x 100

2) (No. of live offspring on day 4 / No. of live offspring on day 0) x 100

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day						
Dam-No.	Gestation length (days)	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index (%) 1)	No. of offspring delivered	Delivery index (%) 2)	No. of dead offspring	No. of cannibalism
2201	22	17	16	94.12	16	100.00	0	0
2202	23	17	16	94.12	15	93.75	0	0
2204	22	17	14	82.35	14	100.00	0	0
2205	23	15	15	100.00	13	86.67	0	0
2206	22	14	14	100.00	14	100.00	0	0
2208	22	15	15	100.00	15	100.00	0	0
2209	22	26	14	53.85	14	100.00	0	0
2210	23	19	17	89.47	15	88.24	1	0
2211	23	16	15	93.75	15	100.00	0	0
2212	22	14	14	100.00	13	92.86	0	0
Total	-	170	150	-	144	-	1	0
Mean	22.4	17.0	15.0	90.77	14.4	96.15	0.1	0.0
S.D.	0.5	3.5	1.1	14.17	1.0	5.35	0.3	0.0

1) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100

2) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.:	BPF-SG			40	mg/kg/day			Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total,litter)
	No. of live offspring on day 0				No. of live offspring on day 4					
Dam-No.	Male	Female	Total	Male	Female	Total				
2201	7	9	16	7	9	16	0.438	0.438	0.438	
2202	8	7	15	8	7	15	0.533	0.533	0.533	
2204	7	7	14	7	7	14	0.500	0.500	0.500	
2205	8	5	13	8	5	13	0.615	0.615	0.615	
2206	8	6	14	8	6	14	0.571	0.571	0.571	
2208	5	10	15	4	8	12	0.333	0.333	0.333	
2209	12	2	14	12	2	14	0.857	0.857	0.857	
2210	9	5	14	9	5	14	0.667	0.643	0.643	
2211	10	5	15	10	4	14	0.667	0.667	0.714	
2212	4	9	13	4	9	13	0.308	0.308	0.308	
Total	78	65	143	77	62	139	-	-	-	
Mean	7.8	6.5	14.3	7.7	6.2	13.9	0.549	0.547	0.551	
S.D.	2.3	2.4	0.9	2.5	2.3	1.1	0.166	0.164	0.168	

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 02 BPF-SG		40 mg/kg/day			No. of live offspring with anomalies N (%)	
Dam-No.	Live birth index (%) 1)	Viability index on day 4 (%) 2)				
		Male	Female	Total		
2201	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2202	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2204	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2205	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2206	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2208	100.00	80.00	80.00	80.00	0 (0.0)	
2209	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2210	93.33	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2211	100.00	100.00	80.00	93.33	0 (0.0)	
2212	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
Total	-	-	-	-	0 (0.0)	
Mean	99.33	98.00	96.00	97.33	0.0	
S.D.	2.11	6.32	8.43	6.44	0.0	

1) (No. of live offspring on day 0 / No. of offspring delivered) x 100

2) (No. of live offspring on day 4 / No. of live offspring on day 0) x 100

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day						
Dam-No.	Gestation length (days)	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index (%) 1)	No. of offspring delivered	Delivery index (%) 2)	No. of dead offspring	No. of cannibalism
2301	23	13	13	100.00	11	84.62	0	0
2302	22	14	14	100.00	14	100.00	0	0
2303	22	14	14	100.00	13	92.86	0	0
2304	22	17	12	70.59	10	83.33	0	0
2305	23	16	14	87.50	12	85.71	0	0
2306	22	14	13	92.86	13	100.00	0	0
2307	21	15	15	100.00	14	93.33	0	0
2308	22	15	15	100.00	15	100.00	0	0
2309	22	18	16	88.89	16	100.00	0	0
2310	23	14	14	100.00	14	100.00	0	0
2311	22	16	15	93.75	13	86.67	0	0
2312	23	17	15	88.24	12	80.00	0	0
Total	-	183	170	-	157	-	0	0
Mean	22.3	15.3	14.2	93.49	13.1	92.21	0.0	0.0
S.D.	0.6	1.5	1.1	8.86	1.7	7.77	0.0	0.0

1) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100

2) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100

BPF-SG : dihydroxydiphenylmethane

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.:	BPF-SG			200 mg/kg/day			Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total,litter)
	No. of live offspring on day 0			No. of live offspring on day 4					
Dam-No.	Male	Female	Total	Male	Female	Total			
2301	5	6	11	5	6	11	0.455	0.455	0.455
2302	8	6	14	8	6	14	0.571	0.571	0.571
2303	6	7	13	6	7	13	0.462	0.462	0.462
2304	6	4	10	6	4	10	0.600	0.600	0.600
2305	6	6	12	6	6	12	0.500	0.500	0.500
2306	6	7	13	6	7	13	0.462	0.462	0.462
2307	7	7	14	7	7	14	0.500	0.500	0.500
2308	8	7	15	8	7	15	0.533	0.533	0.533
2309	7	9	16	7	9	16	0.438	0.438	0.438
2310	7	7	14	7	6	13	0.500	0.500	0.538
2311	9	4	13	9	4	13	0.692	0.692	0.692
2312	4	8	12	4	8	12	0.333	0.333	0.333
Total	79	78	157	79	77	156	-	-	-
Mean	6.6	6.5	13.1	6.6	6.4	13.0	0.504	0.504	0.507
S.D.	1.4	1.4	1.7	1.4	1.4	1.7	0.090	0.090	0.091

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

322

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 03 BPF-SG		200 mg/kg/day			No. of live offspring with anomalies N (%)	
Dam-No.	Live birth index (%) 1)	Viability index on day 4 (%) 2)				
		Male	Female	Total		
2301	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2302	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2303	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2304	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2305	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2306	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2307	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2308	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2309	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2310	100.00	100.00	85.71	92.86	0 (0.0)	
2311	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2312	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
Total	-	-	-	-	0 (0.0)	
Mean	100.00	100.00	98.81	99.41	0.0	
S.D.	0.00	0.00	4.13	2.06	0.0	

1) (No. of live offspring on day 0 / No. of offspring delivered) x 100

2) (No. of live offspring on day 4 / No. of live offspring on day 0) x 100

BPF-SG : dihydroxydiphenylmethane

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day						
Dam-No.	Gestation length (days)	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index (%) 1)	No. of offspring delivered	Delivery index (%) 2)	No. of dead offspring	No. of cannibalism
2402	22	14	13	92.86	12	92.31	0	0
2403	23	11	7	63.64	5	71.43	0	0
2404AP	22	15	13	86.67	12	92.31	1	0
2405AB	-	12	5	41.67	-	-	-	-
2407	24	14	4	28.57	2	50.00	0	0
2408	22	30	13	43.33	7	53.85	0	0
2409	22	10	9	90.00	7	77.78	0	0
2411	22	14	5	35.71	5	100.00	0	0
Total	-	120	69	-	50	-	1	0
Mean	22.4	15.0	8.6	60.31	7.1	76.81	0.1	0.0
S.D.	0.8	6.3	3.9	26.44	3.7	19.55	0.4	0.0

1) (No. of implantation sites / no. of corpora lutea) x 100

2) (No. of offspring delivered / no. of implantation sites) x 100

AP:all pups died AB:abortion

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

324

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.:	04 BPF-SG			1000 mg/kg/day			Sex ratio of total number of offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring at birth (M/Total,litter)	Sex ratio of live offspring on day 4 (M/Total,litter)
	No. of live offspring on day 0			No. of live offspring on day 4					
Dam-No.	Male	Female	Total	Male	Female	Total			
2402	5	7	12	4	5	9	0.417	0.417	0.444
2403	3	2	5	3	2	5	0.600	0.600	0.600
2404AP	8	3	11	0	0	0	0.750	0.727	-
2405AB	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2407	0	2	2	0	2	2	0.000	0.000	0.000
2408	5	2	7	5	2	7	0.714	0.714	0.714
2409	4	3	7	4	3	7	0.571	0.571	0.571
2411	2	3	5	2	3	5	0.400	0.400	0.400
Total	27	22	49	18	17	35	-	-	-
Mean	3.9	3.1	7.0	2.6	2.4	5.0	0.493	0.490	0.455
S.D.	2.5	1.8	3.5	2.0	1.5	3.1	0.255	0.251	0.250

AP:all pups died AB:abortion
BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 10. -continued

Findings of delivery in dams and observations on their offsprings
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No.: 04 BPF-SG		1000 mg/kg/day			No. of live offspring with anomalies N (%)	
Dam-No.	Live birth index (%) 1)	Viability index on day 4 (%) 2)				
		Male	Female	Total		
2402	100.00	80.00	71.43	75.00	0 (0.0)	
2403	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2404AP	91.67	0.00	0.00	0.00	0 (0.0)	
2405AB	-	-	-	-	-	
2407	100.00	0.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2408	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2409	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
2411	100.00	100.00	100.00	100.00	0 (0.0)	
Total	-	-	-	-	0 (0.0)	
Mean	98.81	68.57	81.63	82.14	0.0	
S.D.	3.15	47.41	37.54	37.40	0.0	

1) (No. of live offspring on day 0 / No. of offspring delivered) x 100

2) (No. of live offspring on day 4 / No. of live offspring on day 0) x 100

AP:all pups died AB:abortion

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 11-1. Body weight changes of male pups from rats
 --- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
00 Control 0	2002	6.27	9.94	
	2003	6.67	10.15	
	2004	6.31	10.48	
	2005	6.93	11.71	
	2006	6.64	11.77	
	2008	7.24	11.09	
	2009	5.88	10.33	
	2010	6.30	9.96	
	2011	7.32	11.24	
	N	9	9	
Mean		6.62	10.74	
S.D.		0.48	0.73	

327 N :No. of litters

Appendix 11-1. -continued

Body weight changes of male pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
01 BPF-SG 8	2101	6.33	10.37	
	2102	7.63	13.45	
	2104	7.37	11.30	
	2105	6.67	9.93	
	2106	5.85	9.18	
	2107	6.79	9.70	
	2108	6.90	10.90	
	2109	5.36	7.34	
	2110	7.03	11.20	
	2111	6.84	11.24	
	2112	6.75	10.84	
		N	11	
		Mean	6.68	10.50
		S.D.	0.64	1.53

328
 N :No. of litters
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 11-1. -continued

Body weight changes of male pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
02 BPF-SG 40	2201	6.45	9.92	
	2202	7.08	9.78	
	2204	7.14	11.69	
	2205	7.01	9.68	
	2206	6.64	9.51	
	2208	5.60	8.34	
	2209	6.41	10.36	
	2210	7.32	10.91	
	2211	6.75	9.73	
	2212	6.61	10.64	
		N	10	
		Mean	6.70	10.06
		S.D.	0.49	0.91

N :No. of litters

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 11-1. -continued

Body weight changes of male pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
03 BPF-SG 200	2301	8.34	11.60	
	2302	6.15	9.33	
	2303	5.84	8.44	
	2304	6.98	10.77	
	2305	7.65	11.95	
	2306	6.62	9.67	
	2307	6.09	9.51	
	2308	6.68	9.97	
	2309	6.29	9.32	
	2310	6.45	8.69	
	2311	5.61	8.55	
	2312	7.54	12.24	
		N	12	
		Mean	6.69	10.00
		S.D.	0.81	1.33

N :No. of litters

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 11-1. -continued

Body weight changes of male pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
04 BPF-SG 1000	2402	6.03	8.25	
	2403	7.29	12.35	
	2404	6.07	-	
	2407	-	-	
	2408	7.00	12.66	
	2409	6.97	11.76	
	2411	7.67	12.70	
	N	6	5	
	Mean	6.84	11.54	
	S.D.	0.66	1.88	

N :No. of litters

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 11-2. Body weight changes of female pups from rats
 --- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
00 Control 0	2002	5.93	9.49	
	2003	5.98	9.21	
	2004	5.82	9.81	
	2005	6.60	10.73	
	2006	6.39	11.35	
	2008	7.10	11.08	
	2009	5.52	9.17	
	2010	5.93	9.53	
	2011	6.86	10.82	
	N	9	9	
Mean		6.24	10.13	
S.D.		0.53	0.86	

- 332 - N :No. of litters

Appendix 11-2. -continued

Body weight changes of female pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
01 BPF-SG 8	2101	5.86	9.89	
	2102	7.12	12.56	
	2104	7.30	11.38	
	2105	6.18	9.42	
	2106	5.78	9.26	
	2107	6.32	8.88	
	2108	6.53	10.30	
	2109	5.41	8.21	
	2110	6.62	10.42	
	2111	5.90	9.80	
	2112	6.12	10.12	
		N	11	
		Mean	6.29	10.02
		S.D.	0.57	1.19

133
 N :No. of litters
 BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 11-2. -continued

Body weight changes of female pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
02 BPF-SG 40	2201	5.86	9.04	
	2202	6.79	9.27	
	2204	6.76	10.87	
	2205	6.71	9.53	
	2206	6.10	8.99	
	2208	5.59	7.38	
	2209	6.22	10.11	
	2210	6.41	9.23	
	2211	6.55	9.82	
	2212	6.58	11.11	
		N	10	
		Mean	6.36	9.54
		S.D.	0.41	1.06

N :No. of litters

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 11-2. -continued

Body weight changes of female pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
03 BPF-SG 200	2301	8.10	11.69	
	2302	5.77	9.22	
	2303	5.69	8.63	
	2304	6.27	9.48	
	2305	7.20	11.24	
	2306	6.42	9.38	
	2307	5.93	9.23	
	2308	6.01	9.20	
	2309	6.16	9.39	
	2310	6.28	7.92	
	2311	5.68	8.51	
	2312	6.82	10.82	
		N	12	
		Mean	6.36	
		S.D.	0.71	1.13

N :No. of litters

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Appendix 11-2. -continued

Body weight changes of female pups from rats
--- Individual litter ---

Exp. No. E786 (115-236)

Group-No. Dose mg/kg/day	Dam-No.	Days after birth		Unit:g
		0	4	
04 BPF-SG 1000	2402	6.09	8.18	
	2403	6.60	11.49	
	2404	5.88	-	
	2407	8.21	13.99	
	2408	6.24	11.65	
	2409	7.23	11.85	
	2411	7.41	12.74	
<hr/>				
N		7	6	
Mean		6.81	11.65	
S.D.		0.84	1.94	

N :No. of litters

BPF-SG :dihydroxydiphenylmethane

Exp. No. E786 (115-236)

Reference data 1

被験物質の特性分析

1. 標準物質

1.1. 標準物質 1

1.1.1. 標準物質名

4,4'-Dihydroxydiphenylmethane

1.1.2. ロット番号

GL01

1.1.3. 純度

99.9% (GC)

1.1.4. 製造元

東京化成工業株式会社

1.1.5. 保管条件

室温

1.1.6. 取り扱い上の注意

保護具（マスク，手袋，ゴーグル）を着用

1.1.7. CAS No.

620-92-8

1.2. 標準物質 2

1.2.1. 標準物質名

2,4'-Dihydroxydiphenylmethane

1.2.2. ロット番号

FAQVC

1.2.3. 純度

99.9% (GC)

1.2.4. 製造元

東京化成工業株式会社

1.2.5. 保管条件

室温

1.2.6. 取り扱い上の注意

保護具（マスク，手袋，ゴーグル）を着用

1.2.7. CAS No.

2467-03-0

1.3. 標準物質 3

1.3.1. 標準物質名

2,2'-Dihydroxydiphenylmethane

1.3.2. ロット番号

AE42F

1.3.3. 純度

99.8% (GC)

1.3.4. 製造元

東京化成工業株式会社

1.3.5. 保管条件

室温

1.3.6. 取り扱い上の注意

保護具（マスク、手袋、ゴーグル）を着用

1.3.7. CAS No.

2467-02-9

2. 被験液の調製

必要量よりやや多めの被験物質を秤量し、粉碎器（ポータブル高速粉碎器ラボミルサー、大阪ケミカル）を用いて粉碎した。調製には粉碎した被験物質を使用した。被験物質 30 mg (実測値 : 30.034, 30.004 および 30.023 mg) を量り、メタノール (HPLC 用、和光純薬工業) を加え溶解し、正確に 30 mL とした。さらにこの液 2 mL を正確に採取し、メタノールを加えて正確に 20 mL とした (0.1 mg/mL 被験液)。繰り返し 3 回調製した。粉碎後の被験物質残余は廃棄した。

3. 測定法**3.1. 試薬の調製**

3.1.1. 移動相 [蒸留水／アセトニトリル (3:2, v/v)]

使用試薬	蒸留水 (HPLC 用、和光純薬工業) アセトニトリル (HPLC 用、和光純薬工業)
調製方法	蒸留水 3 容量およびアセトニトリル 2 容量を混和した。
使用期限	室温保管で 1 カ月

3.1.2. インジェクター洗浄液 [メタノール／蒸留水 (1:1, v/v)]

使用試薬	メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) 蒸留水 (HPLC 用, 和光純薬工業)
調製方法	メタノール 1 容量および蒸留水 1 容量を混和した。
使用期限	室温保管で 1 ヶ月

3.2. 標準溶液の調製

3.2.1. 標準原液

3.2.1.1. 標準原液 1

標準物質 1 約 90 mg (実測値 : 90.038 mg) を量り、メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) を加えて溶解し、正確に 30 mL とした (設定濃度 3 mg/mL). 使用期限は調製同日とした。

3.2.1.2. 標準原液 2

標準物質 2 約 150 mg (実測値 : 150.032 mg) を量り、メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) を加えて溶解し、正確に 30 mL とした (設定濃度 5 mg/mL). 使用期限は調製同日とした。

3.2.1.3. 標準原液 3

標準物質 3 約 60 mg (実測値 : 60.005 mg) を量り、メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) を加えて溶解し、正確に 30 mL とした (設定濃度 2 mg/mL). 使用期限は調製同日とした。

3.2.2. 混合標準原液

標準原液 1, 2 および 3 を各 10 mL 正確に量り、混合後、メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) を用いて正確に 100 mL とした (標準物質 1 : 設定濃度 0.3 mg/mL, 標準物質 2 : 設定濃度 0.5 mg/mL, 標準物質 3 : 設定濃度 0.2 mg/mL). 使用期限は調製同日とした。

3.2.3. 檢量線用標準溶液

混合標準原液を、メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) を用いて、以下に従い希釈した。

Std	標準溶液 (%)	標準溶液設定濃度 (mg/mL)			混合標準原液採取量 (mL)	定容量 (mL)
		標準物質 1	標準物質 2	標準物質 3		
1	50	0.015	0.025	0.01	5	100
2	100	0.03	0.05	0.02	10	100
3	150	0.045	0.075	0.03	15	100

3.3. 保持時間確認溶液の調製

3.3.1. 保持時間確認溶液 1

標準原液 1 を 1 mL 正確に採取し、メタノール（HPLC 用、和光純薬工業）を加えて正確に 100 mL とした（設定濃度 0.03 mg/mL）。

3.3.2. 保持時間確認溶液 2

標準原液 2 を 1 mL 正確に採取し、メタノール（HPLC 用、和光純薬工業）を加えて正確に 100 mL とした（設定濃度 0.05 mg/mL）。

3.3.3. 保持時間確認溶液 3

標準原液 3 を 1 mL 正確に採取し、メタノール（HPLC 用、和光純薬工業）を加えて正確に 100 mL とした（設定濃度 0.02 mg/mL）。

3.4. 測定条件

3.4.1. HPLC 条件

カラム	InertsilODS-2（内径 4.6 mm, 長さ 150 mm, 粒子径 5 µm, GL Sciences）	
カラム温度	40°C	
移動相	蒸留水／アセトニトリル（3:2, v/v）	
流量	1.0 mL/min	
測定波長	280 nm	
注入量	10 µL	
オートサンプラー	設定温度	4°C
	インジェクター洗浄液	メタノール／蒸留水（1:1, v/v）

3.4.2. 測定機器

島津 LC-2010CHT 高速液体クロマトグラフシステム

3.4.3. データ処理ソフト

島津 Lab Solutions LC/GC Ver. 6

3.5. システム適合性

以下の項目を HPLC システム稼動時に確認した。

3.5.1. 保持時間の確認

保持時間確認溶液 1, 保持時間確認溶液 2 および保持時間確認溶液 3 を各 1 回測定し、その保持時間を確認した。

3.5.2. システムの性能

標準溶液（Std-2）を繰り返し 6 回測定した。うち 1 回目のクロマトグラムにおいて、標準物質 1, 標準物質 2 および標準物質 3 の順に溶出し、その分離度が 1.5 以上であることを確認した。

3.5.3. システムの再現性

システムの性能にて繰り返し 6 回測定するとき、標準物質 1、標準物質 2 および標準物質 3 の保持時間および面積の相対標準偏差がそれぞれ 3.0% 以下であることを確認した。

3.5.4. システム適合性の結果

システム適合性確認時において、標準物質 1、標準物質 2 および標準物質 3 の順に溶出した。また、その分離度は 4.91 および 11.06 であり、判定基準（分離度：1.5 以上）を満たしていた。また、標準物質 1、標準物質 2 および標準物質 3 の保持時間の相対標準偏差は、すべて 0.0%，ピーク面積の相対標準偏差は 0.3~0.4% であり、判定基準（相対標準偏差：3.0% 以下）を満たしていたため、HPLC システムは適切に稼動していると判断した。

3.6. 測定

以下に従い測定した。なお、「Dihydroxydiphenylmethane の含量および 0.1 w/v% Tween80 添加 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液中 dihydroxydiphenylmethane の濃度測定法バリデーション：試験番号 E784 (115-234)」において、標準溶液および試料溶液は、オートサンプラー上（設定温度 4°C）において 24 時間安定であることが確認されている。精度管理は 100.5% であり、判定基準（100.0±5.0% 以内）を満たしたため測定結果を採用した。

繰り返し数	試料
1	検量線用標準溶液 Std-1, Std-2 および Std-3
1	各 0.1 mg/mL 被験液
1	検量線用標準溶液 Std-2 (精度管理として)

3.7. 測定結果の解析および数値の取り扱い

以下に従い算出し、表示桁について特に記載がない場合、四捨五入にて表示した。

項目	単位	算出方法	表示桁
保持時間	min	データ処理ソフト	表示値
ピーク面積	$\mu\text{V} \times \text{sec}$	データ処理ソフト	表示値
分離度	-	データ処理ソフト	小数点以下 2 衡
標準物質理論濃度	mg/mL	w / 300 × SV / FV w : 標準原液調製時の標準物質秤量値 (mg) SV : 混合標準原液採取量 (mL) FV : 定容量 (mL)	有効数字: 4 桁

項目	単位	算出方法	表示桁
傾きおよび 切片	—	傾き : Microsoft Excel 関数「SLOPE」 切片 : Microsoft Excel 関数「INTERCEPT」 ピーク定量 : 面積 重み付け : なし 各標準物質の理論濃度およびそのピーク面積 を用い、最小二乗法により算出	—
被験液中各標準物質の濃度	mg/mL	$(A_T - b) / a$ A_T : 試料溶液中の各ピーク面積 a : 各標準物質における傾き b : 各標準物質における切片	有効数字 4 桁
含量	%	Σ (被験液中各標準物質の濃度) / 被験液の理 論濃度 × 100	小数点以下 1 桁
平均	得られる 値と同じ	$\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$ x : 得られる値 n : 繰り返し数	得られる値 と同桁
相対標準 偏差	%	標準偏差 : $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$ x : 得られる値 n : 繰り返し数 \bar{x} : 平均 標準偏差 / 平均 × 100	小数点以下 1 桁
精度管理	%	$A_Q / A_S \times 100$ A_Q : 検量線用標準溶液 (Std-2, 精度管理) の 総ピーク面積 ¹⁾ A_S : 検量線用標準溶液 (Std-2) の総ピーク面 積 ¹⁾ 1) 標準物質 1, 標準物質 2 および標準物質 3 の面積の合計	小数点以下 1 桁

3.8. 結果および考察

結果の詳細を表 1 に示す。

得られた含量は 100.0% であった。

表 1. 含量

含量 (%)	含量の平均 (%)	相対標準偏差 (%)
100.0		
99.9	100.0	0.1
100.1		

Exp. No. E786 (115-236)

Reference data 2

投与液中の被験物質濃度測定

1. 標準物質

1.1. 標準物質 1

1.1.1. 標準物質名

4,4'-Dihydroxydiphenylmethane

1.1.2. ロット番号

GL01

1.1.3. 純度

99.9% (GC)

1.1.4. 製造元

東京化成工業株式会社

1.1.5. 保管条件

室温

1.1.6. 取り扱い上の注意

保護具（マスク，手袋，ゴーグル）を着用

1.1.7. CAS No.

620-92-8

1.2. 標準物質 2

1.2.1. 標準物質名

2,4'-Dihydroxydiphenylmethane

1.2.2. ロット番号

FAQVC

1.2.3. 純度

99.9% (GC)

1.2.4. 製造元

東京化成工業株式会社

1.2.5. 保管条件

室温

1.2.6. 取り扱い上の注意

保護具（マスク，手袋，ゴーグル）を着用

1.2.7. CAS No.

2467-03-0

1.3. 標準物質 3

1.3.1. 標準物質名

2,2'-Dihydroxydiphenylmethane

1.3.2. ロット番号

AE42F

1.3.3. 純度

99.8% (GC)

1.3.4. 製造元

東京化成工業株式会社

1.3.5. 保管条件

室温

1.3.6. 取り扱い上の注意

保護具（マスク、手袋、ゴーグル）を着用

1.3.7. CAS No.

2467-02-9

2. 濃度測定法**2.1. 試薬の調製**

2.1.1. 移動相 [蒸留水／アセトニトリル (3:2, v/v)]

使用試薬	蒸留水 (HPLC 用, 和光純薬工業) アセトニトリル (HPLC 用, 和光純薬工業)
調製方法	蒸留水 3 容量およびアセトニトリル 2 容量を混和した。
使用期限	室温保管で 1 カ月

2.1.2. インジェクター洗浄液 [メタノール／蒸留水 (1:1, v/v)]

使用試薬	メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) 蒸留水 (HPLC 用, 和光純薬工業)
調製方法	メタノール 1 容量および蒸留水 1 容量を混和した。
使用期限	室温保管で 1 カ月

2.2. 保持時間確認溶液の調製

2.2.1. 保持時間確認溶液 1

標準物質 1 約 10 mg (実測値 : 10.062 および 10.024 mg) を量り, メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) を加えて溶解し, 正確に 100 mL とした. さらにこの溶液 2 mL を正確に採取し, メタノールを加えて正確に 10 mL とした (設定濃度 0.02 mg/mL).

2.2.2. 保持時間確認溶液 2

標準物質 2 約 10 mg (実測値 : 10.093 および 10.004 mg) を量り, メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) を加えて溶解し, 正確に 100 mL とした. さらにこの溶液 2 mL を正確に採取し, メタノールを加えて正確に 10 mL とした (設定濃度 0.02 mg/mL).

2.2.3. 保持時間確認溶液 3

標準物質 3 約 10 mg (実測値 : 10.079 および 10.016 mg) を量り, メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) を加えて溶解し, 正確に 100 mL とした. さらにこの溶液 2 mL を正確に採取し, メタノールを加えて正確に 10 mL とした (設定濃度 0.02 mg/mL).

2.3. 標準溶液の調製

2.3.1. 標準物質

被験物質を用いた.

2.3.2. 標準原液

被験物質約 20 mg (実測値 : 20.000 および 20.003 mg) を量り, メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) を加えて溶解し, 正確に 20 mL とした (設定濃度 1 mg/mL). 使用期限は調製同日とした.

2.3.3. 定量用標準溶液

標準原液 2 mL を正確に採取し, メタノール (HPLC 用, 和光純薬工業) を加えて正確に 50 mL とした (設定濃度 0.04 mg/mL). 標準溶液はフィルターろ過 (Millex[®]-LH 孔径 0.45μm, Millipore) し, HPLC 用試料とした. 使用期限は調製同日とした.

2.4. 試料溶液の調製

各投与液をスターラーで攪拌しながら上、中、下層より各1回、メスピペットを用いて分析試料を採取した。また、媒体については1回、メスピペットを用いて分析試料を採取した。採取した分析試料をメスフラスコに排出後、そのメスピペットの内側を、メタノール（HPLC用、和光純薬工業）を用いて数回洗い、その液もメスフラスコに入れられた。下表に従い、メタノールを用いて希釈し、試料溶液を調製した。試料溶液はフィルターろ過（Millex[®]-LH 孔径0.45μm, Millipore）し、HPLC用試料とした。

投与液設定濃度 (mg/mL)	100	20	4	0.8	媒体
投与液採取量 (mL) ↓	1	1	1	1	1
1次定容量 (mL)	50	50	100	20	10
1次定容液採取量 (mL) ↓	1	1			
2次定容量 (mL)	50	10			
希釈倍率	2,500	500	100	20	10

2.5. 測定条件

2.5.1. HPLC 条件

カラム	InertsilODS-2 (内径 4.6 mm, 長さ 150 mm, 粒子径 5 μm, GL Sciences)	
カラム温度	40°C	
移動相	蒸留水／アセトニトリル (3:2, v/v)	
流量	1.0 mL/min	
測定波長	280 nm	
注入量	20 μL	
オートサンプラー	設定温度 インジェクター洗浄液	4°C メタノール／蒸留水 (1:1, v/v)

2.5.2. 測定機器

島津 LC-2010CHT 高速液体クロマトグラフシステム

2.5.3. データ処理ソフト

島津 Lab Solutions LC/GC Ver. 6

2.6. システム適合性

以下の項目を HPLC システム稼動時毎に確認した。

2.6.1. 保持時間の確認

保持時間確認溶液1、保持時間確認溶液2および保持時間確認溶液3を各1回測定し、

その保持時間を確認した。

2.6.2. システムの性能

定量用標準溶液（設定濃度 0.04 mg/mL）を繰り返し 6 回測定した。うち 1 回目のクロマトグラムにおいて、標準物質 1、標準物質 2 および標準物質 3 の順に溶出し、その分離度がそれぞれ 1.5 以上であることを確認した。

2.6.3. システムの再現性

システムの性能にて繰り返し 6 回測定されるとき、標準物質 1、2 および 3 の保持時間および標準物質 1、標準物質 2 および標準物質 3 の総ピーク面積の相対標準偏差がそれぞれ 3.0% 以下であることを確認した。

2.6.4. システム適合性の結果

システム適合性確認時において、標準物質 1、標準物質 2 および標準物質 3 の順に溶出した。また、その分離度は 4.01～4.05 および 9.38～9.45 であり、判定基準（分離度：1.5 以上）を満たしていた。また、標準物質 1、標準物質 2 および標準物質 3 の保持時間の相対標準偏差は、すべて 0.0%，総ピーク面積の相対標準偏差は 0.1～0.2% であり、判定基準（相対標準偏差：3.0% 以下）を満たしていたため、HPLC システムは適切に稼動していると判断した。

2.7. 測定

下表に従い測定した。なお、標準溶液（設定濃度 0.04 mg/mL）および試料溶液は、オートサンプラー上（設定温度 4°C）で 24 時間まで安定であることが、「dihydroxydiphenylmethane の含量および 0.1 w/v% Tween80 添加 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液中 dihydroxydiphenylmethane の濃度測定法バリデーション【試験番号 E784 (115-234)】」において確認されている。精度管理の結果は 99.7～100.3% であり、判定基準（100.0±5.0% 以内）を満たしたため、測定結果を採用した。

繰り返し数	試料
3	定量用標準溶液
1	各試料溶液
1	定量用標準溶液（精度管理として）

2.8. 測定結果の解析および数値の取り扱い

以下に従い算出し、表示桁について特に記載がない場合、四捨五入にて表示した。

項目	単位	算出方法	表示桁
保持時間	min	データ処理ソフト	表示値
ピーク面積	$\mu\text{V} \times \text{sec}$	データ処理ソフト	表示値
分離度	—	データ処理ソフト	小数点以下 2桁
標準溶液理論濃度	mg/mL	w / 20 / 25 w : 標準原液調製時の被験物質秤量値 (mg) 25 : 標準原液からの希釈倍率	有効数字 4 桁
投与液濃度	mg/mL	$C_S \times A_T / A_S \times D$ C_S : 定量用標準溶液の理論濃度 A_T : 試料溶液の総ピーク面積 ¹⁾ A_S : 定量用標準溶液の総ピーク面積 ¹⁾ 平均 D : 希釈率 1) 標準物質 1, 標準物質 2 および標準物質 3 の面積の合計	有効数字 4 桁
平均	%	$\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$ x : 得られる値 n : 繰り返し数	得られる値 と同桁
設定濃度に対する割合	%	投与液中の濃度平均 / 設定濃度 × 100	小数点以下 1桁
相対標準偏差	%	標準偏差 : $\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$ x : 得られる値 n : 繰り返し数 \bar{x} : 平均 標準偏差 / 平均 × 100	小数点以下 1桁
精度管理	%	$A_Q / A_S \times 100$ A_Q : 定量用標準溶液 (精度管理) の総ピーク面積 ¹⁾ A_S : 定量用標準溶液の総ピーク面積 ¹⁾ 平均 1) 標準物質 1, 標準物質 2 および標準物質 3 の面積の合計	小数点以下 1桁

3. 結果

濃度／均一性の結果を表 1 に示す。

設定濃度に対する割合が $100.0 \pm 15.0\%$ 以内かつ相対標準偏差が 10.0% 以下とすべて判定基準を満たしたため、投与液は適切に調製されていると判断した。また、媒体の試料溶液のクロマトグラム上に、被験物質のピークが認められないことから、媒体の被験物質による汚染はないと判断した。

表 1. 濃度／均一性

設定濃度 (mg/mL)	投与液濃度 (mg/mL)		設定濃度に 対する割合 (%)	相対標準 偏差 (%)
		平均		
媒体	N.D. ¹⁾	-	-	-
0.8	上層	0.8407		
	中層	0.8442	0.8535	106.7
	下層	0.8757		2.3
4	上層	4.005		
	中層	4.149	4.141	103.5
	下層	4.268		3.2
20	上層	20.90		
	中層	21.35	21.28	106.4
	下層	21.60		1.7
100	上層	103.6		
	中層	105.8	106.0	106.0
	下層	108.5		2.3
媒体	N.D. ¹⁾	-	-	-
0.8	上層	0.8412		
	中層	0.8320	0.8320	104.0
	下層	0.8229		1.1
4	上層	4.090		
	中層	4.156	4.118	103.0
	下層	4.107		0.8
20	上層	17.79		
	中層	20.29	19.44	97.2
	下層	20.25		7.4
100	上層	102.9		
	中層	101.3	102.5	102.5
	下層	103.2		1.0

1) Not detectable

信 賴 性 保 証 書

表 題： ラットを用いる dihydroxydiphenylmethane の経口投与簡易生殖毒性試験

試験番号： E786 (115-236)

本試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」（平成 23 年 3 月 31 日薬食発 0331 第 8 号、平成 23・03・29 製局第 6 号、環保企発第 110331010 号）に従つて実施され、本最終報告書に記載された成績は、試験の生データを正確に反映していることを保証する。

なお、本試験の信頼性保証部門による調査記録を次頁に示す。

平成 26 年 3 月 24 日

所属： 公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター
信頼性保証部門責任者

氏名：



調査記録

調査項目	調査実施日	試験責任者および運営管理者への報告日	調査担当者
試験計画書	平成 25 年 7 月 23 日	平成 25 年 7 月 23 日	[REDACTED]
コンピュータプロトコール	平成 25 年 7 月 23 日	平成 25 年 7 月 23 日	[REDACTED]
再調査	平成 25 年 8 月 26 日	平成 25 年 8 月 26 日	[REDACTED]
動物搬入	平成 25 年 7 月 24 日	平成 25 年 7 月 25 日	[REDACTED]
投与液の調製および濃度／均一性分析	平成 25 年 8 月 6 日	平成 25 年 8 月 6 日	[REDACTED]
群分け	平成 25 年 8 月 7 日	平成 25 年 8 月 8 日	[REDACTED]
投与開始、一般状態の観察および体重、給餌量の測定	平成 25 年 8 月 8 日	平成 25 年 8 月 8 日	[REDACTED]
交配	平成 25 年 8 月 23 日	平成 25 年 8 月 23 日	[REDACTED]
分娩状態、母体および出生児の観察	平成 25 年 9 月 15 日	平成 25 年 9 月 19 日	[REDACTED]
剖検（自然分娩した雌および出生児）	平成 25 年 9 月 18 日	平成 25 年 9 月 19 日	[REDACTED]
剖検（雄）	平成 25 年 9 月 19 日	平成 25 年 9 月 19 日	[REDACTED]
病理組織学的検査用標本作製（切り出し）	平成 25 年 9 月 25 日	平成 25 年 9 月 25 日	[REDACTED]
病理組織学的検査用標本作製（包埋）	平成 25 年 10 月 11 日	平成 25 年 10 月 11 日	[REDACTED]
被験物質の特性分析	平成 25 年 10 月 17 日	平成 25 年 10 月 17 日	[REDACTED]
病理組織学的検査用標本作製（薄切）	平成 25 年 10 月 21 日	平成 25 年 10 月 21 日	[REDACTED]
病理組織学的検査用標本作製（染色）	平成 25 年 10 月 28 日	平成 25 年 10 月 29 日	[REDACTED]
病理組織学的検査	平成 25 年 11 月 7 日	平成 25 年 11 月 7 日	[REDACTED]
病理組織学的検査（精子形成サイクル）	平成 25 年 11 月 13 日	平成 25 年 11 月 13 日	[REDACTED]
生データおよび最終報告書草案	平成 26 年 2 月 17~19, 24~28 日	平成 26 年 3 月 3 日	[REDACTED]
生データおよび最終報告書	平成 26 年 3 月 24 日	平成 26 年 3 月 24 日	[REDACTED]