

R-1054

最 終 報 告 書

試験表題：4-sec-ブチル-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールの
ラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験

試験番号：R-1054

試験期間：2010年6月9日～2011年4月27日

試験施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

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
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

1. 目次

1. 目次	3
4. 要約	12
4.1 反復投与毒性	12
4.2 生殖発生毒性	12
5. 緒言	14
6. 試験材料及び方法	15
6.1 被験物質及び媒体	15
6.1.1 被験物質	15
6.1.2 媒体	16
6.2 投与液の調製及び保存方法	16
6.2.1 対照群投与液の採取及び保存	16
6.2.2 被験液の調製及び保存	16
6.2.3 被験液の安定性	16
6.2.4 被験液の濃度確認	17
6.3 試験動物種及び系統の選択理由	19
6.4 試験動物	19
6.5 飼育条件	20
6.6 動物の識別	21

6.7	投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由	21
6.8	投与方法	21
6.9	投与量及び群構成	21
6.10	投与量の設定根拠	22
6.11	観察及び検査の方法.....	22
6.11.1	一般状態の観察.....	22
6.11.2	体重測定	22
6.11.3	摂餌量測定	23
6.11.4	膣垢検査	23
6.11.5	交配方法	23
6.11.6	分娩及び哺育観察	23
6.11.7	病理学検査	24
6.12	統計解析	25
6.12.1	パラメータの算出	25
6.12.2	検定	26
7.	試験結果.....	27
7.1	一般状態 (Table 1-1~1-4、Appendix 1-1~1-16)	27
7.2	体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16)	27
7.3	摂餌量 (Fig. 3、4、Table 3-1~3-4、Appendix 3-1~3-16)	27
7.4	器官重量 (Table 4-1、4-2、Appendix 4-1~4-8)	28
7.5	剖検所見 (Table 5-1~5-5、Appendix 5-1~5-96)	28
7.6	病理組織学検査 (Table 6-1~6-6、Appendix 5-1~5-96)	28
7.7	性周期 (Table 7、Appendix 6-1~6-4)	30
7.8	交配成績 (Table 8、Appendix 7-1~7-4)	30
7.9	分娩成績 (Table 9、Appendix 8-1~8-4)	30
7.10	出生児の性比及び外表観察 (Table 10、Appendix 9-1~9-4)	30
7.11	出生児の生存率 (Table 11、Appendix 10-1~10-4)	30
7.12	出生児の体重 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)	30
7.13	出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)	30
8.	考察	31
8.1	反復投与毒性	31
8.2	生殖発生毒性	32
9.	文献	33

図

- Fig. 1、2 体重
Fig. 3、4 摂餌量

表

- Table 1-1~1-4 一般状態
Table 2-1~2-4 体重
Table 3-1~3-4 摂餌量
Table 4-1、4-2 器官重量
Table 5-1~5-5 剖検所見
Table 6-1~6-6 病理組織学検査
Table 7 性周期
Table 8 交配成績
Table 9 分娩成績
Table 10 出生児の性比及び外表観察
Table 11 出生児の生存率
Table 12 出生児の体重
Table 13 出生児の生後 4 日剖検所見

4. 要約

4-sec-ブチル-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールの 0 (対照群: コーン油)、12、60 及び 300 mg/kg/day を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの、雄には交配前 14 日間に加え交配期間を通して剖検前日まで (42 日間)、雌には交配前 14 日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳 4 日まで (42~46 日間) 強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性の概略について検討した。

4.1 反復投与毒性

300 mg/kg 投与群で妊娠末期に体温低下及び削瘦を呈し 2 例が死亡した。病理学検査では、肉眼的に低栄養状態、肝臓の大型化、盲腸の拡張及び胸腺の小型化がみられ、2 例とも着床が認められた。組織学的に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性の肝細胞空胞化、胆管上皮細胞肥大及び胸腺の萎縮がみられた。

300 mg/kg 投与群では、軟便が雌雄に散見され、授乳期間中に軟便、皮膚の蒼白化、削瘦、体温低下及び腔口からの出血を示す母体がみられ、それらの母体では授乳 2 日までに全哺育児が死亡した。300 mg/kg 投与群の雄で投与 2 週以降、体重が対照群を下回って推移し、投与期間中の体重増加量も低値を示した。300 mg/kg 投与群の雄で剖検日の体重の低値、雌雄で肝臓重量の高値が認められた。300 mg/kg 投与群の全哺育児が死亡した母動物において、肉眼的に低栄養状態、皮膚の蒼白化、盲腸の拡張、腎臓の暗調化及び胸腺の小型化、眼球に暗赤色巢、ハーダー腺の暗調化、肺の暗調化、舌下腺及び頸下腺の小型化、前胃に暗赤色巢、脾臓の小型化がみられ、組織学的に肝臓の胆管上皮細胞肥大、小葉中心性の肝細胞空胞化及び小葉中心性の肝細胞壊死、前胃の潰瘍及び扁平上皮過形成、腎臓の急性尿細管壊死、間質の炎症性細胞浸潤及び糸球体血栓、胸腺の萎縮、盲腸のびまん性粘膜過形成、ハーダー腺のポルフィリンの増加、頸下腺の萎縮、脾臓の萎縮、肺の細胞浸潤及び血栓、眼球の網膜に限局性出血がみられた。300 mg/kg 投与群の計画殺動物では、肉眼的に雄で盲腸の拡張が、雌で肝臓の大型化が、組織学的に雌雄で肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大及び胆管上皮細胞肥大がみられた。

60 mg/kg 投与群の雄で肝臓重量の高値が認められ、雌雄で組織学的に肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。

12 mg/kg 投与群では被験物質投与の影響はみられなかった。

4.2 生殖発生毒性

親動物では、性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率、更に、妊娠期間、黄体数、着床痕数及び着床率に被験物質投与の影響は認められなかつたが、300 mg/kg 投与群で出産率、出生児数及び出生率に低値傾向、死産児率に高値傾向が認められた。

出生児では、300 mg/kg 投与群で生後 4 日の生存率に低値傾向が認められたが、生

R-1054

後 0 及び 4 日の性比、生後 0 日の外表観察及び生後 4 日の剖検所見、生後 0 及び 4 日の雌雄体重に被験物質投与による影響は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下において、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性及び無毒性量は雌雄とともに 12 mg/kg、雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 300 mg/kg 以上、母動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はともに 60 mg/kg と判断した。

5. 緒言

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室の委託により、4-sec-ブチル-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールのラットを用いた経口投与による簡易生殖毒性試験を実施したので、その成績を報告する。

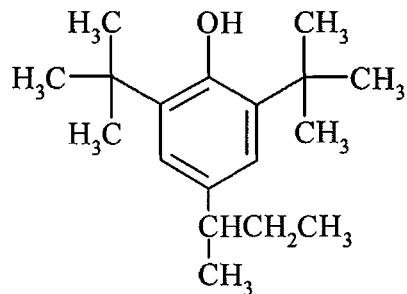
6. 試験材料及び方法

6.1 被験物質及び媒体

6.1.1 被験物質

*4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール*は
ともに購入した。また、試験開始前に赤外吸収スペクトルの測定により特性が確認さ
れている（試験番号：A-2262、添付資料1）。

名称	: <i>4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール</i>
英語名称	: <i>4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol</i>
CAS番号	: 17540-75-9
官報公示整理番号	: 3-540
構造式又は示性式	:



分子式	: C ₁₈ H ₃₀ O
分子量	: 262.43
常温における性状	: 無色透明固体～液体
沸点/沸騰範囲	: 141°C/1.3kPa
融点	: 24°C (凝固点)
密度	: 0.90
純度 (GC)	: 99.0%
不純物	: 不明
入手量	: 1000 g (500 g ; 2本)
保存方法	: 冷暗所 [冷暗所として冷蔵庫内 (許容値 : 1~10°C、実 測値 : 3~9°C) に保存した。]
保存場所	: 御殿場研究所被験物質保存室及び第2研究棟4階被験 物質調製室
取扱い上の注意	: 作業場の換気を十分に行い、マスク、保護眼鏡、保護 手袋等の適切な保護具を着用し、直接の接触を防ぐ。 取り扱い後は、手、顔等を良く洗い、うがいをする。
安定性	: 投与期間終了後に株式会社ボゾリサーチセンター御殿 場研究所にて、残余被験物質の赤外吸収スペクトルを

確認した結果、実験実施前に確認した参照スペクトルとほぼ同様であり安定性に問題はなかった。（添付資料 2）。

残量の処理 : 被験物質 5 g を保存試料として御殿場研究所被験物質保存室に保存した。動物試験及び分析終了後の残量はすべて焼却処分した。

6.1.2 媒体

名称 : コーン油
製造者 : 和光純薬工業株式会社
ロット番号 : PEG0519
保存方法 : 室温
保存場所 : 御殿場研究所第 2 研究棟 4 階被験物質調製室

なお、本試験に先立って実施した被験液中濃度測定法バリデーション及び安定性試験（試験番号：A-2262）において、コーン油中での被験物質の安定性に良好な結果が得られていることから、媒体については、コーン油を選択した。

6.2 投与液の調製及び保存方法

6.2.1 対照群投与液の採取及び保存

被験液調製当日の被験物質を取り扱う前に、対照群投与液として、必要量の媒体を褐色ガラス瓶に貼付したラベルを確認しながら分注し、投与に使用するまで被験液と同様に保存した。

6.2.2 被験液の調製及び保存

濃度ごとに必要量の被験物質をビーカーに正確に秤取した。被験物質に媒体を徐々に加え、スペーテルを用いて良く攪拌し、完全に溶解させた。完全に溶解したことを見認後、調製液をメスシリンダーに移すとともに、ビーカーを少量の媒体で数回洗い、その液もメスシリンダーに加えた。更に媒体をメスシリンダーに加え規定量にメスアップし、所定の濃度液を調製した。調製は最大 7 日分を一括して行い、調製した被験液は褐色ガラス瓶に入れて冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C、実測値：4~8°C）に保存し、安定性の確認された範囲内で投与に使用した。残液はポリ瓶に回収又はペーパータオル等に吸着させて焼却処分した。

6.2.3 被験液の安定性

本被験物質の 1.00 及び 200 mg/mL 溶液（媒体：コーン油）は、褐色ガラス瓶に入れ冷所（冷蔵庫内、許容値：1~10°C）で 8 日間、その後保存室温で 24 時間安定であることが株式会社ボゾリサーチセンターで確認されている（試験番号：A-2262、添付資

料3)。

6.2.4 被験液の濃度確認

雄の投与1週と投与6週の2回、投与に用いる各濃度の被験液について、投与に使用する前に株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所でHPLC法により濃度確認を実施した。その結果、各濃度液における表示値に対する被験物質の割合は94.2~102.1%、であり、いずれも許容範囲内（濃度：表示値に対する割合； $100.0 \pm 10.0\%$ ）であった（添付資料4、5）。分析法の概略を以下に示す。

[標準物質]

被験物質の一部を標準物質として使用した。

名称	:	4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール
ロット番号	:	QENLD
保存方法	:	冷暗所〔冷暗所として冷蔵庫内（許容値：1~10°C、実測値：3~9°C）に保存〕
保存場所	:	御殿場研究所被験物質保存室及び生化学部標準物質保存場所

[試薬]

試薬名	等級	メーカー
アセトニトリル	高速液体クロマトグラフィー用	関東化学株式会社
精製水	Milli-Q 水製造システム	

[使用機器]

1) HPLC システム

機器名及び型式	メーカー
HPLC 2690 セパレーションモジュール	
検出器 2487 デュアル λ UV/VIS 検出器	
データ処理装置 ミレニアム ³² クロマトグラフィーマネジャー	Waters Corporation

2) 天秤

機器名及び型式	メーカー
分析用上皿電子天秤 AE240	Mettler-Toledo AG

3) その他の機器

機器名及び型式	メーカー
Milli-Q 水製造システム Milli-Q Advantage A10	Millipore Corporation

[HPLC 移動相 [アセトニトリル／精製水混液 (8/2、v/v)] の調製]

アセトニトリル 800 mL と精製水 200 mL を混合した。本試液は調製日の翌日までに使用した（使用期限；調製後 14 日以内）。

[標準原液の調製]

以下に示すように、標準原液を n=1 で用時調製した。

調製試料	採取試料	採取量 (g)	定容量 (mL)	調製濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
標準原液	標準物質	0.0100	50	200

溶媒：アセトニトリル

[標準溶液の調製]

以下に示すように、標準溶液を n=1 で用時調製した。

調製試料	採取試料	採取量 (mL)	定容量 (mL)	調製濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
標準溶液	標準原液	1	20	10.0

溶媒：アセトニトリル

[測定実測試料の調製]

2.4、12 及び 60 mg/mL 被験液をそれぞれ n=3 で採取し、以下の表に示すように測定実測試料を用時調製した。

濃度 (mg/mL)	1 次希釈		2 次希釈		希釈率
	採取量 (mL)	定容量 (mL)	採取量 (mL)	定容量 (mL)	
2.4	1	30	2.5	20	240
12	1	20	0.5	30	1200
60	1	100	0.5	30	6000

溶媒：アセトニトリル

[HPLC 測定条件]

カラム : COSMOSIL 5C18-MS-II (4.6 mm I.D. × 150 mm、粒子径 5 μm 、ナカライテスク株式会社)

カラム恒温槽設定温度

: 40°C

HPLC 移動相 : アセトニトリル／精製水混液 (8/2、v/v)

流量 : 1 mL/min

検出 : UV (測定波長 254 nm)

試料注入量 : 50 μL

オートサンプラー内設定温度

: 10°C

注入順序 :

注入順序	注入回数	注入内容
1	3	標準溶液（システム適合性用）
2	3	標準溶液（定量用）
3-11	各 1	測定実測試料*

*各被験液から調製した試料を示す。

標準溶液及び測定実測試料の測定は、測定開始後 24 時間以内に実施した（バリデーション試験で、オートサンプラー内 24 時間の保存安定性が確認されている）。

[測定システム適合性]

測定開始時に標準溶液を 3 回連続注入し、4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノールの保持時間及びピーク面積の再現性を確認した。評価基準は保持時間及びピーク面積の相対標準偏差が 5%以下とした。その結果、ピーク面積の相対標準偏差は 0.8%以下、保持時間の相対標準偏差は 0.0%であり、すべて判定基準を満たす結果であったことから、本測定の妥当性が確認された。

[被験液中 4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール濃度の算出]

標準溶液を HPLC へ 3 回注入して 4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノールのピーク面積の平均値 (Qs) を求めた。別に測定実測試料を HPLC へ 1 回注入して 4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノールのピーク面積 (Qt) を求めた。以下の式により測定試料中の 4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール濃度を求め、各被験液の n=3 の測定濃度を平均し、被験液濃度とした。また、得られた被験液濃度を用いて表示値 (100.0%) に対する割合を算出した。

$$\text{測定試料中 4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール濃度 (mg/mL)} = \frac{Qt}{Qs} \times A \times F - \frac{1}{1000}$$

Qt : 測定実測試料の 4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノールのピーク面積

Qs : 標準溶液の 4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノールの平均ピーク面積

A : 標準溶液中の 4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール濃度 (μg/mL)

F : 希釈率

6.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりげっ歯類を用いた試験が必要とされていることからラットを選択し、また、この試験に使用された系統のラットは一般毒性試験、生殖発生毒性試験に広く用いられ、その特性がよく知られており、背景資料が豊富であることから選択した。

6.4 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] の雌雄各 62 匹をそれぞれ 8 週齢で入手^{注)}し、入荷日を馴化 1 日と

起算して、3日間の検疫期間を含む18日間の馴化飼育を行った。その間、一般状態の観察（1回/日）、体重測定（馴化1、3、8、15及び18日の5回）及び膣垢検査（馴化4から17日の14日間）を実施し、それらの結果を基に、性周期異常の雌2例（耳標番号：867及び889）を除き、一般状態及び性周期にそれぞれ異常がなく、体重増加が良好な雌雄各48匹をそれぞれ選択し、10週齢で投与に使用した。なお、性周期については、膣垢像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、それらの周期が4~5日ごとに繰り返されない場合を性周期異常とした。動物は検疫・馴化期間中の体重増加量（検疫初回の体重~群分け時の体重）により選別後、群分け当日（投与開始の前日）の体重により層別化し、各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号を無作為に割当てた）で行った。投与開始時の体重範囲は雄で405~494g（平均体重：451g）、雌は227~272g（平均体重：244g）であった。群分けから除外された動物のうち、雄14匹と性周期異常の雌2匹は投与開始日に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。残りの雌12匹は無処置動物として継続飼育した。なお、継続飼育した無処置動物の雌は、試験群で死亡などにより交配すべき相手がない動物は認められず、交配に用いなかったため、交配期間終了後に試験から除外し、有効利用を目的として動物管理責任者に移管した。

注）：試験計画書に従い、動物発注数は雌雄各60匹であったが、実際には雌雄各62匹が納入された。

6.5 飼育条件

動物は、温度 $23\pm3^{\circ}\text{C}$ （実測値：21~25°C）、相対湿度 $50\pm20\%$ （実測値：42~65%）、換気回数10~15回/h、照明12時間/日（07:00~19:00）の動物飼育室（飼育室番号：907号室）でプラスチック製エコンケージ（W254×D350×H170mm：リードエンジニアリング株式会社）に個別に、交配中は雌雄各1匹の計2匹を収容した。なお、妊娠17日から授乳4日までは、床敷（ホワイトフレーク：日本チャールス・リバー株式会社）を入れたプラスチック製エコンケージ（W340×D400×H185mm：日本クリア株式会社）に1腹単位で収容した。飼料はNMF固形（放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号：100210、100309、100415、100518、100611）をステンレス製給餌器により自由に摂取させた。飲料水は水道水（御殿場市営水道水：自動給水装置使用）を自由に摂取させた。ただし、プラスチック製エコンケージに収容している間は給水瓶を使用した。飼料及び床敷中の混入物質等に関しては、供試飼料のうち一ロット（ロット番号：100415）については日本食品分析センターで、他全ロットについて、Eurofins Scientific Analyticeで実施した分析結果を入手し、床敷については、Eurofins Scientific Analyticeで定期的（年6回）に実施した分析結果を入手した。飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を芝浦セムテック株式会社（旧社名：東芝機械環境センタ一株式会社）に定期的（年4回）に依頼し、結果を入手した。これらのデータにより

飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

6.6 動物の識別

動物の個体識別は入荷時に小動物用耳標（雄：777~838、雌：839~900）をつけて行った。群分け後は、性別及び投与量ごと（対照群、低、中及び高用量の順）に4桁の番号をつけた。なお、1000の位は群、100の位は性（0番を雄、1番を雌）、10と1の位は個体番号とした。飼育ケージに投与量（群）ごとに色分けしたケージラベルを付け、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日（雄）、交尾成立日（雌雄）及び分娩日（雌）を明記した。

6.7 投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由

投与経路は、OECD Guideline for Testing of Chemicals 421に準じ、経口投与を選択した。投与期間は、雄では42日間（交配前14日間、交配期間14日間、その後14日間）、雌では42~46日間（交配前14日間、交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日まで）、不妊であった動物（動物番号：1111、1106、2103及び3105）については41~53日間とした。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている1回/日（7回/週）とした。

6.8 投与方法

投与方法は、げっ歯類の経口投与に際して一般的な強制経口投与とした。投与容量は5mL/kg体重とし、フレキシブル胃ゾンデを用いて投与液を1日1回、09:08~12:15の間に強制経口投与した。ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了を待って、14:01~16:50の間に投与した。なお、妊娠23日に死亡した1例（動物番号：4111）は、妊娠22日の投与時に分娩中であったが、終日分娩終了が確認できなかつたため、妊娠22日の投与は行わなかった。対照群には媒体（コーン油）のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量（表示単位：0.1mL、小数第二位を四捨五入）は最近時の体重を基準に算出した。

6.9 投与量及び群構成

投与量は12、60及び300mg/kg/dayの3用量とし、媒体を投与する対照群を加え4群構成とした。1群当たりの動物数は雌雄各12匹とした。群構成表をText table 1に示した。

Text table 1.群構成表

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	雄	12	1001~1012
				雌	12	1101~1112
低用量群	12	2.4	5	雄	12	2001~2012
				雌	12	2101~2112
中用量群	60	12	5	雄	12	3001~3012
				雌	12	3101~3112
高用量群	300	60	5	雄	12	4001~4012
				雌	12	4101~4112

6.10 投与量の設定根拠

本試験の投与量は、先に実施した「4-sec-ブチル-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールのラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）」¹⁾の結果（添付資料6）を参考に設定した。投与量設定試験では、1000 mg/kg 投与群において死亡動物が発現し、300 mg/kg 投与群で一般状態、血液学及び血液化学検査に影響がみられ、100 mg/kg 以上の投与群で肝臓重量の高値が認められた。100 及び 300 mg/kg 投与群では、体重及び摂餌量に明らかな被験物質投与の影響はみられなかった。したがって、簡易生殖毒性試験における投与量は 300 mg/kg を高用量とし、以下公比 5 で除して 60 及び 12 mg/kg をそれぞれ中及び低用量に設定した。

6.11 観察及び検査の方法

試験日の起算は、投与開始日を投与 1 日、投与 1 日から 7 日を投与 1 週、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を授乳 0 日、出産日（出生日）を哺育 0 日（生後 0 日）とし、以下に示す項目について、それぞれ記載の時期に観察及び検査を実施した。

6.11.1 一般状態の観察

全個体について、検疫・馴化期間中は毎日 1 回、投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後及び投与約 2 時間後）、それぞれ体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物などの一般状態における異常の有無を観察した。なお、妊娠期間中の動物を手に持つての定期的な観察は、妊娠 0, 7, 14 及び 20 日に行った。

6.11.2 体重測定

全個体について、馴化 1, 3, 8, 15 及び 18 日に体重を測定した。雄は投与 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 36, 39, 42 日及び剖検日に、雌は投与 1, 4, 8, 11, 15 日（未交尾動物は交配期間中の投与 18, 22 及び 25 日）、妊娠 0, 4, 7, 11, 14, 17 及び 20 日、授乳 0 及び 4 日並びに剖検日に体重を測定した。なお、午後の分娩観察時に分娩の終了が確認された個体の授乳 0 日の体重測定（13:39~16:59）を除き、08:09~11:11 の間に体重測定を行った。剖検日には相対器官重量算出に備えて、全個体

の体重を 08:02~08:41 の間に測定した。

6.11.3 摂餌量測定

全個体について、雄は投与 1、4、8、11、15、32、36、39 及び 42 日に、雌は投与 1、4、8、11 及び 15 日、妊娠 1、4、7、11、14、17 及び 20 日並びに授乳 2 及び 4 日に残餌量を測定し、前日の給餌量との差から 1 匹当たりの 1 日摂餌量を算出した。給餌量及び残餌量の測定は 08:10~11:17 の間に行つた。

6.11.4 膀胱検査

雌の全個体について、馴化期間中の 14 日間及び投与開始翌日から交尾が認められるまで毎日（午前中）膀胱を採取し、鏡検した。膀胱像を発情前期、発情期、発情後期及び発情休止期に分類し、馴化期間中は性周期異常の有無、交配前投与期間中は発情期像発現回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べ、交配期間中は膀胱内の精子の有無を調べた。

6.11.5 交配方法

交配前投与期間終了後、同じ投与群の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膀胱形成あるいは膀胱中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を調べた。同一雌雄による同居期間は最長 14 日間であった。交尾が確認されなかった 12 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：2103）は交配期間終了日を妊娠 0 日として一般状態の観察、体重及び摂餌量測定並びに投与を行い、妊娠 25 日にエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ、病理学検査に供した。妊娠の有無を確認した結果、着床は認められなかつたため、妊娠期間中のデータを統計解析より除外した。

6.11.6 分娩及び哺育観察

1) 母動物の観察

交尾の確認された雌動物は全例自然分娩させ、分娩状態の異常の有無を観察した。分娩終了の確認（授乳 0 日の測定及び観察）は、妊娠 21 から妊娠 25 日までの午前・午後、1 日 2 回（妊娠 25 日は午前 10 時までに 1 回）行い、妊娠期間を 0.5 日単位で表示し、1 日単位で算出した。分娩が 17 時までに終了していた場合、その日を授乳 0 日とした。分娩が終了した母動物は胎盤及び羊膜の処理の有無を観察後、授乳 4 日まで出生児を哺育させ、児集め、営巣及び授乳を指標として哺育状態を観察した。

分娩した母動物は、授乳 5 日にエーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ病理学検査に供した。なお、妊娠 25 日の 10 時までに分娩が終了しなかつた対照群の 2 例（動物番号：1106 及び 1111）及び 60 mg/kg 投与群の 1 例（動物番号：3105）は、エーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させ、病理学検査に供した。妊娠の有無を確認した結果、着床は認められなかつたため不妊とみなし、妊娠期間中のデータ

を統計解析より除外した。

2) 出生児の観察

出生日（生後 0 日）に出生児数及び死産児数を数えた。出生児は外表異常の有無を観察^{注)}し、性別を判定して体重を測定した後、母動物に哺育させた。出生児の生死の観察を生後 4 日まで毎日 1 回行った。なお、死産児及び死亡児は廃棄した。

生後 4 日に体重を測定した後、全例をエーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈切断により放血致死させ剖検を行い、体外表、胸部・腹部を含む器官・組織の異常の有無を調べた。なお、出生児の体重は個体別に測定し、各腹単位で雌雄別に平均値を算出した。

注) : 頭部の陥没や裂、顔面の鼻吻や上下顎、口唇のゆがみや裂、眼瞼や耳介の大きさ、形状、左右のバランス、胸腔部のゆがみや大きさ、内部臓器の突出、尾部の長さ、形状、数、欠損、四肢部の長さ、形状、指の数、欠損及び左右のバランスに注意して観察し、正常と異なる場合を異常とした。

6.11.7 病理学検査

1) 剖検及び器官重量測定

全ての生存動物については最終投与翌日に、授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物についてはその時点で、エーテル麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後、死亡動物は、可及的速やかに体外表・頭部・胸部・腹部を含む全身の器官・組織の肉眼による詳細な病理解剖を行い、結果を記録した。なお、母動物については剖検時に黄体数及び着床痕数を数えた。次いで、全例の精巣及び精巣上体並びに肝臓の重量を測定し、それら器官重量（絶対重量）と剖検時の体重から体重 100 g 当たりの相対重量を算出した。なお、精巣及び精巣上体の重量については左右別々に測定し、その合計値で評価した。また、死亡動物、妊娠 25 日未分婏動物及び授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物から得られたデータについては、統計解析から除外した。

2) 病理組織学検査

全ての個体について、以下に示す器官・組織をリン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液で固定、保存した（ただし、眼球、視神経はリン酸緩衝液で調製した 3 vol% グルタルアルデヒド・2.5 vol% ホルマリン液で固定後、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後リン酸緩衝 10 vol% ホルマリン液に置換し保存した）。次いで、パラフィン包埋した後、切片とし（下線を施した器官・組織は固定・保存のみとした）、ヘマトキシリソ・エオジン（H・E）染色を行った。鏡検は、まず対照群及び高用量群の全個体、死亡動物、妊娠 25 日未分婏動物及び授乳期間中に全哺育児が死亡した母動物の全採取器官/組織、加えて全個体の肉眼的異常部位について行った。両側性の器官については両側を摘出し、精巣/卵巣、精巣上体及び精嚢は両側を、子宮は両角部を鏡検した。その結果、高用量群で被験物質投与による変化が疑われた肝臓に關し、中及び低用量群の全例について鏡検した。なお、精巣については H・E 染色標本で被験物質投与の影響が認められなかつたため、PAS・ヘマトキシリソ染色標本の作製及び観察は行わなかつた。

精巣、精巣上体、卵巣、子宮、前立腺、精嚢、腫、肝臓、肉眼的異常部位、
個体識別部（耳標を装着した耳介）

6.12 統計解析

6.12.1 パラメータの算出

以下の式により交尾率、授精率、受胎率及び出産率を群ごとに、妊娠期間、着床率、死産児率、外表異常率、出生率、生後4日生存率、生後0及び4日の性比を母動物ごとに算出した。なお、出生児の体重については母動物ごと雌雄別に平均値を求めた。

$$\text{交尾率(%)} = (\text{交尾動物数}/\text{同居動物数}) \times 100$$

$$\text{授精率(%)} = (\text{雌を妊娠させた雄の数}/\text{交尾した雄の数}) \times 100$$

$$\text{受胎率(%)} = (\text{妊娠した雌の数}/\text{交尾した雌の数}) \times 100$$

$$\text{妊娠期間(日)} = \text{妊娠0日から分娩した日までの日数}$$

$$\text{出産率(%)} = (\text{出生児出産雌数}/\text{妊娠雌数}) \times 100$$

$$\text{着床率(%)} = (\text{着床痕数}/\text{黄体数}) \times 100$$

$$\text{死産児率(%)} = (\text{死産児数}/\text{出生児数及び死産児数}) \times 100$$

$$\text{外表異常率(%)} = (\text{外表異常児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

$$\text{出生率(%)} = (\text{出生児数}/\text{着床痕数}) \times 100$$

$$\text{生後4日生存率(%)} = (\text{生後4日生存児数}/\text{出生児数}) \times 100$$

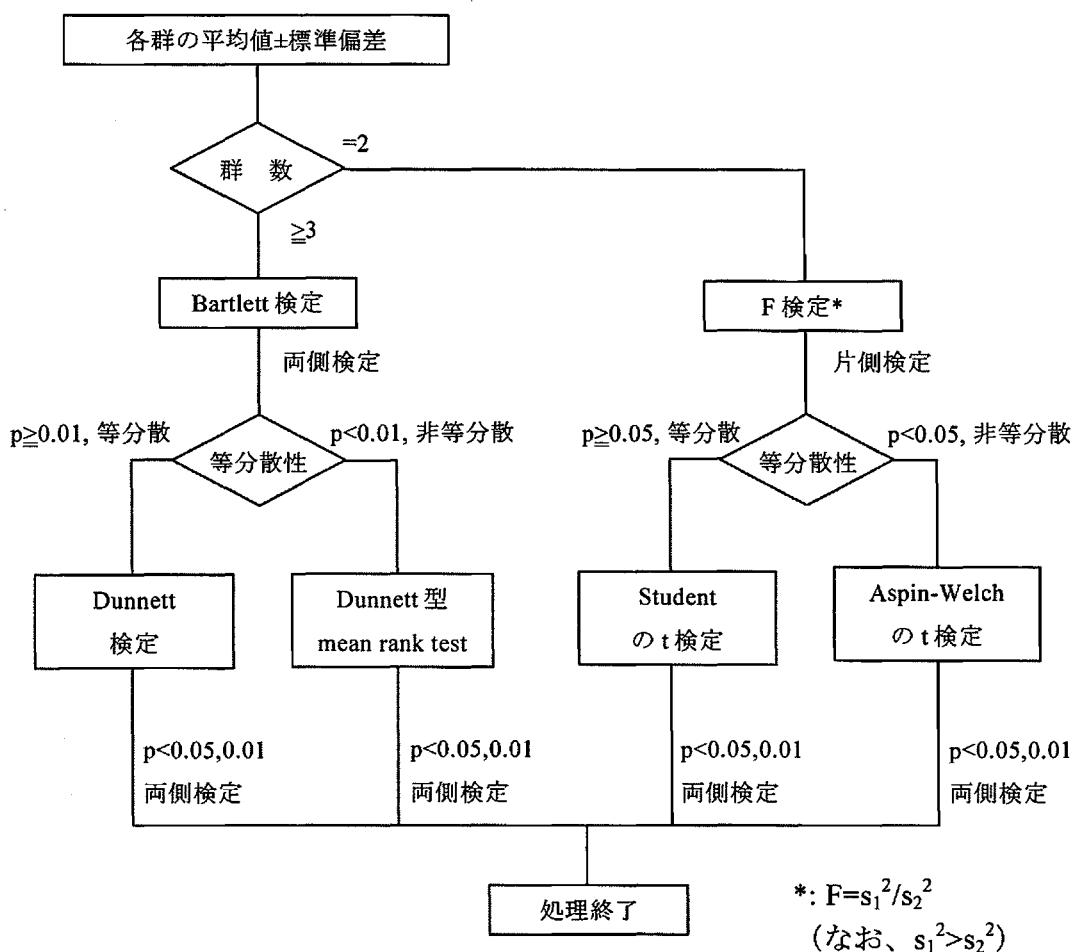
$$\text{生後0日の性比} = \text{雄出生児数}/\text{出生児数}$$

$$\text{生後4日の性比} = \text{生後4日の雄生存児数}/\text{生後4日の生存児数}$$

6.12.2 検定

データは対照群と各用量群との差について統計学的有意性の検定を行った。

体重、体重増加量（雄：投与1~42日、雌：投与1~15日、妊娠0~20日及び授乳0~4日、出生児：生後0~4日）、摂餌量、発情期像発現回数、性周期（発情周期）、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、生存児数、性比（生後0及び4日）及び器官重量（含、剖検時体重）は、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した^{2)、3)、4)}。なお、未交尾雌は交尾率にのみ含め、交配期間中のデータは統計解析より除外した。



着床率、死産児率、外表異常率、出生率及び生後4日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Dunnett型mean rank testにより平均順位の差の検定（有意水準0.05及び0.01、両側）を行った⁴⁾。

交尾率、授精率、受胎率、出産率は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、生存児出産雌動物数より算出し、Yeates の連続修正による χ^2 検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行った。ただし、期待度数が 5 以下のセルがみられる場合には Fisher の直接確率計算法により検定（有意水準 0.05 及び 0.01、両側）を行つた⁴⁾。

7. 試験結果

7.1 一般状態 (Table 1-1~1-4、Appendix 1-1~1-16)

300 mg/kg 投与群の雄では、軟便が投与 4 週以降、5~8 例に散見され、切歯破損が投与 6 週に 1 例でみられた。切歯破損については、1 例のみの発現であることから偶発性と判断した。

12 及び 60 mg/kg 投与群の雄では、投与期間を通じ一般状態に異常はみられなかった。

300 mg/kg 投与群の雌では、交配前投与期間中の一般状態に異常はみられなかつたが、軟便が妊娠 9 日以降、1~3 例に散見され、妊娠 22 及び 23 日に各 1 例が体温低下あるいは加えて削瘦を呈し死亡した。授乳 1 日に皮膚の蒼白化、加えて授乳 2 日に軟便及び削瘦が 1 例に、授乳 0 日に軟便、授乳 1 日に体温低下及び削瘦、加えて授乳 2 日に皮膚の蒼白化及び膣口からの出血が 1 例にみられ、いずれも授乳 2 日までに全哺育児が死亡した。

60 mg/kg 投与群の雌では、交配前、妊娠及び授乳期間を含め投与期間を通じ一般状態に異常はみられなかつた。

12 mg/kg 投与群の雌では、交配前及び妊娠期間中の一般状態に異常はみられなかつた。授乳 1 日に 1 例で哺育行動の低下がみられ、授乳 2 日までに全哺育児が死亡したが、60 mg/kg 投与群では同様の変化はみられていないため、偶発性と判断した。

7.2 体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16)

300 mg/kg 投与群の雄では、投与 8 週以降、対照群を下回って推移し、投与 36、39 及び 42 週に対照群と比べ有意な低値を示し、投与期間中の体重増加量も有意な低値であった。

12 及び 60 mg/kg 投与群の雄では、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかつた。

12、60 及び 300 mg/kg 投与群の雌では、交配前、妊娠及び授乳期間を含め投与期間を通じ、対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかつた。

7.3 摂餌量 (Fig. 3、4、Table 3-1~3-4、Appendix 3-1~3-16)

12、60 及び 300 mg/kg 投与群の雄では、投与期間を通じ対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかつた。

12 mg/kg 投与群の雌では、投与 8 週に対照群と比べ有意な低値が認められたが、妊娠及び授乳期間中には、対照群と比べ有意な差は認められなかつた。

60 mg/kg 投与群の雌では、交配前、妊娠及び授乳期間中を通じ、対照群と比べ有意な差は認められなかつた。

300 mg/kg 投与群の雌では、対照群と比べ投与 8 週に有意な低値、妊娠 4 週に有意な高値、妊娠 20 週に有意な低値が認められたが、授乳期間中には、対照群と比べ有意な差は認められなかつた。

7.4 器官重量 (Table 4-1、4-2、Appendix 4-1~4-8)

300 mg/kg 投与群の雄では、対照群と比べ剖検日の体重に有意な低値、肝臓の絶対及び相対重量に有意な高値が認められた。

60 mg/kg 投与群の雄では、対照群と比べ肝臓の相対重量に有意な高値が認められた。

12 mg/kg 投与群の雄では、対照群と比べ有意な差は認められなかった。

300 mg/kg 投与群の雌では、対照群と比べ肝臓の絶対及び相対重量に有意な高値が認められた。

12 及び 60 mg/kg 投与群の雌では、対照群と比べ有意な差は認められなかった。

7.5 剖検所見 (Table 5-1~5-5、Appendix 5-1~5-96)

300 mg/kg 投与群の死亡動物 (No.4109、4111) では、No.4111 に低栄養状態及び盲腸の拡張、肝臓の大型化及び胸腺の小型化がみられ、No.4109 には肉眼的異常はみられなかった。なお、いずれも着床が認められた。

妊娠 25 日未分婉動物では、いずれも着床は認められず肉眼的異常はみられなかった。

全哺育児が死亡した母動物では、12 mg/kg 投与群で胸腺の小型化が 1/1 例に、300 mg/kg 投与群で低栄養状態、皮膚の蒼白化、盲腸の拡張、腎臓の暗調化及び胸腺の小型化が 2/2 例に、眼球に暗赤色巣、ハーダー腺の暗調化、肺の暗調化、舌下腺及び頸下腺の小型化、前胃に暗赤色巣、脾臓の小型化が 1/2 例にみられた。

計画殺動物の雄では、300 mg/kg 投与群の 2/12 例に盲腸の拡張がみられた。

計画殺動物の雌では、300 mg/kg 投与群の 3/8 例に肝臓の大型化が、12 mg/kg 投与群の 1/10 例に胃の前胃に暗赤色巣がみられた。

その他、精巣上体に白色巣が対照群と 60 mg/kg 投与群の各 1/12 例に、眼球に暗赤色巣が 12 mg/kg の雄 1/12 例に、肺に暗赤色巣が対照群の雄 3/12 例と雌 1/10 例、12 及び 60 mg/kg 投与群の雄各 1/12 例に、胸腺の小型化が 12 mg/kg 投与群の雌 2/10 例にみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的変化と考えられた。

7.6 病理組織学検査 (Table 6-1~6-6、Appendix 5-1~5-96)

300 mg/kg 投与群の死亡動物 (No.4109、4111) では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が軽度に、小葉中心性の肝細胞空胞化が軽微にみられ、更に No.4109 には胆管上皮細胞肥大が軽微に、No.4111 には胸腺の萎縮が高度にみられた。

妊娠 25 日未分婉動物では、肝臓に軽微な微小肉芽腫が対照群の 1/2 例、60 mg/kg 投与群の 1/1 例にみられたが、偶発的変化と判断した。

全哺育児が死亡した母動物では、12 mg/kg 投与群で中等度の胸腺の萎縮が 1/1 例に、300 mg/kg 投与群で肝臓に軽微な胆管上皮細胞肥大、軽微又は軽度な小葉中心性の肝細胞空胞化、小葉中心性の肝細胞壊死、腎臓に軽度又は中等度の急性尿細管壊死、軽微な間質の炎症性細胞浸潤、胸腺に高度な萎縮が 2/2 例に、盲腸に軽微なびまん性粘膜過形成、前胃に軽微又は軽度な潰瘍及び扁平上皮過形成、腎臓に中等度の糸球体血

栓、ハーダー腺のポルフィリンの中等度の増加、頸下腺の軽度な萎縮、脾臓の中程度の萎縮、肺に軽度な細胞浸潤及び軽微な血栓、眼球に網膜の軽微な限局性出血が 1/2 例にみられた。

計画殺動物の雄では、60 及び 300 mg/kg 投与群の 6/12 及び 10/12 例で肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大が軽微又は軽度に、300 mg/kg 投与群の 12/12 例で肝臓の胆管上皮細胞肥大が軽微にみられた。

計画殺動物の雌では、60 及び 300 mg/kg 投与群の 5/11 及び 8/8 例で肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大が軽微又は軽度に、300 mg/kg 投与群の 8/8 例で肝臓の胆管上皮細胞肥大が軽微にみられた。

その他、300 mg/kg 投与群の雄 1 例 (No. 4005) には、盲腸粘膜の単細胞壊死及びびまん性粘膜過形成が軽微又は軽度にみられ、12 mg/kg 投与群の雌 1 例 (No. 2106) には前胃の潰瘍及び扁平上皮過形成が軽度にみられた。

Text table 2. 病理組織学検査の総括（肝臓、盲腸及び胃）

Tissue Observation	Sex: Group: mg/kg:	Male				Female			
		Main				Main			
		0	12	60	300	0	12	60	300
Liver									
Number examined		12	12	12	12	10	10	11	8
Hypertrophy, bile duct		0	0	0	12	0	0	0	8
minimal		0	0	0	12	0	0	0	8
Hypertrophy, hepatocyte, central ^{a)}		0	0	6	10	0	0	5	8
minimal		0	0	5	2	0	0	5	3
mild		0	0	1	8	0	0	0	5
Intestine, cecum									
Number examined		-	-	-	2	-	-	-	-
Hyperplasia, mucosal, diffuse					1				
minimal					1				
Necrosis, single cell, mucosal					1				
mild					1				
Stomach									
Number examined		-	-	-	-	-	1	-	-
Ulcer, forestomach							1		
mild							1		
Hyperplasia, squamous, forestomach							1		
mild							1		

^{a)} : 小葉中心帯を主体とする細胞質の好酸性化を伴った肝細胞の肥大。

軽微 ; 中心帯のみ、軽度 ; 中心帯から中間帯に及ぶ

300 mg/kg 投与群の 2 例 (No. 4009、4011) に軽度な精細管の萎縮がみられたが、ステージの偏り及び細胞特異性がみられず、病変程度並びに発生頻度は背景的にみられるものと同様であるため、偶発性変化と考えられた。

以上その他に、いくつかの器官・組織に種々の変化がみられたが、この系統の動物に背景的にみられる変化と質的及び頻度的な差はなく、その病理組織学的性状及び発現状況から、偶発性変化と判断した。

7.7 性周期 (Table 7、Appendix 6-1~6-4)

300 mg/kg 投与群では、発情期像が 1 回しかみられず、性周期が算出できなかった個体が 1 例（動物番号：4107）みられたが、発情期像発現回数及び平均性周期日数には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

7.8 交配成績 (Table 8、Appendix 7-1~7-4)

12 mg/kg 投与群の 1 組（動物番号：2003 及び 2103）を除き全例で交尾が成立し、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

7.9 分娩成績 (Table 9、Appendix 8-1~8-4)

妊娠動物の分娩状態では、不妊であった対照群の 2 例及び 60 mg/kg 投与群の 1 例、交尾不成立であった 12 mg/kg 投与群の 1 例、妊娠中に死亡した 300 mg/kg 投与群の 2 例を除き、妊娠 21~23 日に全例が正常に分娩した。出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかったが、300 mg/kg 投与群で出産率の低値傾向、死産児率の高値傾向、出生児数及び出生率の低値傾向を示した。

7.10 出生児の性比及び外表観察 (Table 10、Appendix 9-1~9-4)

生後 0 及び 4 日の性比には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差はなく、いずれの投与群においても外表異常を有する出生児はみられなかった。

7.11 出生児の生存率 (Table 11、Appendix 10-1~10-4)

授乳期間中の死亡児は対照群で 6 例、12、60 及び 300 mg/kg 投与群でそれぞれ 16、1 及び 14 例みられた。生後 4 日生存率には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかったが、300 mg/kg 投与群で低値傾向を示した。

7.12 出生児の体重 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)

出生時及び生後 4 日の雌雄体重並びに生後 0~4 日の間の体重増加量には対照群と各被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

7.13 出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)

いずれの投与群の出生児にも異常はみられなかった。

8. 考察

*4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール*の0（対照群：コーン油）、12、60及び300 mg/kg/dayを、Sprague-Dawley系SPFラットの、雄には交配前14日間に加え交配期間を通して剖検前日まで（42日間）、雌には交配前14日間に加え交配期間及び妊娠期間を通して授乳4日まで（42~46日間）強制経口投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性の概略について検討した。

8.1 反復投与毒性

300 mg/kg投与群で妊娠22及び23日に各1例が死亡した。一般状態では体温低下、削瘦が、剖検では低栄養状態、肝臓の大型化、盲腸の拡張、胸腺の小型化がみられ、2例とも着床が認められた。病理組織学検査では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が軽度に、小葉中心性の肝細胞空胞化が軽微にみられ、更に胆管上皮細胞肥大が軽微に、胸腺の萎縮が高度にみられた。これらの動物には一般状態の悪化がみられたものの、病理組織学的に死亡との関連性を示唆する所見は明らかでなかった。

生存例の一般状態では、300 mg/kg投与群で軟便が雄の投与4週以降、雌の妊娠9日以降に散見された。同群では授乳期間中に軟便、皮膚の蒼白化、削瘦、体温低下及び腔口からの出血を示す母体が2例みられ、それらの母体では授乳2日までに全哺育児が死亡した。これら全哺育児死亡は、母動物の全身状態の悪化に伴う、哺育行動の低下によるものと考えられた。

体重及び摂餌量では、300 mg/kg投与群の雄では、投与2週以降、対照群を下回って推移し、投与期間中の体重増加量も低値であったが、摂餌量に異常はみられなかつた。12及び300 mg/kg投与群の雌で摂餌量の高値又は低値が散見されたが、用量に相関性は無く体重にも異常はみられないことから、偶発性と判断した。

器官重量では、300 mg/kg投与群の雄で剖検日の体重の低値、雌雄で肝臓重量の高値、60 mg/kg投与群の雄で肝臓重量の高値が認められた。

全哺育児が死亡した母動物において、300 mg/kg投与群で肉眼的に低栄養状態、皮膚の蒼白化、盲腸の拡張、腎臓の暗調化及び胸腺の小型化、眼球に暗赤色巢、ハーダー腺の暗調化、肺の暗調化、舌下腺及び頸下腺の小型化、前胃に暗赤色巢、脾臓の小型化がみられ、組織学的に肝臓の胆管上皮細胞肥大、小葉中心性の肝細胞空胞化、小葉中心性の肝細胞壊死、腎臓の急性尿細管壊死、間質の炎症性細胞浸潤及び糸球体血栓、胸腺の萎縮、盲腸のびまん性粘膜過形成、前胃の潰瘍及び扁平上皮過形成、ハーダー腺のポルフィリンの増加、頸下腺の萎縮、脾臓の萎縮、肺の細胞浸潤及び血栓、眼球の網膜に限局性出血がみられた。腎臓の急性尿細管壊死並びに肝臓の小葉中心性肝細胞壊死がみられていることから、急激な循環不全が推察された。また、1例は腎臓の糸球体に血栓がみられ、もう1例には肺に血栓がみられており、播種性血管内凝固症候群（DIC）に陥った可能性が考えられた。これらの変化は、動物の状態悪化に関わるものと推察されたが、その機序は不明であり、同群の他の例には同様の変化が

ないことから、分娩及び哺育などの特殊な環境下で発生した変化であり、被験物質投与との関連は明らかでなかった。

計画殺動物では、肉眼的に 300 mg/kg 投与群の雄で盲腸の拡張が、雌で肝臓の大型化が、12 mg/kg 投与群の雌で前胃に暗赤色巣がみられた。組織学的に雌雄の 60 及び 300 mg/kg 投与群で肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大が、300 mg/kg 投与群で肝臓の胆管上皮細胞肥大がみられた。小葉中心性の肝細胞肥大は、肉眼的にみられた肝臓の大型化に相当すると考えられ、細胞質の好酸性化を伴ったもので、薬物誘導との関連が示唆されたが、明らかな原因は不明であった。その他、300 mg/kg 投与群の盲腸の拡張がみられた例には、盲腸粘膜の単細胞壊死及びびまん性粘膜過形成が、12 mg/kg 投与群の前胃に暗赤色巣がみられた例には前胃の潰瘍及び扁平上皮過形成がみられた。胆管上皮細胞の肥大、盲腸の粘膜上皮細胞の単細胞壊死及びびまん性過形成の発現機序は不明であった。前胃の潰瘍及び扁平上皮過形成は、300 mg/kg 投与群の全哺育児死亡動物の 1 例にもみられたが、明らかな用量依存性がなく、また両例ともに分娩後の急激な体重減少あるいは一般状態の悪化がみられていることを考慮に入れると、非特異的な二次性変化の可能性が高いものと推察された。

8.2 生殖発生毒性

親動物では、性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率、更に、妊娠期間、黄体数、着床痕数及び着床率に被験物質投与の影響は認められなかつた。

なお、300 mg/kg 投与群で出産率、出生児数及び出生率に低値傾向、死産児率の高値傾向がみられ、妊娠末期から授乳期にかけての母動物の一般状態の急変に関連した変化と考えられた。従って雌雄動物の交尾能、授精能及び受胎能への被験物質投与の影響はないと考えられるものの、母動物の妊娠維持、分娩及び哺育行動などの生殖機能に影響を及ぼす可能性が推測された。

出生児では、300 mg/kg 投与群で生後 4 日の生存率に低値傾向が認められたが、生後 0 及び 4 日の性比、生後 0 日の外表観察及び生後 4 日の剖検所見、生後 0 及び 4 日の雌雄体重に被験物質投与による影響は認められないことから、被験物質の直接的な影響とは考えなかつた。

これらの結果から、本試験条件下で 4-sec-ブチル-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールを反復経口投与することにより、60 mg/kg 以上の投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が惹起され、300 mg/kg 投与群で出産率、出生児数及び出生率に低値傾向、死産児率に高値傾向がみられた。従って、本被験物質の雌雄動物における反復投与毒性に対する無影響量及び無毒性量は雌雄とともに 12 mg/kg、雄親動物と児動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はいずれも 300 mg/kg 以上、母動物における生殖発生毒性に対する無影響量及び無毒性量はともに 60 mg/kg と判断した。

9. 文献

- 1) 4-sec-ブチル-2,6-ジ-*tert*-ブチルフェノールのラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験（投与量設定試験）（株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：C-R140、2010年）
- 2) Snedecor GW, Cochran WG. Statistical methods, 8th ed. Ames: Iowa State University Press; 1989.
- 3) Dunnett CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. J Am Stat Assoc 1955; 50: 1096-121.
- 4) 佐久間昭（1981）：薬効評価－計画と分析-II, pp.23-27, 387-389, 東京大学出版会, 東京。

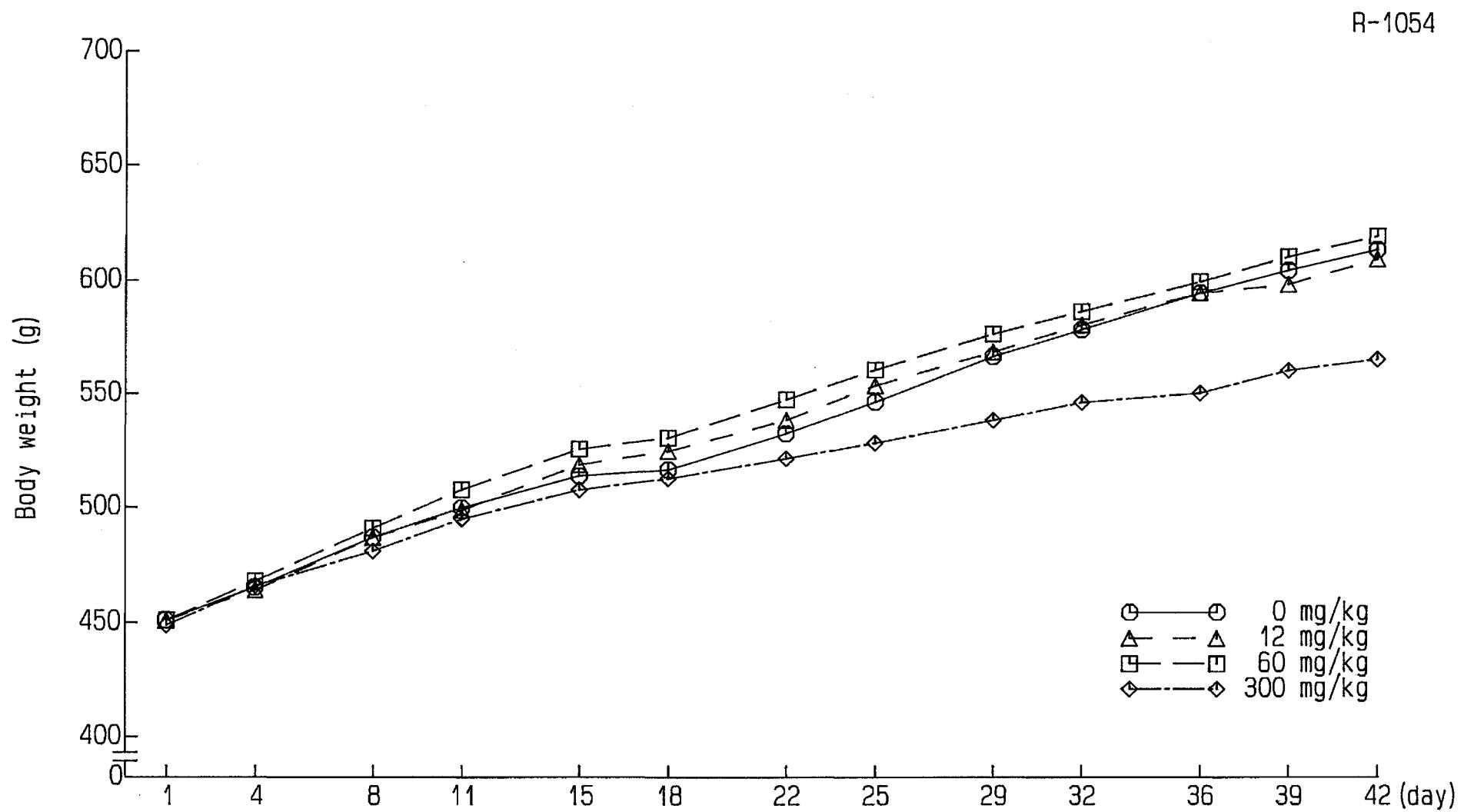


Fig.1 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol
Body weight of male rats

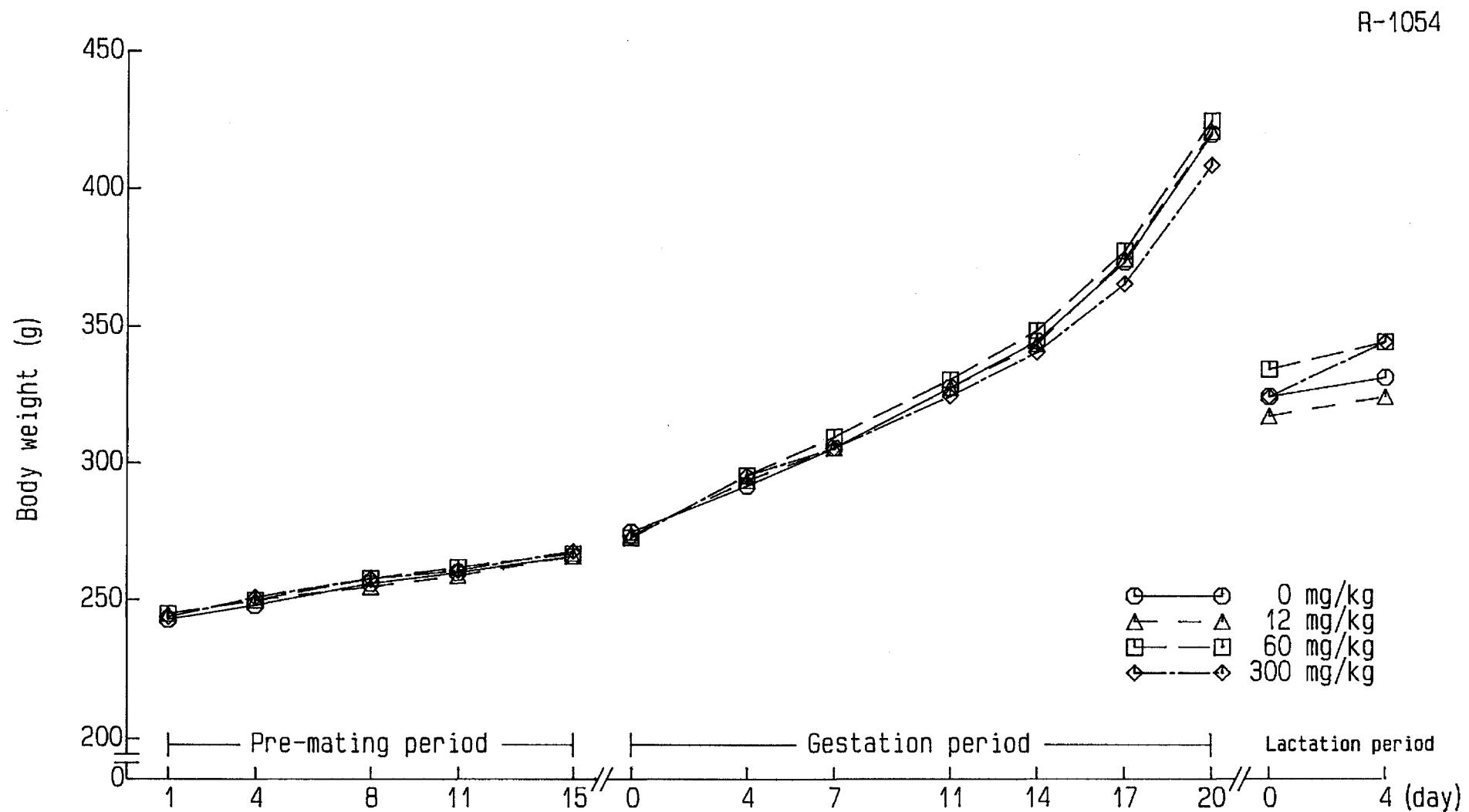


Fig.2 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol
Body weight of female rats

R-1054

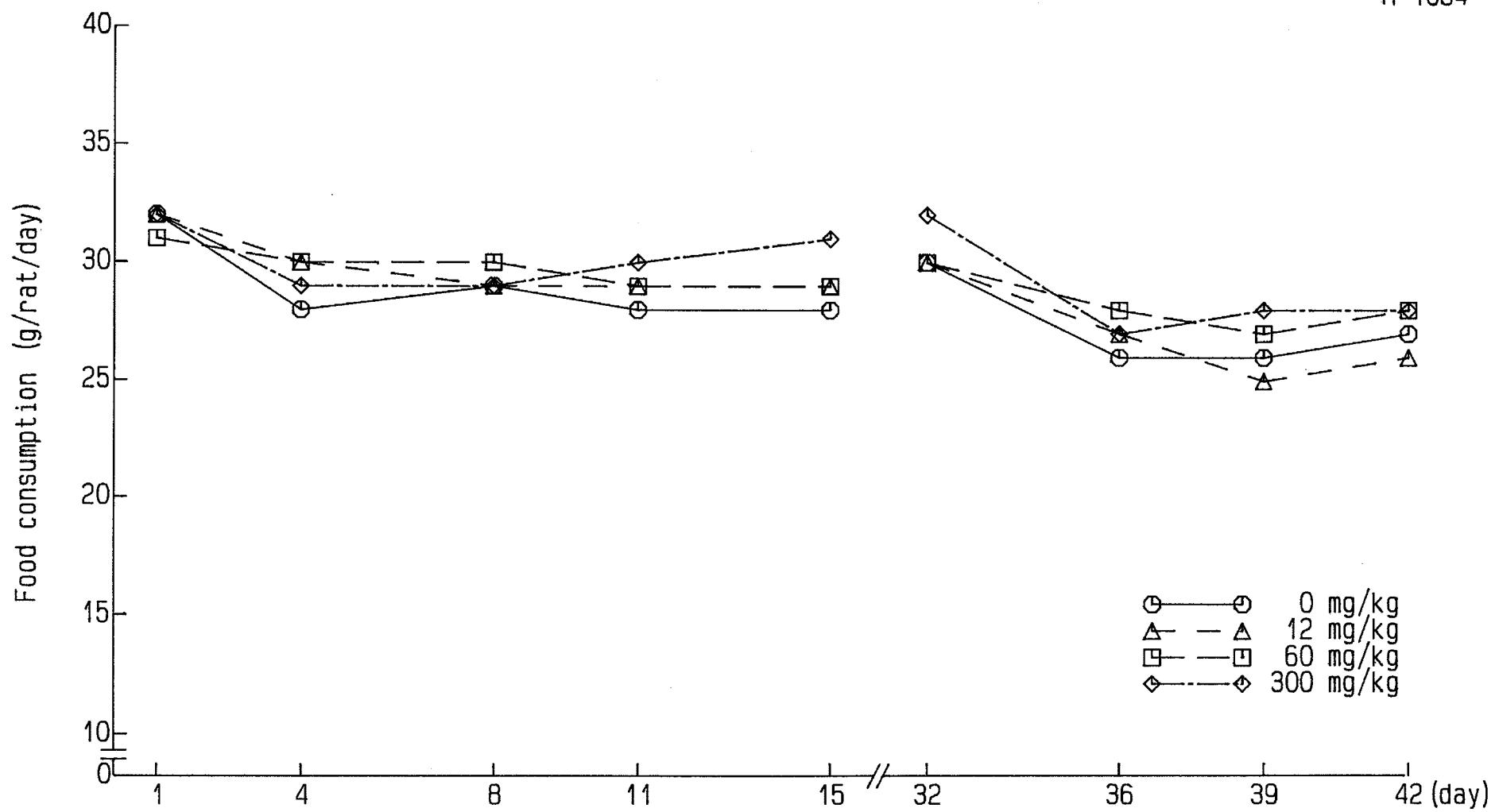


Fig.3 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol
Food consumption of male rats

R-1054

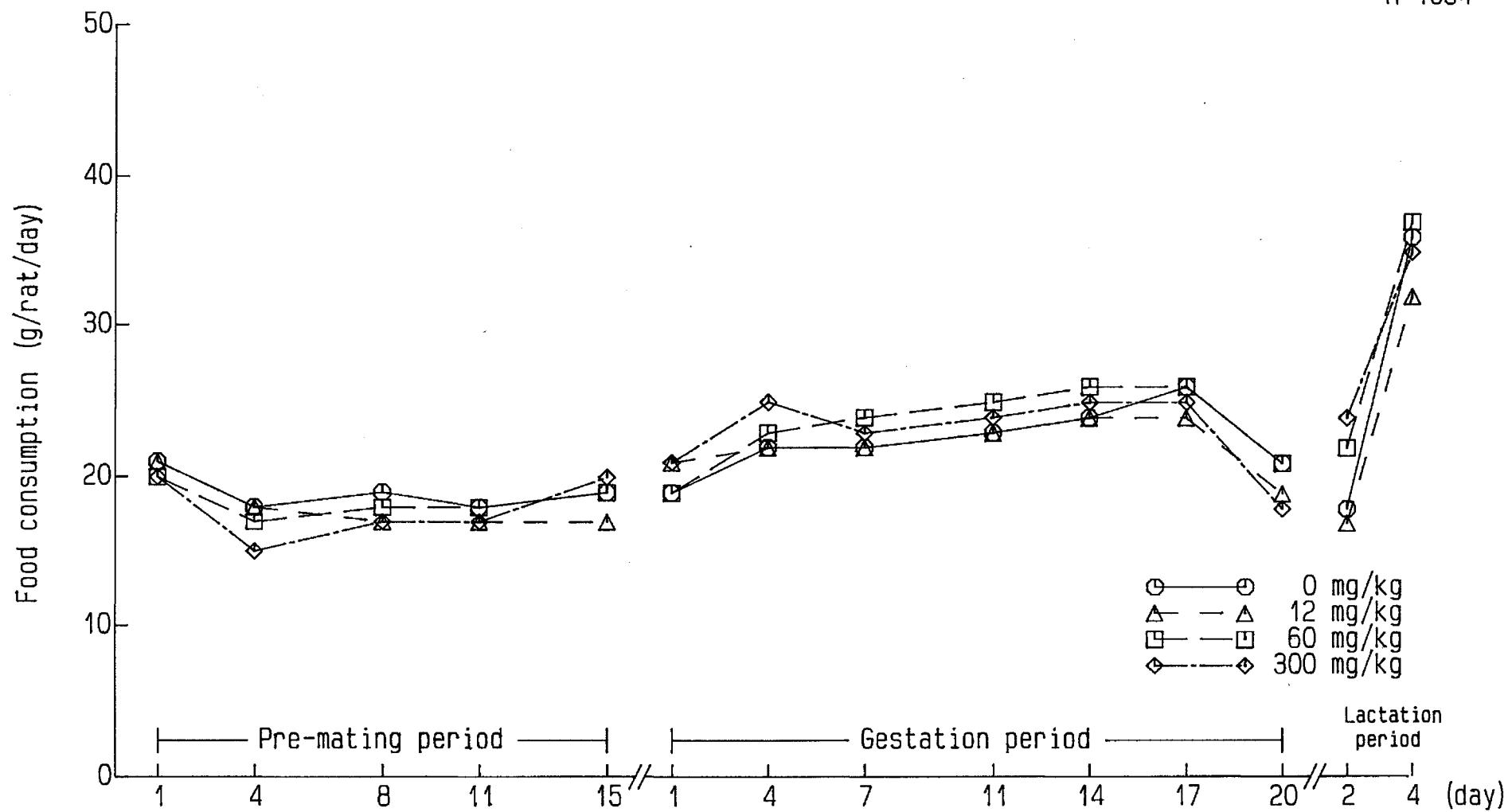


Fig.4 A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol
Food consumption of female rats

Table 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Clinical signs in male rats

Dose mg/kg	Signs	Day of administration					
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
12	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
60	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	8	7	5
	Soft feces	0	0	0	8	7	5
	Fracture, incisors	0	0	0	0	0	1

Table 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Clinical signs in female rats during the pre-mating period

Table 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Clinical signs in dams during the gestation period

Dose mg/kg	Signs	Administration																							
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)
0	No. of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	3	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	4	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	2	1
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3	2	0	0	0	1	0	0	2	1
	Soft feces	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	3	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Dead	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

a): Gestation day

Table 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Clinical signs in dams during the lactation period

Dose mg/kg	Signs	Administration					
		0	1	2	3	4	5a)
0	No. of dams	10	10	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
12	No. of dams	11	11	11	10 ^{b)}	10	10
	No. of dams with abnormal findings	0	1	0	0	0	0
	Decrease in nursing behavior	0	1	0	0	0	0
60	No. of dams	11	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
300	No. of dams	10 ^{c)}	10	10	8 ^{d)}	8	8
	No. of dams with abnormal findings	1	2	2	0	0	0
	Soft feces	1	0	1	0	0	0
	Hypothermia	0	1	1	0	0	0
	Emaciation	0	1	2	0	0	0
	Pale skin	0	1	2	0	0	0
	Vaginal hemorrhage	0	0	1	0	0	0

a): Lactation day

b): One dam was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

c): Two dams died on gestation days 22 and 23.

d): Two dams were necropsied on lactation day 2 because all pups died.

Table 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Body weight of male rats

Dose mg/kg	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42	
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)		
0	No. Mean S.D.	12 451 21	12 465 24	12 487 27	12 500 29	12 514 29	12 517 30	12 533 28	12 547 32	12 567 36	12 579 39	12 595 40	12 605 43	12 614 44	12 163 29
12	No. Mean S.D.	12 451 21	12 464 22	12 487 26	12 499 29	12 519 34	12 525 37	12 539 40	12 554 43	12 569 43	12 581 48	12 595 47	12 599 50	12 610 51	12 159 34
60	No. Mean S.D.	12 451 23	12 468 24	12 491 27	12 508 28	12 526 29	12 531 31	12 548 32	12 561 32	12 577 31	12 587 29	12 600 31	12 611 36	12 620 36	12 169 21
300	No. Mean S.D.	12 449 24	12 466 27	12 481 27	12 495 30	12 508 31	12 513 34	12 522 39	12 529 36	12 539 37	12 547 36	12 551* 35D	12 561* 37D	12 566* 37D	12 117** 34D

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of administration

*: p<0.05; **: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Body weight of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	243	248	256	260	266
	S.D.	10	8	10	14	13
12	No.	12	12	12	12	12
	Mean	245	250	255	259	266
	S.D.	9	10	11	14	17
60	No.	12	12	12	12	12
	Mean	245	250	258	262	267
	S.D.	12	10	12	15	15
300	No.	12	12	12	12	12
	Mean	244	251	258	261	268
	S.D.	11	11	11	12	13

Unit: g

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Body weight of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
0	No.	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	275	292	306	328	345	374	420
	S.D.	13	14	15	18	18	17	17
12	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	274	294	306	328	344	375	421
	S.D.	15	16	17	19	18	22	17
60	No.	11	11	11	11	11	11	11
	Mean	273	296	310	331	349	378	425
	S.D.	13	12	9	9	9	10	15
300	No.	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	273	296	306	325	341	366	409
	S.D.	13	10	11	10	11	11	15

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Body weight of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration			Gain 0-4
	0	4a)		
0	No.	10	10	10
	Mean	325	332	8
	S.D.	22	18	15
12	No.	11	10 ^{b)}	10
	Mean	318	325	3
	S.D.	26	30	23
60	No.	11	11	11
	Mean	335	345	10
	S.D.	21	10	15
300	No.	10 ^{c)}	8 ^{d)}	8
	Mean	325	345	6
	S.D.	32	13	9

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): One dam was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

c): Two dams died on gestation days 22 and 23.

d): Two dams were necropsied on lactation day 2 because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Food consumption of male rats

Dose mg/kg	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
0	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	32	28	29	28	28	30	26	26
	S.D.	3	4	2	2	2	4	3	3
12	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	32	30	29	29	29	30	27	25
	S.D.	3	3	3	3	4	4	4	3
60	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	31	30	30	29	29	30	28	27
	S.D.	3	3	3	3	3	2	4	3
300	No.	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	32	29	29	30	31	32	27	28
	S.D.	3	4	4	5	5	3	3	5

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

a): Day of administration

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration				
	1	4	8	11	15
0	No.	12	12	12	12
	Mean	21	18	19	18
	S.D.	2	3	3	4
12	No.	12	12	12	12
	Mean	21	18	17*	17
	S.D.	2	4	3D	3
60	No.	12	12	12	12
	Mean	20	17	18	19
	S.D.	1	3	2	2
300	No.	12	12	12	12
	Mean	20	15	17*	17
	S.D.	3	2	3D	3

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

*: p<0.05 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Food consumption of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
0	No.	10	10	10	10	10	10
	Mean	19	22	22	23	24	26
	S.D.	3	2	3	4	3	2
12	No.	11	11	11	11	11	11
	Mean	21	22	22	23	24	24
	S.D.	3	3	3	3	3	2
60	No.	11	11	11	11	11	11
	Mean	19	23	24	25	26	26
	S.D.	3	2	3	2	2	2
300	No.	12	12	12	12	12	12
	Mean	21	25*	23	24	25	25
	S.D.	3	3D	3	4	4	4D

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

*: p<0.05 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Food consumption of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration	
	2	4a)
0	No. 10 Mean 18 S.D. 4	10 36 6
12	No. 10 ^{b)} Mean 17 S.D. 9	10 32 10
60	No. 11 Mean 22 S.D. 4	11 37 6
300	No. 8 ^{c)} Mean 24 S.D. 6	8 35 4

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

b): One dam was necropsied on lactation day 2 because all pups died.

c): Two dams died on gestation days 22 and 23, two dams were necropsied on lactation day 2 because all pups died.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 4-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Organ weight of male rats

	Dose mg/kg	Body weight g	Liver g(g/100g BW)	Testes (R+L) g(g/100g BW)	Epididymides (R+L) mg(mg/100g BW)
	0	No. Mean S.D.	12 617 43	12 21.99 3.10	12 3.54 0.26
Absolute	12	No. Mean S.D.	12 610 53	12 22.77 3.87	12 1344 91
	60	No. Mean S.D.	12 625 37	12 24.54 2.10	12 1349 117
	300	No. Mean S.D.	12 568* 35D	12 25.22* 2.04D	12 1298 114
	0	No. Mean S.D.	12 3.55 0.31	12 0.58 0.05	12 219 22
Relative	12	No. Mean S.D.	12 3.71 0.33	12 0.59 0.07	12 222 24
	60	No. Mean S.D.	12 3.92** 0.20D	12 0.54 0.05	12 209 25
	300	No. Mean S.D.	12 4.45** 0.31D	12 0.61 0.07	12 228 16

*: p<0.05; **: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Organ weight of female rats

		Dose mg/kg	Body weight g	Liver g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	10	10
		Mean	347	15.63
		S.D.	17	1.70
	12	No.	10	10
		Mean	341	16.14
		S.D.	23	2.90
	60	No.	11	11
		Mean	357	17.04
		S.D.	11	1.75
	300	No.	8	8
		Mean	348	22.12**
		S.D.	15	1.93D
Relative	0	No.		10
		Mean		4.52
		S.D.		0.53
	12	No.		10
		Mean		4.72
		S.D.		0.67
	60	No.		11
		Mean		4.78
		S.D.		0.44
	300	No.		8
		Mean		6.35**
		S.D.		0.41D

**: p<0.01 (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 5-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Gross pathological findings (End of administration period(D42))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 12	M 12 12	M 60 12	M 300 12
General descriptions					
Fracture,incisor		0	0	0	1
Epididymis					
Focus,white		1	0	1	0
Eye					
Focus,dark red		0	1	0	0
Intestine,cecum					
Dilatation		0	0	0	2
Lung(bronchus)					
Focus,dark red		3	1	1	0

M : Male

Table 5-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Gross pathological findings (End of administration period(L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 10	F 12 10	F 60 11	F 300 8
Liver					
Large		0	0	0	3
Lung(bronchus)					
Focus,dark red		1	0	0	0
Stomach					
Focus,dark red,forestomach		0	1	0	0
Thymus					
Small		0	2	0	0

F : Female

Table 5-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Gross pathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 2	F 12 1	F 60 1
All tissues				
No remarkable		2	1	1

F : Female

Table 5-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Gross pathological findings (All littermates died)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 12 1	F 300 2
General descriptions			
Undernourishment		0	2
Discoloration,pale,skin,general		0	2
Eye			
Focus,dark red		0	1
Harderian gland			
Discoloration,dark		0	1
Intestine,cecum			
Dilatation		0	2
Kidney			
Discoloration,dark		0	2
Lung(bronchus)			
Discoloration,dark		0	1
Salivary gland,sublingual			
Small		0	1
Salivary gland,submandibular			
Small		0	1
Stomach			
Focus,dark red,forestomach		0	1
Spleen			
Small		0	1
Thymus			
Small		1	2

F : Female

Table 5-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Gross pathological findings (Found dead)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 300 2
General descriptions		
Undernourishment		1
Intestine, cecum		
Dilatation		1
Liver		
Large		1
Thymus		
Small		1

F : Female

Table 6-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Histopathological findings (End of administration period(D42))

Organs	Sex:	M 0 Number: 12	M 12 12	M 60 12	M 300 12
Findings					
Epididymis					
Number examined		12	0	1	12
Not remarkable		10	0	0	12
Cell infiltration		2	0	0	0
minimal		2	0	0	0
Granuloma,spermatic		1	0	1	0
minimal		1	0	0	0
mild		0	0	1	0
Eye					
Number examined		0	1	0	0
Hemorrhage,posterior chamber		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Intestine,cecum					
Number examined		0	0	0	2
Unremarkable		0	0	0	1
Necrosis,single cell,mucosal		0	0	0	1
mild		0	0	0	1
Hyperplasia,mucosal,diffuse		0	0	0	1
minimal		0	0	0	1
Liver					
Number examined		12	12	12	12
Not remarkable		8	6	5	0
Microgranuloma		4	5	4	4
minimal		4	5	4	4
Hypertrophy,bile duct		0	0	0	12
minimal		0	0	0	12
Degeneration,tunica media		1	2	0	0
minimal		1	2	0	0
Hypertrophy,hepatocyte,central		0	0	6	10
minimal		0	0	5	2
mild		0	0	1	8
Lung(bronchus)					
Number examined		3	1	1	0
Unremarkable		2	0	0	0
Hemorrhage,focal		1	1	1	0
minimal		1	1	1	0
Prostate					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		5	0	0	1
Cell infiltration		7	0	0	11
minimal		5	0	0	8
mild		2	0	0	3
Seminal vesicle					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
Testis					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	10
Atrophy,seminiferous tubular		0	0	0	2
mild		0	0	0	2

M : Male

Table 6-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Histopathological findings (End of administration period(L4))

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 10	F 12 10	F 60 11	F 300 8
Liver					
Number examined	10	10	11	8	
Not remarkable	8	10	5	0	
Microgranuloma	2	0	3	0	
minimal	2	0	3	0	
Hypertrophy,bile duct	0	0	0	8	
minimal	0	0	0	8	
Hypertrophy,hepatocyte,central	0	0	5	8	
minimal	0	0	5	3	
mild	0	0	0	5	
Lung(bronchus)					
Number examined	1	0	0	0	
Hemorrhage,focal	1	0	0	0	
minimal	1	0	0	0	
Ovary					
Number examined	10	0	0	8	
Not remarkable	10	0	0	8	
Stomach					
Number examined	0	1	0	0	
Ulcer,forestomach	0	1	0	0	
mild	0	1	0	0	
Hyperplasia,squamous,forestomach	0	1	0	0	
mild	0	1	0	0	
Thymus					
Number examined	0	2	0	0	
Atrophy	0	2	0	0	
mild	0	1	0	0	
moderate	0	1	0	0	
Uterus					
Number examined	10	0	0	8	
Not remarkable	10	0	0	8	
Vagina					
Number examined	10	0	0	8	
Not remarkable	10	0	0	8	

F : Female

Table 6-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Histopathological findings (Undelivered)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 0 2	F 12 1	F 60 1
Liver				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		1	1	0
Microgranuloma minimal		1	0	1
Ovary				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Uterus				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1
Vagina				
Number examined		2	1	1
Not remarkable		2	1	1

F : Female

Table 6-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Histopathological findings (All littermates died)

Organs	Sex:		F		F
Findings	Dose(mg/kg):	Number:	12	1	300
Eye					
Number examined			0		1
Hemorrhage, retinal, focal			0		1
minimal			0		1
Harderian gland			0		1
Number examined			0		1
Porphyrin accretion, increased			0		1
moderate			0		1
Intestine, cecum			0		2
Number examined			0		1
Unremarkable			0		1
Hyperplasia, mucosal, diffuse			0		1
minimal			0		1
Kidney			0		2
Number examined			0		2
Necrosis, tubular			0		2
mild			0		1
moderate			0		1
Cell infiltration, interstitial			0		2
minimal			0		2
Thrombus, glomerular			0		1
moderate			0		1
Liver			1		2
Number examined			1		0
Not remarkable			1		0
Vacuolation, hepatocyte, central			0		2
minimal			0		1
mild			0		1
Necrosis, hepatocyte, central			0		2
minimal			0		1
mild			0		1
Hypertrophy, bile duct			0		2
minimal			0		2
Lung(bronchus)			0		1
Number examined			0		1
Thrombus			0		1
minimal			0		1
Cell infiltration			0		1
mild			0		1
Ovary			1		2
Number examined			1		2
Not remarkable			1		2
Salivary gland, sublingual			0		1
Number examined			0		1
Unremarkable			0		1
Salivary gland, submandibular			0		1
Number examined			0		1
Atrophy			0		1
mild			0		1
Stomach			0		1
Number examined			0		1
Ulcer, forestomach			0		1
mild			0		1
Hyperplasia, squamous, forestomach			0		1
minimal			0		1

F : Female

Table 6-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Histopathological findings (All littermates died)

Organs Findings	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 12 1	F 300 2
Spleen			
Number examined		0	1
Atrophy		0	1
moderate		0	1
Thymus			
Number examined		1	2
Atrophy		1	2
moderate		1	0
severe		0	2
Uterus			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2
Vagina			
Number examined		1	2
Not remarkable		1	2

F : Female

Table 6-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Histopathological findings (Found dead)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg):	300
	Number:	2
Intestine, cecum		
Sample autolysed		1
Liver		
Number examined		2
Vacuolation, hepatocyte, central		2
minimal		2
Hypertrophy, bile duct		1
minimal		1
Hypertrophy, hepatocyte, central		2
mild		2
Ovary		
Number examined		2
Not remarkable		2
Thymus		
Number examined		1
Atrophy		1
severe		1
Uterus		
Number examined		2
Not remarkable		2
Vagina		
Number examined		2
Not remarkable		2

F : Female

Table 7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean duration of cycles Mean+S.D.
		0	1	2	3	4	
0	12	0	0	1	5	6	3.4±0.7
12	12	0	0	1	5	6	3.4±0.7
60	12	0	0	0	6	6	3.5±0.5
300	12	0	1	0	7	4	3.2±0.8

No significant difference in any treated groups from control group

Table 8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male			Female			
		Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)
0	12	3.0±1.0	12/12(100.0)	10/12(83.3)	12	3.0±1.0	12/12(100.0)	10/12(83.3)
12	12	2.5±1.3	11/12(91.7)	11/11(100.0)	12	2.5±1.3	11/12(91.7)	11/11(100.0)
60	12	2.6±0.9	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	2.6±0.9	12/12(100.0)	11/12(91.7)
300	12	2.5±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.5±1.2	12/12(100.0)	12/12(100.0)

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals) × 100

b): (No. of males which impregnated females / No. of copulated males) × 100

c): (No. of pregnant females / No. of copulated females) × 100

No significant difference in any treated groups from control group

Table 9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with liveborns	Delivery index % a)	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	No. of stillborns (%)c)	No. of liveborns	Live birth index % d)
0	Total	10	10	100.0	22.1 0.6	155	148	95.1 4.7	3 (1.9)	138	92.8 8.5
	Mean					15.5	14.8		(3.1)	13.8	
	S.D.					2.5	2.8			2.9	
12	Total	11	11	100.0	22.1 0.3	174	166	94.6 9.1	2 (1.2)	160	96.2 4.8
	Mean					15.8	15.1		(2.6)	14.5	
	S.D.					2.8	3.3			3.5	
60	Total	11	11	100.0	22.0 0.4	166	158	95.0 6.5	5 (3.2)	143	90.8 10.5
	Mean					15.1	14.4		(7.2)	13.0	
	S.D.					1.9	2.2			2.4	
300	Total	12e)	10	83.3	21.9 0.3	150	137	92.8 12.3	19 (13.2)	109	80.1 26.2
	Mean					15.0	13.7		(28.4)	10.9	
	S.D.					2.3	1.3			3.6	

a): (No. of females which delivered liveborns / No. of pregnant females) × 100

b): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

c): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

d): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

e): Two dams died on gestation days 22 and 23.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Sex ratio and external examination of pups

Dose mg/kg	No. of dams	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
		No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
0	10	Total	70	68	67	65	0.50	0 (0.0)
		Mean	7.0	6.8	6.7	6.5	0.50	(0.0)
		S.D.	2.3	1.8	2.5	1.8	0.11	(0.0)
12	11	Total	71	89	63	81	0.43	0 (0.0)
		Mean	6.5	8.1	6.3	8.1	0.43	(0.0)
		S.D.	2.8	2.8	3.0	2.7	0.16	(0.0)
60	11	Total	77	66	76	66	0.53	0 (0.0)
		Mean	7.0	6.0	6.9	6.0	0.53	(0.0)
		S.D.	2.3	1.2	2.3	1.2	0.11	(0.0)
300	10e)	Total	52	57	44	51	0.47	0 (0.0)
		Mean	5.2	5.7	5.5	6.4	0.47	(0.0)
		S.D.	2.1	2.9	1.9	2.4	0.18	(0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

e): Two dams died on gestation days 22 and 23.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
		Day 0	Day 4	
0	Total	10	138	132
	Mean		13.8	13.2
	S.D.		2.9	3.2
12	Total	11	160	144
	Mean		14.5	13.1
	S.D.		3.5	5.5
60	Total	11	143	142
	Mean		13.0	12.9
	S.D.		2.4	2.3
300	Total	10 ^{b)}	109	95
	Mean		10.9	9.5
	S.D.		3.6	5.1

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborns on day 0) × 100

b): Two dams died on gestation days 22 and 23.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Body weight of pups

Dose mg/kg	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
0	No. Mean S.D.	10 6.6 0.3	10 10.4 1.3	10 3.8 1.2	10 6.3 0.3	10 9.7 0.9
12	No. Mean S.D.	11 6.5 0.5	10 ^{b)} 9.2 1.5	10 2.8 1.3	11 6.3 0.5	10 ^{b)} 8.9 1.6
60	No. Mean S.D.	11 6.8 0.5	11 10.2 1.2	11 3.8 1.0	11 6.5 0.5	11 9.8 1.1
300	No. Mean S.D.	10 ^{c)} 6.5 0.6	8 ^{d)} 9.5 0.7	8 2.9 0.5	9 ^{c)e)} 6.1 0.5	8 ^{b)} 8.9 0.7

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

b): All pups in one dam died.

c): Two dams died on gestation days 22 and 23.

d): All pups in two dams died.

e): Female pups were not born in one dam.

No significant difference in any treated groups from control group

Table 13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Gross pathological findings in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	12	60	300
Male					
No. of pups examined		67	63	76	44
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
Female					
No. of pups examined		65	81	66	51
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0

Appendix 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration					
	1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
1001	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-

-: No abnormality

Appendix 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Day of administration					
	1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
2001	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	+	-	-
2005	-	-	-	-	+	-
2006	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	+	-	-
2012	-	-	-	-	-	-

-: No abnormality

Appendix 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Day of administration					
	1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
3001	-	-	-	-	-	-
3002	-	-	-	-	-	-
3003	-	-	-	-	-	-
3004	-	-	-	-	-	-
3005	-	-	-	-	-	-
3006	-	-	-	-	-	-
3007	-	-	-	-	-	-
3008	-	-	-	-	-	-
3009	-	-	-	-	-	-
3010	-	-	-	-	-	-
3011	-	-	-	-	-	-
3012	-	-	-	-	-	-

-: No abnormality

Appendix 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in male rats

Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration					
	1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
4001	-	-	-	-	A	A
4002	-	-	-	-	-	-
4003	-	-	-	A	A	-
4004	-	-	-	A	-	-
4005	-	-	-	A	A	A
4006	-	-	-	-	-	-
4007	-	-	-	A	-	-
4008	-	-	-	A	A	-
4009	-	-	-	A	A	AG
4010	-	-	-	-	-	-
4011	-	-	-	A	A	A
4012	-	-	-	A	A	A

-: No abnormality

A: Soft feces

G: Fracture, incisors

Appendix 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: No abnormal findings

Appendix 1-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration																						
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1106	Non-pregnant																						
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1111	Non-pregnant																						
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d

a): Gestation day

-: No abnormality

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration																						
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
2103	Not copulated																						
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
2106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d

a): Gestation day

-: No abnormality

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Administration																							
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d	
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
3105	Non-pregnant																							/d
3106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d	
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d	
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
3111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	

a): Gestation day

-: No abnormality

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration																						
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
4101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
4102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	d
4103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
4104	-	-	-	-	-	-	-	-	A	A	-	-	A	A	-	-	-	-	-	-	-	-	d
4105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
4106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	A	-	-	-	d
4107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
4108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
4109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	B+
4110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
4111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	BD	+
4112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d

a): Gestation day

-: No abnormality

A: Soft feces

B: Hypothermia

D: Emaciation

+: Dead

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

Appendix 1-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration					
	0	1	2	3	4	5a)
1101	-	-	-	-	-	-
1102	-	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-	-
1106	Non-pregnant					
1107	-	-	-	-	-	-
1108	-	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-	-
1111	Non-pregnant					
1112	-	-	-	-	-	-

a): Lactation day

-: No abnormality

Appendix 1-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration					
	0	1	2	3	4	5a)
2101b)	-	H	-			
2102	-	-	-	-	-	-
2103	Not copulated					
2104	-	-	-	-	-	-
2105	-	-	-	-	-	-
2106	-	-	-	-	-	-
2107	-	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-	-

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

-: No abnormality

H: Decrease in nursing behavior

Appendix 1-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Administration					
	0	1	2	3	4	5a)
3101	-	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-	-
3104	-	-	-	-	-	-
3105	Non-pregnant					
3106	-	-	-	-	-	-
3107	-	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-	-
3111	-	-	-	-	-	-
3112	-	-	-	-	-	-

a): Lactation day

-: No abnormality

Appendix 1-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual clinical signs in dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration					
	0	1	2	3	4	5a)
4101	-	-	-	-	-	-
4102b)	-	E	ADE			
4103	-	-	-	-	-	-
4104b)	A	BD	BDEF			
4105	-	-	-	-	-	-
4106	-	-	-	-	-	-
4107	-	-	-	-	-	-
4108	-	-	-	-	-	-
4109c)						
4110	-	-	-	-	-	-
4111d)						
4112	-	-	-	-	-	-

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

c): Dated on gestation day 22

d): Dated on gestation day 23

-: No abnormality

A: Soft feces

B: Hypothermia

D: Emaciation

E: Pale skin

F: Vaginal hemorrhage

Appendix 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
1001	432	445	469	480	498	501	521	536	552	558	575	579	587	155
1002	457	468	485	493	506	504	531	546	564	576	594	601	621	164
1003	412	425	439	452	471	466	483	498	514	530	544	552	555	143
1004	458	474	502	517	533	555	575	594	624	643	659	675	680	222
1005	446	453	472	478	490	493	516	525	543	547	563	573	579	133
1006	439	452	475	489	498	507	514	518	531	541	547	553	562	123
1007	443	453	474	485	493	485	503	514	527	538	555	559	571	128
1008	471	484	507	519	540	547	559	578	592	605	618	631	641	170
1009	457	476	497	515	522	526	533	539	569	579	594	606	611	154
1010	434	444	464	475	496	510	538	549	571	581	601	612	623	189
1011	487	508	532	553	561	551	559	576	605	626	648	661	678	191
1012	478	498	527	538	559	555	569	591	614	628	643	657	657	179
Mean	451	465	487	500	514	517	533	547	567	579	595	605	614	163
S.D.	21	24	27	29	29	30	28	32	36	39	40	43	44	29

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
2001	433	445	459	470	479	471	484	493	510	515	536	536	547	114
2002	458	467	485	495	520	525	554	570	579	594	604	593	596	138
2003	428	440	464	474	492	501	511	520	530	534	546	558	563	135
2004	492	510	540	562	585	590	612	630	642	660	665	681	691	199
2005	453	471	499	511	542	552	560	581	596	608	624	632	646	193
2006	439	449	469	482	488	497	506	520	525	531	539	538	545	106
2007	487	449	472	488	503	504	514	533	557	575	591	593	608	171
2008	422	438	459	466	483	483	495	509	528	540	554	556	569	147
2009	468	476	502	503	531	536	550	565	580	597	611	620	634	166
2010	463	472	497	507	527	535	556	558	587	590	614	622	631	168
2011	476	495	522	544	570	582	599	626	641	661	677	681	697	221
2012	446	460	479	489	505	518	529	543	555	561	574	576	590	144
Mean	451	464	487	499	519	525	539	554	569	581	595	599	610	159
S.D.	21	22	26	29	34	37	40	43	43	48	47	50	51	34

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
3001	467	487	514	533	548	556	580	594	610	620	629	645	666	199
3002	420	439	459	473	489	493	509	524	531	547	554	552	570	150
3003	451	473	493	514	531	540	546	560	576	590	602	606	615	164
3004	484	503	530	552	574	577	603	614	623	618	634	649	650	166
3005	464	483	515	535	546	554	566	586	606	619	637	662	677	213
3006	432	440	459	482	499	498	522	535	555	568	584	597	600	168
3007	431	450	476	486	499	508	518	526	546	561	569	584	589	158
3008	440	450	479	497	517	524	531	541	559	577	583	593	611	171
3009	491	511	536	553	576	588	600	607	623	636	653	667	666	175
3010	441	459	473	491	507	508	533	545	559	574	585	594	604	163
3011	426	447	473	491	515	514	537	547	568	570	591	604	599	173
3012	461	470	484	494	510	517	535	547	562	563	576	583	591	130
Mean	451	468	491	508	526	531	548	561	577	587	600	611	620	169
S.D.	23	24	27	28	29	31	32	32	31	29	31	36	36	21

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of male rats

Dose (mg/kg): 300

Animal number	Pre-mating period					Mating period				Post-mating period				Gain 1-42
	1	4	8	11	15	18	22	25	29	32	36	39	42a)	
4001	456	474	494	518	533	526	555	550	556	565	572	581	587	131
4002	429	448	463	478	486	501	504	512	526	537	546	551	551	122
4003	454	468	480	492	502	496	518	527	533	545	551	564	568	114
4004	469	491	510	529	547	568	582	586	598	603	601	610	615	146
4005	405	413	428	432	441	454	453	453	461	474	473	483	489	84
4006	432	451	464	475	483	477	479	488	495	502	511	512	518	86
4007	439	448	467	483	500	498	502	515	531	529	528	534	554	115
4008	430	450	466	482	499	504	505	524	534	546	556	564	583	153
4009	494	519	530	541	554	569	582	571	579	593	594	611	591	97
4010	452	463	476	483	498	495	508	519	536	543	552	569	569	117
4011	472	484	506	520	530	532	541	551	565	569	567	575	583	111
4012	460	477	488	509	521	531	540	549	558	558	566	579	586	126
Mean	449	466	481	495	508	513	522	529	539	547	551	561	566	117
S.D.	24	27	27	30	31	34	39	36	37	36	35	37	34	21

Unit: g

a): Day of administration

Appendix 2-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
1101	233	241	245	251	255	22
1102	229	239	253	246	262	33
1103	239	236	240	237	241	2
1104	255	252	267	276	285	30
1105	256	260	269	268	269	13
1106	231	240	244	249	259	28
1107	251	250	257	259	266	15
1108	235	255	265	280	279	44
1109	240	242	255	246	253	13
1110	254	254	252	260	267	13
1111	238	250	255	269	278	40
1112	251	253	270	277	281	30
Mean	243	248	256	260	266	24
S.D.	10	8	10	14	13	13

Unit: g

Appendix 2-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
2101	231	234	237	232	237	6
2102	257	257	267	277	280	23
2103	244	251	254	252	260	16
2104	247	251	255	263	269	22
2105	243	248	255	256	261	18
2106	238	244	248	257	263	25
2107	256	257	259	258	259	3
2108	240	246	249	250	259	19
2109	253	269	278	281	299	46
2110	237	240	244	245	249	12
2111	257	262	265	272	286	29
2112	242	242	250	260	268	26
Mean	245	250	255	259	266	20
S.D.	9	10	11	14	17	11

Unit: g

Appendix 2-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
3101	240	238	250	253	250	10
3102	242	248	258	260	264	22
3103	247	251	256	259	266	19
3104	237	242	246	248	252	15
3105	235	241	244	241	254	19
3106	272	269	281	293	301	29
3107	258	255	267	275	275	17
3108	231	239	244	248	251	20
3109	249	256	264	267	272	23
3110	234	243	254	260	269	35
3111	252	267	274	276	276	24
3112	247	250	257	268	275	28
Mean	245	250	258	262	267	22
S.D.	12	10	12	15	15	7

Unit: g

Appendix 2-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration					Gain 1-15
	1	4	8	11	15	
4101	242	248	262	258	267	25
4102	249	258	265	265	274	25
4103	253	256	268	271	279	26
4104	240	244	255	260	261	21
4105	242	241	250	261	267	25
4106	267	270	278	289	296	29
4107	240	261	252	257	267	27
4108	236	232	239	246	256	20
4109	227	239	245	248	248	21
4110	258	265	272	269	274	16
4111	240	252	256	263	271	31
4112	234	249	253	249	256	22
Mean	244	251	258	261	268	24
S.D.	11	11	11	12	13	4

Unit: g

Appendix 2-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
1101	264	271	285	302	326	353	395	131
1102	256	282	303	323	335	368	424	168
1103	256	269	277	293	304	345	405	149
1104	289	304	316	343	360	377	420	131
1105	290	307	322	345	356	389	424	134
1106	Non-pregnant							
1107	269	294	304	326	348	369	423	154
1108	286	304	319	348	366	400	450	164
1109	278	295	308	333	351	368	394	116
1110	273	291	309	334	346	381	432	159
1111	Non-pregnant							
1112	287	307	314	336	354	389	435	148
Mean	275	292	306	328	345	374	420	145
S.D.	13	14	15	18	18	17	18	17

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
2101	248	274	288	314	333	359	401	153
2102	288	299	308	322	343	367	411	123
2103	Not copulated							
2104	276	294	311	328	342	365	403	127
2105	280	290	302	333	349	385	436	156
2106	270	290	300	322	341	380	436	166
2107	268	284	297	313	330	364	416	148
2108	266	283	290	303	322	348	392	126
2109	302	330	342	367	381	411	463	161
2110	260	280	291	317	329	352	394	134
2111	287	310	328	355	370	413	460	173
2112	267	297	310	332	347	376	414	147
Mean	274	294	306	328	344	375	421	147
S.D.	15	16	17	19	18	22	25	17

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
3101	246	290	308	333	352	375	403	157
3102	270	286	303	317	335	364	389	119
3103	270	288	304	321	337	364	419	149
3104	256	281	300	325	346	369	420	164
3105	Non-pregnant							
3106	295	323	328	343	360	387	426	131
3107	287	309	325	340	352	384	443	156
3108	272	291	306	333	361	391	443	171
3109	277	295	307	332	347	384	440	163
3110	270	293	300	323	342	371	419	149
3111	275	299	313	339	358	384	431	156
3112	280	300	312	338	351	385	443	163
Mean	273	296	310	331	349	378	425	153
S.D.	13	12	9	9	9	10	18	15

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration							Gain 0-20
	0	4	7	11	14	17	20a)	
4101	281	303	312	330	348	368	412	131
4102	286	297	309	331	342	365	414	128
4103	283	299	304	317	329	353	402	119
4104	268	284	289	308	327	352	387	119
4105	267	297	305	327	346	365	411	144
4106	294	317	332	345	356	380	411	117
4107	265	301	310	334	361	389	426	161
4108	256	290	304	321	336	357	406	150
4109	253	280	295	322	339	374	412	159
4110	287	302	310	326	342	370	415	128
4111	270	292	298	313	329	354	399	129
4112	271	295	302	324	338	363	414	143
Mean	273	296	306	325	341	366	409	136
S.D.	13	10	11	10	11	11	10	15

Unit: g

a): Gestation day

Appendix 2-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
1101	312	311	-1
1102	309	338	29
1103	299	296	-3
1104	305	326	21
1105	346	339	-7
1106	Non-pregnant		
1107	313	343	30
1108	345	350	5
1109	367	352	-15
1110	314	320	6
1111	Non-pregnant		
1112	335	347	12
Mean	325	332	8
S.D.	22	18	15

Unit: g

a): Lactation day

Appendix 2-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
2101b)	280		
2102	336	326	-10
2103	Not copulated		
2104	360	356	-4
2105	306	326	20
2106	303	254	-49
2107	285	318	33
2108	310	316	6
2109	354	346	-8
2110	301	307	6
2111	336	347	11
2112	324	350	26
Mean	318	325	3
S.D.	26	30	23

Unit: g

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

Appendix 2-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
3101	345	347	2
3102	317	340	23
3103	324	336	12
3104	313	346	33
3105	Non-pregnant		
3106	382	374	-8
3107	322	338	16
3108	342	345	3
3109	336	341	5
3110	336	338	2
3111	315	346	31
3112	357	347	-10
Mean	335	345	10
S.D.	21	10	15

Unit: g

a): Lactation day

Appendix 2-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
4101	357	352	-5
4102b)	275		
4103	325	325	0
4104b)	265		
4105	323	346	23
4106	356	365	9
4107	354	356	2
4108	333	345	12
4109c)			
4110	334	333	-1
4111d)			
4112	327	337	10
Mean	325	345	6
S.D.	32	13	9

Unit: g

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

c): Died on gestation day 22

d): Died on gestation day 23

Appendix 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
1001	32	27	30	28	27	27	25	24	26
1002	30	28	25	26	27	30	27	26	30
1003	28	26	27	23	25	28	26	24	24
1004	34	30	31	31	31	40	31	33	30
1005	29	22	25	27	26	27	26	22	25
1006	26	27	29	29	25	25	20	23	22
1007	35	26	30	27	27	26	25	25	24
1008	33	30	30	30	31	32	27	29	32
1009	34	33	29	30	28	30	26	24	24
1010	32	25	28	25	28	30	27	25	29
1011	34	34	29	30	28	35	29	27	29
1012	36	32	32	30	30	34	28	26	26
Mean	32	28	29	28	28	30	26	26	27
S.D.	3	4	2	2	2	4	3	3	3

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
2001	31	28	26	28	25	25	24	23	26
2002	34	27	28	30	31	32	30	17	23
2003	28	27	28	25	26	24	23	26	23
2004	40	38	35	35	34	38	31	32	32
2005	33	32	32	30	35	31	30	26	28
2006	29	25	23	25	25	24	23	19	24
2007	30	29	27	27	27	31	26	23	27
2008	30	27	27	29	29	32	25	21	23
2009	34	31	31	29	33	32	28	25	26
2010	36	32	32	32	29	32	30	28	28
2011	33	31	29	31	31	31	30	30	28
2012	30	28	27	27	26	27	25	24	26
Mean	32	30	29	29	29	30	27	25	26
S.D.	3	3	3	3	4	4	3	4	3

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
3001	34	34	30	29	28	33	27	32	31
3002	27	27	26	24	27	30	25	21	27
3003	28	31	26	30	25	30	26	22	25
3004	37	36	32	34	32	33	32	30	31
3005	30	30	30	32	32	30	31	31	30
3006	29	27	26	27	28	27	21	23	22
3007	29	29	29	26	23	26	25	28	27
3008	30	27	32	33	29	33	26	28	28
3009	36	34	32	30	29	30	34	27	26
3010	29	32	33	28	28	30	30	28	32
3011	32	31	30	30	33	29	27	26	28
3012	32	27	28	26	29	30	29	29	26
Mean	31	30	30	29	29	30	28	27	28
S.D.	3	3	3	3	3	2	4	4	3

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of male rats

Dose (mg/kg): 300

Animal number	Pre-mating period					Post-mating period			
	1	4	8	11	15	32	36	39	42a)
4001	30	35	28	29	39	31	33	27	30
4002	30	24	22	25	26	33	28	27	26
4003	35	28	32	40	33	35	26	30	33
4004	31	33	32	35	38	40	30	28	33
4005	26	22	26	23	24	29	23	28	25
4006	32	31	28	27	29	31	27	25	33
4007	33	27	28	29	30	32	24	27	32
4008	33	28	28	30	33	30	30	30	30
4009	36	34	34	34	35	36	32	30	14
4010	35	33	32	30	28	31	25	29	28
4011	35	28	29	34	31	29	28	27	29
4012	32	29	24	27	27	29	23	25	28
Mean	32	29	29	30	31	32	27	28	28
S.D.	3	4	4	5	5	3	3	2	5

Unit: g/rat/day

a): Day of administration

Appendix 3-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
1101	17	16	18	16	16
1102	17	16	20	12	17
1103	22	19	17	13	14
1104	22	13	19	20	22
1105	22	22	23	14	14
1106	20	18	21	18	20
1107	23	18	19	22	22
1108	21	23	23	23	22
1109	20	19	22	15	15
1110	22	18	12	18	18
1111	19	18	20	19	23
1112	21	16	19	22	21
Mean	21	18	19	18	19
S.D.	2	3	3	4	3

Unit: g/rat/day

Appendix 3-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
2101	20	17	16	12	13
2102	23	12	14	19	17
2103	20	18	16	13	16
2104	20	21	18	19	19
2105	19	19	17	15	12
2106	18	14	14	17	19
2107	23	18	18	15	13
2108	22	21	20	20	19
2109	19	22	22	23	23
2110	20	19	18	15	14
2111	22	22	15	22	23
2112	21	12	14	17	19
Mean	21	18	17	17	17
S.D.	2	4	3	3	4

Unit: g/rat/day

Appendix 3-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
3101	23	17	19	19	17
3102	20	18	18	17	17
3103	19	18	20	20	20
3104	20	19	17	18	17
3105	21	18	16	14	18
3106	21	15	17	19	20
3107	20	11	16	18	20
3108	21	18	16	15	15
3109	19	20	19	21	21
3110	18	20	20	20	21
3111	21	19	20	21	20
3112	21	16	17	19	21
Mean	20	17	18	18	19
S.D.	1	3	2	2	2

Unit: g/rat/day

Appendix 3-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 300

Animal number	Day of administration				
	1	4	8	11	15
4101	21	16	21	19	20
4102	22	21	18	18	20
4103	22	15	19	19	19
4104	21	16	19	17	18
4105	22	14	17	20	23
4106	21	13	13	17	23
4107	16	16	15	18	20
4108	21	11	12	13	19
4109	16	15	15	18	21
4110	23	17	20	13	17
4111	15	15	16	19	20
4112	16	15	17	13	15
Mean	20	15	17	17	20
S.D.	3	2	3	3	2

Unit: g/rat/day

Appendix 3-9

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
1101	13	18	20	18	24	24	19
1102	20	19	24	25	21	23	22
1103	18	21	17	20	18	25	22
1104	19	20	19	20	23	23	21
1105	18	23	24	25	26	28	21
1106	Non-pregnant						
1107	20	24	25	25	29	27	21
1108	24	24	26	32	29	31	23
1109	18	23	22	22	26	28	24
1110	16	21	24	24	25	25	23
1111	Non-pregnant						
1112	19	23	18	20	22	29	18
Mean	19	22	22	23	24	26	21
S.D.	3	2	3	4	3	3	2

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-10

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
2101	16	23	21	22	21	26	20
2102	19	18	18	22	23	21	16
2103	Not copulated						
2104	19	24	26	27	28	26	23
2105	20	19	20	22	21	25	20
2106	22	21	20	22	21	24	20
2107	18	18	18	19	21	24	20
2108	19	24	23	20	26	24	19
2109	26	28	28	30	29	27	22
2110	22	21	18	23	22	22	17
2111	22	24	23	28	24	25	18
2112	23	23	22	23	25	23	19
Mean	21	22	22	23	24	24	19
S.D.	3	3	3	3	3	2	2

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-11

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
3101	24	26	24	28	25	30	23
3102	17	19	23	23	26	25	20
3103	21	20	20	23	23	25	20
3104	19	22	27	24	29	26	19
3105	Non-pregnant						
3106	20	23	25	26	28	26	19
3107	21	23	24	22	21	22	23
3108	21	24	24	24	27	29	21
3109	16	23	26	27	28	25	20
3110	15	24	28	27	26	26	18
3111	15	24	26	27	28	26	21
3112	22	22	19	25	24	27	25
Mean	19	23	24	25	26	26	21
S.D.	3	2	3	2	2	2	2

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-12

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of dams during the gestation period

Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration						
	1	4	7	11	14	17	20a)
4101	20	25	27	26	28	25	19
4102	22	21	22	26	18	26	21
4103	22	27	26	24	29	29	21
4104	18	28	25	19	23	22	8
4105	24	24	20	30	23	26	19
4106	24	21	17	17	22	20	16
4107	22	23	23	24	24	28	22
4108	21	23	28	28	28	27	20
4109	20	31	23	26	30	30	14
4110	20	23	22	22	26	26	21
4111	27	30	22	22	25	23	15
4112	17	21	20	19	21	22	19
Mean	21	25	23	24	25	25	18
S.D.	3	3	3	4	4	3	4

Unit: g/rat/day

a): Gestation day

Appendix 3-13

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration	
	2	4a)
1101	21	35
1102	24	36
1103	14	38
1104	14	33
1105	12	34
1106	Non-pregnant	
1107	22	45
1108	22	37
1109	14	22
1110	18	32
1111	Non-pregnant	
1112	21	43
Mean	18	36
S.D.	4	6

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

Appendix 3-14

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Administration	
	2	4a)
2101b)		
2102	18	25
2103	Non-pregnant	
2104	19	28
2105	5	34
2106	0	8
2107	19	43
2108	23	37
2109	13	34
2110	21	36
2111	23	43
2112	30	34
Mean	17	32
S.D.	9	10

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

Appendix 3-15

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Administration	
	2	4a)
3101	19	29
3102	25	38
3103	19	33
3104	26	46
3105	Non-pregnant	
3106	23	38
3107	21	43
3108	14	37
3109	23	38
3110	19	34
3111	22	46
3112	26	30
Mean	22	37
S.D.	4	6

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

Appendix 3-16

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual food consumption of dams during the lactation period

Dose (mg/kg): 300

Dam number	Administration	
	2	4a)
4101	16	37
4102b)		
4103	23	38
4104b)		
4105	35	37
4106	22	27
4107	31	35
4108	25	34
4109c)		
4110	19	39
4111d)		
4112	24	32
Mean	24	35
S.D.	6	4

Unit: g/rat/day

a): Lactation day

b): Necropsied on lactation day 2 because all pups died

c): Died on gestation day 22

d): Died on gestation day 23

Appendix 4-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 0

Animal number	Body weight g	Liver g(g/100g BW)	Testis (R) g(g/100g BW)	Testis (L) g(g/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R) mg(mg/100g BW)	Epididymis (L) mg(mg/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	
Absolute	1001	594	22.03	1.54	1.53	3.07	614	602	1216
	1002	616	19.18	1.83	1.90	3.73	761	728	1489
	1003	562	19.89	1.66	1.68	3.34	692	674	1366
	1004	692	27.38	1.61	1.67	3.28	678	681	1359
	1005	589	18.02	1.86	1.85	3.71	774	735	1509
	1006	562	17.53	1.81	1.78	3.59	717	671	1388
	1007	585	20.58	1.67	1.62	3.29	624	612	1236
	1008	640	25.38	1.74	1.75	3.49	686	633	1319
	1009	609	22.13	1.97	1.90	3.87	668	619	1287
	1010	619	22.26	1.83	1.86	3.69	651	655	1306
	1011	676	24.88	2.00	1.94	3.94	685	697	1382
	1012	662	24.64	1.77	1.76	3.53	650	620	1270
Mean		617	21.99	1.77	1.77	3.54	683	661	1344
S.D.		43	3.10	0.14	0.13	0.26	49	45	91
Relative	1001		3.71	0.26	0.26	0.52	103	101	205
	1002		3.11	0.30	0.31	0.61	124	118	242
	1003		3.54	0.30	0.30	0.59	123	120	243
	1004		3.96	0.23	0.24	0.47	98	98	196
	1005		3.06	0.32	0.31	0.63	131	125	256
	1006		3.12	0.32	0.32	0.64	128	119	247
	1007		3.52	0.29	0.28	0.56	107	105	211
	1008		3.97	0.27	0.27	0.55	107	99	206
	1009		3.63	0.32	0.31	0.64	110	102	211
	1010		3.60	0.30	0.30	0.60	105	106	211
	1011		3.68	0.30	0.29	0.58	101	103	204
	1012		3.72	0.27	0.27	0.53	98	94	192
Mean			3.55	0.29	0.29	0.58	111	108	219
S.D.			0.31	0.03	0.02	0.05	12	10	22

Appendix 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 12

Animal number	Body weight g	Liver g(g/100g BW)	Testis (R) g(g/100g BW)	Testis (L) g(g/100g BW)	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R) mg(mg/100g BW)	Epididymis (L) mg(mg/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	
Absolute	2001	551	19.78	1.68	1.66	3.34	670	688	1358
	2002	596	21.39	1.70	1.61	3.31	628	627	1255
	2003	562	20.73	1.78	1.70	3.48	703	700	1403
	2004	691	29.72	1.63	1.63	3.26	608	596	1204
	2005	657	26.10	1.64	1.69	3.33	689	689	1378
	2006	541	17.45	1.91	1.83	3.74	642	616	1258
	2007	601	20.09	1.60	1.56	3.16	634	619	1253
	2008	565	18.73	1.78	1.79	3.57	670	661	1331
	2009	637	24.25	2.21	2.09	4.30	688	724	1412
	2010	635	25.86	2.01	2.12	4.13	817	835	1652
	2011	699	27.72	1.75	1.77	3.52	683	691	1374
	2012	589	21.39	1.72	1.64	3.36	671	637	1308
Mean		610	22.77	1.78	1.76	3.54	675	674	1349
S.D.		53	3.87	0.18	0.18	0.35	53	65	117
Relative	2001		3.59	0.30	0.30	0.61	122	125	246
	2002		3.59	0.29	0.27	0.56	105	105	211
	2003		3.69	0.32	0.30	0.62	125	125	250
	2004		4.30	0.24	0.24	0.47	88	86	174
	2005		3.97	0.25	0.26	0.51	105	105	210
	2006		3.23	0.35	0.34	0.69	119	114	233
	2007		3.34	0.27	0.26	0.53	105	103	208
	2008		3.32	0.32	0.32	0.63	119	117	236
	2009		3.81	0.35	0.33	0.68	108	114	222
	2010		4.07	0.32	0.33	0.65	129	131	260
	2011		3.97	0.25	0.25	0.50	98	99	197
	2012		3.63	0.29	0.28	0.57	114	108	222
Mean			3.71	0.30	0.29	0.59	111	111	222
S.D.			0.33	0.04	0.03	0.07	12	13	24

Appendix 4-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 60

Animal number	Body weight g	Liver	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)
		g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	3001	666	27.00	1.59	1.57	3.16	582	538
	3002	570	20.98	1.77	1.80	3.57	785	762
	3003	614	23.22	1.72	1.79	3.51	605	616
	3004	661	25.67	1.83	1.83	3.66	697	626
	3005	682	27.28	1.67	1.73	3.40	660	650
	3006	606	23.34	1.46	1.40	2.86	657	596
	3007	596	24.14	1.77	1.81	3.58	615	560
	3008	616	23.99	1.75	1.73	3.48	695	674
	3009	677	26.32	1.78	1.77	3.55	686	720
	3010	604	24.57	1.63	1.65	3.28	634	613
	3011	614	26.61	1.59	1.57	3.16	625	620
	3012	596	21.36	1.65	1.69	3.34	689	673
Mean		625	24.54	1.68	1.70	3.38	661	637
S.D.		37	2.10	0.11	0.13	0.23	55	63
Relative	3001		4.05	0.24	0.24	0.47	87	81
	3002		3.68	0.31	0.32	0.63	138	134
	3003		3.78	0.28	0.29	0.57	99	100
	3004		3.88	0.28	0.28	0.55	105	95
	3005		4.00	0.24	0.25	0.50	97	95
	3006		3.85	0.24	0.23	0.47	108	98
	3007		4.05	0.30	0.30	0.60	103	94
	3008		3.89	0.28	0.28	0.56	113	109
	3009		3.89	0.26	0.26	0.52	101	106
	3010		4.07	0.27	0.27	0.54	105	101
	3011		4.33	0.26	0.26	0.51	102	101
	3012		3.58	0.28	0.28	0.56	116	113
Mean			3.92	0.27	0.27	0.54	106	102
S.D.			0.20	0.02	0.03	0.05	13	25

Appendix 4-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual organ weight of male rats

Dose (mg/kg): 300

Animal number	Body weight g	Liver	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)	
		g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	
Absolute	4001	592	26.61	1.62	1.62	3.24	653	642	1295
	4002	548	24.54	1.88	1.91	3.79	658	618	1276
	4003	572	26.06	1.70	1.64	3.34	682	676	1358
	4004	617	29.08	1.67	1.63	3.30	666	626	1292
	4005	492	22.64	1.83	1.77	3.60	620	595	1215
	4006	519	22.70	1.84	1.90	3.74	660	663	1323
	4007	553	28.10	1.74	1.83	3.57	668	635	1303
	4008	582	25.17	1.57	1.59	3.16	609	591	1200
	4009	594	23.27	1.61	1.63	3.24	627	606	1233
	4010	565	25.98	1.71	1.69	3.40	634	638	1272
	4011	587	24.60	1.53	1.73	3.26	647	648	1295
	4012	591	23.91	1.80	1.81	3.61	704	686	1390
Mean		568	25.22	1.71	1.73	3.44	652	635	1288
S.D.		35	2.04	0.11	0.11	0.21	27	30	55
Relative	4001		4.49	0.27	0.27	0.55	110	108	219
	4002		4.48	0.34	0.35	0.69	120	113	233
	4003		4.56	0.30	0.29	0.58	119	118	237
	4004		4.71	0.27	0.26	0.53	108	101	209
	4005		4.60	0.37	0.36	0.73	126	121	247
	4006		4.37	0.35	0.37	0.72	127	128	255
	4007		5.08	0.31	0.33	0.65	121	115	236
	4008		4.32	0.27	0.27	0.54	105	102	206
	4009		3.92	0.27	0.27	0.55	106	102	208
	4010		4.60	0.30	0.30	0.60	112	113	225
	4011		4.19	0.26	0.29	0.56	110	110	221
	4012		4.05	0.30	0.31	0.61	119	116	235
Mean			4.45	0.30	0.31	0.61	115	112	228
S.D.			0.31	0.04	0.04	0.07	8	8	16

Appendix 4-5

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 0

	Animal number	Body weight g	Liver g(g/100g BW)
Absolute	1101	343	16.38
	1102	342	17.14
	1103	311	14.37
	1104	339	17.42
	1105	364	14.99
	1107	331	15.66
	1108	363	17.89
	1109	357	12.16
	1110	356	15.57
	1112	361	14.73
	Mean	347	15.63
	S.D.	17	1.70
Relative	1101		4.78
	1102		5.01
	1103		4.62
	1104		5.14
	1105		4.12
	1107		4.73
	1108		4.93
	1109		3.41
	1110		4.37
	1112		4.08
	Mean		4.52
	S.D.		0.53

Appendix 4-6

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 12

	Animal number	Body weight g	Liver g(g/100g BW)
Absolute	2102	334	15.07
	2104	360	17.08
	2105	347	15.90
	2106	298	15.79
	2107	331	11.62
	2108	336	16.91
	2109	352	18.32
	2110	316	12.41
	2111	378	21.95
	2112	354	16.34
	Mean	341	16.14
Relative	S.D.	23	2.90
	2102		4.51
	2104		4.74
	2105		4.58
	2106		5.30
	2107		3.51
	2108		5.03
	2109		5.20
	2110		3.93
	2111		5.81
	2112		4.62
	Mean		4.72
	S.D.		0.67

Appendix 4-7

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 60

		Body weight g	Liver g(g/100g BW)
Absolute	3101	364	15.47
	3102	350	15.51
	3103	354	19.67
	3104	349	16.70
	3106	384	20.53
	3107	347	15.34
	3108	360	15.40
	3109	343	17.69
	3110	356	16.82
	3111	352	17.67
	3112	364	16.63
	Mean	357	17.04
Relative	S.D.	11	1.75
	3101		4.25
	3102		4.43
	3103		5.56
	3104		4.79
	3106		5.35
	3107		4.42
	3108		4.28
	3109		5.16
	3110		4.72
	3111		5.02
	3112		4.57
	Mean		4.78
	S.D.		0.44

Appendix 4-8

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual organ weight of female rats

Dose (mg/kg): 300

	Animal number	Body weight g	Liver g(g/100g BW)
Absolute	4101	342	22.83
	4103	325	20.52
	4105	350	23.00
	4106	370	24.53
	4107	365	22.44
	4108	355	24.04
	4110	341	18.84
	4112	337	20.76
	Mean	348	22.12
	S.D.	15	1.93
Relative	4101		6.68
	4103		6.31
	4105		6.57
	4106		6.63
	4107		6.15
	4108		6.77
	4110		5.52
	4112		6.16
	Mean		6.35
	S.D.		0.41

Appendix 5-1(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1001 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-2(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1002 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Epididymis Focus, white: 1 present, right
caudal, 5x3mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Cell infiltration: minimal, focal, bilateral
lymphocytic
Granuloma, spermatic: minimal, unilateral

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory
ventral

Following tissues : Not remarkable

Liver, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-3(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1003 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Lung(bronchus) Focus,dark red: 1 present
1x1mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Lung(bronchus), Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-4(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1004 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-5(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1005 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-6(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1006 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration; minimal, inflammatory
dorsolateral, ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-7(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1007 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Cell infiltration: minimal, focal, unilateral
lymphocytic

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory
ventral

Following tissues : Not remarkable

Liver, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-8(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1008 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-9(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1009 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Degeneration, tunica media: minimal

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-10(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1010 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Lung(bronchus) Focus,dark red: 1 present
1x1mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Lung(bronchus), Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-11(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1011 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Lung(bronchus) Focus,dark red: 1 present
2x2mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Lung(bronchus) Hemorrhage,focal: minimal, focal

Prostate Cell infiltration: mild, inflammatory
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-12(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1012 Male 0 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, inflammatory ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Liver, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-13(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2001 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-14(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2002 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-15(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2003 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Degeneration,tunica media: minimal

Appendix 5-16(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2004 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Degeneration,tunica media: minimal

Appendix 5-17(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2005 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Appendix 5-18(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2006 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-19(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2007 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Lung(bronchus) Focus,dark red: 2 present
3x2mm, 2x2mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Lung(bronchus) Hemorrhage,focal: minimal, focal

Appendix 5-20(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2008 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Appendix 5-21(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2009 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-22(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2010 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Appendix 5-23(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2011 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-24(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2012 Male 12 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Eye Focus,dark red: 2 present, left
0.5x2mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Eye Hemorrhage,posterior chamber: minimal, focal

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-25(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3001 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy, hepatocyte, central: minimal

Appendix 5-26(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3002 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Epididymis Focus,white: 2 present, bilateral
caudal,5x5mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Epididymis Granuloma,spermatic: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-27(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3003 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: minimal

Appendix 5-28(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3004 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-29(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3005 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: minimal

Appendix 5-30(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3006 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Lung(bronchus) Focus,dark red: 1 present
2x2mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Lung(bronchus) Hemorrhage,focal: minimal, focal
with inflammatory cell infiltration

Appendix 5-31(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3007 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-32(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3008 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-33(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3009 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: minimal

Appendix 5-34(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3010 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy, hepatocyte, central: minimal

Appendix 5-35(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3011 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-36(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3012 Male 60 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy, hepatocyte, central: mild

Appendix 5-37(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4001 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: mild

Prostate Cell infiltration: mild, inflammatory
dorsolateral,ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-38(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4002 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Hypertrophy, bile duct: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: mild

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-39(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4003 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: mild

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-40(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4004 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Intestine, cecum Dilatation: mild
content, abnormal

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Hypertrophy, bile duct: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: mild

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Intestine, cecum, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-41(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4005 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

Intestine, cecum Dilatation: mild
content, abnormal

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Intestine, cecum Necrosis, single cell, mucosal: mild
Hyperplasia, mucosal, diffuse: minimal

Liver Hypertrophy, bile duct: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: mild

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-42(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4006 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal

Prostate Cell infiltration: mild, inflammatory ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-43(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4007 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Hypertrophy, bile duct: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: mild

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-44(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4008 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: minimal

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-45(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4009 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

General descriptions Fracture, incisor:

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Hypertrophy, bile duct: minimal

Prostate Cell infiltration: mild, inflammatory
dorsolateral, ventral

Testis Atrophy, seminiferous tubular: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle

Appendix 5-46(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4010 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: mild

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-47(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4011 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: minimal

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory
dorsolateral,ventral

Testis Atrophy,seminiferous tubular: mild, bilateral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle

Appendix 5-48(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4012 Male 300 mg/kg Day 43 End of administration period(D42)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy, bile duct: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: mild

Prostate Cell infiltration: minimal, inflammatory
ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle, Testis

Appendix 5-49(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1101 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-50(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1102 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-51(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1103 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-52(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1104 Female 0 mg/kg Day 47 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-53(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1105 Female 0 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-54(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1106 Female 0 mg/kg Day 43 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-55(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1107 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

Lung(bronchus) Focus,dark red: 1 present
2x2mm

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Lung(bronchus) Hemorrhage,focal: minimal, focal

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-56(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1108 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-57(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1109 Female 0 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-58(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1110 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-59(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1111 Female 0 mg/kg Day 42 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-60(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1112 Female 0 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-61(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2101 Female 12 mg/kg Day 44 All littermates died

Gross pathology:

Thymus Small: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Thymus Atrophy: moderate

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-62(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2102 Female 12 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-63(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2103 Female 12 mg/kg Day 54 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-64(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2104 Female 12 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-65(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2105 Female 12 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-66(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2106 Female 12 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

Stomach Focus, dark red, forestomach: many
0.5x0.5-1x2mm

Thymus Small: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Stomach Ulcer, forestomach: mild
Hyperplasia, squamous, forestomach: mild
with hyperkeratosis

Thymus Atrophy: moderate

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-67(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2107 Female 12 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

Thymus Small: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Thymus Atrophy: mild

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-68(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2108 Female 12 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-69(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2109 Female 12 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-70(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2110 Female 12 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-71(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2111 Female 12 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-72(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2112 Female 12 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-73(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3101 Female 60 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-74(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3102 Female 60 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy, hepatocyte, central: minimal

Appendix 5-75(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3103 Female 60 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Appendix 5-76(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3104 Female 60 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy, hepatocyte, central: minimal

Appendix 5-77(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3105 Female 60 mg/kg Day 43 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-78(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3106 Female 60 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: minimal

Appendix 5-79(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3107 Female 60 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-80(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3108 Female 60 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy, hepatocyte, central: minimal

Appendix 5-81(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3109 Female 60 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-82(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3110 Female 60 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Microgranuloma: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: minimal

Appendix 5-83(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3111 Female 60 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-84(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3112 Female 60 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Liver

Appendix 5-85(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4101 Female 300 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: mild

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-86(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4102 Female 300 mg/kg Day 43 All littermates died

Gross pathology:

General descriptions	Undernourishment Discoloration, pale, skin, general
Harderian gland	Discoloration, dark: bilateral
Intestine, cecum	Dilatation: mild watery content, abnormal
Kidney	Discoloration, dark: bilateral
Salivary gland, submandibular	Small: mild, bilateral
Salivary gland, sublingual	Small: mild, bilateral
Spleen	Small: mild
Stomach	Focus, dark red, forestomach: 1 present 1x1mm
Thymus	Small: mild
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Harderian gland	Porphyrin accretion, increased: moderate, bilateral
Intestine, cecum	Hyperplasia, mucosal, diffuse: minimal
Kidney	Necrosis, tubular: moderate, bilateral acute Cell infiltration, interstitial: minimal, bilateral, inflammatory Thrombus, glomerular: moderate, bilateral
Liver	Vacuolation, hepatocyte, central: minimal Necrosis, hepatocyte, central: minimal Hypertrophy, bile duct: minimal
Salivary gland, submandibular	Atrophy: mild, bilateral
Spleen	Atrophy: moderate
Stomach	Ulcer, forestomach: mild perforation Hyperplasia, squamous, forestomach: minimal
Thymus	Atrophy: severe

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Salivary gland, sublingual, Uterus, Vagina

Appendix 5-87(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4103 Female 300 mg/kg Day 44 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-88(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4104 Female 300 mg/kg Day 41 All littermates died

Gross pathology:

General descriptions	Undernourishment Discoloration,pale,skin,general
Eye	Focus,dark red: many, bilateral 1x1mm
Intestine,cecum	Dilatation: mild watery content,abnormal
Kidney	Discoloration,dark: bilateral
Lung(bronchus)	Discoloration,dark: partial
Thymus	Small: mild
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Eye	Hemorrhage,retinal,focal: minimal, bilateral
Kidney	Necrosis,tubular: mild, bilateral acute Cell infiltration,interstitial: minimal, bilateral, inflammatory
Liver	Vacuolation,hepatocyte,central: mild Necrosis,hepatocyte,central: mild Hypertrophy,bile duct: minimal
Lung(bronchus)	Thrombus: minimal Cell infiltration: mild, focal, inflammatory with fibrin
Thymus	Atrophy: severe

Following tissues : Not remarkable

Intestine,cecum, Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-89(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4105 Female 300 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

Liver Large: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-90(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4106 Female 300 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

Liver Large: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: mild

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-91(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4107 Female 300 mg/kg Day 43 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: mild

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-92(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4108 Female 300 mg/kg Day 45 End of administration period(L4)

Gross pathology:

Liver Large: mild

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-93(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4109 Female 300 mg/kg Day 39 Found dead

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Vacuolation, hepatocyte, central: minimal
Hypertrophy, bile duct: minimal
Hypertrophy, hepatocyte, central: mild

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-94(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4110 Female 300 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: mild

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-95(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol
Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4111 Female 300 mg/kg Day 40 Found dead

Gross pathology:

General descriptions	Undernourishment
Intestine, cecum	Dilatation: mild watery content, abnormal
Liver	Large: mild
Thymus	Small: mild
Other tissues	Not remarkable

Histopathology:

Intestine, cecum	Sample autolysed
Liver	Vacuolation, hepatocyte, central: minimal Hypertrophy, hepatocyte, central: mild
Thymus	Atrophy: severe

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-96(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with 4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4112 Female 300 mg/kg Day 46 End of administration period(L4)

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Liver Hypertrophy,bile duct: minimal
Hypertrophy,hepatocyte,central: mild

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 6-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
1101	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1102	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	2	5.0
1103	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1104	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	3	5.0
1105	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1106	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1107	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1108	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
1109	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1110	P	E	M	D	P	E	E	M	D	D	P	E	M	D	3	5.0
1111	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
1112	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	3	5.0
Mean															3.4	4.3
S.D.															0.7	0.5

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus

a) : Day of sampling

Appendix 6-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 12

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
2101	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2102	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
2103	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2104	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
2105	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2106	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
2107	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2108	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2109	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	2	5.0
2110	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2111	P	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	3	4.5
2112	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
Mean															3.4	4.1
S.D.															0.7	0.3

P : Proestrus

E : Estrus

M : Metestrus

D : Diestrus

a): Day of sampling

Appendix 6-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 60

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
3101	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	P	3	4.5
3102	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3103	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3104	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3105	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3106	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
3107	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	D	P	E	M	3	5.0
3108	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3109	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3110	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
3111	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	E	M	3	4.0
3112	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
Mean															3.5	4.1
S.D.															0.5	0.3

P : Proestrus E : Estrus M : Metestrus

D : Diestrus

a) : Day of sampling

Appendix 6-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 300

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
4101	M	D	P	E	M	D	D	P	E	M	D	P	E	M	3	4.5
4102	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
4103	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
4104	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	E	4	4.0
4105	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
4106	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
4107	M	D	P	E	E	M	D	P	M	D	P	M	D	P	1	-
4108	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	E	M	D	3	4.5
4109	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
4110	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
4111	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	3	4.0
4112	M	D	P	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	3	5.0	
Mean															3.2	4.2
S.D.															0.8	0.3

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

a): Day of sampling

Appendix 7-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 0

Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
1001	1101	C	3	P
1002	1102	C	1	P
1003	1103	C	4	P
1004	1104	C	4	P
1005	1105	C	4	P
1006	1106	C	3	NP
1007	1107	C	3	P
1008	1108	C	2	P
1009	1109	C	4	P
1010	1110	C	2	P
1011	1111	C	2	NP
1012	1112	C	4	P

C: Copulated

P: Pregnant

NP: Non-pregnant

Appendix 7-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 12

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
2001	2101	C	4	P
2002	2102	C	1	P
2003	2103	NC	-	-
2004	2104	C	2	P
2005	2105	C	4	P
2006	2106	C	1	P
2007	2107	C	4	P
2008	2108	C	3	P
2009	2109	C	2	P
2010	2110	C	4	P
2011	2111	C	2	P
2012	2112	C	1	P

C: Copulated

NC: Not copulated

P: Pregnant

Appendix 7-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 60

Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
3001	3101	C	1	P
3002	3102	C	3	P
3003	3103	C	3	P
3004	3104	C	3	P
3005	3105	C	3	NP
3006	3106	C	2	P
3007	3107	C	3	P
3008	3108	C	4	P
3009	3109	C	3	P
3010	3110	C	2	P
3011	3111	C	3	P
3012	3112	C	1	P

C: Copulated

P: Pregnant

NP: Non-pregnant

Appendix 7-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual mating and fertility of animals

Dose (mg/kg): 300

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
4001	4101	C	3	P
4002	4102	C	4	P
4003	4103	C	3	P
4004	4104	C	2	P
4005	4105	C	1	P
4006	4106	C	1	P
4007	4107	C	1	P
4008	4108	C	3	P
4009	4109	C	2	P
4010	4110	C	4	P
4011	4111	C	2	P
4012	4112	C	4	P

C: Copulated P: Pregnant

Appendix 8-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
1101	22	16	14	87.5	0(0.0)	14	100.0
1102	22	18	18	100.0	1(6.3)	15	83.3
1103	21	16	16	100.0	0(0.0)	16	100.0
1104	23	16	16	100.0	1(6.7)	14	87.5
1105	22	14	13	92.9	0(0.0)	13	100.0
1106	Non-pregnant						
1107	22	17	16	94.1	1(6.3)	15	93.8
1108	22	15	14	93.3	0(0.0)	14	100.0
1109	22	9	8	88.9	0(0.0)	6	75.0
1110	23	17	16	94.1	0(0.0)	15	93.8
1111	Non-pregnant						
1112	22	17	17	100.0	0(0.0)	16	94.1
Total		155	148	3	138		
Mean	22.1	15.5	14.8	95.1	(1.9)	13.8	92.8
S.D.	0.6	2.5	2.8	4.7	(3.1)	2.9	8.5

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

c): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

Appendix 8-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
2101	23	15	14	93.3	1(7.1)	13	92.9
2102	22	16	14	87.5	0(0.0)	13	92.9
2103	Not copulated						
2104	22	10	7	70.0	0(0.0)	7	100.0
2105	22	17	17	100.0	1(5.9)	16	94.1
2106	22	17	17	100.0	0(0.0)	17	100.0
2107	22	18	18	100.0	0(0.0)	18	100.0
2108	22	14	14	100.0	0(0.0)	13	92.9
2109	22	20	19	95.0	0(0.0)	19	100.0
2110	22	14	14	100.0	0(0.0)	14	100.0
2111	22	19	18	94.7	0(0.0)	18	100.0
2112	22	14	14	100.0	0(0.0)	12	85.7
Total		174	166	2	160		
Mean	22.1	15.8	15.1	94.6	(1.2)	14.5	96.2
S.D.	0.3	2.8	3.3	9.1	(2.6)	3.5	4.8

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

c): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

Appendix 8-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
3101	22	11	10	90.9	0(0.0)	10	100.0
3102	22	14	11	78.6	0(0.0)	10	90.9
3103	22	15	15	100.0	2(15.4)	11	73.3
3104	22	15	15	100.0	0(0.0)	15	100.0
3105	Non-pregnant						
3106	22	16	16	100.0	0(0.0)	12	75.0
3107	22	17	16	94.1	0(0.0)	16	100.0
3108	22	16	15	93.8	3(20.0)	12	80.0
3109	21	18	17	94.4	0(0.0)	17	100.0
3110	22	14	14	100.0	0(0.0)	14	100.0
3111	23	16	16	100.0	0(0.0)	14	87.5
3112	22	14	13	92.9	0(0.0)	12	92.3
Total		166	158	5	143		
Mean	22.0	15.1	14.4	95.0	(3.2)	13.0	90.8
S.D.	0.4	1.9	2.2	6.5	(7.2)	2.4	10.5

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

c): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

Appendix 8-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual delivery data on dams

Dose (mg/kg): 300

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	No. of stillborns (%)b)	No. of liveborns	Live birth index % c)
4101	22	20	12	60.0	0(0.0)	12	100.0
4102	22	16	15	93.8	8(53.3)	7	46.7
4103	21	14	13	92.9	0(0.0)	13	100.0
4104	22	16	14	87.5	11(78.6)	3	21.4
4105	22	17	16	94.1	0(0.0)	15	93.8
4106	22	12	12	100.0	0(0.0)	9	75.0
4107	22	13	13	100.0	0(0.0)	13	100.0
4108	22	14	14	100.0	0(0.0)	12	85.7
4109d)							
4110	22	14	14	100.0	0(0.0)	13	92.9
4111e)							
4112	22	14	14	100.0	0(0.0)	12	85.7
Total		150	137		19	109	
Mean	21.9	15.0	13.7	92.8	(13.2)	10.9	80.1
S.D.	0.3	2.3	1.3	12.3	(28.4)	3.6	26.2

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100

b): (No. of stillborns / No. of liveborns and stillborns) × 100

c): (No. of liveborns / No. of implantation sites) × 100

d): Died on gestation day 22

e): Died on gestation day 23

Appendix 9-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnormalities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
1101	5	9	0.36	5	9	0.36	0(0.0)
1102	8	7	0.53	8	7	0.53	0(0.0)
1103	9	7	0.56	9	6	0.60	0(0.0)
1104	7	7	0.50	4	5	0.44	0(0.0)
1105	7	6	0.54	7	6	0.54	0(0.0)
1106	Non-pregnant						
1107	9	6	0.60	9	6	0.60	0(0.0)
1108	7	7	0.50	7	7	0.50	0(0.0)
1109	2	4	0.33	2	4	0.33	0(0.0)
1110	10	5	0.67	10	5	0.67	0(0.0)
1111	Non-pregnant						
1112	6	10	0.38	6	10	0.38	0(0.0)
Total	70	68		67	65	0	
Mean	7.0	6.8	0.50	6.7	6.5	(0.0)	
S.D.	2.3	1.8	0.11	2.5	1.8	(0.0)	

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

Appendix 9-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnormalities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
2101e)	6	7	0.46	-	-	-	0(0.0)
2102	3	10	0.23	3	10	0.23	0(0.0)
2103	Not copulated						
2104	3	4	0.43	3	4	0.43	0(0.0)
2105	9	7	0.56	8	7	0.53	0(0.0)
2106	9	8	0.53	9	8	0.53	0(0.0)
2107	10	8	0.56	10	8	0.56	0(0.0)
2108	7	6	0.54	7	6	0.54	0(0.0)
2109	4	15	0.21	4	14	0.22	0(0.0)
2110	8	6	0.57	8	6	0.57	0(0.0)
2111	9	9	0.50	9	9	0.50	0(0.0)
2112	3	9	0.25	2	9	0.18	0(0.0)
Total	71	89		63	81	0	
Mean	6.5	8.1	0.44	6.3	8.1	0.43	(0.0)
S.D.	2.8	2.8	0.14	3.0	2.7	0.16	(0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) X 100

e): All pups died by postnatal day 2

Appendix 9-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
3101	4	6	0.40	4	6	0.40	0(0.0)
3102	5	5	0.50	5	5	0.50	0(0.0)
3103	4	7	0.36	4	7	0.36	0(0.0)
3104	7	8	0.47	7	8	0.47	0(0.0)
3105	Non-pregnant						
3106	8	4	0.67	8	4	0.67	0(0.0)
3107	10	6	0.63	10	6	0.63	0(0.0)
3108	6	6	0.50	6	6	0.50	0(0.0)
3109	10	7	0.59	10	7	0.59	0(0.0)
3110	9	5	0.64	9	5	0.64	0(0.0)
3111	9	5	0.64	8	5	0.62	0(0.0)
3112	5	7	0.42	5	7	0.42	0(0.0)
Total	77	66		76	66	0	
Mean	7.0	6.0	0.53	6.9	6.0	(0.0)	
S.D.	2.3	1.2	0.11	2.3	1.2	(0.0)	

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) × 100

Appendix 9-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual sex ratio and external examination of pups

Dose (mg/kg): 300

Dam number	Liveborns		Sex ratio of liveborns at birth a)	Day 4		Sex ratio of live pups on day 4 b)	External c) abnor- malities (%)d)
	No. of males	No. of females		No. of males	No. of females		
4101	4	8	0.33	4	8	0.33	0(0.0)
4102e)	3	4	0.43	-	-	-	0(0.0)
4103	7	6	0.54	7	6	0.54	0(0.0)
4104e)	3	0	1.00	-	-	-	0(0.0)
4105	7	8	0.47	6	7	0.46	0(0.0)
4106	6	3	0.67	6	3	0.67	0(0.0)
4107	9	4	0.69	9	3	0.75	0(0.0)
4108	3	9	0.25	3	9	0.25	0(0.0)
4109f)							
4110	4	9	0.31	4	9	0.31	0(0.0)
4111g)							
4112	6	6	0.50	5	6	0.45	0(0.0)
Total	52	57		44	51		0
Mean	5.2	5.7	0.52	5.5	6.4	0.47	(0.0)
S.D.	2.1	2.9	0.22	1.9	2.4	0.18	(0.0)

a): No. of liveborn males / No. of liveborns

b): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

c): No. of liveborns with external abnormalities

d): (No. of liveborns with external abnormalities / No. of liveborns) X 100

e): All pups died by postnatal day 2

f): Died on gestation day 22

g): Died on gestation day 23

Appendix 10-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
1101	14	14	100.0
1102	15	15	100.0
1103	16	15	93.8
1104	14	9	64.3
1105	13	13	100.0
1106	Non-pregnant		
1107	15	15	100.0
1108	14	14	100.0
1109	6	6	100.0
1110	15	15	100.0
1111	Non-pregnant		
1112	16	16	100.0
Total	138	132	
Mean	13.8	13.2	95.8
S.D.	2.9	3.2	11.2

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborns on day 0) × 100

Appendix 10-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 12

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
2101	13	0	0.0
2102	13	13	100.0
2103	Not copulated		
2104	7	7	100.0
2105	16	15	93.8
2106	17	17	100.0
2107	18	18	100.0
2108	13	13	100.0
2109	19	18	94.7
2110	14	14	100.0
2111	18	18	100.0
2112	12	11	91.7
Total	160	144	
Mean	14.5	13.1	89.1
S.D.	3.5	5.5	29.7

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborns on day 0) × 100

Appendix 10-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 60

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
3101	10	10	100.0
3102	10	10	100.0
3103	11	11	100.0
3104	15	15	100.0
3105	Non-pregnant		
3106	12	12	100.0
3107	16	16	100.0
3108	12	12	100.0
3109	17	17	100.0
3110	14	14	100.0
3111	14	13	92.9
3112	12	12	100.0
Total	143	142	
Mean	13.0	12.9	99.4
S.D.	2.4	2.3	2.1

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborns on day 0) × 100

Appendix 10-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual viability index of pups

Dose (mg/kg): 300

Dam number	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % a)
	Day 0	Day 4	
4101	12	12	100.0
4102	7	0	0.0
4103	13	13	100.0
4104	3	0	0.0
4105	15	13	86.7
4106	9	9	100.0
4107	13	12	92.3
4108	12	12	100.0
4109b)			
4110	13	13	100.0
4111c)			
4112	12	11	91.7
Total	109	95	
Mean	10.9	9.5	77.1
S.D.	3.6	5.1	40.9

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborns on day 0) × 100

b): Died on gestation day 22

c): Died on gestation day 23

Appendix 11-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 0

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
1101	6.8	10.2	3.4	6.3	9.4	3.1
1102	6.3	9.2	2.9	6.1	9.1	3.0
1103	6.1	8.9	2.8	5.8	9.1	3.3
1104	6.2	12.3	6.1	6.0	11.1	5.1
1105	6.7	10.6	3.9	6.4	10.1	3.7
1106	Non-pregnant					
1107	6.4	10.1	3.7	6.2	9.2	3.0
1108	6.6	10.7	4.1	6.2	10.1	3.9
1109	7.1	12.6	5.5	6.9	11.0	4.1
1110	6.7	9.0	2.3	6.3	8.4	2.1
1111	Non-pregnant					
1112	6.9	10.0	3.1	6.6	9.7	3.1
Mean	6.6	10.4	3.8	6.3	9.7	3.4
S.D.	0.3	1.3	1.2	0.3	0.9	0.8

Unit: g

a): Postnatal day

Appendix 11-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 12

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
2101	6.6	b)		6.3	b)	
2102	7.2	9.8	2.6	6.7	9.5	2.8
2103	Not copulated					
2104	6.9	10.4	3.5	7.2	11.0	3.8
2105	6.6	9.1	2.5	6.3	8.5	2.2
2106	6.5	6.4	-0.1	6.1	5.9	-0.2
2107	5.4	7.5	2.1	5.2	7.2	2.0
2108	6.9	9.8	2.9	6.5	9.3	2.8
2109	6.0	8.8	2.8	5.6	8.3	2.7
2110	6.5	10.0	3.5	6.4	9.8	3.4
2111	6.2	8.7	2.5	6.1	8.4	2.3
2112	6.3	11.6	5.3	6.5	10.8	4.3
Mean	6.5	9.2	2.8	6.3	8.9	2.6
S.D.	0.5	1.5	1.3	0.5	1.6	1.2

Unit: g

a): Postnatal day

b): All pups died

Appendix 11-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 60

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
3101	7.2	10.7	3.5	6.6	10.3	3.7
3102	6.9	11.8	4.9	6.4	10.9	4.5
3103	7.1	11.5	4.4	6.8	11.1	4.3
3104	6.3	9.6	3.3	6.0	9.2	3.2
3105	Non-pregnant					
3106	7.0	11.4	4.4	6.6	11.2	4.6
3107	6.6	9.4	2.8	6.4	9.4	3.0
3108	6.9	9.8	2.9	6.4	9.3	2.9
3109	5.8	8.0	2.2	5.5	7.7	2.2
3110	6.4	9.1	2.7	6.2	8.9	2.7
3111	7.2	11.0	3.8	6.8	10.7	3.9
3112	7.7	9.5	1.8	7.4	9.1	1.7
Mean	6.8	10.2	3.3	6.5	9.8	3.3
S.D.	0.5	1.2	1.0	0.5	1.1	1.0

Unit: g

a): Postnatal day

Appendix 11-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual body weight of pups

Dose (mg/kg): 300

Dam number	Male			Female		
	0	4a)	Gain	0	4a)	Gain
4101	6.8	9.4	2.6	6.3	8.9	2.6
4102	5.7	d)		5.2	d)	
4103	6.2	8.1	1.9	5.7	7.6	1.9
4104	5.6	d)		e)		
4105	5.6	9.2	3.6	5.4	8.7	3.3
4106	6.9	10.2	3.3	6.5	9.9	3.4
4107	7.2	9.9	2.7	6.5	9.4	2.9
4108	6.6	9.5	2.9	6.2	8.8	2.6
4109b)						
4110	7.2	10.4	3.2	6.4	8.9	2.5
4111c)						
4112	6.7	9.5	2.8	6.4	9.3	2.9
Mean	6.5	9.5	2.9	6.1	8.9	2.8
S.D.	0.6	0.7	0.5	0.5	0.7	0.5

Unit: g

a): Postnatal day

b): Died on gestation day 22

c): Died on gestation day 23

d): All pups died

e): No female pups were born.

Appendix 12-1

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
1101	14 (5 + 9)	NAF
1102	15 (8 + 7)	NAF
1103	15 (9 + 6)	NAF
1104	9 (4 + 5)	NAF
1105	13 (7 + 6)	NAF
1106	Non-pregnant	
1107	15 (9 + 6)	NAF
1108	14 (7 + 7)	NAF
1109	6 (2 + 4)	NAF
1110	15 (10 + 5)	NAF
1111	Non-pregnant	
1112	16 (6 + 10)	NAF

NAF: No abnormal findings

Appendix 12-2

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 12

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
2101a)		
2102	13 (3 + 10)	NAF
2103	Not copulated	
2104	7 (3 + 4)	NAF
2105	15 (8 + 7)	NAF
2106	17 (9 + 8)	NAF
2107	18 (10 + 8)	NAF
2108	13 (7 + 6)	NAF
2109	18 (4 + 14)	NAF
2110	14 (8 + 6)	NAF
2111	18 (9 + 9)	NAF
2112	11 (2 + 9)	NAF

NAF: No abnormal findings

a): All pups died by postnatal day 2.

Appendix 12-3

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 60

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
3101	10 (4 + 6)	NAF
3102	10 (5 + 5)	NAF
3103	11 (4 + 7)	NAF
3104	15 (7 + 8)	NAF
3105	Non-pregnant	
3106	12 (8 + 4)	NAF
3107	16 (10 + 6)	NAF
3108	12 (6 + 6)	NAF
3109	17 (10 + 7)	NAF
3110	14 (9 + 5)	NAF
3111	13 (8 + 5)	NAF
3112	12 (5 + 7)	NAF

NAF: No abnormal findings

Appendix 12-4

A reproduction/developmental toxicity screening test in rats treated orally with
4-sec-butyl-2,6-di-tert-butylphenol

Individual gross pathological findings in pups on postnatal day 4

Dose (mg/kg): 300

Dam number	No. of pups examined Total (Male + Female)	Findings
4101	12 (4 + 8)	NAF
4102a)		
4103	13 (7 + 6)	NAF
4104a)		
4105	13 (6 + 7)	NAF
4106	9 (6 + 3)	NAF
4107	12 (9 + 3)	NAF
4108	12 (3 + 9)	NAF
4109b)		
4110	13 (4 + 9)	NAF
4111c)		
4112	11 (5 + 6)	NAF

NAF: No abnormal findings

a): All pups died by postnatal day 2.

b): Died on gestation day 22

c): Died on gestation day 23

R-1054

信頼性保証書 (1/3)

試験番号 : R-1054

試験表題 : 4-sec-ブチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノールのラットを用いた
経口投与による簡易生殖毒性試験

本試験は以下に示す基準を遵守して実施されたことを保証致します。

- 「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 15 年 11 月 21 日 : 薬食発第 1121003 号、平成 15・11・17 製局第 3 号、
環保企発第 031121004 号、平成 20 年 7 月 4 日 最終改正)

なお、調査は下記の通り実施致しました。

2011年 4月 27日
株式会社ボゾリサーチセンター

信頼性保証部門

井 筒 稔



試験における調査

項目	担当者	調査日	試験責任者及び 運営管理者への 報告日
試験計画書	細田亜矢子	2010年 6月 9日	2010年 6月 9日
作業予定表・ コンピュータプロトコール	浅田友美	2010年 6月 15日	2010年 6月 16日
調製・被験物質の保存	武藤麻実子	2010年 6月 28日	2010年 6月 28日
被験液の濃度確認	浅田友美	2010年 6月 29日	2010年 6月 29日
群分け	武藤麻実子	2010年 7月 1日	2010年 7月 1日
投与・一般状態の観察	中野靖史	2010年 7月 2日	2010年 7月 2日
腫瘍検査	小澤華子	2010年 7月 3日	2010年 7月 3日
交配	浅田友美	2010年 7月 17日	2010年 7月 17日

信頼性保証書 (2/3)

項目	担当者	調査日	試験責任者及び 運営管理者への 報告日
分娩・哺育観察	浅田友美	2010年 8月 9日	2010年 8月 9日
試験計画書変更書 (1)	細田亜矢子	2010年 8月 11日	2010年 8月 11日
剖検 (F1: 生後 4 日)	大島由紀子	2010年 8月 12日	2010年 8月 16日
剖検 (F0: 雄、母動物: 授乳 5 日)	小澤華子	2010年 8月 13日	2010年 8月 16日
病理組織学検査 (切り出し)	松尾公子	2010年 8月 19日	2010年 8月 19日
試験計画書変更書 (2)	武藤麻実子	2010年 8月 27日	2010年 8月 27日
被験物質の安定性	武藤麻実子	2010年 9月 2日	2010年 9月 3日
生データ (入荷～終了、剖検、飼育 関係、被験液の濃度確認)・図・表・ 付表	桑田公子	2010年 11月 12日 2010年 11月 13日 2010年 11月 15日 2010年 11月 16日	2010年 11月 16日
改善確認	桑田公子	2010年 11月 18日	2010年 11月 19日
最終報告書草案	桑田公子	2010年 11月 15日 2010年 11月 16日	2010年 11月 16日
改善確認	桑田公子	2010年 11月 18日	2010年 11月 19日
生データ (病理)・表・付表	桑田公子	2011年 1月 5日	2011年 1月 6日
生データ (被験物質関係、被験物質 の安定性)	桑田公子	2011年 4月 21日	2011年 4月 21日
最終報告書	桑田公子	2011年 4月 27日	2011年 4月 27日

R-1054

信頼性保証書（3/3）

プロセス調査

項目	試験番号	担当者	調査日	試験責任者及び 運営管理者への 報告日
動物入荷	R-1059	中野靖史	2010年 6月 16日	2010年 6月 16日
検疫・馴化	R-1059	中野靖史	2010年 6月 16日	2010年 6月 16日
	R-1059	松尾公子	2010年 7月 5日	2010年 7月 5日
飼育管理	R-1050	中野靖史	2010年 6月 16日	2010年 6月 16日
体重・摂餌量測定	R-1060	武藤麻実子	2010年 8月 2日	2010年 8月 2日
病理組織学検査 (包埋・薄切・染色)	R-1049	中野靖史	2010年 9月 8日	2010年 9月 8日
	R-1049	浅田友美	2010年 9月 15日	2010年 9月 16日
	R-1049	浅田友美	2010年 9月 28日	2010年 9月 28日