

最終報告書

ビスフェノールA-EO付加物（平均付加モル数5モル）のラットを用いる
反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験
(試験番号: 06-123)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

ビスフェノールA-EO付加物（平均付加モル数5モル）のラットを用いる
反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号：06-123)

最終報告書 添付資料A
(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

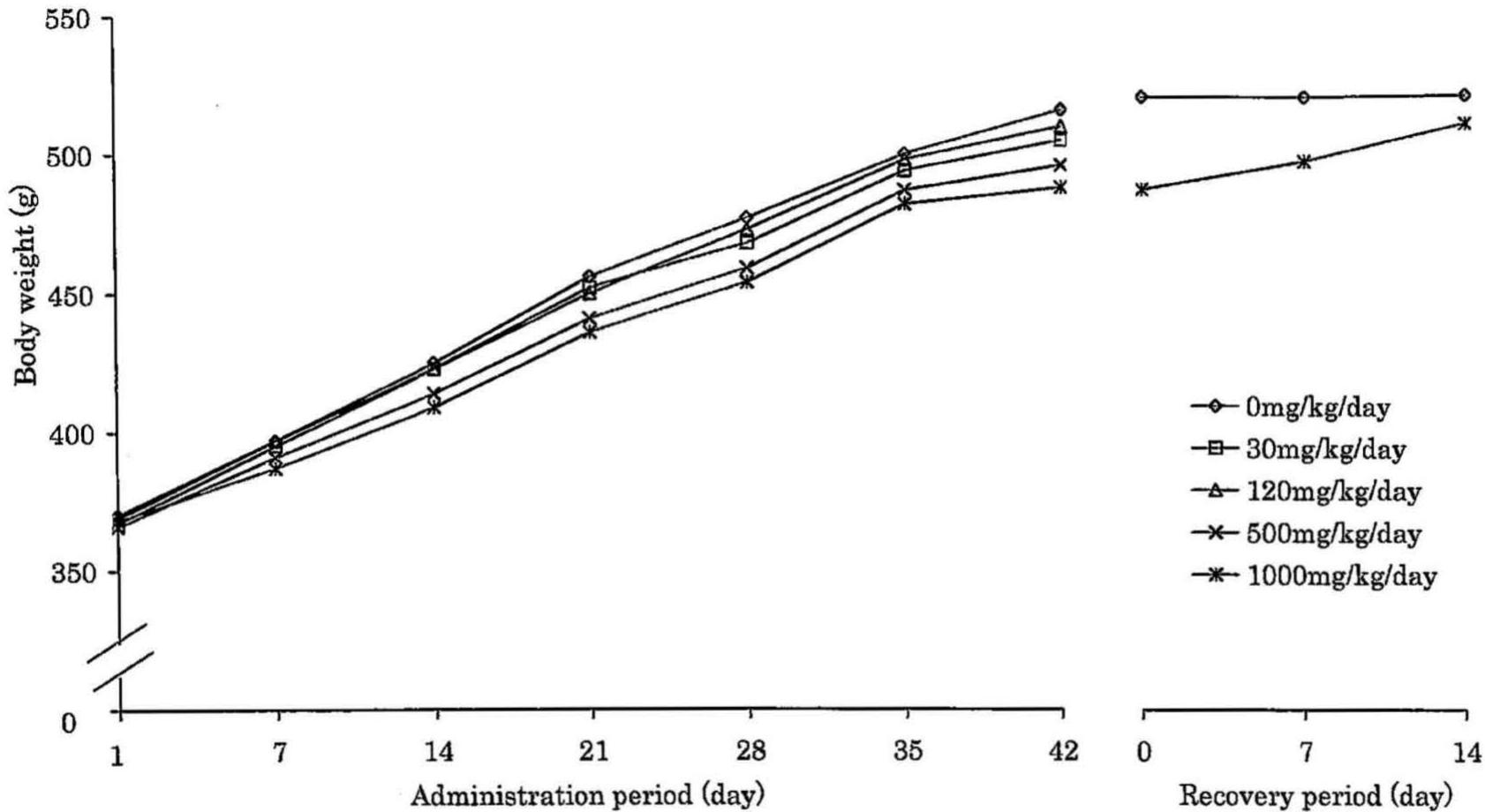


Fig. 1 Body weight changes of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

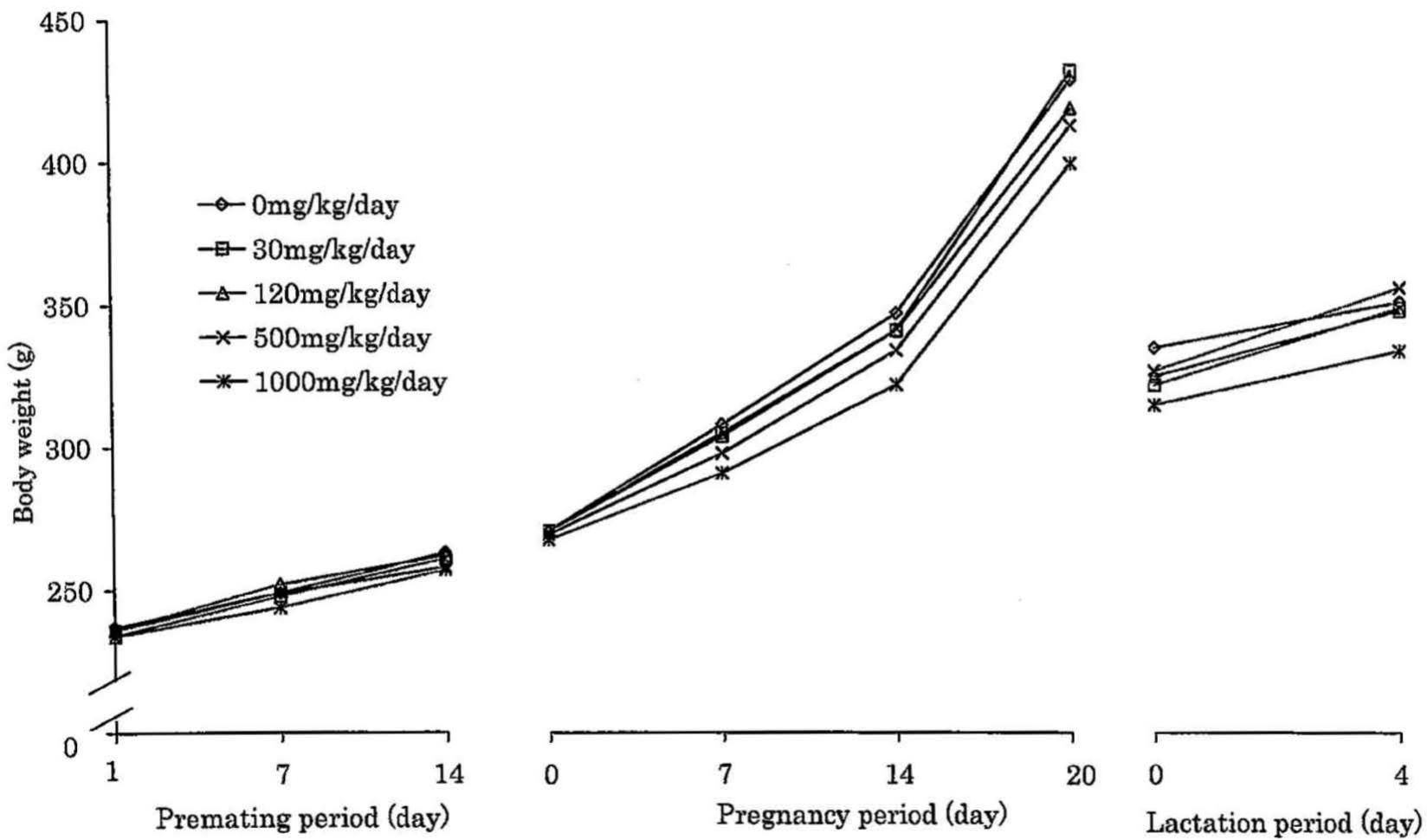


Fig. 2-1

Body weight changes of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

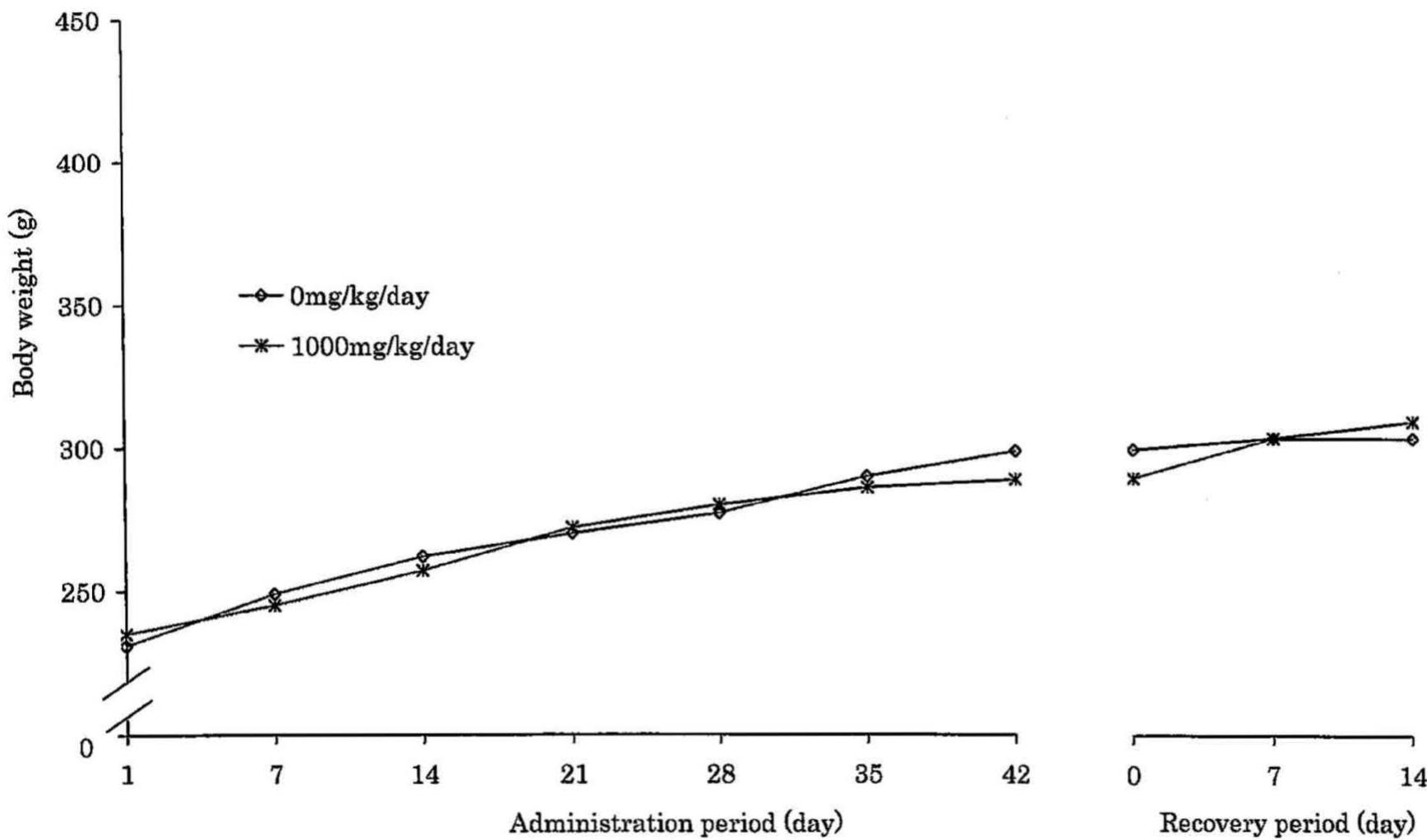


Fig. 2-2 Body weight changes of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

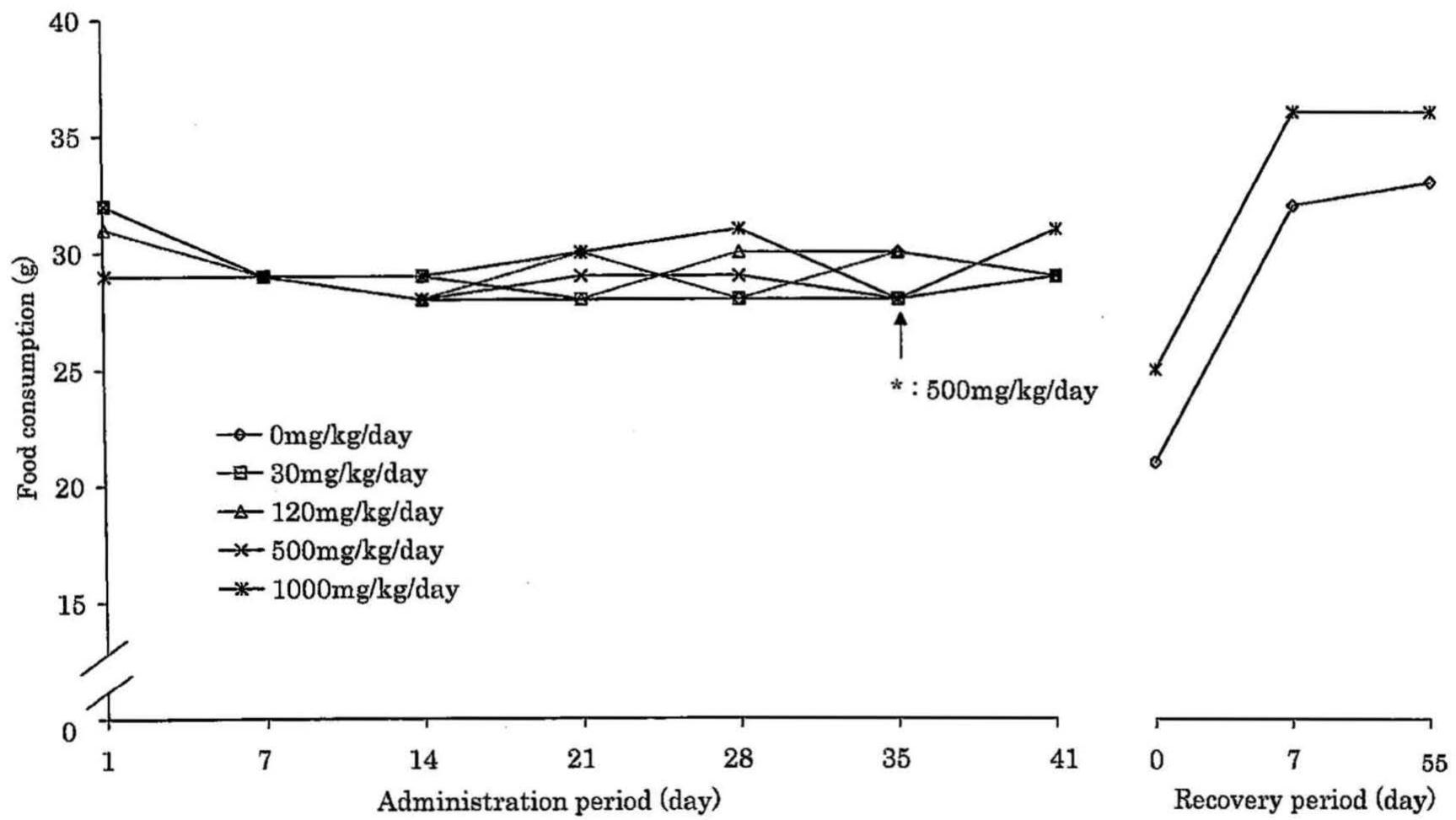


Fig.3 Food consumption changes of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

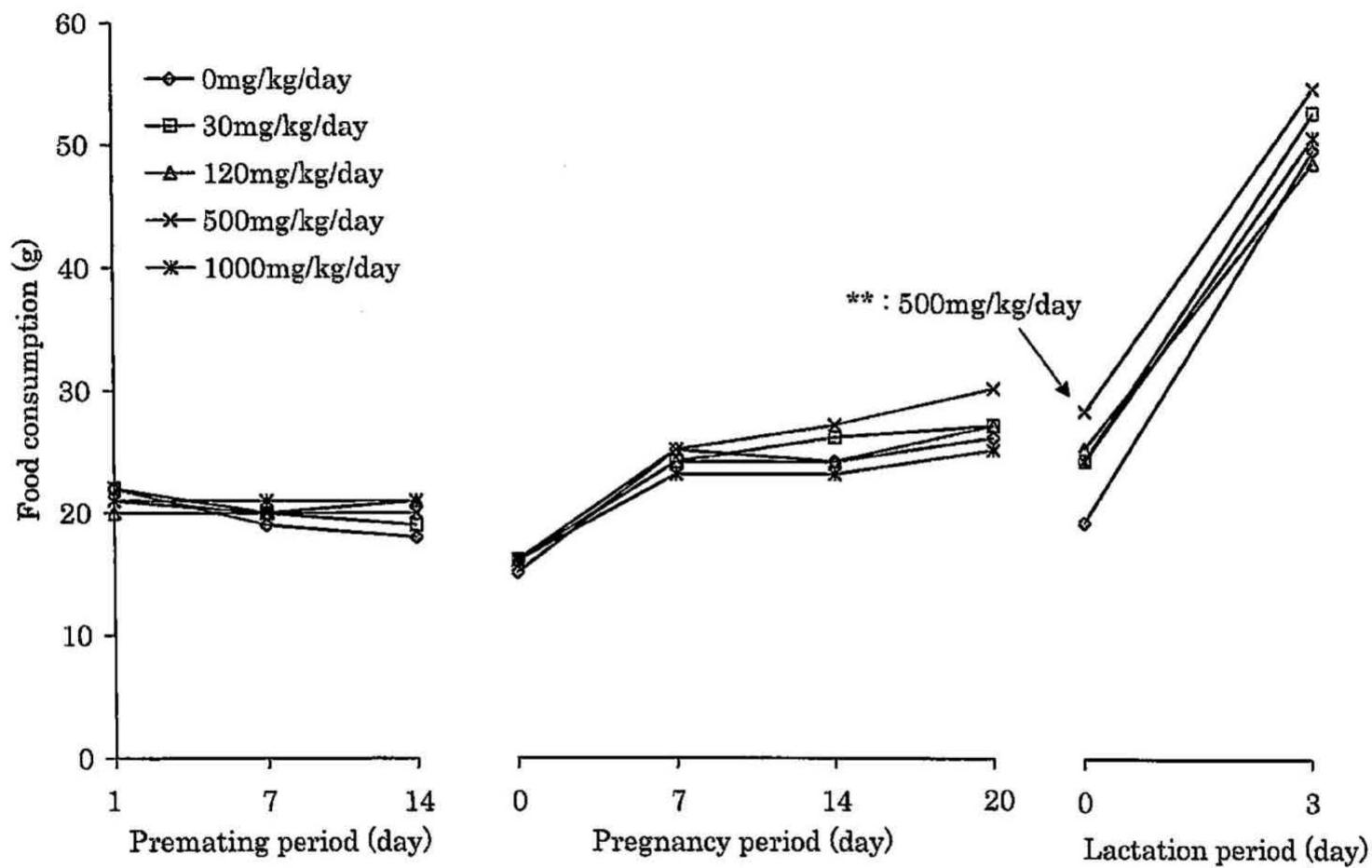


Fig. 4-1 Food consumption changes of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

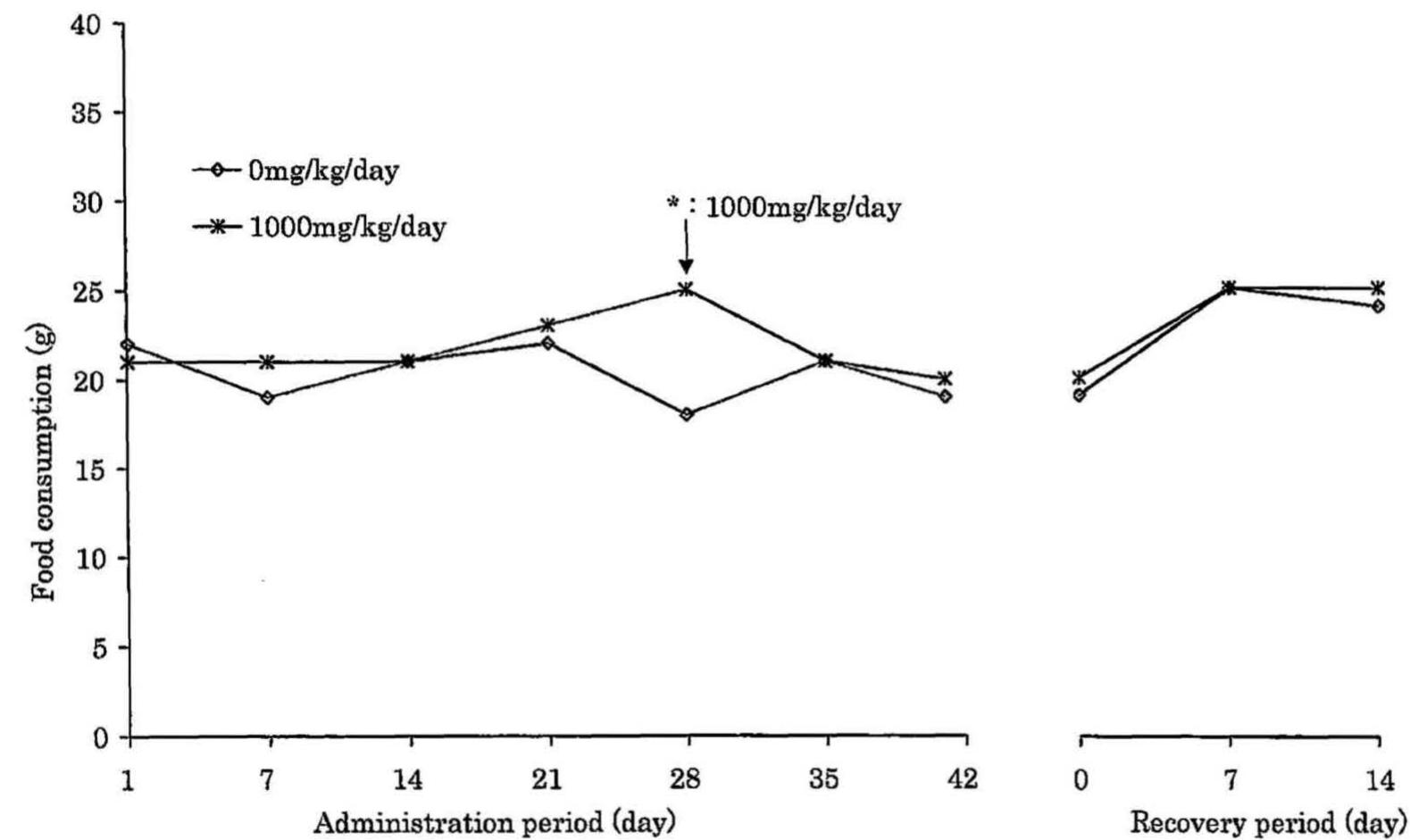


Fig. 4-2 Food consumption changes of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 1 Mortality rate of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
No. of animals examined	12	12	12	12	12
No. of animals that died	0	0	0	0	0
Mortality (%)	0	0	0	0	0

Table 2 Mortality rate of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg/day)	0	30	120	500	1000	Satellite group	
						0	1000
No. of animals examined	12	12	12	12	12	5	5
No. of animals that died	0	0	0	0	0	0	0
Mortality (%)	0	0	0	0	0	0	0

Table 3 Clinical signs of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

General conditions	Dose (mg/kg/day)	Administration period										Recovery period		
		0			30		120		500			1000		
		TK	KR	Total	TK	TK	TK	TK	TK	KR	Total	KR	KR	
Grade	No. of animals	7	5	12	12	12	12	12	7	5	12	5	5	
Salivation	-	7	5	12	12	12	0	0	0	0	0	5	5	
	+	0	0	0	0	0	12 **	7	5	12 **	0	0	0	

- : Negative, + : Slight.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

TK : Terminal killing.

KR : Killed by design at the end of 14-day recovery period.

Table 4-1 Clinical signs of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

General conditions	Grade	Dose (mg/kg/day)	Administration period				
			0	30	120	500	1000
			12	12	12	12	12
Salivation	-		12	12	12	0	0
	+		0	0	0	12 **	12 **

- : Negative. + : Slight.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 4·2 Clinical signs of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

General conditions	Dose (mg/kg/day)	Administration period		Recovery period	
		0	1000	0	1000
	No. of animals	5	5	5	5
Salivation	-	5	0	5	5
	+	0	5 **	0	0

- : Negative. + : Slight.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 5-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(Before administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	30	120	500	1000
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	10 2	9 3	10 2	9 3	10 2
Defecation	Color : Pale yellow Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	7/7 9 3 6/6	5/5 11 1 4/4	4/4 9 3 4/4	7/7 11 1 3/3	6/6 11 1 2/2

Table 5-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 1 of the administration period)

Items		Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more		0	0	0	0	0
	Color : Pale yellow		3/3	3/3	3/3	1/1	3/3
Defecation	Not detected or 1		12	10	12	11	12
	2 or more		0	2	0	1	0
	Appearance : Normal		-	3/3	-	4/4	2/2

Table 5-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 2 of the administration period)

Items		Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacration	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		12	11	9	11	10
	2 or more		0	1	3	1	2
	Color : Pale yellow		2/2	4/4	5/5	3/3	2/2
Defecation	Not detected or 1		10	12	12	10	9
	2 or more		2	0	0	2	3
	Appearance : Normal		2/2	2/2	-	2/2	3/3

Table 5-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

⟨ On week 3 of the administration period ⟩

Items		Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		11	11	8	11	10
	2 or more		1	1	4	1	2
	Color : Pale yellow		3/3	4/4	6/6	2/2	4/4
Defecation	Not detected or 1		11	10	12	10	10
	2 or more		1	2	0	2	2
	Appearance : Normal		1/1	2/2	-	2/2	2/2

Table 5-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 4 of the administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	30	120	500	1000
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	10 2	9 3	12 0	12 0
	Color : Pale yellow	2/2	2/2	5/5	2/2	3/3
Defecation	Not detected or 1 2 or more	11 1	12 0	12 0	12 0	9 3
	Appearance : Normal	1/1	-	-	1/1	3/3

Table 5-6 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 5 of the administration period)

Items		Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	10 2	12 0	12 0	12 0	11 1
	Color : Pale yellow	4/4	2/2	3/3	1/1	2/2	
Defecation	Not detected or 1 2 or more	11 1	9 3	12 0	11 1	12 0	
	Appearance : Normal	1/1	3/3	-	2/2	-	

Table 5·7 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 6 of the administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	30	120	500	1000
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	11 1	11 1	8 4	11 1
	Color : Pale yellow	1/1	3/3	4/4	4/4	1/1
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	11 1	12 0	11 1	11 1
	Appearance : Normal	-	1/1	-	2/2	1/1

Table 5·8 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

⟨ On week 1 of the recovery period ⟩

Items		Dose(mg/kg/day)	0	1000
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth·nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected Temporally in handling	5 0	4 1	
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal	0	5	
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	4 1 1/1	5 0 1/1	
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	4 1 1/1	4 1 1/1	

Table 5-9 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 2 of the recovery period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals		
		0 5	1000 5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected Temporally in handling	5 0	3 2
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	4 1 1/1	5 0 1/1
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	4 1 1/1

Table 6-1-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(Before administration period)

Items		Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacration	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		12	12	11	12	12
	2 or more		0	0	1	0	0
	Color : Pale yellow		2/2	-	2/2	-	-
Defecation	Not detected or 1		12	12	12	12	12
	2 or more		0	0	0	0	0
	Appearance : Normal		-	-	-	-	-

Table 6-1-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 1 of the administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	30	120	500	1000
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	11 1	12 0	12 0
Defecation	Colar : Pale yellow Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	- - - -	2/2 1/1	- -	- -	- -

Table 6-1-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 2 of the administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	30	120	500	1000
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	12 0 -	12 0 -	12 0 -	12 0 -	12 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	12 0 -	12 0 -	12 0 -	12 0 -	12 0 -

Table 6-1-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 3 of the administration period)

Items		Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacration	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0	12 0	12 0
Defecation	Colar : Pale yellow Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	- 12 0 -	2/2 12 0 -	- 12 0 -	- 12 0 -	3/3 12 0 -	

Table 6-1-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 4 of the administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	30	120	500	1000
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	11 1	11 1	11 1	12 0	12 0
Defecation	Colar : Pale yellow Not detected or 1 2 or more	1/1 12 0	4/4 12 0	1/1 12 0	1/1 12 0	1/1 11 1
	Appearance : Normal	-	-	-	-	1/1

Table 6-1-6 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 5 of the administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	30	120	500	1000
		12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0	11 1
Defecation	Colar : Pale yellow Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	- 12 0 -	3/3 12 0 1/1	- 12 0 -	1/1 12 0 -	4/4 12 0 1/1

Table 6·1·7 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

⟨ On week 6 of the administration period ⟩

Items		Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
		No. of animals	12	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more		12 0	12 0	12 0	12 0	12 0
	Color : Pale yellow	1/1	2/2	-	-	-	1/1
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0	12 0	12 0
	Appearance : Normal	-	-	-	-	-	-

Table 6·2·1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(Before administration period)

Items		Dose(mg/kg/day)	0	1000
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacration	Not detected		5	5
Smudge around mouth·nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow		5 0 -	4 1 1/1
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal		5 0 -	5 0 -

Table 6·2·2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

⟨ On week 1 of the administration period ⟩

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth·nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	5 0 1/1	5 0 1/1
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	5 0 -

Table 6-2-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

⟨ On week 2 of the administration period ⟩

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth·nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	5 0 -

Table 6·2·4 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 3 of the administration period)

Items		Dose(mg/kg/day)	0	1000
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacration	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow		5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal		5 0 -	5 0 -

Table 6·2·5 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 4 of the administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacration	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	5 0 -

Table 6·2·6 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 5 of the administration period)

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	5 0 -

Table 6·2·7 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 6 of the administration period)

Items		Dose(mg/kg/day)	0	1000
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	5 0 -	5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	5 0 -	5 0 -

Table 6-2-8 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of the recovery period >

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacration	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	4 1 1/1	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	5 0 -

Table 6-2-9 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of the recovery period >

Items	Dose(mg/kg/day) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	4 1 1/1	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	5 0 -

Table 7 - 1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 6 of the administration period)

Items	Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
	No. of animals examined	5	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5	5

Table 7·2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

⟨ On week 6 of the administration period ⟩

Items	Dose(mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals examined	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 7·3 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

⟨ On week 2 of the recovery period ⟩

Items	Dose(mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals examined	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 8 - 1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 6 of the administration period)

Items	Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
	No. of animals examined	5	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5	5

Table 8 - 2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4' -isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

⟨ On week 6 of the administration period ⟩

Items	No. of animals examined	Dose(mg/kg/day)	
		0	1000
Hearing reaction	Normal	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 8 · 3 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

⟨ On week 2 of the recovery period ⟩

Items	Dose(mg/kg/day)	0	1000
	No. of animals examined	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5
Pain reaction	Normal	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5
Righting reflex	Normal	5	5

Table 9-1 Mean value of grip strength and motor activity of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of the administration period>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength(g)		Motor activity (counts)	
		Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
0	5	722 ± 196	512 ± 84	8908 ± 881	13288 ± 1935
30	5	833 ± 184	514 ± 24	7988 ± 488	10682 ± 2530
120	5	788 ± 56	500 ± 113	7324 ± 2497	9400 ± 4027
500	5	899 ± 192	606 ± 97	8000 ± 862	10197 ± 2004
1000	5	729 ± 219	491 ± 50	8149 ± 1324	14191 ± 3537

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 9-2 Mean value of grip strength and motor activity of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of the administration period>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength(g)		Motor activity (counts)	
		Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
0	5	841 ± 137	414 ± 74	6637 ± 1778	10137 ± 3044
1000	5	898 ± 128	459 ± 160	7557 ± 797	12353 ± 1198

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 9-3 Mean value of grip strength and motor activity of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 2 of the recovery period>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength(g)		Motor activity (counts)	
		Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
0	5	956 ± 81	638 ± 31	6781 ± 814	11998 ± 2186
1000	5	898 ± 195	691 ± 85	7399 ± 849	12137 ± 1675

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 10-1 Mean value of grip strength and motor activity of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of the administration period>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength(g)		Motor activity (counts) 0~30min.
		Forelimb	Hindlimb	
0	5	624 ± 131	466 ± 122	7295 ± 1106
30	5	603 ± 208	433 ± 79	6946 ± 1672
120	5	603 ± 120	414 ± 73	6698 ± 943
500	5	572 ± 52	578 ± 138	6844 ± 1567
1000	5	529 ± 128	419 ± 121	6032 ± 1675

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 10·2 Mean value of grip strength and motor activity of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of the administration period>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength(g)		Motor activity (counts)	
		Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
0	5	631 ± 105	267 41	8834 ± 1682	13659 ± 4972
1000	5	620 ± 134	384 87	7112 ± 1793	11930 ± 4024

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 10-3 Mean value of grip strength and motor activity of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 2 of the recovery period>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Grip strength(g)		Motor activity (counts)	
		Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
0	5	697 ± 47	574 25	8951 ± 576	15379 ± 1644
1000	5	681 ± 140	485 ** 50	7948 * ± 664	14181 ± 983

Each value is expressed as mean ± S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 11

Body weights of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g)

Dose (mg/kg/day)	Day	Administration period								Recovery period			
		1	7	14	21	28	35	42	Gain 1~42	42 (0)	49 (7)	56 (14)	Gain 42~56
0		370 ± 13 ± (12)	397 19 ± (12)	425 23 ± (12)	456 24 ± (12)	477 27 ± (12)	500 31 ± (12)	516 34 ± (12)	147 24 ± (12)	519 40 ± (5)	519 39 ± (5)	520 42 ± (5)	2 5 ± (5)
30		367 ± 16 ± (12)	395 17 ± (12)	423 18 ± (12)	452 18 ± (12)	468 22 ± (12)	494 25 ± (12)	505 27 ± (12)	138 24 ± (12)				
120		369 ± 15 ± (12)	397 16 ± (12)	423 22 ± (12)	450 24 ± (12)	473 23 ± (12)	498 25 ± (12)	510 36 ± (12)	141 25 ± (12)				
500		366 ± 15 ± (12)	391 20 ± (12)	414 20 ± (12)	441 20 ± (12)	459 20 ± (12)	487 22 ± (12)	496 24 ± (12)	130 11 ± (12)				
1000		368 ± 17 ± (12)	387 18 ± (12)	409 20 ± (12)	436 19 ± (12)	454 19 ± (12)	482 20 ± (12)	488 24 ± (12)	121 * 19 ± (12)	486 29 ± (5)	496 30 ± (5)	510 29 ± (5)	24 * 16 ± (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 12-1

Body weights of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g)

Dose (mg/kg/day)	Day	Premating period				Pregnancy period				Lactation period			
		1	7	14	Gain 1~14	0	7	14	20	Gain 0~20	0	4	Gain 0~4
0		237 ± 10 (12)	249 ± 13 (12)	263 ± 11 (12)	26 ± 7 (12)	270 ± 12 (12)	307 ± 13 (12)	346 ± 17 (12)	427 ± 20 (12)	158 ± 15 (12)	334 ± 23 (12)	350 ± 16 (12)	16 ± 14 (12)
30		234 ± 11 (12)	248 ± 11 (12)	261 ± 11 (12)	27 ± 7 (12)	270 ± 15 (12)	304 ± 14 (12)	340 ± 15 (12)	430 ± 15 (12)	160 ± 12 (12)	321 ± 18 (12)	348 ± 19 (12)	27 ± 15 (12)
120		236 ± 11 (12)	252 ± 12 (12)	262 ± 14 (12)	26 ± 8 (12)	270 ± 15 (12)	303 ± 16 (12)	340 ± 17 (12)	417 ± 22 (12)	147 ± 15 (12)	324 ± 24 (12)	347 ± 19 (12)	23 ± 8 (12)
500		236 ± 10 (12)	249 ± 11 (12)	258 ± 12 (12)	22 ± 9 (12)	268 ± 17 (11)	298 ± 15 (11)	337 ± 16 (11)	422 ± 29 (11)	153 ± 20 (11)	326 ± 25 (11)	355 ± 23 (11)	29 ± 11 (11)
1000		234 ± 9 (12)	244 ± 10 (12)	257 ± 14 (12)	23 ± 9 (12)	266 ± 13 (11)	290 ± 19 (11)	326 ± 22 (11)	410 ± 32 (11)	144 ± 20 (11)	314 ± 25 (11)	333 ± 25 (11)	20 ± 11 (11)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

Table 12-2

Body weights of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated study dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g)

Dose (mg/kg/day)	Day	Administration period								Recovery period			Gain 42~56
		1	7	14	21	28	35	42	Gain 1~42	42(0)	49(7)	56(14)	
0		231 ± 10 (5)	249 ± 15 (5)	262 ± 13 (5)	270 ± 12 (5)	277 ± 10 (5)	290 ± 17 (5)	299 ± 15 (5)	68 ± 10 (5)	299 ± 15 (5)	303 ± 13 (5)	303 ± 13 (5)	4 ± 3 (5)
1000		235 ± 11 (5)	245 ± 10 (5)	257 ± 12 (5)	272 ± 15 (5)	280 ± 18 (5)	286 ± 21 (5)	289 ± 22 (5)	53 ± 21 (5)	289 ± 22 (5)	303 ± 22 (5)	309 ± 21 (5)	20 * ± 13 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 13

Food consumption of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test
(g/rat/day)

Dose (mg/kg/day)	Day	Administration period							Recovery period		
		1	7	14	21	28	35	41	42(0)	49(7)	55(13)
0		32 ± 3 (12)	29 ± 2 (12)	28 ± 4 (12)	30 ± 4 (12)	28 ± 3 (12)	30 ± 2 (12)	29 ± 2 (12)	21 ± 4 (5)	32 ± 2 (5)	33 ± 4 (5)
30		32 ± 4 (12)	29 ± 3 (12)	29 ± 3 (12)	28 ± 3 (12)	28 ± 2 (12)	28 ± 6 (12)	29 ± 3 (12)			
120		31 ± 4 (12)	29 ± 4 (12)	28 ± 3 (12)	28 ± 3 (12)	30 ± 2 (12)	30 ± 3 (12)	29 ± 4 (12)			
500		32 ± 4 (12)	29 ± 2 (12)	28 ± 2 (12)	29 ± 2 (12)	29 ± 3 (12)	28 * ± 2 (12)	29 ± 3 (12)			
1000		29 ± 3 (12)	29 ± 4 (12)	29 ± 3 (12)	30 ± 2 (12)	31 ± 3 (12)	28 ± 2 (12)	31 ± 3 (12)	25 ± 4 (5)	36 ± 4 (5)	36 ± 2 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 14-1

Food consumption of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test
(g/rat/day)

Dose (mg/kg/day)	Day	Premating period			Pregnancy period				Lactation period	
		1	7	14	0	7	14	20	0	3
0		22 ± 3 ± (12)	19 ± 4 ± (12)	18 ± 4 (12)	15 ± 3 ± (12)	25 ± 3 ± (12)	24 ± 3 ± (12)	26 ± 3 (12)	19 ± 7 (12)	49 ± 6 (12)
30		22 ± 2 ± (12)	20 ± 3 ± (12)	19 ± 3 (12)	16 ± 3 ± (12)	24 ± 2 ± (12)	26 ± 1 ± (12)	27 ± 4 (12)	24 ± 7 (12)	52 ± 7 (12)
120		20 ± 3 ± (12)	20 ± 2 ± (12)	21 ± 2 (12)	16 ± 2 ± (12)	24 ± 2 ± (12)	24 ± 2 ± (12)	27 ± 4 (12)	25 ± 5 (12)	48 ± 8 (12)
500		21 ± 3 ± (12)	20 ± 3 ± (12)	20 ± 3 (12)	16 ± 3 ± (11)	25 ± 3 ± (11)	27 ± 4 ± (11)	31 ± 4 (11)	28 ** ± 5 (11)	54 ± 7 (11)
1000		21 ± 3 ± (12)	21 ± 4 ± (12)	21 ± 4 (12)	16 ± 4 ± (11)	24 ± 4 ± (11)	24 ± 5 ± (11)	26 ± 6 (11)	24 ± 7 (11)	50 ± 11 (11)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 14-2

Food consumption of female rats of the satellite group treated orally with
4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose
toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g/rat/day)

Dose (mg/kg/day)	Day	Administration period							Recovery period		
		1	7	14	21	28	35	42	42(0)	49(7)	55(13)
0		22	19	21	22	18	21	19	19	25	24
	±	2 ± (5)	2 ± (5)	4 ± (5)	2 ± (5)	4 ± (5)	1 ± (5)	3 (5)	3 ± (5)	2 ± (5)	4 (5)
1000		21	21	21	23	25 *	21	20	20	25	25
	±	2 ± (5)	4 ± (5)	2 ± (5)	4 ± (5)	3 ± (5)	4 ± (5)	3 (5)	3 ± (5)	4 ± (5)	5 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 15 · 1 Urinary findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 6 of the administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy — 1+	Volume ^{a)} (mL/18hr)	Specific ^{a)} gravity	Na ^{a)} (mEq/18hr)	K ^{a)} (mEq/18hr)	pH					Protein			
		PY	C						—	±	1+	2+	—	±	1+	2+	
0	5	5	5	5	8.5 ± 2.9	1.068 ± 0.006	1.21 ± 0.29	3.29 ± 0.58	1	1	3	1	2	2			
30	5	5	5	5	9.1 ± 4.6	1.067 ± 0.015	1.22 ± 0.28	3.24 ± 0.54	1	1	3	1	3	1			
120	5	5	5	5	6.2 ± 1.7	1.079 ± 0.010	1.08 ± 0.44	2.90 ± 0.50	1		3	1	2	3			
500	5	5	5	5	13.0 ± 4.6	1.058 ± 0.011	1.25 ± 0.24	3.66 ± 0.42			1	4	2	2	1		
1000	5	5	5	5	10.5 ± 5.4	1.066 ± 0.012	1.06 ± 0.28	3.13 ± 0.46	1	1	2		3	2			

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glucose				Ketone body				Occult blood				Urobilinogen			Bilirubin					
		—	±	1+	2+	—	±	1+	2+	3+	—	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	—	1+	2+	3+
0	5	5				1		2	1	1	5					5			5			
30	5	5				3		1	1		5					5			5			
120	5	5				2		1	1	1	5					5			5			
500	5	5				2		2	1		5					5			5			
1000	5	5				2		1		2	5					5			5			

a): Mean±S.D.

Color : PY(pale yellow), C(colorless).

Cloudy : —(negligible), 1+(cloudy).

Protein : —(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).

Glucose : —(negligible), ±(0.1g/dL), 1+(0.25g/dL), 2+(0.5g/dL).

Ketone body : —(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL), 3+(80mg/dL).

Occult blood : —(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Bilirubin : —(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Table 15 · 2

Urinary findings of male rats treated with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 6 of the administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals								
		-		1+	2+	3+	-		1+	2+	3+	Mg	3+	Ca		2+	Ams	
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+	2+	-	1+	2+
0	5	5				5				3		2		5			5	
30	5	5				5				2	2	1		5			5	
120	5	5				5				3	2			5			5	
500	5	5				5				2	2	1		5			5	
1000	5	5				5				2	1	2		5			5	

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Epithelial cells						Casts				Fat globules				
		Sq			R		S		G		H		W		-	
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+	2+	-	1+	2+	-	1+
0	5	3	2			5		5		5		5		5		5
30	5	3	2			5		5		5		5		5		5
120	5	3	2			5		5		5		5		5		5
500	5	3	2			5		5		5		5		5		5
1000	5	3	2			5		5		5		5		5		5

- ; Not observed, 1+ ; A few in some fields, 2+ ; A few in all fields, 3+ ; Many in all fields.

Crystals : Mg (ammonium magnesium phosphate), Ca (calcium carbonate), Ams (amorphous).

Epithelial cells : Sq (squamous), R (round), S (spindle).

Casts : G (granule), H (hyaline), W (waxy).

Table 15 · 3 Urinary findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of the recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Color		Cloudy — 1+	Volume ^{a)} (mL/18hr)	Specific ^{a)} gravity	Na ^{a)} (mEq/18hr)	K ^{a)} (mEq/18hr)	pH					Protein					
		PY	C						—	±	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	—	±	1+
0	5	5	5		8.8 ± 2.4	1.080 ± 0.009	1.35 ± 0.60	2.99 ± 1.37			2	3		1	4				
1000	5	5	5		10.9 ± 4.2	1.078 ± 0.018	1.80 ± 0.96	4.50 ± 1.68			1	4		1	3	1			

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glucose				Ketone body				Occult blood				Urobilinogen			Bilirubin				
		—	±	1+	2+	—	±	1+	2+	3+	—	±	1+	2+	3+	0.1	1	2	—	1+	2+
0	5	5				1	2	2		5				5			5				
1000	5	5				3	1	1		5				5			5				

a): Mean±S.D.

Color : PY(pale yellow), C(colorless).

Cloudy : —(negligible), 1+(cloudy).

Protein : —(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).

Glucose : —(negligible), ±(0.1g/dL), 1+(0.25g/dL), 2+(0.5g/dL).

Ketone body : —(negligible), ±(5mg/dL), 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL), 3+(80mg/dL).

Occult blood : —(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Bilirubin : —(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Table 15 - 4

Urinary findings of male rats treated with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of the recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				Crystals								
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	-	Mg 1+	Mg 2+	Mg 3+	-	Ca 1+	Ca 2+	-	Ams 1+
0	5	5				5				2	2	1		5			5	
1000	5	5				5				2	2	1		5			5	
Epithelial cells																		
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Sq				R		S		G		H		W		Fat globules		
		-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+	1+	-	1+	-	1+	-	1+	2+
0	5	3	1	1		5			5		5		5		5		5	
1000	5	3	2			5			5		5		5		5		5	

- ; Not observed, 1+ ; A few in some fields, 2+ ; A few in all fields, 3+ ; Many in all fields.

Crystals ; Mg (ammonium magnesium phosphate), Ca (calcium carbonate), Ams (amorphous).

Epithelial cells ; Sq (squamous), R (round), S (spindle).

Casts ; G (granule), H (hyaline), W (waxy).

Table 16·1

Hematological findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /µL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)
0	5	853 ± 55	15.5 ± 1.2	45.1 ± 2.9	53 ± 1	18.2 ± 0.4	34.4 ± 0.5	24.7 ± 5.0	12.9 ± 0.5
30	5	879 ± 28	15.7 ± 0.2	45.6 ± 0.9	52 ± 2	17.9 ± 0.7	34.5 ± 0.4	18.8 ± 3.6	12.8 ± 0.5
120	5	888 ± 35	15.9 ± 0.5	46.5 ± 1.6	53 ± 1	17.9 ± 0.3	34.2 ± 0.5	20.1 ± 4.8	12.8 ± 0.7
500	5	898 ± 38	15.7 ± 0.6	45.6 ± 2.0	51 ± 2	17.5 ± 0.5	34.5 ± 0.4	20.8 ± 6.5	13.1 ± 0.4
1000	5	843 ± 22	15.2 ± 0.4	43.5 ± 0.8	52 ± 2	18.0 ± 0.6	34.9 ± 0.2	21.1 ± 2.1	12.5 ± 0.1
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /µL)	WBC (10 ³ /µL)	Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	18.3 ± 1.5	126 ± 15	82 ± 15	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.9	22.8 ± 6.3	71.2 ± 6.4	4.8 ± 1.1
30	5	19.5 ± 2.5	119 ± 12	86 ± 26	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.5	17.8 ± 3.4	76.7 ± 4.6	4.4 ± 1.5
120	5	19.1 ± 1.5	117 ± 4	107 ± 34	0.0 ± 0.0	1.1 ± 0.6	16.3 ± 8.0	78.1 ± 9.1	4.5 ± 1.3
500	5	19.2 ± 2.0	116 ± 8	79 ± 12	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.2	20.9 ± 5.1	73.3 ± 5.1	4.9 ± 1.8
1000	5	20.5 ± 0.4	124 ± 10	74 ± 12	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.2	21.0 ± 6.4	73.4 ± 4.9	4.9 ± 2.9

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 16·2

Hematological findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)
0	5	880 ± 34	15.8 ± 0.9	45.5 ± 2.3	52 ± 3	18.0 ± 1.0	34.9 ± 0.5	25.4 ± 7.5	12.7 ± 0.3
1000	5	849 ± 21	14.9 ± 0.3	43.2 ± 1.3	51 ± 2	17.6 ± 0.5	34.6 ± 0.8	25.3 ± 2.8	12.6 ± 0.4
<hr/>									
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	19.2 ± 0.7	135 ± 16	91 ± 34	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.5	18.1 ± 2.8	76.7 ± 3.9	4.0 ± 1.4
1000	5	18.7 ± 0.7	113 * ± 7	56 ± 13	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.3	19.7 ± 5.7	76.1 ± 5.4	3.4 ± 1.4

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 17 · 1

Hematological findings of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC ($10^4/\mu\text{L}$)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)
0	5	687 \pm 38	13.0 \pm 0.5	40.3 \pm 4.2	59 \pm 9	19.0 \pm 0.8	32.5 \pm 3.3	89.1 \pm 13.8	12.6 \pm 0.6
30	5	675 \pm 35	13.5 \pm 0.7	40.1 \pm 2.8	59 \pm 3	19.8 \pm 0.8	27.8 \pm 13.5	89.5 \pm 11.6	12.5 \pm 0.3
120	5	692 \pm 39	13.2 \pm 0.4	39.8 \pm 1.0	58 \pm 2	19.1 \pm 0.6	33.2 \pm 0.3	85.3 \pm 13.6	12.7 \pm 0.4
500	5	627 \pm 66	12.2 \pm 0.5	36.6 \pm 0.9	59 \pm 6	19.6 \pm 1.6	33.4 \pm 0.8	109.5 \pm 38.5	12.2 \pm 0.3
1000	5	612 * \pm 27	11.9 ** \pm 0.2	35.7 * \pm 0.7	59 \pm 2	19.4 \pm 1.0	33.2 \pm 0.4	124.3 * \pm 14.4	12.5 \pm 0.3
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. ($10^4/\mu\text{L}$)	WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	19.7 \pm 1.5	127 \pm 21	68 \pm 6	0.0 \pm 0.0	0.8 \pm 0.3	31.9 \pm 8.8	63.6 \pm 9.5	3.8 \pm 2.1
30	5	19.7 \pm 2.0	132 \pm 20	76 \pm 18	0.0 \pm 0.0	0.5 \pm 0.2	29.0 \pm 7.5	66.8 \pm 6.4	3.8 \pm 1.6
120	5	18.5 \pm 1.1	127 \pm 10	69 \pm 13	0.0 \pm 0.0	0.7 \pm 0.3	30.0 \pm 4.2	66.0 \pm 5.1	3.4 \pm 1.2
500	5	19.7 \pm 1.1	137 \pm 20	78 \pm 15	0.0 \pm 0.0	1.0 \pm 0.6	32.9 \pm 5.4	62.8 \pm 5.9	3.3 \pm 1.5
1000	5	20.5 \pm 1.5	141 \pm 23	88 \pm 23	0.0 \pm 0.0	0.5 \pm 0.3	32.6 \pm 6.8	62.9 \pm 6.7	4.0 \pm 1.0

Each value is expressed as mean \pm S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 17 - 2

Hematological findings of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁶ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)
0	5	800 ± 62	14.7 ± 0.9	41.6 ± 2.3	52 ± 2	18.4 ± 0.5	35.3 ± 0.3	29.0 ± 6.4	12.5 ± 1.2
1000	5	791 ± 23	14.7 ± 0.3	41.8 ± 1.0	53 ± 1	18.6 ± 0.5	35.0 ± 0.2	36.3 ± 7.4	11.9 ± 0.5
<hr/>									
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ³ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	18.1 ± 0.7	112 ± 14	34 ± 8	0.0 ± 0.0	1.8 ± 0.8	18.4 ± 5.7	77.5 ± 5.5	2.3 ± 0.8
1000	5	19.2 * ± 0.5	105 ± 14	30 ± 7	0.0 ± 0.0	1.5 ± 0.5	24.9 ± 7.4	71.8 ± 8.0	1.8 ± 0.6

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 18 - 1

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ-GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Ch. (mg/dL)
0	5	358 ± 110	65 ± 4	30 ± 4	486 ± 197	0.49 ± 0.13	34 ± 12	6.08 ± 0.25	2.83 ± 0.25	0.87 ± 0.10	56 ± 11
30	5	297 ± 98	72 ± 11	35 ± 4	453 ± 54	0.41 ± 0.15	38 ± 14	5.88 ± 0.16	2.69 ± 0.22	0.85 ± 0.09	61 ± 15
120	5	346 ± 109	63 ± 3	33 ± 2	422 ± 111	0.56 ± 0.19	38 ± 20	6.09 ± 0.18	2.72 ± 0.21	0.81 ± 0.09	57 ± 13
500	5	323 ± 79	66 ± 6	36 ± 7	414 ± 63	0.45 ± 0.23	24 ± 7	5.97 ± 0.44	2.90 ± 0.22	0.96 ± 0.19	86 * ± 16
1000	5	559 ± 386	79 ± 22	37 ± 4	488 ± 116	0.58 ± 0.19	29 ± 12	5.91 ± 0.27	2.73 ± 0.14	0.86 ± 0.08	92 ** ± 22
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Gl.u. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	43 ± 21	164 ± 21	12.7 ± 1.5	0.45 ± 0.05	0.37 ± 0.03	10.9 ± 0.3	7.4 ± 1.0	140 ± 1	4.52 ± 0.24	101 ± 1
30	5	48 ± 22	151 ± 17	12.1 ± 1.4	0.38 * ± 0.03	0.38 ± 0.01	10.8 ± 0.3	7.6 ± 0.6	141 ± 1	4.34 ± 0.42	101 ± 1
120	5	59 ± 26	157 ± 5	13.3 ± 1.6	0.38 ** ± 0.03	0.37 ± 0.03	10.8 ± 0.3	7.6 ± 0.5	141 ± 1	4.66 ± 0.44	99 ± 2
500	5	70 ± 19	156 ± 6	13.9 ± 1.7	0.35 ** ± 0.02	0.38 ± 0.04	11.4 * ± 0.2	8.3 ± 0.6	142 ± 2	4.54 ± 0.34	99 ± 2
1000	5	47 ± 18	150 ± 13	14.1 ± 2.3	0.37 ** ± 0.03	0.40 ± 0.04	11.2 ± 0.3	7.5 ± 0.3	141 ± 2	4.25 ± 0.63	104 ± 1

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 18 · 2

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)
0	5	333 ± 119	73 ± 9	35 ± 3	350 ± 59	0.56 ± 0.23	23 ± 13	6.13 ± 0.18	2.79 ± 0.18	0.84 ± 0.07	63 ± 8
1000	5	292 ± 119	84 ± 14	42 * ± 6	373 ± 93	0.69 ± 0.31	39 ± 19	6.02 ± 0.36	2.79 ± 0.14	0.87 ± 0.12	67 ± 12
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	47 ± 10	160 ± 13	15.7 ± 1.1	0.42 ± 0.03	0.41 ± 0.15	10.3 ± 0.2	6.6 ± 0.4	141 ± 0	4.50 ± 0.13	103 ± 1
1000	5	39 ± 19	139 * ± 14	17.4 ± 2.1	0.42 ± 0.03	0.37 ± 0.05	10.4 ± 0.4	6.6 ± 0.5	142 ± 1	4.42 ± 0.25	103 ± 2

Each value is expressed as mean±S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 19 · 1

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Ch. (mg/dL)
0	5	445 \pm 159	86 \pm 11	68 \pm 15	497 \pm 286	0.60 \pm 0.07	262 \pm 47	6.84 \pm 0.17	3.10 \pm 0.14	0.96 \pm 0.05	65 \pm 7
30	5	458 \pm 162	92 \pm 25	64 \pm 13	472 \pm 218	0.68 \pm 0.31	225 \pm 41	6.13 \pm 0.38	3.00 \pm 0.40	0.96 \pm 0.15	69 \pm 11
120	5	439 \pm 101	88 \pm 17	60 \pm 9	384 \pm 92	0.70 \pm 0.30	292 \pm 153	6.25 \pm 0.30	3.07 \pm 0.15	0.97 \pm 0.05	74 \pm 15
500	5	418 \pm 133	81 \pm 22	75 \pm 18	437 \pm 209	0.48 \pm 0.19	269 \pm 90	6.27 \pm 0.20	3.07 \pm 0.11	0.96 \pm 0.01	82 \pm 21
1000	5	808 \pm 533	113 \pm 50	96 * \pm 17	557 \pm 149	0.77 \pm 0.23	284 \pm 86	6.08 \pm 0.33	2.75 \pm 0.32	0.83 \pm 0.11	121 ** \pm 19
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	90 \pm 35	146 \pm 7	20.4 \pm 4.1	0.52 \pm 0.07	0.25 \pm 0.03	12.2 \pm 0.4	9.4 \pm 0.9	139 \pm 3	4.64 \pm 0.42	97 \pm 1
30	5	93 \pm 23	141 \pm 12	22.8 \pm 3.4	0.50 \pm 0.04	0.28 \pm 0.01	12.0 \pm 0.4	8.9 \pm 0.7	139 \pm 2	4.65 \pm 0.41	99 \pm 2
120	5	77 \pm 24	157 \pm 7	19.8 \pm 2.7	0.53 \pm 0.05	0.27 \pm 0.04	11.8 \pm 0.5	9.5 \pm 0.6	140 \pm 0	4.53 \pm 0.24	98 \pm 1
500	5	140 \pm 81	147 \pm 16	23.2 \pm 4.6	0.49 \pm 0.05	0.26 \pm 0.02	12.3 \pm 0.3	8.6 \pm 0.7	140 \pm 2	5.01 \pm 0.40	99 \pm 2
1000	5	102 \pm 21	144 \pm 8	25.5 \pm 4.1	0.52 \pm 0.05	0.30 \pm 0.04	13.5 ** \pm 0.2	10.2 \pm 0.9	139 \pm 1	5.25 \pm 0.74	98 \pm 1

Each value is expressed as mean \pm S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 19 · 2

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Ch. (mg/dL)
0	5	309 ± 85	77 ± 11	32 ± 6	165 ± 40	0.95 ± 0.27	534 ± 140	6.52 ± 0.26	3.44 ± 0.26	1.12 ± 0.09	78 ± 15
1000	5	391 ± 167	80 ± 20	41 ± 12	137 ± 15	0.81 ± 0.50	681 ± 128	6.79 ± 0.46	3.58 ± 0.41	1.12 ± 0.15	90 ± 15
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0	5	23 ± 11	140 ± 13	16.7 ± 1.7	0.48 ± 0.03	0.33 ± 0.04	10.6 ± 0.1	4.9 ± 0.4	141 ± 0	4.14 ± 0.21	106 ± 1
1000	5	25 ± 2	128 ± 8	18.7 ± 2.0	0.48 ± 0.07	0.31 ± 0.03	10.7 ± 0.3	5.1 ± 0.5	142 ± 1	4.19 ± 0.13	106 ± 1

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 20 Incidence of necropsy findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediophenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test

Organ	: Findings	Grade	Dose(mg/kg/day) No. of animals	At the end of administration period					At the end of recovery period ^a	
				0 12	30 12	120 12	500 12	1000 12	0 5	1000 5
Kidney	: Dilatation of pervis, left side	+		0	0	0	0	0	1	0

a : Satellite group.

Grade, + : Slight.

Table 21 Incidence of necropsy findings of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediophenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test

Organ	: Findings	Grade	Dose(mg/kg/day)	At the end of administration period					At the end of recovery period ^a	
				0	30	120	500	1000	0	1000
				12	12	12	12	12	5	5
Thymus	: Reddish area	+		1	0	0	0	0	0	0

a : Satellite group.

Grade, + : Slight.

Table 22-1

Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< At the end of administration period >														
Dose	B.W.	Brain	Thymus	Heart	Liver	Kidney	Adrenal gland	Spleen	Seminal vesicle	Testis	Epididymis	Pituitary	Thyroid	
(mg/kg/day)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(g)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(mg)	
Absolute	0	484	2.02	0.35	1.26	12.14	2.93	70.2	0.74	2.21	3.45	1.38	12.9	28.6
		±33	±0.08	±0.05	±0.08	±1.03	±0.33	±9.7	±0.07	±0.41	±0.20	±0.22	±1.8	±1.7
		(7)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(7)	(7)	(5)	(5)	
	30	477	2.09	0.28	1.37	12.05	3.04	65.9	0.74	2.31	3.51	1.43	12.7	27.4
		±26	±0.06	±0.04	±0.15	±1.19	±0.18	±10.7	±0.14	±0.30	±0.41	±0.20	±1.3	±5.7
		(12)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(12)	(12)	(5)	(5)	
	120	481	2.05	0.34	1.40	13.03	3.05	64.8	0.80	2.43	3.33	1.44	13.5	31.5
		±33	±0.07	±0.06	±0.06	±1.12	±0.14	±11.2	±0.13	±0.42	±0.26	±0.16	±1.0	±4.4
		(12)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(12)	(12)	(5)	(5)	
	500	467	2.03	0.30	1.35	13.77	3.35 *	63.9	0.78	2.44	3.38	1.37	13.9	31.9
		±23	±0.04	±0.03	±0.12	±1.35	±0.25	±7.4	±0.09	±0.31	±0.29	±0.17	±1.5	±6.7
		(12)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(12)	(12)	(5)	(5)	
	1000	459	2.02	0.28	1.26	13.97	3.34	64.8	0.70	2.16	3.44	1.32	13.5	30.1
		±22	±0.04	±0.03	±0.09	±1.28	±0.29	±9.5	±0.12	±0.16	±0.19	±0.09	±1.1	±5.3
		(7)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(7)	(7)	(5)	(5)	
Relative @	0	484	0.42	0.07	0.26	2.52	0.61	14.7	0.15	0.46	0.71	0.28	2.7	5.9
		±33	±0.03	±0.01	±0.02	±0.19	±0.04	±2.4	±0.02	±0.10	±0.06	±0.04	±0.3	±0.3
		(7)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(7)	(7)	(5)	(5)	
	30	477	0.45	0.06	0.29	2.58	0.66	14.1	0.16	0.50	0.74	0.30	2.7	5.9
		±26	±0.03	±0.01	±0.02	±0.10	±0.04	±1.9	±0.02	±0.07	±0.09	±0.04	±0.2	±1.1
		(12)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(12)	(12)	(5)	(5)	
	120	481	0.44	0.07	0.30	2.79	0.66	13.9	0.17	0.52	0.69	0.30	2.9	6.8
		±33	±0.01	±0.01	±0.02	±0.14	±0.03	±2.2	±0.03	±0.09	±0.05	±0.03	±0.2	±1.2
		(12)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(12)	(12)	(5)	(5)	
	500	467	0.43	0.06	0.28	2.88 **	0.70 **	13.4	0.17	0.51	0.73	0.29	2.9	6.7
		±23	±0.03	±0.01	±0.02	±0.20	±0.04	±1.1	±0.01	±0.05	±0.07	±0.04	±0.3	±1.1
		(12)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(12)	(12)	(5)	(5)	
	1000	459	0.44	0.06	0.27	3.05 **	0.73 **	14.2	0.16	0.47	0.75	0.29	3.0	6.6
		±22	±0.03	±0.01	±0.02	±0.16	±0.05	±1.9	±0.03	±0.04	±0.04	±0.03	±0.2	±1.3
		(7)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(7)	(7)	(5)	(5)	

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

(n) : Number of animals.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 22-2

Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< At the end of recovery period >

Dose (mg/kg/day)	B.W. (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Seminal vesicle (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Pituitary (mg)	Thyroid (mg)	
Absolute	0 ±37 (5)	484 ±0.10 (5)	2.05 0.32	0.32 ±0.07	1.48 ±0.21	12.26 ±1.19	3.13 ±0.20	71.2 ±2.5	0.81 ±0.06	2.64 ±0.19	3.38 ±0.11	1.44 ±0.14	14.2 ±1.4	32.0 ±6.0 (5)
	1000 ±30 (5)	475 ±0.13 (5)	2.08 0.26	0.26 ±0.05	1.36 ±0.08	11.71 ±1.12	3.15 ±0.14	63.4 ±12.5	0.73 * ±0.03	2.51 ±0.50	3.31 ±0.21	1.32 ±0.16	15.0 ±1.3	34.0 ±3.1 (5)
	0 ±37 (5)	484 ±0.02 (5)	0.42 0.07	0.07 ±0.01	0.31 ±0.03	2.53 ±0.11	0.65 ±0.05	14.8 ±1.1	0.17 ±0.01	0.55 ±0.05	0.70 ±0.06	0.30 ±0.05	2.9 ±0.2	6.6 ±1.1 (5)
Relative @	0 ±30 (5)	475 ±0.02 (5)	0.44 0.06	0.06 ±0.01	0.29 ±0.02	2.47 ±0.18	0.66 ±0.06	13.3 ±1.9	0.16 ±0.02	0.53 ±0.10	0.70 ±0.04	0.28 ±0.02	3.1 ±0.3	7.1 ±0.6 (5)
	1000 ±30 (5)	475 ±0.02 (5)	0.44 0.06	0.06 ±0.01	0.29 ±0.02	2.47 ±0.18	0.66 ±0.06	13.3 ±1.9	0.16 ±0.02	0.53 ±0.10	0.70 ±0.04	0.28 ±0.02	3.1 ±0.3	7.1 ±0.6 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

(n) : Number of animals.

Table 23-1

Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< At the end of administration period >

Dose (mg/kg/day)	B.W. (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Pituitary (mg)	Thyroid (mg)	
Absolute	0	320 ±16 (5)	1.94 ±0.08 (5)	0.24 ±0.04 (5)	0.95 ±0.11 (5)	10.59 ±0.85 (5)	1.94 ±0.12 (5)	82.6 ±14.8 (5)	0.66 ±0.07 (5)	17.1 ±2.2 (5)	19.3 ±4.7 (5)
	30	317 ±11 (5)	1.93 ±0.08 (5)	0.22 ±0.02 (5)	0.98 ±0.08 (5)	10.76 ±0.31 (5)	1.98 ±0.07 (5)	78.0 ±10.5 (5)	0.69 ±0.05 (5)	16.7 ±2.3 (5)	23.3 ±2.3 (5)
	120	327 ±20 (5)	1.91 ±0.08 (5)	0.30 ±0.09 (5)	0.99 ±0.08 (5)	11.02 ±0.36 (5)	1.94 ±0.09 (5)	64.0 ±8.4 (5)	0.66 ±0.07 (5)	17.1 ±1.9 (5)	20.5 ±3.1 (5)
	500	334 ±27 (5)	1.92 ±0.12 (5)	0.24 ±0.02 (5)	1.06 ±0.15 (5)	12.96 ** ±1.10 (5)	2.01 ±0.17 (5)	79.6 ±5.9 (5)	0.86 * ±0.18 (5)	19.3 ±1.3 (5)	24.7 ±2.8 (5)
	1000	312 ±16 (5)	1.92 ±0.07 (5)	0.27 ±0.10 (5)	0.92 ±0.11 (5)	13.22 ** ±0.83 (5)	1.98 ±0.12 (5)	82.5 ±14.5 (5)	0.74 ±0.08 (5)	18.3 ±3.1 (5)	24.6 ±2.9 (5)
	0	320 ±16 (5)	0.61 ±0.03 (5)	0.07 ±0.01 (5)	0.29 ±0.02 (5)	3.30 ±0.14 (5)	0.60 ±0.02 (5)	25.7 ±3.7 (5)	0.21 ±0.02 (5)	5.3 ±0.8 (5)	6.1 ±1.5 (5)
	30	317 ±11 (5)	0.61 ±0.03 (5)	0.07 ±0.01 (5)	0.31 ±0.02 (5)	3.39 ±0.11 (5)	0.63 ±0.04 (5)	24.7 ±4.0 (5)	0.22 ±0.02 (5)	5.3 ±0.8 (5)	7.4 ±0.8 (5)
	120	327 ±20 (5)	0.59 ±0.03 (5)	0.09 ±0.03 (5)	0.30 ±0.02 (5)	3.37 ±0.20 (5)	0.59 ±0.04 (5)	19.6 * ±2.6 (5)	0.20 ±0.02 (5)	5.2 ±0.6 (5)	6.2 ±0.8 (5)
	500	334 ±27 (5)	0.58 ±0.03 (5)	0.07 ±0.01 (5)	0.32 ±0.03 (5)	3.89 ** ±0.12 (5)	0.60 ±0.03 (5)	23.9 ±2.2 (5)	0.26 * ±0.03 (5)	5.8 ±0.5 (5)	7.4 ±0.7 (5)
	1000	312 ±16 (5)	0.62 ±0.04 (5)	0.08 ±0.03 (5)	0.30 ±0.02 (5)	4.24 ** ±0.18 (5)	0.64 ±0.04 (5)	26.4 ±3.6 (5)	0.24 ±0.03 (5)	5.9 ±0.9 (5)	7.9 * ±0.8 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

(n) : Number of animals.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 23-2

Absolute and relative organ weights of female of the satellite group rats treated orally with
4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study
with the reproduction/developmental toxicity screening test

< At the end of recovery period >

	Dose	B.W.	Brain	Thymus	Heart	Liver	Kidney	Adrenal gland	Spleen	Pituitary	Thyroid
	(mg/kg/day)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(g)	(mg)	(mg)
Absolute	0	281	1.93	0.29	0.91	7.32	1.99	75.3	0.51	18.0	26.0
	±10	±10	±0.04	±0.06	±0.07	±0.65	±0.11	±8.7	±0.05	±3.2	±6.4
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	1000	283	1.92	0.25	0.94	7.32	1.88	75.4	0.56	17.7	27.4
	±18	±18	±0.05	±0.03	±0.13	±0.39	±0.08	±10.2	±0.05	±1.8	±3.1
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
Relative @	0	281	0.69	0.10	0.32	2.61	0.71	26.9	0.18	6.4	9.3
	±10	±10	±0.03	±0.02	±0.02	±0.19	±0.04	±3.0	±0.02	±1.2	±2.1
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	1000	283	0.68	0.09	0.33	2.59	0.67	26.7	0.20	6.3	9.7
	±18	±18	±0.06	±0.01	±0.04	±0.08	±0.04	±3.2	±0.03	±0.6	±0.8
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

(n) : Number of animals.

Table 24-1 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediophenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test

Organs	Findings	Grade	At the end of administration period					At the end of recovery period	
			Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000	0
			No. of animals	5	5	5	5	5	5
Heart	: Myocardial degeneration/fibrosis	-		3	#	#	#	2	#
		+		2	#	#	#	3	#
Lung	: Accumulation, foam cell	-		5	#	#	#	4	#
		+		0	#	#	#	1	#
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-		5	5	5	3	2	5
		+		0	0	0	2	3	0
	Degeneration, fatty, hepatocyte, periportal	-		4	4	5	5	5	5
		+		1	1	0	0	0	0
	Microgranuloma	-		5	5	4	4	5	5
		+		0	0	1	1	0	1
	Necrosis, focal	-		5	5	5	5	3	4
		+		0	0	0	0	2	1
Glandular stomach	: Dilatation, fundic gland	-		4	#	#	#	5	#
		+		1	#	#	#	0	#
Kidney	: Basophilic tubule	-		4	3	4	2	0	4
		+		1	2	1	2	3	1
		++		0	0	0	1	2	0
	Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-		2	1	0	1	3	1
		+		3	4	5	4	2	2
		++		0	0	0	0	0	1

Grade, - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; # : Not examined.

No abnormalities were detected in the brain, thyroid, parathyroid, thymus, trachea, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone, bone marrow, lymph nodes and mammary gland from animals of control and 1000mg/kg groups.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 24-2 Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test

Organs	: Findings	Grade	At the end of administration period					At the end of recovery period		
			Dose(mg/kg/day) No. of animals	0 5	30 5	120 5	500 5	1000 5	0 5	1000 5
Kidney (Continued)	: Eosinophilic body, proximal tubular epithelium	-		4	5	5	5	5	5	5
		+		1	0	0	0	0	0	0
	Cast, hyaline, unilateral	-		5	5	5	5	5	4	5
		+		0	0	0	0	0	1	0
	Cyst, solitary, unilateral	-		4	5	5	5	4	5	5
		+		1	0	0	0	1	0	0
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex unilateral	-		5	5	5	5	4	5	5
		+		0	0	0	0	1	0	0
	Hydronephrosis, unilateral +	-		5	5	5	5	4	4	5
		+		0	0	0	0	0	1	0
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-		0	#	#	#	0	#	#
		+		5	#	#	#	5	#	#
	Deposit, pigment, brown	-		0	#	#	#	0	#	#
		+		5	#	#	#	5	#	#
Prostate	: Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	-		4	#	#	#	5	#	#
		+		1	#	#	#	0	#	#

b : Examined the animal with a macroscopic abnormality.

Grade, - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; +++ : Severe; # : Not examined.

No abnormalities were detected in the the brain, thyroid, parathyroid, thymus, trachea, small intestine, large intestine, adrenal, urinary bladder, testis, epididymis, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone, bone marrow, lymph nodes and mammary gland from animals of control and 1000mg/kg groups.

Table 25

Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediophenol ethoxylated
in the combined repeated dose toxicity study with reproduction/developmental toxicity screening test

Organs	: Findings	Grade	At the end of administration period					At the end of recovery period ^a		
			Dose(mg/kg/day)						0	
				No. of animals	5	30	120	500	1000	
Lung	: Accumulation, foam cell	-			4	#	#	#	3	#
		+			1	#	#	#	2	#
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-			5	5	5	2	0	5
		+			0	0	0	3	5	0
	Microgranuloma	-			4	4	5	5	5	4
		+			1	1	0	0	0	1
	Necrosis, focal	-			5	5	5	5	2	5
		+			0	0	0	0	2	0
		++			0	0	0	0	1	0
Glandular stomach	: Dilatation, fundic gland	-			3	#	#	#	3	#
		+			2	#	#	#	2	#
Kidney	: Basophilic tubule	-			4	#	#	#	4	#
		+			1	#	#	#	1	#
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex, unilateral	-			4	#	#	#	5	#
		+			1	#	#	#	0	#
Thymus	: Hemorrhage	-			4	#	#	#	5	#
		+			1	#	#	#	0	#
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-			0	#	#	#	0	#
		+			4	#	#	#	3	#
	Deposit, pigment, brown	-			1	#	#	#	2	#
		+			0	#	#	#	0	#
		+			5	#	#	#	5	#

a : Satellite group.

Grade, - : Negative; + : Slight; ++ : Moderate; # : Not examined.

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, small intestine, large intestine, heart, adrenal, urinary bladder, ovary, uterus, spinal cord, sciatic nerve, bone, bone marrow, lymph nodes and mammary gland from animals of control and 1000 mg/kg groups.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 26 The number of cells in seminiferous epithelia assessed by the individual examination in male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Stage II - III			Stage V			Stage VII			Stage X II		
		G	P	T	G	P	T	G	R/P	T	G	Z/P	
0	5	Mean	0.61	2.27	6.72	0.55	2.35	7.12	0.08	3.85	7.35	0.07	5.17
		S.D.	0.06	0.16	0.34	0.04	0.21	0.17	0.02	0.23	0.29	0.01	0.27
1000	5	Mean	0.60	2.20	6.94	0.52	2.28	7.08	0.08	3.58	7.30	0.07	5.24
		S.D.	0.05	0.17	0.26	0.04	0.13	0.35	0.01	0.18	0.22	0.01	0.24

G : spermatogonia.

P : pachytene spermatocyte.

R : preleptotene spermatocyte.

Z : zygotene spermatocyte.

T : round spermatid.

Table 27 Reproduction results of rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
Estrous cycle (days, Mean ± S.D.)	4.1 ± 0.3 (0/17) ^a	4.2 ± 0.5 (2/12) ^a	4.0 ± 0.0 (1/12) ^a	4.0 ± 0.0 (0/12) ^a	4.1 ± 0.3 (1/17) ^a
No. of pairs mated	12	12	12	12	12
No. of pairs with successful copulation	12	12	12	12	12
Copulation index (%)	100	100	100	100	100
Pairing days until copulation (days, Mean ± S.D.)	2.8 ± 1.5	2.4 ± 1.4	2.3 ± 1.0	2.5 ± 1.2	2.6 ± 1.1
No. of pregnant females	12	12	12	11	11
Fertility index (%)	100	100	100	91.7	91.7
No. of corpora lutea (Mean ± S.D.)	15.4 ± 2.0	15.7 ± 0.8	15.3 ± 0.9	14.8 ± 0.9	15.4 ± 1.4
No. of implantation sites (Mean ± S.D.)	14.7 ± 2.1	15.3 ± 1.0	14.3 ± 1.2	14.3 ± 1.0	13.7 ± 3.8
Implantation index (%), Mean ± S.D.)	95.1 ± 4.9	97.5 ± 6.1	93.0 ± 7.3	96.3 ± 3.5	89.4 ± 24.1
No. of pregnant females with parturition	12	12	12	11	11
Gestation length (days, Mean ± S.D.)	22.3 ± 0.5	22.4 ± 0.5	22.8 ± 0.4	22.4 ± 0.5	22.5 ± 0.5
No. of pregnant females with live pups	12	12	12	11	11
Gestation index (%)	100	100	100	91.7	91.7
No. of pregnant females with live pups on day 4	12	12	12	11	11

Estrous cycle : Mean days from metaeestrus I (III) to next III.

a : (No. of females with disorder of estrous cycle / No. of females).

Copulation index = (No. of pairs with successful copulation/No. of pairs mated) × 100.

Fertility index = (No. of pregnant females/No. of pairs with successful copulation) × 100.

Gestation index = (No. of females with live pups/No. of pregnant females) × 100.

Implantation index = (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100.

Table 28 Litter results of rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
No. of pups born	13.3 ± 2.0	14.6 ± 1.4	12.8 ± 2.4	13.3 ± 1.3	13.3 ± 3.8
Delivery index (%)	90.6 ± 6.7	95.6 ± 5.9	89.6 ± 16.1	93.2 ± 7.9	96.8 ± 4.8
No. of pups alive on day 0 of lactation					
Total	13.3 ± 2.0	14.5 ± 1.4	12.5 ± 2.5	12.9 ± 1.8	13.0 ± 3.7
Male	7.2 ± 1.5	7.2 ± 1.5	5.3 ± 2.0	6.0 ± 1.7	5.9 ± 3.0
Female	6.1 ± 1.6	7.3 ± 1.2	7.2 ± 2.2	6.9 ± 2.9	7.1 ± 3.0
Live birth index (%)	100.0 ± 0.0	99.4 ± 1.9	98.0 ± 3.6	97.2 ± 9.3	98.3 ± 4.2
Sex ratio(Male/Female)	1.18	0.98	0.77	0.87	0.87
No. of pups alive on day 4 of lactation					
Total	13.3 ± 2.0	14.4 ± 1.6	12.3 ± 2.4	12.8 ± 2.0	12.8 ± 3.5
Male	7.2 ± 1.5	7.2 ± 1.5	5.3 ± 2.0	6.0 ± 1.7	5.8 ± 2.9
Female	6.1 ± 1.6	7.3 ± 1.2	7.0 ± 2.2	6.8 ± 3.1	7.0 ± 3.0
Viability index (%)	100.0 ± 0.0	99.3 ± 2.4	98.8 ± 2.9	99.0 ± 3.3	98.9 ± 3.6
Body weight of live pups (g)					
on day 0					
Male	7.0 ± 0.7	7.2 ± 0.4	7.5 ± 0.6	7.2 ± 0.6	6.9 ± 0.6
Female	6.4 ± 0.8	6.7 ± 0.4	7.0 ± 0.4	6.8 ± 0.6	6.6 ± 0.9
on day 4					
Male	11.4 ± 1.5	11.1 ± 0.9	12.7 ± 1.6	12.3 ± 1.2	11.0 ± 1.4
Female	10.9 ± 1.5	10.6 ± 0.9	12.0 ± 1.3	11.7 ± 1.4	10.8 ± 2.0

Delivery index = (No. of pups born/No. of implantation sites)×100.

Live birth index = (No. of live pups on day 0/No. of pups born)×100.

Viability index = (No. of live pups on day 4/No. of live pups on day 0)×100.

Sex ratio = Total number of male pups/Total number of female pups.

Each value is expressed as Mean±S.D., except sex ratio.

Table 29 External findings of pups obtained from pregnant rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
No. of pups examined	159	175	153	146	146
No. of pups with external malformations [#]	0 (0)	1 (0.6±2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Absence of tail#	0 (0)	1 (0.6±2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

: No. of pups (Mean±S.D. of individual litter percentages).

Table 30 Visceral findings of pups from pregnant rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol ethoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500	1000
No. of pups examined	159	175	152	146	144
No. of pups with visceral malformations	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
No. of pups with visceral variations	0 (0)	0 (0)	1 (0.6±2.0)	2 (1.3±3.1)	0 (0)
Persistent left umbilical artery	0 (0)	0 (0)	1 (0.6±2.0)	2 (1.3±3.1)	0 (0)

():No. of pups (Mean±S.D. of individual litter percentages).

試験の表題

ビスフェノールA-EO付加物(平均付加モル数5モル)のラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号:06-123)

試験委託者

名 称 厚生労働省 医薬食品局 審査管理課
所 在 地 東京都千代田区霞が関 1-2-2
委託責任者 化学物質安全対策室

試験実施施設

名 称 財団法人 畜産生物科学安全研究所
所 在 地 神奈川県相模原市緑区橋本台 3-7-11

試験成績の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書からの逸脱

本試験に関し、予見することのできなかった試験成績の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態および試験計画書からの逸脱はなかった。

試資料の保管

次に示す本試験に関する一連の関係試資料は、 試験終了後 10 年間、 財団法人 営農生物科学安全研究所において保管する。その後の処置については、 試験委託者と協議して決定する。

- 1) 試験計画書
- 2) 被験物質に関する記録およびそのサンプル
- 3) 供試動物に関する記録
- 4) 試験結果に関する記録（親動物の一般状態、 詳細な臨床観察、 感覚反射機能検査、 握力、 自発運動量、 体重、 摂餌量、 性周期、 交配、 分娩、 哺育、 尿検査、 血液学検査、 血液生化学検査、 剖検、 器官重量、 病理組織学検査ならびに児動物の一般状態、 成長、 外表および内臓検査等に関する生データ）
- 5) 血液塗抹標本および病理標本（固定器官、 包埋ブロック、 組織標本）
- 6) 信頼性保証に関する記録
- 7) 最終報告書

目 次

要約	1 頁
目的	3
材料および方法	3
1. 被験物質	3
2. 動物および飼育条件	3
3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法	4
4. 観察および検査	5
1) 親動物に関する項目	5
(1) 一般状態観察	5
(2) 詳細な臨床観察	5
(3) 感覚反射機能検査	6
(4) 握力および自発運動量	6
(5) 体重および摂餌量	6
(6) 雌の性周期検査	7
(7) 交配および分娩状態観察	7
(8) 雄の尿検査	7
(9) 血液学検査	7
(10) 血液生化学検査	8
(11) 剖検および器官重量	8
(12) 病理組織学検査	9
2) 新生児に関する項目	9
(1) 産児数、性比および外観観察	9
(2) 一般状態観察	9
(3) 体重	10
(4) 病理学検査	10
5. 統計解析	10
結果	11
1. 反復投与毒性	11

1) 一般状態および死亡	11
2) 詳細な臨床観察	11
3) 感覚反射機能検査	11
4) 握力および自発運動量	11
5) 体重	11
6) 摂餌量	12
7) 雄の尿検査	12
8) 血液学検査	12
9) 血液生化学検査	12
10) 剖検	13
11) 器官重量	13
12) 病理組織学検査	13
2. 生殖発生毒性	14
1) 親動物に及ぼす影響	14
(1) 性周期検査	14
(2) 交尾率および受胎率	14
(3) 黄体数、着床数および着床率	15
(4) 出産率および妊娠期間	15
(5) 分娩および哺育状態	15
2) 新生児に及ぼす影響	15
(1) 生存性および体重	15
(2) 形態	15
考察	16
文献	18

添付資料

A 図・群別平均値表

Figures 1、2	体重	1
Figures 3、4	摂餌量	4
Tables 1、2	死亡率	7
Tables 3、4	一般状態	9

Tables 5、6	詳細な臨床観察	12
Tables 7、8	感覺反射機能検査	37
Tables 9、10	握力および自発運動量	43
Tables 11、12	体重	49
Tables 13、14	摂餌量	52
Table 15	雄の尿検査	55
Tables 16、17	血液学検査	59
Tables 18、19	血液生化学検査	63
Tables 20、21	剖検	67
Tables 22、23	器官重量	69
Tables 24～26	病理組織学検査	73
Table 27	生殖に及ぼす影響	77
Table 28	新生児に及ぼす影響	78
Table 29	新生児の外表所見	79
Table 30	新生児の内臓所見	80

要 約

ビスフェノールA-EO付加物（平均付加モル数5モル）の0（被験物質の媒体である局方オリブ油のみ投与）、30、120、500および1000 mg/kg/dayを、1群雌雄各12匹のSD系ラットに、交配開始2週間前から、雄は42日間、雌は分娩後哺育4日まで経口投与し、その反復投与毒性および生殖発生毒性を調べた。また、雄については対照群および1000 mg/kg群の各12匹からそれぞれ5匹を選別し、雌についてはサテライト群として別に1群5匹の対照群および1000 mg/kg群を設け、投与終了後14日間観察を継続し、毒性の回復性についても検討した。

1. 反復投与毒性

1000 mg/kg群で雄に投与期間中の体重増加量の低値が認められた。血液学検査では、1000 mg/kg群で雌に赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値の低値並びに網状赤血球数の高値が認められた。血液生化学検査では、500 mg/kg群の雄に総コレステロール濃度およびカルシウム濃度、1000 mg/kg群の雌雄に総コレステロール濃度、雌にALT活性およびカルシウム濃度のいずれも高値が認められた。器官重量では、500 mg/kg群の雌雄に肝臓相対重量、雌に肝臓絶対重量、雄に腎臓の絶対重量および相対重量、1000 mg/kg群の雌雄に肝臓相対重量、雌に肝臓絶対重量、雄に腎臓相対重量のいずれも高値が認められた。病理組織学検査では、500および1000mg/kg群の雌雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、雄に腎臓の近位尿細管の好塩基化が認められた。一般状態、詳細な臨床観察、感觉反射機能検査、握力、自発運動量、摂餌量および尿検査において、被験物質の投与による影響は認められなかった。

回復群においては、雄雌とも各検査指標に投与による影響は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

親動物の性周期（雌）、交尾成立期間、交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩率、分娩および哺育状態に変化は認められなかった。児動物に対しても、総出産児数、新生児数、性比、出生率、体重、形態および哺育4日生存率に、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、ビスフェノールA-EO付加物（平均付加モル数5モル）の親動物への反復投与における無影響量（NOEL）および無毒性量（NOAEL）は、雌雄とも 500 mg/kg 以上の群で肝臓に対する影響が認められたことから、いずれも 120 mg/kg/day と推定した。また、生殖発生毒性に関する NOEL および NOAEL は、最高用量群においても影響が認められなかったことから、いずれも 1000 mg/kg/day と推定した。

目的

ビスフェノール A-EO 付加物（平均付加モル数 5 モル）をラットに反復経口投与し、本物質の反復投与毒性および生殖発生毒性を検討した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質であるビスフェノール A-EO 付加物（平均付加モル数 5 モル）(CAS No. 32492-61-8)は、水に不溶な無色透明液体で、試験には、

提供されたロット番号 (純度 99%以上)のものを冷暗所 (2~6°C)、密栓下で保管し、使用した。用いた被験物質は投与終了後に分析し、使用期間中安定であったことを確認した(Appendix 1)。本物質の特性は、Appendix 1 に示す。

ビスフェノール A-EO 付加物（平均付加モル数 5 モル）は水のほか油にも溶けにくいが、食物油には懸濁可能であったことから、投与液はオリブ油(局方、ロット番号 BH17、宮澤薬品株式会社)を媒体とし、所定の投与用量となる濃度の懸濁液に調製した。調製した投与液は、1 日の使用量ごとに小分けし、使用時まで冷所(2~6°C)遮光下で密栓して保管した。投与液中の被験物質は、冷所遮光下で少なくとも 7 日間は安定であることが確認された(Appendix 2)ので、調製後 7 日以内に使用した。初回に調製された投与液について分析し、所定の濃度で調製されていることを確認した(Appendix 3)。

2. 動物および飼育条件

動物は、SD 系 [Crl : CD(SD)] ラットを用いた。ラットは、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター（神奈川県厚木市下古沢 795）から 8 週齢のものを搬入(雄 68 匹、雌 80 匹)し、12 日間試験環境に馴化させた。馴化期間中に検疫および雌については 10 日間の性周期観察も併せて行い、発育および一般健康状態が良好で、雌では性周期に異常の認められなかったものについて、投与開始前日に体重を測定し、体重分布の中央値に近い雄は 60 匹、雌は 70 匹を選び、10 週齢で試験に用いた。1 群の動物数は雌雄各 12 匹とし、雌についてはさらに対照群と最高用量群の回復群として各 5 匹からなる 2 群のサテライト群を設け、無作為抽出法により群分けを行った。なお、雌の回

復群については交配を行わなかった。雄の回復群については、投与 42 日に対照群と最高用量群の中から無作為抽出法によりそれぞれ 5 匹を選別し、回復群とした。投与開始時の平均体重(体重範囲)は、雄 361(334~396)g、雌 235(216~260)g であった。ラットは、温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数 10 回以上／時(オールフレッシュエア方式)、照明 12 時間／日(午前 7 時点灯、午後 7 時消灯)に設定したバリアーシステム動物室(第 1 室)で、個体別にステンレス製金網ケージ [260W×380D×180 H(mm)] に収容し、これをステンレス製 5 段のラックに配置して飼育した。ただし、交尾の成立した雌は、巣作り材料(ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社)を入れたポリカーボネート製ケージ [265W×426D×200H(mm)] に収容し、分娩後は児動物と同居させた。飼料(固型飼料ラボ MR ストック、日本農産工業株式会社、ロット番号 20070470、20070678)および飲料水(孔径 $1 \mu\text{m}$ のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水)は、それぞれ給餌器および自動給水装置または給水瓶(ポリカーボネートケージの場合)により、自由に摂取させた。

動物の個体識別は、ラックおよびケージへの標識札の貼付、並びに耳パンチ法により行った。

飼育期間中、動物室の温度は $22.1 \sim 25.0^{\circ}\text{C}$ 、湿度は 46~60% の範囲で推移(Appendix 4)し、また飼料、巣作り材料(床敷)および飲料水の汚染物質の分析結果(Appendices 5、6、7)は、いずれも当研究所で設定した許容範囲内にあることが確認された。したがって、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化はなかったものと判断した。

本試験は、動物実験を科学的観点および倫理的な配慮の下に実施するために遵守すべき事項等を定めた、「財団法人 埕産生物科学安全研究所の動物実験実施規定」に従い、本施設の動物実験委員会の承認を得て行った。

3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法

本物質の 500、1000 および 2000 mg/kg を雌雄各 1 匹のラットに 3 日間反復経口投与した結果、2000 mg/kg 投与の雄、500 mg/kg 以上投与の雌で体重増加抑制、さらに、2000 mg/kg 投与の雌雄で軽度な自発運動低下が認められた。そこで、1 群雌雄各 4 匹のラットに、本被験物質を 0 (局方オリブ油のみ投与)、50、100、200、500 および 1000

mg/kg/day で 14 日間反復経口投与し、一般状態の観察、体重および摂餌量の測定、血液学および血液生化学検査、剖検並びに器官重量の測定を行った。その結果、500 mg/kg 以上の群で投与直後の流涎、尿ケトン体の低値傾向、血清総コレステロールおよび肝臓重量の高値傾向、さらに、1000 mg/kg 群で血液プロトロンビン時間の低値傾向およびカルシウムの高値傾向が認められた。

したがって、本試験における投与量については、1000 mg/kg/day を最高用量とし、以下、500、120 および 30 mg/kg/day の計 4 用量を設定した。

試験群の構成は、①溶媒投与群(以下、対照群)、②被験物質の 30 mg/kg/day 投与群(30 mg/kg 群)、③同 120 mg/kg/day 投与群(120 mg/kg 群)、④同 500 mg/kg/day 投与群(500 mg/kg 群)、⑤同 1000 mg/kg/day 投与群(1000 mg/kg 群)の 5 群とした。

投与方法は、投与液量を体重 1kg 当たり 5 mL とし、テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて、投与液を胃内に投与した。対照群には、媒体として用いた局方オリブ油を同様に投与した。各個体の投与液量は、至近日の測定体重を基に算出した。投与期間は、雌雄とも交配開始 14 日前から、雄は 42 日間、雌は交配および妊娠期間を経て分娩後の哺育 4 日まで、最短 42 日～最長 47 日間、1 日 1 回、午前中(9:00～12:35)に投与した。ただし、雌の回復群は、雄と同様に 42 日間投与した。

4. 観察および検査

1) 親動物に関する項目

親動物について、次の項目を観察あるいは検査した。なお、感覚反射機能検査、握力、自発運動量、尿検査、血液学検査、血液生化学検査、器官重量および病理組織学検査については、各群から無作為抽出法により雌雄各 5 匹を選び、検査の対象とした。

(1) 一般状態観察

投与期間中毎日、投与直後から投与後 1 時間に、動物の生死、外観、行動等について観察した。さらに、朝夕 2 回は、動物の生死や瀕死状態の有無について確認した。また、妊娠、出産、哺育の状態については、注意深く観察した。

(2) 詳細な臨床観察

投与開始前日およびその後は週 1 回、ケージサイドでの観察に加えて、動物をケージから取り出す時およびケージ外のアルミ製オープンフィールド

(370W×560D×40Hmm) で、ケージからの出し易さ、ケージから出す時の扱い易さ、体躯緊張(弛緩～強直)、皮膚(色)、毛並み、立毛、眼分泌物、眼瞼閉鎖状態、眼球突出、流涙、口鼻分泌物(汚れ)、流涎、下腹部被毛の尿による汚れ、肛門周囲の便による汚れ、発声、呼吸、姿勢、痙攣、振戦、探索行動(覚醒度)、警戒性、自発運動(活動性)、歩行(よろめき)、異常行動(自咬、後ろ向き歩行等)、常同行動(過度の毛繕い、反復旋回運動等)、意識不全(混迷、カタレプシー、昏睡)、四肢筋緊張度、排尿および排糞について観察し、認められた変化を評点(Appendix 8)で記録した。動物には無作為化法で観察番号を付け、観察者以外の者が群や動物番号を表示したケージの標識札を観察番号のみ表示した標識札に替え、観察者は観察番号順に観察を行うことにより、投与内容が不明な状態で観察した。

(3) 感覚反射機能検査

雄は最終投与日、雌は哺育期間中に 1 回、また回復群の雌雄は最終投与日および回復期間終了日に、聴覚反応(ピンセットで軽くケージを叩く音に対する驚愕反応)、視覚反応(顔面に棒を近づけた場合の接近反応)、触覚反応(腰部に触れた場合の反応)、痛覚反応(尾根部をピンセットで摘んだ場合の逃避、発声等の反応)、瞳孔反射(暗所から急に明るい場所に移した時の瞳孔の反射)および正向反射(面上で動物を背臥位にした場合の正常姿勢にもどる反射)を調べ、認められた反応を評点(Appendix 9)で記録した。

(4) 握力および自発運動量

雄は投与 39 日、雌は哺育期間中に 1 回、また回復群の雌雄は最終投与日および回復 13 日に、雄は 30 分間および 60 分間、雌は 30 分間の自発運動量(自発運動量測定装置、SUPERMEX、室町機械株式会社、動物が発する遠赤外線をセンサーが感知し、測定装置内の区画間の間における移動回数を測定)並びに前肢および後肢の握力(ラット・マウス用握力測定装置、MK-380R/FR、室町機械株式会社)を測定した。回復群の雌の自発運動量は、60 分間測定した。

(5) 体重および摂餌量

体重は、雄については投与 1(投与開始日、投与直前)、7、14、21、28、35 および 42 日並びに回復 7 および 14 日、雌は投与 1、7 および 14 日、妊娠 0、7、14 および 20 日並びに哺育 0 および 4 日に、また、サテライト群として設けた雌の回復群については交配を行わないので、雄と同じ日に測定した。さらに、雌雄とも屠殺日に測定した。摂

餌量は、体重測定日に合わせて、ケージごとに翌日までの 24 時間飼料消費量を測定した。ただし、摂餌量の最終測定日は、雄では投与 41 日、雌では哺育 3 日、回復群では回復 13 日とした。

(6) 雌の性周期検査

雌について、馴化・検疫期間に引き続き、交配前の 2 週間を経て交配期間の交尾が確認されるまで、Giemsa 染色による膣垢塗抹標本を作製し、鏡検により性周期段階の判定を行った。また、投与開始日から交配開始日までの性周期段階の判定から性周期を算出した。1 性周期は、発情後期 I(Ⅲ)期像が認められた日から次のⅢ期像が認められた前日までとし、Ⅲ期像が連続した場合は、最初のⅢ期像が認められた日から起算した。

(7) 交配および分娩状態観察

交配前 2 週間の投与を終了(投与 15 日の午後)した雌雄を同一群内で 1 対 1 の組み合わせを作り、2 週間を限度として交尾が確認されるまで連続同居させた。交配期間中は毎朝一定時刻(9:30頃)に交尾の確認を行い、交尾率(%) [(交尾動物数／同居動物数) × 100]を算出した。交尾は、膣栓形成あるいは膣垢中の精子の有無により確認し、確認された日を妊娠 0 日とした。分娩状態の観察も同じ時刻に行い、分娩の完了が確認された日を哺育 0 日とした。交配および分娩の観察結果から、各群について、受胎率(%) [(受胎雌数／交尾成立雌数) × 100]、妊娠期間(妊娠 0 日から分娩の完了が確認された日までの日数) および出産率(%) [(生児出産雌数／妊娠雌数) × 100]を算出した。

(8) 雄の尿検査

雄について、投与 37 日および回復群については回復 9 日に、動物を約 3 時間代謝ケージに収容し、得られた尿について、外観の観察、試験紙法(マルティスティックス、バイエル・三共株式会社)による pH、潜血、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビンおよびウロビリノーゲンの定性的検査並びに沈渣の検査(URI-CELL 液、ケンブリッジケミカルプロダクト社、で染色して鏡検)を行った。さらに、18 時間収容して得られた尿について、尿量、比重(屈折計、エルマ光学株式会社)並びにナトリウムおよびカリウム(電解質自動分析装置、NAKL-132、東亜ディーケー株式会社)を測定した。

(9) 血液学検査

最終投与の翌日あるいは回復期間終了の翌日の解剖直前に、エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より採血した。動物は前日の午後 5 時より除餌し、水のみを給与した。採取

した血液は3分割し、その一部はEDTA-2Kで凝固阻止処理し、多項目自動血球計数装置(XT-2000iv、シスメックス株式会社)により、赤血球数(電気抵抗検出法)、血色素量(ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法)、ヘマトクリット値(赤血球パルス波高値検出法)、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度(以上、計算値)、白血球数、網状赤血球数、白血球百分率(以上、フローサイトメトリー法)および血小板数(電気抵抗検出法)を測定した。また、血液の一部を3.8%クエン酸ナトリウム液で凝固阻止処理して血漿を得、血液凝固自動測定装置(KC-10A、米国アーベン社)により、プロトロンビン時間(Quick一段法)および活性化部分トロンボプラスチン時間(エラチノ酸活性化法)を測定した。なお、必要に応じて検査できるように、血液塗抹標本を作製した。

(10) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し、生化学自動分析装置(JCA-BM8型クリナライザー、日本電子株式会社)により、総タンパク(ビューレット法)、アルブミン(BCG法)、A/G比(計算値)、血糖(Glu¹⁾-G-6-PDH²⁾法)、総コレステロール(酵素法、CES³⁾-COD⁴⁾-POD⁵⁾系)、トリグリセライド(酵素法、LPL⁶⁾-GK⁷⁾-GPO⁸⁾-POD⁵⁾系)、総ビリルビン(ジアゾ法)、尿素窒素(ウレアーゼ・UV法)、クレアチニン(Jaffe法)、AST、ALT、ALP(以上、JSCC⁹⁾法)、γ-GTP(SSCC法¹⁰⁾)、LDH(SFBC法¹¹⁾)、ChE(BTC¹²⁾-DTNB¹³⁾法)、カルシウム(OCPC法)および無機リン(酵素法、PNP¹⁴⁾-XOD¹⁵⁾-POD⁵⁾系)を、また電解質自動分析装置(NAKL-132、東亜ディーケー株式会社)により、ナトリウム、カリウムおよび塩素(以上、イオン電極法)を測定した。

1) グルコキナーゼ、2) グルコース-6-リン酸脱水素酵素、3) コレステロールエステラーゼ、4) コレステロールオキシダーゼ、5) ペルオキシダーゼ、6) リポプロテインリパーゼ、7) グリセロールキナーゼ、8) L-α-グリセロリン酸オキシダーゼ、9) 日本臨床化学会、10) スカンジナビア臨床化学会、11) フランス臨床生物学会、12) プチリルチオコリン、13) 5、5'-ジチオビス-2-ニトロ安息香酸、14) ブリンヌクレオンドホスフォリラーゼ、15) キサンテンオキシダーゼ

(11) 剖検および器官重量

雄の計画屠殺動物は投与42日の翌日、雌は哺育5日、また、回復群については回復14日の翌日に、それぞれエーテル麻酔下で放血屠殺し、体表、開口部粘膜および内部諸器官を肉眼的に観察した。また、各群雌雄各5匹の肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、脳、心臓、下垂体、甲状腺および精嚢並びに全ての雄の精巣および精巣上体を秤量(絶

対重量)し、屠殺日の体重に基づいて対体重比(相対重量)を算出した。なお、対器官は左右を一括して、下垂体および甲状腺は固定後に秤量した。雌については、卵巣の黄体数および子宮の着床数を調べ、着床率(%) [(着床数／黄体数) × 100]を算出した。

(12) 病理組織学検査

全例について下記器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液(精巣、精巣上体はブアン液で前固定)で固定し、保存した。

$$\left. \begin{array}{l} \text{脳、下垂体、甲状腺、胸腺、気管・肺(固定液を注入後浸漬)、胃、腸、心臓、} \\ \text{肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、} \\ \text{脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、骨髄(大腿骨)、リンパ節(頸部リンパ節、} \\ \text{腸間膜リンパ節)、乳腺、その他肉眼的異常部位 \end{array} \right\}$$

病理組織学検査は、対照群および1000 mg/kg群の雌雄各5匹について脳、下垂体、脊髄、胃、腸(パイヤー板を含む)、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、心臓、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、肺、卵巣、子宮、乳腺、膀胱、坐骨神経、骨髄、リンパ節(頸部リンパ節、腸間膜リンパ節)、精巣、精巣上体、前立腺および精嚢を検査した。精巣については、精子形成サイクル検査(個体ごとに、ステージII・III、V、VIIおよびXIIについて、各ステージ3個の精細管を観察し、平均値を求めた。)も行った。その結果、被験物質の投与による影響が雌雄の肝臓および雄の腎臓に認められたので、回復群を含むその他の群については、雌雄各5匹の肝臓および雄各5匹の腎臓について検査した。検査は、常法に従ってパラフィン切片を作製し、H-E染色を施して鏡検した。また、精子形成サイクル検査のために精巣のPAS染色標本も作製した。

2) 新生児に関する項目

(1) 産児数、性比および外表検査

分娩完了の確認後、各腹の産児数(生産児と死亡児の合計)を調べ、分娩率(%) [(総出産児数／着床数) × 100]を、また肛門と生殖突起間の長短により性別を判定し、群ごとの性比(哺育0日生存児)を算出した。さらに、新生児について、口腔内を含む外表の異常を観察した。

(2) 一般状態観察

毎日、一般状態および生死を確認し、出生率(%) [(出産確認時生児数／総出産児数)

$\times 100$]および哺育 4 日生存率(%) [(哺育 4 日の生児数／出産確認時生児数) $\times 100$]を算出した。

(3) 体重

新生児について、哺育 0 および 4 日に、雌雄別に腹ごとの体重を測定し、1 匹当たりの平均体重を算出した。

(4) 病理学検査

死亡例はその都度、生存例は哺育 4 日にエーテル麻酔下で放血死させ、胸部および腹部における主要器官について、肉眼的に観察した。

5. 統計解析

得られた平均値あるいは頻度について、対照群との有意差(危険率 5%以下)を、次の方法で検定した。なお、出産児に関するデータは、1 腹の平均を 1 標本とした。

(1) パラメトリックデータ

多群間の比較については、Bartlett の分散検定を行った。分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行い、その結果有意差を認めた場合、Dunnett 法により対照群に対する各群の比較検定を行った。分散が一様でない場合は、ノンパラメトリックデータに用いる検定法に従つた(体重、体重増加量、摂餌量、握力、自発運動量、尿検査における定量的データ、血液学検査データ、血液生化学検査データ、器官重量、黄体数、着床数、交尾成立期間、妊娠期間、産児数、生児数、死亡児数)。2 群間の比較については、F 検定を行い、その結果分散が一様な場合は Student の t 検定を、分散が一様でない場合は Aspin-Welch の t 検定を行った。

(2) ノンパラメトリックデータ

多群間の比較については、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、その結果有意差を認めた場合、Dunnett 型の検定法により対照群と各群を比較した(白血球百分率、尿検査における定性的データ、精子形成サイクル検査、着床率、出生率、分娩率、性周期、新生児生存率)。2 群間の比較については、Mann-Whitney の U 検定を行った。

(3) カテゴリカルデータ

Fisher の直接確率法を用いた(詳細な臨床観察、感覺反射機能検査、一般状態の観察および病理学検査における異常例の発現率、交尾率、受胎率、出産率)。なお、児動物

の性比については χ^2 検定を用いた。

結 果

1. 反復投与毒性

1) 一般状態および死亡 (Tables 1~4, Appendices 10~13)

投与期間において、500 mg/kg 群で投与 8 日以降、1000 mg/kg 群で投与 3 日以降、また、雌のサテライト群で投与 6 日以降、いずれも全例に流涎が認められた。この流涎は、投与直後に口周囲を軽度に濡らす程度の一過性ものであった。回復期間においては、いずれの群にも一般状態の変化は認められなかった。また、投与期間および回復期間を通じて、いずれの投与群にも死亡は認められなかった。

2) 詳細な臨床観察 (Tables 5, 6, Appendices 14, 15)

投与期間中および回復期間中とも、各観察項目に有意な変化は認められなかった。

3) 感覚反射機能検査 (Tables 7, 8, Appendices 16, 17)

投与期間中および回復期間中の検査において、各検査項目に変化は認められなかつた。

4) 握力および自発運動量 (Tables 9, 10, Appendices 18, 19)

投与期間中の検査において、被験物質投与各群とも握力および自発運動量に有意な変化は認められなかった。回復期間中の検査においては、雌のサテライト群に後肢の握力および測定開始後 30 分間の自発運動量に有意な低値が認められた。

5) 体重 (Tables 11, 12, Appendices 20, 21)

投与期間中において、1000 mg/kg 群で雄に体重増加量の有意な低値が認められた。各測定時点での体重に有意差は認められなかった。雌では、被験物質投与各群とも交配前、妊娠期間および哺育期間を通じて体重および体重増加量に有意な変化は認められなかった。回復期間においては、1000 mg/kg 群の雄に体重増加量の有意な高値が認められ、回復傾向が確認された。また、体重増加量の有意な高値は雌のサテライト群にも認められた。

6) 摂餌量 (Tables 13, 14、Appendices 22, 23)

投与期間中および回復期間中、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

500 mg/kg 群の雄の投与 35 日の摂餌量に有意な低値、同群の雌の哺育 0 日の摂餌量および雌のサテライト群の投与 28 日の摂餌量に有意な高値が認められたが、これらはいずれも摂餌量の前後の推移からみて投与との関連性は認められず、被験物質の投与とは無関係な偶発的変化と判断した。

7) 雄の尿検査 (Table 15、Appendix 24)

投与期間中および回復期間中の検査において、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

8) 血液学検査 (Tables 16, 17、Appendices 25, 26、背景データ : Appendices 42, 43)

投与期間終了時屠殺動物において、1000 mg/kg 群で雌に赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値の有意な低値並びに網状赤血球数の有意な高値が認められた。

回復期間終了時屠殺動物においては、1000 mg/kg 群で雄に血小板数の有意な低値、雌に活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な延長が認められた。投与期間終了時屠殺動物において認められた変化は認められなかった。

9) 血液生化学検査 (Tables 18, 19、Appendices 27, 28、背景データ : Appendices 42, 43)

投与期間終了時屠殺動物の検査において、500 mg/kg 以上の群の雄および 1000 mg/kg 群の雌に総コレステロール濃度、さらに 1000 mg/kg 群では雌に ALT 活性およびカルシウム濃度のいずれも有意な高値が認められた。カルシウム濃度の有意な高値は 500 mg/kg の雄にも認められた。なお、被験物質投与各群の雄のクレアチニン濃度は対照群と比べて全般的に低値で有意差が認められたが、用量相関性は認められなかった。

回復期間終了時屠殺動物の検査においては、1000 mg/kg 群の雄で ALT の有意な高値および血糖の有意な低値が認められた。

10) 剖検 (Tables 20, 21, Appendices 29~30)

投与期間終了時屠殺動物および回復期間終了時屠殺動物とも、被験物質の投与による変化は認められなかった。投与とは無関係な変化としては、胸腺の赤色域が投与期間終了時屠殺動物の対照群の雌の 1 匹に、腎臓の腎孟拡張（片側性）が回復期間終了時屠殺動物の対照群の雄の 1 匹に認められた。

11) 器官重量 (Tables 22, 23, Appendices 32~35)

投与期間終了時屠殺動物では、500mg/kg 以上の群で雄に肝臓および腎臓の相対重量、雌に肝臓の絶対重量および相対重量のいずれも有意な高値が認められた。また、500 mg/kg の雄の腎臓の絶対重量も有意な高値を示した。これらの変化に加えて、雌で 120 mg/kg 群の副腎相対重量に有意な低値、500 mg/kg 群の脾臓の絶対重量および相対重量に有意な高値、1000 mg/kg 群の甲状腺相対重量に有意な高値が認められた。

回復期間終了時屠殺動物においては、1000 mg/kg 群で雄に脾臓絶対重量の有意な低値が認められた。投与期間終了時屠殺動物で認められた変化は認められなかった。

12) 病理組織学検査 (Tables 24~26, Appendices 29~31, Photos 1, 2)

被験物質の投与に起因すると考えられる変化が肝臓および腎臓に認められた。

肝臓では、小葉中心性肝細胞肥大が 500 mg/kg 群で雄の 2 匹および雌の 3 匹、1000 mg/kg 群で雄の 3 匹および雌の 5 匹に、また、巣状壊死が 1000 mg/kg 群で雄の 2 匹および雌の 3 匹に認められた。腎臓では、雄で近位尿細管の好塩基化が対照群で 1 匹、30 mg/kg 群で 2 匹、120 mg/kg 群で 1 匹、500 mg/kg 群で 3 匹および 1000 mg/kg 群で 5 匹に認められ、500 mg/kg 以上の群では変化の重症化が認められた。これら肝臓および腎臓の変化は、回復群では、1000 mg/kg 群で腎臓の近位尿細管の好塩基化が雄の 1 匹に認められた以外には、認められなかった。また、雌雄の肝臓および雄の腎臓以外の器官には、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。さらに、精子形成サイクル検査においても、各検査ステージに変化は認められなかった。

その他、心臓の心筋変性・線維化、肺の泡沫細胞集簇、肝臓の微小肉芽腫、小葉周辺性肝細胞脂肪変性、腺胃の胃底腺拡張、腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴、近位尿細

管上皮の好酸性小体、硝子円柱、孤立性囊胞および皮質リンパ球浸潤、脾臓の髓外造血および褐色色素沈着、前立腺の間質リンパ球浸潤が対照群と 1000 mg/kg 群または対照群あるいは 1000 mg/kg 群にのみ認められたが、これらはいずれもラットにおける自然発生病変として発現する変化¹⁾であり、また、1000 mg/kg 群における発現率や変化の程度に対照群との差は認められないことから、被験物質の投与とは無関係な変化と判断した。また、剖検で被験物質とは無関係に認められた胸腺の赤色域には出血が、腎孟の拡張（左側）した腎臓には水腎症が観察された。

500 および 1000 mg/kg 群で認められた妊娠不成立の各 1 ペアについて、それぞれ雄(動物番号 039 および 053)の下垂体、精巣、精巣上体、前立腺および精嚢等並びに雌(動物番号 544 および 558)の下垂体、卵巣および子宮等に変化は認められず、妊娠不成立の原因となるような所見は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

1) 親動物に及ぼす影響

(1) 性周期検査 (Table 27, Appendices 37, 38)

被験物質投与各群とも、対照群と比べて平均性周期に有意な変化は認められなかつた。一時的に発情前期(I)像や発情後期 I(III)像が認められない、あるいは、発情休止期(V)像が 3 日以上持続するなどの性周期の乱れが生じた個体が、30 mg/kg 群で 2 匹(動物番号 523、529)、120 mg/kg 群で 1 匹(動物番号 541) および 1000 mg/kg 群で 1 匹(動物番号 556) 認められたが、その発現に用量相関性はなく、また、発現率に有意差もなかった。なお、30 mg/kg 群の 1 匹(動物番号 529) および 120 mg/kg 群の 1 匹(動物番号 541) は、性周期検査期間中に 1 性周期のみのデータとなつたため、群平均性周期の算出からは除外した。性周期の乱れが生じたそれらの個体は、その後の交配で交尾が確認され、正常な妊娠、分娩および哺育が認められた。

(2) 交尾率および受胎率 (Table 27, Appendix 38)

交尾成立までに要する日数、交尾率および受胎率に有意な変化は認められなかつた。いずれの投与群とも交尾不成立は認められず、500 および 1000 mg/kg 群で各 1 例の妊娠不成立が認められた。

(3) 黄体数、着床数および着床率 (Table 27、Appendix 38)

黄体数、着床数および着床率に有意な変化は認められなかった。

(4) 出産率および妊娠期間 (Table 27、Appendix 38)

出産率および妊娠期間に有意な変化は認められなかった。

(5) 分娩および哺育状態 (Table 27、Appendix 38)

分娩および哺育状態に異常は認められなかった。

2) 新生児に及ぼす影響

(1) 生存性および体重 (Table 28、Appendix 39)

一腹当たりの総出産児数、分娩率、哺育 0 日および 4 日の新生児数および体重、出生率、性比並びに哺育 4 日の生存率に有意な変化は認められず、新生児の一般状態にも異常は認められなかった。

(2) 形態 (Table 29、30、Appendices 40、41)

外表検査において、30 mg/kg 群で無尾を呈する児動物が 1 匹（発現率 0.6%）認められた。内臓検査では、内臓異常を有する児動物は認められなかった。内臓変異については、左臍動脈遺残を呈する児動物が 120 mg/kg 群で 1 匹（0.6%）および 500 mg/kg 群で 2 匹（1.2%）認められた。これらの異常および変異の発現率はいずれも低く、また、用量相関性のない変化であることから、自然発生的範疇のものと判断した。

考 察

1. 反復投与毒性について

被験物質の投与による主な毒性として、雌雄の肝臓、雄の腎臓および雌の血液に対する影響が認められた。

肝臓に対する影響について、500 mg/kg 以上の群で雌雄に肝臓重量に変化が認められ、病理組織学検査では、小葉中心性の肝細胞肥大が観察された。また、1000 mg/kg 群で雄の 2 匹および雌の 3 匹に認められた巢状壊死は、自然発生病変¹⁾としても知られているが、1000 mg/kg 群にのみ比較的高い発現率で認められたことから、被験物質の投与に起因する変化と判断された。

血液生化学検査において、500 mg/kg 以上の群の雄および 1000 mg/kg 群の雌に認められた総コレステロール濃度並びに 1000 mg/kg 群の雌に認められた ALT 活性のいずれも高値は、被験物質の肝臓に対する影響と関連した変化と考えられる。

腎臓に対する影響について、500 mg/kg 以上の群で雄に腎臓重量の変化が認められた。病理組織学検査では 500 mg/kg 以上の群の雄に近位尿細管上皮の再生像と考えられる好塩基化が認められ、本被験物質は尿細管に対する傷害性の影響を有するものと考えられた。

血液に対する影響について、1000 mg/kg 群で雌に赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値の有意な低値並びに網状赤血球数の有意な高値が認められ、被験物質の投与による影響と考えられた。この貧血所見と関連して、出血、網内系組織における赤血球破壊亢進所見、骨髓等における造血細胞の変化など、その発現機序を推定できる変化は認められなかった。

これらの変化に加えて、1000 mg/kg 群では雄に投与期間中の体重増加量の低値が認められた。

500 mg/kg 群の雄および 1000 mg/kg 群の雌に認められたカルシウム濃度の高値については、軽度な変化ではあるが、投与量設定試験においても 1000 mg/kg 群で雌雄に認められた変化であることから、被験物質投与による何らかの影響と思われる。

なお、500 および 1000 mg/kg 群の雌雄に認められた流涎は、投与直後にのみ認められた変化であり、詳細な臨床観察や感覚反射機能検査等で神経毒性を示唆する変化が認められていないことから、被験物質の毒性と関連した変化ではなく、投与液に対する忌

避反応と考えられる。

雌サテライト群の回復期間中の検査で認められた後肢の握力および測定開始後 30 分間の自発運動量の低値について、これらの各個体値は、後肢握力の 1 例(574 g)を除いて、いずれも当研究所の背景データにおける基準値の範囲[後肢握力：162～476(g)、測定開始後 30 分間の自発運動量：6567～19513(カウント/30 分)]内の値であり、後肢握力においては、むしろ対照群の値が高値傾向を示したこと、また、投与期間終了時の検査ではこのような変化傾向は認められていないことなどから、被験物質の投与とは無関係な偶発的変化と判断した。

血液学検査において、回復群の雄で認められた血小板数の低値については、その個体値は背景データにおける基準値の範囲[98～150($10^4/\mu\text{L}$)]内の値であり、むしろ、対照群の値がやや高値傾向を示したこと、また、投与期間終了時の検査ではこのような変化傾向は認められていないことなどから、投与とは無関係な偶発的変化と判断した。回復群の雌で認められた活性化部分トロンボプラスチン時間の延長については、肝臓等に関連するような変化は認められないことから、偶発的変化と思われる。

血液生化学検査において、30 mg/kg 以上の群で雄に認められたクレアチニンの低値については、いずれの投与群ともその個体値は、基準値の範囲[0.30～0.54(mg/dL)]内の値であり、また、用量相関性のない変化であることから、投与とは無関係な偶発的変化と判断した。また、回復群の雄で認められた ALT の高値および血糖の低値については、投与期間終了時の検査では認められておらず、また、その各個体値は、血糖における 1 例 (118 mg/dL) を除いて、いずれも基準値の範囲[ALT : 21～59(IU/L)、血糖 : 131～182(mg/dL)]内の値であることなどから、偶発的変化と判断した。

器官重量において、120 および 500 mg/kg 群の雌で認められた副腎相対重量の低値および脾臓の絶対重量および相対重量の高値については、いずれも用量相関性はなく、被験物質とは無関係な偶発的変化と判断した。また、1000 mg/kg 群の雌で認められた甲状腺相対重量の高値については、関連性のある変化が病理組織学検査において認められていないことから、被験物質の影響とは考え難い。回復群の雄で認められた脾臓絶対重量の低値については、相対重量に変化はなく、投与期間終了時では認められない変化であり、むしろ対照群の値が高値傾向であったことなどから、投与とは無関係な偶発的変化と判断した。

一般状態、詳細な臨床観察、感覺反射機能検査、握力および自発運動量の測定並びに神経系器官・組織の病理学検査において、被験物質の神経行動毒性を示唆する変化は認められなかった。

以上のような、投与期間中あるいは投与期間終了時の検査で認められた変化は、回復期間中あるいは回復期間終了時の検査においては回復あるいは回復傾向にあり、可逆的な変化であると判断した。また、遅発的な毒性影響と考えられる変化も認められなかつた。

本試験で認められたものと類似した肝臓に対する影響は、当研究所で実施したビスフェノール A-PO 付加物（平均付加モル数 5 モル）のラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験においても認められている²⁾（未発表）。

2. 生殖発生毒性について

雌雄親動物の生殖能に対する影響について、観察した各指標とも対照群と比べて有意な変化は認められなかった。また、児動物に対しても、発生に関する各指標において被験物質の投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、ビスフェノール A-EO 付加物（平均付加モル数 5 モル）の親動物への反復投与における無影響量（NOEL）および無毒性量（NOAEL）は、雌雄とも 500 mg/kg 以上の群で肝臓に対する影響が認められたことから、いずれも 120 mg/kg/day と推定した。また、生殖発生毒性に関する NOEL および NOAEL は、最高用量群においても影響が認められなかったことから、いずれも 1000 mg/kg/day と推定した。

文 献

- 1) 日本毒性病理学会編、毒性病理組織学、2000.
- 2) 野田篤ら、ビスフェノール A-PO 付加物（平均付加モル数 5 モル）のラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験、（財）畜産生物科学安全研究所 内部資料。