

最 終 報 告 書

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
(試験番号：06-119)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

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	6
(2) 詳細な臨床観察	6
(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	7
(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	8
(10) 血液生化学検査	8
(11) 剖検および器官重量	9
(12) 病理組織学検査	9
2) 新生児に関する項目	10
(1) 産児数、性比および外表観察	10
(2) 一般状態観察	10
(3) 体重	10
(4) 病理学検査	10
5. 統計解析	10
結果	12
1. 反復投与毒性	12

1) 一般状態および死亡	12
2) 詳細な臨床観察	12
3) 感覚反射機能検査	12
4) 握力および自発運動量	12
5) 体重	12
6) 摂餌量	13
7) 雄の尿検査	13
8) 血液学検査	13
9) 血液生化学検査	13
10) 剖検	14
11) 器官重量	14
12) 病理組織学検査	14
2. 生殖発生毒性	15
1) 親動物に及ぼす影響	15
(1) 性周期検査	15
(2) 交尾率および受胎率	16
(3) 黄体数、着床数および着床率	16
(4) 出産率および妊娠期間	16
(5) 分娩および哺育状態	16
2) 新生児に及ぼす影響	16
(1) 生存性および体重	16
(2) 形態	17
考察	18
文献	21

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	感覚反射機能検査	39
Tables 9、10	握力および自発運動量	45
Tables 11、12	体重	51
Tables 13、14	摂餌量	54
Table 15	雄の尿検査	57
Tables 16、17	血液学検査	61
Tables 18、19	血液生化学検査	65
Tables 20、21	剖検	69
Tables 22、23	器官重量	71
Tables 24~26	病理組織学検査	75
Table 27	生殖に及ぼす影響	79
Table 28	新生児に及ぼす影響	80
Table 29	新生児の外表所見	81
Table 30	新生児の内臓所見	82

要 約

ビスフェノール A-PO 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 および 500 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 500 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 500 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

500 mg/kg 群で雌雄に削瘦例、さらに雄には眼瞼下垂や自発運動の低下例および投与期間中の体重増加量の低値、妊娠雌には 1 例の死亡が認められた。血液生化学検査では、120 および 500 mg/kg 群で雄に総タンパク濃度の低値、500 mg/kg 群で雄にアルブミン濃度の低値、雌雄に総コレステロール濃度の高値が認められた。器官重量では、500 mg/kg 群で雄に肝臓の絶対および相対重量、雌に相対重量の高値が認められ、剖検においても同群の雌雄に肝臓の大型化が確認された。病理組織学検査では、120 および 500 mg/kg 群で雌雄に小腸における腸紋毛の乳糜管拡張、500 mg/kg 群で雌雄に肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。詳細な臨床観察、感覚反射機能検査、握力、自発運動量および摂餌量において、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、雌に肝臓相対重量の高値、雌雄の全例に乳糜管の拡張が認められるものの、変化の程度は軽減する傾向にあった。

2. 生殖発生毒性

500 mg/kg 群の雌で性周期の乱れを呈する個体の発現が増加した。親動物の交尾成立期間、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。

児動物に対しては、500 mg/kg 群で新生児体重の低値が認められた。総出産児数、新生児数、性比、出生率、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-PO 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 120 mg/kg 以上の群で総タンパク濃度の低下および小腸に対する影響が認められたことから、いずれも 30 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、500 mg/kg 群で性周期および新生児体重に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。

目的

ビスフェノール A-PO 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-PO 付加物（平均付加モル数 5 モル）(CAS No. 37353-75-6)は、水に不溶な無色透明液体で、試験には、

提供された (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-PO 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、食物油にはわずかに溶け、溶解しない高濃度においても均一な懸濁液として調製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 筑波飼育センター(茨城県石岡市上林 955)から 8 週齢のものを搬入(雄 57 匹、雌 67 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 48 匹、雌は 58 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(329~385)g、雌 228(199~253)g であった。ラットは、温度 22 ±3°C、湿度 55±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 2 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 μm 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 22.2~25.0°C、湿度は 45~58% の範囲で推移(Appendix 4)し、また飼料、巣作り材料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、なかつたものと判断した。

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 畜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、1000 mg/kg 以上投与の雌雄で体重増加抑制が認められ、さらに 2000 mg/kg 投与の雌雄で腹臥位、自発運動低下および便による下腹部の汚れが認められた。

また、500 mg/kg 以上投与の雌雄で、投与直後に一過性の流涎が認められた。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、100 mg/kg 以上の群で、雄に投与直後の流涎および体重増加の抑制傾向、雌に血清総コレステロールの高値傾向、200 mg/kg 以上の群では、雌においても流涎および血清総コレステロールの高値傾向が認められた。さらに、500 mg/kg 以上の群では、雌雄に肝臓重量の高値、雄に副腎重量の高値、雌に血清総タンパク、アルブミンおよびカルシウムの高値並びに血液プロトロンビン時間の低値が認められた。1000 mg/kg 群では、一般状態の変化、体重増加の明らかな抑制および雄1匹、雌2匹の死亡が認められた。50 mg/kg 群では、変化は認められなかった。

したがって、本試験における投与量については、500 mg/kg/day を最高用量とし、以下、120 および 30 mg/kg/day の計 3 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)の 4 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 53 日間、1 日 1 回、午前中(9:00～11:56)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ため、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。交配期間中の投与21および28日には、交尾の成立していない雌雄の摂餌量は測定しなかった。

(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、システムズ株式会社)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、米国アーリング社)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(エラジン酸活性化法)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(GluK¹⁾・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) ペレオキシダーゼ、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) プリンヌクレオシドホスフォリーゼ、15) キサンチンオキシダーゼ

(11) 割検および器官重量

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。

〔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、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、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、腸間膜リンパ節)、乳腺、その他肉眼的異常部位〕

病理組織学検査は、対照群および 500 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 X II 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肝臓および小腸に認められたので、回復群を含む他の群については、雌雄各 5 匹の肝臓および小腸について検査した。各群の肉眼的異常部位は全例について検査した。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)×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)×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った(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、感覚反射機能検査、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)

一般状態の変化について、120 mg/kg 群で雌雄とも 12 匹中 11 匹に投与 4 日以降、500 mg/kg 群で雌のサテライト群を含む雌雄の全例に投与 2 日以降、流涎が認められた。この流涎は、投与直後に口周囲を軽度ないし中等度に濡らす程度の一過性ものであった。また、500 mg/kg 群では、雄の 2 匹に軽度な眼瞼下垂が投与 33 日以降認められ、このうちの 1 匹には投与 41 日以降、中等度の自発運動の低下および削瘦が認められた。さらに、500 mg/kg 群の雌の 1 匹にも軽度の削瘦が投与 40 日以降認められた。120 mg/kg 群の雌の 1 匹に軽度な紅涙が投与 30 日以降に認められたが、500 mg/kg 群では紅涙は認められなかった。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。

死亡について、500 mg/kg 群の雌の 1 匹（動物番号 552）が分娩予定日の妊娠 22 日（投与開始後 39 日）の朝、分娩出来ずに衰弱し、死亡した。この例の前日までの一般状態には、投与直後の一過性の流涎以外に異常は認められなかった。その他の投与群では、投与期間および回復期間を通じて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)

投与期間中および回復期間中の検査において、握力および自発運動量とも有意な変化は認められなかった。

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

500 mg/kg 群で雄に投与期間中の体重増加量の有意な低値が認められた。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。

雌のサテライト群では、500 mg/kg 群で回復 14 日の体重および回復期間中の体重増加量に有意な低値が認められた。

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

投与期間中において、120 mg/kg 群の雌および 500 mg/kg 群の雄で、いずれも投与 14 日の摂餌量のみ、対照群と比べてやや高値で有意差が認められた。回復期間中の摂餌量は、対照群と比べて有意差は認められなかった。

7) 雄の尿検査 (Table 15, Appendix 24)

投与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。

回復期間中の検査では、カリウムの有意な低値が認められた。

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

500 mg/kg 群で雄に MCH およびプロトロンビン時間の有意な低値が認められた。回復期間終了時屠殺動物においては、雄に白血球百分率における好中球の比率の有意な低値および雌に活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な低値が認められた。

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

120 mg/kg 群で雄に総タンパク濃度の有意な低値が認められた。500 mg/kg 群では、雄に総タンパク濃度およびアルブミン濃度の有意な低値並びに雌雄に総コレステロール濃度の有意な高値が認められた。なお、雄は 30 および 120 mg/kg 群の尿素窒素濃度、30 mg/kg 群のカルシウム濃度、30 および 500 mg/kg 群の無機リン濃度がいずれも有意な高値、雌では 30, 120 および 500 mg/kg 群の総ビリルビン濃度は有意な低値、120 mg/kg 群の塩素濃度は有意な高値を示したが、これらの変化には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では、血糖値の有意な低値および無機リン濃度の有意な高

値が雄に、カリウム濃度の有意な低値が雌に認められた。総タンパク、アルブミおよび総コレステロールの濃度には変化は認められなかった。

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

投与期間終了時屠殺動物において、肝臓の大型化が、500 mg/kg 群で雄の 2 匹および雌の 1 匹に認められた。胸腺の赤色域が 120 mg/kg 群および脾臓の大型化が 500 mg/kg 群に認められたが、胸腺および脾臓の変化はいずれも雌の 1 匹のみの発現であった。500 mg/kg 群の雌の死亡例（動物番号 552）では、肝臓の大型化が認められた。

回復期間終了時屠殺動物では、変化は認められなかった。

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

投与期間終了時屠殺動物において、500 mg/kg 群で雄に肝臓の絶対および相対重量、腎臓の相対重量並びに脳の相対重量のいずれも有意な高値、雌に肝臓の相対重量の有意な高値が認められた。なお、30 mg/kg 群で雌に脾臓の絶対および相対重量の有意な高値、120 mg/kg 群で雌に胸腺の相対重量の有意な高値が認められたが、これらの変化には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においては、雌の肝臓の相対重量にのみ、有意な高値が認められた。

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思われる変化が、肝臓および小腸に認められた。

投与期間終了時屠殺動物において、肝臓では、小葉中心性肝細胞肥大が 500 mg/kg 群で検査対象各 5 匹中雄の 4 匹および雌の 5 匹中 5 匹に認められた。この変化は、回復期間終了時屠殺動物では認められなかった。

なお、肝臓において門脈周囲性リンパ球浸潤、微小肉芽腫、巣状壊死、その修復像と思われる肉芽腫および胆管過形成が回復群を含む対照群あるいは被験物質投与群で認められたが、いずれも用量相関性のない変化で、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、被験物質とは無関係な変化と判断した。

小腸では、腸絨毛の乳糜管拡張が 120 mg/kg 群で雄の 2 匹および雌の 1 匹、500

mg/kg 群では雄の 5 匹および雌の 5 匹に認められ、変化の程度は雄で強い傾向にあつた。回復期間終了時屠殺動物においても、乳糜管の拡張は雌雄の全例に認められたが、変化の程度は軽減する傾向にあった。乳糜管を構成する細胞や腸間膜リンパ節には変化は認められなかった。

肝臓および小腸以外の器官においては、肺の泡状細胞集簇、動脈壁鉄質沈着および骨化生、心臓の心筋変性・線維化、腺胃の胃底腺拡張、腎臓の近位尿細管上皮硝子滴、好塩基性尿細管、下垂体前葉の囊胞、膀胱の粘膜下組織リンパ球浸潤、脾臓の髄外造血および褐色色素沈着、前立腺の間質リンパ球浸潤並びに精巣上体の精子肉芽腫が対照群と $500 mg/kg$ 群または対照群あるいは $500 mg/kg$ 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、 $500 mg/kg$ 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かった。さらに、剖検で認められた、 $120 mg/kg$ 群の雌で認められた赤色域を有する胸腺には出血、 $500 mg/kg$ 群の雌で認められた大型化した脾臓には対照例と比べて髄外造血巣の増加が認められたが、これらも単発性の変化であり、被験物質の投与との関連性は認められなかった。

$500 mg/kg$ 群で認められた雌の死亡例では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および小腸の乳糜管拡張が認められ、肝臓の変化は生存例と比べて強い傾向にあった。

$500 mg/kg$ 群で認められた妊娠不成立の 1 ペアについて、雄では、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺および精嚢等に変化はなく、また、雌にも下垂体、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。

精子形成サイクル検査において、 $500 mg/kg$ 群でステージ X II の精祖細胞数に有意な高値が認められた。病理組織学検査では精巣に変化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。ただし、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、 $500 mg/kg$

群でのみ 17 匹中 5 匹（動物番号 542、546、547、549、557）に認められ、その発現は有意に高かった。これらの個体は、その後の交配で交尾が確認され、1 例（動物番号 549）は不妊であったが、その他は正常な妊娠、分娩および哺育が認められた。なお、1 例（動物番号 542）は性周期検査期間中に 1 性周期のみのデータとなったため、群平均性周期の算出からは除外した。

(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った。いずれの投与群とも交尾不成立は認められず、500 mg/kg 群で 1 例の妊娠不成立例が認められた。また、30 mg/kg 群で交尾成立までに 12 日を要した例（動物番号 020 と 525 のペア）の雌は、交配前は順調な性周期を示していたが、交配開始後 2 日から発情休止期（V）像が続き、交配開始後 11 日に発情前期（I）像が認められ、翌日、発情後期 I（III）像と共に精子および膣栓が認められ、交尾が確認されたことから、偽妊娠を起こしたものと判断した。

(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)

500 mg/kg 群で分娩予定日の妊娠 22 日の朝に分娩出来ずに死亡した 1 匹（動物番号 552）について、その性周期、交尾、受胎、黄体数、着床数および着床率に異常は認められなかった。子宮内には、12 匹の死亡胎児が確認された。その他の投与群の雌に分娩および哺育状態の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)

500 mg/kg 群で新生児体重に低値傾向が認められ、哺育 0 日の雌および哺育 4 日の雄で有意な低値が認められた。

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、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

られなかつた。

(2) 形態 (Table 29、30、Appendices 40、41)

外表検査では、いずれの投与群においても外表異常を有する児動物は認められなかつた。内臓検査では、内臓異常として脾臓の大型化を呈する児動物が 30 mg/kg 群で 1 匹(発現率 0.6%)認められ、また、内臓変異については、左臍動脈遺残を呈する児動物が対照群で 1 匹(0.6%)および 120 mg/kg 群で 1 匹(0.6%)、胸腺の頸部残留を呈する児動物が 120 mg/kg 群で 1 匹(0.6%)認められた。

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影響として、肝臓および小腸に変化が認められた。

肝臓に対する影響について、500 mg/kg 群で雄は絶対および相対重量、雌は相対重量の高値が認められ、剖検においても同群の雌雄に肝臓の大型化が確認された。病理組織学検査では、肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大が観察された。

血液生化学検査において、500 mg/kg 群で雌雄に認められた総コレステロール濃度の高値は、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。しかしながら、血清 AST、ALT 等の肝細胞逸脱酵素の活性増加は認められず、肝機能に対する影響は小さいものと考えられた。

小腸に対する影響について、120 および 500 mg/kg 群で雌雄に腸紋毛の乳糜管の拡張が認められ、雄の変化は雌に比べて強い傾向にあった。

小腸におけるリンパ管拡張症は一般的に腸間膜リンパの閉塞により発現し、低蛋白血症を伴うこと、また、リンパ管末端の乳糜管の拡張は、ある種の免疫修飾作用物質や降圧剤等の化学物質のサルやラットへの投与により発現することが知られている²⁾。

血液生化学検査で、120 および 500 mg/kg 群の雄に認められた総タンパク濃度の低値並びに 500 mg/kg 群の雄に認められたアルブミン濃度の低値は、この乳糜管の拡張と関連した変化と考えられる。

前述の化学物質による乳糜管の拡張の事例では乳糜管そのもののほか、腸間膜リンパ節にも変化は認められていない²⁾が、本試験で認められた乳糜管の拡張においても、乳糜管を構成する細胞や腸間膜リンパ節に、リンパ流の閉塞の原因となる変化は認められず、その発現機序は不明である。

500 mg/kg 群で認められた雄の眼瞼下垂や自発運動の低下例および投与期間中体重增加量の低値、雌雄の削瘦例は、被験物質の投与による毒性影響を示す変化と考えられる。

また、500 mg/kg 群で分娩予定日に、分娩出来ずに被験物質の投与による毒性影響が認められた雌の 1 匹についても、生存例に認められた肝臓および小腸の変化が認められ、被験物質の投与による毒性影響に分娩によるストレスが加わって衰弱死したものと推察される。

なお、120 および 500 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。

雌のサテライト群で認められた回復 14 日の体重および回復期間中の体重増加量の低値は、投与期間中からの体重推移から判断して、対照群の回復期間中の体重増加量が大きかったための偶発的な変化と考えられた。

また、120 mg/kg 群の雌および 500 mg/kg 群の雄で認められた投与 14 日のみの摂餌量の高値については、変化に用量相関性は認められず、体重にも変化は認められなかつたことから、被験物質の投与とは無関係な偶発的変化と判断した。

回復期間中の尿検査で認められた 500 mg/kg 群のカリウム排泄量の低値について、その個体値は、当研究所の背景データにおける基準値の範囲[1.06～5.79(mEq/18hr)]内の値であり、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。

血液学検査において、500 mg/kg 群で雄に認められた MCH の低値について、その個体値は、基準値の範囲[17.0～19.2(pg)]内の値であり、赤血球数や血色素量に変化はなく、また、用量相関性も認められないことから、投与とは無関係な偶発的変化と判断した。また、同群の雄に認められたプロトロンビン時間の低値については、延長性の変化ではなく、また、雌には認められていないことから、otoxicological意義のない変化と判断した。

また、雄回復群の 500 mg/kg 群に認められた白血球百分率における好中球比率の低値および雌サテライト群の 500 mg/kg 群に認められた活性化部分トロンボプラスチン時間の低値については、これらの各個体値は、いずれも基準値の範囲[好中球比率：8.2～28.8(%)、活性化部分トロンボプラスチン時間：13.8～18.9(秒)]内の値であり、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、雌の活性化部分トロンボプラスチン時間においては対照群でやや高値傾向にあったことなどから、いずれも被験物質とは無関係な偶発的変化と判断した。

血液生化学検査において、30 および 120 mg/kg 群の雄に認められた無機リンの変化には用量相関性は認められず、また、軽微な変化であり、雌雄共通の変化でもないことから、otoxicological意義のないものと考えられる。

30 mg/kg 群の雄に認められたカルシウムの高値、また、30 および 120 mg/kg 群の雄に認められた尿素窒素の高値については、それらの各個体値は、尿素窒素において

120 mg/kg 群の 1 例 (16.8 mg/dL) が基準値の範囲を僅かに上回った以外は、いずれも基準値の範囲[カルシウム : 8.9~10.8(mg/dL)、尿素窒素 : 10.5~16.7(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、120 mg/kg 群で雌に認められた塩素の高値についても、その各個体値は、いずれも基準値の範囲[96~108(mEq/L)]内の値であり、むしろ、対照群の値がやや低値傾向であったこと、また、用量相関性のない変化であることなどから、投与とは無関係な偶発的変化と判断した。また、雄回復群の 500 mg/kg 群に認められた血糖値の低値および無機リン濃度の高値、雌サテライト群の 500 mg/kg 群に認められたカリウム濃度の低値についても、それらの各個体値は、血糖において 1 例 (130 mg/dL)、カリウムにおいて 2 例 (3.74、3.68 mg/dL) が基準値の範囲を僅かに外れた以外は、いずれも基準値の範囲[血糖 : 131~182(mg/dL)、カリウム : 3.79~5.44(mg/dL)]内の値であり、また、血糖値およびカリウム濃度の変化は投与期間終了時の検査では認められていないことなどから、いずれの変化も被験物質とは無関係な偶発的なものと判断した。

精子形成サイクル検査では、500 mg/kg 群でステージ X II の精祖細胞数に有意な高値が認められたが、その変化の程度は極僅かで、他のステージに有意な変化はなく、また、病理組織学検査においても精巣に変化は認められないことから、被験物質投与による影響とは考え難い。

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-EO 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³⁾ (未発表)。

2. 生殖発生毒性について

雌の性周期検査において、被験物質投与各群の平均性周期に有意な変化は認められなかつたが、500 mg/kg 群で性周期の乱れを生じた個体が 17 匹中 5 匹に認められ、その発現は有意に高かつた。なお、当研究所で実施したビスフェノール A-EO 付加物（平均付加モル数 5 モル）についての本試験と同様の試験では、性周期の乱れを生じた個体が認められたものの、その発現に有意な変化はなく、また、用量依存性もなかつた³⁾（未発表）。

性周期以外に、雌雄親動物の生殖能に対する影響は認められなかつた。

児動物については、500 mg/kg 群で新生児体重に低値傾向が認められ、哺育 0 日の雌および哺育 4 日の雄で有意な低値が認められた。雌親動物の体重および摂餌量に影響がないことから、新生児体重の変化は被験物質投与の影響と考えられる。

児動物の剖検において、30 mg/kg 群で脾臓の大型化、120 mg/kg 群で左臍動脈遺残または胸腺頸部残留を呈する例が 1 例ずつ認められたが、用量相関性のない低い発現率の変化であることから、自然発生的範疇のものと判断した。

児動物に対し、その他の発生に関する各指標において被験物質投与による影響は認められなかつた。

以上の結果から、ビスフェノール A-PO 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 120 mg/kg 以上の群で総タンパク濃度の低下および小腸に対する影響が認められたことから、いずれも 30 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、500 mg/kg 群で性周期および新生児体重に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。

文 献

- 1) 日本毒性病理学会編、毒性病理組織学、2000.
- 2) Gopinath, C., Prentice, D. E. and Lewis D. J. Atlas of experimental toxicological pathology. Current Histopathology Vol.13, MTP Press Limited, Lancaster, England, 1987.

3) 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. (財)畜産生物科学安全研究所 内部資料.

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

(試験番号：06-119)

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

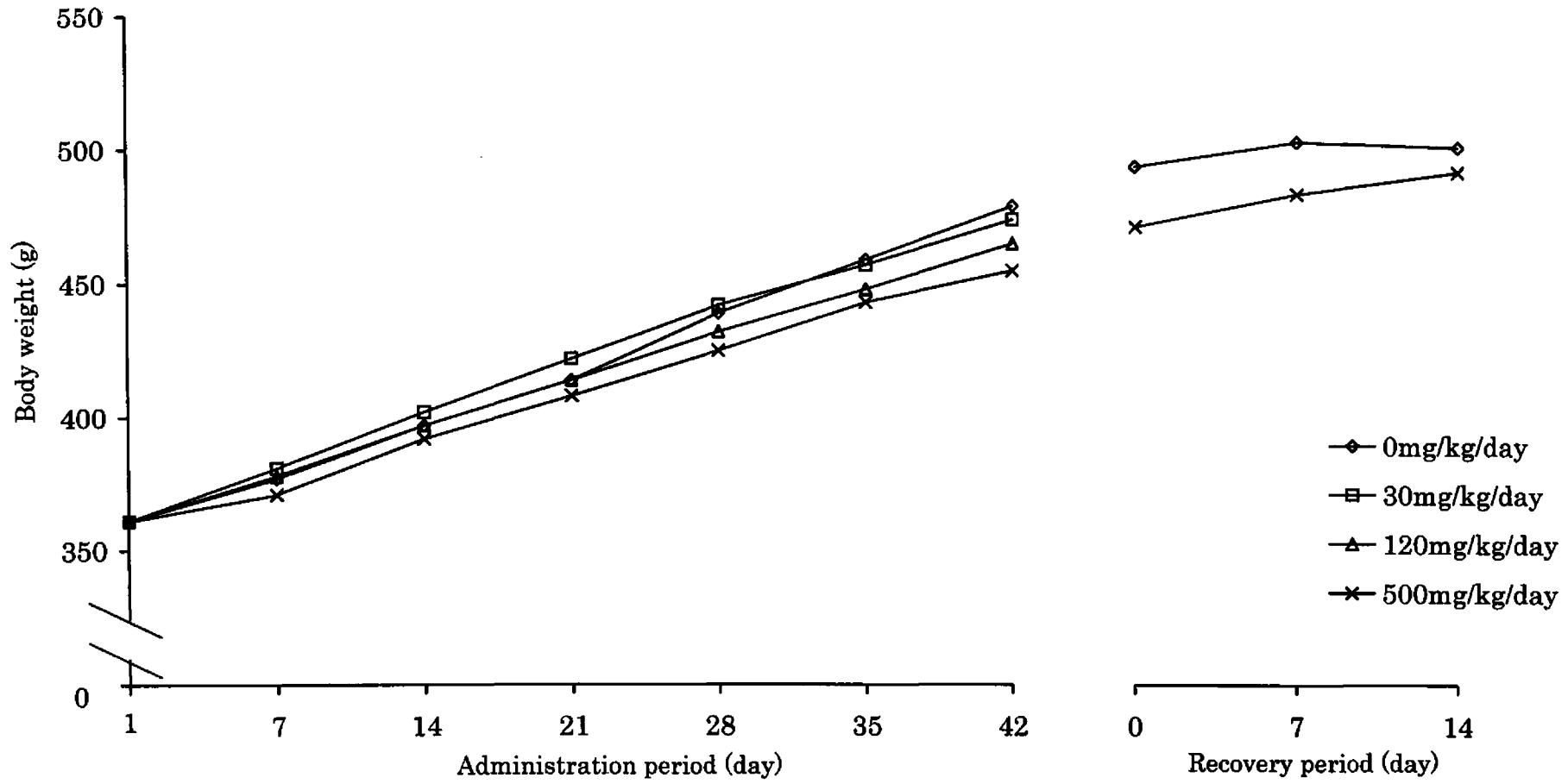


Fig. 1 Body weight changes of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

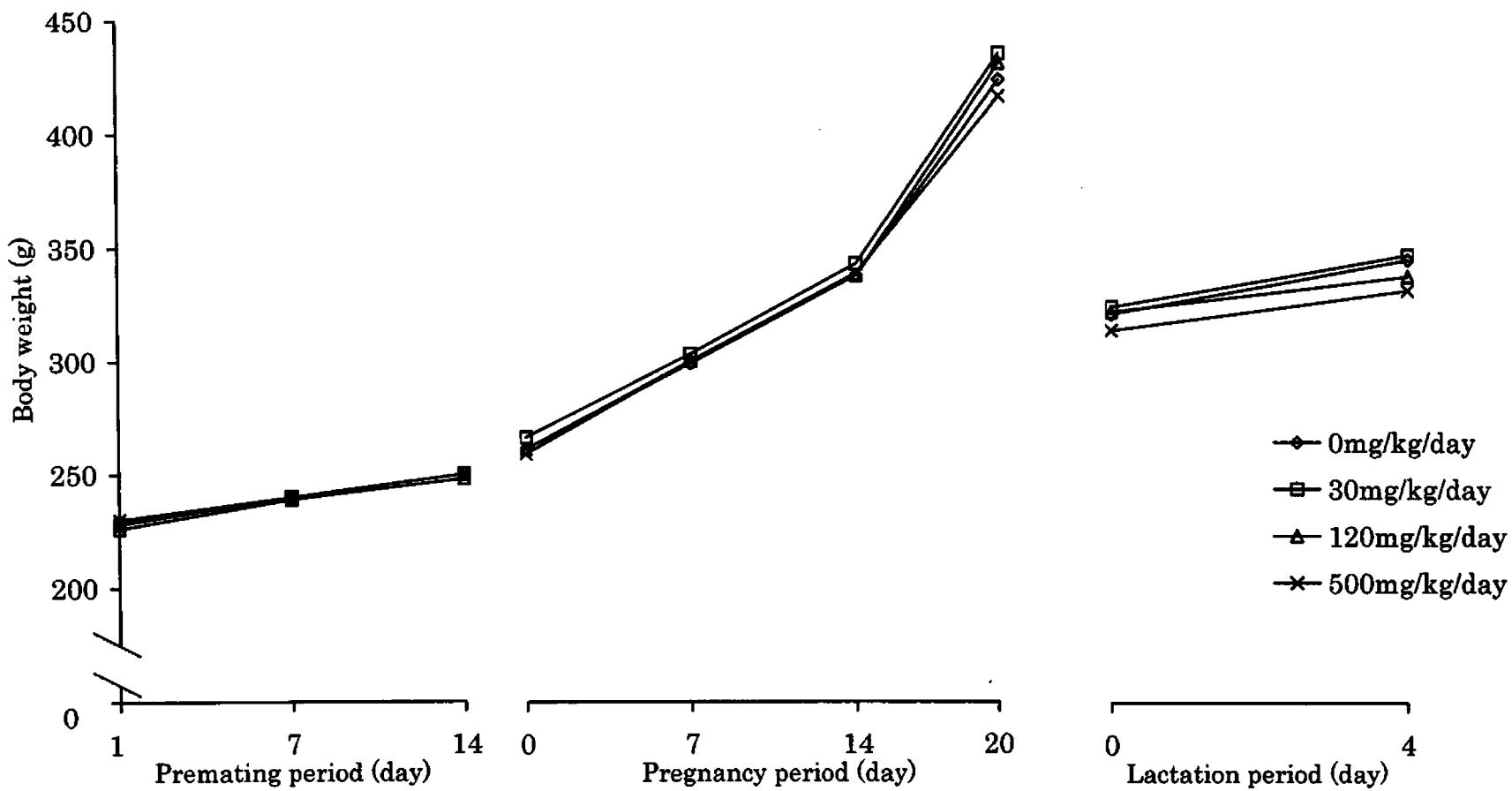


Fig. 2-1 Body weight changes of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

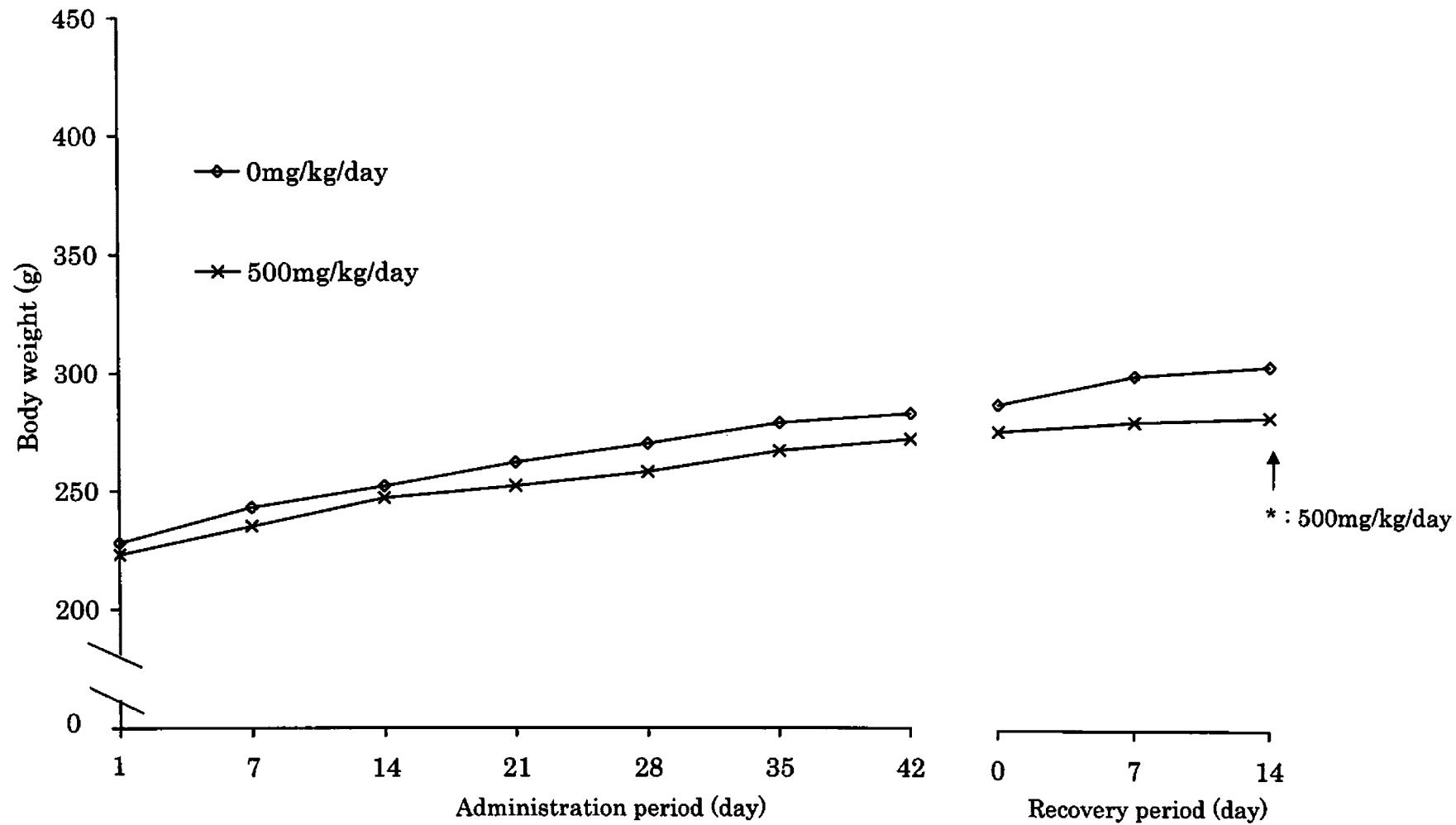


Fig. 2-2 Body weight changes of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

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

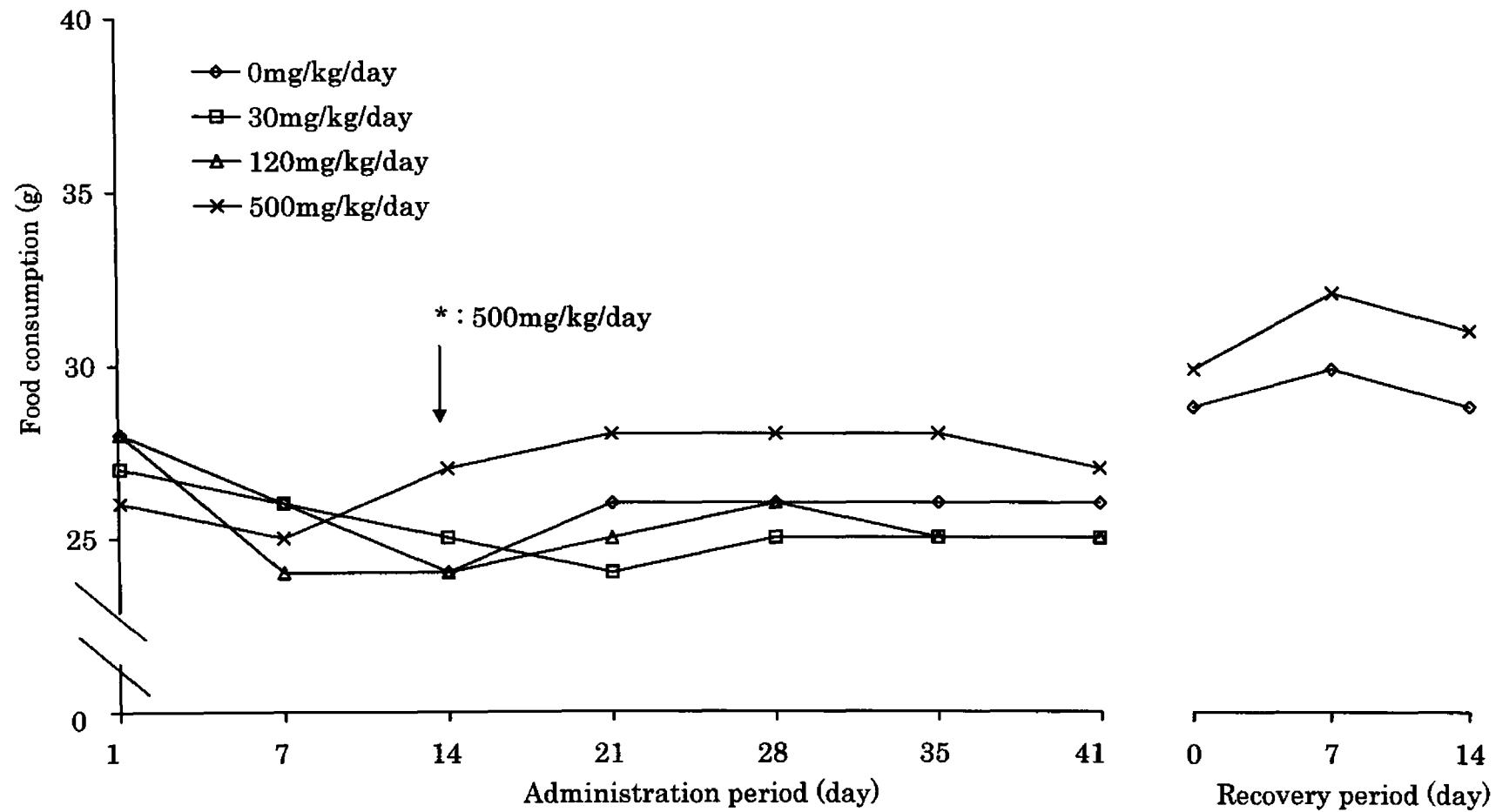


Fig.3 Food consumption changes of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

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

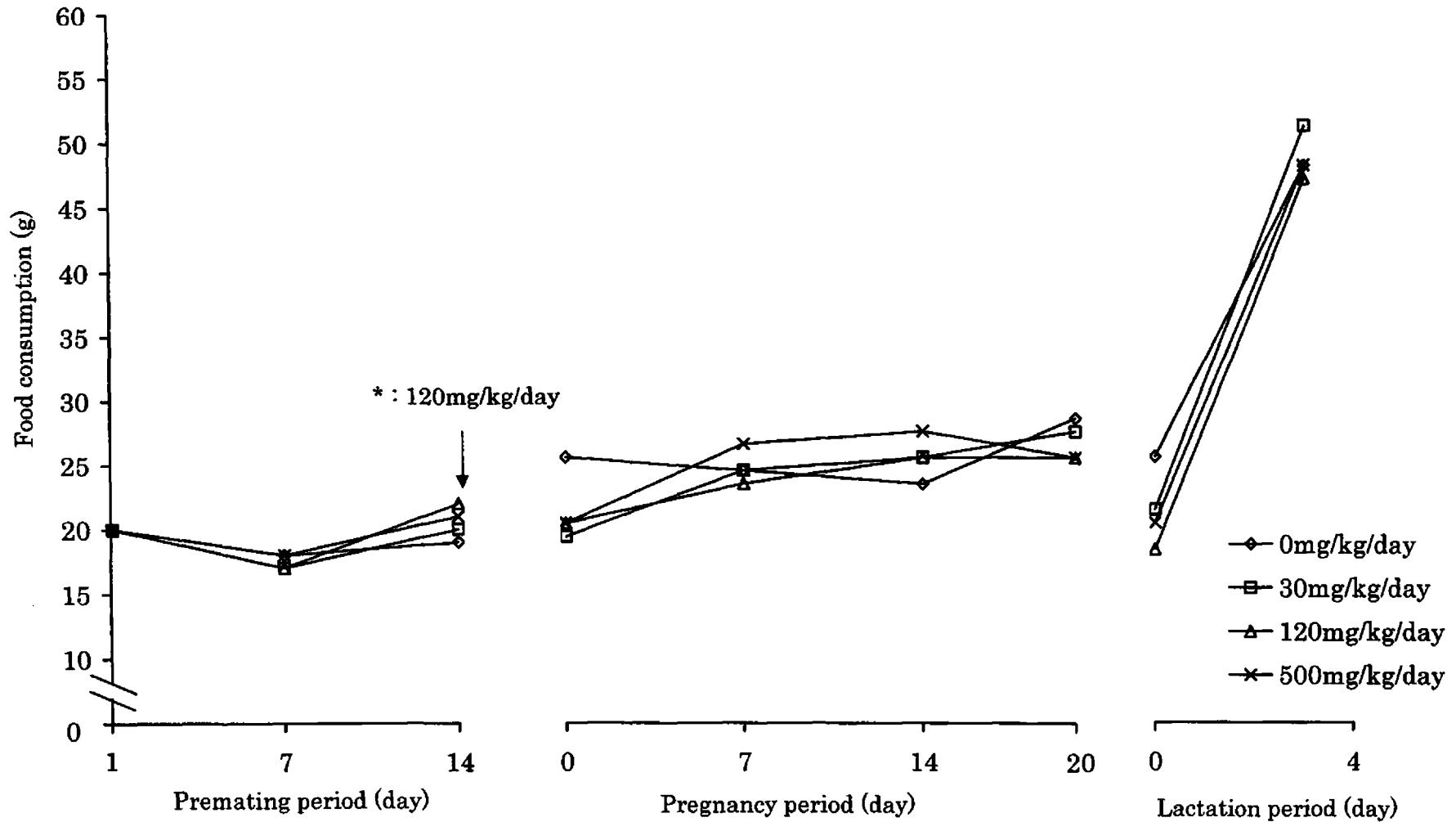


Fig. 4·1 Food consumption changes of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

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

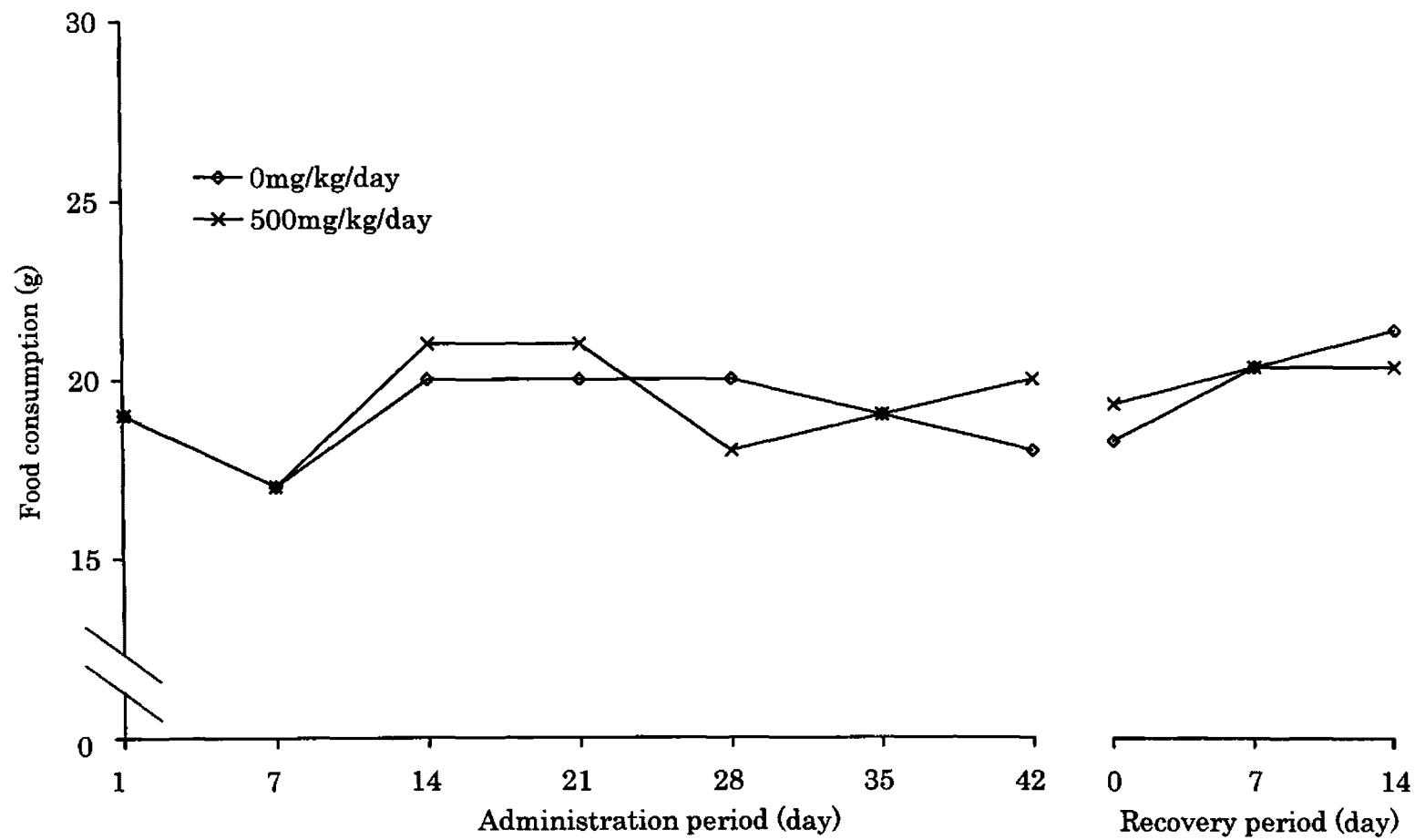


Fig. 4·2 Food consumption changes of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

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

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

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

Dose (mg/kg/day)	0	30	120	500	Satellite group	
					0	500
No. of animals examined	12	12	12	12	5	5
No. of animals that died	0	0	0	1	0	0
Mortality (%)	0	0	0	8.3	0	0

Table 3 Clinical signs of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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		
		TK	KR	Total	TK	TK	TK	TK	KR	Total	KR	KR	
Grade	No. of animals	7	5	12	12	12	12	7	5	12	5	5	
Decrease in locomotor activity	-	7	5	12	12	12	12	6	5	11	5	5	
	++	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
Salivation	-	7	5	12	12	1	1	0	0	0	5	5	
	+/++	0	0	0	0	11 **	7	5	12 **	0	0	0	
Ptosis	-	7	5	12	12	12	12	6	4	10	5	5	
	+	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	
Emaciation	-	7	5	12	12	12	12	6	5	11	5	5	
	++	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	

- : Negative, + : Slight, ++ : Moderate.

** : 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 propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

General conditions	Grade	Dose (mg/kg/day)	Administration period			
			0 12	30 12	120 12	500 12
Reddish tear	—		12	12	11	12
	+		0	0	1	0
Salivation	—		12	12	1	0
	+/++		0	0	11 **	12 **
Emaciation	—		12	12	12	11
	+		0	0	0	1

— : Negative. + : Slight. ++ : Moderate.

** : 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 propoxylated 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	500	0	500
	No. of animals	5	5	5	5
Salivation	—	5	0	5	5
	+/++	0	5	**	0

— : Negative. + : Slight. ++ : Moderate.

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

Table 5·2 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
		No. of animals	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected		12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	11	11	10	12	
	2 or more	1	1	2	0	
	Color : Pale yellow	5/5	2/2	3/3	4/4	
Defecation	Not detected or 1	8	12	9	11	
	2 or more	4	0	3	1	
	Appearance : Normal	7/7	4/4	4/4	3/3	

Table 5·3 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
		No. of animals	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected		12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	11	12
	Temporally in handling		0	0	1	0
Breathing	Normal		12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		12	11	11	9
	2 or more		0	1	1	3
	Color : Pale yellow		3/3	2/2	4/4	4/4
Defecation	Not detected or 1		12	12	12	11
	2 or more		0	0	0	1
	Appearance : Normal		3/3	1/1	1/1	1/1

Table 5-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
		No. of animals	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected		12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	11	12	12
	Temporally in handling		0	1	0	0
Breathing	Normal		12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		11	9	10	10
	2 or more		1	3	2	2
	Color : Pale yellow		2/2	3/3	3/3	2/2
Defecation	Not detected or 1		12	12	10	11
	2 or more		0	0	2	1
	Appearance : Normal		-	1/1	2/2	2/2

Table 5-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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)	0	30	120	500
		No. of animals	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12
Vocalization	Not detected	10	12	12	12	12
	Temporally in handling	2	0	0	0	0
Breathing	Normal		12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	11	12	12	12
	2 or more	0	1	0	0	0
	Color : Pale yellow	2/2	2/2	6/6	1/1	
Defecation	Not detected or 1	10	12	11	12	
	2 or more	2	0	1	0	
	Appearance : Normal	4/4	-	1/1	-	

Table 5·6 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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 12	30 12	120 12	500 12
		No. of animals				
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	10	12	12
	Temporally in handling		0	2	0	0
Breathing	Normal		12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		9	10	12	12
	2 or more		3	2	0	0
	Color : Pale yellow		5/5	4/4	4/4	1/1
Defecation	Not detected or 1		12	12	11	12
	2 or more		0	0	1	0
	Appearance : Normal		2/2	-	1/1	1/1

Table 5·7 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
		No. of animals	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected		12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12
Urination	Not detected or 1		11	11	10	12
	2 or more		1	1	2	0
	Color : Pale yellow		3/3	2/2	2/2	1/1
Defecation	Not detected or 1		11	11	12	12
	2 or more		1	1	0	0
	Appearance : Normal		2/2	1/1	-	-

Table 5·8 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	500
		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		5	4
	2 or more		0	1
Defecation	Color : Pale yellow	1/1	1/1	-
	Not detected or 1	4	5	
	2 or more	1	0	
	Appearance : Normal	1/1	-	

Table 5-9 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	500
		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		5	5
	2 or more	0	0	0
	Color : Pale yellow	2/2	-	-
Defecation	Not detected or 1	5	5	
	2 or more	0	0	
	Appearance : Normal	-	-	-

Table 6·1·1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
		No. of animals	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected		12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more		12 0	12 0	12 0	12 0
	Color : Pale yellow	2/2		1/1	2/2	1/1
Defecation	Not detected or 1 2 or more		12 0	12 0	12 0	12 0
	Appearance : Normal	-		-	-	-

Table 6·1·2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
		No. of animals	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected		12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12
Vocalization	Not detected		12	12	12	12
Breathing	Normal		12	12	12	12
Body position	Normal		12	12	12	12
Convulsion	Not detected		12	12	12	12
Tremor	Not detected		12	12	12	12
Exploration	Normal		12	12	12	12
Alertness	Normal		12	12	12	12
Locomotor activity	Normal		12	12	12	12
Walk	Normal		12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal		12	12	12	12
Stereotypy	Not detected		12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected		12	12	12	12
Limb tone	Normal		12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0	12 0
	Colar : Pale yellow	1/1	-	-	-	-
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0	12 0
	Appearance : Normal	-	-	-	-	-

Table 6·1·3 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Colar : Pale yellow	3/3	-	-	2/2
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Appearance : Normal	-	-	-	-

Table 6·1·4 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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) No. of animals	0	30	120	500
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Color : Pale yellow	-	3/3	-	-
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Appearance : Normal	-	-	-	-

Table 6·1·5 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more Color : Pale yellow	11 1 2/2	12 0 -	12 0 1/1	12 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	12 0 -	12 0 -	12 0 -	12 0 -

Table 6·1·6 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	11 1	12 0	12 0	12 0
	Colar : Pale yellow	1/1	1/1	-	1/1
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Appearance : Normal	-	-	-	-

Table 6·1·7 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth·nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	12
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more Colar : Pale yellow	11 1 1/1	12 0 ·	11 1 1/1	12 0 ·
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	12 0 -	12 0 -	12 0 -	12 0 -

Table 6-1-8 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(On week 7 of the administration period)

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

Table 6·1·9 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 8 of the administration period >

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

Table 6·2·1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	500
		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 6-2-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	500
		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 1/1	5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	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 propoxylated 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	500
		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 6-2-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	500
		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 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	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 propoxylated 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)	0	500
		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 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	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 propoxylated 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 5	500 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 6·2·7 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	500
		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 1/1	4 1 1/1	
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	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 propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of recovery period >

Items		Dose(mg/kg/day)	0	500
		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 1/1	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance : Normal	5 0 -	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 propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of recovery period >

Items		Dose(mg/kg/day)	0	500
		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 7-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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
	No. of animals examined	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	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 propoxylated 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	500
	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 propoxylated 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	500
	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 propoxylated 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
	No. of animals examined	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	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 propoxylated 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	500
	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 8·3 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats of the satellite group treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	500
	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 propoxylated 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	687 ± 148	443 ± 74	7066 ± 1208	9618 ± 2826
30	5	649 ± 97	515 ± 81	6946 ± 966	9674 ± 3280
120	5	864 ± 403	447 ± 92	6936 ± 1784	8743 ± 2974
500	5	835 ± 174	441 ± 112	7968 ± 655	12400 ± 2358

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 propoxylated 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	678 ± 75	717 ± 63	8702 ± 1216	13416 ± 2779
500	5	683 ± 113	698 ± 73	9398 ± 205	16009 ± 858

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 with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	895 ± 261	521 ± 169	6349 ± 1791	8394 ± 3193
500	5	966 ± 140	496 ± 74	7273 ± 1802	11434 ± 4339

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 propoxylated 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	5	605 ± 133	546 ± 117	7374 ± 1686	
30	5	569 ± 44	514 ± 97	5010 ± 2478	
120	5	677 ± 40	500 ± 168	6418 ± 1690	
500	5	679 ± 59	489 ± 198	6769 ± 1731	

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 propoxylated 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	600 ± 92	461 ± 97	8353 ± 2463	14186 ± 5114
500	5	491 ± 25	533 ± 45	9116 ± 653	14489 ± 3253

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 propoxylated 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	676 ± 136	366 ± 36	8336 ± 1298	13267 ± 3470
500	5	673 ± 157	331 ± 28	7909 ± 1184	13497 ± 3315

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 11

Body weights of male rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated
in the combined repeated dose toxicity study 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		361 ± 15 (12)	377 ± 18 (12)	397 ± 18 (12)	414 ± 20 (12)	439 ± 20 (12)	459 ± 21 (12)	479 ± 24 (12)	118 ± 13 (12)	490 ± 30 (5)	499 ± 31 (5)	497 ± 33 (5)		7 ± 11 (5)
30		361 ± 18 (12)	381 ± 18 (12)	402 ± 17 (12)	422 ± 13 (12)	442 ± 13 (12)	457 ± 16 (12)	474 ± 19 (12)	113 ± 18 (12)					
120		361 ± 14 (12)	378 ± 12 (12)	397 ± 14 (12)	414 ± 16 (12)	432 ± 20 (12)	448 ± 20 (12)	465 ± 21 (12)	103 ± 21 (12)					
500		361 ± 17 (12)	371 ± 18 (12)	392 ± 20 (12)	408 ± 20 (12)	425 ± 21 (12)	443 ± 22 (12)	455 ± 23 (12)	94 ** ± 15 (12)	468 ± 21 (5)	480 ± 23 (5)	488 ± 22 (5)		20 ± 10 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

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

Table 12-1

Body weights of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated
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		229 ± 15 (12)	240 ± 15 (12)	250 ± 14 (12)	21 ± 7 (12)	256 ± 17 (12)	292 ± 19 (12)	329 ± 22 (12)	411 ± 23 (12)	155 ± 12 (12)	314 ± 28 (12)	337 ± 27 (12)	24 ± 13 (12)
30		228 ± 12 (12)	240 ± 14 (12)	250 ± 14 (12)	21 ± 9 (12)	261 ± 23 (12)	296 ± 24 (12)	334 ± 21 (12)	422 ± 23 (12)	161 ± 19 (12)	317 ± 27 (12)	339 ± 18 (12)	22 ± 14 (12)
120		226 ± 14 (12)	239 ± 14 (12)	248 ± 16 (12)	23 ± 11 (12)	256 ± 15 (12)	293 ± 19 (12)	329 ± 15 (12)	418 ± 25 (12)	162 ± 14 (12)	315 ± 18 (12)	330 ± 21 (12)	15 ± 24 (12)
500		230 ± 14 (12)	240 ± 13 (12)	250 ± 17 (12)	20 ± 7 (12)	254 ± 21 (11)	293 ± 27 (11)	332 ± 32 (11)	414 ± 39 (11)	161 ± 21 (11)	307 ± 28 (10)	324 ± 50 (10)	17 ± 27 (10)

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 propoxylated 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		228 ± 17 (5)	243 ± 18 (5)	252 ± 22 (5)	262 ± 18 (5)	270 ± 13 (5)	279 ± 17 (5)	283 ± 15 (5)	55 ± 13 (5)	283 ± 15 (5)	295 ± 15 (5)	299 ± 14 (5)	17 ± 7 (5)
500		223 ± 10 (5)	235 ± 9 (5)	247 ± 9 (5)	252 ± 13 (5)	258 ± 12 (5)	267 ± 10 (5)	272 ± 12 (5)	49 ± 8 (5)	272 ± 12 (5)	276 ± 18 (5)	278 * ± 15 (5)	6 * ± 7 (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 propoxylated
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		28 ± 3 (12)	26 ± 2 (12)	24 ± 2 (12)	26 ± 2 (12)	26 ± 2 (12)	26 ± 1 (12)	26 ± 2 (12)	28 ± 1 (5)	29 ± 2 (5)	28 ± 2 (5)
30		27 ± 4 (12)	26 ± 2 (12)	25 ± 2 (12)	26 ± 2 (11) ^a	25 ± 2 (12)	25 ± 4 (12)	25 ± 3 (12)			
120		28 ± 1 (12)	24 ± 2 (12)	24 ± 3 (12)	25 ± 3 (12)	26 ± 2 (12)	25 ± 2 (12)	25 ± 3 (12)			
500		26 ± 5 (12)	25 ± 3 (12)	27 * ± 4 (12)	28 ± 3 (12)	28 ± 3 (12)	28 ± 3 (12)	27 ± 2 (12)	29 ± 2 (5)	31 ± 2 (5)	30 ± 2 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

a : One animal could not measured because of mating.

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

Table 14-1

Food consumption of female rats treated orally with 4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated
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		20 ± 3 (12)	18 ± 2 (12)	19 ± 2 (12)	18 ± 7 (12)	24 ± 3 (12)	23 ± 4 (12)	28 ± 3 (12)	25 ± 8 (12)	47 ± 7 (12)	
30		20 ± 3 (12)	17 ± 4 (12)	20 ± 3 (12)	18 ± 4 (12)	24 ± 4 (12)	25 ± 7 (12)	27 ± 4 (12)	21 ± 6 (12)	50 ± 4 (12)	
120		20 ± 3 (12)	17 ± 3 (12)	22 * ± 2 (12)	20 ± 6 (12)	23 ± 3 (12)	25 ± 3 (12)	25 ± 2 (12)	18 ± 7 (12)	46 ± 10 (12)	
500		20 ± 3 (12)	18 ± 2 (12)	21 ± 3 (12)	20 ± 6 (11)	26 ± 3 (11)	28 ± 4 (11)	26 ± 5 (11)	20 ± 9 (10)	47 ± 18 (10)	

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

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

Table 14-2

Food consumption of female rats of the satellite group treated orally with
4, 4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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		19 ± 5 (5)	17 ± 2 (5)	20 ± 2 (5)	20 ± 4 (5)	20 ± 4 (5)	19 ± 3 (5)	18 ± 1 (5)	18 ± 1 (5)	20 ± 1 (5)	21 ± 1 (5)
500		19 ± 3 (5)	17 ± 3 (5)	21 ± 1 (5)	21 ± 3 (5)	18 ± 3 (5)	19 ± 2 (5)	19 ± 2 (5)	19 ± 2 (5)	20 ± 1 (5)	20 ± 2 (5)

Each value is expressed as mean±S.D.

(n) : No. of animals.

Table 15 · 1 Urinary findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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 -	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+	2+
0	5	5	5	5	7.7 ± 2.2	1.058 ± 0.011	0.89 ± 0.33	2.27 ± 0.56	1	1	3				5			
30	5	5	5	5	9.0 ± 5.5	1.063 ± 0.022	0.89 ± 0.50	2.31 ± 0.87	1	1	1	2	1	3	1			
120	5	5	5	5	6.9 ± 3.3	1.070 ± 0.015	1.09 ± 0.25	2.61 ± 0.49	1	2	2				2	2	1	
500	5	5	5	5	10.9 ± 3.2	1.058 ± 0.012	1.18 ± 0.28	3.25 ± 0.38		1	4	1	1	2	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				3	2				5				5			5			
30	5	5				4	1				5				5			5			
120	5	5				3	2				5				5			5			
500	5	5				5					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 propoxylated 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+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+	2+	-	1+	2+	
0	5	5				5				4	1				5				5		5		
30	5	5				5				2	3				5				5		5		
120	5	5				5				3	2				5				5		5		
500	5	5				5				3	1	1			5				5		5		
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Epithelial cells						Casts						Fat globules									
		-	Sq	1+	2+	3+	-	R	1+	2+	-	S	1+	2+	-	G	1+	-	H	1+	-	W	1+
0	5	3	2				5				5				5		5		5		5		5
30	5	3	1	1			5				5				5		5		5		5		5
120	5	3	2				5				5				5		5		5		5		5
500	5	4	1				5				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 propoxylated 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	5	10.9 ± 1.8	1.064 ± 0.009	1.50 ± 0.20	4.59 ± 0.94							1	4		5	
500	5	5	5	5	11.5 ± 2.3	1.067 ± 0.007	1.55 ± 0.46	3.09 *							1	4		5	
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glucose				Ketone body				Occult blood				Urobilinogen		Bilirubin			
0	5	5	—	±	1+	2+	—	±	1+	2+	3+	—	±	1+	2+	3+	0.1	1	2
500	5	5					1	4				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).

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

Table 15 · 4

Urinary findings of male rats treated with 4,4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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+	-	1+	2+	3+	-	1+	2+	-	1+	2+		
0	5	5				5				3	1	1		5			5				
500	5	5				5				2	3			5			5				
<hr/>																					
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Epithelial cells						Casts				Fat globules									
		-	Sq	1+	2+	3+	-	R	1+	2+	-	S	1+	2+	-	G	1+	H	1+	W	1+
0	5	3	2				5			5		5			5		5		5		5
500	5	2	3				5			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 propoxylated 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	867 ± 31	15.9 ± 0.3	48.4 ± 1.8	56 ± 3	18.4 ± 0.8	32.9 ± 0.7	15.9 ± 4.5	12.9 ± 0.6
30	5	910 ± 24	15.9 ± 0.5	48.6 ± 1.8	54 ± 2	17.5 ± 0.5	32.8 ± 0.4	15.7 ± 2.0	12.6 ± 0.3
120	5	880 ± 34	15.4 ± 0.3	46.8 ± 0.5	53 ± 1	17.5 ± 0.5	33.0 ± 0.5	13.2 ± 3.1	12.4 ± 0.4
500	5	881 ± 44	15.3 ± 0.7	46.4 ± 2.1	53 ± 2	17.4 * ± 0.4	32.9 ± 0.5	13.9 ± 4.2	11.6 ** ± 0.7

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	Differential leukocyte counts (%)				
					Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	20.1 ± 2.5	112 ± 13	62 ± 11	0.0 ± 0.0	0.8 ± 0.4	16.8 ± 3.4	79.9 ± 3.7	2.6 ± 0.5
30	5	20.3 ± 1.9	116 ± 18	66 ± 18	0.0 ± 0.0	1.1 ± 0.5	18.8 ± 3.8	77.5 ± 5.0	2.6 ± 1.0
120	5	20.3 ± 1.5	118 ± 11	57 ± 14	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.4	20.6 ± 3.1	76.1 ± 3.4	2.3 ± 0.2
500	5	19.0 ± 1.9	122 ± 6	63 ± 13	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.2	19.5 ± 4.4	76.8 ± 4.6	2.8 ± 0.6

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 16 - 2

Hematological findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol propoxylated
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	916 ± 26	16.0 ± 0.4	47.6 ± 1.3	52 ± 0	17.4 ± 0.1	33.5 ± 0.2	16.4 ± 6.0	12.3 ± 0.1
500	5	882 ± 58	15.5 ± 0.6	46.7 ± 1.9	53 ± 2	17.6 ± 0.7	33.2 ± 0.3	15.4 ± 5.1	13.0 ± 0.9
<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	19.0 ± 1.0	122 ± 9	81 ± 21	0.0 ± 0.0	1.1 ± 0.1	20.9 ± 4.8	75.1 ± 5.0	2.9 ± 0.2
500	5	18.2 ± 0.8	121 ± 12	81 ± 15	0.0 ± 0.0	1.2 ± 0.2	14.3 ** ± 2.2	81.3 ± 3.5	3.2 ± 1.6

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 17 · 1

Hematological findings of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol propoxylated
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	662 ± 35	12.8 ± 0.7	39.9 ± 1.9	60 ± 3	19.3 ± 0.8	32.1 ± 0.3	60.0 ± 20.4	13.1 ± 0.7
30	5	650 ± 43	12.5 ± 0.6	39.3 ± 1.4	61 ± 2	19.3 ± 0.3	31.9 ± 0.7	72.5 ± 26.3	13.1 ± 0.4
120	5	673 ± 35	12.8 ± 0.4	40.2 ± 0.7	60 ± 3	19.0 ± 0.3	31.8 ± 0.7	69.5 ± 17.0	12.8 ± 0.5
500	5	665 ± 22	12.6 ± 0.6	39.2 ± 2.1	59 ± 2	19.0 ± 0.7	32.2 ± 0.3	62.7 ± 21.3	12.8 ± 0.6
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ /μL)	WBC (10 ³ /μL)	Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	18.5 ± 1.6	127 ± 22	65 ± 22	0.0 ± 0.0	1.0 ± 0.4	30.2 ± 10.2	65.9 ± 10.3	2.9 ± 0.8
30	5	17.3 ± 1.9	143 ± 24	64 ± 16	0.0 ± 0.0	0.9 ± 0.4	38.5 ± 4.7	58.6 ± 5.7	2.0 ± 0.9
120	5	15.9 ± 2.0	141 ± 16	64 ± 9	0.0 ± 0.0	0.7 ± 0.2	27.1 ± 5.1	69.9 ± 5.5	2.3 ± 0.8
500	5	15.9 ± 1.5	149 ± 27	87 ± 19	0.0 ± 0.0	0.6 ± 0.4	29.6 ± 11.0	67.4 ± 11.0	2.4 ± 1.1

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 17 - 2

Hematological findings of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	820 ± 37	15.0 ± 0.5	44.9 ± 2.4	55 ± 2	18.3 ± 0.5	33.3 ± 0.6	22.5 ± 4.8	13.1 ± 0.8
500	5	782 ± 24	14.7 ± 0.2	43.9 ± 0.4	56 ± 1	18.8 ± 0.4	33.5 ± 0.3	24.9 ± 3.9	12.6 ± 0.8
<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	19.4 ± 0.5	109 ± 18	41 ± 11	0.0 ± 0.0	1.4 ± 0.8	22.7 ± 8.0	74.9 ± 8.4	1.1 ± 0.4
500	5	16.8 ** ± 1.1	106 ± 10	44 ± 10	0.0 ± 0.0	1.3 ± 1.4	18.9 ± 3.3	78.3 ± 4.1	1.5 ± 0.7

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 18 · 1

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	315 ± 85	69 ± 10	38 ± 5	532 ± 151	0.54 ± 0.07	46 ± 14	5.86 ± 0.13	2.89 ± 0.10	0.97 ± 0.08	65 ± 15
30	5	274 ± 106	62 ± 4	36 ± 4	425 ± 62	0.57 ± 0.08	46 ± 14	5.85 ± 0.13	2.94 ± 0.14	1.01 ± 0.07	57 ± 7
120	5	518 ± 300	73 ± 9	38 ± 5	432 ± 47	0.71 ± 0.33	42 ± 9	5.64 * ± 0.06	2.75 ± 0.06	0.95 ± 0.05	64 ± 8
500	5	329 ± 88	65 ± 4	36 ± 5	509 ± 50	0.60 ± 0.22	53 ± 18	5.61 * ± 0.13	2.65 ** ± 0.10	0.89 ± 0.06	118 ** ± 24
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	43 ± 16	144 ± 11	13.1 ± 1.2	0.41 ± 0.03	0.31 ± 0.01	9.8 ± 0.3	7.1 ± 0.2	141 ± 1	4.34 ± 0.27	102 ± 0
30	5	34 ± 8	149 ± 12	15.1 * ± 0.8	0.37 ± 0.02	0.30 ± 0.02	10.2 * ± 0.2	8.3 * ± 0.6	140 ± 1	4.61 ± 0.37	99 ± 2
120	5	35 ± 13	137 ± 11	15.0 * ± 1.2	0.40 ± 0.02	0.30 ± 0.02	9.8 ± 0.1	7.8 ± 0.6	141 ± 1	4.97 ± 0.50	102 ± 1
500	5	35 ± 15	139 ± 10	14.5 ± 1.2	0.36 ± 0.04	0.31 ± 0.06	10.1 ± 0.3	8.2 * ± 0.8	142 ± 2	4.64 ± 0.73	101 ± 3

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 propoxylated 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	314 \pm 72	70 \pm 6	35 \pm 5	368 \pm 67	0.47 \pm 0.09	49 \pm 14	5.88 \pm 0.16	2.83 \pm 0.19	0.93 \pm 0.10	56 \pm 6
500	5	431 \pm 121	95 \pm 26	50 \pm 20	389 \pm 74	0.54 \pm 0.07	46 \pm 16	5.58 \pm 0.29	2.62 \pm 0.22	0.88 \pm 0.08	63 \pm 27
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	41 \pm 16	151 \pm 8	19.0 \pm 9.4	0.37 \pm 0.03	0.30 \pm 0.02	9.3 \pm 0.3	6.6 \pm 0.2	140 \pm 1	4.63 \pm 0.29	102 \pm 2
500	5	34 \pm 23	137 * \pm 6	17.5 \pm 3.1	0.41 \pm 0.03	0.30 \pm 0.03	9.4 \pm 0.5	7.3 * \pm 0.6	141 \pm 1	4.55 \pm 0.41	102 \pm 1

Each value is expressed as mean \pm 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 propoxylated 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-Chol. (mg/dL)
0	5	401 \pm 148	106 \pm 56	64 \pm 12	381 \pm 240	0.73 \pm 0.21	279 \pm 79	5.98 \pm 0.21	2.92 \pm 0.35	0.97 \pm 0.19	85 \pm 19
30	5	256 \pm 108	67 \pm 9	49 \pm 6	274 \pm 52	0.53 \pm 0.10	327 \pm 138	5.84 \pm 0.26	2.87 \pm 0.28	0.97 \pm 0.11	74 \pm 17
120	5	510 \pm 176	143 \pm 121	59 \pm 18	332 \pm 55	0.55 \pm 0.21	245 \pm 48	5.87 \pm 0.27	3.06 \pm 0.25	1.09 \pm 0.12	82 \pm 18
500	5	453 \pm 173	102 \pm 24	78 \pm 19	278 \pm 204	0.60 \pm 0.09	238 \pm 44	5.65 \pm 0.27	2.69 \pm 0.15	0.91 \pm 0.06	125 ** \pm 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	132 \pm 44	156 \pm 9	20.9 \pm 3.7	0.48 \pm 0.05	0.37 \pm 0.03	11.2 \pm 0.4	9.2 \pm 1.3	140 \pm 2	4.76 \pm 0.19	98 \pm 1
30	5	79 \pm 41	152 \pm 10	19.6 \pm 2.5	0.45 \pm 0.02	0.30 ** \pm 0.04	11.2 \pm 0.8	9.9 \pm 1.4	140 \pm 2	4.74 \pm 0.63	100 \pm 3
120	5	98 \pm 39	139 \pm 13	17.0 \pm 2.1	0.43 \pm 0.05	0.32 * \pm 0.01	11.0 \pm 0.5	9.6 \pm 1.7	141 \pm 1	4.74 \pm 0.37	101 * \pm 2
500	5	81 \pm 25	147 \pm 13	19.9 \pm 2.1	0.47 \pm 0.03	0.30 ** \pm 0.02	10.7 \pm 0.2	9.3 \pm 0.6	139 \pm 1	4.87 \pm 0.33	100 \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 propoxylated 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	321 ± 139	76 ± 15	29 ± 5	157 ± 29	0.53 ± 0.10	572 ± 270	6.24 ± 0.20	3.43 ± 0.15	1.23 ± 0.16	89 ± 18
500	5	325 ± 85	96 ± 28	45 ± 24	144 ± 32	0.66 ± 0.15	552 ± 113	6.36 ± 0.24	3.35 ± 0.28	1.12 ± 0.16	83 ± 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	31 ± 7	124 ± 7	18.6 ± 3.7	0.48 ± 0.06	0.25 ± 0.06	9.9 ± 0.3	7.0 ± 0.9	142 ± 3	4.45 ± 0.29	103 ± 2
500	5	30 ± 6	128 ± 23	17.4 ± 1.2	0.47 ± 0.05	0.21 ± 0.02	9.9 ± 0.4	7.1 ± 0.6	142 ± 2	3.95 * ± 0.31	104 ± 2

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 20 Incidence of necropsy findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediophenol propoxylated 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	
				0 7	30 12	120 12	500 7	0 5	500 5
Liver	: Enlargement	+		0	0	0	2	0	0

Grade, + : Slight.

Table 21 Incidence of necropsy findings of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediophenol propoxylated 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	0 5	500 5
Liver	: Enlargement	+		0	0	0	1	0	0
Thymus	: Reddish area	+		0	0	1	0	0	0
Spleen	: Enlargement	+		0	0	0	1	0	0

a : Satellite group.

Grade, + : Slight.

Table 22·1

Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	441 ±17 (7)	1.95 ±0.08 (5)	0.31 ±0.03 (5)	1.33 ±0.07 (5)	10.69 ±0.57 (5)	2.70 ±0.18 (5)	56.3 ±11.3 (5)	0.64 ±0.04 (5)	2.21 ±0.09 (5)	3.69 ±0.21 (7)	1.37 ±0.18 (7)	12.7 ±1.1 (5)	31.5 ±3.2 (5)
	30	446 ±18 (12)	1.94 ±0.04 (5)	0.28 ±0.06 (5)	1.37 ±0.12 (5)	11.21 ±0.83 (5)	2.98 ±0.14 (5)	58.7 ±5.1 (5)	0.71 ±0.06 (5)	2.37 ±0.39 (5)	3.60 ±0.29 (12)	1.35 ±0.10 (12)	12.9 ±1.3 (5)	28.4 ±3.5 (5)
	120	437 ±19 (12)	1.99 ±0.05 (5)	0.27 ±0.07 (5)	1.26 ±0.08 (5)	10.77 ±1.14 (5)	2.84 ±0.21 (5)	56.3 ±6.4 (5)	0.69 ±0.06 (5)	2.42 ±0.27 (5)	3.55 ±0.22 (12)	1.32 ±0.06 (12)	12.0 ±1.2 (5)	29.3 ±1.8 (5)
	500	418 ±21 (7)	1.99 ±0.06 (5)	0.28 ±0.04 (5)	1.23 ±0.14 (5)	13.25 ** ±1.25 (5)	2.89 ±0.27 (5)	58.4 ±5.9 (5)	0.68 ±0.08 (5)	2.15 ±0.28 (5)	3.41 ±0.30 (7)	1.24 ±0.12 (7)	11.7 ±0.9 (5)	32.7 ±4.4 (5)
Relative @	0	441 ±17 (7)	0.45 ±0.02 (5)	0.07 ±0.01 (5)	0.31 ±0.02 (5)	2.46 ±0.14 (5)	0.62 ±0.03 (5)	12.9 ±2.5 (5)	0.15 ±0.01 (5)	0.51 ±0.03 (5)	0.84 ±0.06 (7)	0.31 ±0.04 (7)	2.9 ±0.3 (5)	7.3 ±0.7 (5)
	30	446 ±18 (12)	0.45 ±0.02 (5)	0.06 ±0.01 (5)	0.32 ±0.02 (5)	2.59 ±0.14 (5)	0.69 ±0.03 (5)	13.6 ±1.2 (5)	0.16 ±0.02 (5)	0.55 ±0.08 (5)	0.81 ±0.07 (12)	0.30 ±0.02 (12)	3.0 ±0.2 (5)	6.5 ±0.7 (5)
	120	437 ±19 (12)	0.47 ±0.01 (5)	0.06 ±0.02 (5)	0.30 ±0.01 (5)	2.55 ±0.23 (5)	0.67 ±0.04 (5)	13.3 ±1.3 (5)	0.17 ±0.01 (5)	0.57 ±0.06 (5)	0.82 ±0.07 (12)	0.30 ±0.01 (12)	2.8 ±0.2 (5)	7.0 ±0.4 (5)
	500	418 ±21 (7)	0.49 * ±0.02 (5)	0.07 ±0.01 (5)	0.30 ±0.03 (5)	3.23 ** ±0.25 (5)	0.70 * ±0.06 (5)	14.3 ±1.5 (5)	0.17 ±0.02 (5)	0.52 ±0.08 (5)	0.82 ±0.08 (7)	0.30 ±0.04 (7)	2.9 ±0.2 (5)	8.0 ±1.1 (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 propoxylated 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)	Epididy- mis (g)	Pituitary (mg)	Thyroid (mg)
Absolute	0	465 ±32 (5)	2.06 ±0.07 (5)	0.28 ±0.08 (5)	1.45 ±0.06 (5)	11.44 ±0.75 (5)	3.21 ±0.29 (5)	70.5 ±8.6 (5)	0.72 ±0.05 (5)	2.52 ±0.19 (5)	3.64 ±0.20 (5)	1.41 ±0.11 (5)	14.3 ±1.5 (5)	29.6 ±3.4 (5)
	500	453 ±22 (5)	2.02 ±0.06 (5)	0.27 ±0.03 (5)	1.38 ±0.13 (5)	11.42 ±1.17 (5)	3.08 ±0.22 (5)	65.5 ±12.3 (5)	0.70 ±0.08 (5)	2.31 ±0.47 (5)	3.39 ±0.37 (5)	1.33 ±0.11 (5)	12.8 ±1.6 (5)	34.1 ±5.4 (5)
	0	465 ±32 (5)	0.44 ±0.02 (5)	0.06 ±0.02 (5)	0.31 ±0.02 (5)	2.46 ±0.06 (5)	0.69 ±0.05 (5)	15.2 ±2.2 (5)	0.16 ±0.01 (5)	0.54 ±0.03 (5)	0.79 ±0.07 (5)	0.30 ±0.04 (5)	3.1 ±0.2 (5)	6.4 ±0.7 (5)
Relative @	500	453 ±22 (5)	0.45 ±0.02 (5)	0.06 ±0.01 (5)	0.31 ±0.03 (5)	2.52 ±0.19 (5)	0.68 ±0.03 (5)	14.4 ±2.4 (5)	0.16 ±0.02 (5)	0.51 ±0.10 (5)	0.75 ±0.11 (5)	0.29 ±0.02 (5)	2.8 ±0.3 (5)	7.5 ±1.1 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

@ : 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 propoxylated 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	317 ±26 (5)	1.86 ±0.07 (5)	0.26 ±0.03 (5)	1.00 ±0.07 (5)	11.52 ±1.32 (5)	1.97 ±0.13 (5)	74.6 ±9.8 (5)	0.55 ±0.06 (5)	16.6 ±2.7 (5)
	30	315 ±13 (5)	1.86 ±0.05 (5)	0.24 ±0.06 (5)	1.03 ±0.09 (5)	11.48 ±0.69 (5)	1.96 ±0.11 (5)	65.9 ±10.3 (5)	0.70 * ±0.11 (5)	18.6 ±1.4 (5)
	120	300 ±11 (5)	1.93 ±0.08 (5)	0.32 ±0.03 (5)	0.94 ±0.10 (5)	10.37 ±0.72 (5)	1.91 ±0.26 (5)	76.1 ±12.8 (5)	0.61 ±0.07 (5)	16.0 ±1.0 (5)
	500	310 ±33 (5)	1.93 ±0.17 (5)	0.24 ±0.09 (5)	0.95 ±0.13 (5)	12.32 ±1.25 (5)	1.85 ±0.20 (5)	89.5 ±11.0 (5)	0.56 ±0.08 (5)	24.6 ±2.9 (5)
	0	317 ±26 (5)	0.59 ±0.05 (5)	0.08 ±0.01 (5)	0.32 ±0.02 (5)	3.64 ±0.14 (5)	0.63 ±0.05 (5)	23.8 ±4.5 (5)	0.18 ±0.02 (5)	5.3 ±0.8 (5)
	30	315 ±13 (5)	0.59 ±0.02 (5)	0.08 ±0.02 (5)	0.33 ±0.03 (5)	3.64 ±0.11 (5)	0.62 ±0.03 (5)	20.9 ±2.4 (5)	0.22 ** ±0.03 (5)	5.9 ±0.3 (5)
	120	300 ±11 (5)	0.64 ±0.02 (5)	0.11 * ±0.01 (5)	0.31 ±0.03 (5)	3.45 ±0.14 (5)	0.64 ±0.07 (5)	25.4 ±4.9 (5)	0.20 ±0.02 (5)	5.3 ±0.3 (5)
	500	310 ±33 (5)	0.63 ±0.06 (5)	0.08 ±0.02 (5)	0.31 ±0.02 (5)	3.99 ** ±0.21 (5)	0.60 ±0.03 (5)	29.1 ±3.6 (5)	0.18 ±0.02 (5)	5.6 ±0.5 (5)
										7.8 ±0.6 (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 propoxylated 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	275	1.91	0.29	0.91	6.98	1.83	76.7	0.53	15.8	24.5
		±15	±0.06	±0.05	±0.06	±0.40	±0.17	±10.1	±0.04	±0.7	±4.4
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	500	259	1.90	0.29	0.85	7.03	1.71	74.7	0.51	16.4	26.0
		±13	±0.06	±0.05	±0.08	±0.30	±0.05	±12.7	±0.06	±1.9	±4.3
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
Relative @	0	275	0.70	0.11	0.33	2.54	0.67	28.0	0.19	5.8	8.9
		±15	±0.04	±0.02	±0.02	±0.08	±0.03	±4.7	±0.01	±0.5	±1.3
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	500	259	0.74	0.11	0.33	2.72 *	0.66	28.8	0.20	6.3	10.1
		±13	±0.04	±0.02	±0.03	±0.13	±0.04	±4.5	±0.02	±0.5	±2.2
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(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 24-1

Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediophenol propoxylated 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	5	30	120	500	0
Lung	: Accumulation, foam cell	-		3	#	#	3	#
		+		2	#	#	2	#
	Mineralization, artery	-		4	#	#	5	#
		+		1	#	#	0	#
Heart	: Myocardial degeneration/fibrosis	-		3	#	#	5	#
		+		1	#	#	0	#
		++		1	#	#	0	#
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-		5	5	5	1	5
		+		0	0	0	4*	0
	Cellular infiltration, lymphocyte, periportal	-		4	5	5	5	5
		+		1	0	0	0	0
	Necrosis, focal	-		4	5	5	5	5
		+		1	0	0	0	0
	Microgranuloma	-		4	5	3	5	4
		+		1	0	2	0	1
	Hyperplasia, bile duct	-		5	4	5	5	5
		+		0	1	0	0	0
Small intestine	: Dilatation, lacteal	-		5	5	3	0	5
		+		0	0	2	0	0
		++		0	0	0	1	0
		+++		0	0	0	4	1

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

No abnormalities were detected in the brain, thyroid, parathyroid, thymus, trachea, stomach, large intestine, adrenal, urinary bladder, testis, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone, bone marrow, lymph nodes and mammary gland from animals of control and 500 mg/kg groups.

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

Table 24-2

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

Organs	: Findings	Grade Dose(mg/kg/day) No. of animals	At the end of administration period				At the end of recovery period		
			0		30	120	500	0	
			5	5	5	5	5	5	500
Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-		1	#	#	1	#	#
		+		4	#	#	4	#	#
	Basophilic tubule, unilateral	-		3	#	#	4	#	#
		+		2	#	#	1	#	#
Pituitary	: Cyst, anterior lobe	-		4	#	#	3	#	#
		+		1	#	#	2	#	#
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-		0	#	#	0	#	#
		+		5	#	#	5	#	#
	Deposit, pigment, brown	-		0	#	#	0	#	#
		+		5	#	#	5	#	#
Prostate	: Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	-		4	#	#	5	#	#
		+		1	#	#	0	#	#
Epididymis	: Granuloma, spermatic	-		4	#	#	5	#	#
		+		1	#	#	0	#	#

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

No abnormalities were detected in the the brain, thyroid, parathyroid, thymus, trachea, stomach, large intestine, adrenal, urinary bladder, testis, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone, bone marrow, lymph nodes and mammary gland from animals of control and 500 mg/kg groups.

Table 25

Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol propoxylated in the combined repeated dose toxicity study with the 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)		No. of animals				
			0 5	30 5	120 5	500 1 ^b FD 5		0 5	500 5
Lung	: Accumulation, foam cell	-		4	#	#	1 4		#
		+		1	#	#	0 1		#
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	-		5	5	5	0 1	5	5
		+		0	0	0	0 4	0	0
Glandular stomach	: Dilatation, fundic gland	-		0	0	0	1 0	0	0
		+		5	4	5	1 5	5	5
Small intestine	: Dilatation, lacteal	-		0	1	0	0 0	0	0
		+		5	5	5	1 4	4	4
Kidney	: Degeneration, vacuolar, proximal tubular epithelium	-		0	#	#	1 0	#	#
		++		0	#	#	0 0	#	#
Urinary bladder	: Cellular infiltration, lymphocyte, submucosa	-		4	#	#	1 5	#	#
		+		1	#	#	0 0	#	#
Pituitary	: Cyst, anterior lobe	-		4	#	#	1 4	#	#
		+		1	#	#	0 0	#	#
Thymus	: Hemorrhage	-		0	#	#	0 1	#	#
		+		5	#	#	0 0	#	#
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-		0	#	#	0 0	0/1 ^b	#
		+		5	#	#	1 5	0/1	#
	: Deposit, pigment, brown	-		0	#	#	0 0	0/1 ^b	#
		+		4	#	#	1 5	0/1	#
		++		1	#	#	0 0	1/1	#

a : Satellite group. b : Examined the animal with a macroscopic abnormality.

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

FD : Found dead.

No abnormalities were detected in the brain, thyroid, parathyroid, trachea, large intestine, heart, adrenal, ovary, uterus, spinal cord, sciatic nerve, bone, bone marrow, lymph nodes and mammary gland from animals of control and 500mg/kg groups.

Table 26 The number of cells in seminiferous epithelia assessed by the individual examination in male rats treated orally with 4,4'-isopropylidenediphenol propoxylated 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	0.68	2.39	6.82	0.73	2.43	7.28	0.09	3.99	7.25	0.08	5.87
		S.D.	0.10	0.23	0.26	0.03	0.13	0.37	0.01	0.23	0.12	0.01	0.37
500	5	Mean	0.55	0.24	6.74	0.76	2.51	7.28	0.09	4.20	7.35	0.09 *	5.45
		S.D.	0.09	0.10	0.28	0.03	0.16	0.37	0.02	0.24	0.32	0.01	0.27

G : spermatogonia.

P : pachytene spermatocyte.

R : preleptotene spermatocyte.

Z : zygotene spermatocyte.

T : round spermatid.

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

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

Dose (mg/kg/day)	0	30	120	500
Estrous cycle (days, Mean ± S.D.)	4.1 ± 0.4 (0/17) ^a	4.0 ± 0.1 (0/12) ^a	4.0 ± 0.0 (0/12) ^a	4.2 ± 0.6 (5/17) ^a *
No. of pairs mated	12	12	12	12
No. of pairs with successful copulation	12	12	12	12
Copulation index (%)	100	100	100	100
Pairing days until copulation (days, Mean ± S.D.)	2.3 ± 1.2	2.8 ± 3.1	1.8 ± 0.8	1.8 ± 1.0
No. of pregnant females	12	12	12	11
Fertility index (%)	100	100	100	91.7
No. of corpora lutea (Mean ± S.D.)	16.2 ± 1.9	15.8 ± 1.2	16.4 ± 1.2	15.6 ± 0.8
No. of implantation sites (Mean ± S.D.)	14.9 ± 1.4	15.5 ± 1.3	15.7 ± 1.5	14.7 ± 1.3
Implantation index (%), Mean ± S.D.)	92.9 ± 9.1	98.4 ± 2.9	95.4 ± 5.3	94.2 ± 6.3
No. of pregnant females with parturition	12	12	12	11
Gestation length (days, Mean ± S.D.)	22.4 ± 0.5	22.3 ± 0.5	22.2 ± 0.4	22.4 ± 0.5
No. of pregnant females with live pups	12	12	12	10
Gestation index (%)	100	100	100	83.3
No. of pregnant females with live pups on day 4	12	12	12	10

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.

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

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

Dose(mg/kg/day)	0		30		120		500	
No. of pups born	13.8	± 1.3	14.3	± 1.4	14.5	± 1.8	14.2	± 1.1
Delivery index (%)	93.0	± 7.1	92.9	± 9.6	92.7	± 8.3	95.5	± 6.6
No. of pups alive on day 0 of lactation								
Total	13.6	± 1.4	14.2	± 1.5	14.3	± 1.5	13.8	± 1.5
Male	7.3	± 1.8	7.3	± 2.3	7.1	± 1.7	6.4	± 1.2
Female	6.3	± 1.9	6.8	± 2.2	7.2	± 1.1	7.4	± 1.4
Live birth index (%)	98.2	± 4.7	98.9	± 3.8	98.5	± 3.6	97.1	± 5.0
Sex ratio(Male/Female)	1.16		1.07		1.00		0.91	
No. of pups alive on day 4 of lactation								
Total	13.5	± 1.4	14.0	± 1.7	13.9	± 1.4	13.6	± 1.6
Male	7.3	± 1.8	7.3	± 2.4	6.9	± 1.6	6.4	± 1.2
Female	6.3	± 1.9	6.8	± 2.2	7.0	± 1.3	7.2	± 1.5
Viability index (%)	99.4	± 2.0	98.7	± 4.4	97.9	± 5.6	98.5	± 3.3
Body weight of live pups (g) on day 0								
Male	7.0	± 0.6	7.0	± 0.5	6.8	± 0.5	6.5	± 0.5
Female	6.6	± 0.6	6.6	± 0.5	6.4	± 0.4	6.0*	± 0.7
on day 4								
Male	11.4	± 1.2	11.4	± 1.2	10.7	± 1.5	9.8*	± 1.9
Female	10.9	± 1.4	10.7	± 1.4	10.2	± 1.3	9.2	± 2.1

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.

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

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

Dose(mg/kg)	0	30	120	500
No. of pups examined	166	171	174	141
No. of pups with external malformations [#]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

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

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

Dose(mg/kg/day)	0	30	120	500
No. of pups examined	165	171	174	141
No. of pups with Visceral malformations [#]	0 (0)	1 (0.6±2.0)	0 (0)	0 (0)
Visceral malformations [#] Enlargement of spleen	0 (0)	1 (0.6±2.0)	0 (0)	0 (0)
No. of pups with Visceral variations [#]	1 (0.6±2.2)	0 (0)	2 (1.3±4.4)	0 (0)
Visceral variations [#] Tymic remnant in neck	0 (0)	0 (0)	1 (0.6±2.2)	0 (0)
Persistent left umbilical artery	1 (0.6±2.2)	0 (0)	1 (0.6±2.2)	0 (0)

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