２００４年１１月　８日

4,4'-メチレンジフェノールの
ラットを用いる28日間
反復経口投与毒性試験
（回復14日間）

厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室　委託

財団法人食品薬品安全センター
秦　野　研　究　所

【目　　次】

【要　　約】

4,4'-メチレンジフェノール（略語：MDP）の28日間反復経口投与毒性試験（回復14日間）を雌雄のSprague-Dawley系ラットを用いて実施した。雌雄とも4群構成とし1群には媒体である0.1%Tween 80添加0.5%CMC Na水溶液を、他の3群には被験物質を、それぞれ60、250および1000 mg/kgの用量で28日間にわたり強制経口投与した。雌雄ともに用いた動物数は、対照群および1000 mg/kg投与群は回復試験を含む各10匹、その他の群は各5匹とした。

その結果、1000 mg/kg投与群の雌雄で投与第1週に摂餌量の減少がみられ、雄の1000 mg/kg投与群で体重増加抑制が投与第4日から15日まで認められた。一般状態では、1000 mg/kg投与群の雌雄で、投与後に腹臥位姿勢、うずくまり、自発運動の低下、歩行失調および閉眼がみられた。これらの一般状態の異常は大多数の例では投与初日に認められ、投与第7日以降はみられなかった。また、詳細な臨床観察では、被験物質投与によると思われる変化は認められなかった。血液生化学検査では、総コレステロール濃度の低下が、雌雄の250 mg/kg以上の投与群でみられ、雌ではA/G比の低下とアルカリ性フォスファターゼ（ALP）活性の上昇にも有意差が認められた。さらに、1000 mg/kg投与群ではγ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）活性が有意に上昇し、トリグリセライド濃度の増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）活性の低下が認められた。病理学検査では、肝臓の相対重量が250 mg/kg以上の雌雄の投与群で増加しており、そのうち1000 mg/kg投与群の雌雄では、小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。また、雌では250 mg/kg以上の投与群で副腎の相対重量が増加し、皮質に束状帯細胞のびまん性肥大が観察された。回復試験期間終了時には、肝臓および副腎のこれらの変化は認められなかった。

以上の結果から、4,4'-メチレンジフェノールの無毒性量は雌雄とも60 mg/kg/dayと考えられた。

【試　験　目　的】

4,4'-メチレンジフェノールは、特殊ポリカーボネートや特殊エポキシ樹脂の原料として用いられている。その毒性についてはラットにおける急性毒性試験の報告があり、雄ラットのLD50は経口投与で4950 mg/kgである[1)]。

今回、OECD既存化学物質安全性点検等に係る毒性調査の一環として、4,4'-メチレンジフェノールの安全性確認のための資料を得ることを目的としてラットにおける28日間反復経口投与毒性試験および14日間回復試験を実施した。

なお、本試験は、OECD化学物質試験法ガイドライン「〔407〕げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験」（1995年7月27日採択）および「化学物質GLP」（平成12年3月1日改正、環保安第41号、生衛発第268号、平成12・02・14基局第1号）を遵守して実施した。

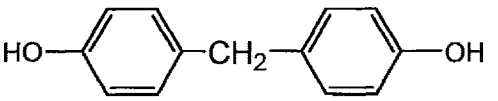
【試　験　方　法】

1．被験物質

被験物質として用いた4,4'-メチレンジフェノールの性状は下記のとおりである。

化学名	4,4'-メチレンジフェノール
別名	4,4'-メチレンビスフェノール
略称	MDP
英名	4,4'-Methylenediphenol
CAS No.	620-92-8
分子式	$C_{13}H_{12}O_2$
分子量	200.24
物理化学的性質	性　状　：　白色結晶
	融　点　：　163℃
	沸　点　：　提供元からのデータなし
	蒸 気 圧　：　提供元からのデータなし
	分配係数　：　提供元からのデータなし
	比　重　：　提供元からのデータなし

構造式



本試験には、　　:より提供された4,4'-メチレンジフェノール（ロット番号：　　、純度：99.91%）を用いた。被験物質は受領後、使用時まで被験物質受領保管室において室温（遮光・密閉、高温を避ける）で保管した。試験終了後に返却した被験物質について提供者が再度品質試験を実施し、試験期間中の安定性を確認した（Appendix A）。

2．使用動物および飼育方法

生後4週で購入した雌雄のSprague-Dawley系ラット［Crj:CD(SD)IGS、SPF、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター］［動物購入日：2003年3月31日、入荷匹数：雄34匹、雌34匹、入荷時体重：雄78.7～91.6 g（平均85.4 g）、雌64.6～75.7 g（平均71.0 g）］を検疫と馴化を兼ね、入荷日も含めて8日間にわたり予備飼育した。個体識別は、試験計画番号および仮動物番号を記載した動物カードを飼育ケージに掛けた。検疫終了後、一般状態に異常の認められなかった雌雄各30匹を試験に供した［投与開始日：2003年4月8日、試験開始時体重：雄148.3～172.5 g（平均158.2 g）、雌123.4～138.3 g（平均127.9 g）］。動物は、全飼育期間を通じて、許容温度21.0～25.0℃、許容湿度40.0～75.0%、換

気回数約 15 回／時間、照明 12 時間（7～19 時点灯）に設定された飼育室内で金属製金網床ケージ（220W×270D×190H mm）に 1 匹ずつ収容し、固型飼料（CE-2、日本クレア株式会社）および水道水（秦野市水道局給水）を自由に摂取させて飼育した。なお、飼育期間中、飼育室の温湿度の実測値は許容値の範囲内にあり（温度 22.0～25.0℃、湿度 50.5～70.0%）、試験に支障を来す温湿度の異常は認められなかった。また、供給した飼料および水には試験に支障を来す可能性のある混入物はなかった。

群分け後、本試験に用いた各動物の耳介には耳パンチを用いて一連の個体番号を標識し、また、群ごとに色の異なる動物カードに試験計画番号、性別、群（投与量）、動物番号を記入して飼育ケージに掛け個体識別の補助とした。余剰動物は、本試験の途中に微生物モニタリングで 3 匹使用し、残り 5 匹は本試験終了時に解剖した。

3．投与検体の調製

4,4'-メチレンジフェノールを各濃度ごとに秤量し、乳鉢で摩砕後、0.1%Tween 80（ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート；ICI 社、商標 Tween 80 相当品；和光製薬株式会社、製造番号:TCG4269）添加 0.5 %CMC Na（カルメロースナトリウム；丸石製薬株式会社、製造番号:2115）水溶液（注射用水；光製薬株式会社、製造番号:A207TT）を加えて所定濃度の懸濁液を調製した。検体は投与時まで冷暗所（冷蔵庫内、実温度 3～5℃）に保管し、調製後 7 日以内に使用した。

本試験に先立ち、本被験物質の 0.6 および 10 w/v%の調製検体について冷暗所下（冷蔵庫内）における調製後 8 日間の安定性を確認した（Appendix B）。また、初回調製検体について投与検体中の被験物質の含量および均一性を測定し、規定範囲内（含量：調製指示値の 102～103%、均一性：98.3～103%）にあることを確認した（Appendix C, D）。

調製検体中の被験物質濃度の測定は、各調製検体を 1 mL 採取し、メタノールで一定量とした後、メタノールで適宜希釈して試料溶液を調製した。別に、被験物質を必要量秤取し、メタノールに溶解して標準溶液（2、5、10 μg/mL）を調製した。試料溶液および標準溶液を高速液体クロマトグラフ（HPLC）法により測定し、標準溶液から作成する検量線を用いて濃度を求めた。

HPLC 条件	分析カラム	:	Inertsil ODS-2（内径 4.6 mm、長さ 150 mm、粒子径 5 μm、ジーエルサイエンス㈱）
	移動相	:	水/アセトニトリル(65:35 v/v)
	流速	:	1.0 mL/min
	カラム温度	:	40℃
	検出波長	:	280 nm
	試料注入量	:	10 μL

4．群および群分け

本試験の投与量は投与量設定のための予備試験（試験計画番号：C-02-005、投与量：0、250、500 および 1000 mg/kg）の結果に基づき決定した。すなわち、4,4'-メチレンジフェノールを雌動物に 7 日間反復経口投与した結果、250 mg/kg 以上の投与群で自発運動の低下が観察され、1000 mg/kg 投与群ではよろめき歩行および腹臥位姿勢も認められた。しかし、これらの症状は投与初日のみの変化か、あるいは投与の経過に伴い発現しなくなった。また、250 mg/kg 以上の投与群では総コレステロール濃度の低下傾向が見られたほか、1000 mg/kg 投与群では有意な体重増加抑制が認められた。剖検においては、各群に被験物質の影響と考えられる所見はみられなかった。

以上の結果から、OECD ガイドラインに定める限度用量である 1000 mg/kg を本試験の高用量とし、以下公比約 4 で除して 250 および 60 mg/kg を中用量および低用量とした。また、媒体である 0.1%Tween 80 添加 0.5%CMC Na 水溶液を投与する対照群を設け、回復試験を行う対照群および 1000 mg/kg 投与群は各 10 匹、その他の群は各 5 匹の動物を使用した。

群分けは検疫終了時の測定体重をもとに体重別層化無作為抽出法により行った。各群の投与量および動物番号等を以下に示した。

投与物質		投与量 (mg/kg)	被験物質濃度 (w/v%)	投与容量[a] (mL/kg)	動物番号 雄	動物番号 雌	剖検時期[b]
対照群	0.1%Tween 80 添加0.05%CMC Na 水溶液	0	0	10	1～5	31～35	回復
					6～10	36～40	投与
低用量群	MDP	60	0.6	10	11～15	41～45	投与
中用量群	MDP	250	2.5	10	16～20	46～50	投与
高用量群	MDP	1000	10.0	10	21～25	51～55	回復
					26～30	56～60	投与

a) 雌雄とも最近時の体重をもとに個体別に投与液量（mL）を算出した。
b) 回復：投与期間終了後は回復試験に用い、回復試験期間終了時に定期解剖を行った。
投与：投与期間終了時に定期解剖を行った。

5．投与方法

投与経路は OECD 化学物質試験法ガイドラインに従い経口とした。投与は 9 時から 12 時の間に 1 日 1 回、28 日間、ラット用胃管を用いて強制経口投与した。検体は、投与に先立ち超音波装置に 30 秒間かけ、マグネチックスターラーで撹拌しながら注射筒に吸引した。投与容量は 10 mL/kg とし、各投与時に得られている最も近い時点の体重をもとに個体別に投与液量を算出した。

なお、投与期間中の日数および週の表記法は、投与開始日および投与開始週をそれぞれ投与第1日および投与第1週とし、回復試験期間中の日数および週の表記法もこれに準じて回復第1日および回復第1週とした。

6．検査項目

1）一般状態

全例について毎日（投与期間中は投与前、投与直後および投与約2～3時間後、回復試験期間中は1日1回）一般状態の観察を行った。

2）詳細な臨床観察

スコアリング法による詳細な臨床観察を、投与前に1回行い、投与開始後は回復試験期間終了日まで1週間に1回、投与後1時間の時点の観察を行った。投与第4週には、刺激に対する反応性の観察も合わせて実施した。

詳細な臨床観察項目

ケージ越し：姿勢・体位、自発運動、発声、振戦、痙攣、攣縮
ハンドリング時：取り出し易さ、扱い易さ、心拍動、体温、被毛、皮膚色、可視粘膜、流涙、眼球突出、瞳孔径、流涎
作業台上の観察：姿勢・体位、探索行動、身づくろい、発声、挙尾反応、歩行、常同行動、奇妙な行動、振戦、痙攣、呼吸数、立毛、眼裂、排尿回数、排便回数、接触に対する反応、撤去反応、耳介反射

刺激に対する反応性の観察

聴覚刺激に対する反応　：驚愕反応
視覚刺激に対する反応　：視覚定位、瞳孔反射
固有感覚刺激に対する反応：正向反射

3）体重

全例の体重および摂餌量を以下の頻度で測定した。体重は投与第1週には投与第1日の投与直前と投与第4日、投与第2週以降の投与期間および回復試験期間中は週に2回の頻度で測定した。その他、投与期間終了日、回復試験期間終了日および剖検日にも体重を測定した。

4）摂餌量

摂餌量は投与第1週では投与第1日から2日にかけて1日あたりの摂餌量を測定し、以後回復試験期間終了週まで毎週1回の頻度で測定した。

5）尿検査

全例について投与第4週および回復試験第2週に動物を代謝ケージに収容して4時間尿あるいは新鮮尿を採取し、以下の項目について検査した。

項目	測定法	使用機器
色調・混濁度	視　診	
沈渣	鏡　検	光学顕微鏡
pH・潜血・蛋白質・糖・ｹﾄﾝ体	試験紙法	ｸﾘﾆﾃｯｸ 200＋（ﾊﾞｲｴﾙ・三共）
ｳﾛﾋﾞﾘﾉｰｹﾞﾝ・ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ	同　上	同　上

また、24時間の蓄尿を採取し、天秤を用いて尿量の測定ならびに重量法により比重を求めた。

6）血液学検査

投与期間終了時および回復試験期間終了時に解剖を行った動物（以下、定期解剖例と記す）全例を採血前（屠殺剖検前）に18～24時間絶食させた。その後、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で腹部後大静脈から抗凝固剤として EDTA-2K を用いて採血し、以下の項目について検査した。ただし、プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間の測定には、上記の採血に先立って、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で、腹部後大静脈から抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを用いて採取した血液を分離して得た血漿を用いた。

項目	測定法	使　用　機　器
赤血球数（RBC）	自動（電気抵抗法）	血液自動分析装置 CELL-DYN3500SL（ﾀﾞｲﾅﾎﾞｯﾄ）
白血球数（WBC）	同上（ﾌﾛｰｻｲﾄﾒﾄﾘｰ・ﾚｰｻﾞｰ光散乱法/電気抵抗法）	同上
白血球分類	同上（ﾌﾛｰｻｲﾄﾒﾄﾘｰ・ﾚｰｻﾞｰ光散乱法[a]）	同上
血色素量(Hb)	同上（吸光度法）	同上
平均赤血球容積（MCV）	同上（電気抵抗法）	同上
血小板数	同上（電気抵抗法）	同上
ﾍﾏﾄｸﾘｯﾄ値（Ht）	計算（RBC×MCV×0.001）	
平均赤血球血色素量（MCH）	計算（Hb×1000/RBC）	
平均赤血球血色素濃度（MCHC）	計算（Hb×100/Ht）	
ﾌﾟﾛﾄﾛﾝﾋﾞﾝ時間（PT）	光散乱検出法	全自動血液凝固測定装置 CA-1000（東亜医用電子）
活性部分ﾄﾛﾝﾎﾞﾌﾟﾗｽﾁﾝ時間（APTT）	同上	同上

a) 白血球分類の検査の補助として静脈血塗抹標本（Wright-Giemsa 染色）を作製した。

7）血液生化学検査

前述の採血に引き続き、同様の麻酔および採血部位の条件下で全例からヘパリンを抗凝固剤として採取した血液を分離して得た血漿について、以下の項目を検査した。

項目	測定法	使用機器
総蛋白濃度	ﾋﾞｳﾚｯﾄ法	生化学自動分析装置 COBAS-MIRA plus (ﾛｼｭ･ﾀﾞｲｱｸﾞﾉｽﾃｨｯｸｽ)
ｱﾙﾌﾞﾐﾝ濃度	BCG 法	同上
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ濃度	ｺﾚｽﾃﾛｰﾙｵｷｼﾀﾞｰｾﾞ・HDAOS 法	同上
ｸﾞﾙｺｰｽ濃度	ﾍｷｿｷﾅｰｾﾞ・G-6-PDH 法	同上
尿素窒素濃度	ｳﾚｱｰｾﾞ・GlDH 法	同上
ｸﾚｱﾁﾆﾝ濃度	Jaffé 法	同上
ｱﾙｶﾘﾌｫｽﾌｧﾀｰｾﾞ(ALP) 活性	GSCC 法	同上
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ (AST(GOT))活性	IFCC 法	同上
ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ (ALT(GPT))活性	同上	同上
γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾍﾟﾌﾟﾁﾀﾞｰｾﾞ (γ-GTP)活性	同上	同上
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾗｲﾄﾞ濃度	GPO・HDAOS（ｸﾞﾘｾﾘﾝ消去）法	同上
総ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ濃度	ｱｿﾞﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ法	同上
無機ﾘﾝ濃度 (Inorg. phos.)	ﾓﾘﾌﾞﾃﾞﾝ酸直接法	同上
ｶﾙｼｳﾑ濃度	OCPC 法	同上
A/G 比	計算	
ﾅﾄﾘｳﾑ 濃度	ｲｵﾝ 電極法	全自動電解質分析装置 EA05 (A&T)
ｶﾘｳﾑ 濃度	同上	同上
塩素濃度	同上	同上

8）病理学検査

採血後、必要に応じて腋窩動脈を切断して放血屠殺した後、全例の器官および組織を肉眼的に観察し各動物の脳、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、子宮、卵巣の重量を測定した。また、各器官重量を剖検日の体重で除してそれぞれの相対重量を算出した。

肉眼的観察に引き続き、以下の器官あるいは組織を摘出して保存した。なお、精巣および精巣上体はブアン液に固定し(長期保存は 0.1 M リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液を使用)、その他の器官・組織は 0.1 M リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液に固定した。さらに、対照群および 1000 mg/kg 投与群の全例の固定・保存した器官・組織をパラフィン包埋して薄切し、

ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した。その後、光学顕微鏡を用いて組織学検査を実施した。その結果、1000 mg/kg 投与群の雌雄の肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大が、雌の副腎皮質に束状帯細胞のび慢性の肥大が認められた。そのため、投与期間終了時屠殺例の 60 および 250 mg/kg 投与群と回復期間終了時屠殺例の対照群および 1000 mg/kg 投与群の雌雄の肝臓、雌の副腎についても病理組織学検査を行った。

固定・保存した器官・組織
脳、脊髄、甲状腺、心臓、気管、肺（気管支を含む）、肝臓、 腎臓、胸腺、脾臓、副腎、胃、小腸（回腸、パイエル板を含む）、大腸（結腸）、 精巣、精巣上体、前立腺、精嚢(凝固腺を含む)、卵巣、子宮、膣、膀胱、下顎リンパ節、 腸間膜リンパ節、坐骨神経、大腿骨骨髄、大腿骨、病変部

7．データ解析法

体重、摂餌量および半定量検査を除く尿検査、定期解剖例の血液学検査、血液生化学検査の値および器官重量は、各群ごとに平均値および標準偏差を求めた。次いで、試験群の構成が対照群を含めて 3 群以上の場合は、Bartlett の方法により分散の一様性について検定（有意水準：5%）を行った。分散が一様であった場合には一元配置型の分散分析を行い、群間に有意性（有意水準：5%）が認められた場合は Dunnett 法により多重比較を行った。また、分散が一様でなかった場合は Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意性（有意水準：5%）が認められた場合には Dunnett 型の検定法で多重比較を行った。ただし、いずれかの群で分散が 0 となった場合には、Bartlett による検定は行わずに Kruskal-Wallis の順位検定を行い、その結果、群間に有意性が認められた場合には Dunnett 型の検定法により多重比較を行った。一方、試験群が対照群を含め 2 群の場合には対照群と被験物質投与群の各平均値の差の検定は F-検定（有意水準：5%）を行い、等分散の場合には Student の t 検定法、不等分散の場合には Aspin-Welch の t 検定法を用いて有意差検定を行った。ただし、どちらかの群で分散が 0 となった場合には t 検定は実施しなかった。

尿の半定量検査成績は、対照群を含めて 3 群以上ある場合、列の累積または m×n の分割表を用いる χ^2 検定を行い、有意性（有意水準：5%）が認められた場合には Dunnett 型の検定法により多重比較を行った。ただし、周辺度数が 0 になった場合には、検定は実施しなかった。また、対照群を含めて 2 群の場合、Wilcoxon の順位和検定を行った。ただし、どちらかの群で分散が 0 となった場合は、検定は実施しなかった。また、沈渣について検定

は実施しなかった。

さらに、病理組織所見でグレード分けしたデータはMann-WhitneyのU検定（両側検定）法により、また、陽性グレードの合計値はFisherの直接確率検定（片側検定）法により、対照群と各被験物質投与群との間の有意差検定を行った（有意水準：5%）。

【結　　果】

1．死亡例

投与期間および回復試験期間中に、対照群を含むいずれの群にも死亡例はなかった。

2．一般状態（Table 1、Appendix 1）

投与初日に、1000 mg/kg 投与群の雌雄のほとんどの例で、投与後に腹臥位姿勢からうずくまりおよび自発運動の低下を示した。さらに、この際、歩行失調、閉眼を伴う例も認められた。これらの症状は投与後約 3 時間には回復したが、雌の 1 例では 3 時間以降も継続した。投与第 2 日では、腹臥位姿勢またはうずくまりと自発運動の低下が 1000 mg/kg 投与群の雌雄に各 4 例認められたが、雄においては投与第 3 日以降、認められなかった。一方、雌 1 例では腹臥位姿勢と自発運動の低下が投与第 5 日まで見られ、投与第 6 日には 2 例で認められたが、これらの症状は投与第 7 日以降認められなかった。

また、一過性の流涎が 1000 mg/kg 投与群の雌で投与第 6 日から、雄では投与第 8 日から投与後にみられ、投与期間中に、雄で 8 例、雌で 9 例に認められた。なお、これらの中には投与直前からの流涎も雌雄各 2 例にみられた。250 mg/kg 投与群においても雌で投与第 21 日、雄で投与第 24 日から一過性の流涎がみられ、最終的には雄 2 例、雌 3 例に認められた。さらに、雌の 1000 mg/kg 投与群の 8 例、250 mg/kg 投与群の 1 例に下腹部の被毛の汚れが認められ、1000 mg/kg 投与群では、計 3 例に回復試験期間の第 3 日までみられた。その他、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例の皮膚に痂皮形成がみられたが、他の個体ではみられないことから偶発的なものであると判断した。

3．詳細な臨床観察（Table 2、Appendix 2）

試験期間中に週一回行ったスコアリング法による観察では、ケージ越しの観察で、投与期間中に雌雄各群に変化はなかった。ハンドリング時では、一般状態の観察時に認められた雌雄での流涎と雌における下腹部の被毛の汚れが投与第 2 週から認められた。そのほかに対照群と各被験物質群に差は認められなかった。作業台上の観察時では、異常症状は認められず、排尿および排便回数でも投与期間中に対照群と各被験物質群の雌雄に差はなかった。接触に対する反応は、対照群と各被験物質投与群との間に差はなかった。

投与第 4 週に行った刺激に対する反応性の観察では、いずれの観察項目にも対照群と各

被験物質投与群との間に差は認められなかった。

回復試験期間では、いずれの観察項目にも対照群と被験物質投与群との間に差は認められなかった。

4．体重（Fig. 1、Table 3、Appendix 3）

投与期間中、1000 mg/kg 投与群の雄に、投与第 4 日から投与第 15 日まで体重増加に有意な抑制がみられたが、それ以後は有意な抑制は認められなかった。回復試験期間中には、対照群との間で体重推移に有意な差は認められなかった。

5．摂餌量（Fig. 2、Table 4、Appendix 4）

1000 mg/kg 投与群の雌雄において、投与第 1 日から 2 日にかけて測定した投与第 1 週の摂餌量に有意な減少がみられたが、これ以後、有意な差は認められなかった。

回復試験期間中では、雌雄ともに摂餌量に有意な差は認められなかった。

6．尿検査所見 (Table 5、Appendix 5)

投与第 4 週の検査で 1000 mg/kg 投与群の雌雄に尿 pH の有意な低下が認められ、雌では回復期間終了週の検査においても有意な低下がみられた。1000 mg/kg 投与群の雌雄において認められたこと、また、1000 mg/kg 投与群の雄において腎臓の相対重量が有意に増加していたことから被験物質投与の影響が考えられるが、尿 pH は種々の要因を受け変動しやすいことから[2)]、その原因については明らかではなかった。また、雄で潜血反応陽性が 1000 mg/kg 投与群において投与第 4 週の検査で 2 例と回復期間終了週の検査で 1 例に認められ、これらの例では、沈渣においても赤血球が確認された。しかし、病理組織学検査では、これらを関連づけるような異常所見は認められなかった。その他に投与期間終了週および回復期間終了週の検査では、被験物質投与群と対照群との間に明らかな変化は認められなかった。

7．血液学検査所見（Table 6、Appendix 6）

投与期間終了時の検査では、雌の各被験物質投与群で血小板数に有意な増加がみられた。しかし、雌ラットの血小板数の生理的範囲が、$101.8 \pm 19.6 \times 10^4/\mu L$[3)] に対して本試験では、対照群の値が $96.5 \pm 4.8 \times 10^4/\mu L$ と低い傾向であった。しかし、用量依存的な変化が認めら

れるため被験物質投与の影響も考えられるが病理組織学検査でこれに関連づけられるような所見は認められず、また、他の血液検査値に異常もみられないことから原因は不明であった。なお、対照群の雄1例では、採血時、麻酔中に死亡したが、測定結果に影響を及ぼすことは無いと判断し、その値を採用した（生化学検査も同様）。

回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群の雌の平均赤血球血色素濃度に有意差が認められたが、生理的変動の範囲内であるため、被験物質の影響によるものではないと判断した。その他には対照群と比較して雌雄いずれにおいても有意な差は認められなかった。

８．血液生化学検査所見（Table 7、Appendix 7）

投与期間終了時では、1000 および 250 mg/kg 投与群の雌雄で総コレステロール濃度に有意な減少が認められ、さらに、雌の 1000 mg/kg 投与群では γ-GTP 活性および ALP 活性が有意に上昇し、トリグリセライド濃度の増加と AST 活性および A/G 比の低下が認められた。また、雌の 250 mg/kg 投与群においても A/G 比の低下と ALP 活性の上昇に有意差が認められた。雌の 250 mg/kg 投与群でみられた総ビリルビン濃度の低下は、用量依存的変化もなく被験物質投与の影響ではないと判断した。

回復試験期間終了時の検査では、1000 mg/kg 投与群の雄の総コレステロール濃度の増加と雌の無機リン濃度の増加および塩素濃度の減少が有意に認められた。しかし、これらの変化は、生理的変動の範囲内であった。その他には、対照群と比較して雌雄いずれにおいても有意な差は認められなかった。

９．病理学検査所見

１）器官重量（Table 8～9、Appendix 8～9）

投与期間終了時の雌雄の肝臓では、1000 mg/kg 投与群で実重量および相対重量に、250 mg/kg 投与群でも相対重量に有意な増加が認められた。また、投与期間終了時の副腎では、雌の 1000 mg/kg 投与群で実重量および相対重量が、250 mg/kg 投与群では相対重量に有意な増加が認められた。その他、雄の 1000 および 250 mg/kg 投与群で腎臓の相対重量が有意に増加していたほか、雌の 1000 mg/kg 投与群で胸腺の実重量に有意な減少が認められた。

回復試験期間終了時の剖検では、対照群と比較して雌雄いずれの器官重量にも変化は認められなかった。

2）剖検所見（Table 10、Appendix 10）

投与期間終了時剖検例

1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に肝臓の腫大が認められた。また、雄の対照群および 60 mg/kg 投与群の腎臓に片側あるいは両側性の腎盂の拡張が 60 mg/kg 投与群の両側の精巣に小型化が各々1 例観察されたほか、1000 mg/kg 投与群に脾臓の小型化と頸部背側の皮膚に痂皮形成が、それぞれ 1 例認められた。その他、雌では、1000 mg/kg 投与群の 1 例の陰部被毛に、褐色の汚れがみられた。

回復試験期間終了時剖検例

1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に脾臓の腫大が認められた。その他、雌雄の対照群および被験物質投与群に異常所見は認められなかった。

3）組織学検査所見（Table 11、Appendix 11、Photo 1～4）

投与期間終了時剖検例

肝臓では、1000 mg/kg 投与群の雌雄各 2 例に小葉中心性の肝細胞肥大が観察された（Photo 1, 2）。また、全例に門脈周囲性の脂肪化が観察されたが、対照群と各被験物質投与群との間には程度の差は認められなかった。その他、雄の 1000 mg/kg 投与群に被膜下に限局した壊死巣と対照群に小肉芽腫が各 1 例みられた。

副腎では、1000 および 250 mg/kg 投与群の雌全例の皮質に、束状帯細胞のびまん性の肥大が観察され、そのうち 1000 mg/kg 投与群の変化の程度は、250 mg/kg 投与群に比較して増強する傾向が認められた（Photo 3, 4）。一方、雄の 1000 mg/kg 投与群および対照群には、異常所見は認められなかった。

腎臓では、皮質に好塩基性尿細管が 1000 mg/kg 投与群の雌雄全例、対照群の雄 3 例、雌 4 例、髄質に鉱質沈着が 1000 mg/kg 投与群の雄 3 例、雌 2 例、対照群の雄 2 例、雌 3 例に観察されたが、いずれの所見も対照群と 1000 mg/kg 投与群の間に明らかな程度の差は認められなかった。また、1000 mg/kg 投与群の雄の 1 例に皮質の被膜下に嚢胞が、雌の 1 例に好酸性円柱が観察され、対照群では、片側の腎盂の拡張が雄の 1 例に、腎乳頭部における間質の浮腫および集合管内の好中球浸潤と皮髄境界部の嚢胞がそれぞれ雌の 1 例にみられた。その他、剖検時に腎盂の拡張が認められた 60 mg/kg 投与群の雄 1 例には、片側に腎盂の拡張と皮質に好塩基性尿細管が観察された。

脾臓では、1000 mg/kg 投与群および対照群の雌雄全例に髄外造血が、雌全例に褐色色素の沈着がみられたが、対照群と 1000 mg/kg 投与群の間に程度の差は認められなかった。

肺では、肺胞内に泡沫細胞の集簇が対照群の雄 1 例に、動脈周囲に好酸球の浸潤が 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に、動脈壁の鉱質沈着が対照群の雌 1 例にそれぞれみられた。

心臓では、心筋に限局性の炎症が対照群の雄 1 例に観察された。

また、剖検時に頸部背側の皮膚に痂皮が認められた 1000 mg/kg 投与群の雄の 1 例には、好中球およびリンパ球の浸潤と痂皮形成を伴う潰瘍があり、精巣の小型化が認められた 60 mg/kg 投与群の雄の 1 例には、多核巨細胞を伴うびまん性の精細管萎縮およびライディッヒ細胞のびまん性の過形成が観察された。

回復試験期間終了時剖検例

投与期間終了時に、1000 mg/kg 投与群の雌雄の肝臓に認められた、小葉中心性の肝細胞肥大および雌の副腎の皮質にみられた束状帯細胞のびまん性肥大は回復試験終了時では認められなかった。

肝臓では、1000 mg/kg 投与群と対照群の雌雄全例に門脈周囲性の脂肪化が観察されたが、対照群と 1000 mg/kg 投与群の間に程度の差は認められなかった。また、小肉芽腫が各群の雌雄で 1 から 2 例に、限局性の動脈炎が対照群の雄 1 例に、被膜下に限局した壊死巣が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例にそれぞれみられた。剖検時に脾臓の腫大が認められた 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例の肝臓には、びまん性の単細胞壊死、小肉芽腫や限局性の壊死巣、クッパー細胞のびまん性の増加がみられ、脾臓には、中等度な髄外造血に加えて、好中球の浸潤を伴う限局性の壊死巣および線維化を伴う限局性の肉芽組織が観察された。

その他には、対照群および被験物質投与群の雌雄で病理組織検査を実施した器官に異常所見は認められなかった。

【考　　察】

4,4'-メチレンジフェノールを 60、250 および 1000 mg/kg の用量で雌雄の Sprague-Dawley 系ラットに 28 日間にわたって強制経口投与し、その後 14 日間の回復試験期間を設けた。

体重では、雄の 1000 mg/kg 投与群で投与第 4 日から 15 日まで増加の抑制が認められ、摂餌量では、雌雄とも投与第 1 日から 2 日にかけて測定した投与第 1 週に減少がみられた。しかし、これらは以後、順調に回復した。一般状態では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で、投与後に腹臥位姿勢、うずくまり、自発運動の低下、歩行失調および閉眼が認められた。しかし、これらの症状がみられたのは、投与初日に多く、ほとんどの例ではこれ以降、認められなかった。その他、250、1000 mg/kg 投与群で認められた一過性の流涎は、投与直前にもみられていることから本被験物質の　刺激性を有する物理的刺激による反応性の流涎と考えられた。雌の 1000 および 250 mg/kg 投与群で認められた下腹部被毛の汚れは、雌の対照群では認められていないことから、被験物質投与による影響が考えられるがこの他に異常所見は認められず、原因は不明であった。

病理学検査では、肝臓重量が 250 mg/kg 投与群以上の雌雄で増加し、1000 mg/kg 投与群の雌雄に、小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。さらに、血液生化学検査では、雌の 1000 mg/kg 投与群に、γ-GTP 活性の有意な上昇と AST 活性の有意な低下、トリグリセライド濃度の増加および A/G 比の減少、250 mg/kg 投与群以上で ALP 活性の有意な上昇もみられた。これらの変化の内、肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大および γ-GTP 活性の有意な上昇は、本被験物質の類似物質であるメチレンジフェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験[4] においても、同様の変化が認められていることから、被験物質投与の影響によるものと考えられた。しかし、AST 活性、トリグリセライド濃度、A/G 比および ALP 活性の変化については、前記の類似物質であるメチレンジフェノールの試験においては認められなかったが、本被験物質投与の影響が考えられた。また、雌では 250 mg/kg 以上の投与群で副腎の相対重量が有意に増加し、皮質に束状帯細胞のびまん性肥大が観察された。血液生化学検査では、総コレステロール濃度の低下が、雌雄の 250 mg/kg 以上の投与群でみられた。これらの変化も、前記のメチレンジフェノールの試験[4] で認められたことから、被験物質投与の影響によるものと考えられた。肝臓および副腎のこれらの変化は、回復期間終了時には認められなかった。

以上の結果から 4,4'-メチレンジフェノールの 28 日間反復投与によって引き起こされた毒性変化は、雌雄の 250 mg/kg 以上の投与群で認められた肝臓重量の増加および雌の 250 mg/kg 以上の投与群で認められた副腎の相対重量の増加と副腎皮質の束状帯細胞のびまん性肥大であり、また、雌雄の 250 mg/kg 以上の投与群で認められた総コレステロール濃度の低下であった。よって、無毒性量は雌雄の 60 mg/kg/day と考えられた。

【参　考　文　献】

1）Smyth,Jr.H.,F., Carpenter,C.,P., Well,C.,S.et al. : American Industrial Hygiene Association Journal. 23,95-107（1962）

2）谷本　義文：実験動物の血液・尿生化学：p.123（1988）

3）田嶋嘉雄ら：実験動物の生物学的特性データ：p.103,161（1989）

4）須藤雅人、伊藤重美、泉孔美子ら：　メチレンジフェノールのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験.化学物質毒性試験報告.8(1)：949－961（2001）

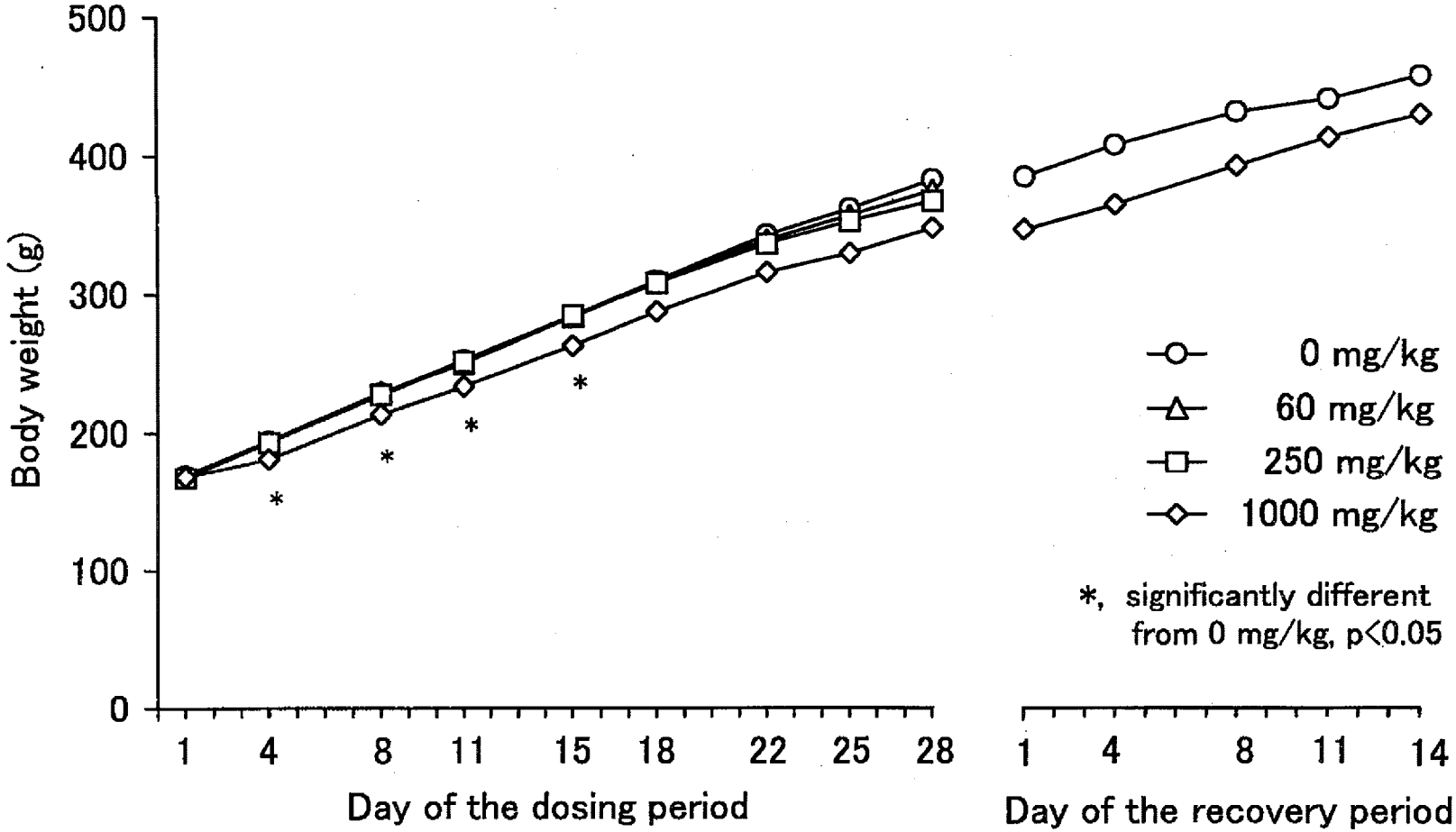


Fig. 1-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Body weight changes in males

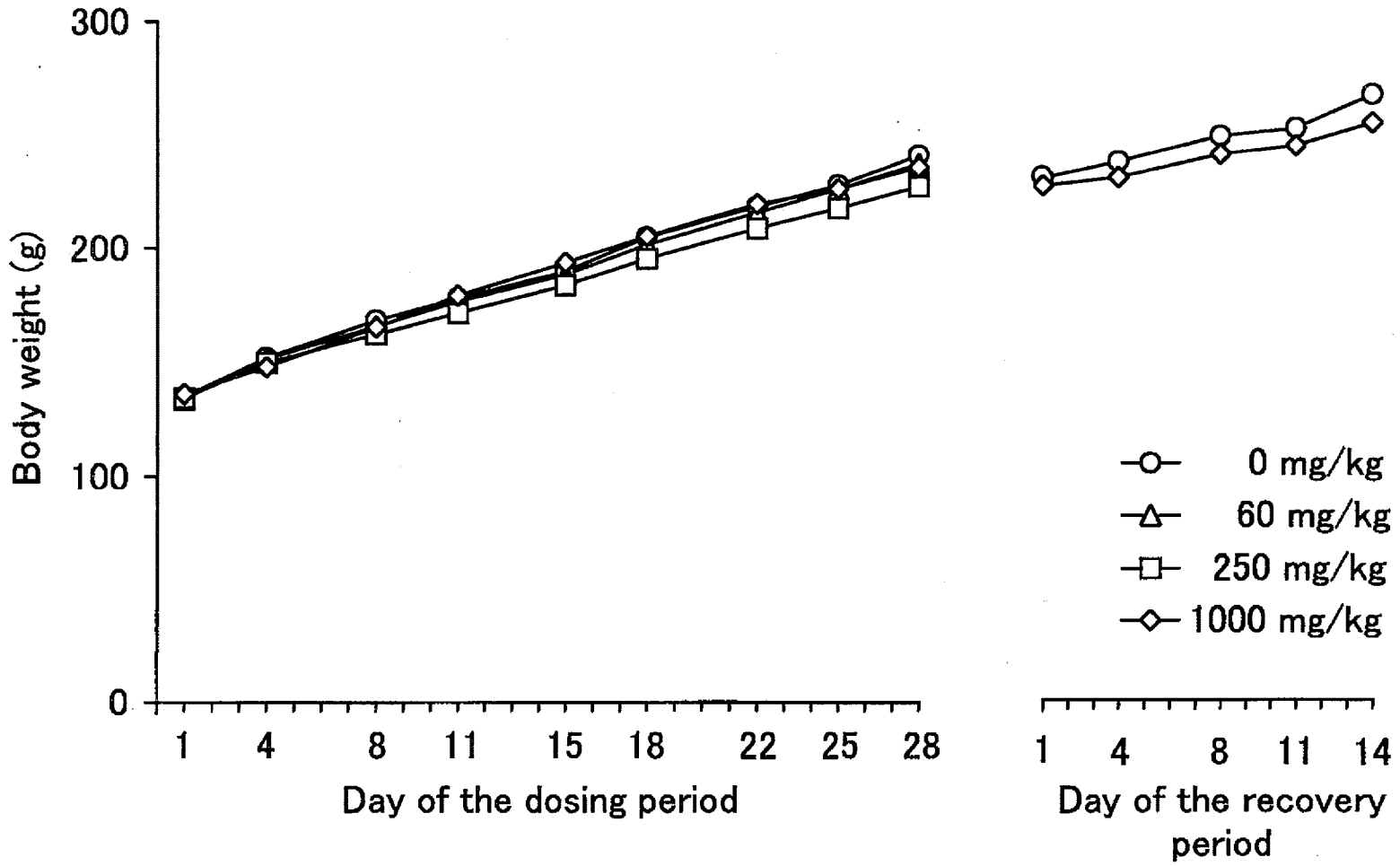


Fig. 1-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Body weight changes in females

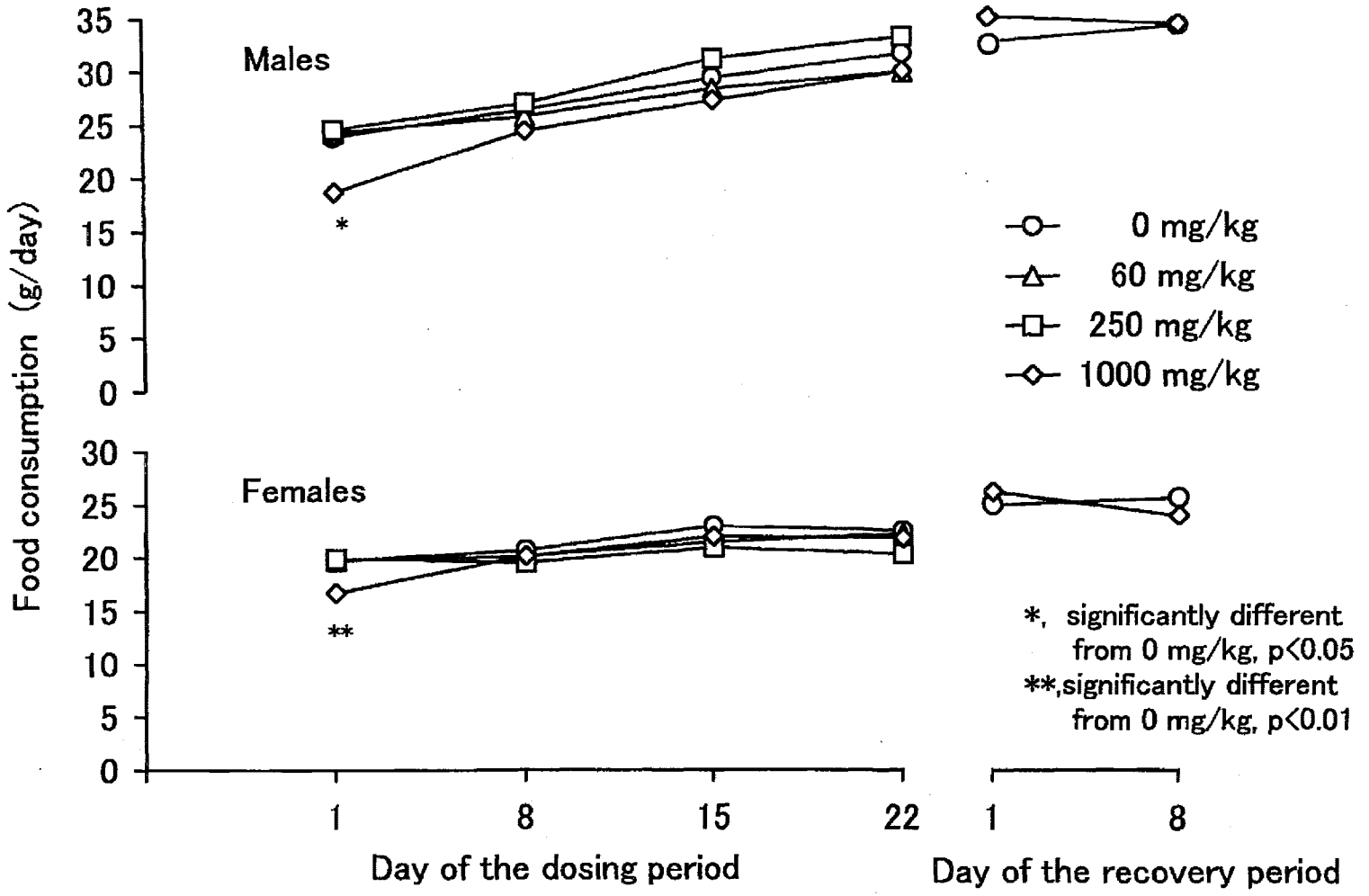


Fig. 2

Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Food consumption in males and females

Table 1-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4, 4'-methylenediphenol in rats

Clinical signs in males

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Number of animals with clinical signs																															Total
			Day of the dosing period																													Day of the recovery period[a]		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		1	2-14	
Decrease in locomotor activity	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	10	4	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	10
Prone position	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	9	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	9
Crouching position	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	8	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	8
Ataxic gait	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	3
Eyelid closure	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	2
Salivation	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	2	1	–	–				2
	1000	10	–	–	–	–	–	–	–	3	5	2	–	3	2	4	3	6	2	3	3	2	2	3	2	3	6	5	5	5		–	–	8
Crust formation	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	1	1	1		–	–	1

–, no animal showed the sign
a), the recovery test was performed in 5 animals for each of the 0 and 1000 mg/kg groups

Table 1-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4, 4'-methylenediphenol in rats

Clinical signs in females

Clinical signs	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Number of animals with clinical signs																																Total
			Day of the dosing period																													Day of the recovery period [a]		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		1 2 3	4–14	
Decrease in locomotor activity	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	9	4	1	1	1	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	9
Prone position	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	4	2	1	1	1	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	4
Crouching position	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	5	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	7
Ataxic gait	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	3	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	3
Eyelid closure	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	1000	10	2	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	2
Salivation	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	–	1	2	1	–	1				3
	1000	10	–	–	–	–	–	1	1	1	6	7	2	3	4	2	4	2	1	3	1	–	2	3	3	3	5	2	3	3		– – –	–	9
Soiled perineal region	0	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–		– – –	–	–
	60	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–				–
	250	5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	1	1	1	1	1	1				1
	1000	10	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	5	8	8		3 1 1	–	8

–, no animal showed the sign

a), the recovery test was performed in 5 animals for each of the 0 and 1000 mg/kg groups

Table 2-1
Twenty eight day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4, 4'-methylenediphenol in rats
Detailed clinical observations

Male

			Before				1W				2W				3W				4W				R1W		R2W	
		score or cord	0	60	250	1000	0	60	250	1000	0	60	250	1000	0	60	250	1000	0	60	250	1000	0	1000	0	1000
responses to handling	B.W.R.F.C.	0	10	5	5	10	8	5	4	9	9	4	5	10	7	5	4	9	8	5	5	10	5	4	5	5
		2	0	0	0	0	2	0	1	1	1	1	0	0	3	0	1	1	2	0	0	0	0	1	0	0
	H.B.	0	10	5	5	10	10	5	4	10	10	5	5	10	8	5	4	9	9	5	5	10	5	4	5	5
		2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0
	Fur	0	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	5	10	5	5	5	5
		J04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Salivasion	0	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	5	9	10	5	5	9	10	5	5	8	5	5	5	5
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
outside of home cage	Urination	0	6	5	5	9	7	4	3	6	5	4	4	6	7	4	4	6	7	5	4	8	5	4	4	4
		1	4	0	0	1	1	1	1	4	5	1	1	4	3	1	1	4	3	0	1	2	0	1	1	1
		2	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Defecatior	0	9	5	5	8	7	5	5	9	9	4	4	8	6	5	4	9	10	4	4	10	5	5	5	3
		1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	3	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
		2	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Touch response	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	10	5	5	10	7	5	5	9	10	4	4	10	7	5	5	10	9	5	5	10	5	3	5	5
		6	0	0	0	0	3	0	0	1	0	1	1	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0

Before: before administration, 1W,2W,3W,4W: administration period, R1W,R2W: recovery period
Dose: 0 (0mg/kg,0.1%Tween80 0.5%CMC Na), 60 (60mg/kg),250 (250mg/kg), 1000 (1000mg/kg)
Number of animals: 0mg/kg 10 , 60mg/kg 5 , 250mg/kg 5 , 1000mg/kg 10
B.W.R.F.C.(Behavior while removing from cage); 0 animal is easily removed, 2 vocalization withant resisting being picked up
H.B.(Handling behavior); 0 no resistance, 2 vocalizes but dose not resist hadling
Fur: 0 normal, J04 soiled fur
Salivation: 0 not observed, 2 wetted around mouth, 4 wetted mouth to mandibula
Urination: number of stool observed during 30 sec.
Defecation: number of stool observed during 30 sec.
Touch response: 2 decreased reaction, 4 normal, 6 refused slightly

Table 2-2
Twenty eight day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4, 4'-methylenediphenol in rats
Detailed clinical observations

Female

			Before				1W				2W				3W				4W				R1W		R2W	
		score or cord	0	60	250	1000	0	60	250	1000	0	60	250	1000	0	60	250	1000	0	60	250	1000	0	1000	0	1000
responses to handling	B.W.R.F.C.	0	9	5	5	10	10	4	4	10	10	5	3	9	9	5	5	10	8	4	4	10	5	5	5	5
		2	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0
	H.B.	0	9	5	5	10	10	5	5	10	10	5	3	9	9	5	5	10	8	4	4	8	5	5	5	5
		2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	2	1	1	2	0	0	0	0
	Fur	0	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	4	9	10	5	4	9	10	5	4	4	5	5	5	5
		J04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	6	0	0	0	0
	Salivasion	0	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	5	9	10	5	5	10	10	5	5	9	5	5	5	5
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
outside of home cage	Urination	0	10	3	4	9	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	5	10	4	5	4	3
		1	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Defecatior	0	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	5	10	10	5	5	10	5	5	5	5
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Touch response	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	9	4	4	10	9	4	3	10	10	5	4	10	9	5	5	10	9	5	4	10	5	5	5	5
		6	1	1	1	0	1	1	2	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0

Before: before administration, 1W,2W,3W,4W: administration period, R1W,R2W: recovery period
Dose: 0 (0mg/kg,0.5%CMC Na), 100 (100mg/kg),300 (300mg/kg), 1000 (1000mg/kg)
Dose: 0 (0mg/kg,0.1%Tween80 0.5%CMC Na), 60 (60mg/kg),250 (250mg/kg), 1000 (1000mg/kg)
B.W.R.F.C.(Behavior while removing from cage); 0 animal is easily removed, 2 vocalization withant resisting being picked up
H.B.(Handling behavior); 0 no resistance, 2 vocalizes but dose not resist hadling
Fur: 0 normal, J04 soiled fur
Salivation: 0 not observed, 2 wetted around mouth, 4 wetted mouth to mandibula
Urination: number of stool observed during 30 sec.
Defecation: number of stool observed during 30 sec.
Touch response: 2 decreased reaction, 4 normal, 6 refused slightly

Table 3-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Body weight changes in males

Dose (mg/kg)	Number of animals	Day of the dosing period								
		1	4	8	11	15	18	22	25	28
0	10	168.9 ±5.6	193.6 ±8.1	227.8 ±11.0	251.4 ±13.8	283.1 ±16.0	308.4 ±19.1	341.8 ±24.5	360.6 ±28.2	381.2 ±30.3
60	5	169.5 ±8.5	194.0 ±10.3	228.5 ±14.6	249.0 ±15.8	282.5 ±19.5	306.9 ±20.2	338.1 ±23.7	355.5 ±24.4	373.8 ±24.8
250	5	167.6 ±6.7	193.2 ±10.1	227.1 ±15.1	250.5 ±16.5	283.3 ±19.8	307.2 ±22.4	335.2 ±23.5	351.8 ±25.8	365.9 ±28.2
1000	10	168.0 ±7.1	181.1 * ±9.8	212.9 * ±10.9	232.7 * ±14.0	261.7 * ±17.3	286.3 ±21.2	314.6 ±24.0	328.3 ±23.4	346.4 ±24.0

Dose (mg/kg)	Number of animals	Day of the recovery period				
		1	4	8	11	14
0	5	383.0 ±32.5	405.8 ±35.8	429.3 ±39.1	438.4 ±36.4	455.4 ±40.3
1000	5	344.6 ±28.1	363.1 ±31.4	390.8 ±29.8	410.9 ±32.7	427.9 ±34.4

Parameter, mean(g)±S.D.
*, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.05$

Table 3-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Body weight changes in females

Dose (mg/kg)	Number of animals	Day of the dosing period								
		1	4	8	11	15	18	22	25	28
0	10	134.6 ±5.0	151.7 ±7.1	168.1 ±9.3	177.5 ±9.2	189.4 ±11.5	204.5 ±10.6	217.8 ±11.1	227.3 ±12.6	240.6 ±13.6
60	5	133.7 ±5.7	151.1 ±9.4	165.3 ±12.8	176.2 ±16.0	187.9 ±20.1	201.1 ±16.4	215.1 ±17.4	225.6 ±23.9	236.7 ±28.3
250	5	134.2 ±5.0	149.6 ±5.6	161.8 ±5.3	171.2 ±8.0	183.2 ±8.6	194.9 ±11.9	208.2 ±14.3	217.2 ±14.3	227.0 ±18.3
1000	10	135.8 ±4.9	147.5 ±5.0	164.9 ±6.3	178.9 ±6.4	193.0 ±8.3	204.9 ±11.0	219.1 ±10.3	225.7 ±9.7	235.3 ±13.8

Dose (mg/kg)	Number of animals	Day of the recovery period				
		1	4	8	11	14
0	5	236.1 ±11.5	243.5 ±13.1	255.0 ±12.1	258.5 ±17.6	273.6 ±15.9
1000	5	232.7 ±13.9	236.3 ±15.1	246.7 ±15.8	250.6 ±14.6	261.0 ±12.9

Parameter, mean(g)±S.D.

Table 4
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Food consumption in males and females

Sex	Dose (mg/kg)	Initial number of animals [a)]	Day of the dosing period				Day of the recovery period	
			1	8	15	22	1	8
Male	0	10	23.7 ±1.1	26.2 ±1.7	29.1 ±1.7	31.2 ±2.8	32.5 ±3.4	33.9 ±3.2
	60	5	24.1 ±1.1	25.6 ±2.1	28.1 ±2.8	29.5 ±2.4		
	250	5	24.4 ±1.1	26.8 ±2.9	30.9 ±2.9	32.8 ±2.8		
	1000	10	18.5 * ±3.2	24.2 ±2.8	27.0 ±3.5	29.6 ±3.0	34.9 ±5.4	34.1 ±4.4
Female	0	10	19.6 ±0.6	20.6 ±1.8	22.8 ±2.2	22.3 ±4.7	24.6 ±1.9	25.2 ±3.2
	60	5	19.6 ±1.1	20.0 ±1.1	21.3 ±1.7	22.0 ±4.8		
	250	5	19.8 ±0.7	19.4 ±1.3	20.8 ±2.4	20.1 ±3.7		
	1000	10	16.6 ** ±2.5	20.0 ±2.1	21.8 ±1.9	21.6 ±2.3	25.8 ±1.8	23.5 ±2.1

Parameter, mean(g/day)±S.D.
*, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.05$
**, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.01$
a), the recovery test was performed in 5 animals for each of the 0 and 1000 mg/kg groups

Table 5-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Urinalysis in males and females on day 23 of the dosing period

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Color	Turbidity	pH									Protein				Glucose	Ketone		Bilirubin		Occult blood				Urobilinogen	
			ly	−	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	≧9.0	−	±	+	++	−	−	±	−	+	−	±	+	++	±	+
Male	0	10	10	10	0	0	0	0	0	5	3	2	0	0	3	7	0	10	7	3	10	0	10	0	0	0	10	0
	60	5	5	5	0	0	0	0	0	1	3	0	1	1	2	2	0	5	1	4	5	0	5	0	0	0	5	0
	250	5	5	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	0	4	1	0	5	1	4	5	0	5	0	0	0	5	0
	1000	10	10	10	0	1	0	3	3	3	0	0	0**	4	1	3	2	10	7	3	10	0	8	0	0	2	9	1
Female	0	10	10	10	0	0	0	1	3	1	3	2	0	7	2	1	0	10	9	1	10	0	10	0	0	0	8	2
	60	5	5	5	0	0	1	1	0	0	2	1	0	5	0	0	0	5	5	0	5	0	5	0	0	0	5	0
	250	5	5	5	0	0	1	1	1	2	0	0	0	5	0	0	0	5	5	0	5	0	5	0	0	0	5	0
	1000	10	10	10	2	1	3	2	2	0	0	0	0**	7	0	1	2	10	10	0	9	1	10	0	0	0	8	2

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Microscopic examination of urinary sediment: Red blood cells				Crystal			Cast	White blood cells	Epithelial cells		Urinary volume (mL/24hr)	Specific gravity
			−	±	+	++	−	±	+	−	−	−	±		
Male	0	10	10	0	0	0	0	10	0	10	10	10	0	20.9±4.3	1.051±0.005
	60	5	5	0	0	0	0	5	0	5	5	5	0	22.8±6.4	1.047±0.008
	250	5	5	0	0	0	0	5	0	5	5	5	0	20.6±4.6	1.051±0.007
	1000	10	8	0	1	1	0	10	0	10	10	10	0	24.7±6.0	1.047±0.009
Female	0	10	10	0	0	0	0	10	0	10	10	9	1	11.7±5.4	1.051±0.016
	60	5	5	0	0	0	1	4	0	5	5	4	1	13.5±5.3	1.042±0.010
	250	5	5	0	0	0	1	4	0	5	5	5	0	23.4±15.0	1.037±0.022
	1000	10	10	0	0	0	1	7	2	10	10	9	1	23.5±18.3	1.038±0.020

Color ly, light yellow
Turbidity, ketone and occult blood −, negative; ±, trace; +, slight; ++, moderat
Protein (mg/dL) −, negative; ±, trace; +, 30; ++, 100
Glucose (g/dL) −, negative
Bilirubin −, negative; +, slight
Urobilinogen (EU/dL) ±, 0.1; +, 1.0
Red blood cells, cast and white blood cells (count/3 visual field) −, not observed; ±, 1-9; +, 10-99; ++, 100-299
Crystal and epithelial cells −, not observed; ±, a few; +, abundant
**, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.01$

Table 5-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Urinalysis in males and females on day 9 of the recovery period

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Color	Turbidity	pH								Protein			Glucose	Ketone			Bilirubin		Occult blood			Urobilinogen	
			ly	-	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	≧9.0		-	±	+	-	-	±	+	-	+	-	±	+	±	+
Male	0	5	5	5	0	0	1	2	2	0	0		1	2	2	5	2	3	0	5	0	5	0	0	5	0
	1000	5	5	5	0	0	3	1	1	0	0		0	1	4	5	3	1	1	5	0	4	0	1	5	0
Female	0	5	5	5	0	0	0	1	1	0	3		3	0	2	5	4	1	0	4	1	5	0	0	3	2
	1000	5	5	5	1	1	1	2	0	0	0	*	4	1	0	5	5	0	0	5	0	5	0	0	5	0

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Microscopic examination of urinary sediment										Urinary volume (mL/24hr)	Specific gravity
			Red blood cells			Crystal		Cast	White blood cells	Epithelial cells				
			-	±	+	-	±	-	-	-	±			
Male	0	5	5	0	0	1	4	5	5	5	0		26.0±5.4	1.046±0.012
	1000	5	4	0	1	0	5	5	5	4	1		20.4±3.8	1.055±0.007
Female	0	5	5	0	0	0	5	5	5	5	0		14.5±4.0	1.048±0.019
	1000	5	5	0	0	0	5	5	5	5	0		16.0±5.1	1.044±0.012

Color ly, light yellow
Turbidity, ketone and occult blood -, negative; ±, trace; +, slight
Protein (mg/dL) -, negative; ±, trace; +, 30
Glucose (g/dL) -, negative
Bilirubin -, negative; +, slight
Urobilinogen (EU/dL) ±, 0.1; +, 1.0
Red blood cells, cast and white blood cells (count/3 visual field) -, not observed; ±, 1-9; +, 10-99
Crystal and epithelial cells -, not observed; ±, a few
*, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.05$

Table 6-1-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Hematological findings in males at the end of the dosing period

Dose (mg/kg)	Number of animals	RBC ($x10^4/\mu L$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
0	5	798 ±30	15.8 ±0.9	47.4 ±2.5	59.4 ±1.5	19.8 ±0.5	33.3 ±0.4
60	5	778 ±35	15.4 ±1.0	46.0 ±2.7	59.0 ±1.3	19.8 ±0.5	33.6 ±0.2
250	5	795 ±41	15.5 ±0.8	46.4 ±2.8	58.3 ±1.1	19.5 ±0.4	33.5 ±0.4
1000	5	765 ±17	15.0 ±0.4	45.2 ±1.6	59.1 ±1.3	19.7 ±0.5	33.3 ±0.5

Dose (mg/kg)	Number of animals	WBC ($x100/\mu L$)	Neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($x10^4/\mu L$)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	91.0 ±27.9	5 ±2	1 ±0	0 ±0	3 ±3	90 ±4	109.7 ±8.1	20.1 ±6.6	23.3 ±3.1
60	5	118.4 ±14.1	7 ±2	1 ±0	0 ±0	3 ±1	89 ±3	126.4 ±7.7	22.5 ±4.2	25.3 ±2.3
250	5	84.2 ±9.5	7 ±2	1 ±0	0 ±0	5 ±2	88 ±2	120.2 ±7.0	24.9 ±8.3	26.3 ±2.7
1000	5	90.5 ±20.8	8 ±3	1 ±0	0 ±0	5 ±2	86 ±6	115.3 ±14.5	24.0 ±12.4	24.4 ±3.7

Parameter, mean ±S.D.

Table 6-1-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Hematological findings in females at the end of the dosing period

Dose (mg/kg)	Number of animals	RBC ($x10^4/\mu L$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
0	5	737 ±18	14.8 ±0.3	44.2 ±1.5	60.0 ±1.5	20.1 ±0.4	33.6 ±0.4
60	5	722 ±25	14.7 ±0.5	43.5 ±1.5	60.2 ±1.3	20.3 ±0.3	33.8 ±0.6
250	5	744 ±38	14.6 ±0.5	43.2 ±1.5	58.0 ±1.2	19.6 ±0.3	33.8 ±0.4
1000	5	725 ±28	14.1 ±0.7	42.3 ±1.4	58.4 ±1.9	19.5 ±1.0	33.5 ±0.9

Dose (mg/kg)	Number of animals	WBC ($x100/\mu L$)	Neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($x10^4/\mu L$)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	54.3 ±12.8	9 ±3	1 ±1	0 ±0	4 ±1	86 ±4	96.5 ±4.8	12.9 ±1.0	19.1 ±1.2
60	5	52.8 ±17.0	8 ±2	1 ±1	0 ±0	4 ±3	86 ±4	109.3 * ±9.2	12.8 ±0.7	19.4 ±0.8
250	5	53.0 ±19.2	9 ±4	1 ±0	0 ±0	5 ±3	86 ±6	116.4 ** ±9.4	13.1 ±0.5	20.1 ±0.8
1000	5	58.6 ±12.1	7 ±2	1 ±0	0 ±0	5 ±2	87 ±2	123.9 ** ±6.3	12.6 ±0.4	19.4 ±1.7

Parameter, mean ±S.D.
*, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.05$
**, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.01$

Table 6-2-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Hematological findings in males at the end of the recovery period

Dose (mg/kg)	Number of animals	RBC ($x10^4/\mu L$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
0	5	810 ±50	15.0 ±0.5	45.0 ±2.0	55.7 ±2.4	18.6 ±0.8	33.3 ±0.4
1000	5	780 ±45	14.6 ±0.9	44.0 ±2.7	56.4 ±1.6	18.7 ±0.5	33.2 ±0.3

Dose (mg/kg)	Number of animals	WBC ($x100/\mu L$)	Neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($x10^4/\mu L$)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	85.7 ±20.0	11 ±5	1 ±1	0 ±0	3 ±2	84 ±4	108.8 ±11.6	17.4 ±1.6	22.2 ±1.5
1000	5	76.4 ±11.3	14 ±6	1 ±1	0 ±0	4 ±1	81 ±7	103.0 ±4.7	14.8 ±3.8	20.5 ±2.9

Parameter, mean ±S.D.

Table 6-2-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Hematological findings in females at the end of the recovery period

Dose (mg/kg)	Number of animals	RBC ($x10^4/\mu L$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
0	5	762 ±20	14.7 ±0.3	43.9 ±0.7	57.6 ±1.0	19.3 ±0.4	33.5 ±0.3
1000	5	789 ±32	15.1 ±0.5	44.3 ±1.3	56.1 ±1.4	19.0 ±0.4	34.0 * ±0.2

Dose (mg/kg)	Number of animals	WBC ($x100/\mu L$)	Neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($x10^4/\mu L$)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	37.7 ±13.3	18 ±9	2 ±1	0 ±0	5 ±2	76 ±11	109.4 ±10.9	12.0 ±0.1	17.8 ±1.0
1000	5	48.1 ±18.1	12 ±5	2 ±1	0 ±0	3 ±2	83 ±7	111.9 ±10.4	12.0 ±0.7	17.1 ±1.9

Parameter, mean ±S.D.
*, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.05$

Table 7-1-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Biochemical findings in males at the end of the dosing period

Dose (mg/kg)	Number of animals	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	Tri-glyceride (mg/dL)	Total bilirubin (mg/dL)
0	5	5.4 ±0.3	3.5 ±0.2	1.84 ±0.14	17 ±2	0.5 ±0.1	160 ±34	41 ±6	29 ±14	0.04 ±0.02
60	5	5.4 ±0.3	3.5 ±0.2	1.92 ±0.21	16 ±3	0.5 ±0.1	151 ±15	35 ±7	32 ±11	0.03 ±0.00
250	5	5.5 ±0.1	3.5 ±0.2	1.80 ±0.19	15 ±2	0.6 ±0.1	151 ±9	21 ** ±6	41 ±17	0.04 ±0.01
1000	5	5.8 ±0.1	3.6 ±0.1	1.70 ±0.13	16 ±2	0.5 ±0.1	137 ±22	19 ** ±6	33 ±16	0.04 ±0.01

Dose (mg/kg)	Number of animals	Inorg. phos. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	ALP (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	γ-GTP (U/L)
0	5	8.5 ±1.3	9.2 ±0.6	144.1 ±1.0	4.74 ±1.78	105.7 ±1.3	341 ±110	25 ±4	66 ±12	1 ±0
60	5	7.6 ±0.7	9.1 ±0.3	143.7 ±0.5	3.99 ±0.18	105.8 ±2.8	360 ±73	30 ±8	72 ±20	1 ±2
250	5	8.1 ±1.0	8.9 ±0.2	143.8 ±1.0	4.15 ±0.13	107.1 ±1.1	337 ±90	35 ±7	65 ±14	1 ±1
1000	5	8.9 ±0.7	9.2 ±0.1	144.0 ±1.2	4.22 ±0.33	105.4 ±0.8	474 ±77	40 ±16	61 ±16	2 ±1

Parameter, mean ±S.D.
**, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.01$

Table 7-1-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Biochemical findings in females at the end of the dosing period

Dose (mg/kg)	Number of animals	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	Tri-glyceride (mg/dL)	Total bilirubin (mg/dL)
0	5	5.6 ±0.2	3.6 ±0.2	1.73 ±0.12	20 ±2	0.7 ±0.1	119 ±15	50 ±11	9 ±5	0.06 ±0.00
60	5	5.7 ±0.3	3.5 ±0.2	1.60 ±0.10	21 ±6	0.7 ±0.1	113 ±22	31 ±12	11 ±4	0.04 ±0.01
250	5	5.8 ±0.4	3.5 ±0.2	1.51 * ±0.12	21 ±2	0.6 ±0.1	131 ±17	16 ** ±3	18 ±7	0.04 * ±0.01
1000	5	5.8 ±0.1	3.5 ±0.1	1.53 * ±0.12	18 ±1	0.6 ±0.1	126 ±11	19 * ±2	34 ** ±10	0.06 ±0.02

Dose (mg/kg)	Number of animals	Inorg. phos. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	ALP (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	γ-GTP (U/L)
0	5	7.4 ±0.6	9.1 ±0.2	144.7 ±0.7	4.43 ±0.53	107.6 ±0.4	253 ±80	18 ±1	70 ±6	2 ±1
60	5	7.7 ±1.3	9.1 ±0.3	144.2 ±1.1	4.18 ±0.34	106.6 ±1.6	304 ±50	22 ±7	74 ±16	2 ±1
250	5	7.0 ±0.4	8.9 ±0.4	143.7 ±1.3	4.29 ±0.46	106.7 ±1.7	396 * ±98	21 ±3	58 ±7	2 ±1
1000	5	7.2 ±0.4	9.1 ±0.2	143.4 ±0.5	4.33 ±0.29	105.2 ±1.9	394 * ±93	23 ±4	53 * ±7	4 ** ±1

Parameter, mean ±S.D.
*, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.05$
**, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.01$

Table 7-2-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Biochemical findings in males at the end of the recovery period

Dose (mg/kg)	Number of animals	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	Tri-glyceride (mg/dL)	Total bilirubin (mg/dL)
0	5	5.6 ±0.2	3.5 ±0.2	1.64 ±0.10	19 ±2	0.6 ±0.0	137 ±11	34 ±5	25 ±4	0.04 ±0.01
1000	5	5.5 ±0.2	3.3 ±0.3	1.52 ±0.20	18 ±4	0.6 ±0.1	129 ±15	46 ** ±7	42 ±20	0.03 ±0.01

Dose (mg/kg)	Number of animals	Inorg. phos. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	ALP (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	γ-GTP (U/L)
0	5	6.9 ±0.4	8.9 ±0.2	144.7 ±0.7	3.80 ±0.13	107.5 ±1.1	293 ±50	26 ±5	62 ±5	2 ±1
1000	5	7.4 ±0.4	9.0 ±0.1	144.0 ±1.3	3.74 ±0.16	106.0 ±1.5	288 ±76	33 ±13	72 ±33	2 ±2

Parameter, mean ±S.D.
**, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.01$

Table 7-2-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Biochemical findings in females at the end of the recovery period

Dose (mg/kg)	Number of animals	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	Tri-glyceride (mg/dL)	Total bilirubin (mg/dL)
0	5	5.9 ±0.2	3.8 ±0.3	1.83 ±0.21	21 ±2	0.7 ±0.1	127 ±12	56 ±12	20 ±19	0.07 ±0.01
1000	5	5.9 ±0.4	3.7 ±0.2	1.70 ±0.23	20 ±2	0.7 ±0.1	128 ±19	56 ±8	18 ±4	0.06 ±0.01

Dose (mg/kg)	Number of animals	Inorg. phos. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	ALP (U/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	γ-GTP (U/L)
0	5	5.2 ±0.4	8.6 ±0.2	143.8 ±0.6	3.60 ±0.15	108.7 ±0.3	190 ±39	22 ±3	59 ±5	2 ±1
1000	5	6.0 * ±0.3	8.8 ±0.3	143.2 ±1.3	3.66 ±0.11	107.2 * ±1.0	166 ±20	23 ±5	56 ±7	2 ±1

Parameter, mean ±S.D.
*, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.05$

Table 8-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Absolute organ weights in males and females at the end of the dosing period

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Body weight (g)	Brain (mg)	Thymus (mg)	Heart (mg)	Liver (mg)	Kidneys (mg)	Spleen (mg)	Testes (mg)	Epidi-dymides (mg)	Adrenal glands (mg)
Males	0	5	342.4 ±29.1	1891.6 ±61.7	593.6 ±78.6	1141.5 ±68.9	11061.4 ±992.8	2570.8 ±89.8	678.1 ±76.7	3155.5 ±80.0	728.0 ±28.1	59.2 ±9.6
	60	5	338.3 ±25.3	1904.0 ±68.8	645.3 ±117.3	1127.6 ±99.6	11735.2 ±1028.1	3027.0 ±476.5	649.3 ±56.8	2666.7 ±738.1	693.7 ±73.0	50.1 ±8.3
	250	5	327.8 ±23.5	1870.0 ±68.4	561.8 ±85.7	1174.2 ±110.8	13013.9 ±1425.8	2916.4 ±223.3	654.3 ±93.2	3022.6 ±370.5	697.1 ±73.2	51.8 ±5.9
	1000	5	307.7 ±22.3	1908.4 ±23.9	520.4 ±103.5	1105.7 ±145.6	13540.0 ±1497.8 *	2880.6 ±264.0	672.3 ±115.2	2993.5 ±316.6	699.3 ±128.8	52.0 ±6.8

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Body weight (g)	Brain (mg)	Thymus (mg)	Heart (mg)	Liver (mg)	Kidneys (mg)	Spleen (mg)	Uterus (mg)	Ovaries (mg)	Adrenal glands (mg)
Females	0	5	220.6 ±11.5	1855.5 ±72.4	538.0 ±64.3	825.5 ±32.3	7379.4 ±886.4	1929.1 ±86.3	539.4 ±125.5	501.2 ±168.1	82.8 ±13.8	66.9 ±4.9
	60	5	213.3 ±22.5	1774.0 ±52.3	564.2 ±162.7	762.1 ±99.9	7393.1 ±1037.2	1951.6 ±211.4	496.9 ±78.9	404.3 ±159.2	99.7 ±8.5	70.0 ±8.3
	250	5	203.4 ±15.9	1761.4 ±73.2	454.7 ±40.5	743.3 ±34.5	7947.5 ±1101.8	1857.2 ±142.2	444.0 ±92.5	346.5 ±135.3	90.5 ±10.2	77.5 ±15.7
	1000	5	212.2 ±7.5	1772.6 ±80.2	399.3 ±32.7 **	793.4 ±46.8	9566.4 ±353.4 **	1900.5 ±99.1	526.9 ±40.5	355.7 ±134.0	95.2 ±24.6	87.9 ±6.4 **

Parameter, mean ±S.D.

*, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.05$
**, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.01$

Table 8-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Absolute organ weights in males and females at the end of the recovery period

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Body weight (g)	Brain (mg)	Thymus (mg)	Heart (mg)	Liver (mg)	Kidneys (mg)	Spleen (mg)	Testes (mg)	Epidi-dymides (mg)	Adrenal glands (mg)
Males	0	5	417.7 ±35.0	2007.0 ±127.5	488.3 ±157.1	1357.0 ±141.4	12147.2 ±1696.3	2999.9 ±352.4	732.6 ±54.0	3227.3 ±228.5	955.0 ±25.5	64.5 ±8.6
	1000	5	388.0 ±29.6	1965.2 ±104.7	448.4 ±96.0	1253.1 ±78.5	12792.0 ±928.0	2920.5 ±405.6	1036.0 ±557.4	3173.5 ±262.2	943.2 ±36.3	64.0 ±10.0

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Body weight (g)	Brain (mg)	Thymus (mg)	Heart (mg)	Liver (mg)	Kidneys (mg)	Spleen (mg)	Uterus (mg)	Ovaries (mg)	Adrenal glands (mg)
Females	0	5	249.6 ±13.0	1835.5 ±53.5	440.3 ±60.0	886.2 ±63.4	7508.1 ±786.8	1794.4 ±246.3	481.6 ±38.0	485.8 ±95.7	90.6 ±9.8	69.4 ±6.6
	1000	5	235.4 ±11.4	1778.6 ±67.5	386.8 ±68.0	811.9 ±74.8	7705.5 ±717.3	1877.6 ±188.3	477.4 ±56.1	431.4 ±87.7	98.1 ±16.9	73.9 ±14.3

Parameter, mean ±S.D.

Table 9-1
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4′-methylenediphenol in rats

Relative organ weights in males and females at the end of the dosing period

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Thymus (mg/g)	Heart (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Spleen (mg/g)	Testes (mg/g)	Epidi-dymides (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)
Males	0	5	342.4 ±29.1	5.564 ±0.595	1.738 ±0.214	3.347 ±0.257	32.351 ±1.969	7.545 ±0.598	1.979 ±0.114	9.277 ±0.916	2.136 ±0.160	0.173 ±0.029
	60	5	338.3 ±25.3	5.647 ±0.339	1.901 ±0.249	3.334 ±0.149	34.685 ±1.495	8.935 ±1.058	1.919 ±0.076	7.970 ±2.372	2.066 ±0.315	0.148 ±0.022
	250	5	327.8 ±23.5	5.727 ±0.436	1.713 ±0.217	3.582 ±0.216	39.647 ** ±2.198	8.912 * ±0.648	1.990 ±0.169	9.213 ±0.871	2.124 ±0.123	0.159 ±0.020
	1000	5	307.7 ±22.3	6.231 ±0.485	1.698 ±0.345	3.589 ±0.327	43.940 ** ±2.376	9.376 ** ±0.764	2.174 ±0.265	9.736 ±0.799	2.273 ±0.372	0.169 ±0.020

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Thymus (mg/g)	Heart (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Spleen (mg/g)	Uterus (mg/g)	Ovaries (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)
Females	0	5	220.6 ±11.5	8.434 ±0.601	2.447 ±0.346	3.755 ±0.326	33.388 ±2.773	8.751 ±0.254	2.431 ±0.455	2.263 ±0.709	0.377 ±0.071	0.304 ±0.028
	60	5	213.3 ±22.5	8.374 ±0.688	2.630 ±0.595	3.568 ±0.178	34.591 ±1.684	9.150 ±0.113	2.331 ±0.276	1.934 ±0.820	0.472 ±0.063	0.328 ±0.023
	250	5	203.4 ±15.9	8.701 ±0.713	2.248 ±0.270	3.665 ±0.188	38.975 ** ±2.886	9.150 ±0.635	2.173 ±0.339	1.685 ±0.550	0.446 ±0.044	0.380 * ±0.063
	1000	5	212.2 ±7.5	8.351 ±0.124	1.885 ±0.180	3.740 ±0.201	45.106 ** ±1.857	8.972 ±0.686	2.485 ±0.208	1.670 ±0.604	0.447 ±0.104	0.415 ** ±0.038

Parameter, mean ±S.D.
*, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.05$
**, significantly different from 0 mg/kg, $p<0.01$

Table 9-2
Twenty-eight-day repeat dose oral toxicity study with subsequent 14-day recovery test of 4,4'-methylenediphenol in rats

Relative organ weights in males and females at the end of the recovery period

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Thymus (mg/g)	Heart (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Spleen (mg/g)	Testes (mg/g)	Epidi-dymides (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)
Males	0	5	417.7 ±35.0	4.816 ±0.260	1.167 ±0.352	3.252 ±0.259	28.976 ±1.864	7.179 ±0.549	1.757 ±0.080	7.741 0.427	2.303 ±0.259	0.156 ±0.027
	1000	5	388.0 ±29.6	5.085 ±0.392	1.150 ±0.205	3.234 ±0.092	33.166 ±3.977	7.518 ±0.711	2.768 ±1.793	8.200 ±0.662	2.442 ±0.201	0.166 ±0.029

Sex	Dose (mg/kg)	Number of animals	Body weight (g)	Brain (mg/g)	Thymus (mg/g)	Heart (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Spleen (mg/g)	Uterus (mg/g)	Ovaries (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)
Females	0	5	249.6 ±13.0	7.368 ±0.406	1.777 ±0.343	3.548 ±0.076	30.038 ±2.036	7.170 ±0.716	1.929 ±0.099	1.950 ±0.384	0.364 ±0.041	0.279 ±0.031
	1000	5	235.4 ±11.4	7.568 ±0.463	1.641 ±0.256	3.443 ±0.171	32.721 ±2.439	7.965 ±0.551	2.025 ±0.187	1.826 ±0.323	0.419 ±0.084	0.314 ±0.055

Parameter, mean ±S.D.

Table 10-1-1
Twenty-eight-days repeated orally administered toxicity study of 4,4-methylenediphenol in rats

Summary of macroscopically findings in males at the end of the dosing period

Group	0 mg/kg		60 mg/kg		250 mg/kg		1000 mg/kg	
Grade	—	+	—	+	—	+	—	+
(Liver)	[5]		[5]		[5]		[5]	
Enlargement	5	0	5	0	5	0	4	1
(Kidney)	[5]		[5]		[5]		[5]	
Dilatation, renal pelvis, bilateral	4	1	5	0	5	0	5	0
Dilatation, renal pelvis, right side	5	0	4	1	5	0	5	0
(Spleen)	[5]		[5]		[5]		[5]	
Small	5	0	5	0	5	0	4	1
(Testis)	[5]		[5]		[5]		[5]	
Small, bilateral	5	0	4	1	5	0	5	0
(Skin)	[5]		[5]		[5]		[5]	
Crust, posterior neck	5	0	5	0	5	0	4	1

—, Negative; +, Positive
[ ], Number of animals examined

Table 10-1-2
Twenty-eight-days repeated orally administered toxicity study of 4,4-methylenediphenol in rats

Summary of macroscopically findings in females at the end of the dosing period

Group	0 mg/kg		60 mg/kg		250 mg/kg		1000 mg/kg	
Grade	—	+	—	+	—	+	—	+
(Skin)	[5]		[5]		[5]		[5]	
Soiled fur, brown, perineal region	5	0	5	0	5	0	4	1

—, Negative; +, Positive
[ ], Number of animals examined

Table 10-2-1
Twenty-eight-days repeated orally administered toxicity study of 4,4-methylenediphenol in rats

Summary of macroscopically findings in males at the end of the recovery period

Group	0 mg/kg		1000 mg/kg	
Grade	—	+	—	+
(Spleen)	[5]		[5]	
Enlargement	5	0	4	1

—, Negative; +, Positive
[ ], Number of animals examined

Table 10-2-2
Twenty-eight-days repeated orally administered toxicity study of 4,4-methylenediphenol in rats

Summary of macroscopically findings in females at the end of the recovery period

Group	0 mg/kg		1000 mg/kg	
Grade	—	+	—	+
(All organs)	[5]		[5]	
Abnormality	5	0	5	0

—, Negative; +, Positive
[ ], Number of animals examined

Table 11-1-1
Twenty-eight-days repeated orally administered toxicity study of 4,4-methylenediphenol in rats

Summary of histopathological findings in males at the end of the dosing period

Dose	0 mg/kg						60 mg/kg						250 mg/kg						1000 mg/kg					
Grade	—	±	+	++	+++	Pos.	—	±	+	++	+++	Pos.	—	±	+	++	+++	Pos.	—	±	+	++	+++	Pos.
(Liver) [5]							[5]						[5]						[5]					
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	2
Fatty change, periportal	0	5	0	0	0	5	0	5	0	0	0	5	0	5	0	0	0	5	0	5	0	0	0	5
Microgranuloma	4	1	0	0	0	1	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
Necrosis, focal, subcapsule	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	4	0	1	0	0	1
(Kidney) [5]							[1]						[0]						[5]					
Basophilic tubule, cortex	2	3	0	0	0	3	0	1	0	0	0	1							0	4	1	0	0	5
Mineralization, medulla	3	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0							2	3	0	0	0	3
Cyst, focal, cortex, subcapsule	5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0							4	0	1	0	0	1
Dilatation, renal pelvis, unilateral	4	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1							5	0	0	0	0	0
(Spleen) [5]							[0]						[0]						[5]					
Hematopoiesis, extramedullary	0	4	1	0	0	5													0	3	2	0	0	5
(Heart) [5]							[0]						[0]						[5]					
Inflammation, focal, myocardium	4	1	0	0	0	1													5	0	0	0	0	0
(Lung & Bronchus) [5]							[0]						[0]						[5]					
Accumulation, foam cell, alveolus	4	1	0	0	0	1													5	0	0	0	0	0
Cellular infiltration, eosinophil, around artery	5	0	0	0	0	0													4	1	0	0	0	1
(Testis) [5]							[1]						[0]						[5]					
Atrophy, diffuse, seminiferous tubule with multinucleated giant cell	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1							5	0	0	0	0	0
Hyperplasia, diffuse, Leydig cell	5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1							5	0	0	0	0	0
(Epididymis) [5]							[1]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Brain) [5]							[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Spinal cord) [5]							[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Trachea) [5]							[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Thyroid gland) [5]							[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								

—, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[ ], Number of animals examined

Table 11-1-1(Continued)
Twenty-eight-days repeated orally administered toxicity study of 4,4-methylenediphenol in rats

Summary of histopathological findings in males at the end of the dosing period

Group	0 mg/kg						60 mg/kg						250 mg/kg						1000 mg/kg					
Grade	—	±	+	++	+++	Pos.	—	±	+	++	+++	Pos.	—	±	+	++	+++	Pos.	—	±	+	++	+++	Pos.
(Thymus)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Submandibular lymph node)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Stomach)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Ileum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Colon)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Mesenteric lymph node)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Adrenal gland)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Sciatic nerve)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Urinary bladder)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Prostate)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Seminal vesicle & Coagulating gland)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Femur)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Bone marrow of Femur)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Skin)	[0]						[0]						[0]						[1]					
Crust, on skin																				0	0	1	0	0	1
Ulcer, with cellular infiltration of neutrophil & lymphocyte																				0	0	0	1	0	1

—, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[ ], Number of animals examined

Table 11-1-2
Twenty-eight-days repeated orally administered toxicity study of 4,4-methylenediphenol in rats
Summary of histopathological findings in females at the end of the dosing period

Dose	0 mg/kg						60 mg/kg						250 mg/kg						1000 mg/kg					
Grade	—	±	+	++	+++	Pos.	—	±	+	++	+++	Pos.	—	±	+	++	+++	Pos.	—	±	+	++	+++	Pos.
(Liver)	[5]						[5]						[5]						[5]					
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	2
Fatty change, periportal	0	5	0	0	0	5	0	5	0	0	0	5	0	5	0	0	0	5	0	5	0	0	0	5
(Adrenal gland)	[5]						[5]						[5]						[5]					
Hypertrophy, diffuse, fascicular cell	5	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0 **	5 ##	0	1	4	0	0 **	5 ##
(Kidney)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Basophilic tubule, cortex	1	4	0	0	0	4													0	5	0	0	0	5
Cellular infiltration, neutrophil lumen, collecting tubule, papilla	4	0	1	0	0	1													5	0	0	0	0	0
Edema, interstitium, papilla	4	0	1	0	0	1													5	0	0	0	0	0
Mineralization, medulla	2	2	1	0	0	3													3	2	0	0	0	2
Cyst, cortico-medullary junction	4	1	0	0	0	1													5	0	0	0	0	0
Cast, eosinophilic, cortico-medullary junction	5	0	0	0	0	0													4	1	0	0	0	1
(Spleen)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Hematopoiesis, extramedullary	0	4	1	0	0	5													0	4	1	0	0	5
Deposit, pigment, brown	0	5	0	0	0	5													0	5	0	0	0	5
(Lung & Bronchus)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Mineralization, arterial wall, lung	4	1	0	0	0	1													5	0	0	0	0	0
(Brain)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Spinal cord)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Heart)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Trachea)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								

—, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[ ], Number of animals examined
**, Significantly different from control $p<0.01$ (Two-tailed Mann-Whitney U test)
##, Significantly different from control $p<0.01$ (One-tailed Fisher exact test)

Table 11-1-2(Continued)
Twenty-eight-days repeated orally administered toxicity study of 4,4-methylenediphenol in rats

Summary of histopathological findings in females at the end of the dosing period

Group Grade	0 mg/kg — ± + ++ +++	Pos.	60 mg/kg — ± + ++ +++	Pos.	250 mg/kg — ± + ++ +++	Pos.	1000 mg/kg — ± + ++ +++	Pos.
(Thyroid gland) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Thymus) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Submandibular lymph node) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Stomach) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Ileum) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Colon) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Mesenteric lymph node) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Sciatic nerve) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Urinary bladder) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Ovary) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Uterus) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Vagina) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Femur) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	
(Bone marrow of Femur) No remarkable change	[5]		[0]		[0]		[5]	

—, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[ ], Number of animals examined

Table 11-2-1
Twenty-eight-days repeated orally administered toxicity study of 4,4-methylenediphenol in rats

Summary of histopathological findings in males at the end of the recovery period

Group		0 mg/kg							1000 mg/kg					
Grade		—	±	+	++	+++	Pos.		—	±	+	++	+++	Pos.
(Liver)	[5]							[5]						
Fatty change, periportal		0	5	0	0	0	5		0	5	0	0	0	5
Microgranuloma		3	2	0	0	0	2		4	0	0	1	0	1
Single cell necrosis, hepatocyte, diffuse		5	0	0	0	0	0		4	0	1	0	0	1
Necrosis, focal		5	0	0	0	0	0		4	1	0	0	0	1
Proliferation, Kupffer cell, diffuse		5	0	0	0	0	0		4	0	1	0	0	1
Arteritis, focal		4	0	1	0	0	1		5	0	0	0	0	0
(Spleen)	[0]							[1]						
Hematopoiesis, extramedullary									0	0	0	1	0	1
Granuloma, focal, with fibrosis									0	0	1	0	0	1
Necrosis, focal, with cellular infiltration of neutrophil									0	0	1	0	0	1

—, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[ ], Number of animals examined

Table 11-2-2
Twenty-eight-days repeated orally administered toxicity study of 4,4-methylenediphenol in rats

Summary of histopathological findings in females at the end of the recovery period

Group		0 mg/kg							1000 mg/kg					
Grade		—	±	+	++	+++	Pos.		—	±	+	++	+++	Pos.
(Liver)	[5]							[5]						
Fatty change, periportal		0	5	0	0	0	5		0	5	0	0	0	5
Microgranuloma		4	1	0	0	0	1		3	2	0	0	0	2
Necrosis, focal, subcapsule		5	0	0	0	0	0		4	1	0	0	0	1
(Adrenal gland)	[5]							[5]						
No remarkable change														

—, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade
[ ], Number of animals examined