
2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる

経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

最 終 報 告 書

作成日 2007年1月30日

株式会社日本バイオリサーチセンター

羽島研究所

目次

要約	16
緒言	19
方法	19
1. 被験物質及び媒体	19
2. 投与検体及び濃度確認	19
3. 使用動物及び飼育条件	20
4. 投与経路、投与方法、群構成、投与量及び投与期間	21
5. 観察及び検査項目	23
6. 統計解析	31
結果	32
I. 反復投与毒性	32
1. 一般状態	32
2. 体重	33
3. 摂餌量	33
4. 行動機能 (FOB)	34
5. 感覚反応	34
6. 握力	35
7. 自発運動量	35
8. 尿検査	35
9. 血液学検査	36
10. 血液生化学検査	36
11. 剖検	37
12. 器官重量	38
13. 病理組織学検査	39
II. 生殖発生毒性	41
1. 親動物の生殖発生	41
2. 児動物 (F ₁)	42
考察	43
文献	46

Attachment, Table, Fig. 及び Appendix の目次

Table 1-1 ～1-5	General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 50～ 54
Table 2-1 ～2-2	General signs of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 55～ 56
Table 3-1 ～3-2	General signs of dams during pregnancy in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 57～ 58
Table 4	General signs of dams during lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 59
Table 5-1 ～5-5	General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 60～ 64
Table 6	Body weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 65
Table 7	Body weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 66
Table 8	Body weights of dams during pregnancy in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 67
Table 9	Body weights of dams during lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 68

Table 10	Body weights of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 69
Table 11	Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 70
Table 12	Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 71
Table 13	Food consumption of dams during pregnancy in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 72
Table 14	Food consumption of dams during lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 73
Table 15	Food consumption of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 74
Table 16-1 ~16-6	FOB of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 75~ 80
Table 17-1 ~17-6	FOB of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 81~ 86
Table 18-1 ~18-6	FOB of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 87~ 92
Table 19	Sensory response of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 93
Table 20	Sensory response of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 94
Table 21	Grip strength of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 95

Table 22	Grip strength of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 96
Table 23	Spontaneous motor activity of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 97
Table 24	Spontaneous motor activity of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 98
Table 25-1 ~25-2	Urinary examination of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 99~100
Table 26-1 ~26-2	Urinary examination of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 101~102
Table 27-1 ~27-2	Urinary examination of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 103~104
Table 28-1 ~28-2	Urinary examination of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 105~106
Table 29	Hematological examination of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 107
Table 30	Hematological examination of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 108
Table 31	Hematological examination of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 109

Table 32	Hematological examination of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 110
Table 33	Blood chemical examination of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 111
Table 34	Blood chemical examination of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 112
Table 35	Blood chemical examination of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 113
Table 36	Blood chemical examination of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 114
Table 37	Necropsy findings of dead female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 115
Table 38	Necropsy findings of dead female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 116
Table 39	Necropsy findings of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 117
Table 40	Necropsy findings of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 118
Table 41	Necropsy findings of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 119

Table 42	Necropsy findings of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 120
Table 43	Organ weights of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 121
Table 44	Organ weights of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 122
Table 45	Organ weights of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 123
Table 46	Organ weights of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 124
Table 47	Histopathological findings of dead female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 125
Table 48	Histopathological findings of dead female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 126
Table 49-1 ~49-2	Histopathological findings of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 127~128
Table 50-1 ~50-2	Histopathological findings of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 129~130
Table 51	Histopathological findings of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 131
Table 52	Histopathological findings of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 132

Table 53	Reproductive functions of male rats and female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 133
Table 54	Observation of pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 134
Table 55	Delivery conditions and nursing conditions of dams in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 135
Table 56	General signs of pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 136
Table 57	Body weights of pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 137
Table 58	Necropsy findings of dead pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 138
Table 59	Necropsy findings of pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 139
Fig.1	Chemical structure of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene 140
Fig.2	Body weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 141
Fig.3	Body weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 142
Fig.4	Body weights of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 143
Fig.5	Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 144

Fig.6	Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 145
Fig.7	Food consumption of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene by oral administration 146

要約

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する一般毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖行動に及ぼす影響について検討した。投与量は、720 mg/kg を高用量とし、以下 180 及び 45 mg/kg とした。対照として媒体(トウモロコシ油)投与群を設けた。各群の使用動物数は試験群を雌雄各 12 例とし、雄では各群ともそのうち半数を回復群とした。雌では、試験群とは別に対照群、180 及び 720 mg/kg 群に各 6 例の回復群を設けた。

I. 反復投与毒性

1. 一般状態及び死亡状況

死亡例は、720 mg/kg 群で試験群雌 1 例(投与 9 日)と回復群雌 1 例(投与 14 日)に認められた。720 mg/kg 群の死亡例で被毛の汚れ、自発運動の低下、体温下降、鼻周囲の汚れあるいは口周囲の汚れがみられた。720 mg/kg 群の雌雄の生存例では、被毛の汚れがみられた。なお、雌雄とも 720 及び 180 mg/kg 群で投与直後に一過性の流涎がみられたが、毒性症状とはみなさなかつた。

2. 体重及び摂餌量

体重は、720 mg/kg 群の雄で投与期間を通して低値、雌で交配開始前に一過性の低値、妊娠 0, 14 及び 21 日に低値がみられた。回復期間には、雄の体重は回復した。摂餌量は、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

3. 行動機能 (FOB) 観察、感覚反応検査、握力測定及び自発運動量測定

行動機能 (FOB)、感覚反応、握力及び自発運動量では、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

4. 尿検査、血液学検査及び血液生化学検査

尿検査において、投与期間終了時に雄では 720 mg/kg 群で尿量の高値及び尿比重の低値、雌では 720 mg/kg 群で尿量の高値傾向がみられた。回復期間終了時には、雌雄とも投与に起因する変化は認められなかった。

血液学検査において、投与期間終了時に雄では 720 及び 180 mg/kg 群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、720 mg/kg 群でフィブリノーゲン濃度の高値、雌では 720 mg/kg 群で赤血球数及びヘマトクリット値の低値並びに活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみられた。回復期間終了時には、雌雄とも投与に起因する変化は認められなかつた。

血液生化学検査において、投与期間終了時に雄では 720 mg/kg 群で γ -GTP、総蛋白、アルブミン、A/G、総ビリルビン、総コレステロール及び Ca の高値並びに Cl の低値、180 mg/kg 群で Ca の高値、雌では 720 及び 180 mg/kg 群で総蛋白の高値、720 mg/kg 群でブドウ糖の低値、 γ -GTP

及び総ビリルビンの高値がみられた。回復期間終了時には、雄では 720 mg/kg 群で γ -GTP の高値がみられたが、雌では投与に起因する変化は認められなかった。

5. 剖検所見及び器官重量

剖検において、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

器官重量において、投与期間終了時に雄では 720, 180 及び 45 mg/kg 群で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値、720 及び 180 mg/kg 群で腎臓の絶対重量及び相対重量の高値、720 mg/kg 群で甲状腺及び精巣の絶対重量及び相対重量の高値傾向あるいは高値、雌では 720 及び 180 mg/kg 群で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値、720 mg/kg 群で甲状腺の絶対重量及び相対重量の高値傾向あるいは高値がみられた。回復期間終了時には、雄では 720 mg/kg 群で肝臓、腎臓及び甲状腺の絶対重量及び相対重量の高値あるいは高値傾向、雌では 720 mg/kg 群で肝臓及び腎臓の絶対重量及び相対重量の高値あるいは高値傾向がみられた。

6. 病理組織学検査

投与期間終了時には、雄では肝臓にごく軽度～中等度の小葉中心性の肝細胞腫大が 720 及び 180 mg/kg 群の 6 例全例と 45 mg/kg 群の 1 例、ごく軽度又は軽度の肝細胞の好塩基性変化が 720 及び 180 mg/kg 群の 6 例全例と 45 mg/kg 群の 1 例、腎臓にごく軽度の尿細管上皮の硝子滴が 720 mg/kg 群の 3 例及びごく軽度の尿細管上皮の変性が 720 及び 180 mg/kg 群の各 1 例、甲状腺にごく軽度又は軽度の濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群の 6 例全例にみられた。ごく軽度又は軽度の甲状腺の濾胞上皮のびまん性過形成は、180 mg/kg 群の 3 例、45 mg/kg 群の 1 例と対照群の 2 例にみられたが、偶発例と判断した。雌では、肝臓にごく軽度又は軽度の小葉中心性の肝細胞腫大が 720 及び 180 mg/kg 群の 6 例全例、ごく軽度の肝細胞の好塩基性変化が 720 及び 180 mg/kg 群の 6 例全例、腎臓に軽度の集合管上皮の増生及びごく軽度の尿細管の拡張が 720 mg/kg 群の 1 例、甲状腺にごく軽度の濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群の 3 例にみられた。甲状腺のごく軽度の濾胞上皮のびまん性過形成は、180 mg/kg 群の 1 例と 45 mg/kg 群の 2 例にみられたが、偶発例と判断した。

回復期間終了時には、雄では肝臓にごく軽度の小葉中心性の肝細胞腫大が 720 mg/kg 群の 6 例全例と 180 mg/kg 群の 1 例、腎臓にごく軽度の尿細管上皮の変性が 720 mg/kg 群の 1 例、甲状腺にごく軽度の濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群の 3 例、180 mg/kg 群の 2 例と 45 mg/kg 群の 1 例にみられた。甲状腺の濾胞上皮のびまん性過形成は、720 mg/kg 群でその頻度は高かった。雌では、肝臓にごく軽度の小葉中心性の肝細胞腫大が 720 mg/kg 群の 2 例にみられた。

II. 生殖発生毒性

1. 親動物の生殖発生に及ぼす影響

720 mg/kg 群では、交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数、妊娠黄体数、着床数及び着床率の低値あるいは低値傾向がみられた。交尾率、交尾所要日数、受胎雌数、受胎率、妊娠期間、出産率、分娩状態及び哺育状態には、投与に起因する変化はみられなかった。

2. 児動物 (F_1) に及ぼす影響

720 mg/kg 群では、総出産児数、哺育 0 日の新生児数、分娩率、児の産出率及び哺育 4 日の生存児数の低値あるいは低値傾向がみられた。また、720 mg/kg 群では、哺育 0 及び 4 日の雌雄平均体重及び一腹平均体重の高値あるいは高値傾向、哺育 0 及び 4 日の一腹合計体重の低値がみられた。一般状態、外表及び剖検において、投与に起因する変化はみられなかった。

以上のように、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの無影響量は、雄では 45 mg/kg 投与で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値並びに小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化が認められたことから 45 mg/kg/day 未満、雌では 180 mg/kg 投与で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値並びに小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化が認められたことから 45 mg/kg/day と考えられる。また、生殖発生毒性学的な無影響量は、雄では 720 mg/kg 投与で精巣重量に影響が認められたことから 180 mg/kg/day、雌では 720 mg/kg 投与で性周期、妊娠黄体数、着床数及び着床率に影響が認められたことから 180 mg/kg/day と考えられる。児動物への無影響量は、720 mg/kg 投与で総出産児数、哺育 0 日の新生児数、分娩率、児の産出率及び哺育 4 日の生存児数、雌雄体重に影響が認められたことから 180 mg/kg/day と考えられる。

緒言

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンが経口的に継続して人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、OECD Guideline for Testing of Chemicals for Combined Repeat Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (422)に基づいて2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンを雄ラットに1日1回、42日間及び雌ラットに1日1回、44～56日間反復経口投与し、毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの雌雄動物の生殖行動に及ぼす影響を検討した。一部の動物には14日間の回復期間を設け、回復性についても検討した。

方法

1. 被験物質及び媒体

被験物質の2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン[英語名称: 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene, 英語別名:2,4-Diphenyl-4-methyl-1-pentene, CAS No. 6362-80-7]は、Fig.1に示す化学構造を有し、無色透明の液体でスチレン臭があり、分子量:236.36、沸点:310 °C、蒸気圧:11Pa(170 °C)、揮発性:なし、融点:-82 °C、比重0.975(20 °C)である¹⁾。当試験には、

から入手したもの用いた[

含量:96.97%(不純物:2,4-Diphenyl-4-methyl-2-pentene 2.54%)]. 入手後は、試験施設の被験物質保管室(設定温度:23 °C、実測値:18.9～25.9 °C)の保管庫に室温・遮光の条件下で保管した。当試験の投与期間終了後に製造元で被験物質を再分析した結果、含量は96.94%であり、使用期間中の安定性が確認された。

媒体にはトウモロコシ油[以下、corn oil, Lot No. V4M3446(使用期限2009年10月4日), Lot No. V5F6057(使用期限2010年5月29日)及びLot No. V5P7775(使用期限2010年10月25日), ナカラライテスク株式会社、被験物質保管室(設定温度:23 °C、実測値:19.2～25.4 °C)の保管庫に室温保管]を用いた。

2. 投与検体及び濃度確認

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンは、必要量を秤取(電子天秤:PM2500、メトラー・トレド株式会社)後、corn oilで144 mg/mL濃度となるように溶解させた。36及び9 mg/mL濃度の各投与検体は、144 mg/mL濃度液をcorn oilで段階希釈して調製した。なお、調製に際して被験物質の含量による補正を実施した。

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの2, 20及び200 mg/mL濃度液は、調製後7日間冷蔵・遮光の条件下で保管し、その後室温・遮光で6時間保管しても安定性に問題のないことが確認されている²⁾(Attachment 1)。投与検体は、週1回の頻度で調製し、被験物質保管室の保管庫[冷蔵庫:RC-M501(株式会社日立製作所)及びBMS-500F3(日本フリーザー株式会社)に冷蔵(設定温度:4 °C、実測値:2.2～8.0 °C)・遮光条件下で保管後、7日以内に使用した。残余投与検体は廃

棄した。

雌雄試験群投与開始日及び雄投与終了日に使用した投与検体中の被験物質濃度をガスクロマトグラフ(GC-14B, 株式会社島津製作所)で測定した。その結果、被験物質含量は表示濃度の 91.6 ~ 100.7% であり、規定された濃度の範囲内(100±10%)であった。従って、各投与検体中の濃度に問題はなかった(Attachment 2-1 及び 2-2)。

3. 使用動物及び飼育条件

3.1. 動物種及び系統

試験には、毒性試験に一般的に用いられている動物種で、その系統維持が明らかである Crl:CD(SD) 雌雄ラット(SPF) を用いた。動物は、2005 年 9 月 14 日に日本チャールス・リバー株式会社(日野飼育センター)から 7 週齢で試験群として雌雄各 73 匹及び回復群として雌 26 匹を入手した。入手後 1 日の体重範囲は、雄が 237~271 g、試験群雌が 154~184 g、回復群雌が 168 ~ 179 g であった。

3.2. 検疫及び馴化、群分け法並びに個体識別法

入手した動物は、5 日間の検疫期間及びその後 16 日間(ただし、回復群雌は 17 日間)の馴化期間を設けた。この間に、体重測定(電子天秤: PG2002-S, メトラー・トレド株式会社)を 5 回、一般状態の観察を毎日 1 回、行動機能(FOB)観察を投与開始前に 1 回行い、さらに試験群雌は馴化期間中に性周期観察を 14 日間毎日 1 回行った。一般状態、体重推移あるいは FOB 観察に異常がみられず、また性周期観察で異常が認められなかつた動物(発情期が認められ、4 日あるいは 5 日周期と考えられた動物)を群分けした。

群分けは、コンピュータを用いて体重を層別に分けた後に無作為抽出法により各群の平均体重及び分散がほぼ等しくなるように投与開始日に行った。群分け後の残余動物のうち、検疫・馴化動物番号の若い順に雄 2 例を選び、飼育期間終了日の微生物モニタリング検査に用いた。その他の群分け残余動物は、投与開始日にジエチルエーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後に廃棄した。

動物の個体識別は、入手日に油性インクによる尾への記入法を用いて行った。さらに、検疫・馴化期間中の各ケージには試験番号、入手年月日及び検疫・馴化動物番号を記入したラベルを、群分け後の各ケージには試験番号、投与量、検疫・馴化動物番号、動物番号、交尾成立日(試験群雌のみ)及び分娩日(試験群雌のみ)を記入し、群ごとに色分けしたラベルを取り付けた。なお、行動機能(FOB)観察を Blind で検査する場合には、試験番号、入手年月日及び検疫・馴化動物番号を記入したラベルを取り付けた。児動物(F₁)の各ケージには、試験番号、投与量、動物番号及び出生日を記入し、群ごとに色分けしたラベルを取り付けた。

3.3. 環境条件及び飼育管理

動物は、設定温度 23 °C(実測値: 22~24 °C)、設定湿度 55%(実測値: 40~60%)、明暗各 12 時間(照明: 午前 6 時~午後 6 時)、換気回数 12 回/時(フィルターにより除菌した新鮮空気)に維持された飼育室(E 棟 5 号室、但し、検疫は E 棟 7 号室)で飼育した。

検疫・馴化期間中及び群分け後ともステンレス製懸垂式ケージ(W : 240×D : 380×H : 200 mm)を用いて個別飼育した。交配は、雄のケージ内で行った。母動物は、妊娠 18 日以降オートクレーブ処理した床敷(サンフレーク、日本チャールス・リバー株式会社)を入れたプラスチック製ケージ(W : 310×D : 360×H : 175 mm)で個別飼育し、自然分娩及び哺育させ、哺育 4 日以降ステンレス製懸垂式ケージを用いて個別飼育した。ケージの受け皿、給水瓶及びプラスチック製ケージの交換は 1 週間に 2 回以上、ステンレス製懸垂式ケージ及び給餌器の交換は 2 週間に 1 回以上行った。なお、動物飼育室の清掃(床の掃き掃除)及び 0.02% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日行った。

飼育期間終了日に採血したモニタリング動物の血清検査において、感染を示唆するような異常はみられなかった。

床敷の微量金属及び汚染物質の分析結果は、ほぼ 6 カ月ごとに財団法人日本食品分析センターで実施した成績を日本チャールス・リバー株式会社から入手した。その分析結果は、試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

3.4. 飼料及び飲料水

飼料は、製造後 5 カ月以内の固型飼料(CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社)を給餌器に入れ、自由に摂取させた。剖検前日の午後 4 時から絶食させた。使用した飼料と同一ロットの飼料の分析結果は、財団法人日本食品分析センター及びオリエンタル酵母工業株式会社から入手した。

飲料水は、水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。飲料水の水質検査結果は、ほぼ 6 カ月ごとに東西化学産業株式会社 東日本分析センター又は株式会社環境公害センターで実施した成績を入手した。

飼料及び飲料水の分析結果は、いずれも試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

4. 投与経路、投与方法、群構成、投与量及び投与期間

4.1. 投与経路及び投与方法

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンは、継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられるため、投与経路として経口投与を選択した。

投与に際しては、金属製経口胃ゾンデ(有限会社フチガミ器械)を取り付けたポリプロピレン製ディスポーザブル注射筒(テルモ株式会社)を用いて、強制経口投与した。

投与液量は、雄では投与日あるいは投与日に最も近い測定日の体重を基準とし、5 mL/kg で算出した。試験群雌の投与液量は、交配前及び交配期間は投与日あるいは投与日に最も近い測定日の体重を、妊娠期間は妊娠 0, 7, 14 及び 21 日の体重を、哺育期間は哺育 0, 4 及び 6 日の体重を基準とし、5 mL/kg で算出した。回復群雌の投与液量は、投与日あるいは投与日に最も近い測定日の体重を基準とし、5 mL/kg で算出した。

投与時刻は午前 9 時 00 分～午後 2 時 35 分の間で、投与回数は 1 日 1 回とした。

投与開始日の週齢は雌雄とも 10 週齢であり、体重範囲は雄が 374～420 g、試験群雌が 217～245 g、回復群雌が 224～246 g であった。

4.2. 群構成及び投与量

群構成は、以下に示したように被験物質投与群として3群を設定し、その他に対照群を設けた。各群の動物数は、試験群を雌雄各12例、対照群、180及び720 mg/kg群の回復群を雌各6例とした。

群	投与量 (濃度)	動物数(動物番号)		
		試験群雄	試験群雌	回復群雌
第1群 対照(corn oil)	0 mg/kg (0 mg/mL)	6 ¹⁾ +6 ²⁾ (M01101～ M01112)	12 ¹⁾ (F01151 ～F01162)	6 ²⁾ (F01171～ F01176)
第2群 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン	45 mg/kg (9 mg/mL)	6 ¹⁾ +6 ²⁾ (M02201～ M02212)	12 ¹⁾ (F02251 ～F02262)	—
第3群 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン	180 mg/kg (36 mg/mL)	6 ¹⁾ +6 ²⁾ (M03301～ M03312)	12 ¹⁾ (F03351 ～F03362)	6 ²⁾ (F03371～ F03376)
第4群 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン	720 mg/kg (144 mg/mL)	6 ¹⁾ +6 ²⁾ (M04401～ M04412)	12 ¹⁾ (F04451 ～F04462)	6 ²⁾ (F04471～ F04476)

- 1) 投与期間終了時に剖検
- 2) 回復期間終了時に剖検

投与量は、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の予備試験³⁾(投与段階: 0, 250, 500 及び 1000 mg/kg, 各群雄5例)の結果から決定した。1000 mg/kg群で死亡例が1例に認められ、体重の低下がみられた。しかし、500 mg/kg群では、一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見に異常はみられなかった。そこで、当試験では、1000 mg/kgと500 mg/kgのほぼ中間量に相当する720 mg/kgを高用量とし、以下公比4により180及び45 mg/kgとした。また、対照として媒体(corn oil)のみを同容量投与する群を設けた。

4.3. 投与期間

投与期間は、OECD Guideline for Testing of Chemicals for Combined Repeat Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (422)に基づいて、雄では交配前14日間とその後28日間の合計42日間とし、試験群雌では交配前14日間、妊娠期間中及び哺育6日までの合計44～56日間とした。雄については、42日間の投与後に各群とも半数の動物について14日間の回復期間を設けた。また、回復群雌については、42日間の投与後に14日間の回復期間を設けた。なお、投与開始日を投与1日とし、最終投与の翌日を回復1日とした。

5. 観察及び検査項目

5.1. 一般状態

5.1.1. 雄

一般状態及び死亡の有無は、投与期間中に投与前・後の1日2回、回復期間中に毎日1回及び剖検日に1回観察した。

5.1.2. 試験群雌

一般状態及び死亡の有無は、投与期間中に投与前・後の1日2回及び剖検日に1回観察した。

死亡例は、発見後速やかに剖検した。死亡例について、脳(大脳、小脳、延髄)、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣及び子宮の重量を測定した(電子天秤:AB204、メトラー・トレド株式会社)。各器官重量を最終体重で除して相対重量も算出した。なお、下垂体及び甲状腺は20 vol%中性緩衝ホルマリンで1晩固定後、測定した。これらの器官は、肺、気管、脾臓、唾液腺(舌下腺・顎下腺)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節(下頸・腸間膜)、膀胱、腎、上皮小体、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、胸骨、大腿骨及び乳腺とともに20 vol%中性緩衝ホルマリンで固定した。ただし、眼球は、グルタルアルデヒド・ホルマリンで1晩固定後、20 vol%中性緩衝ホルマリンに再固定した。

5.1.3. 回復群雌

一般状態及び死亡の有無は、投与期間中に投与前・後の1日2回、回復期間中に毎日1回及び剖検日に1回観察した。

死亡例は、発見後速やかに剖検した。死亡例について、脳(大脳、小脳、延髄)、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣及び子宮の重量を測定した(電子天秤:AB204、メトラー・トレド株式会社)。各器官重量を最終体重で除して相対重量も算出した。なお、下垂体及び甲状腺は20 vol%中性緩衝ホルマリンで1晩固定後、測定した。これらの器官は、肺、気管、脾臓、唾液腺(舌下腺・顎下腺)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節(下頸・腸間膜)、膀胱、腎、上皮小体、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、胸骨、大腿骨及び乳腺とともに20 vol%中性緩衝ホルマリンで固定した。ただし、眼球は、グルタルアルデヒド・ホルマリンで1晩固定後、20 vol%中性緩衝ホルマリンに再固定した。

5.2. 体重測定

5.2.1. 雄

体重は、1週間に2回測定した[測定日:投与1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 36, 39, 42及び43日(回復1日), 回復4, 8, 11, 14及び15日(電子天秤:PG2002-S, メトラー・トレド株式会社)]。

5.2.2. 試験群雌

体重は、交配開始前14日間及び交配期間中は1週間に2回(測定日:投与1, 4, 8, 11, 15, 18, 22及び25日), 妊娠期間中は妊娠0, 7, 14及び21日に, 哺育期間中は哺育0, 4, 6及び

7日に測定した(電子天秤:PG2002-S, メトラー・トレド株式会社).

5.2.3. 回復群雌

体重は、1週間に2回測定した[測定日:投与1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 29, 32, 36, 39及び42日, 回復1, 4, 8, 11, 14及び15日(電子天秤:PG2002-S, メトラー・トレド株式会社)].

5.3. 摂餌量測定

5.3.1. 雄

摂餌量は、交配開始前14日間及び交配期間終了後から1週間に2回測定した[残量測定日:投与2, 5, 9, 12, 30, 33, 37及び40日, 回復2, 5, 9及び12日(電子天秤:PG2002-S, メトラー・トレド株式会社)].

5.3.2. 試験群雌

摂餌量は、交配開始前14日間までは1週間に2回(残量測定日:投与2, 5, 9及び12日), 妊娠期間中は妊娠2, 9, 16及び20日に, 哺育期間中は哺育2日に測定した(電子天秤:PG2002-S, メトラー・トレド株式会社)].

5.3.3. 回復群雌

摂餌量は、1週間に2回測定した[残量測定日:投与2, 5, 9, 12, 16, 19, 23, 26, 30, 33, 37及び40日, 回復2, 5, 9及び12日(電子天秤:PG2002-S, メトラー・トレド株式会社)].

5.4. 行動機能 (FOB) 観察

5.4.1. 雄

全例について、投与開始前、投与7, 14, 21, 28, 35及び41日に下記の1)～3)の項目を観察した。観察時刻は、投与後1時間とした。なお、観察者はほぼ固定し、Blindで実施した。

- 1) 姿勢, かみつき行動, 眼瞼閉鎖状態及び痙攣はケージ内で観察した。
- 2) ケージからの出し易さ, 扱い易さ, 筋の緊張, 毛の状態, 流涙, 流涎及び呼吸は手に持つて観察した。
- 3) 立ち上がり回数, 毛づくろい回数, 歩行状態, 眼瞼閉鎖状態, 覚醒度, 行動異常及び正向反射はオープンフィールド内で観察した。

5.4.2. 試験群雌

全例について、投与開始前、投与8及び15日、妊娠1, 8及び15日並びに哺育3日に雄と同一項目を観察した。なお、不受胎雌の交尾後のデータは集計から除外した。

5.4.3. 回復群雌

全例について、投与開始前、投与8, 15, 22, 29, 36及び42日に雄と同一項目を観察した。

5.5. 感覚反応検査

5.5.1. 雄

投与期間終了時剖検例について、投与41日の行動機能 (FOB) 観察後に瞳孔反射、接近反射、触覚反射、聴覚反射及び痛覚反射を作業台の上で検査した。

5.5.2. 試験群雌

各群とも動物番号の若い順に各6例(180 mg/kg群で巣作り不良及び乳頭発育不良が認められた1例(No. F03353)を除く)について、哺育3日の行動機能 (FOB) 観察後に雄と同一項目を検査した。

5.6. 握力測定

5.6.1. 雄

投与期間終了時剖検例について、投与41日の感覚反応検査終了後にCPUゲージ(アイコーベンジニアリング株式会社)を用いて、前肢及び後肢の握力を5回測定し、最高値と最低値を除いた中央の3測定値の平均値を採用した。

5.6.2. 試験群雌

各群とも動物番号の若い順に各6例(180 mg/kg群で巣作り不良及び乳頭発育不良が認められた1例(No. F03353)を除く)について、哺育3日の感覚反応検査終了後にCPUゲージ(アイコーベンジニアリング株式会社)を用いて、雄と同様に測定した。

5.7. 自発運動量測定

5.7.1. 雄

投与期間終了時剖検例について、投与 40 日に Activity Monitor (MED Associates Inc.)を使用し、歩行量及び立ち上がり回数について投与後 1 時間まで 10 分間隔で測定した。

5.7.2. 試験群雌

各群とも動物番号の若い順に各 6 例について、哺育 4 日に Activity Monitor (MED Associates Inc.)を使用し、雄と同一項目を検査した。

5.8. 尿検査

5.8.1. 雄

投与期間終了前(投与 37 日)の投与検体投与前に投与期間終了時の剖検用動物、回復期間終了前(回復 9 日)に回復期間終了時の剖検用動物について、採尿ケージを用いて絶食・給水下で新鮮尿を採取した。その後、引き続いて給餌・給水下で 24 時間尿を採取した。採取した尿について、以下の検査を実施した。検査後の尿は廃棄した。

新鮮尿：色調は、外観判定とした。pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血及びウロビリノーゲンは、尿検査試験紙(栄研化学株式会社)に尿を滴下後に分光反射測光法によ

り尿自動分析装置(US-2100, 栄研化学株式会社)を用いて検査した。尿沈渣は、沈渣を尿沈渣染色液(新 Sternheimer 法, 国際試薬株式会社)で染色後に顕微鏡下で観察した。

24 時間尿：尿量(UV)は、尿比重と重量(電子天秤:PG2002-S, メトラー・トレド株式会社)から算出した。尿比重(S.G.)は、屈折率により屈折型尿比重計(ユリペット-II D, 株式会社ニコン)を用いて測定した。

5.8.2. 試験群雌

各群とも動物番号の若い順に各 6 例について、哺育 5 日の投与検体投与前に採尿ケージを用いて絶食・給水下で新鮮尿を採取した。その後、引き続いて給餌・給水下で 24 時間尿を採取した。採取した尿について、雄の尿検査と同一項目(5.8.1.)の検査を実施した。検査後の尿は廃棄した。

5.8.3. 回復群雌

回復期間終了前(回復 9 日)に採尿ケージを用いて絶食・給水下で新鮮尿を採取した。その後、引き続いて給餌・給水下で 24 時間尿を採取した。採取した尿について、雄の尿検査と同一項目(5.8.1.)の検査を実施した。検査後の尿は廃棄した。

5.9. 血液学検査

5.9.1. 雄

最終投与の翌日及び回復期間終了後にペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与(40 mg/kg)による麻酔下で腹大動脈からカニュレーションにより血液を採取し、以下の血液学検査を実施した。測定後の残余血液は廃棄した。

赤血球数(RBC), ヘモグロビン量(HGB), ヘマトクリット値(HCT), 血小板数(PLT)及び白血球数(WBC)は、EDTA-2K 処理した血液について、多項目自動血球計数装置(Sysmex K-4500, シスメックス株式会社)を用いて測定した。さらに、平均赤血球容積(MCV), 平均赤血球血色素量(MCH)及び平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。

網状赤血球比率(RET)は、EDTA-2K 処理した血液を Brecher 法により超生体染色してスライドガラスに塗抹後、Giemsa 染色標本を作製して顕微鏡下で赤血球 1000 個中の網状赤血球数を計数し、算出した。

白血球百分率は、EDTA-2K 処理した血液をスライドガラスに塗抹し、May-Giemsa 染色標本を作製して顕微鏡下で白血球 100 個を分類計数した。

プロトロンビン時間(PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)及びフィブリノーゲン濃度(Fbg)は、血液を 3.2% クエン酸ナトリウムで処理後、遠心分離[約 4 °C, 3000 rpm(約 1972 ×g), 15 分間, 遠心機:CF8DL, 日立工機株式会社]して得た血漿について、光散乱検出方式により全自動血液凝固測定装置(CA-530, シスメックス株式会社)を用いて測定した。

5.9.2. 試験群雌

各群とも動物番号の若い順に各 6 例について、最終投与の翌日(哺育 7 日)にペントバルビタ

ールナトリウムの腹腔内投与(40 mg/kg)による麻酔下で腹大動脈からカニュレーションにより血液を採取し、雄の血液学検査と同一項目(5.9.1.)の検査を実施した。測定後の残余血液は廃棄した。

5.9.3. 回復群雌

回復期間終了後にペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与(40 mg/kg)による麻酔下で腹大動脈からカニュレーションにより血液を採取し、雄の血液学検査と同一項目(5.9.1.)の検査を実施した。測定後の残余血液は廃棄した。

5.10. 血液生化学検査

5.10.1. 雄

血液学検査用の血液と同時に腹大動脈から採取した血液から遠心分離[約 4 °C, 3000 rpm(約 1972 × g), 15 分間, 遠心機:CF8DL, 日立工機株式会社]して得た血清について、以下の血液生化学検査を実施した。保存用血清は、最終報告書作成時まで冷凍庫(-80 °C設定, 超低温フリーザー:ULT1786-9JD, Kendro Laboratory Products)内に保管した。

AST は MDH-UV 法, ALT は LDH-UV 法, ALP は p-ニトロフェニルリン酸基質法, γ -GTP は L- γ -グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法, 総蛋白(TP)は Biuret 法, 総ビリルビン(T-Bil)はジアゾ法, 尿素窒素(UN)はウレアーゼ・GIDH 法, クレアチニン(CRE)はクレアチニナーゼ・F-DAOS 法, ブドウ糖(Glu)はヘキソキナーゼ・G-6-PDH 法, 総コレステロール(T-Chol)は COD・HDAOS 法, トリグリセライド(TG)は GPO・HDAOS 法, Ca は o-CPC 法, 無機リン(IP)は PNP・XDH 法, Na, K 及び Cl はイオン選択電極法により、いずれも生化学自動分析装置(AU 400, オリンパス株式会社)を用いて測定した。

アルブミン(Alb)は総蛋白及び蛋白分画値[電気泳動法, 自動電気泳動装置(AES 310, オリンパス株式会社)]から、A/G(アルブミン／グロブリン)は蛋白分画値から算出した。

5.10.2. 試験群雌

血液学検査用の血液と同時に腹大動脈から採取した血液から遠心分離[約 4 °C, 3000 rpm(約 1972 × g), 15 分間, 遠心機:CF8DL, 日立工機株式会社]して得た血清について、雄の血液生化学検査と同一項目(5.10.1.)の検査を実施した。保存用血清は、最終報告書作成時まで冷凍庫(-80 °C設定, 超低温フリーザー:ULT1786-9JD, Kendro Laboratory Products)内に保管した。

5.10.3. 回復群雌

血液学検査用の血液と同時に腹大動脈から採取した血液から遠心分離[約 4 °C, 3000 rpm(約 1972 × g), 15 分間, 遠心機:CF8DL, 日立工機株式会社]して得た血清について、雄の血液生化学検査と同一項目(5.10.1.)の検査を実施した。保存用血清は、最終報告書作成時まで冷凍庫(-80 °C設定, 超低温フリーザー:ULT1786-9JD, Kendro Laboratory Products)内に保管した。

5.11. 剖検及び器官重量測定

5.11.1. 雄

上記の 5.9.1. 及び 5.10.1. の項で採血した動物をさらに放血致死させた後に剖検した。脳(大脳、小脳、延髄)、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣及び精巣上体は重量を測定した(電子天秤:AB204、メトラー・トレド株式会社)。各器官重量を最終体重で除して相対重量も算出した。下垂体及び甲状腺は 20 vol% 中性緩衝ホルマリンで 1 晩固定後、測定した。これらの器官は、肺、気管、脾臓、唾液腺(舌下腺・顎下腺)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節(下頸・腸間膜)、膀胱、精嚢、前立腺、上皮小体、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、胸骨及び大腿骨とともに 20 vol% 中性緩衝ホルマリンで固定した。ただし、精巣及び精巣上体はブアン液で 2~3 時間固定後、90 vol% エタノールに再固定し、眼球はグルタールアルデヒド・ホルマリンで 1 晩固定後、20 vol% 中性緩衝ホルマリンに再固定した。

5.11.2. 試験群雌

上記の 5.9.2. 及び 5.10.2. の項で採血した動物をさらに放血致死させ、妊娠黄体数及び着床数を算定後、剖検した。また、各群の尿検査、血液学検査及び血液生化学検査を実施しなかった動物をペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与(40 mg/kg)による麻酔下で腹大動脈から放血致死させ、妊娠黄体数及び着床数を算定後、剖検した。脳(大脳、小脳、延髄)、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣及び子宮は重量を測定した(電子天秤:AB204、メトラー・トレド株式会社)。各器官重量を最終体重で除して相対重量も算出した。下垂体及び甲状腺は 20 vol% 中性緩衝ホルマリンで 1 晩固定後、測定した。これらの器官は、肺、気管、脾臓、唾液腺(舌下腺・顎下腺)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節(下頸・腸間膜)、膀胱、腔、上皮小体、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、胸骨、大腿骨及び乳腺とともに 20 vol% 中性緩衝ホルマリンで固定した。ただし、眼球は、グルタールアルデヒド・ホルマリンで 1 晩固定後、20 vol% 中性緩衝ホルマリンに再固定した。

妊娠 25 日の午前 10 時までに分娩しなかった雌動物は、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与(40 mg/kg)による麻酔下で腹大動脈から放血致死させ後に剖検し、着床の有無により妊娠の成否を確認した。上記の器官・組織は、20 vol% 中性緩衝ホルマリンで固定後、10 vol% 中性緩衝ホルマリンに保存した。ただし、眼球は、グルタールアルデヒド・ホルマリンで 1 晩固定後、20 vol% 中性緩衝ホルマリンに再固定した。

全新生児が死亡した母動物は、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与(40 mg/kg)による麻酔下で腹大動脈から放血致死させ、妊娠黄体数及び着床数を算定後、剖検した。上記の器官・組織は、20 vol% 中性緩衝ホルマリンで固定後、10 vol% 中性緩衝ホルマリンに保存した。ただし、眼球は、グルタールアルデヒド・ホルマリンで 1 晩固定後、20 vol% 中性緩衝ホルマリンに再固定した。

5.11.3. 回復群雌

上記の 5.9.3. 及び 5.10.3. の項で採血した動物をさらに放血致死させた後、剖検した。脳(大脳、小脳、延髄)、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巢及び子宮は重量を測定した(電子天秤:AB204、メトラー・トレド株式会社)。各器官重量を最終体重で除して相対重量も算出した。下垂体及び甲状腺は 20 vol% 中性緩衝ホルマリンで 1 晩固定後、測定した。これらの器官は、肺、気管、脾臓、唾液腺(舌下腺・頸下腺)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節(下頸・腸間膜)、膀胱、腔、上皮小体、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、胸骨、大腿骨及び乳腺とともに 20 vol% 中性緩衝ホルマリンで固定した。ただし、眼球は、グルタルアルデヒド・ホルマリンで 1 晩固定後、20 vol% 中性緩衝ホルマリンに再固定した。

5.12. 病理組織学検査

5.12.1. 雄

投与期間終了時剖検例について、心臓、肺、気管、肝臓、脾臓、唾液腺(舌下腺・頸下腺)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、リンパ節(下頸・腸間膜)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、脳(大脳・小脳・延髄)、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨髄(胸骨・大腿骨)及び骨(胸骨・大腿骨)のパラフィン包埋標本を作製した。切り出し後の器官・組織は、10 vol% 中性緩衝ホルマリンで保存した。その後、720 mg/kg 群及び対照群について、HE 染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。なお、精巣については、PAS-ヘマトキシリン染色組織標本も作製した。720 mg/kg 群の検査において対照群と比べて異常を示す動物数に差があると考えられた肝臓及び甲状腺については、180 及び 45 mg/kg 群についても HE 染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。また、720 mg/kg 群の検査において、被験物質投与による影響があると考えられた腎臓についても 180 及び 45 mg/kg 群について HE 染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。また、全例の腎臓について、PAS-ヘマトキシリン染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。

5.12.2. 試験群雌

各群とも動物番号の若い順に各 6 例及び 720 mg/kg 群の死亡例について、心臓、肺、気管、肝臓、脾臓、唾液腺(舌下腺・頸下腺)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、リンパ節(下頸・腸間膜)、腎臓、膀胱、卵巢、子宮、腔、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、脳(大脳・小脳・延髄)、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨髄(胸骨・大腿骨)、骨(胸骨・大腿骨)及び乳腺のパラフィン包埋標本を作製した。切り出し後の器官・組織は、10 vol% 中性緩衝ホルマリンで保存した。その後、720 mg/kg 群及び対照群の動物番号の若い順に各 6 例並びに 720 mg/kg 群の死亡例について、HE 染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。720 mg/kg 群の検査において対照群と比べて異常を示す動物数に差があると考えられた肝臓、腎臓及び甲状腺については、180 及び 45 mg/kg 群の動物番号の若い順に各 6 例についても HE 染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。また、各群とも動物番号の若い順に

各 6 例の腎臓について、PAS-ヘマトキシリン染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。

5.12.3. 回復期間終了時雄

対照群、45, 180 及び 720 mg/kg 群について、肝臓、腎臓及び甲状腺のパラフィン包埋標本を作製後、HE 染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。切り出し後の器官・組織は、10 vol%中性緩衝ホルマリンで保存した。また、全例の腎臓について、PAS-ヘマトキシリン染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。

5.12.4. 回復群雌

720 mg/kg 群の死亡例について、各器官・組織のパラフィン包埋標本を作製後、HE 染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。対照群、180 及び 720 mg/kg 群の生存例について、肝臓、腎臓及び甲状腺のパラフィン包埋標本を作製後、HE 染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。切り出し後の器官・組織は、10 vol%中性緩衝ホルマリンで保存した。また、生存例全例の腎臓について、PAS-ヘマトキシリン染色組織標本を作製し、病理組織学検査を実施した。

5.13. 性周期

試験群雌の性周期は、投与開始日から交尾確認前日まで毎日 1 回観察した。なお、発情期が連続 2 日間にわたって観察された場合は 1 回と計数した。

5.14. 交配

14 日間投与した雄と試験群雌を同一群内で 1 対 1 に組み合わせて同居交配した。交配期間は 14 日を限度として、交尾を確認するまでの連続同居交配とした。

交尾確認は毎朝ほぼ一定時刻に行い、膣栓又は膣垢内に精子を確認した雌を交尾成立動物として、その日を妊娠 0 日として起算した。

5.15. 分娩状態の観察

交尾雌は自然分娩させ、分娩状態の異常の有無、分娩終了の確認を妊娠 21 日から妊娠 25 日の午前 10 時まで毎日行った。午前 10 時に分娩が終了していた場合、その日を哺育 0 日とした。

5.16. 哺育状態の観察

母動物は、哺育状態を哺育 0 日から 4 日まで毎日 1 回観察した。

5.17. 児動物 (F₁)

5.17.1. 出産時の観察

出産時に総出産児数と性、死産児数、新生児数及び外表異常の有無を観察した。死産児は、剖検後、20 vol%中性緩衝ホルマリンで固定し、10 vol%中性緩衝ホルマリンに保存した。

5.17.2. 児動物の観察

児動物は、一般状態及び死亡の有無を毎日1回観察した。死亡児は、剖検後、20 vol%中性緩衝ホルマリンで固定し、10 vol%中性緩衝ホルマリンに保存した。

5.17.3. 体重測定

体重は、哺育0日(出生日)及び4日に測定した(電子天秤:PG2002-S、メトラー・トレド株式会社)。

5.17.4. 剖検

生存児は、哺育4日にジエチルエーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後に剖検した。

6. 統計解析

有意差検定は下記に示したように、対照群と各投与群の間で行い、危険率を5%とし、5%未満($p<0.05$)と1%未満($p<0.01$)とに分けて表示した。不受胎雌の交尾後的一般状態、体重、摂餌量及び行動機能(FOB)は集計から除外した。児動物の体重は、一腹の平均を1単位とし、一腹の平均値と合計値を算出した。

〈検定方法〉

体重(親動物、児動物)、摂餌量、行動機能(FOB)の毛づくろい及び立ち上がり回数、握力、自発運動量、尿量、尿比重、血液学検査成績、血液生化学検査成績、器官の絶対重量及び相対重量、発情回数、交尾所要日数、妊娠期間[分娩日(哺育0日)-交尾確認日]、妊娠黄体数、着床数、着床率[(着床数/妊娠黄体数)×100]、総出産児数(新生児数+死産児数)、新生児数、死産児数、分娩率[(総出産児数/着床数)×100]、児の産出率[(哺育0日の新生児数/着床数)×100]、出生率[(哺育0日の新生児数/総出産児数)×100]、哺育4日の生存児数、哺育4日の生存率[(哺育4日の生存児数/哺育0日の新生児数)×100]、外表異常の出現率[(外表異常児数/新生児数)×100]及び性比(雄/雌)は、各群で平均値及び標準偏差を算出した。その後、Bartlett法による等分散性の検定を行い、等分散の場合にはDunnett法により行った。一方、等分散と認められなかった場合は、順位を利用したDunnett型の検定法により行った。

行動機能(FOB)(但し、毛づくろい及び立ち上がり回数を除く)及び感覚反応は、各群で平均値及び範囲を算出した。その後、順位を利用したDunnett型の検定法により行った。

交尾率[(交尾成立動物数/同居動物数)×100]、受胎率[(受胎雌数/交尾成立動物数)×100]及び出産率[(新生児出産雌数/受胎雌数)×100]は、 χ^2 検定により行った。

病理組織学検査において、720 mg/kg群で毒性学的影響が示唆され、180及び45 mg/kg群についても検査を実施した器官・組織の所見については、対照群との群間比較を上記の順位を利用したDunnett型の検定法を用いて行った。720 mg/kg群において対照群との間に有意差が認められた場合は、Cochran・Armitageの傾向検定を用いて用量反応性の検定を行った。

結果

I. 反復投与毒性

1. 一般状態

1.1. 雄 (Table 1-1～1-5, Appendix 1-1～1-4)

死亡例及び瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

投与期間中には、720 mg/kg 群では投与直後に一過性の流涎が 12 例全例及び被毛の汚れが 1 例にみられた。180 mg/kg 群では、投与直後に一過性の流涎が 12 例全例にみられた。45 mg/kg 群及び対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

回復期間中には、いずれの群とも一般状態の異常はみられなかった。

1.2. 試験群雌 (Table 2-1, 2-2, 3-1, 3-2 及び 4, Appendix 2-1～2-4, 3-1～3-4 及び 4-1～4-4)

720 mg/kg 群では、投与 9 日に 1 例(No. F04457)が死亡した。180 及び 45 mg/kg 群並びに対照群では、死亡例及び瀕死例は認められなかった。

720 mg/kg 群の死亡例(No. F04457)において、投与 2～7 日の投与直後に一過性の流涎、投与 4～8 日に被毛の汚れ、投与 5～8 日に体温下降及び投与 8 日に自発運動の低下がみられた。

交配開始前及び交配期間中には、720 mg/kg 群の生存例では投与直後に一過性の流涎が 11 例全例及び被毛の汚れが 3 例にみられた。180 mg/kg 群では、投与直後に一過性の流涎が 12 例全例にみられた。45 mg/kg 群及び対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

妊娠期間中には、720 mg/kg 群では投与直後に一過性の流涎が 10 例全例及び被毛の汚れが 1 例にみられた。180 mg/kg 群では、投与直後に一過性の流涎が 9 例にみられた。45 mg/kg 群及び対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

哺育期間中には、720 mg/kg 群では投与直後に一過性の流涎が 10 例全例にみられた。180 mg/kg 群では、投与直後に一過性の流涎が 4 例にみられた。45 mg/kg 群及び対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

1.3. 回復群雌 (Table 5-1～5-5, Appendix 5-1～5-3)

720 mg/kg 群では、投与 14 日に 1 例(No. F04476)が死亡した。180 mg/kg 群及び対照群では、死亡例及び瀕死例は認められなかった。

720 mg/kg 群の死亡例(No. F04476)において、投与 3, 5, 6, 8～10 日の投与直後に一過性の流涎、投与 2, 11～13 日に被毛の汚れ、投与 13 日に自発運動の低下、鼻周囲の汚れ及び口周囲の汚れがみられた。

投与期間中には、720 mg/kg 群の生存例では投与直後に一過性の流涎が 5 例全例及び被毛の汚れが 1 例にみられた。180 mg/kg 群では、投与直後に一過性の流涎が 5 例にみられた。対照群では、一般状態の異常はみられなかった。

回復期間中には、一般状態の異常はいずれの群にもみられなかった。

2. 体重

2.1. 雄 (Table 6, Fig.2, Appendix 6-1~6-4)

投与期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて投与 4~42 日に体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

回復期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて回復 4 日に体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

2.2. 試験群雄 (Table 7~9, Fig.3, Appendix 7-1~7-4, 8-1~8-4 及び 9-1~9-4)

交配開始前及び交配期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて投与 4 日に体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

妊娠期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて妊娠 0, 14 及び 21 日に体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

哺育期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

2.3. 回復群雌 (Table 10, Fig.4, Appendix 10-1~10-3)

投与期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。180 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 36 日に体重の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

回復期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。180 mg/kg 群では、対照群と比べて回復 4 日に体重の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

3. 摂餌量

3.1. 雄 (Table 11, Fig.5, Appendix 11-1~11-4)

投与期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて投与 33, 37 及び 40 日に摂餌量の有意な高値がみられたが、体重変化を伴わないことから、毒性学的影響とは考えられない。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

回復期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて回復 2 及び 12 日に摂餌量の有意な高値がみられたが、体重変化を伴わすことから、毒性学的影響とは考えられない。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

3.2. 試験群雌 (Table 12~14, Fig.6, Appendix 12-1~12-4, 13-1~13-4 及び 14-1~14-4)

交配開始前には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

妊娠期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて妊娠 2 日に摂餌量の有意な高値がみられたが、一過性の変化であり、体重変化を伴わすことから、毒性学的影響とは考えられない。

180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

哺育期間中には、各投与群とも対照群と比べて測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

3.3. 回復群雌 (Table 15, Fig.7, Appendix 15-1～15-3)

投与期間中には、720 mg/kg 群では対照群と比べて投与 19, 23 及び 26 日に摂餌量の有意な高値がみられたが、体重変化を伴わないことから、毒性学的影響とは考えられない。180 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 9 日に摂餌量の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

回復期間中には、各投与群とも対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

4. 行動機能 (FOB)

4.1. 雄 (Table 16-1～16-6, Appendix 16-1～16-4)

720 及び 180 mg/kg 群では、流涎がみられ、対照群と比べて 720 mg/kg 群で投与 7, 14, 21, 28, 35 及び 41 日と 180 mg/kg 群で投与 21 及び 41 日にその出現率の有意な高値がみられたが、投与直後の一過性の流涎が継続したものと考えられる。また、720 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 7 日に立ち上がり回数の有意な低値がみられたが、一過性の変化であること、他の観察項目に異常は認められることから、毒性学的影響とは考えられない。45 mg/kg 群では、各測定日のいずれの項目にも異常はみられなかった。

4.2. 試験群雌 (Table 17-1～17-6, Appendix 17-1～17-4)

720 及び 180 mg/kg 群では、流涎がみられ、対照群と比べて 720 mg/kg 群で投与 8 及び 15 日、妊娠 1, 8 及び 15 日並びに哺育 3 日にその出現率の有意な高値がみられたが、投与直後の一過性の流涎が継続したものと考えられる。また、720 mg/kg 群では、対照群と比べて投与 8 日に毛の状態の有意な高値がみられたが、投与前に観察された被毛の汚れが継続したものと考えられる。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 3 日に毛づくろい回数の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

4.3. 回復群雌 (Table 18-1～18-6, Appendix 18-1～18-3)

720 及び 180 mg/kg 群では、流涎がみられ、対照群と比べて 720 mg/kg 群で投与 8, 15, 29 及び 36 日と 180 mg/kg 群で投与 29 日にその出現率の有意な高値がみられたが、投与直後の一過性の流涎が継続したものと考えられる。

5. 感覚反応

5.1. 雄 (Table 19, Appendix 19-1～19-4)

各投与群とも、いずれの項目にも異常はみられなかった。

5.2. 試験群雌 (Table 20, Appendix 20-1～20-4)

各投与群とも、いずれの項目にも異常はみられなかった。

6. 握力

6.1. 雄 (Table 21, Appendix 21-1~21-4)

各投与群とも、対照群と比べて前肢及び後肢の握力に有意差はみられなかった。

6.2. 試験群雌 (Table 22, Appendix 22-1~22-4)

各投与群とも、対照群と比べて前肢及び後肢の握力に有意差はみられなかった。

7. 自発運動量

7.1. 雄 (Table 23, Appendix 23-1~23-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

7.2. 試験群雌 (Table 24, Appendix 24-1~24-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

8. 尿検査

8.1. 投与期間終了前

8.1.1. 雄 (Table 25-1 及び 25-2, Appendix 25-1~25-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量の有意な高値及び尿比重の有意な低値がみられた。

180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

8.1.2. 試験群雌 (Table 26-1 及び 26-2, Appendix 26-1~26-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて有意差はないものの、尿量の高値傾向がみられた。なお、720 mg/kg 群の 1 例(No. F04452)の尿量は著しく多かった。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

8.2. 回復期間終了前

8.2.1. 雄 (Table 27-1 及び 27-2, Appendix 27-1~27-4)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

8.2.2. 回復群雌 (Table 28-1 及び 28-2, Appendix 28-1~28-3)

各投与群とも、対照群と比べて尿量及び尿比重に有意差はみられなかった。

各投与群とも、色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

ゲン及び沈渣は対照群とほぼ同程度であった。

9. 血液学検査

9.1. 投与期間終了時

9.1.1. 雄 (Table 29, Appendix 29-1~29-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べてプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン濃度の有意な高値がみられた。180 mg/kg 群では、対照群と比べてプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な高値がみられた。45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

9.1.2. 試験群雌 (Table 30, Appendix 30-1~30-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて赤血球数及びヘマトクリット値の有意な低値並びに活性化部分トロンボプラスチン時間の有意な高値がみられた。その他、720, 180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べてプロトロンビン時間の有意な低値がみられたが、対照群との差はわずかであること、当所の背景データの値(PT:14.0±0.8 sec)に近いことから、投与に基づく変化ではないと判断される。また、180 mg/kg 群では、対照群と比べて白血球数の有意な高値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。

9.2. 回復期間終了時

9.2.1. 雄 (Table 31, Appendix 31-1~31-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

9.2.2. 回復群雌 (Table 32, Appendix 32-1~32-3)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

10. 血液生化学検査

10.1. 投与期間終了時

10.1.1. 雄 (Table 33, Appendix 33-1~33-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて γ -GTP、総蛋白、アルブミン、A/G、総ビリルビン、総コレステロール及び Ca の有意な高値、Cl の有意な低値がみられた。180 mg/kg 群では、対照群と比べて Ca の有意な高値がみられた。その他、720 mg/kg 群では、対照群と比べて AST の有意な低値がみられたが、対照群の 1 例(No. M01101)が高値であったため生じた変化と判断されることから、毒性学的変化ではないと考えられる。また、180 mg/kg 群では、対照群と比べて K の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

10.1.2. 試験群雌 (Table 34, Appendix 34-1~34-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べてブドウ糖の有意な低値、 γ -GTP、総蛋白及び総ビリルビン

の有意な高値がみられた。180 mg/kg 群では、対照群と比べて総蛋白の有意な高値がみられた。その他、180 mg/kg 群では、対照群と比べて A/G 及び Cl の有意な低値がみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、投与による影響とは考えられない。45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

10.2. 回復期間終了時

10.2.1. 雄 (Table 35, Appendix 35-1～35-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて γ -GTP の有意な高値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

10.2.2. 回復群雌 (Table 36, Appendix 36-1～36-3)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて Cl の有意な低値及び総コレステロールの有意な高値がみられたが、当所の背景データの値(Cl:106.2±1.9 mEq/L, T-Chol:74.8±13.3 mg/dL)に近いこと、並びに投与期間終了時にそれらの傾向は認められなかつたことから、投与に基づくものではないと判断される。180 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかつた。

11. 剖検

11.1. 死亡例

11.1.1. 試験群雌 (Table 37, Appendix 37)

720 mg/kg 群の死亡例で胸腺及び脾臓の萎縮がみられた。

11.1.2. 回復群雌 (Table 38, Appendix 38)

720 mg/kg 群の死亡例で胸腺の萎縮及び副腎の腫大がみられた。

11.2. 投与期間終了時

11.2.1. 雄 (Table 39, Appendix 39-1～39-4)

いずれの群とも、異常はみられなかつた。

11.2.2. 試験群雌 (Table 40, Appendix 40-1～40-4)

いずれの群とも、異常はみられなかつた。

11.3. 回復期間終了時

11.3.1. 雄 (Table 41, Appendix 41-1～41-4)

45 mg/kg 群では、肝臓の癒着が 1 例にみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、偶発的変化と判断される。720 及び 180 mg/kg 群並びに対照群では、異常はみられなかつた。

11.3.2. 回復群雌 (Table 42, Appendix 42-1～42-3)

いずれの群とも、異常はみられなかつた。

12. 器官重量

12.1. 投与期間終了時

12.1.1. 雄 (Table 43, Appendix 43-1~43-4)

剖検日の体重は、720 mg/kg 群では対照群と比べて有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて剖検日の体重に有意差はみられなかった。

器官重量において、720 mg/kg 群では対照群と比べて甲状腺、肝臓及び腎臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値、精巣の相対重量の有意な高値、有意差はないものの、精巣の絶対重量の高値傾向がみられた。180 mg/kg 群では、対照群と比べて肝臓及び腎臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値がみられた。45 mg/kg 群では、対照群と比べて肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値がみられた。その他、720 mg/kg 群では、対照群と比べて脳の相対重量の有意な高値がみられたが、絶対重量に有意差が認められることから、対照群との体重差に基づく変化と考えられる。

12.1.2. 試験群雌 (Table 44, Appendix 44-1~44-4)

剖検日の体重は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

器官重量において、720 及び 180 mg/kg 群では対照群と比べて肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値がみられた。また、720 mg/kg 群では、対照群と比べて甲状腺の相対重量の有意な高値、有意差はないものの、甲状腺の絶対重量の高値傾向がみられた。その他、720 mg/kg 群では、対照群と比べて卵巣の絶対重量の有意な低値がみられたが、相対重量に有意差が認められないことから、投与による影響とは考えられない。45 mg/kg 群では、対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった。

12.2. 回復期間終了時

12.2.1. 雄 (Table 45, Appendix 45-1~45-4)

剖検日の体重は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

器官重量において、720 mg/kg 群では対照群と比べて甲状腺の絶対重量及び相対重量の有意な高値、肝臓及び腎臓の相対重量の有意な高値、有意差はないものの、肝臓及び腎臓の絶対重量の高値傾向がみられた。180 mg/kg 群では、対照群と比べて各器官の絶対重量及び相対重量に有意差はみられなかった。その他、45 mg/kg 群では、対照群と比べて甲状腺の絶対重量及び相対重量の有意な高値がみられたが、180 mg/kg 群では有意差が認められないこと、並びに投与期間終了時にその傾向は認められなかったことから、投与に基づくものではないと判断される。

12.2.2. 回復群雌 (Table 46, Appendix 46-1~46-3)

剖検日の体重は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

器官重量において、720 mg/kg 群では対照群と比べて肝臓及び腎臓の相対重量の有意な高値、有意差はないものの、肝臓及び腎臓の絶対重量の高値傾向がみられた。その他、180 mg/kg 群

では、対照群と比べて下垂体の相対重量の有意な高値がみられたが、720 mg/kg 群では有意差が認められないこと、並びに投与期間終了時にその傾向は認められなかったことから、投与に基づくものではないと判断される。

13. 病理組織学検査

13.1 死亡例

13.1.1. 720 mg/kg 試験群の雌 (Table 47, Appendix 47)

肝臓：小葉中心性の肝細胞腫大がみられ、その程度は軽度であった。

なお、各組織に死後変化が軽度に認められ、その他の所見は確認できなかった。

13.1.2. 720 mg/kg 回復群の雌 (Table 48, Appendix 48)

肝臓：小葉中心性の肝細胞腫大がみられ、その程度は軽度であった。

なお、各組織に死後変化が軽度に認められ、その他の所見は確認できなかった。

13.2. 投与期間終了時

13.2.1. 雄 (Table 49-1 及び 49-2, Appendix 49-1~49-4)

肝臓：小葉中心性の肝細胞腫大が 720 及び 180 mg/kg 群で 6 例全例と 45 mg/kg 群で 1 例にみられ、その程度は 720 mg/kg 群で軽度又は中等度、180 mg/kg 群でごく軽度又は軽度、45 mg/kg 群でごく軽度であった。肝細胞の好塩基性変化が 720 及び 180 mg/kg 群で 6 例全例と 45 mg/kg 群で 1 例にみられ、その程度は 720 mg/kg 群で軽度、180 及び 45 mg/kg 群でごく軽度であった。小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化は、720 及び 180 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、かつ、用量反応性も確認された。

甲状腺：濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群で 6 例全例、180 mg/kg 群で 3 例、45 mg/kg 群で 1 例と対照群で 2 例にみられ、それらの程度は 720 及び 180 mg/kg 群でごく軽度又は軽度、45 mg/kg 群でごく軽度、対照群でごく軽度又は軽度であった。濾胞上皮のびまん性過形成は、720 mg/kg 群では対照群と比べて有意差が認められたことから、720 mg/kg 群の変化は 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン投与による影響と考えられる。

腎臓：尿細管上皮の硝子滴が 720 mg/kg 群で 3 例にみられ、その程度はごく軽度であった。尿細管上皮の硝子滴は、720 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、かつ、用量反応性も確認された。尿細管上皮の変性が 720 及び 180 mg/kg 群で各 1 例にみられたが、それらの程度はいずれもごく軽度であり、対照群と比べて有意差は認められなかった。

その他の変化として以下に示した所見が得られた。

心臓：細胞浸潤が対照群で 2 例にみられた。

肺：血管壁の鉱質沈着が 720 mg/kg 群で 3 例にみられた。

肝臓：限局性的肝細胞壊死が対照群で 1 例にみられた。

空腸：パペイエル板の鉱質沈着が 720 mg/kg 群で 2 例と対照群で 1 例にみられた。

前立腺：細胞浸潤が対照群で 3 例にみられた。

なお、これらの変化は対照群でも通常観察される変化であること、それらの程度はいずれも

ごく軽度であること、投与群のそれらの出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

その他には、720 mg/kg 群及び対照群では、気管、脾臓、舌下腺、頸下腺、食道、胃、十二指腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、下頸リンパ節、腸管膜リンパ節、膀胱、精巣、精巣上体、精嚢、下垂体、副腎、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨髄(胸骨・大腿骨)及び骨(胸骨・大腿骨)に異常はみられなかった。

13.2.2. 試験群雌 (Table 50-1 及び 50-2, Appendix 50-1~50-4)

肝臓: 小葉中心性の肝細胞腫大が 720 及び 180 mg/kg 群で 6 例全例にみられ、その程度は 720 mg/kg 群で軽度、180 mg/kg 群でごく軽度であった。肝細胞の好塩基性変化が 720 及び 180 mg/kg 群で 6 例全例にみられ、その程度は 720 及び 180 mg/kg 群ともごく軽度であった。小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化は、720 及び 180 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、かつ、用量反応性も確認された。

腎臓: 集合管上皮の増生及び尿細管の拡張が 720 mg/kg 群で 1 例(尿検査において尿量が著しく多かった No. F04452)にみられ、それらの程度は集合管上皮の増生が軽度、尿細管の拡張がごく軽度であった。

甲状腺: 濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群で 3 例、180 mg/kg 群で 1 例と 45 mg/kg 群で 2 例にみられ、それらの程度はいずれもごく軽度であった。濾胞上皮のびまん性過形成は、720 mg/kg 群ではその出現頻度が高いことから、720 mg/kg 群の変化は 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン投与による影響と考えられる。

その他の変化として以下に示した所見が得られた。

脾臓: 體外造血が 720 mg/kg 群で 4 例と対照群で 3 例にみられた。

なお、この変化は対照群でも通常観察される変化であること、その程度はいずれもごく軽度であること、投与群のその出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

その他には、720 mg/kg 群及び対照群では、心臓、肺、気管、脾臓、舌下腺、頸下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、下頸リンパ節、腸間膜リンパ節、膀胱、卵巣、子宮、腎、下垂体、副腎、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨髄(胸骨・大腿骨)、骨(胸骨・大腿骨)及び乳腺に異常はみられなかった。

13.3. 回復期間終了時

13.3.1. 雄 (Table 51, Appendix 51-1~51-4)

肝臓: 小葉中心性の肝細胞腫大が 720 mg/kg 群で 6 例全例と 180 mg/kg 群で 1 例にみられ、それらの程度はいずれもごく軽度であった。小葉中心性の肝細胞腫大は、720 mg/kg 群で対照群と比べて有意差が認められ、かつ、用量反応性も確認された。その他には、癒着が 45 mg/kg 群で 1 例にみられたが、この変化は対照群でも通常観察される変化であること、その程度はごく軽度であること、投与群のその出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

腎臓：尿細管上皮の変性が 720 mg/kg 群で 1 例にみられ、その程度はごく軽度であった。その他には、尿細管上皮の硝子滴が 180 mg/kg 群及び対照群で各 1 例にみられ、それらの程度はいずれもごく軽度であり、偶発的変化と判断される。

甲状腺：濾胞上皮のびまん性過形成が 720 mg/kg 群で 3 例、180 mg/kg 群で 2 例と 45 mg/kg 群で 1 例にみられ、それらの程度はいずれもごく軽度であった。濾胞上皮のびまん性過形成は、720 mg/kg 群ではその出現頻度が高いことから、720 mg/kg 群の変化は 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン投与による影響と考えられる。その他には、異所性胸腺が 45 mg/kg 群で 1 例にみられたが、この変化は対照群でも通常観察される変化であること、その程度はごく軽度であること、投与群のその出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

13.3.2. 回復群雌 (Table 52, Appendix 52-1～52-3)

肝臓：小葉中心性の肝細胞腫大が 720 mg/kg 群で 2 例にみられ、その程度はごく軽度であった。

腎臓：囊胞が 180 mg/kg 群で 1 例にみられたが、この変化は対照群でも通常観察される変化であること、その程度はごく軽度であること、投与群のその出現頻度は対照群と比べて差がないことから、偶発的変化と判断される。

甲状腺：720 及び 180 mg/kg 群並びに対照群とも、異常はみられなかった。

II. 生殖発生毒性

1. 親動物の生殖発生

1.1. 発情回数 (Table 53, Appendix 53-1～53-4)

交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数は、720 mg/kg 群では対照群と比べて有意差はないものの、低値傾向がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数に有意差はみられなかった。

1.2. 交尾所要日数、交尾率、受胎雌数及び受胎率 (Table 53, Appendix 53-1～53-4)

いずれの群とも全例が交尾した。交尾率は、いずれの群とも 100.0% であった。交尾所要日数は、各投与群とも対照群との間に有意差はみられなかった。

不受胎雌は、720 及び 180 mg/kg 群並びに対照群で各 1 例にみられた。受胎率は、各投与群とも対照群との間に有意差はみられなかった。

1.3. 妊娠期間 (Table 54, Appendix 54-1～54-4)

妊娠期間は、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

1.4. 妊娠黄体数、着床数及び着床率 (Table 54, Appendix 54-1～54-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて妊娠黄体数及び着床数の有意な低値、有意差はないものの、着床率の低値傾向がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて妊娠黄体数、着床数及び着床率に有意差はみられなかった。

1.5. 出産率, 分娩状態及び哺育状態 (Table 54 及び 55, Appendix 54-1~54-4 及び 55-1~55-4)

出産率は、いずれの群とも 100.0% であった。

分娩状態において、いずれの群とも異常はみられなかった。

哺育状態において、180 mg/kg 群で巣作り不良及び乳頭発育不良が 1 例(No. F03353)にみられたが、投与量に関連した変化ではないことから、偶発的変化と判断される。

2. 児動物 (F_1)

2.1. 総出産児数, 死産児数, 哺育 0 日の新生児数, 哺育 0 日の性比, 分娩率, 児の産出率及び出生率 (Table 54, Appendix 54-1~54-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて総出産児数及び哺育 0 日の新生児数の有意な低値、有意差はないものの、分娩率及び児の産出率の低値傾向がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて総出産児数、死産児数、哺育 0 日の新生児数、哺育 0 日の性比、分娩率、児の産出率及び出生率に有意差はみられなかった。

2.2. 児動物の一般状態, 哺育 4 日の生存児数, 哺育 4 日の性比, 哺育 4 日の生存率及び外表異常 (Table 54 及び 56, Appendix 54-1~54-4 及び 56-1~56-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 4 日の生存児数の有意な低値がみられたが、哺育 4 日の生存率に有意差は認められなかった。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 4 日の生存児数、哺育 4 日の性比及び哺育 4 日の生存率に有意差はみられなかった。

新生児の外表異常は、いずれの群にもみられなかった。

児動物の一般状態において、180 mg/kg 群の 1 腹(No. F03353:巣作り不良及び乳頭発育不良が認められた母動物)で体温下降がみられたが、偶発的変化と判断される。

2.3. 児動物の体重 (Table 57, Appendix 57-1~57-4)

720 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 0 及び 4 日の雄平均体重の有意な高値、有意差はないものの、哺育 0 及び 4 日の雌平均体重の高値傾向、哺育 0 及び 4 日の一腹平均体重の有意な高値、哺育 0 及び 4 日の一腹合計体重の有意な低値がみられた。180 及び 45 mg/kg 群では、対照群と比べて哺育 0 及び 4 日の雌雄別平均体重、哺育 0 及び 4 日の一腹平均体重、哺育 0 及び 4 日の一腹合計体重に有意差はみられなかった。

2.4. 死亡児の剖検 (Table 58, Appendix 58-1~58-4)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

2.5. 生存児の剖検 (Table 59, Appendix 59-1~59-4)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

考察

2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、雌雄動物に対する一般毒性学的影響を検討するとともに、性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖行動に及ぼす影響について検討した。投与量は、720 mg/kg を高用量とし、以下 180 及び 45 mg/kg とした。

反復投与による毒性については、死亡例が 720 mg/kg 群で試験群雌 1 例(投与 9 日)と回復群雌 1 例(投与 14 日)に認められた。死亡例では、被毛の汚れ、自発運動の低下、体温下降、鼻周囲の汚れあるいは口周囲の汚れがみられた。死亡例の病理組織学検査では、肝臓に肝細胞腫大がみられたが、軽度な変化であり、重篤な変化ではなかった。その他の器官・組織は死後変化のため、精査できなかつたが、死亡直前に認められた被毛の汚れ、自発運動の低下、体温下降、鼻周囲の汚れあるいは口周囲の汚れから、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンによる全身状態の悪化により死に至ったと考えられる。2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる単回経口投与毒性試験⁵⁾では、2000 mg/kg 投与により死亡例の発現と下腹部の汚れあるいは下痢がみられている。また、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の予備試験³⁾でも、1000 mg/kg 投与により死亡例の発現と腹臥位、自発運動の低下、下腹部の被毛の汚れ及び緩徐呼吸がみられている。従って、当試験で認められた一般状態の変化も2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン投与による影響と考えられる。

一般状態の変化としては、720 mg/kg 群の雌雄の生存例で被毛の汚れがみられた。なお、720 及び 180 mg/kg 群の雌雄で流涎がみられたが、いずれも投与直後に一過性に認められたのみであり、痙攣などの神経症状あるいは唾液腺の形態学的变化は認められないことから、被験物質の刺激性に基づく変化と判断され、毒性症状とはみなさなかった。

体重は、720 mg/kg 群の雄で投与期間を通して低値、雌で交配開始前に一過性の低値、妊娠 0, 14 及び 21 日に低値がみられた。回復期間には、雄の体重は回復した。摂餌量は、雌雄とも投与に起因する変化はみられなかった。

行動機能(FOB)、感覚反応、握力及び自発運動量では、投与に起因する変化はみられなかった。

尿検査において、投与期間終了時に雄では 720 mg/kg 群で尿量の高値及び尿比重の低値、雌では 720 mg/kg 群で尿量の高値傾向がみられた。回復期間終了時には、雌雄とも投与に起因する変化は認められなかった。投与期間終了時に雄では 720 及び 180 mg/kg 群で腎臓の絶対重量及び相対重量の高値がみられたが、雌では投与に起因する変化は認められなかった。回復期間終了時には、雄では 720 mg/kg 群で腎臓の相対重量の高値がみられた。腎臓の病理組織学検査において、投与期間終了時に雄では尿細管上皮の硝子滴及び尿細管上皮の変性、雌では 720 mg/kg 群で集合管上皮の増生及び尿細管の拡張が認められた。尿細管上皮の硝子滴は、ラット雄において多く認められると報告されている⁴⁾。当試験においても、回復期間終了時に对照群の雄 1 例で同程度の尿細管上皮の硝子滴がみられている。720 mg/kg 群では、投与終了時に尿細管上皮の硝子滴が 3 例に認められていることから、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンある

いはその代謝産物により自然発症病変が増悪したと考えられる。また、ごく軽度の尿細管上皮の変性が 720 及び 180 mg/kg 群で各 1 例にみられたが、この変化は対照群では通常観察されないことから、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンあるいはその代謝産物による影響と考えられる。Diphenylthiazole をラットへ投与すると、腎臓の集合管の分裂能が亢進し、囊胞性の病変が認められるが、形態学的変化を生じる前に尿の再吸収能の低下が認められることが報告されている⁶⁾。従って、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンあるいはその代謝産物により尿の再吸収能が低下したと考えられる。しかし、回復期間終了時に 720 mg/kg 群の雄で腎臓の相対重量の高値が認められたのみであり、回復傾向にあると考えられる。

血液学検査において、投与期間終了時に雄では 720 及び 180 mg/kg 群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の高値、720 mg/kg 群でフィブリノーゲン濃度の高値、雌では 720 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間の高値がみられた。回復期間終了時には、雌雄とも投与に起因する変化は認められなかった。また、血液生化学検査において、投与期間終了時に雄では 720 mg/kg 群で γ -GTP、総蛋白、アルブミン、A/G、総ビリルビン、総コレステロール及び Ca の高値並びに Cl の低値、180 mg/kg 群で Ca の高値、雌では 720 及び 180 mg/kg 群で総蛋白の高値、720 mg/kg 群でブドウ糖の低値、 γ -GTP 及び総ビリルビンの高値がみられた。肝臓重量は、投与期間終了時に雄では 720、180 及び 45 mg/kg 群で絶対重量及び相対重量の高値、雌では 720 及び 180 mg/kg 群で絶対重量及び相対重量の高値がみられた。肝臓の病理組織学検査において、投与期間終了時に小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化が雄では 720、180 及び 45 mg/kg 群、雌では 720 及び 180 mg/kg 群でみられた。肝細胞の好塩基性変化は、蛋白合成亢進を示す粗面小胞体の増加や細胞自体に使われる増殖用蛋白の増加を示すリボソームの増加によって細胞質のヘマトキシリントリ染色性が亢進した状態であるとされている⁷⁾。血液生化学検査において、総蛋白、アルブミン及び A/G の高値がみられていることから、肝細胞の好塩基性変化は蛋白合成を亢進する粗面小胞体の増加によると考えられる。また、肝細胞腫大は、蛋白合成亢進及び粗面小胞体を含む細胞内小器官の増加によると考えられる。一方、血液生化学検査において γ -GTP 及び総ビリルビンの高値、血液学検査においてプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン濃度の高値が認められているため、肝細胞腫大に伴う肝機能障害が生じていると考えられる。回復期間終了時には、小葉中心性の肝細胞腫大が雄では 720 及び 180 mg/kg 群、雌では 720 mg/kg 群みられているものの、回復傾向にあると考えられる。

甲状腺重量は、投与期間終了時に 720 mg/kg 群の雌雄で絶対重量及び相対重量の高値あるいは高値傾向がみられた。甲状腺の病理組織学検査において、投与期間終了時に雌雄とも濾胞上皮のびまん性過形成の出現率が 720 mg/kg 群で高かった。従って、720 mg/kg 群の雌雄で認められた甲状腺の重量増加と甲状腺の濾胞上皮のびまん性過形成は、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン投与による影響と考えられる。通常、活動状態にある濾胞はコロイドに乏しく、濾胞の直径が減少することが報告されている⁸⁾。一方、化学物質の投与により、循環血液中の甲状腺ホルモンが低下し、negative-feedback 機構が関与した持続性の濾胞上皮細胞の刺激が原因となり、濾胞の直径が縮小して、濾胞上皮細胞は立方状あるいは円柱状に腫大化し、濾胞上皮のびまん性過形成を示すことが報告されている⁸⁾。また、甲状腺ホルモンが低下すると、コレステ

ロールの高値が認められることが報告されている⁹⁾。甲状腺機能低下により、コレステロールの胆汁酸への異化の割合が低下し、総コレステロールの高値を示したと考えられる⁹⁾。本試験においても、血液生化学検査において雄で総コレステロールの高値が認められている。従って、本試験で認められた甲状腺の濾胞上皮のびまん性過形成は、甲状腺ホルモンが低下し、その negative-feedback 機構に関与したものであると推察される。回復期間終了時には濾胞上皮のびまん性過形成が雄では 720 mg/kg 群で高頻度にみられたが、雌ではいずれの群にも認められていないことから、回復傾向にあると考えられる。

血液学検査において、投与期間終了時に 720 mg/kg 群の雌で認められた赤血球数及びヘマトクリット値の低値は、脾臓及び骨髄に病理組織学変化はみられないものの、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンは造血機能にごく軽度の影響を及ぼす可能性がある。

親動物の生殖発生毒性については、雄では 720 mg/kg 投与で精巣に病理組織学的変化は認められないものの、精巣の相対重量の有意な高値、精巣の絶対重量の高値傾向がみられた。雌では、交配開始前の投与期間(14 日間)の発情回数は 720 mg/kg 群で低値傾向がみられた。720 mg/kg 群では、被毛の汚れ、交配開始前に体重の低値がみられていることから、発情回数の低値傾向は一般状態の悪化に伴う変化と考えられる。また、720 mg/kg 群では、妊娠黄体数、着床数及び着床率の低値あるいは低値傾向がみられた。従って、雄親動物では 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの投与により精巣重量に影響が生じると考えられる。雌親動物では 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの投与により性周期、排卵及び着床に障害が生じると考えられる。しかし、交尾率、交尾所要日数、受胎雌数、受胎率、妊娠期間、出産率、分娩状態及び哺育状態には、投与に起因する変化はみられなかった。

児動物(F_1)については、720 mg/kg 群では総出産児数、哺育0日の新生児数、分娩率、児の産出率及び哺育4日の生存児数の低値あるいは低値傾向がみられた。総出産児数、哺育0日の新生児数、分娩率、児の産出率及び哺育4日の生存児数の低値あるいは低値傾向は、妊娠黄体数、着床数及び着床率の低値あるいは低値傾向に伴う変化と考えられる。また、720 mg/kg 群では、哺育0及び4日の雌雄平均体重及び一腹平均体重の高値あるいは高値傾向、哺育0及び4日の一腹合計体重の低値がみられた。哺育0及び4日の雌雄平均体重及び一腹平均体重の高値あるいは高値傾向、哺育0及び4日の一腹合計体重の低値は、生存児数の減少に伴う変化と考えられる。一般状態、外表及び剖検において、投与に起因する変化はみられなかった。

以上のように、2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンの無影響量は、雄では 45 mg/kg 投与で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値並びに小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化が認められたことから 45 mg/kg/day 未満、雌では 180 mg/kg 投与で肝臓の絶対重量及び相対重量の高値並びに小葉中心性の肝細胞腫大及び肝細胞の好塩基性変化が認められたことから 45 mg/kg/day と考えられる。また、生殖発生毒性学的な無影響量は、雄では 720 mg/kg 投与で精巣重量に影響が認められたことから 180 mg/kg/day、雌では 720 mg/kg 投与で性周期、妊娠黄体数、着床数及び着床率に影響が認められたことから 180 mg/kg/day と考えられる。児動物への無影響量は、720 mg/kg 投与で総出産児数、哺育 0 日の新生児数、分娩率、児の産出率及び哺育 4 日の生存児数、雌雄体重に影響が認められたことから 180 mg/kg/day と考えられる。

文献

- 1) 旭化成ファインケム株式会社, MSDS
- 2) 渡邊ゆかりほか : 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテン調製液の安定性確認試験(試験番号 : 401924P)(株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所)
- 3) 古橋忠和ほか : 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験の予備試験(試験番号 : 100524P)(株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所)
- 4) 前川昭彦, 林裕造 責任編集 : 「毒性病理学講座 5 毒性病理学」泌尿器系, pp. 267-321, 地人書館, 東京, 1991.
- 5) 古橋忠和ほか : 2,4-ジフェニル-4-メチル-1-ペンテンのラットを用いる単回経口投与毒性試験(試験番号 : 401924)(株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所)
- 6) Jones, T.C., Hard, G.C. and Mohr, U.: "Urinary system second edition; Diphenylthiazole-induced renal cystic disease, rat", pp. 299-305, Springer-Verlag, Berlin. 1998.
- 7) 日本毒性病理学会編 : 毒性病理組織学 ; 肝/胆嚢, pp. 179-213, アイペック, 名古屋, 2000.
- 8) 日本毒性病理学会編 : 毒性病理組織学 ; 甲状腺/上皮小体, pp. 435-446, アイペック, 名古屋, 2000.
- 9) 河合忠, 玄番昭夫, 屋形稔 編 : 異常値の出るメカニズム<第 2 版> ; コレステロールとトリグリセライド, pp. 104-110, 医学書院, 東京, 1989.

Table 1-1 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,l'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																									
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post				
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
1,l'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	180	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	11	12	10	12	9	12	12	12	11	12	7	12	8	12	9	12	8	12	9	12	5		
		Salivation	0	0	0	1	0	2	0	3	0	0	0	1	0	5	0	4	0	3	0	4	0	3	0	7		
720	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
		Normal	12	12	12	6	12	4	11	5	11	8	12	7	12	3	12	4	12	0	12	0	12	5	12	3		
		Salivation	0	0	0	6	0	8	0	7	0	4	0	5	0	9	0	8	0	12	0	12	0	7	0	9		
		Soiled hair	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 1-2 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																										
			14		15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post			
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	180	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	4	12	6	12	8	12	6	12	8	12	9	12	5	12	8	12	9	12	9	12	8	12	9	12	7	
		Salivation	0	8	0	6	0	4	0	6	0	4	0	3	0	7	0	4	0	3	0	3	0	4	0	3	0	5	
	720	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	1	12	0	12	0	12	1	12	0	12	0	12	1	12	3	12	0	12	0	12	2	12	2	12	0	
		Salivation	0	11	0	12	0	12	0	11	0	12	0	12	0	11	0	9	0	12	0	12	0	10	0	10	0	12	
		Soiled hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 1-3 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,l'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																									
			27		28		29		30		31		32		33		34		35		36		37		38		39	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
1,l'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	180	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	7	12	8	12	9	12	9	12	5	12	4	12	7	12	7	12	9	12	9	12	10	12	10	12	7
		Salivation	0	5	0	4	0	3	0	3	0	7	0	8	0	5	0	5	0	3	0	3	0	2	0	2	0	5
	720	Number of males	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0
		Salivation	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12	0	12
		Soiled hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 1-4 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration				Total ^{a)}	
			40		41			
			Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of males Normal	12	12	12	12	6	12
			12	12	12	12	6	-
1,1'-(1,1-dimethyl- 3-methylene-1,3- propanediyl) bisbenzene	45	Number of males Normal	12	12	12	12	6	12
			12	12	12	12	6	-
	180	Number of males Normal Salivation	12	12	12	12	6	12
			12	11	12	2	5	-
			0	1	0	10	0	12
	720	Number of males Normal Salivation Soiled hair	12	12	12	12	6	12
			12	4	12	0	6	-
			0	8	0	12	0	12
			0	0	0	0	0	1

Pre: Before administration, Post: after administration.

a): Number of males showing abnormal signs at least once between Days 1 and 43 of administration.

Table 1-5 General signs of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of recovery														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1,1'-(1,1-dimethyl- 3-methylene-1,3- propanediyl) bisbenzene	45	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	180	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	720	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Table 2-1 General signs of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																			
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Control	0	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	180	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	10	12	12	12	10	12	9	12	12	12	9	12	9
		Salivation	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	3	0	0	3	0	3	0	4
	720	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11
		Normal	12	12	12	11	12	5	11	7	9	8	10	6	10	3	9	2	10	5	10	6
		Salivation	0	0	0	1	0	7	0	5	0	3	0	6	0	9	0	9	0	6	0	5
		Soiled hair	0	0	0	0	0	0	1	1	3	2	2	2	2	3	3	1	1	1	0	0
		Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
		Decrease in locomotor activity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 2-2 General signs of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																								Total ^{a)}	
			15*		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26			
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of females Normal	12	12	10	10	8	8	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	
1,1'-(1,1- dimethyl-3- methylene-1,3- propanediyl) bisbenzene	45	Number of females Normal	12	12	8	8	5	5	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	
	Number of females Normal	12	12	8	8	5	5	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Number of females Normal	12	12	9	9	4	4	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	12			
	Salivation	12	0	9	6	4	2	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	0			
	Number of females Salivation	0	12	0	3	0	2	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2			
	Number of females Normal	11	11	7	7	5	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12			
	Normal	11	0	7	0	5	0	3	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Salivation	0	11	0	7	0	5	0	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12			
	Soiled hair	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4			
	Hypothermia	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1			
	Decrease in locomotor activity	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1			
	Death	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1			

Pre: Before administration, Post: after administration.

*: Start of pairing.

a): Number of females showing abnormal signs at least once between Days 1 and 27 of administration.

Table 3-1 General signs of dams during pregnancy in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and general signs	Days of pregnancy																													
			0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11		
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11		
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		
	180	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
		Normal	11	3	11	8	11	6	11	6	11	7	11	6	11	6	11	6	11	7	11	6	11	7	11	6	11	7	11	6	11	
		Salivation	0	8	0	3	0	5	0	5	0	4	0	5	0	5	0	5	0	4	0	5	0	4	0	5	0	4	0	5	0	4
	720	Number of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Normal	9	1	10	2	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	2	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	
		Salivation	0	9	0	8	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	8	0	10	0	10	0	10	0	10	0	10	0	
		Soiled hair	1	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	0	0	0	0

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 3-2 General signs of dams during pregnancy in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and general signs	Days of pregnancy												Total ^{a)}								
			15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post			
Control	0	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	1	1	0	0	0	0	11	
		Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	1	1	-	-	-	-	-	
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	2	2	0	0	0	0	12
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	2	2	-	-	-	-	-
	180	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	0	0	0	0	0	0	11
		Normal	11	10	11	10	11	10	11	8	11	8	11	9	11	9	-	-	-	-	-	-	-
		Salivation	0	1	0	1	0	1	0	3	0	3	0	2	0	2	-	-	-	-	-	-	9
	720	Number of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	0	0	0	0	10
		Normal	10	0	10	0	10	1	10	0	10	0	10	1	10	2	5	0	-	-	-	-	-
		Salivation	0	10	0	10	0	9	0	10	0	10	0	9	0	8	0	5	-	-	-	-	10
		Soiled hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	1

Pre: Before administration, Post: after administration.

a): Number of dams showing abnormal signs at least once between Days 0 and 25 of pregnancy.

Table 4 General signs of dams during lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and general signs	Days of lactation														Total ^{a)}	
			0		1		2		3		4		5		6			
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	45	Normal	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	-	
		Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	-	
	180	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	10	10	10	10	11	
		Normal	11	10	11	8	11	10	11	8	11	7	10	9	10	10	-	
		Salivation	0	1	0	3	0	1	0	3	0	3	0	1	0	0	4	
	720	Number of dams	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	10	
		Normal	10	0	10	0	9	1	9	0	9	2	9	2	9	0	-	
		Salivation	0	10	0	9	0	8	0	9	0	7	0	7	0	9	10	

Pre: Before administration, Post: after administration.

a): Number of dams showing abnormal signs at least once between Days 0 and 7 of lactation.

Table 5-1 General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																									
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	180	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6	6	4	6	3	6	4	6	
		Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0	0	2	0	3	0	2	0	4	
	720	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	6	6	3	6	4	6	5	6	3	6	0	6	2	6	0	6	0	6	0	5	1	5	0	5	
		Salivation	0	0	0	2	0	2	0	0	0	3	0	6	0	4	0	6	0	6	0	6	0	5	0	5	0	
		Soiled hair	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	
		Decrease in locomotor activity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
		Soiled perinasal area	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
		Perioral smudge	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
		Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 5-2 General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																									
			14		15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	180	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	3	6	3	6	5	6	4	6	4	6	4	6	2	6	2	6	4	6	4	6	4	6	1	6	
		Salivation	0	3	0	3	0	1	0	2	0	2	0	2	0	4	0	4	0	2	0	2	0	2	0	5	0	
	720	Number of females	6	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
		Normal	5	0	5	0	5	1	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	
		Salivation	0	5	0	5	0	4	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	
		Soiled hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Decrease in locomotor activity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Soiled perinasal area	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Perioral smudge	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Death	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	

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 5-3 General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																									
			27		28		29		30		31		32		33		34		35		36		37		38		39	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	180	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
		Normal	6	4	6	4	6	2	6	1	6	2	6	3	6	3	6	1	6	3	6	6	6	6	6	6		
		Salivation	0	2	0	2	0	4	0	5	0	4	0	3	0	3	0	5	0	3	0	0	0	0	0	0		
	720	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
		Normal	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0		
		Salivation	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5	0	5		
		Soiled hair	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		Decrease in locomotor activity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		Soiled perinasal area	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		Perioral smudge	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Pre: Before administration, Post: after administration.

Table 5-4 General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration						Total ^{a)}	
			40		41		42			
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
Control	0	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	6	6	6	6	6	-	
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	180	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	
		Normal	6	5	6	3	6	6	-	
		Salivation	0	1	0	3	0	0	5	
	720	Number of females	5	5	5	5	5	5	6	
		Normal	5	0	5	0	5	0	-	
		Salivation	0	5	0	5	0	5	6	
		Soiled hair	0	0	0	0	0	0	2	
		Decrease in locomotor activity	0	0	0	0	0	0	1	
		Soiled perinasal area	0	0	0	0	0	0	1	
		Perioral smudge	0	0	0	0	0	0	1	
		Death	0	0	0	0	0	0	1	

Pre: Before administration, Post: after administration.

a): Number of females showing abnormal signs at least once between Days 1 and 42 of administration.

Table 5-5 General signs of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of recovery												
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Control	0	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl) bisbenzene	180	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	720	Number of females	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Table 6 Body weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
mg/kg	0	45	180	720	
Number of males	12	12	12	12	
Days of administration					
1	396 ± 14	396 ± 14	395 ± 14	396 ± 14	
4	407 ± 14	404 ± 15	398 ± 14	388 ± 12 **	
8	422 ± 13	422 ± 18	416 ± 16	401 ± 13 **	
11	435 ± 16	434 ± 20	429 ± 19	412 ± 15 **	
15	447 ± 16	448 ± 21	442 ± 21	422 ± 18 **	
18	454 ± 18	456 ± 25	449 ± 22	426 ± 20 **	
22	463 ± 21	468 ± 27	457 ± 23	435 ± 22 *	
25	473 ± 22	477 ± 27	466 ± 24	444 ± 22 *	
29	485 ± 23	487 ± 29	474 ± 24	449 ± 25 **	
32	493 ± 25	499 ± 30	483 ± 24	455 ± 30 **	
36	506 ± 26	508 ± 31	492 ± 22	465 ± 30 **	
39	510 ± 27	513 ± 32	499 ± 23	471 ± 30 **	
42	516 ± 26	523 ± 35	505 ± 24	477 ± 35 **	
Number of males	6	6	6	6	
Days of recovery					
1	515 ± 15	524 ± 28	513 ± 23	475 ± 44	
4	521 ± 15	530 ± 26	519 ± 25	476 ± 44 *	
8	532 ± 14	541 ± 29	531 ± 29	493 ± 47	
11	533 ± 14	544 ± 26	537 ± 29	496 ± 45	
14	541 ± 15	550 ± 26	547 ± 32	511 ± 44	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Table 7 Body weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of females	12	12	12	12	
Days of administration					
1	232 ± 8	231 ± 8	232 ± 8	232 ± 8	
4	235 ± 8	234 ± 9	234 ± 10	225 ± 12 *	
8	243 ± 7	240 ± 10	241 ± 9	232 ± 23	
11	248 ± 8	248 ± 11	246 ± 11	246 ± 7 (11)	
15	259 ± 7	255 ± 12	254 ± 12	252 ± 8 (11)	
18	267 ± 13 (3)	260 ± 14 (4)	250 ± 13 (3)	260 ± 9 (3)	
22	-	-	275 (2)	-	
25	-	-	287 (2)	-	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05).

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 8 Body weights of dams during pregnancy in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of dams	11	12	11	10	
Days of pregnancy					
0	265 ± 11	258 ± 13	261 ± 17	249 ± 10 *	
7	294 ± 14	288 ± 15	285 ± 20	278 ± 9	
14	326 ± 17	320 ± 17	314 ± 18	306 ± 12 *	
21	417 ± 27	412 ± 16 (11)	409 ± 31	362 ± 30 **	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Figures in parentheses indicate number of dams.

Table 9 Body weights of dams during lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of dams	11		12	11	10
Days of lactation					
0	306 ± 20	304 ± 15	298 ± 16	291 ± 13	
4	314 ± 19	317 ± 15	300 ± 19	300 ± 15	(9)
6	297 ± 23	301 ± 18	297 ± 15	(10)	294 ± 15 (9)

Each value shows mean (g) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of dams.

Table 10 Body weights of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	
mg/kg	0	180	720
Number of females	6	6	6
Days of administration			
1	236 ± 7	235 ± 8	236 ± 6
4	241 ± 7	240 ± 7	240 ± 7
8	247 ± 7	245 ± 7	249 ± 9
11	253 ± 10	252 ± 8	244 ± 29
15	258 ± 12	260 ± 8	259 ± 5 (5)
18	265 ± 9	260 ± 12	267 ± 6 (5)
22	273 ± 8	266 ± 8	271 ± 8 (5)
25	277 ± 8	269 ± 6	276 ± 10 (5)
29	282 ± 9	272 ± 7	277 ± 6 (5)
32	284 ± 12	273 ± 5	279 ± 6 (5)
36	288 ± 11	274 ± 3 *	283 ± 10 (5)
39	289 ± 15	275 ± 5	284 ± 9 (5)
42	292 ± 15	277 ± 5	290 ± 12 (5)
Number of females	6	6	5
Days of recovery			
1	291 ± 16	275 ± 4	291 ± 11
4	295 ± 14	280 ± 4 *	286 ± 13
8	300 ± 13	286 ± 6	288 ± 17
11	300 ± 13	287 ± 12	288 ± 18
14	307 ± 15	291 ± 15	294 ± 15

Each value shows mean (g) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

Significantly different from control group (*: P<0.05).

Table 11 Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
mg/kg	0		45	180	720
Number of males	12		12	12	12
Days of administration					
2	23 ± 3		24 ± 5	23 ± 4	22 ± 5
5	25 ± 2		24 ± 4	24 ± 4	23 ± 3
9	26 ± 3		25 ± 3	25 ± 4	23 ± 2
12	25 ± 2		25 ± 4	24 ± 3	25 ± 2
30	23 ± 3		22 ± 3	21 ± 2	25 ± 3
33	22 ± 4		22 ± 3	23 ± 2	26 ± 3 **
37	24 ± 4		24 ± 3	23 ± 2	29 ± 4 **
40	20 ± 2		20 ± 3	19 ± 2	25 ± 5 **
Number of males	6		6	6	6
Days of recovery					
2	24 ± 2		24 ± 2	26 ± 3	30 ± 5 *
5	28 ± 2		28 ± 3	29 ± 3	32 ± 4
9	28 ± 3		29 ± 3	31 ± 2	32 ± 4
12	28 ± 1		27 ± 2	30 ± 3	33 ± 4 *

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Table 12 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	mg/kg	0	45	180	720
Number of females	12	12	12	12	
Days of administration					
2	13 ± 3	13 ± 2	13 ± 2	14 ± 4	
5	16 ± 2	16 ± 3	16 ± 3	14 ± 4	
9	14 ± 3	13 ± 2	13 ± 2	13 ± 3	(11)
12	18 ± 2	16 ± 2	16 ± 3	16 ± 3	(11)

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 13 Food consumption of dams during pregnancy in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	mg/kg	0	45	180	720
Number of dams		11	12	11	10
Days of pregnancy					
2	17 ± 3	17 ± 3	16 ± 3	20 ± 3 *	
9	19 ± 3	17 ± 3	18 ± 3	21 ± 2	
16	21 ± 4	21 ± 2	21 ± 3	21 ± 2	
20	21 ± 5	21 ± 3	22 ± 5	24 ± 3	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05).

Table 14 Food consumption of dams during lactation in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
mg/kg	0	45	180	720
Number of dams	11	12	11	9
Days of lactation	2	21 ± 7	23 ± 5	22 ± 3
				22 ± 7

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 15 Food consumption of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control 0	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene 180	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene 720
Number of females	6	6	6
Days of administration			
2	15 ± 2	15 ± 3	15 ± 3
5	16 ± 2	14 ± 2	14 ± 3
9	15 ± 1	12 ± 2 *	17 ± 2
12	16 ± 2	17 ± 2	14 ± 6
16	14 ± 2	15 ± 2	16 ± 2 (5)
19	13 ± 2	14 ± 2	17 ± 1 * (5)
23	13 ± 2	12 ± 3	18 ± 1 ** (5)
26	17 ± 2	18 ± 2	21 ± 2 * (5)
30	15 ± 2	16 ± 3	19 ± 4 (5)
33	14 ± 2	17 ± 3	17 ± 2 (5)
37	15 ± 1	19 ± 9	19 ± 3 (5)
40	14 ± 2	18 ± 5	18 ± 2 (5)
Number of females	6	6	5
Days of recovery			
2	16 ± 1	18 ± 4	20 ± 3
5	18 ± 2	20 ± 6	20 ± 3
9	21 ± 4	19 ± 5	21 ± 3
12	20 ± 3	19 ± 2	21 ± 3

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Figures in parentheses indicate number of females.

Table 16-1 FOB of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
		45	180	720
Number of males	12	12	12	12
Observation of animals in cages				
Posture	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 28	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 35	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 41	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Biting behavior	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Clonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Findings were graded as follows

Posture 1: Prone or recumbent position, 2: resting normally, 3: moving or running about, 4: jumping.

Palpebral closure 1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.

Biting behavior 1: Not observed, 2: observed.

Clonic convulsions 1: Not observed, 2: jaw convulsions, 3: tremor.

Table 16-2 FOB of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
		45	180	720
Number of males	12	12	12	12
Observation of animals in cages				
Tonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Findings were graded as follows

Tonic convulsions

1: Not observed, 2: tonic extension, 3: opisthotonus convulsions, 4: saltatory convulsions, 5: asphyxial convulsions.

Table 16-3 FOB of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of males	12	12	12	12	
Observation of animals on observer's palm					
Ease of removal from cage	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 28	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 35	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 41	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Ease of handling	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 28	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 35	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 41	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Muscle tone	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 28	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 35	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 41	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Fur conditions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Findings were graded as follows

Ease of removal from cage

1: Docile and allowing itself to be handled, 2: rearing or cowering, 3: running about; hard to catch.

Ease of handling

1: Docile and allowing itself to be handled, 2: struggling slightly or vocalizing, 3: struggling and trying to bite observer's hand.

Muscle tone

1: Decreased, 2: normal, 3: increased.

Fur conditions

1: Normal, 2: slightly soiled, 3: markedly soiled.

Table 16-4 FOB of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
		45	180	720
Number of males	12	12	12	12
Observation of animals on observer's palm				
Lacrimation	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Salivation	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.7 (1-2) **
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	2.1 (1-3) **
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.8 (1-2) **
	Day 28	1.0 (1)	1.0 (1)	1.8 (1-2) **
	Day 35	1.0 (1)	1.0 (1)	2.0 (2) **
	Day 41	1.0 (1)	1.3 (1-2) *	1.9 (1-2) **
Respiration	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Findings were graded as follows

Lacrimation 1: None, 2: mild, 3: marked.

Salivation 1: None, 2: mild, 3: marked.

Respiration 1: Normal, 2: bradypnea, 3: dyspnea.

Table 16-5 FOB of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene				
	0	12	45	12	180	12	
Number of males	12		12		12		12
Open-field test							
Frequency of rearing	Pre	5.2 ± 3.7		3.3 ± 2.8		4.5 ± 4.7	
Mean ± S.D.	Day 7	11.4 ± 4.1		7.0 ± 5.2		9.3 ± 4.5	6.7 ± 4.2 *
	Day 14	3.6 ± 2.4		3.1 ± 2.4		3.3 ± 3.3	4.3 ± 3.9
	Day 21	2.7 ± 2.9		2.8 ± 2.7		2.5 ± 2.2	2.8 ± 4.2
	Day 28	4.8 ± 2.2		3.9 ± 3.9		2.8 ± 2.6	3.0 ± 2.9
	Day 35	7.3 ± 4.0		4.9 ± 3.4		7.2 ± 3.1	4.6 ± 3.3
	Day 41	4.9 ± 2.5		5.0 ± 4.4		3.1 ± 2.8	4.5 ± 3.1
Frequency of grooming	Pre	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Mean ± S.D.	Day 7	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 14	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 21	0.2 ± 0.6		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 28	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 35	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	Day 41	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Gait	Pre	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 7	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)		1.0 (1)		1.0 (1)	1.0 (1)

Significantly different from control group (*: P<0.05).

Frequency of rearing (during a 2-minute period).

Frequency of grooming (during a 2-minute period).

Findings were graded as follows

Gait

1: Normal, 2: unmoving, 3: staggering, 4: hind-limbs extended and dragged, 5: all fours extended,
6: forelimbs extended and dragged; unable to support body, 7: standing on tiptoe.

Palpebral closure

1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.

Table 16-6 FOB of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of males	12	12	12	12	
Open-field test					
Consciousness Mean (range)	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 7	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 14	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 21	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 28	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 35	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 41	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Behavioral abnormalities Mean (range)	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Righting reflex Mean (range)	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 7	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 14	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 21	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 28	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 35	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 41	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)

Findings were graded as follows

Consciousness

1: Comatose; no response, 2: exploring behavior, 3: excited and moving spasmodically.

Behavioral abnormalities

1: Not observed, 2: straub's reaction, 3: moving backward, 4: writhing.

Righting reflex

1: Righting itself immediately, 2: requiring 3 seconds or longer to right itself, 3: unable to right itself.

Table 17-1 FOB of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
		45	180	720
Number of females	12	12	12	12
Observation of animals in cages				
Posture	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 8	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 15	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 1 of pregnancy	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]
	Day 8 of pregnancy	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [10]
	Day 15 of pregnancy	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [10]
	Day 3 of lactation	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [9]
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 3 of lactation	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [9]
Biting behavior	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 3 of lactation	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [9]
Clonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 3 of lactation	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [9]

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Findings were graded as follows

Posture

1: Prone or recumbent position, 2: resting normally, 3: moving or running about, 4: jumping.

Palpebral closure

1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.

Biting behavior

1: Not observed, 2: observed.

Clonic convulsions

1: Not observed, 2: jaw convulsions, 3: tremor.

Table 17-2 FOB of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals in cages					
Tonic convulsions Mean (range)	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [10]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [10]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [10]
	Day 3 of lactation	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [9]

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Findings were graded as follows

Tonic convulsions

1: Not observed, 2: tonic extension, 3: opisthotonus convulsions, 4: saltatory convulsions, 5: asphyxial convulsions.

Table 17-3 FOB of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
Number of females	12	12	12	12	
Observation of animals on observer's palm					
Ease of removal from cage Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 1 of pregnancy Day 8 of pregnancy Day 15 of pregnancy Day 3 of lactation	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11]	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11]	2.0 (2) 1.9 (1-2) 2.0 (2) [11] 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) [9]
Ease of handling Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 1 of pregnancy Day 8 of pregnancy Day 15 of pregnancy Day 3 of lactation	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11]	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 1.9 (1-2) 2.0 (2) [11] 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) [9]	
Muscle tone Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 1 of pregnancy Day 8 of pregnancy Day 15 of pregnancy Day 3 of lactation	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11] 2.0 (2) [11]	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 1.9 (1-2) 2.0 (2) [11] 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) [9]	
Fur conditions Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 1 of pregnancy Day 8 of pregnancy Day 15 of pregnancy Day 3 of lactation	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) [11] 1.0 (1) [11] 1.0 (1) [11] 1.0 (1) [11]	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1)	1.0 (1) 1.3 (1-3) * 1.0 (1) [11] 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) [9]	

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Significantly different from control group (*: P<0.05).

Findings were graded as follows

Ease of removal from cage 1: Docile and allowing itself to be handled, 2: rearing or cowering, 3: running about; hard to catch.

Ease of handling 1: Docile and allowing itself to be handled, 2: struggling slightly or vocalizing, 3: struggling and trying to bite observer's hand.

Muscle tone 1: Decreased, 2: normal, 3: increased.

Fur conditions 1: Normal, 2: slightly soiled, 3: markedly soiled.

Table 17-4 FOB of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
mg/kg	0	45	180	720
Number of females	12	12	12	12
Observation of animals on observer's palm				
Lacrimation	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Day 3 of lactation	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [9]
Salivation	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.7 (1-2) **
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.9 (1-2) ** [11]
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.7 (1-3) ** [10]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.7 (1-2) ** [10]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.8 (1-2) ** [10]
	Day 3 of lactation	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	2.0 (2) ** [9]
Respiration	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [10]
	Day 3 of lactation	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [9]

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Significantly different from control group (**: P<0.01).

Findings were graded as follows

Lacrimation 1: None, 2: mild, 3: marked.

Salivation 1: None, 2: mild, 3: marked.

Respiration 1: Normal, 2: bradypnea, 3: dyspnea.

Table 17-5 FOB of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
	0	45	180	720		
Number of females	12		12		12	
Open-field test						
Frequency of rearing	Pre	7.6 ± 4.6	8.8 ± 4.7	10.3 ± 6.0	7.6 ± 3.9	
Mean ± S.D.	Day 8	9.3 ± 4.7	10.7 ± 4.0	9.2 ± 5.4	7.0 ± 3.2	
	Day 15	8.3 ± 4.1	10.4 ± 5.6	11.2 ± 5.4	7.6 ± 3.6	[11]
	Day 1 of pregnancy	4.5 ± 3.9	[11]	6.8 ± 4.0	5.7 ± 2.4	[11]
	Day 8 of pregnancy	6.5 ± 3.4	[11]	9.0 ± 4.4	8.6 ± 3.0	[11]
	Day 15 of pregnancy	8.2 ± 4.3	[11]	10.3 ± 3.5	7.1 ± 3.4	[11]
	Day 3 of lactation	9.6 ± 6.4	[11]	11.0 ± 6.2	7.3 ± 4.0	[11]
Frequency of grooming	Pre	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
Mean ± S.D.	Day 8	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	
	Day 15	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	[11]
	Day 1 of pregnancy	0.0 ± 0.0	[11]	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	[11]
	Day 8 of pregnancy	0.0 ± 0.0	[11]	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	[11]
	Day 15 of pregnancy	0.3 ± 0.9	[11]	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	[11]
	Day 3 of lactation	0.4 ± 0.7	[11]	0.0 ± 0.0 *	0.0 ± 0.0 *	[11]
Gait	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	[11]
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1)	[11]	1.0 (1)	1.0 (1)	[10]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1)	[11]	1.0 (1)	1.0 (1)	[10]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1)	[11]	1.0 (1)	1.0 (1)	[10]
	Day 3 of lactation	1.0 (1)	[11]	1.0 (1)	1.0 (1)	[9]
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	[11]
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1)	[11]	1.0 (1)	1.0 (1)	[10]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1)	[11]	1.0 (1)	1.0 (1)	[10]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1)	[11]	1.0 (1)	1.0 (1)	[10]
	Day 3 of lactation	1.0 (1)	[11]	1.0 (1)	1.0 (1)	[9]

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Significantly different from control group (*: P<0.05).

Frequency of rearing (during a 2-minute period).

Frequency of grooming (during a 2-minute period).

Findings were graded as follows

Gait

1: Normal, 2: unmoving, 3: staggering, 4: hind-limbs extended and dragged, 5: all fours extended,
6: forelimbs extended and dragged; unable to support body, 7: standing on tiptoe.

Palpebral closure

1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.

Table 17-6 FOB of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
		0	45	180	
mg/kg					
Number of females	12	12	12	12	
Open-field test					
Consciousness	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 8	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 15	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 1 of pregnancy	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]	2.0 (2) [10]
	Day 8 of pregnancy	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]	2.0 (2) [10]
	Day 15 of pregnancy	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]	2.0 (2) [10]
	Day 3 of lactation	2.0 (2) [11]	2.0 (2)	2.0 (2) [11]	2.0 (2) [9]
Behavioral abnormalities	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [10]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [10]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [10]
	Day 3 of lactation	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [9]
Righting reflex	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [11]
	Day 1 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [10]
	Day 8 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [10]
	Day 15 of pregnancy	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [10]
	Day 3 of lactation	1.0 (1) [11]	1.0 (1)	1.0 (1) [11]	1.0 (1) [9]

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Findings were graded as follows

Consciousness 1: Comatose; no response, 2: exploring behavior, 3: excited and moving spasmodically.

Behavioral abnormalities 1: Not observed, 2: straub's reaction, 3: moving backward, 4: writhing.

Righting reflex 1: Righting itself immediately, 2: requiring 3 seconds or longer to right itself, 3: unable to right itself.

Table 18-1 FOB of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	
		180	720
Number of females	6	6	6
Observation of animals in cages			
Posture	Pre	2.0 (2)	2.0 (2)
Mean (range)	Day 8	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 15	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 22	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 29	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 36	2.0 (2)	2.0 (2)
	Day 42	2.0 (2)	2.0 (2)
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 22	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 29	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 36	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 42	1.0 (1)	1.0 (1)
Biting behavior	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 22	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 29	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 36	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 42	1.0 (1)	1.0 (1)
Clonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 22	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 29	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 36	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 42	1.0 (1)	1.0 (1)

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Findings were graded as follows

Posture 1: Prone or recumbent position, 2: resting normally, 3: moving or running about, 4: jumping.

Palpebral closure 1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.

Biting behavior 1: Not observed, 2: observed.

Clonic convulsions 1: Not observed, 2: jaw convulsions, 3: tremor.

Table 18-2 FOB of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	
mg/kg	0	180	720
Number of females	6	6	6
Observation of animals in cages			
Tonic convulsions	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 22	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 29	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 36	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 42	1.0 (1)	1.0 (1)

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Findings were graded as follows

Tonic convulsions

1: Not observed, 2: tonic extension, 3: opisthotonus convulsions, 4: saltatory convulsions, 5: asphyxial convulsions.

Table 18-3 FOB of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control 0	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene 180	720	
Number of females	6	6	6	
Observation of animals on observer's palm				
Ease of removal from cage Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 22 Day 29 Day 36 Day 42	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)
Ease of handling Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 22 Day 29 Day 36 Day 42	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)
Muscle tone Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 22 Day 29 Day 36 Day 42	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)
Fur conditions Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 22 Day 29 Day 36 Day 42	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1)	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1)	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1)

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Findings were graded as follows

Ease of removal from cage

1: Docile and allowing itself to be handled, 2: rearing or cowering, 3: running about; hard to catch.

Ease of handling

1: Docile and allowing itself to be handled, 2: struggling slightly or vocalizing, 3: struggling and trying to bite observer's hand.

Muscle tone

1: Decreased, 2: normal, 3: increased.

Fur conditions

1: Normal, 2: slightly soiled, 3: markedly soiled.

Table 18-4 FOB of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group		Control	<i>I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene</i>	
mg/kg		0	180	720
Number of females		6	6	6
Observation of animals on observer's palm				
Lacrimation	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]
	Day 22	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]
	Day 29	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]
	Day 36	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]
	Day 42	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]
Salivation	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.8 (1-2) **
	Day 15	1.0 (1)	1.3 (1-2)	2.0 (2) ** [5]
	Day 22	1.0 (1)	1.0 (1)	2.0 (2) [5]
	Day 29	1.0 (1)	1.7 (1-2) **	2.0 (2) ** [5]
	Day 36	1.0 (1)	1.0 (1)	1.8 (1-2) ** [5]
	Day 42	1.0 (1)	1.0 (1)	2.0 (2) [5]
Respiration	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]
	Day 22	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]
	Day 29	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]
	Day 36	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]
	Day 42	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Significantly different from control group (**: P<0.01).

Findings were graded as follows

Lacrimation

1: None, 2: mild, 3: marked.

Salivation

1: None, 2: mild, 3: marked.

Respiration

1: Normal, 2: bradypnea, 3: dyspnea.

Table 18-5 FOB of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		720
	0	180	6	6	
Number of females	6		6	6	
Open-field test					
Frequency of rearing	Pre	4.7 ± 2.9	5.8 ± 4.3	6.5 ± 2.3	
Mean ± S.D.	Day 8	6.8 ± 4.4	6.0 ± 2.2	5.7 ± 1.5	
	Day 15	8.0 ± 3.5	6.7 ± 3.0	10.4 ± 3.2 [5]	
	Day 22	3.8 ± 1.0	4.3 ± 1.6	3.0 ± 1.0 [5]	
	Day 29	7.8 ± 3.9	4.7 ± 1.8	9.4 ± 3.6 [5]	
	Day 36	8.3 ± 1.4	7.8 ± 3.7	7.6 ± 5.7 [5]	
	Day 42	4.8 ± 2.6	6.0 ± 3.8	7.0 ± 4.9 [5]	
Frequency of grooming	Pre	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
Mean ± S.D.	Day 8	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
	Day 15	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 [5]	
	Day 22	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 [5]	
	Day 29	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 [5]	
	Day 36	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 [5]	
	Day 42	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0 [5]	
Gait	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]	
	Day 22	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]	
	Day 29	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]	
	Day 36	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]	
	Day 42	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]	
Palpebral closure	Pre	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	
Mean (range)	Day 8	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	
	Day 15	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]	
	Day 22	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]	
	Day 29	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]	
	Day 36	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]	
	Day 42	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1) [5]	

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Frequency of rearing (during a 2-minute period).

Frequency of grooming (during a 2-minute period).

Findings were graded as follows

Gait 1: Normal, 2: unmoving, 3: staggering, 4: hind-limbs extended and dragged, 5: all fours extended,
6: forelimbs extended and dragged; unable to support body, 7: standing on tiptoe.

Palpebral closure 1: Eyelids open normally, 2: eyelids half-closed, 3: eyelids closed.

Table 18-6 FOB of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
		180	720	
Number of females	6	6	6	
Open-field test				
Consciousness Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 22 Day 29 Day 36 Day 42	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2)	2.0 (2) 2.0 (2) 2.0 (2) [5] 2.0 (2) [5] 2.0 (2) [5] 2.0 (2) [5] 2.0 (2) [5]
Behavioral abnormalities Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 22 Day 29 Day 36 Day 42	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1)	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1)	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) [5] 1.0 (1) [5] 1.0 (1) [5] 1.0 (1) [5] 1.0 (1) [5]
Righting reflex Mean (range)	Pre Day 8 Day 15 Day 22 Day 29 Day 36 Day 42	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1)	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1)	1.0 (1) 1.0 (1) 1.0 (1) [5] 1.0 (1) [5] 1.0 (1) [5] 1.0 (1) [5] 1.0 (1) [5]

Figures in parentheses [] indicate number of females.

Findings were graded as follows

Consciousness 1: Comatose; no response, 2: exploring behavior, 3: excited and moving spasmodically.

Behavioral abnormalities 1: Not observed, 2: straub's reaction, 3: moving backward, 4: writhing.

Righting reflex 1: Righting itself immediately, 2: requiring 3 seconds or longer to right itself, 3: unable to right itself.

Table 19 Sensory response of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
mg/kg	0	45	180	720
Number of males	6	6	6	6
Pupillary reflex				
Mean (range)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Approaching behavior				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Response to touch				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Auditory reflex				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Pain reflex				
Mean (range)	3.0 (3)	3.0 (3)	3.0 (3)	3.0 (3)

Findings were graded as follows.

1: Normal pupillary contraction observed, 2: pupils completely dilated, 3: pupils completely contracted.

Approaching behavior 1: Not observed, 2: approaching and sniffing stimulus, 3: reacting to stimulus, including vocalizing, 4: jumping at or biting at stimulus.

Response to touch 1: No response, 2: looking back and leaving stimulus, 3: reacting to stimulus, including vocalizing, 4: jumping at or biting at stimulus.

1: Not observed, 2: hesitating at stimulus or moving ears, 3: jumping at and trying to bite at the source of sound.

Pain reflex 1: Not observed, 2: slowly looking back or slowly moving forward to escape from stimulus,

3: quickly moving forward to escape from stimulus or biting at it immediately after looking back,

4: jumping forward to escape from stimulus, 5: loudly vocalizing and biting at stimulus after suddenly looking back

Table 20 Sensory response of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
mg/kg	0	45	180	720
Number of females	6	6	6	6
Pupillary reflex				
Mean (range)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
Approaching behavior				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Response to touch				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Auditory reflex				
Mean (range)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)	2.0 (2)
Pain reflex				
Mean (range)	3.0 (3)	3.0 (3)	3.0 (3)	3.0 (3)

Findings were graded as follows.

1: Normal pupillary contraction observed, 2: pupils completely dilated, 3: pupils completely contracted.

Approaching behavior 1: Not observed, 2: approaching and sniffing stimulus, 3: reacting to stimulus, including vocalizing, 4: jumping at or biting at stimulus.

Response to touch 1: No response, 2: looking back and leaving stimulus, 3: reacting to stimulus, including vocalizing, 4: jumping at or biting at stimulus.

1: Not observed, 2: hesitating at stimulus or moving ears, 3: jumping at and trying to bite at the source of sound.

1: Not observed, 2: slowly looking back or slowly moving forward to escape from stimulus,

3: quickly moving forward to escape from stimulus or biting at it immediately after looking back

4: jumping forward to escape from stimulus, 5: loudly vocalizing and biting at stimulus after suddenly looking back.

Table 21 Grip strength of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
mg/kg	0	45	180	720
Number of males	6	6	6	6
Forelimb				
	1052 ± 276	975 ± 328	1115 ± 242	1098 ± 208
Hindlimb				
	162 ± 59	103 ± 46	118 ± 31	124 ± 27

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 22 Grip strength of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of females	6	6	6	6	
Forelimb	939 ± 234	827 ± 225	904 ± 208	937 ± 88	
Hindlimb	113 ± 29	81 ± 25	76 ± 17	125 ± 59	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 23 Spontaneous motor activity of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
	0		45	180	720	
Number of males	6		6		6	
Ambulatory counts						
Minutes after administration						
10	573 ±	493	645 ±	517	1048 ±	535
20	242 ±	278	317 ±	322	240 ±	232
30	110 ±	142	174 ±	220	115 ±	145
40	64 ±	65	57 ±	61	81 ±	95
50	167 ±	313	94 ±	87	87 ±	101
60	93 ±	136	59 ±	76	112 ±	144
Total	1249 ±	1221	1346 ±	1003	1682 ±	874
Vertical counts						
Minutes after administration						
10	28 ±	14	37 ±	28	42 ±	21
20	14 ±	12	19 ±	16	13 ±	11
30	7 ±	11	14 ±	17	12 ±	21
40	2 ±	3	9 ±	19	4 ±	6
50	2 ±	4	11 ±	21	6 ±	9
60	4 ±	6	11 ±	19	5 ±	8
Total	57 ±	30	101 ±	111	82 ±	43

Each value shows mean ± S.D.

Table 24 Spontaneous motor activity of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
	0	45	180	720		
Number of females	6		6		6	
Ambulatory counts						
Minutes after administration						
10	1837 ± 925		1576 ± 767		1338 ± 649	
20	672 ± 553		277 ± 212		225 ± 388	
30	172 ± 189		92 ± 123		132 ± 249	
40	355 ± 451		26 ± 57		108 ± 173	
50	320 ± 520		154 ± 274		75 ± 130	
60	217 ± 177		174 ± 192		100 ± 203	
Total	3572 ± 1905		2298 ± 1139		1978 ± 1005	
Vertical counts						
Minutes after administration						
10	33 ± 12		36 ± 16		31 ± 19	
20	13 ± 9		9 ± 8		4 ± 8	
30	2 ± 3		3 ± 3		4 ± 7	
40	6 ± 6		1 ± 3		3 ± 4	
50	6 ± 7		4 ± 7		1 ± 2	
60	8 ± 12		3 ± 3		3 ± 7	
Total	67 ± 29		56 ± 25		46 ± 27	

Each value shows mean ± S.D.

Table 25-1 Urinary examination of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	mg/kg	0	45	180	720
Number of males		6	6	6	6
Volume (mL): Mean ± S.D.	9.2 ± 1.7		10.9 ± 3.2	10.1 ± 1.8	25.6 ± 5.0 **
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.059 ± 0.012		1.053 ± 0.010	1.052 ± 0.008	1.031 ± 0.004 **
Color					
Light yellow		6	6	6	6
pH					
8.0		0	0	1	0
8.5		1	3	2	4
9.0		5	3	3	2
Protein					
10~20 mg/dL		0	3	1	1
30 mg/dL		3	0	2	4
100 mg/dL		3	3	3	1
Glucose					
Negative		6	6	6	6
Ketone body					
Negative		4	6	3	6
Slight		2	0	3	0
Bilirubin					
Negative		6	6	6	6
Occult blood					
Negative		5	4	4	5
Trace		1	2	1	1
Moderate		0	0	1	0
Urobilinogen					
Normal		5	6	6	6
1 mg/dL		1	0	0	0

Significantly different from control group (**: P<0.01).

Table 25-2 Urinary examination of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
		45	180	720
Number of males	6	6	6	6
Urinary sediments				
Epithelial cells				
0~20 cells/100 fields	6	6	6	5
101~200 cells/100fields	0	0	0	1
Erythrocytes				
0~20 cells/100 fields	6	6	5	6
21~100 cells/100 fields	0	0	1	0
Leukocytes				
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6
Casts				
Not observed	6	6	6	6
Crystals				
Not observed	3	4	1	1
Observed	3	2	5	5

Table 26-1 Urinary examination of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
	mg/kg		45	180	720	
Number of females		6	6	6	6	
Volume (mL): Mean ± S.D.	30.1 ± 5.9		26.6 ± 8.6	37.5 ± 4.8	41.6 ± 17.3	
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.024 ± 0.003		1.028 ± 0.007	1.023 ± 0.003	1.022 ± 0.007	
Color						
Light yellow		6	6	6	6	
pH						
5.5		0	0	1	0	
6.0		0	0	1	1	
6.5		1	2	1	0	
7.0		1	2	1	1	
7.5		2	0	2	0	
8.0		1	0	0	1	
8.5		0	2	0	3	
9.0		1	0	0	0	
Protein						
Negative		5	3	4	2	
10~20 mg/dL		1	2	2	3	
30 mg/dL		0	1	0	1	
Glucose						
Negative		6	6	6	6	
Ketone body						
Negative		6	6	6	6	
Bilirubin						
Negative		6	6	6	6	
Occult blood						
Negative		6	5	6	6	
Slight		0	1	0	0	
Urobilinogen						
Normal		6	6	6	6	

Table 26-2 Urinary examination of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
		45	180	720
Number of females	6	6	6	6
Urinary sediments				
Epithelial cells				
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6
Erythrocytes				
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6
Leukocytes				
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6
Casts				
Not observed	6	6	6	6
Crystals				
Not observed	1	3	5	4
Observed	5	3	1	2

Table 27-1 Urinary examination of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
		45	180	720
Number of males	6	6	6	6
Volume (mL): Mean ± S.D.	12.1 ± 5.9	14.0 ± 4.7	17.1 ± 4.8	17.8 ± 3.5
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.053 ± 0.014	1.052 ± 0.013	1.047 ± 0.010	1.049 ± 0.010
Color				
Light yellow	6	6	6	6
pH				
8.5	1	4	4	5
9.0	5	2	2	1
Protein				
10~20 mg/dL	1	1	0	0
30 mg/dL	2	3	3	2
100 mg/dL	2	2	2	4
300 mg/dL	1	0	0	0
1000 mg/dL	0	0	1	0
Glucose				
Negative	6	6	6	6
Ketone body				
Negative	3	5	4	5
Slight	3	1	2	1
Bilirubin				
Negative	6	6	6	6
Occult blood				
Negative	6	6	6	6
Urobilinogen				
Normal	5	6	6	6
1 mg/dL	1	0	0	0

Table 27-2 Urinary examination of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
		45	180	720
Number of males	6	6	6	6
Urinary sediments				
Epithelial cells				
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6
Erythrocytes				
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6
Leukocytes				
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6
Casts				
Not observed	6	6	6	6
Crystals				
Not observed	4	4	3	0
Observed	2	2	3	6

Table 28-1 Urinary examination of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	
			180	720
Number of females	6		6	5
Volume (mL): Mean ± S.D.	14.2 ± 4.7		12.8 ± 6.2	12.7 ± 4.9
Specific gravity: Mean ± S.D.	1.045 ± 0.014		1.047 ± 0.015	1.041 ± 0.009
Color				
Light yellow	6		6	5
pH				
7.5	0		0	1
8.0	0		1	1
8.5	4		3	2
9.0	2		2	1
Protein				
Negative	2		2	0
10~20 mg/dL	2		2	2
30 mg/dL	2		2	0
100 mg/dL	0		0	3
Glucose				
Negative	6		6	5
Ketone body				
Negative	6		5	5
Slight	0		1	0
Bilirubin				
Negative	6		6	5
Occult blood				
Negative	6		5	4
Trace	0		1	1
Urobilinogen				
Normal	6		5	5
1 mg/dL	0		1	0

Table 28-2 Urinary examination of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	
mg/kg	0	180	720
Number of females	6	6	4
Urinary sediments			
Epithelial cells			
0~20 cells/100 fields	6	6	5
Erythrocytes			
0~20 cells/100 fields	6	6	5
Leukocytes			
0~20 cells/100 fields	6	6	5
Casts			
Not observed	6	6	5
Crystals			
Not observed	2	3	1
Observed	4	3	4

Table 29 Hematological examination of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
	0		45	180	720	
Number of males	6		6	6	6	
RBC (10 ⁶ /μL)	830 ± 25		836 ± 21	820 ± 21	802 ± 26	
HGB (g/dL)	15.5 ± 0.5		15.5 ± 0.3	15.3 ± 0.5	15.0 ± 0.6	
HCT (%)	46.1 ± 1.5		45.8 ± 0.9	45.6 ± 2.1	44.5 ± 1.6	
MCV (fL)	55.6 ± 0.7		54.8 ± 2.3	55.5 ± 2.0	55.5 ± 0.8	
MCH (pg)	18.7 ± 0.4		18.5 ± 0.7	18.7 ± 0.5	18.7 ± 0.3	
MCHC (g/dL)	33.6 ± 0.5		33.8 ± 0.4	33.7 ± 0.5	33.6 ± 0.6	
PLT (10 ³ /μL)	96.9 ± 8.5		96.9 ± 8.2	101.9 ± 8.0	105.3 ± 8.0	
RET (%)	24 ± 9		25 ± 2	23 ± 4	23 ± 7	
PT (sec.)	18.7 ± 2.5		22.6 ± 3.2	30.3 ± 4.5 **	28.3 ± 6.6 **	
APTT (sec.)	23.4 ± 2.5		26.9 ± 2.3	34.7 ± 4.5 **	38.7 ± 4.8 **	
Fbg (mg/dL)	219.4 ± 14.1		217.9 ± 10.9	233.1 ± 18.9	252.4 ± 16.9 **	
WBC (10 ³ /μL)	74 ± 17		62 ± 17	73 ± 20	64 ± 20	
Differential leukocyte (%)						
Lymphocyte	84.8 ± 6.3		85.3 ± 5.7	85.8 ± 5.1	84.8 ± 4.1	
Neutrophil	13.8 ± 5.8		13.7 ± 5.5	13.0 ± 4.9	14.5 ± 4.1	
Eosinophil	0.7 ± 0.8		0.3 ± 0.8	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.5	
Basophil	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
Monocyte	0.7 ± 0.8		0.7 ± 0.5	0.8 ± 0.4	0.2 ± 0.4	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (**: P<0.01).

Table 30 Hematological examination of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
	0	45	180	720		
Number of females	6	6	6	6		
RBC (10 ⁶ /μL)	749 ± 21	752 ± 52	702 ± 28	679 ± 66 *		
HGB (g/dL)	14.7 ± 0.4	14.7 ± 0.8	14.0 ± 0.3	13.6 ± 1.0		
HCT (%)	43.4 ± 1.4	43.2 ± 2.4	40.7 ± 1.1	40.1 ± 3.1 *		
MCV (fL)	57.9 ± 1.4	57.5 ± 1.5	58.1 ± 1.6	59.2 ± 2.1		
MCH (pg)	19.7 ± 0.6	19.6 ± 0.7	19.9 ± 0.8	20.1 ± 0.8		
MCHC (g/dL)	34.0 ± 0.5	34.1 ± 0.3	34.3 ± 0.7	34.0 ± 0.4		
PLT (10 ³ /μL)	109.7 ± 10.9	92.8 ± 26.5	105.6 ± 6.2	130.4 ± 15.1		
RET (%)	55 ± 9	51 ± 8	58 ± 12	64 ± 11		
PT (sec.)	16.2 ± 0.6	15.4 ± 0.2 *	15.0 ± 0.5 **	14.7 ± 0.6 **		
APTT (sec.)	16.9 ± 1.9	18.4 ± 0.5	18.1 ± 1.2	21.5 ± 1.8 **		
Fbg (mg/dL)	231.2 ± 12.5	237.5 ± 61.8	285.6 ± 82.6	210.4 ± 23.5		
WBC (10 ³ /μL)	39 ± 8	49 ± 8	61 ± 19 *	56 ± 18		
Differential leukocyte (%)						
Lymphocyte	85.2 ± 7.2	84.0 ± 7.1	81.3 ± 9.1	87.2 ± 1.7		
Neutrophil	13.8 ± 6.4	14.7 ± 6.7	17.7 ± 9.2	12.2 ± 1.7		
Eosinophil	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4		
Basophil	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0		
Monocyte	0.5 ± 0.5	1.0 ± 0.6	0.7 ± 0.8	0.5 ± 0.5		

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Table 31 Hematological examination of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
	0		45	180	720	
Number of males	6		6	6	6	
RBC (10 ⁶ /μL)	861 ± 21		854 ± 11	851 ± 39	846 ± 53	
HGB (g/dL)	15.7 ± 0.5		15.5 ± 0.6	15.6 ± 0.6	15.1 ± 0.7	
HCT (%)	46.4 ± 1.8		45.7 ± 1.3	46.0 ± 2.1	44.9 ± 2.5	
MCV (fL)	53.9 ± 1.7		53.6 ± 1.3	54.1 ± 1.1	53.1 ± 0.7	
MCH (pg)	18.2 ± 0.5		18.1 ± 0.6	18.3 ± 0.3	17.9 ± 0.3	
MCHC (g/dL)	33.8 ± 0.2		33.8 ± 0.5	33.9 ± 0.4	33.6 ± 0.4	
PLT (10 ³ /μL)	100.7 ± 13.6		95.1 ± 16.9	97.1 ± 6.7	106.8 ± 10.0	
RET (%)	26 ± 5		26 ± 5	25 ± 5	34 ± 9	
PT (sec.)	19.3 ± 3.2		17.5 ± 1.6	17.6 ± 1.9	22.2 ± 3.5	
APTT (sec.)	23.5 ± 1.6		22.2 ± 1.6	22.3 ± 1.4	24.4 ± 1.8	
Fbg (mg/dL)	196.6 ± 7.9		205.4 ± 17.4	212.9 ± 10.6	199.8 ± 10.0	
WBC (10 ³ /μL)	57 ± 19		59 ± 19	61 ± 11	44 ± 7	
Differential leukocyte (%)						
Lymphocyte	87.5 ± 4.1		87.5 ± 5.0	87.3 ± 5.5	84.2 ± 6.8	
Neutrophil	12.0 ± 4.1		11.2 ± 4.4	11.8 ± 5.2	15.2 ± 6.2	
Eosinophil	0.2 ± 0.4		0.7 ± 0.8	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	
Basophil	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
Monocyte	0.3 ± 0.5		0.7 ± 0.5	0.5 ± 0.5	0.3 ± 0.5	

Each value shows mean ± S.D.

Table 32 Hematological examination of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		720
	0	6	180	6	
Number of females		6		6	5
RBC (10 ⁶ /μL)	785 ± 20		800 ± 31		796 ± 26
HGB (g/dL)	15.2 ± 0.6		15.2 ± 0.3		14.9 ± 0.5
HCT (%)	43.7 ± 1.2		44.1 ± 1.2		43.4 ± 1.1
MCV (fL)	55.7 ± 0.9		55.2 ± 1.2		54.6 ± 1.8
MCH (pg)	19.4 ± 0.4		19.0 ± 0.6		18.8 ± 0.9
MCHC (g/dL)	34.9 ± 0.4		34.5 ± 0.5		34.4 ± 0.6
PLT (10 ³ /μL)	103.0 ± 12.2		106.8 ± 12.6		105.4 ± 11.0
RET (%)	21 ± 2		24 ± 6		23 ± 5
PT (sec.)	15.7 ± 0.5		15.1 ± 0.9		15.4 ± 0.1
APTT (sec.)	18.3 ± 1.4		17.6 ± 0.9		18.4 ± 0.7
Fbg (mg/dL)	169.0 ± 11.6		162.9 ± 15.5		175.8 ± 14.4
WBC (10 ³ /μL)	34 ± 9		31 ± 6		34 ± 12
Differential leukocyte (%)					
Lymphocyte	83.3 ± 7.1		84.8 ± 8.0		83.2 ± 4.6
Neutrophil	15.7 ± 6.8		13.3 ± 7.8		15.6 ± 4.9
Eosinophil	0.7 ± 0.5		1.2 ± 1.2		0.6 ± 0.9
Basophil	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0
Monocyte	0.3 ± 0.8		0.7 ± 0.8		0.6 ± 0.5

Each value shows mean ± S.D.

Table 33 Blood chemical examination of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of males	6	6	6	6	
AST (IU/L)	114.8 ± 89.5	72.7 ± 11.7	65.1 ± 9.5	61.5 ± 8.3 **	
ALT (IU/L)	49.2 ± 47.5	33.2 ± 9.2	37.4 ± 14.7	38.9 ± 10.9	
ALP (IU/L)	365.8 ± 52.5	368.7 ± 78.6	357.8 ± 36.7	389.0 ± 131.6	
γ-GTP (IU/L)	0.53 ± 0.17	0.33 ± 0.18	1.39 ± 0.71	2.62 ± 0.87 **	
TP (g/dL)	5.59 ± 0.17	5.62 ± 0.23	5.86 ± 0.18	6.40 ± 0.40 **	
Alb (g/dL)	2.76 ± 0.12	2.80 ± 0.15	2.92 ± 0.13	3.29 ± 0.20 **	
A/G	0.98 ± 0.04	0.99 ± 0.05	1.00 ± 0.06	1.06 ± 0.04 *	
T-Bil (mg/dL)	0.13 ± 0.05	0.09 ± 0.04	0.15 ± 0.01	0.27 ± 0.05 *	
UN (mg/dL)	14.8 ± 2.4	13.2 ± 1.4	14.6 ± 2.0	14.3 ± 2.2	
CRE (mg/dL)	0.30 ± 0.05	0.28 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.26 ± 0.01	
Glu (mg/dL)	127.3 ± 9.4	118.7 ± 13.0	121.8 ± 5.5	114.8 ± 12.5	
T-Cho (mg/dL)	55.2 ± 12.4	55.5 ± 11.6	65.3 ± 9.9	125.9 ± 34.2 **	
TG (mg/dL)	21.0 ± 5.2	35.8 ± 16.7	15.1 ± 6.2	13.2 ± 6.1	
Na (mEq/L)	144.5 ± 1.3	144.9 ± 1.0	144.6 ± 1.6	144.4 ± 1.2	
K (mEq/L)	4.37 ± 0.20	4.39 ± 0.20	4.03 ± 0.16 *	4.29 ± 0.24	
Cl (mEq/L)	106.2 ± 1.2	105.8 ± 1.0	105.2 ± 1.8	104.0 ± 1.1 *	
Ca (mg/dL)	9.5 ± 0.3	9.6 ± 0.4	10.0 ± 0.2 *	10.3 ± 0.4 **	
IP (mg/dL)	6.6 ± 0.6	6.6 ± 0.8	6.3 ± 0.5	6.2 ± 0.4	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Table 34 Blood chemical examination of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
	0	45	180	720		
Number of females	6	6	6	6		
AST (IU/L)	82.0 ± 18.1	91.1 ± 15.5	104.3 ± 25.0	110.5 ± 54.4		
ALT (IU/L)	23.2 ± 3.7	27.3 ± 4.6	25.2 ± 0.7	54.6 ± 63.7		
ALP (IU/L)	238.6 ± 39.4	178.0 ± 17.9	215.9 ± 92.8	209.8 ± 67.9		
γ-GTP (IU/L)	0.49 ± 0.04	1.29 ± 1.41	1.07 ± 0.76	3.42 ± 1.48 **		
TP (g/dL)	6.09 ± 0.21	6.30 ± 0.41	6.60 ± 0.19 *	6.64 ± 0.44 *		
Alb (g/dL)	3.14 ± 0.12	3.14 ± 0.26	3.07 ± 0.23	3.41 ± 0.24		
A/G	1.07 ± 0.08	1.00 ± 0.08	0.88 ± 0.15 *	1.06 ± 0.07		
T-Bil (mg/dL)	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.03	0.15 ± 0.02	0.20 ± 0.04 *		
UN (mg/dL)	17.0 ± 2.4	19.3 ± 2.6	21.7 ± 7.1	16.5 ± 1.8		
CRE (mg/dL)	0.33 ± 0.03	0.36 ± 0.05	0.36 ± 0.05	0.33 ± 0.03		
Glu (mg/dL)	120.7 ± 10.6	112.4 ± 5.7	105.2 ± 8.0	93.2 ± 18.6 **		
T-Cho (mg/dL)	74.2 ± 13.6	60.4 ± 8.4	64.0 ± 10.2	76.2 ± 21.5		
TG (mg/dL)	21.1 ± 7.0	27.5 ± 9.8	31.3 ± 9.3	30.7 ± 10.4		
Na (mEq/L)	142.2 ± 0.4	141.1 ± 1.1	138.2 ± 4.6	141.8 ± 1.5		
K (mEq/L)	4.07 ± 0.38	4.10 ± 0.24	4.32 ± 0.28	4.32 ± 0.29		
Cl (mEq/L)	105.4 ± 0.7	105.0 ± 1.4	101.2 ± 3.7 *	103.8 ± 1.4		
Ca (mg/dL)	10.6 ± 0.3	10.9 ± 0.3	11.0 ± 0.5	10.8 ± 0.4		
IP (mg/dL)	6.7 ± 0.7	6.7 ± 0.6	7.0 ± 0.5	6.4 ± 0.9		

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Table 35 Blood chemical examination of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of males	6	6	6	6	
AST (IU/L)	89.7 ± 11.8	84.1 ± 6.1	87.9 ± 10.7	78.8 ± 5.0	
ALT (IU/L)	28.1 ± 6.2	29.8 ± 6.5	31.1 ± 5.1	32.1 ± 6.3	
ALP (IU/L)	277.4 ± 49.2	334.8 ± 69.2	330.1 ± 72.8	278.1 ± 72.4	
γ-GTP (IU/L)	0.42 ± 0.15	0.45 ± 0.17	0.61 ± 0.21	0.81 ± 0.27 **	
TP (g/dL)	5.46 ± 0.28	5.38 ± 0.22	5.69 ± 0.16	5.53 ± 0.36	
Alb (g/dL)	2.75 ± 0.08	2.69 ± 0.17	2.90 ± 0.16	2.75 ± 0.15	
A/G	1.02 ± 0.08	1.00 ± 0.07	1.04 ± 0.07	1.00 ± 0.10	
T-Bil (mg/dL)	0.17 ± 0.03	0.15 ± 0.02	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02	
UN (mg/dL)	17.2 ± 2.8	17.3 ± 2.6	16.5 ± 2.6	16.7 ± 1.6	
CRE (mg/dL)	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.04	0.28 ± 0.02	0.27 ± 0.03	
Glu (mg/dL)	117.6 ± 6.3	140.4 ± 21.1	116.9 ± 6.6	115.5 ± 11.4	
T-Cho (mg/dL)	56.4 ± 12.6	61.5 ± 12.2	68.1 ± 18.3	60.6 ± 16.5	
TG (mg/dL)	35.5 ± 18.6	44.0 ± 38.6	36.9 ± 16.1	28.7 ± 9.4	
Na (mEq/L)	138.1 ± 0.9	138.0 ± 0.9	138.2 ± 1.0	138.0 ± 0.7	
K (mEq/L)	4.26 ± 0.17	4.11 ± 0.18	4.21 ± 0.10	4.30 ± 0.10	
Cl (mEq/L)	100.7 ± 1.2	100.4 ± 0.2	100.6 ± 0.7	100.5 ± 0.6	
Ca (mg/dL)	9.3 ± 0.3	9.3 ± 0.2	9.5 ± 0.2	9.5 ± 0.4	
IP (mg/dL)	6.4 ± 0.5	6.6 ± 0.5	6.5 ± 0.4	6.9 ± 0.7	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (**: P<0.01).

Table 36 Blood chemical examination of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	
	0		180	720
Number of females	6	6	5	
AST (IU/L)	77.7 ± 9.7		74.4 ± 26.2	70.9 ± 17.3
ALT (IU/L)	25.0 ± 6.0		24.6 ± 4.6	22.3 ± 2.6
ALP (IU/L)	137.1 ± 24.1		127.1 ± 23.5	113.5 ± 14.1
γ-GTP (IU/L)	0.59 ± 0.45		0.59 ± 0.27	0.50 ± 0.36
TP (g/dL)	6.24 ± 0.59		6.43 ± 0.33	6.77 ± 0.29
Alb (g/dL)	3.48 ± 0.37		3.41 ± 0.23	3.71 ± 0.16
A/G	1.26 ± 0.13		1.13 ± 0.07	1.22 ± 0.09
T-Bil (mg/dL)	0.16 ± 0.04		0.15 ± 0.04	0.17 ± 0.03
UN (mg/dL)	18.2 ± 1.3		17.0 ± 1.4	18.5 ± 1.3
CRE (mg/dL)	0.36 ± 0.03		0.34 ± 0.03	0.32 ± 0.03
Glu (mg/dL)	122.6 ± 11.5		123.2 ± 9.2	120.9 ± 13.9
T-Cho (mg/dL)	69.5 ± 12.4		83.8 ± 9.7	99.2 ± 24.4 *
TG (mg/dL)	21.8 ± 11.1		20.3 ± 2.9	25.8 ± 3.9
Na (mEq/L)	133.4 ± 1.3		134.1 ± 1.1	133.4 ± 1.0
K (mEq/L)	3.78 ± 0.36		3.72 ± 0.25	3.71 ± 0.12
Cl (mEq/L)	100.5 ± 0.7		100.1 ± 2.3	97.8 ± 0.9 *
Ca (mg/dL)	9.9 ± 0.6		10.0 ± 0.3	10.4 ± 0.3
IP (mg/dL)	4.6 ± 0.6		5.3 ± 0.6	5.1 ± 0.5

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05).

Table 37 Necropsy findings of dead female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene
mg/kg	720
Number of dead females	1
Thymus	
Atrophy	1
Spleen	
Atrophy	1

Table 38 Necropsy findings of dead female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene
mg/kg	720
Number of dead females	1
Thymus	
Atrophy	1
Adrenal	
Enlargement	1

Table 39 Necropsy findings of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
mg/kg	0	45	180	720
Number of males	6	6	6	6
Normal	6	6	6	6

Table 40 Necropsy findings of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
mg/kg	0	45	180	720
Number of dams	11	12	11	10
Normal	11	12	11	10
Number of non-pregnant females	1	0	1	1
Normal	1	-	1	1

Table 41 Necropsy findings of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	<i>I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene</i>		
mg/kg	0	45	180	720
Number of males	6	6	6	6
Normal	6	5	6	6
Liver				
Adhesion	0	1	0	0

Table 42 Necropsy findings of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	
mg/kg	0	180	720
Number of females	6	6	5
Normal	6	6	5

Table 43 Organ weights of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		720
	0	45	180	6	
Number of males	6	6	6	6	
Body weight (g)	496 ± 34	494 ± 38	474 ± 24	446 ± 26 *	
Brain (g)	2.05 ± 0.05	2.06 ± 0.06	2.11 ± 0.09	2.05 ± 0.07	
(g%)	0.41 ± 0.03	0.42 ± 0.03	0.45 ± 0.03	0.46 ± 0.03 *	
Pituitary (mg)	14.3 ± 1.3	13.5 ± 1.3	15.3 ± 1.3	14.2 ± 1.5	
(mg%)	2.9 ± 0.2	2.8 ± 0.3	3.2 ± 0.3	3.2 ± 0.3	
Thyroids (mg)	22.5 ± 4.7	23.7 ± 4.9	24.0 ± 2.6	29.1 ± 4.0 *	
(mg%)	4.5 ± 0.8	4.8 ± 1.1	5.1 ± 0.6	6.6 ± 1.0 **	
Thymus (mg)	278 ± 41	270 ± 28	289 ± 53	265 ± 64	
(mg%)	56 ± 7	55 ± 6	61 ± 11	59 ± 12	
Heart (g)	1.52 ± 0.13	1.54 ± 0.10	1.55 ± 0.14	1.44 ± 0.16	
(g%)	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.32 ± 0.03	
Liver (g)	13.26 ± 1.49	15.17 ± 1.37 *	17.22 ± 1.27 **	19.95 ± 0.64 **	
(g%)	2.67 ± 0.17	3.07 ± 0.22 *	3.64 ± 0.17 **	4.49 ± 0.34 **	
Spleen (mg)	762 ± 129	665 ± 106	690 ± 81	735 ± 109	
(mg%)	153 ± 20	135 ± 22	146 ± 14	164 ± 20	
Kidneys (g)	2.96 ± 0.20	3.02 ± 0.31	3.49 ± 0.34 **	3.49 ± 0.21 **	
(g%)	0.60 ± 0.03	0.61 ± 0.04	0.74 ± 0.06 **	0.78 ± 0.03 **	
Adrenals (mg)	55.8 ± 8.2	63.4 ± 9.1	62.9 ± 8.2	58.8 ± 6.2	
(mg%)	11.3 ± 1.9	12.9 ± 1.7	13.2 ± 1.2	13.2 ± 1.4	
Testes (g)	3.29 ± 0.17	3.44 ± 0.15	3.39 ± 0.34	3.41 ± 0.31	
(g%)	0.67 ± 0.05	0.70 ± 0.06	0.72 ± 0.07	0.77 ± 0.08 *	
Epididymides (g)	1.21 ± 0.06	1.21 ± 0.12	1.21 ± 0.08	1.22 ± 0.06	
(g%)	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.04	0.25 ± 0.02	0.27 ± 0.02	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Table 44 Organ weights of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of females	11	12	10	9	
Body weight (g)	279 ± 17	281 ± 14	273 ± 14	266 ± 13	
Brain (g)	1.94 ± 0.04	1.92 ± 0.07	1.92 ± 0.06	1.87 ± 0.08	
(g%)	0.70 ± 0.04	0.69 ± 0.04	0.71 ± 0.03	0.70 ± 0.04	
Pituitary (mg)	15.1 ± 2.1	15.4 ± 2.0	14.3 ± 1.7	13.8 ± 2.4	
(mg%)	5.4 ± 0.8	5.5 ± 0.8	5.3 ± 0.5	5.2 ± 0.7	
Thyroids (mg)	15.8 ± 3.2	16.3 ± 2.3	18.4 ± 5.3	19.8 ± 3.6	
(mg%)	5.7 ± 1.1	5.8 ± 1.0	6.8 ± 1.9	7.5 ± 1.6 *	
Thymus (mg)	223 ± 39	243 ± 61	224 ± 46	236 ± 53	
(mg%)	80 ± 15	87 ± 21	82 ± 16	89 ± 20	
Heart (g)	1.00 ± 0.08	0.98 ± 0.06	0.95 ± 0.09	0.98 ± 0.07	
(g%)	0.36 ± 0.02	0.35 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.37 ± 0.03	
Liver (g)	9.13 ± 1.05	9.96 ± 0.47	11.48 ± 0.88 **	13.65 ± 1.51 **	
(g%)	3.27 ± 0.26	3.55 ± 0.20	4.21 ± 0.27 **	5.14 ± 0.57 **	
Spleen (mg)	626 ± 110	653 ± 132	672 ± 125	584 ± 86	
(mg%)	223 ± 30	232 ± 45	246 ± 43	220 ± 31	
Kidneys (g)	1.99 ± 0.28	2.00 ± 0.21	2.12 ± 0.19	2.05 ± 0.20	
(g%)	0.71 ± 0.07	0.71 ± 0.07	0.78 ± 0.08	0.77 ± 0.07	
Adrenals (mg)	74.4 ± 7.5	74.3 ± 6.4	71.9 ± 11.9	71.5 ± 7.8	
(mg%)	26.7 ± 2.4	26.5 ± 2.7	26.4 ± 3.9	26.9 ± 2.7	
Ovaries (mg)	99.7 ± 11.4	95.6 ± 6.6	95.7 ± 8.7	88.9 ± 10.3 *	
(mg%)	35.8 ± 4.3	34.1 ± 2.9	35.2 ± 3.1	33.4 ± 2.7	
Uterus (mg)	640 ± 139	607 ± 155	561 ± 77	518 ± 136	
(mg%)	231 ± 59	218 ± 65	206 ± 31	196 ± 56	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Table 45 Organ weights of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	0	45	180	720	
Number of males	6	6	6	6	
Body weight (g)	512 ± 15	519 ± 29	515 ± 28	478 ± 41	
Brain (g)	2.17 ± 0.09	2.08 ± 0.06	2.15 ± 0.12	2.07 ± 0.09	
(g%)	0.42 ± 0.02	0.40 ± 0.03	0.42 ± 0.03	0.43 ± 0.03	
Pituitary (mg)	14.5 ± 1.7	14.1 ± 1.7	13.8 ± 1.4	14.1 ± 1.0	
(mg%)	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.3	2.7 ± 0.1	2.9 ± 0.3	
Thyroids (mg)	18.6 ± 3.2	24.9 ± 4.7 *	20.0 ± 1.8	24.5 ± 4.4 *	
(mg%)	3.7 ± 0.6	4.8 ± 0.7 *	3.9 ± 0.4	5.2 ± 0.8 **	
Thymus (mg)	309 ± 91	266 ± 74	255 ± 48	287 ± 48	
(mg%)	61 ± 19	52 ± 16	49 ± 7	60 ± 10	
Heart (g)	1.58 ± 0.13	1.56 ± 0.11	1.63 ± 0.19	1.50 ± 0.14	
(g%)	0.31 ± 0.03	0.30 ± 0.03	0.32 ± 0.03	0.31 ± 0.02	
Liver (g)	12.23 ± 0.93	13.32 ± 1.57	13.59 ± 1.09	14.34 ± 2.39	
(g%)	2.38 ± 0.12	2.56 ± 0.17	2.64 ± 0.11	2.98 ± 0.29 **	
Spleen (mg)	771 ± 96	809 ± 128	760 ± 138	765 ± 117	
(mg%)	150 ± 19	156 ± 19	148 ± 23	160 ± 19	
Kidneys (g)	3.13 ± 0.18	3.16 ± 0.25	3.36 ± 0.30	3.36 ± 0.58	
(g%)	0.61 ± 0.03	0.61 ± 0.04	0.65 ± 0.04	0.70 ± 0.08 *	
Adrenals (mg)	61.3 ± 6.2	57.0 ± 9.9	58.3 ± 9.4	65.4 ± 11.2	
(mg%)	12.0 ± 1.3	11.1 ± 2.5	11.4 ± 1.7	13.6 ± 1.5	
Testes (g)	3.63 ± 0.20	3.40 ± 0.21	3.46 ± 0.27	3.44 ± 0.18	
(g%)	0.71 ± 0.05	0.66 ± 0.03	0.68 ± 0.08	0.72 ± 0.07	
Epididymides (g)	1.33 ± 0.15	1.36 ± 0.13	1.32 ± 0.11	1.30 ± 0.15	
(g%)	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.03	0.26 ± 0.04	0.27 ± 0.02	

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Table 46 Organ weights of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene
	0	180	720
Number of females	6	6	5
Body weight (g)	287 ± 15	272 ± 13	274 ± 15
Brain (g)	1.95 ± 0.07	1.95 ± 0.07	1.97 ± 0.06
(g%)	0.68 ± 0.03	0.72 ± 0.05	0.72 ± 0.04
Pituitary (mg)	14.9 ± 2.2	18.1 ± 2.6	15.9 ± 2.0
(mg%)	5.2 ± 0.7	6.7 ± 1.2 *	5.8 ± 0.7
Thyroids (mg)	16.5 ± 3.5	14.9 ± 2.9	19.3 ± 2.9
(mg%)	5.7 ± 1.2	5.5 ± 1.1	7.0 ± 0.8
Thymus (mg)	256 ± 48	295 ± 55	285 ± 70
(mg%)	90 ± 20	109 ± 21	103 ± 21
Heart (g)	0.93 ± 0.07	0.90 ± 0.08	0.94 ± 0.01
(g%)	0.32 ± 0.03	0.33 ± 0.02	0.35 ± 0.02
Liver (g)	7.39 ± 0.79	7.22 ± 0.54	8.18 ± 0.58
(g%)	2.57 ± 0.20	2.66 ± 0.09	2.98 ± 0.10 **
Spleen (mg)	547 ± 61	511 ± 93	549 ± 89
(mg%)	191 ± 24	187 ± 29	200 ± 24
Kidneys (g)	1.84 ± 0.11	1.80 ± 0.18	1.90 ± 0.06
(g%)	0.64 ± 0.03	0.66 ± 0.04	0.70 ± 0.03 *
Adrenals (mg)	67.1 ± 6.8	66.0 ± 8.1	68.1 ± 9.9
(mg%)	23.4 ± 2.4	24.3 ± 2.7	24.8 ± 2.7
Ovaries (mg)	78.6 ± 11.7	82.3 ± 8.8	88.5 ± 9.9
(mg%)	27.4 ± 4.2	30.3 ± 2.7	32.3 ± 3.1
Uterus (mg)	637 ± 231	626 ± 200	566 ± 69
(mg%)	223 ± 87	229 ± 64	207 ± 30

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Table 47 Histopathological findings of dead female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene 720					
	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+
Grade						
Findings						
Whole organs and tissues	[1] ^{c)}					
Postmortal change	0	1	0	1	0	0
Liver	[1]					
Swelling, hepatocyte, centrilobular	0	1	0	1	0	0

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Examined heart, lung, trachea, liver, pancreas, sublingual gland, submandibular gland, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, thymus, spleen, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, kidney, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, pituitary, adrenal, thyroid, parathyroid, cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, Harderian gland, bone marrow (sternum or femur), bone (sternum or femur), and mammary gland.

Table 48 Histopathological findings of dead female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene					
mg/kg	720					
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+
Findings						
Whole organs and tissues	[1] ^{c)}					
Postmortal change	0	1	0	1	0	0
Liver	[1]					
Swelling, hepatocyte, centrilobular	0	1	0	1	0	0

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Examined heart, lung, trachea, liver, pancreas, sublingual gland, submandibular gland, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, thymus, spleen, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, kidney, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, pituitary, adrenal, thyroid, parathyroid, cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, Harderian gland, bone marrow (sternum or femur), bone (sternum or femur), and mammary gland.

Table 49-1 Histopathological findings of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control						1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene																			
	0			45			180			720																
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+		
Findings																										
Heart	[6] ^{c)}						[0]						[0]						[6]							
Cellular infiltration	4	2	2	0	0	0	[0]						[0]						6	0	0	0	0	0	0	
Lung	[6]						[0]						[0]						[6]							
Mineralization, vascular wall	6	0	0	0	0	0	[0]						[0]						3	3	3	0	0	0	0	
Trachea	[6]						[0]						[0]						[6]							
Liver	[6]						[6]						[6]						[6]							
Swelling, hepatocyte, centrilobular	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0	0	6	4	2	0	0	*	0	6	0	2	4	0	** ##
Basophilic change, hepatocyte	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0	0	6	6	0	0	0	*	0	6	0	6	0	0	** ##
Necrosis, hepatocyte, focal	5	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	
Pancreas	[6]						[0]						[0]						[6]							
Sublingual gland	[6]						[0]						[0]						[6]							
Submandibular gland	[6]						[0]						[0]						[6]							
Esophagus	[6]						[0]						[0]						[6]							
Stomach	[6]						[0]						[0]						[6]							
Duodenum	[6]						[0]						[0]						[6]							
Jejunum	[6]						[0]						[0]						[6]							
Mineralization, Peyer's patch	5	1	1	0	0	0	0						[0]						4	2	2	0	0	0	0	
Ileum	[6]						[0]						[0]						[6]							
Cecum	[6]						[0]						[0]						[6]							
Colon	[6]						[0]						[0]						[6]							
Rectum	[6]						[0]						[0]						[6]							
Thymus	[6]						[0]						[0]						[6]							
Spleen	[6]						[0]						[0]						[6]							
Submandibular lymph node	[6]						[0]						[0]						[6]							
Mesenteric lymph node	[6]						[0]						[0]						[6]							
Kidney	[6]						[6]						[6]						[6]							
Hyaline droplet, tubular epithelium	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	3	3	3	0	0	0	*	
Degeneration, tubular epithelium	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0	5	1	1	0	0	0	#	
Urinary bladder	[6]						[0]						[0]						[6]							

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of males examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Significantly different by dose response test (#: P<0.05, ##: P<0.01).

Table 49-2 Histopathological findings of male rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control						1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene												
	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	
Grade																			
Findings																			
Testis	[6] ^{c)}						[0]						[0]						[6]
Epididymis	[6]						[0]						[0]						[6]
Seminal vesicle	[6]						[0]						[0]						[6]
Prostate	[6]						[0]						[0]						[6]
Cellular infiltration	3	3	3	0	0	0													6
Pituitary	[6]						[0]						[0]						[6]
Adrenal	[6]						[0]						[0]						[6]
Thyroid	[6]						[6]						[6]						[6]
Follicular cell hyperplasia, diffuse	4	2	1	1	0	0	5	1	1	0	0	0	3	3	2	1	0	0	0
Parathyroid	[5]						[0]						[0]						[6]
Cerebrum	[6]						[0]						[0]						[6]
Cerebellum	[6]						[0]						[0]						[6]
Medulla oblongata	[6]						[0]						[0]						[6]
Spinal cord	[6]						[0]						[0]						[6]
Sciatic nerve	[6]						[0]						[0]						[6]
Eyeball	[6]						[0]						[0]						[6]
Harderian gland	[6]						[0]						[0]						[6]
Bone marrow (sternum or femur)	[6]						[0]						[0]						[6]
Bone (sternum or femur)	[6]						[0]						[0]						[6]

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of males examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Significantly different from control group (*: P<0.05).

Table 50-1 Histopathological findings of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control						1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene																			
	0			45			180			720																
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+		
Findings																										
Heart	[6] ^{c)}						[0]						[0]						[6]							
Lung	[6]						[0]						[0]						[6]							
Trachea	[6]						[0]						[0]						[6]							
Liver	[6]						[6]						[6]						[6]							
Swelling, hepatocyte, centrilobular	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	6	6	0	0	0	*	0	6	0	6	0	** ##
Basophilic change, hepatocyte	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	6	6	0	0	0	**	0	6	6	0	0	** ##
Pancreas	[6]						[0]						[0]						[6]							
Sublingual gland	[6]						[0]						[0]						[6]							
Submandibular gland	[6]						[0]						[0]						[6]							
Esophagus	[6]						[0]						[0]						[6]							
Stomach	[6]						[0]						[0]						[6]							
Duodenum	[6]						[0]						[0]						[6]							
Jejunum	[6]						[0]						[0]						[6]							
Ileum	[6]						[0]						[0]						[6]							
Cecum	[6]						[0]						[0]						[6]							
Colon	[6]						[0]						[0]						[6]							
Rectum	[6]						[0]						[0]						[6]							
Thymus	[6]						[0]						[0]						[6]							
Spleen	[6]						[0]						[0]						[6]							
Hematopoiesis, extramedullary	3	3	3	0	0	0													2	4	4	0	0	0		
Submandibular lymph node	[6]						[0]						[0]						[6]							
Mesenteric lymph node	[6]						[0]						[0]						[6]							
Kidney	[6]						[6]						[6]						[6]							
Proliferation, collecting tubular epithelium	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	0	1	0	0		
Dilatation, urinary tubule	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0		
Urinary bladder	[6]						[0]						[0]						[6]							

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Significantly different by dose response test (##: P<0.01).

Table 50-2 Histopathological findings of female rats on termination of administration period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control						I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene												
	0			45			180			720									
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	
Findings																			
Ovary	[6] ^{c)}						[0]						[0]						[6]
Uterus	[6]						[0]						[0]						[6]
Vagina	[6]						[0]						[0]						[6]
Pituitary	[6]						[0]						[0]						[6]
Adrenal	[6]						[0]						[0]						[6]
Thyroid	[6]						[6]						[6]						[6]
Follicular cell hyperplasia, diffuse	6	0	0	0	0	0	4	2	2	0	0	0	5	1	1	0	0	0	3
Parathyroid	[6]						[0]						[0]						[6]
Cerebrum	[6]						[0]						[0]						[6]
Cerebellum	[6]						[0]						[0]						[6]
Medulla oblongata	[6]						[0]						[0]						[6]
Spinal cord	[6]						[0]						[0]						[6]
Sciatic nerve	[6]						[0]						[0]						[6]
Eyeball	[6]						[0]						[0]						[6]
Harderian gland	[6]						[0]						[0]						[6]
Bone marrow (sternum or femur)	[6]						[0]						[0]						[6]
Bone (sternum or femur)	[6]						[0]						[0]						[6]
Mammary gland	[6]						[0]						[0]						[6]

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 51 Histopathological findings of male rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control						1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene												
	0			45			180			720									
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	
Findings																			
Liver	[6] ^{c)}						[6]						[6]						[6]
Swelling, hepatocyte, centrilobular	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0	0
Adhesion	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6
Kidney	[6]						[6]						[6]						[6]
Hyaline droplet, tubular epithelium	5	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0	6
Degeneration, tubular epithelium	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5
Thyroid	[6]						[6]						[6]						[6]
Follicular cell hyperplasia, diffuse	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0	4	2	2	0	0	0	3
Ectopic, thymic tissue	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0	6	0	0	0	0	0	6

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of males examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Significantly different from control group (**: P<0.01).

Significantly different by dose response test (##: P<0.01).

Table 52 Histopathological findings of female rats on termination of recovery period in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control						1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene												
	0						180						720						
Grade	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	N ^{a)}	A ^{b)}	±	+	2+	3+	
Findings																			
Liver	[6] ^{c)}						[6]						[5]						
Swelling, hepatocyte, centrilobular	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	3	2	2	0	0	0	0
Kidney	[6]						[6]						[5]						
Cyst, left	6	0	0	0	0	0	5	1	1	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Thyroid	[6]						[6]						[5]						

a): No abnormality detected.

b): Abnormality detected.

c): Number in brackets is number of females examined.

Grade of histopathological findings: ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

Table 53 Reproductive functions of male rats and female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
	mg/kg	0	45	180	720
Number of females		12	12	12	11
Number of estrous cases before pairing (14 days)					
Mean±S.D.	3.5 ± 0.5		3.3 ± 0.5	3.4 ± 0.5	2.9 ± 0.8
Number of pairs		12	12	12	11
Number of pairs with successful copulation		12	12	12	11
Copulation index (%) ^{a)}		100.0	100.0	100.0	100.0
Number of conceiving days					
Mean±S.D.	2.8 ± 1.1		2.4 ± 1.3	3.8 ± 4.4	2.4 ± 1.3
Conceiving days 1-5		12	12	10	11
Conceiving days ≥6		0	0	2	0
Number of pregnant females		11	12	11	10
Fertility index (%) ^{b)}		91.7	100.0	91.7	90.9

a): (Number of pairs with successful copulation / number of pairs)×100.

b): (Number of pregnant females / number of pairs with successful copulation)×100.

Table 54 Observation of pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/development toxicity screening test of
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control		1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
	mg/kg	0		45	180	720
Number of dams	11		12	11	10	
Length of gestation (days)	22.1 ± 0.3		22.1 ± 0.5	22.0 ± 0.0	22.5 ± 0.5	
Pregnancy days = 21	0		1	0	0	
Pregnancy days = 22	10		9	11	5	
Pregnancy days ≥ 23	1		2	0	5	
Corpora lutea	15.9 ± 1.7		14.7 ± 1.5	15.7 ± 1.1	12.2 ± 3.3 **	
Implantation scars	14.9 ± 1.6		14.1 ± 1.3	14.8 ± 1.2	9.1 ± 4.0 **	
Implantation index (%) ^{a)}	93.8 ± 4.8		96.2 ± 4.3	94.3 ± 5.0	74.1 ± 24.5	
Gestation index (%) ^{b)}	100.0		100.0	100.0	100.0	
Pups born	13.7 ± 2.0		13.4 ± 1.4	14.2 ± 1.1	8.0 ± 3.9 **	
Stillbirths	0.3 ± 0.5		0.2 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.8 ± 1.6	
Live pups born	13.5 ± 1.9		13.3 ± 1.7	14.2 ± 1.1	7.2 ± 3.6 **	
Sex ratio at birth ^{c)} (Total male/total female)	0.96 ± 0.35 69/79		1.00 ± 0.53 73/86	1.03 ± 0.56 74/82	1.13 ± 0.97 31/41	
Delivery index (%) ^{d)}	90.2 ± 6.3		94.2 ± 8.9	95.8 ± 4.4	79.9 ± 21.7	
Birth index (%) ^{e)}	90.4 ± 6.2		94.2 ± 9.0	95.8 ± 4.3	80.0 ± 21.6	
Live birth index (%) ^{f)}	98.2 ± 3.2		98.6 ± 4.9	100.0 ± 0.0	92.1 ± 15.1	
Live pups on Day 4 of lactation	13.4 ± 2.0		12.9 ± 1.8	12.8 ± 4.4	7.0 ± 3.9 **	
Sex ratio on Day 4 of lactation ^{g)} (Total male/total female)	0.94 ± 0.36 68/79		1.00 ± 0.53 71/84	1.01 ± 0.58 66/75	1.14 ± 1.03 (10) 30/40	(9)
Viability index (%) ^{h)}	99.2 ± 2.5		97.4 ± 4.0	90.3 ± 30.0	90.0 ± 31.6	
External abnormalities (%) ^{h)}	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	

Each value shows mean ± S.D. per dam.

Significantly different from control group (**: P<0.01).

Figures in parentheses indicate number of dams.

a): (Number of implantation scars/number of corpora lutea)×100.

c): Number of male pups/number of female pups.

e): (Number of live pups born/number of implantation scars)×100.

g): (Number of live pups on Day 4/number of live pups born)×100.

b): (Number of dams with live pups/number of pregnant dams)×100.

d): (Number of pups born/number of implantation scars)×100.

f): (Number of live pups born/number of pups born)×100.

h): (Number of pups with external abnormalities/number of live pups)×100.

Table 55 Delivery conditions and nursing conditions of dams in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of dams and delivery conditions/nursing conditions	Delivery conditions	Nursing conditions				
				Days of lactation				
				0	1	2	3	4
Control	0	Number of dams Normal	11 11	11 11	11 11	11 11	11 11	11 11
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of dams Normal	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12	12 12
	180	Number of dams Normal Faulty nest-building Faulty nipple development	11 11 - -	11 11 0 0	11 11 0 0	11 10 1 1	11 10 1 1	10 0 0 0
		Number of dams Normal	10 10	10 10	9 9	9 9	9 9	9 9

Table 56 General signs of pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	mg/kg	Number of pups and general signs	Days of lactation				
			0	1	2	3	4
Control	0	Number of pups	151	148	148	147	147
		Normal	148	148	147	147	147
		Death	3	0	1	0	0
1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene	45	Number of pups	161	159	158	157	156
		Normal	159	158	157	156	155
		Death	2	1	1	1	1
	180	Number of pups	156	156	156	155	153
		Normal	156	156	141	141	141
		Hypothermia	0	0	14	12	0
		Death	0	0	1	2	12
	720	Number of pups	80	72	70	70	70
		Normal	72	70	70	70	70
		Death	8	2	0	0	0

Table 57 Body weights of pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group mg/kg	Control		I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene			
	0		45	180	720	
Number of dams	11		12	11	10	
Male weight						
Days of lactation						
0	6.7 ± 0.4		6.7 ± 0.7	6.7 ± 0.4	7.4 ± 0.5 **	
4	10.6 ± 1.1		10.9 ± 1.2	9.8 ± 0.8 (10)	12.2 ± 1.3 ** (9)	
Female weight						
Days of lactation						
0	6.4 ± 0.5		6.5 ± 0.8	6.3 ± 0.4	6.9 ± 0.5	
4	10.1 ± 1.3		10.5 ± 1.4	9.2 ± 0.9 (10)	11.4 ± 1.2 (9)	
Mean pups weight						
Days of lactation						
0	6.5 ± 0.4		6.6 ± 0.7	6.5 ± 0.4	7.2 ± 0.4 *	
4	10.3 ± 1.2		10.7 ± 1.3	9.5 ± 0.8 (10)	11.8 ± 1.2 * (9)	
Litter weight						
Days of lactation						
0	87.2 ± 11.2		87.1 ± 11.6	91.6 ± 7.3	52.2 ± 26.9 *	
4	136.1 ± 16.2		136.2 ± 15.3	133.7 ± 12.5 (10)	89.8 ± 34.0 * (9)	

Each value shows mean (g) ± S.D. per dam.

Significantly different from control group (*: P<0.05, **: P<0.01).

Figures in parentheses indicate number of dams.

Table 58 Necropsy findings of dead pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of
I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	<i>I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene</i>		
		45	180	720
mg/kg	0	45	180	720
Number of dams	2	2	2	2
Number of dead pups	2	3	13	3
Normal	2	3	13	3
Abnormal	0	0	0	0

Table 59 Necropsy findings of pups (F_1) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

Group	Control	1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene		
mg/kg	0	45	180	720
Number of dams	11	12	10	9
Number of male pups	68	71	66	30
Normal	68	71	66	30
Abnormal	0	0	0	0
Number of dams	11	12	10	9
Number of female pups	79	84	75	40
Normal	79	84	75	40
Abnormal	0	0	0	0

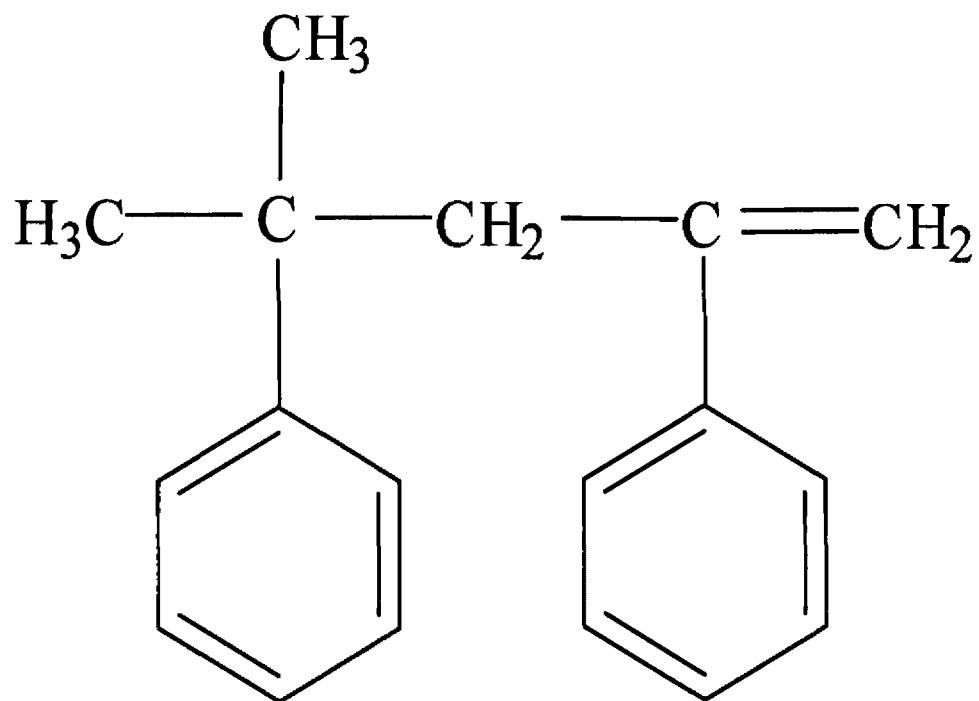


Fig. 1 Chemical structure of 1,l'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene

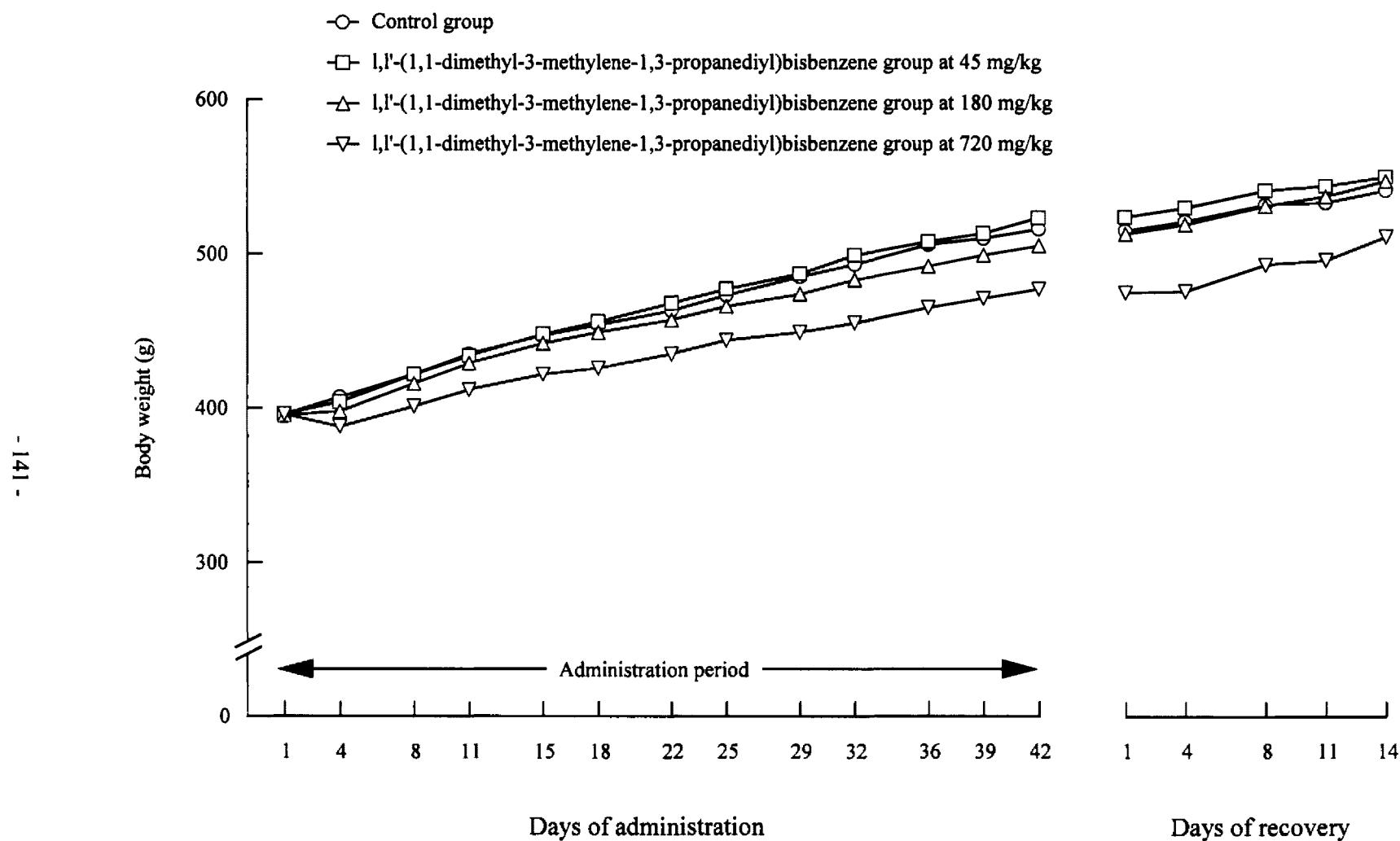


Fig. 2 Body weights of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of I,I'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

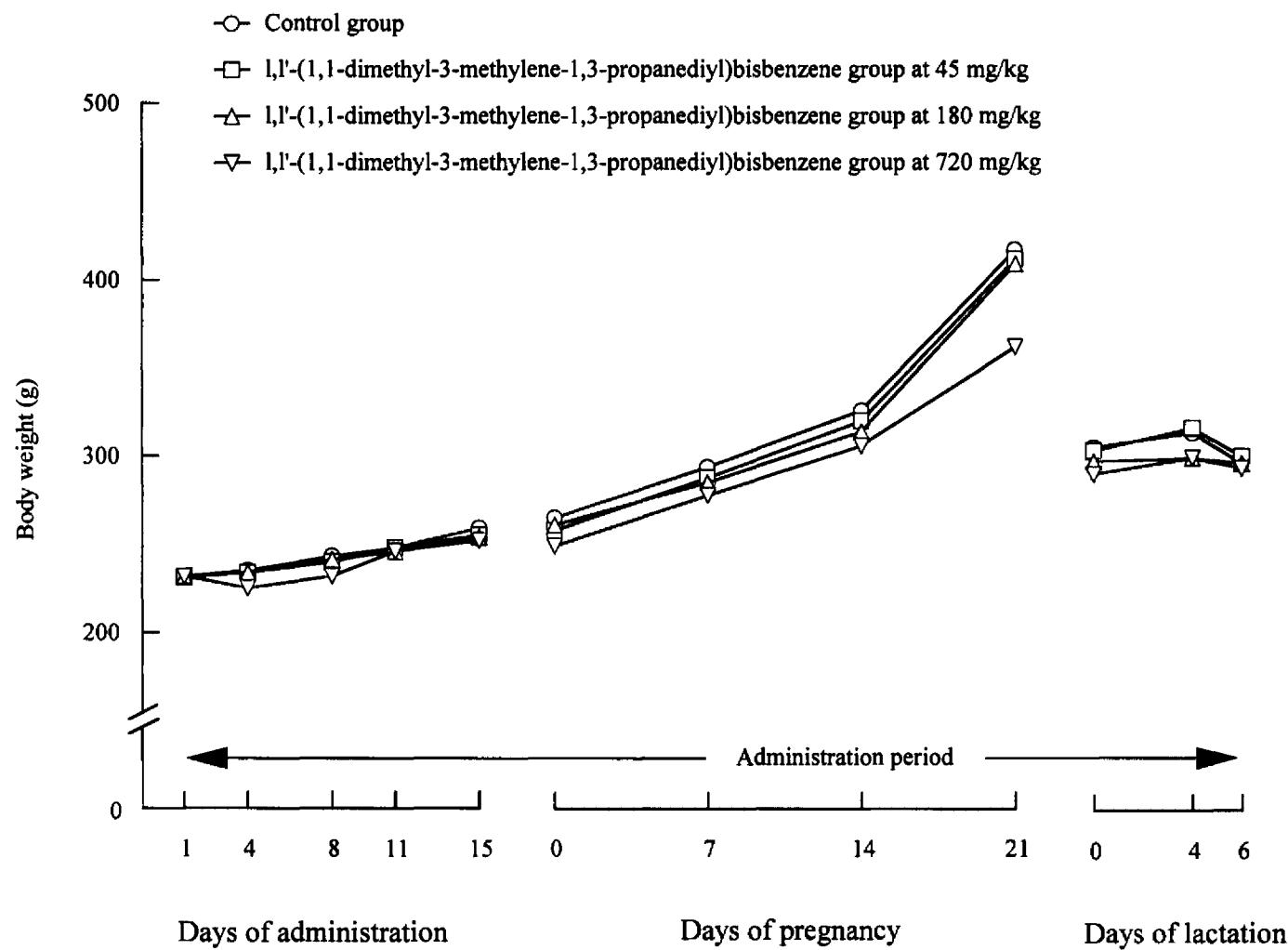


Fig. 3 Body weights of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

- 143 -

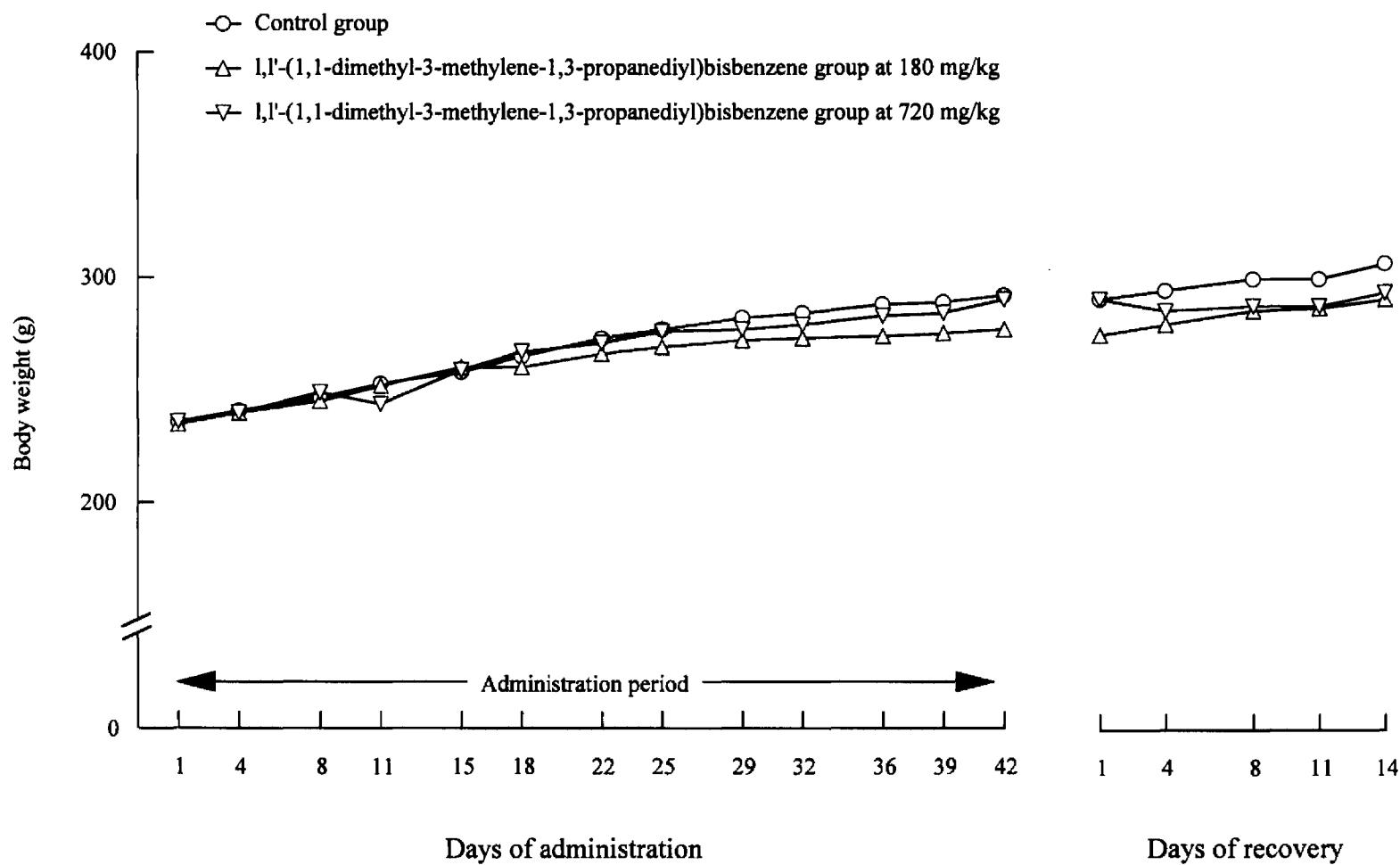


Fig. 4 Body weights of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

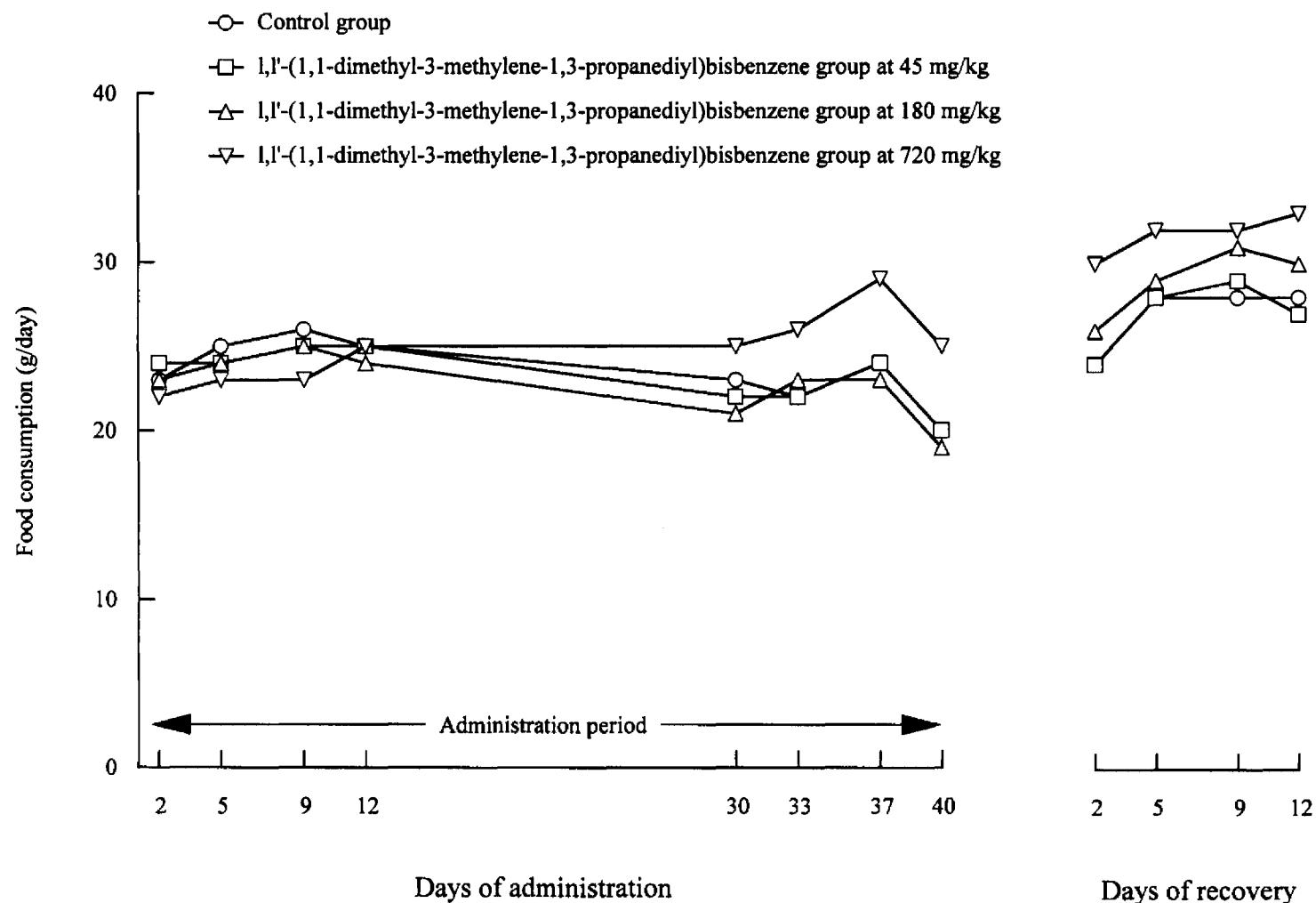


Fig. 5 Food consumption of male rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

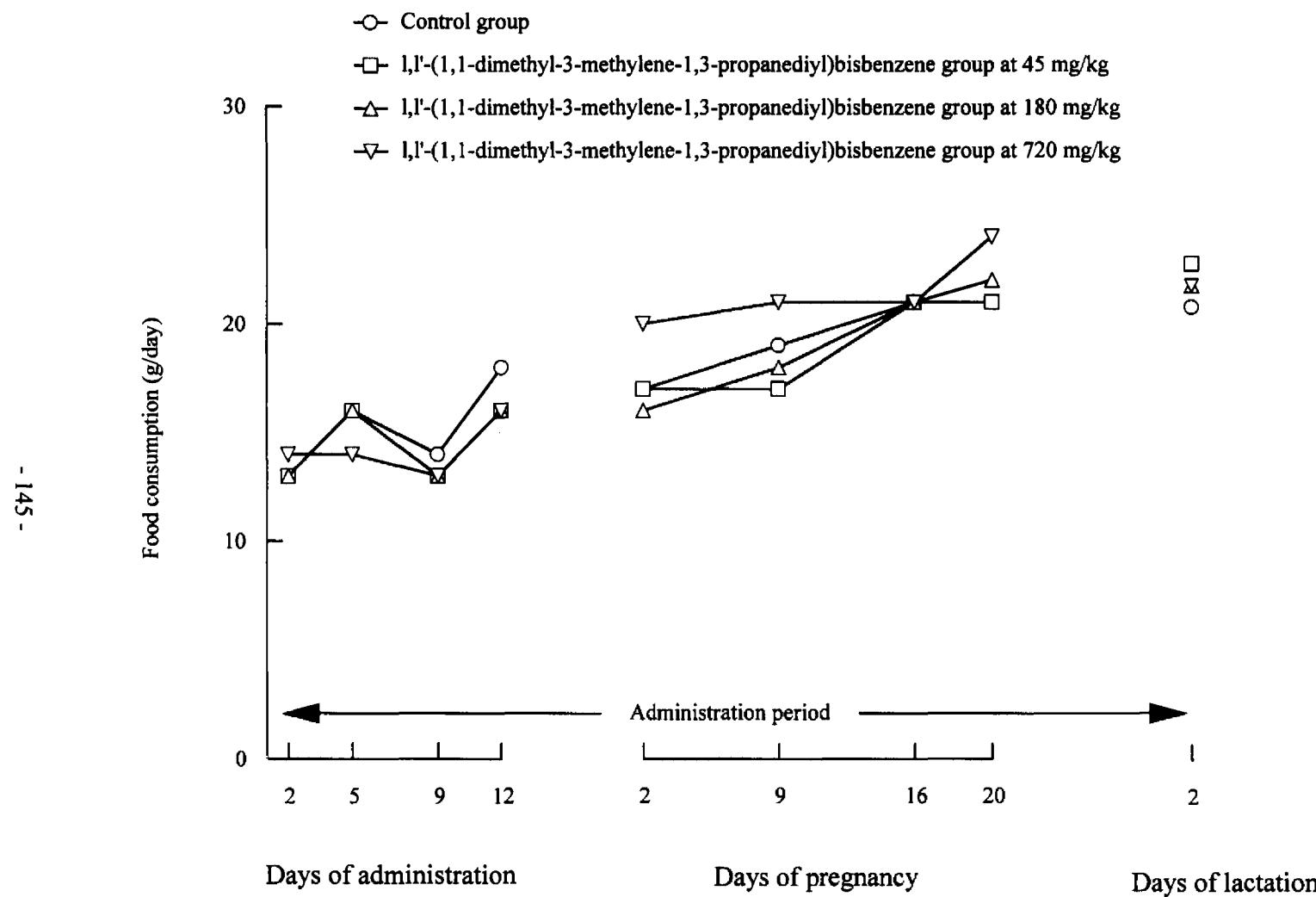


Fig. 6 Food consumption of female rats in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration

- 146 -

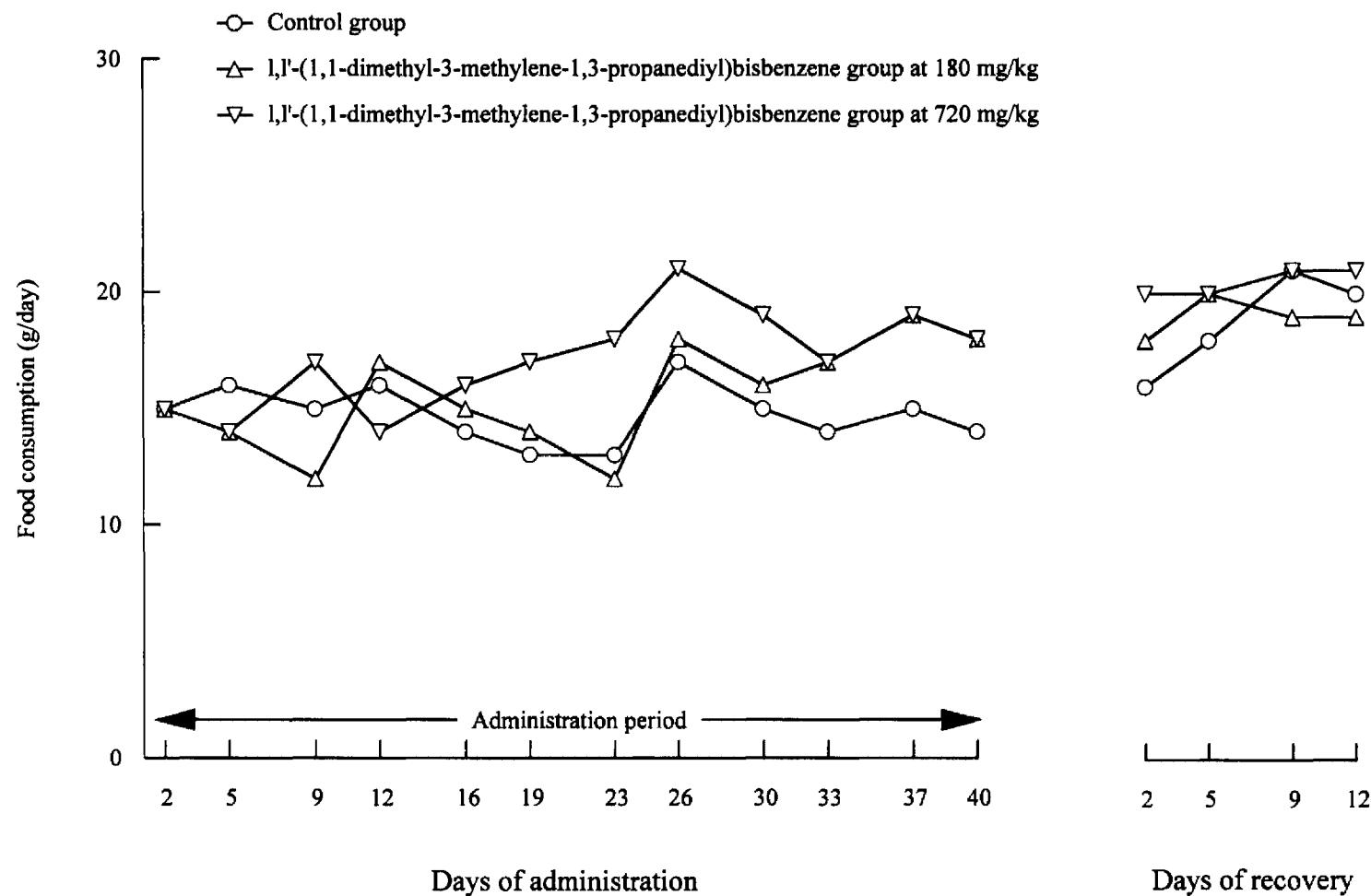


Fig. 7 Food consumption of female rats (recovery group) in combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of 1,1'-(1,1-dimethyl-3-methylene-1,3-propanediyl)bisbenzene by oral administration