

厚生省生活衛生局 殿

最 終 報 告 書

4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた経口投与による
簡易生殖毒性試験

(試験番号：8L663)

2000 年 7 月 7 日

株式会社三菱化学安全科学研究所

目 次

要 約	9
緒 言	11
材料および方法	12
1. 被験物質	12
2. 試験動物	12
3. 動物飼育	13
4. 投与	13
5. 群構成	14
6. 反復投与毒性に関する観察・検査項目	14
6.1 一般状態	14
6.2 体重	15
6.3 摂餌量	15
6.4 病理学検査	15
7. 生殖発生毒性に関する観察・検査項目	16
7.1 生殖機能	16
7.2 分娩および哺育状態	16
7.3 新生児の観察・検査	17
8. 統計学的解析	17
結 果	19
1. 反復投与毒性	19
1.1 一般状態	19
1.2 体 重	19
1.3 摂餌量	19
1.4 器官重量	19
1.5 剖検所見	19
1.6 病理組織所見	19
2. 生殖発生毒性	20
2.1 生殖機能	20

2.2 分娩および哺育状態	20
2.3 新生児への影響	21
考察および結論	22
参考文献	25

図および群別表

要 約

4,4'-スルホニルジフェノールを 10, 60 および 300 mg/kg/day の用量で SD 系ラット [Crj:CD(SD)IGS] の雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 45 日間、雌は妊娠、分娩を経て哺育 3 日まで経口投与し、反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した。1 群の動物数は雌雄各 12 匹とし、対照群には媒体 (0.1 % Tween80 添加 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液) のみを投与した。

1. 反復投与毒性

60 および 300 mg/kg 群の雌雄に盲腸の膨満が認められ、組織学的にそのほとんどに粘膜上皮のび慢性増生が認められた。その他、300 mg/kg 群では、雌雄とも投与開始後 3 日から剖検時まで体重増加の抑制および投与開始後 3 日に摂餌量の減少が認められた。また、雄では肝臓の相対重量の増加がみられ、病理組織学的に雌雄とも小葉中心性肝細胞肥大などが認められた。

2. 生殖発生毒性

親動物では、300 mg/kg 群において、交尾率、分娩率、出産率、黄体数、妊娠期間、分娩状態および哺育行動に被験物質に起因する変化は認められなかったが、性周期の延長、不整性周期動物の増加、着床数の低値傾向、着床率の減少および受胎率の減少傾向が認められた。

児動物では、300 mg/kg 群において、総出産児数、出産生児数および哺育 4 日の生児数に低値傾向が認められた。その他、出生率、性比、体重、新生児の 4 日の生存率、肛門・生殖結節間距離、一般状態、外表および剖検所見には、被験物質に起因する変化は認められなかった。

以上の結果から、4,4'-スルホニルジフェノールの反復経口投与による一般毒性学的影響として、60 および 300 mg/kg 群の雌雄で盲腸の膨満と組織学的変化等が認められた。したがって本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 10 mg/kg/day と考えられる。また、生殖発生に及ぼす影響として、300 mg/kg 群で性周期

の延長，発情休止期の継続動物の増加，受胎率，着床数，着床率および総出産児数の減少等が認められたことから，生殖発生毒性に関する親動物および児動物の無影響量は 60 mg/kg/day と考えられる。

緒 言

4,4'-スルホニルジフェノールは耐熱性、耐光性改良のエポキシ樹脂およびポリカーボネート用、ポリスルホン、ポリエステル、フェノール樹脂等の原料モノマー、合成タンニン、合繊フィックス剤、ポリマー架橋剤等の原料に使用されている¹⁾。毒性情報としては、ラットの経口投与によるLD₅₀値は4556 mg/kg²⁾で、皮膚に刺激性を有し³⁾、ラットの28日間経口投与による無影響量は雌雄ともに40 mg/kgであるとの報告⁴⁾などがあるが、生殖発生毒性については知られていない。

今回、OECDによる既存化学物質の安全性点検に係わる毒性調査事業の一環として、ラットを用いて簡易生殖毒性試験を実施し、反復投与による影響および生殖発生に及ぼす影響について検討したので報告する。

材 料 お よ び 方 法

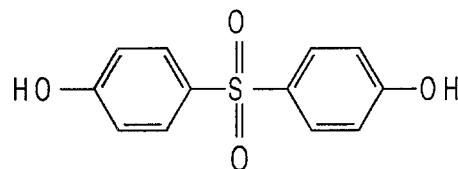
1. 被験物質

から供給された 4,4'-スルホニルジフェノール（製品名：BPS-NK, CAS No. 80-09-1, ロット番号 純度 99.87 %）を室温下で保管し、使用した。被験物質は下記の化学名、構造式、示性式、分子量および不純物を有し、水に難溶でアセトンに 113g/100g（25℃）溶解し、DMFに 129g/100g（25℃）溶解する白色粉末である。

被験物質の安定性は、被験物質提供者から投与開始前と投与終了後に安定性を保証する資料を入手し、問題がなかったことを確認した（添付資料）。

化学名： Phenol, 4,4'-sulfonyldi-

構造式：



示性式：C₁₂H₁₀O₄S

分子量：250.27

不純物：2,4'-Dihydroxy diphenyl sulfone 0.13wt %

水 0.03wt %

2. 試験動物

動物は、日本チャールス・リバー(株)筑波飼育センターから 1999 年 3 月 3 日に SD 系ラット〔Crj:CD(SD)IGS, SPF〕雌雄各 54 匹を入手した。入荷後、検疫・馴化飼育を 5 日間行い、一般状態、体重増加量および雌は性周期に異常のないことを確認した後、試験に供した。投与開始前日に各群の体重がほぼ均一となるように、体重別層化無作為抽出法により、1 群あたり雌雄各 12 匹を振り分けた。投与開始時の週齢は雌雄とも 9 週齢、体重範囲は雄が 329 ～ 374 g、雌が 206 ～ 251 g であった。

各動物は耳パンチ法によって個体識別を行った。各ケージには試験番号、試験種、被験物質名、動物番号、性別、用量、動物種および系統などの必要事項を記載したカラーラベルを付けて識別した。

3. 動物飼育

検疫・馴化期間を含む全飼育期間を通じて、温度 22 ± 2 °C（実測値：21.5 ~ 23.8 °C），相対湿度 55 ± 15 %（実測値：47.1 ~ 64.8 %），換気約 12 回／時，照明 12 時間／日（7:00-19:00）に設定された飼育室を使用した。

動物飼育には、妊娠・哺育期間を除く期間はステンレス製つり下げ式金網製ケージ（246W × 360D × 180H mm，日本クレア(株)）を，妊娠・哺育期間は実験動物用床敷（ベータチップ，日本チャールス・リバー(株)）を入れたポリカーボネート製ケージ（265W × 426D × 200H mm，トキワ科学器械(株)）を使用した。1ケージあたり，交配期間は雌雄各 1 匹，哺育期間は 1 腹，その他の期間は1匹ずつ収容した。給餌には，ステンレス製固型飼料用給餌器（日本クレア(株)，トキワ科学器械(株)）を使用した。給水には，ステンレス製つり下げ式金網製ケージでは自動給水装置（日本クレア(株)）を，ポリカーボネート製ケージではポリカーボネート製給水瓶（700 mL，トキワ科学器械(株)）を使用した。ケージ（含床敷），給餌器および給水瓶はオートクレーブ滅菌し，週 1 回交換した。

動物には，オートクレーブ滅菌した実験動物用固型飼料（CRF-1，ロット番号 990109，990203，990309，オリエンタル酵母工業(株)）と，孔径 5 μ m のフィルター濾過後，紫外線照射した水道水を自由に摂取させた。飼料と飲用水は週 1 回交換した。

飼料はロットごとに，床敷は定期的に残留農薬等の汚染物質濃度が当研究所で定めた基準に適合していることを確認した。また，飲用水は水道法に準拠した水質検査を定期的の実施し，分析値が基準に適合していることを確認している。

4. 投与

投与経路はガイドラインに従って，経口投与とした。投与期間は，雄は交配前 14 日間および交配期間を経て剖検前日までの計 45 日間，雌は交配前 14 日間，交配期間，妊娠期間および分娩を経て哺育 3 日までの計 40 ~ 46 日間とした。ただし，非分娩動物は交尾確認後 25 日まで投与した。投与の際はテフロン製胃ゾンデを用いて 1 日 1 回，午前中に強制経口投与した。

投与用量は予備試験の結果を参考に決定した。すなわち，被験物質を 0，100，300 および 1000 mg/kg の用量で，1 群雌雄各 3 匹の SD 系ラットに 14 日間反復投与

した結果、300 および 1000 mg/kg 群の雌雄で体重の増加抑制あるいは減少、摂餌量の低値傾向あるいは低値、精の重量の低値がみられ、300 mg/kg 群の雄で盲腸の膨満が認められた。さらに、1000 mg/kg 群では雌雄で盲腸の膨満、雄の胸腺、前立腺の低値などが認められた。これらの結果および本試験の投与期間を考慮し、高用量は明らかな毒性発現が予想される 300 mg/kg とし、以下公比約 5 で 60 および 10 mg/kg の 3 用量を設定した。また、媒体（0.1 % Tween80 添加 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液）のみを投与する対照群を設けた。投与液量は 5 mL/kg とし、至近日に測定した体重に基づいて算出した。

被験物質は各用量ごとに秤量し、メノウ乳鉢を用いて 0.1 % Tween80 添加 0.5 % CMC-Na 水溶液（Tween80；DIFCO LABORATORIES，ロット番号 130420JA，CMC-Na；岩井化学薬品㈱，ロット番号 110810）に懸濁させた。投与液は 1 週間に 1 回調製し、投与に供するまで冷蔵・遮光下で保存したものを、調製後 8 日以内に使用した。投与開始前に冷蔵・遮光保存条件下での 1 および 200 mg/mL 投与液中の被験物質の 8 日間の安定性を確認した。また、初回調製時に各用量群の投与液を分析し、設定濃度の $\pm 10\%$ 以内であることを確認した（添付資料）。

5. 群構成

群 名	雄		雌	
	動物数	動物番号	動物数	動物番号
対 照	12	00101 ～ 00112	12	50101 ～ 50112
10 mg/kg	12	00201 ～ 00212	12	50201 ～ 50212
60 mg/kg	12	00301 ～ 00312	12	50301 ～ 50312
300 mg/kg	12	00401 ～ 00412	12	50401 ～ 50412

6. 反復投与毒性に関する観察・検査項目

次の項目を検査した。なお、雌雄とも交配前期間は投与開始日を 0 日、また、雌の交尾成立日を妊娠 0 日、分娩完了日を哺育 0 日とした。

6.1 一般状態

1 日 2 回（投与前，後）観察した。

6.2 体重

雌雄とも投与開始日、投与開始後 3, 7, 14 日およびその後は週 1 回、交尾が成立した雌は妊娠 0, 7, 14, 20 日および哺育 0, 4 日に電子上皿天秤（EB-3200S：(株)島津製作所）を用いて測定した。また、体重増加量を雄では投与開始日の体重を基準に、雌では交配前期間、妊娠期間および哺育期間についてそれぞれ投与開始日、妊娠 0 日および哺育 0 日の体重を基準に算出した。

6.3 摂餌量

雌雄とも投与開始日、投与開始後 3, 7, 14 日およびその後雄は交配期間中を除き週 1 回、交尾した雌は妊娠 0, 7, 14, 20 日および哺育 0, 4 日に電子上皿天秤（EB-3200S：(株)島津製作所）を用いて風袋込み重量を測定し、1 匹あたりの 1 日平均摂餌量を算出した。

6.4 病理学検査

1) 病理解剖検査

雌雄とも最終投与日の翌日（雄；投与開始後 45 日、雌；投与開始後 40 ～ 46 日）に、全生存動物をチオペンタールナトリウム（ラボナール：田辺製薬(株)）の腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈を切断・放血し、安楽死させた後、剖検した。非分娩動物は交尾確認後 26 日に剖検した。

2) 器官重量測定

全生存動物について、肝臓、胸腺、精巣、精巣上体、精のう、前立腺、子宮、卵巣および下垂体の器官重量を電子上皿天秤（AEG-120, ED-H60, (株)島津製作所）を用いて測定した。また、解剖日の体重に基づいて相対重量（対体重比）を算出した。

3) 病理組織学検査

全例について、肝臓、胸腺、精巣、精巣上体、精のう、前立腺、子宮、卵巣、下垂体、膈および肉眼的異常部位の器官・組織を採取し、10 %中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定し、保存した。また、60 および 300 mg/kg 群の盲腸で異常が認められたため、対照として対照群の雄全例と雌 1 例の盲腸も採取した。ただし、精巣および精巣上体はブアン液で固定した。

病理組織学検査は、対照群と 300 mg/kg 群の雌雄全例について上記の保存した器官・組織を常法に従ってヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

その結果、雌雄の肝臓で被験物質に起因する変化が認められたため、10 および 60 mg/kg 群の雌雄全例の肝臓についても検査した。

7. 生殖発生毒性に関する観察・検査項目

7.1 生殖機能

投与開始日から交尾確認日まで雌の膣垢を毎日午前中に採取し、エオシン・チオニン染色（ハマカラー多用途迅速染色セット）して性周期を検査し、平均性周期日数を算出した。なお、性周期が4～6日周期でないものは不整性周期とした。

各群内で雄1雌1の交配対を設け、投与開始後14日の夕方から最長7日間昼夜同居させた。交尾確認は毎日午前中に行い、膣栓あるいは膣垢標本中に精子が認められた場合を交尾成立とし、その日を妊娠0日とした。

これらの結果から次の項目を算出した。

- (1) 交尾所要日数：交配開始後、交尾成立までに要した日数
- (2) 交尾成立までに逸した発情期の回数
- (3) 交尾率（％）： $(\text{交尾動物数} / \text{同居動物数}) \times 100$
- (4) 受胎率（％）： $(\text{受胎動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$

7.2 分娩および哺育状態

交尾した雌は全例を自然分娩させた。分娩の観察は妊娠21日から妊娠25日まで1日2回（午前9時、午後4時）行った。午前9時の時点で分娩が完了している動物を当該日分娩とし、その日を哺育0日とした。分娩状態を観察した後、新生児を生後4日（哺育4日）まで哺育させ、授乳、営巣、食殺の有無等の哺育状態を毎日観察した。

母動物は剖検時に卵巢および子宮を摘出して黄体数および着床数を検査した。なお、分娩しなかった動物は交尾確認後26日の剖検時に子宮を10％硫化アンモニウム水溶液に浸漬して着床痕を染色し、着床の有無を確認した。

これらの結果から次の項目を算出した。

- (1) 妊娠期間：妊娠0日から出産が確認された日までの日数
- (2) 出産率（％）： $(\text{生児出産雌数} / \text{受胎雌数}) \times 100$
- (3) 着床率（％）： $(\text{着床数} / \text{黄体数}) \times 100$
- (4) 分娩率（％）： $(\text{総出産児数} / \text{着床数}) \times 100$

7.3 新生児の観察・検査

1) 新生児の観察

哺育 0 日に総出産児数（出産生児数，死産児数），性別および外表異常の有無を検査した．その後は，一般状態，死亡の有無等を哺育 4 日まで毎日観察した．

哺育 0 および 4 日の生存児数から，次の項目を算出した．

(1) 出生率（％）： $(\text{出産生児数} / \text{総出産児数}) \times 100$

(2) 新生児の 4 日生存率（％）： $(\text{哺育 4 日生児数} / \text{出産生児数}) \times 100$

2) 体 重

哺育 0 および 4 日に全生存児を個体ごとに測定した．また，哺育 0 日の体重を基準に体重増加量を算出した．

3) 肛門・生殖結節間距離

哺育 4 日に全生存児の肛門・生殖結節間距離（AGD）をノギスを用いて測定した．また，個体間の体重差による測定値のバラツキを補正するため，哺育 4 日の体重の 3 乗根で除した相対距離（ $\text{AGD} / \sqrt[3]{\text{体重}}$ ）を算出した．

4) 剖 検

哺育 4 日に全生存児の口腔を含む外表を検査した後，親動物と同様にして安楽死させ，剖検した．死亡動物は 10 % 中性リン酸緩衝ホルマリン液に浸漬，固定した後，実体顕微鏡下で剖検した．

8. 統計学的解析

新生児に関するデータは，各母動物ごとに算出した数値を標本単位とした．なお，非妊娠動物の交尾確認後のデータは評価の対象から除外した．

計量データは，Bartlett 法による等分散性の検定を行い，分散が等しい場合は一元配置分散分析，分散が等しくない場合は Kruskal-Wallis の検定を行った．群間に有意差が認められた場合は Dunnett 法または Dunnett 型の多重比較を行った．一部の項目は Kruskal-Wallis の検定から行い，群間に有意差が認められた場合は Dunnett 型の多重比較を行った．病理組織学検査で得られた計数データは $a \times b$ の χ^2 検定を行い，有意差が認められた場合は Armitage の χ^2 検定により対照群と各被験物質投与群間の比較を行った．その他の計数データは Fisher の直接確率法により検定した．各検定の有意水準は 5 % とした．統計学的解析の対象項目は下記のとおりである．

なお、一般状態および病理解剖検査については、統計学的解析を実施しなかった。

多重比較検定： 体重，体重増加量，摂餌量，器官重量，黄体数，着床数，出産児数，肛門・生殖結節間距離

Kruskal-Wallis と Dunnett 型の多重比較： 交尾所要日数，交尾成立までに逸した発情期の回数，平均性周期日数，妊娠期間，着床率，分娩率，出生率，新生児の4日生存率

χ^2 検定 および Armitage χ^2 検定： 病理組織学検査

Fisher の直接確率法： 不整性周期動物の発現率，交尾率，受胎率，出産率，性比（雄／雌）

結 果

1. 反復投与毒性

1.1 一般状態 (Table 1-5, Appendix 1-5)

300 mg/kg 群の雄で投与開始後 22 日から投与終了日まで 7 例に、雌で投与開始後 17 日から妊娠 15 日まで 1 例に、投与直前あるいは直後に流産が散見されたが、いずれも投与後約 30 分には回復した。

10 および 60 mg/kg 群の雌雄では異常は認められなかった。

1.2 体 重 (Fig. 1, 2, Table 6-13, Appendix 6-13)

300 mg/kg 群の雌雄で投与開始後 3 日から剖検時まで体重増加の抑制あるいは抑制傾向がみられ、体重および体重増加量に对照群との間に有意な差が散見された。

その他、60 mg/kg 群の雌で哺育 4 日の体重に对照群との間に有意な低値が認められた。

1.3 摂餌量 (Fig. 3, 4, Table 14-17, Appendix 14-17)

300 mg/kg 群の雌雄で投与開始後 3 日の摂餌量に对照群との間に有意な低値が認められた。また、10 および 60 mg/kg 群において哺育 4 日の摂餌量に低値が認められた。

1.4 器官重量 (Table 18-21, Appendix 18-21)

300 mg/kg 群の雄で肝臓および下垂体の相対重量の増加、精のうの絶対重量の減少がみられ、それぞれ对照群との間に有意な差が認められた。

10 および 60 mg/kg 群の雌雄ではいずれの器官においても对照群との間に有意な差は認められなかった。

1.5 剖検所見 (Table 22, Appendix 22)

60 mg/kg 群の雌雄各 1 例および 300 mg/kg 群の雄全例および雌 4 例に盲腸の膨満が認められた。

その他、对照群で腎盂拡張、精巣上体の結節、精のうの左右不対称、子宮内胎盤遺残が認められた。

1.6 病理組織所見 (Table 23, Appendix 22)

被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の盲腸と肝臓で認められた。盲腸では、

粘膜上皮のび慢性増生が 60 mg/kg 群の雌 1 例, 300 mg/kg 群の雄 11 例および雌 4 例に認められ, 吸収上皮の肥大と増生が顕著であった。このうち 300 mg/kg 群の雄 5 例 および雌 1 例では吸収上皮のアポトーシス像と思われる単細胞壊死がしばしば認められた。なお, 剖検時に盲腸の膨満がみられた 60 mg/kg 群の雄 1 例には明らかな変化は認められなかった。肝臓では, 小葉中心性肝細胞肥大が 300 mg/kg 群の雄 5 例, 雌で妊娠しなかった動物 3 例にみられ, 髄外造血が対照群を含む各群の雌雄で認められた。

その他, 対照群を含む各群で肝臓における限局性炎症性細胞浸潤, 小肉芽腫, 巣状壊死および単細胞壊死, 胸腺の萎縮, 腎盂拡張, 精巢上体の精子肉芽腫, 前立腺のリンパ球浸潤が散発的にみられたが, 300 mg/kg 群で多発する傾向は認められなかったことから, 被験物質投与との関連はないと判断した。なお, 器官重量に高値がみられた雄の下垂体および低値のみられた精のうに異常は認められなかった。また, 妊娠を成立させなかった雄および妊娠が成立しなかった雌の生殖器に異常は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

2.1 生殖機能 (Table 24, Appendix 23)

性周期検査では, 300 mg/kg 群で性周期の延長がみられ, 6 ~ 10 日間の発情休止期の継続を示した動物が 5 例みられたが, 交尾は全例で成立し, 交尾率, 交尾所要日数および交尾までに逸した発情期の回数とも対照群との間に有意な差は認められなかった。しかし, 300 mg/kg 群で発情休止期の継続を示した動物の内 4 例が受胎せず, 受胎率の減少の傾向を示したが, 対照群との間に有意な差は認められなかった。

10 および 60 mg/kg 群ではいずれの検査項目あるいは指標においても対照群との間に有意な差は認められなかった。

2.2 分娩および哺育状態 (Table 25, Appendix 24)

300 mg/kg 群の黄体数に変化はみられなかったが, 着床数に減少傾向がみられ, 着床率に対照群との間に有意な減少が認められた。また, 300 mg/kg 群の総出産児数 (9.1) には有意な差はみられなかったが, 対照群 (14.3) と比較して低値であった。

その他、対照群を含む各群とも出産率は 100 %で、妊娠期間および分娩率に被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められなかった。また、対照群を含むいずれの母動物にも哺育行動に異常は認められなかった。

2.3 新生児への影響

1) 新生児の観察 (Table 26, Appendix 25)

300 mg/kg 群の総出産児数、出産生児数および哺育 4 日の生児数に減少傾向が認められた。

その他、出生率および新生児の 4 日生存率に被験物質投与群と対照群との間に有意な差は認められず、対照群を含む各群の新生児に外表異常および一般状態に異常は認められなかった。なお、10 mg/kg 群で雄の新生児数が多く、性比に有意な偏りがみられたが、60 mg/kg 以上の投与群では認められないことから、被験物質投与との関連はない偶発的なものと考えられた。また、300 mg/kg 群で総出産児数の雄に有意な低値がみられたが、同群内での性比は 0.83 であり、総出産児数の低値に伴うものであった。

2) 体重 (Table 27-30, Appendix 26-29)

雌雄の体重および体重増加量とも対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

3) 肛門・生殖結節間距離 (Table 31, 32, Appendix 30, 31)

雌雄の肛門・生殖結節間距離および相対距離とも対照群と被験物質投与群との間に有意な差は認められなかった。

4) 剖検 (Table 33, Appendix 32)

対照群を含む各群の哺育 4 日までの死亡児および哺育 4 日の生存児に異常は認められなかった。

考 察 お よ び 結 論

4,4'-スルホニルジフェノールの 10, 60 および 300 mg/kg の用量を SD 系ラットの雌雄に交配前 14 日から交配を経て雄は計 45 日間, 雌は妊娠, 分娩を経て哺育 3 日まで経口投与し, 反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した.

1. 反復投与毒性

被験物質の反復投与による一般毒性学的影響としては, 300 mg/kg 群の雌雄で投与開始後 3 日から剖検時まで体重増加の抑制および投与開始後 3 日に摂餌量の減少が認められた.

剖検では, 60 および 300 mg/kg 群の雌雄で盲腸の膨満がみられ, 組織学的にそのほとんどに粘膜上皮のび慢性増生が認められ, しばしば単細胞壊死を伴っていた. これら変化の主体は粘膜表層の吸収上皮であったことから, 盲腸内容物の増加に伴う物理的刺激に対する反応と思われる. また, 盲腸の膨満は同被験物質のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験³⁾においてもみられ, 盲腸粘膜の過形成および粘膜上皮の単細胞壊死が認められていることから, 被験物質による同質の変化と思われる.

また, 300 mg/kg 群の雄で肝臓の相対重量の増加がみられ, 組織学的に雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた. 肝細胞肥大は一般に種々の化学物質の投与によってしばしば発現する変化であり, 肝臓で薬物代謝酵素が誘導された場合に発現すると考えられていることから⁴⁾, 被験物質による酵素誘導を示唆する変化かも知れない.

また, 同被験物質のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験³⁾においても肝臓重量の増加および小葉中心性肝細胞肥大および髄外造血が認められていることから, 肝細胞肥大は被験物質による同質の変化と思われる. なお, 本試験では, 肝細胞肥大は雌では妊娠しなかった動物のみで認められており, 分娩した動物では授乳の影響で肝細胞が生理的に肥大⁵⁾したため, 被験物質による変化が隠蔽されたものと考えられる. また, 同被験物質のラットを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験³⁾においても髄外造血が認められているが, 本試験では発現数の増加が再現されなかったことについての原因は明らかではないが, 動物の投与開始時の週齢および投与用量などの違いによるものかも知れない.

その他, 一般状態で流涎が 300 mg/kg 群の雌雄で数例に散見されたが, いずれも投

与直前あるいは投与直後にみられ、投与後約 30 分には回復した。被験物質は刺激性を有するとの報告³⁾などから、流涎は被験物質の物理化学的な刺激などによって生じたものと思われ、反復投与による毒性を示唆する変化ではないと考えられる。また、哺育 4 日に 10 mg/kg 群の摂餌量および 60 mg/kg 群の体重、摂餌量に有意な低値がみられたが、他の期間に影響は認められず、300 mg/kg 群の哺育 4 日に有意な差がみられなかったことから、被験物質とは関連のない偶発的なものと考えられる。

2. 生殖発生毒性

親動物の生殖機能としては、300 mg/kg 群で性周期の延長がみられ、6 ～ 10 日間の発情休止期の継続を示した動物が 5 例認められた。また、用量設定試験でも 300 mg/kg 群で発情休止期の継続が 3 例中 1 例に認められていることから、被験物質による性周期への影響が疑われた。

被験物質投与各群の交尾率は 100 %で、交尾成立までに要した日数にも有意な差はみられず、交尾能に被験物質の影響は認められなかったが、300 mg/kg 群で発情休止期の継続を示した動物の内 4 例が受胎せず、受胎率の減少傾向が認められた。また、300 mg/kg 群で黄体数に変化はみられなかったが、着床数および総出産児数の減少傾向および着床率の減少が認められた。しかし、300 mg/kg 群で分娩率および出生率に影響がみられなかったことから、受胎率および総出産児数の減少は着床前胚の損失の増加も一因と考えられる。なお、300 mg/kg 群で器官重量に高値がみられた雄の下垂体および低値のみられた精のうの組織学的検査に異常はみられず、また、妊娠を成立させなかった雄および妊娠が成立しなかった雌の生殖器および下垂体の組織学的検査でも、不妊の原因と考えられる異常は認められなかったことから、雄親動物の受胎能の低下に対する原因は不明であった。

その他、出生率、性比、体重、新生児の 4 日の生存率、肛門・生殖結節間距離、一般状態、外表および剖検所見などに異常は認められなかったことから、被験物質による出生後の新生児の成長には影響はないものと考えられる。

以上の結果から、4,4'-スルホニルジフェノールの反復経口投与による一般毒性学的影響として、60 および 300 mg/kg 群の雌雄で盲腸の膨満と組織学的変化等が認められた。したがって本試験条件下における反復投与毒性に関する無影響量は雌雄とも 10

mg/kg/day と考えられる。また、生殖発生に及ぼす影響として、300 mg/kg 群で性周期の延長、発情休止期の継続を示した動物の増加、受胎率、着床数、着床率および総出産児数の減少等が認められたことから、生殖発生毒性に関する親動物および児動物の無影響量は 60 mg/kg/day と考えられる。

参 考 文 献

- 1) 有機化合物辞典, (株)講談社サイエンティフィク, 東京, 1985, pp.742.
- 2) Registry of Toxic Effects of Chemical Substances 1985-86 Edition .
- 3) 榎並倫宣, 4,4'-スルホニルジフェノールのラットを用いた2週間回復性観察を含む
28日間反復経口投与毒性試験 (試験番号: B-3881), (株)ボゾリサーチセンター,
1998.
- 4) J.A.Popp and R.C.Cattley, Hepatobiliary System, "Handbook of Toxicologic Pathology
" eds.by W.M.Haschek, C.G.Rousseaux, Academic Press, San Diego, 1991, pp.279-314.
- 5) A.Hollister, P.Okubara, J.G.Watson, S.Chaykin, *Life.Sci.*, 5, 40 (1987).

図および群別表

目 次

Figure 1	体重 (雄)	1
Figure 2	体重 (雌)	2
Figure 3	摂餌量 (雄)	3
Figure 4	摂餌量 (雌)	4
Table 1	一般状態 (雄)	5
Table 2	一般状態 (雌 交配前期間)	8
Table 3	一般状態 (雌 交配期間)	9
Table 4	一般状態 (妊娠期間)	10
Table 5	一般状態 (哺育期間)	11
Table 6	体重 (雄)	12
Table 7	体重 (雌 交配前期間)	14
Table 8	体重 (妊娠期間)	15
Table 9	体重 (哺育期間)	16
Table 10	体重増加量 (雄)	17
Table 11	体重増加量 (雌 交配前期間)	19
Table 12	体重増加量 (妊娠期間)	20
Table 13	体重増加量 (哺育期間)	21
Table 14	摂餌量 (雄)	22
Table 15	摂餌量 (雌 交配前期間)	24
Table 16	摂餌量 (妊娠期間)	25
Table 17	摂餌量 (哺育期間)	26
Table 18	器官重量 (雄 絶対重量)	27
Table 19	器官重量 (雌 絶対重量)	28
Table 20	器官重量 (雄 相対重量)	29
Table 21	器官重量 (雌 相対重量)	30
Table 22	剖検所見	31
Table 23	病理組織所見	32

Table 24	生殖機能検査	34
Table 25	分娩成績	35
Table 26	生存率 (F1 動物)	36
Table 27	体重 (F1 動物 雄)	37
Table 28	体重 (F1 動物 雌)	38
Table 29	体重増加量 (F1 動物 雄)	39
Table 30	体重増加量 (F1 動物 雌)	40
Table 31	肛門・生殖結節間距離 (雄)	41
Table 32	肛門・生殖結節間距離 (雌)	42
Table 33	外表異常	43

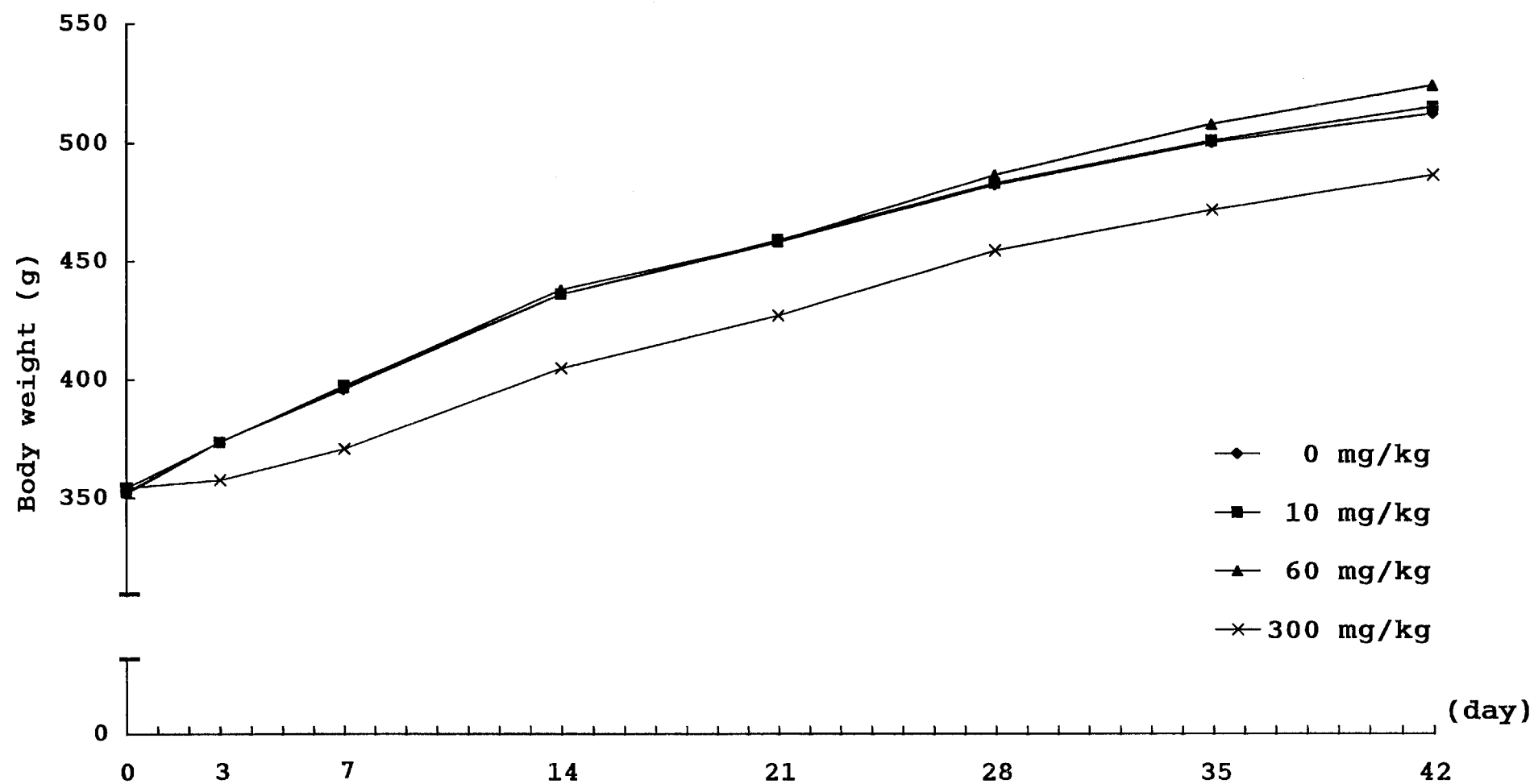


Fig. 1 Body weight changes of male rats treated orally with BPS-NK

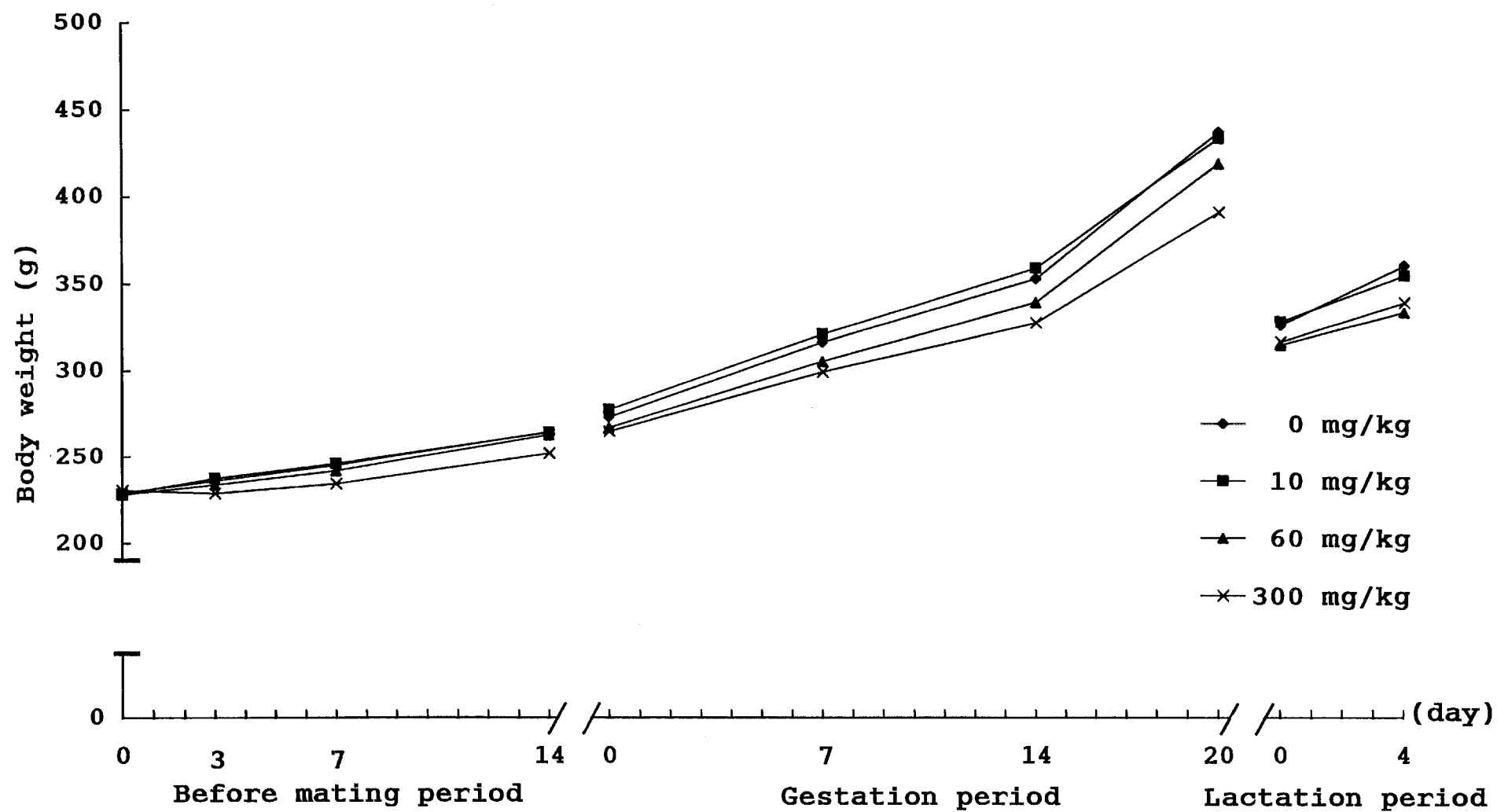


Fig. 2 Body weight changes of female rats treated orally with BPS-NK

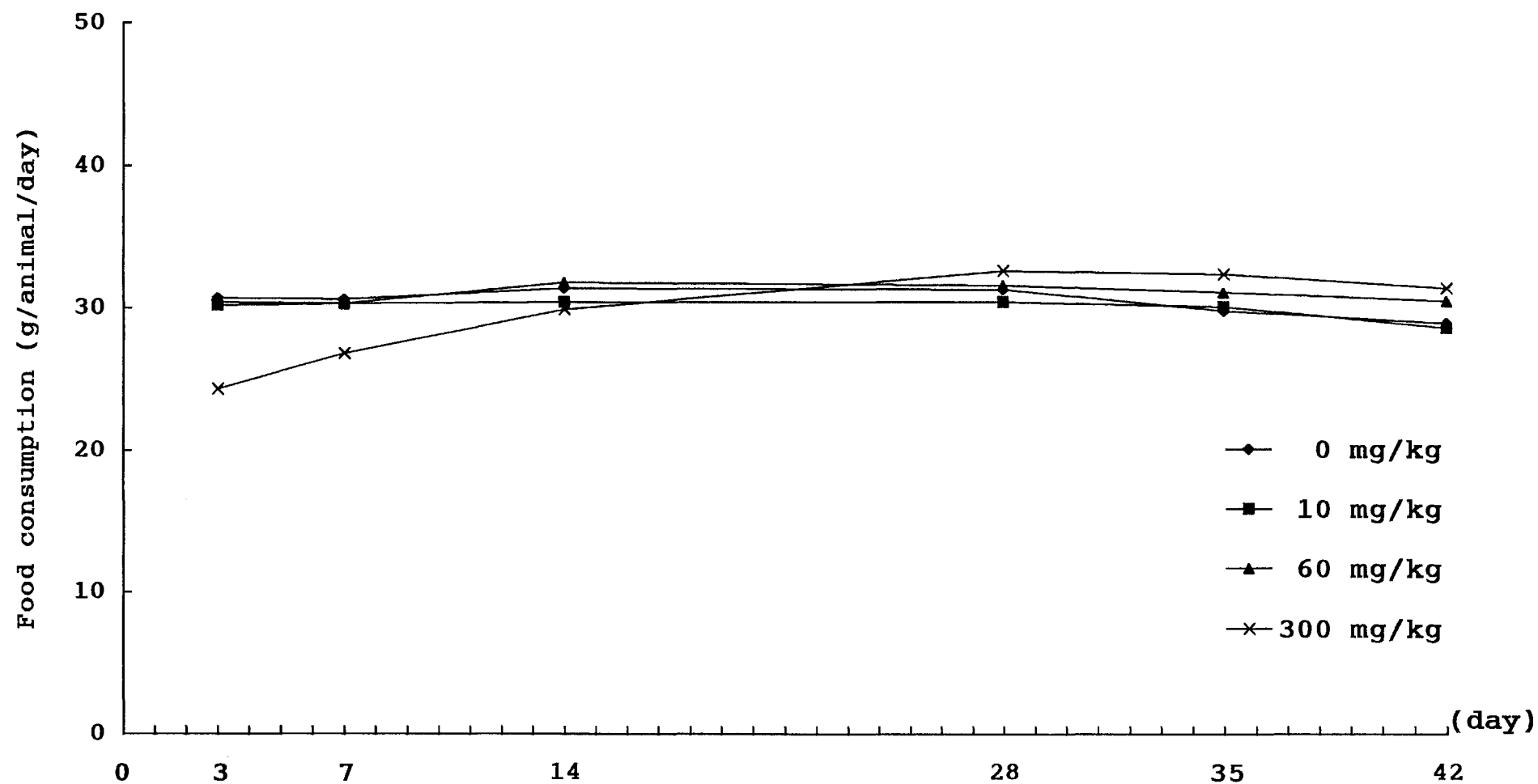


Fig. 3 Food consumption of male rats treated orally with BPS-NK

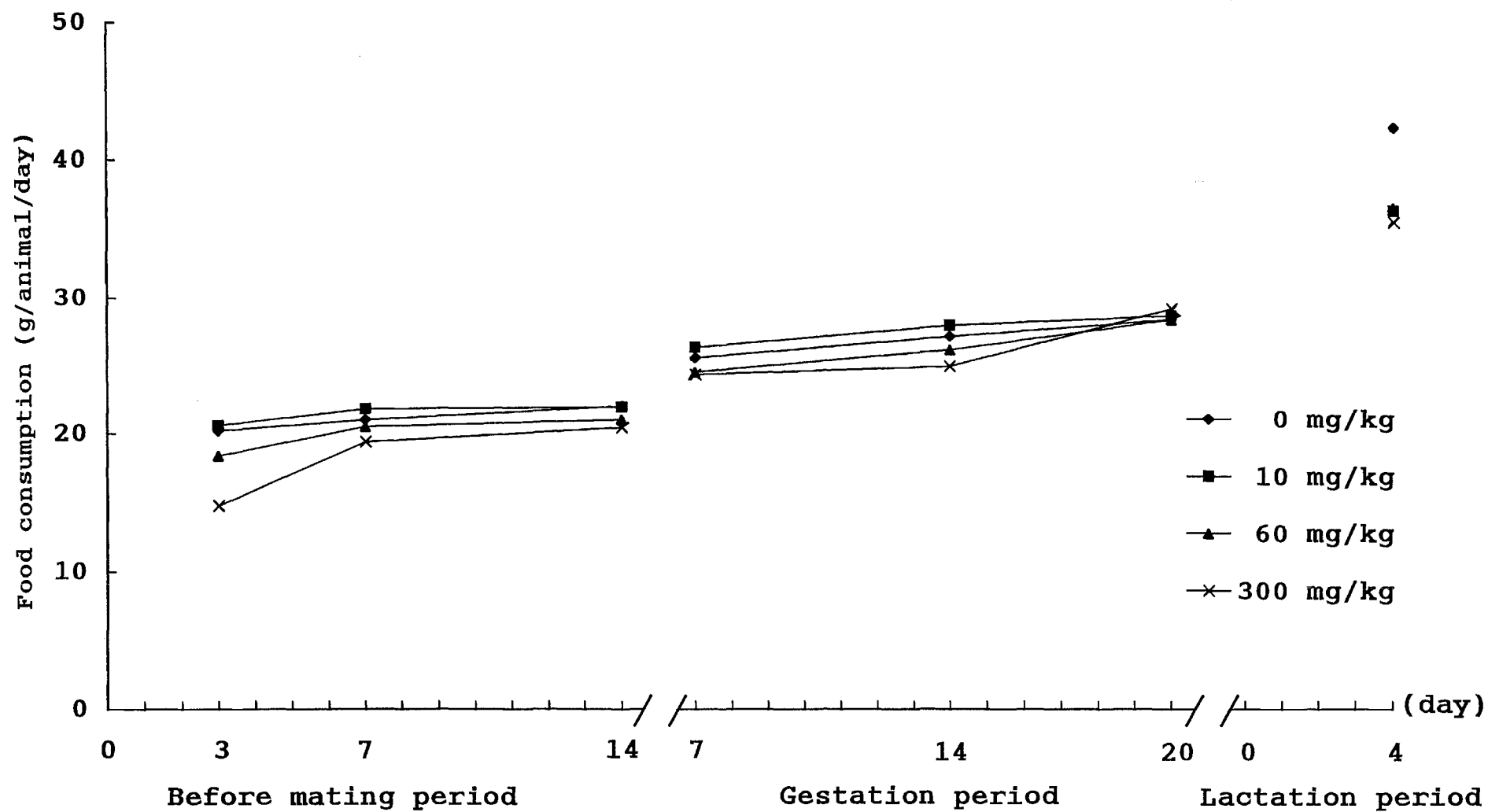


Fig. 4 Food consumption of female rats treated orally with BPS-NK

Table 1

Study No. 8L663

Clinical Sign (F0) - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)		Findings	/Day	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
BPS-NK	0	Number of animals No abnormality		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	12 12
BPS-NK	10	Number of animals No abnormality		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	12 12
BPS-NK	60	Number of animals No abnormality		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	12 12
BPS-NK	300	Number of animals No abnormality		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	12 12

Table 1

Study No. 8L663

Table Continued

Clinical Sign (F0) - Summary

Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
BPS-NK 0	Number of animals No abnormality	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	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
BPS-NK 10	Number of animals No abnormality	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	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
BPS-NK 60	Number of animals No abnormality	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	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
BPS-NK 300	Number of animals No abnormality	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	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	12	11	9	10	10	7	7	12	11	9	7	9	8	9	9	11
	Salivation										1	1	1		1	3	2	2	5		1	3	5	3	4	3	3	1

Table 1
Table Continued

Study No. 8L663

Clinical Sign (F0) - Summary
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day					
		40	41	42	43	44	45
BPS-NK 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 10	Number of animals	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 60	Number of animals	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 300	Number of animals	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	8	8	10	9	11	12
	Salivation	4	4	2	3	1	

Table 2

Study No. 8L663

Clinical Sign (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
BPS-NK 0	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 10	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 60	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 300	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Table 3

Study No. 8L663

Clinical Sign (F0 Mating) - Summary
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day					
		15	16	17	18	19	20
BPS-NK 0	Number of animals	9	6	2	1	1	1
	No abnormality	9	6	2	1	1	1
BPS-NK 10	Number of animals	10	5	3			
	No abnormality	10	5	3			
BPS-NK 60	Number of animals	10	6	2			
	No abnormality	10	6	2			
BPS-NK 300	Number of animals	10	8	3	2		
	No abnormality	10	8	2	1		
	Salivation			1	1		

Table 4

Study No. 8L663

Clinical Sign (F0 Gestation) - Summary

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
		0																							
BPS-NK 0	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	
BPS-NK 10	Number of animals	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	1
	No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	1
BPS-NK 60	Number of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	
	No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	
BPS-NK 300	Number of animals	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6	
	No abnormality Salivation	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	6 1	7	7	6 1	7	7	7	7	7	7	6	

Table 5

Study No. 8L663

Clinical Sign (F0 Lactation) - Summary

Test Substance Dose(mg/kg)	Findings	/Day				
		0	1	2	3	4
BPS-NK 0	Number of animals	11	11	11	11	11
	No abnormality	11	11	11	11	11
BPS-NK 10	Number of animals	11	11	11	11	11
	No abnormality	11	11	11	11	11
BPS-NK 60	Number of animals	12	12	12	12	12
	No abnormality	12	12	12	12	12
BPS-NK 300	Number of animals	7	7	7	7	7
	No abnormality	7	7	7	7	7

Table 6

Study No. 8L663

Body Weight (F0) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
BPS-NK 0	Mean	351.9	373.8	395.9	435.9
	S.D.	14.3	15.5	16.8	24.4
	n	12	12	12	12
BPS-NK 10	Mean	354.3	373.5	397.4	435.9
	S.D.	12.5	14.9	16.9	20.8
	n	12	12	12	12
BPS-NK 60	Mean	352.5	373.7	396.8	437.9
	S.D.	10.6	11.7	13.1	19.9
	n	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	354.2	357.5*	370.8**	404.5**
	S.D.	11.1	14.4	23.4	30.6
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 6
Table Continued

Study No. 8L663

Body Weight (F0) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	21	28	35	42
BPS-NK 0	Mean	457.8	482.1	499.8	511.8
	S. D.	27.1	31.0	33.9	33.1
	n	12	12	12	12
BPS-NK 10	Mean	458.7	482.7	500.4	514.5
	S. D.	27.4	27.3	31.4	36.4
	n	12	12	12	12
BPS-NK 60	Mean	458.2	486.2	507.3	523.5
	S. D.	24.4	28.7	31.1	34.0
	n	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	426.6*	454.2	471.3	486.0
	S. D.	32.4	37.6	45.4	54.3
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 7

Study No. 8L663

Body Weight (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
BPS-NK 0	Mean	229.1	236.0	244.9	264.2
	S.D.	9.5	11.4	12.3	11.9
	n	12	12	12	12
BPS-NK 10	Mean	228.4	237.3	245.8	263.8
	S.D.	11.6	13.1	13.9	17.2
	n	12	12	12	12
BPS-NK 60	Mean	228.2	233.5	241.6	262.3
	S.D.	9.2	13.2	12.8	16.3
	n	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	230.3	228.8	234.3	251.7
	S.D.	12.5	15.7	15.9	16.1
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 8

Study No. 8L663

Body Weight (F0 Gestation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	7	14	20
BPS-NK 0	Mean	272.8	315.8	352.6	436.5
	S.D.	13.5	14.6	14.9	22.4
	n	11	11	11	11
BPS-NK 10	Mean	277.1	320.7	358.5	433.1
	S.D.	19.6	18.4	21.8	36.7
	n	11	11	11	11
BPS-NK 60	Mean	266.8	304.9	338.7	418.6
	S.D.	12.9	16.0	18.2	21.9
	n	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	264.4	298.9	326.9*	390.4**
	S.D.	16.9	19.6	19.9	29.2
	n	7	7	7	7

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 9

Study No. 8L663

Body Weight (F0 Lactation) - Summary

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	4
BPS-NK 0	Mean	325.5	360.1
	S.D.	22.0	17.1
	n	11	11
BPS-NK 10	Mean	327.5	354.1
	S.D.	31.2	20.9
	n	11	11
BPS-NK 60	Mean	314.3	333.0*
	S.D.	25.2	24.2
	n	12	12
BPS-NK 300	Mean	316.0	338.6
	S.D.	15.0	20.0
	n	7	7

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 10

Study No. 8L663

Body Weight Gain (F0) - Summary

Sex : Male Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
BPS-NK 0	Mean	0.0	21.9	44.0	84.0
	S.D.	0.0	4.8	7.9	18.6
	n	12	12	12	12
BPS-NK 10	Mean	0.0	19.2	43.1	81.6
	S.D.	0.0	5.0	6.6	11.9
	n	12	12	12	12
BPS-NK 60	Mean	0.0	21.2	44.3	85.4
	S.D.	0.0	6.8	8.9	15.9
	n	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	0.0	3.3**	16.6**	50.3**
	S.D.	0.0	12.7	20.8	26.7
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 10
Table Continued

Study No. 8L663

Body Weight Gain (F0) - Summary
Sex : Male Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	21	28	35	42
BPS-NK 0	Mean	105.9	130.2	147.9	159.9
	S.D.	22.1	25.5	29.3	28.4
	n	12	12	12	12
BPS-NK 10	Mean	104.3	128.3	146.1	160.2
	S.D.	18.9	18.0	23.1	28.2
	n	12	12	12	12
BPS-NK 60	Mean	105.7	133.7	154.8	171.0
	S.D.	20.1	22.9	24.8	28.1
	n	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	72.4**	100.0*	117.1*	131.8
	S.D.	28.3	32.9	40.5	49.2
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 11

Study No. 8L663

Body Weight Gain (F0 before Mating) - Summary
 Sex : Female Base : Day 0 of Treatment

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	3	7	14
BPS-NK 0	Mean	0.0	6.9	15.8	35.1
	S.D.	0.0	7.7	6.6	6.9
	n	12	12	12	12
BPS-NK 10	Mean	0.0	8.8	17.4	35.4
	S.D.	0.0	6.1	6.4	9.8
	n	12	12	12	12
BPS-NK 60	Mean	0.0	5.3	13.4	34.1
	S.D.	0.0	9.4	7.8	10.9
	n	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	0.0	-1.5	4.0**	21.4**
	S.D.	0.0	10.5	10.4	10.0
	n	12	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 12

Study No. 8L663

Body Weight Gain (F0 Gestation) - Summary
 Base : Day 0 of Gestation

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	7	14	20
BPS-NK 0	Mean	0.0	43.0	79.8	163.6
	S.D.	0.0	5.4	5.5	14.4
	n	11	11	11	11
BPS-NK 10	Mean	0.0	43.6	81.4	156.0
	S.D.	0.0	5.8	10.9	30.1
	n	11	11	11	11
BPS-NK 60	Mean	0.0	38.2	71.9	151.8
	S.D.	0.0	6.9	10.3	13.2
	n	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	0.0	34.4*	62.4**	126.0**
	S.D.	0.0	6.5	7.2	17.9
	n	7	7	7	7

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 13

Study No. 8L663

Body Weight Gain (F0 Lactation) - Summary
Base : Day 0 of Lactation

Unit : g

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	0	4
BPS-NK 0	Mean	0.0	34.5
	S. D.	0.0	13.9
	n	11	11
BPS-NK 10	Mean	0.0	26.5
	S. D.	0.0	17.2
	n	11	11
BPS-NK 60	Mean	0.0	18.7
	S. D.	0.0	16.2
	n	12	12
BPS-NK 300	Mean	0.0	22.6
	S. D.	0.0	8.8
	n	7	7

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 14

Study No. 8L663

Food Consumption (F0) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	3	7	14
BPS-NK 0	Mean	30.7	30.6	31.4
	S. D.	2.5	2.4	2.4
	n	12	12	12
BPS-NK 10	Mean	30.2	30.3	30.4
	S. D.	2.2	2.1	2.2
	n	12	12	12
BPS-NK 60	Mean	30.4	30.3	31.8
	S. D.	3.6	3.0	3.8
	n	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	24.3**	26.8	29.9
	S. D.	3.7	6.2	4.0
	n	12	12	12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 14

Study No. 8L663

Table Continued

Food Consumption (F0) - Summary
Sex : Male

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	28	35	42
BPS-NK 0	Mean S.D. n	31.3 2.3 12	29.8 2.4 12	28.9 1.7 12
BPS-NK 10	Mean S.D. n	30.4 2.1 12	30.1 2.8 12	28.6 2.9 12
BPS-NK 60	Mean S.D. n	31.6 3.0 12	31.1 3.1 12	30.5 3.1 12
BPS-NK 300	Mean S.D. n	32.6 3.9 12	32.4 4.1 12	31.4 5.1 12

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 15

Study No. 8L663

Food Consumption (F0 before Mating) - Summary
Sex : Female

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	3	7	14
BPS-NK 0	Mean	20.2	21.0	22.0
	S. D.	1.8	1.9	1.7
	n	12	12	12
BPS-NK 10	Mean	20.6	21.8	21.9
	S. D.	1.8	1.4	1.7
	n	12	12	12
BPS-NK 60	Mean	18.4	20.5	21.0
	S. D.	3.0	1.8	1.6
	n	12	12	11
BPS-NK 300	Mean	14.8**	19.4	20.4
	S. D.	4.8	2.8	1.9
	n	12	12	12

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 16

Study No. 8L663

Food Consumption (F0 Gestation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	7	14	20
BPS-NK 0	Mean	25.5	27.1	28.3
	S. D.	1.2	1.4	1.8
	n	11	11	11
BPS-NK 10	Mean	26.3	27.9	28.6
	S. D.	1.7	2.3	2.1
	n	11	11	11
BPS-NK 60	Mean	24.5	26.1	28.3
	S. D.	2.1	2.4	2.1
	n	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	24.3	24.9	29.1
	S. D.	2.2	1.3	2.2
	n	7	7	7

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 17

Study No. 8L663

Food Consumption (F0 Lactation) - Summary

Unit : g/animal/day

Test Substance Dose(mg/kg)	/Day	4
BPS-NK 0	Mean	42.2
	S. D.	2.7
	n	11
BPS-NK 10	Mean	36.2*
	S. D.	6.5
	n	11
BPS-NK 60	Mean	36.4*
	S. D.	4.6
	n	12
BPS-NK 300	Mean	35.4
	S. D.	8.3
	n	7

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 18

Study No. 8L663

Organ Weight - Summary (F0)
Sex : Male

Test Substance Dose(mg/kg)		F. B. W. (g)	Pituitary (mg)	Thymus (mg)	Liver (g)	Testes (g)	Prostate (g)	Sem. Ves. (g)	Epididy. (g)
BPS-NK 0	Mean	513.4	14.92	289.6	16.373	3.559	0.723	2.825	1.355
	S. D.	33.5	1.95	82.2	1.881	0.325	0.082	0.314	0.090
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 10	Mean	517.3	13.60	336.3	16.246	3.480	0.746	2.718	1.292
	S. D.	37.2	2.10	92.2	1.805	0.192	0.106	0.249	0.099
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 60	Mean	526.7	15.12	332.1	16.803	3.554	0.777	2.860	1.328
	S. D.	36.1	2.94	88.1	2.190	0.241	0.137	0.295	0.105
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	488.1	16.68	254.5	17.439	3.503	0.708	2.428**	1.292
	S. D.	55.1	2.02	67.0	3.019	0.150	0.210	0.376	0.067
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 19

Study No. 8L663

Organ Weight - Summary (F0)
Sex : Female

Test Substance Dose(mg/kg)		F. B. W. (g)	Pituitary (mg)	Thymus (mg)	Liver (g)	Ovaries (mg)	Uterus (g)
BPS-NK 0	Mean	360.1	21.18	263.1	15.289	110.35	0.691
	S.D.	17.1	1.41	70.2	1.332	11.28	0.076
	n	11	10	11	11	11	11
BPS-NK 10	Mean	354.1	21.64	312.7	14.114	116.02	0.683
	S.D.	20.9	1.69	119.1	1.340	15.45	0.143
	n	11	11	11	11	11	11
BPS-NK 60	Mean	333.0*	21.45	253.5	14.490	114.86	0.713
	S.D.	24.2	1.90	71.1	1.401	9.53	0.100
	n	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	338.6	21.07	221.7	14.393	105.63	0.700
	S.D.	20.0	3.76	54.4	1.346	10.57	0.131
	n	7	7	7	7	7	7

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 20

Study No. 8L663

Relative Organ Weight - Summary (F0)
Sex : Male

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose(mg/kg)		F. B. W. (g)	Pituitary ($\times 10^{-3}$)	Thymus ($\times 10^{-3}$)	Liver	Testes	Prostate	Sem. Ves.	Epididy.
BPS-NK 0	Mean	513.4	2.89	56.65	3.185	0.693	0.142	0.552	0.264
	S. D.	33.5	0.41	16.02	0.238	0.056	0.018	0.073	0.019
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 10	Mean	517.3	2.63	64.82	3.135	0.678	0.143	0.531	0.251
	S. D.	37.2	0.38	16.42	0.163	0.071	0.017	0.069	0.028
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 60	Mean	526.7	2.88	63.38	3.185	0.678	0.149	0.546	0.254
	S. D.	36.1	0.51	17.24	0.277	0.071	0.030	0.062	0.022
	n	12	12	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	488.1	3.43**	52.21	3.562**	0.727	0.147	0.498	0.268
	S. D.	55.1	0.26	13.39	0.325	0.098	0.042	0.055	0.030
	n	12	12	12	12	12	12	12	12

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 21

Study No. 8L663

Relative Organ Weight - Summary (F0)
Sex : Female

Unit : g/100gBW

Test Substance Dose(mg/kg)		F. B. W. (g)	Pituitary ($\times 10^{-3}$)	Thymus ($\times 10^{-3}$)	Liver	Ovaries ($\times 10^{-3}$)	Uterus
BPS-NK 0	Mean	360.1	5.90	72.65	4.247	30.72	0.192
	S.D.	17.1	0.46	17.15	0.335	3.69	0.020
	n	11	10	11	11	11	11
BPS-NK 10	Mean	354.1	6.14	88.15	3.989	32.78	0.191
	S.D.	20.9	0.62	33.53	0.348	4.08	0.036
	n	11	11	11	11	11	11
BPS-NK 60	Mean	333.0*	6.45	75.40	4.359	34.63	0.215
	S.D.	24.2	0.51	17.67	0.377	3.61	0.038
	n	12	12	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	338.6	6.21	65.40	4.246	31.23	0.209
	S.D.	20.0	0.99	14.28	0.220	2.94	0.039
	n	7	7	7	7	7	7

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 22 Necropsy Findings - Summary

Organ Findings	Sex	Male					Female		
	Test Substance	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK
	Dose (mg/kg)	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
	Number of Animals Examined	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Cecum									
Distention		0	0	1	12	0	0	1	4
Kidney									
Dilatation, pelvis		1	0	0	0	0	0	0	0
Epididymis									
Nodule		1	0	0	0	0	0	0	0
Seminal vesicle									
Asymmetry		1	0	0	0	0	0	0	0
Uterus									
Placental remnant		0	0	0	0	1	0	0	0

Table 23 Histological Findings (Non-neoplasms) - Summary

Organ	Sex	Male					Female		
	Test Substance	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK
	Dose (mg/kg)	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
Thymus		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>
Atrophy	1	0			0	1			1
	2	0			0	0			0
	3	0			0	0			0
Cecum		<12>	<0>	<1>	<12>	<1>	<0>	<1>	<4>
Hyperplasia, mucosal epithelium, diffuse	1	0		0	11***	0		1	4
	2	0		0	0	0		0	0
	3	0		0	0	0		0	0
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte, diffuse	1	0		0	0	0		0	0
	2	1		0	0	0		0	0
	3	0		0	0	0		0	0
Single cell necrosis, absorptive epithelium	1	0		0	5*	0		0	1
	2	0		0	0	0		0	0
	3	0		0	0	0		0	0
Liver		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Extramedullary hematopoiesis	1	2	2	3	2	6	6	7	5
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	1	0	0	0	5*	0	0	0	3
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory cell infiltration, focal	1	2	3	2	0	1	1	1	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Microgranuloma	1	8	8	8	6	2	2	2	3
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0

<, Number of animals examined

1. Slight; 2. Moderate; 3. Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; ***, P<0.001.

Table 23 Histological Findings (Non-neoplasms) - Summary

Organ	Sex	Male					Female		
	Test Substance	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK
	Dose (mg/kg)	0	10	60	300	0	10	60	300
	Number of Animals	12	12	12	12	12	12	12	12
Liver		<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>	<12>
Necrosis, focal	1	1	0	0	2	3	0	0	2
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Single cell necrosis	1	0	0	0	0	1	0	2	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Kidney		<1>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>	<0>
Dilatation, pelvis	1	1							
	2	0							
	3	0							
Testis		<12>	<0>	<0>	<12>	<0>	<0>	<0>	<0>
Epididymis		<12>	<0>	<0>	<12>	<0>	<0>	<0>	<0>
Granulomatous inflammation, sperm	1	0			0				
	2	1			0				
	3	0			0				
Seminal vesicle		<12>	<0>	<0>	<12>	<0>	<0>	<0>	<0>
Prostate		<12>	<0>	<0>	<12>	<0>	<0>	<0>	<0>
Inflammatory cell infiltration, lymphocyte	1	5			5				
	2	7			4				
	3	0			0				
Ovary		<0>	<0>	<0>	<0>	<12>	<0>	<0>	<12>
Uterus		<0>	<0>	<0>	<0>	<12>	<0>	<0>	<12>
Vagina		<0>	<0>	<0>	<0>	<12>	<0>	<0>	<12>
Pituitary		<12>	<0>	<0>	<12>	<12>	<0>	<0>	<12>

<>, Number of animals examined

1, Slight; 2, Moderate; 3, Severe

Significantly different from control

: *, P<0.05; ***, P<0.001.

Table 24

Study No. 8L663

Reproductive Performance (F0) - Summary

Test Substance Dose(mg/kg)			Number of Pairs	Mean Estrus Cycle	Incidence of Females with Irregular Estrus Cycle	Mating Period		Copulation Index (%)	Fertility Index (%)
						Number of Estrus	Day of Conceiving		
BPS-NK 0	Mean			4.08		0.1	2.7	100.0	91.7
	S.D.			0.21		0.3	1.7		
	n	12		12	0/12	12	12	a) (12/12)	b) (11/12)
BPS-NK 10	Mean			4.01		0.0	2.5	100.0	91.7
	S.D.			0.11		0.0	1.1		
	n	12		12	0/12	12	12	(12/12)	(11/12)
BPS-NK 60	Mean			4.14		0.0	2.5	100.0	100.0
	S.D.			0.34		0.0	1.0		
	n	12		12	1/12	12	12	(12/12)	(12/12)
BPS-NK 300	Mean			5.57**		0.1	2.9	100.0	58.3
	S.D.			1.81	*	0.3	1.3		
	n	12		12	5/12	12	12	(12/12)	(7/12)

a): Number of copulated females / Number of pairs

b): Number of pregnant females / Number of copulated females

Significantly different from control : *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 25

Study No. 8L663

Delivery Data (F0) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Gestation Length (days)	Number of Corpora Lutea	Number of Implantation Sites	Total Number of Offspring	Implantation Index (%)	Delivery Index (%)	Gestation Index (%)
BPS-NK 0	Mean	22.9	16.6	15.9	14.3	95.80	90.03	100.0
	S.D.	0.3	2.0	1.9	2.1	5.75	10.08	(11/11)a)
	n	11	11	11	11	11	11	
BPS-NK 10	Mean	23.0	15.9	13.3	12.5	80.84	94.60	100.0
	S.D.	0.4	3.6	5.3	5.0	26.01	8.19	(11/11)
	n	11	11	11	11	11	11	
BPS-NK 60	Mean	22.8	17.3	14.8	13.5	86.15	91.22	100.0
	S.D.	0.5	2.1	2.0	1.8	7.76	7.71	(12/12)
	n	12	12	12	12	12	12	
BPS-NK 300	Mean	22.9	15.7	10.7	9.1	64.89**	89.57	100.0
	S.D.	0.4	2.8	5.5	4.2	26.57	12.11	(7/7)
	n	7	7	7	7	7	7	

a): Number of pregnant animals delivered live offspring / number of pregnant animals
 Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 26

Study No. 8L663

Litter Size and Viability Index (F1) - Summary

Test Substance Dose (mg/kg)		Total Number of Offspring at Birth			Number of Live Offspring at Birth			Number of Live Offspring on Day 4			Viability Index (%)	
		M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	Day 0	Day 4
BPS-NK 0	Mean	6.6	7.6	14.3	6.5	7.6	14.2	6.5	7.5	14.1	99.35	99.30
	S.D.	1.3	2.7	2.1	1.3	2.7	2.1	1.3	2.8	2.2	2.14	2.32
	n (M/F)	11 (73/84)	11	11	11 (72/84)	11	11	11 (72/83)	11	11	11	11
BPS-NK 10	Mean	7.3	5.2	12.5	7.3	5.2	12.5	7.2	5.2	12.4	100.00	95.45
	S.D.	3.3	3.3	5.0	3.3	3.3	5.0	3.4	3.3	5.2	0.00	15.08
	n (M/F)	11 (80/57)*	11	11	11 (80/57)*	11	11	11 (79/57)*	11	11	11	11
BPS-NK 60	Mean	6.8	6.8	13.5	6.7	6.8	13.4	6.7	6.7	13.3	99.48	99.48
	S.D.	1.2	1.7	1.8	1.2	1.7	1.7	1.2	1.6	1.6	1.79	1.79
	n (M/F)	12 (81/81)	12	12	12 (80/81)	12	12	12 (80/80)	12	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	4.1*	5.0	9.1	4.1*	5.0	9.1	4.1*	5.0	9.1	100.00	100.00
	S.D.	1.7	2.7	4.2	1.7	2.7	4.2	1.7	2.7	4.2	0.00	0.00
	n (M/F)	7 (29/35)	7	7	7 (29/35)	7	7	7 (29/35)	7	7	7	7

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 27

Study No. 8L663

Body Weight of Offspring (F1) - Summary
Sex : Male

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	4
BPS-NK 0	Mean	7.4	12.0
	S.D.	0.5	1.5
	n	10	11
BPS-NK 10	Mean	7.5	12.4
	S.D.	1.0	2.4
	n	11	11
BPS-NK 60	Mean	7.3	12.1
	S.D.	0.9	1.8
	n	12	12
BPS-NK 300	Mean	7.8	14.1
	S.D.	0.9	2.2
	n	7	7

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 28

Study No. 8L663

Body Weight of Offspring (F1) - Summary
Sex : Female

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0	4
BPS-NK 0	Mean	6.9	11.7
	S. D.	0.4	1.4
	n	10	11
BPS-NK 10	Mean	7.0	11.7
	S. D.	0.9	2.4
	n	10	10
BPS-NK 60	Mean	6.9	11.5
	S. D.	0.9	1.8
	n	12	12
BPS-NK 300	Mean	7.3	13.3
	S. D.	1.1	2.5
	n	7	7

Significantly different from control

: *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 29

Study No. 8L663

Body Weight Gain of Offspring (F1) - Summary
 Sex : Male Base : Day 0 after Birth

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0 - 4
BPS-NK 0	Mean S. D. n	4.9 0.7 10
BPS-NK 10	Mean S. D. n	4.9 1.7 11
BPS-NK 60	Mean S. D. n	4.8 1.1 12
BPS-NK 300	Mean S. D. n	6.3 1.4 7

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 30

Study No. 8L663

Body Weight Gain of Offspring (F1) - Summary
 Sex : Female Base : Day 0 after Birth

Unit : g

Test Substance Dose (mg/kg)	/Day	0 - 4
BPS-NK 0	Mean S. D. n	5.1 0.9 10
BPS-NK 10	Mean S. D. n	4.8 1.5 10
BPS-NK 60	Mean S. D. n	4.6 1.0 12
BPS-NK 300	Mean S. D. n	6.0 1.5 7

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

Table 31

Study No. 8L663

Anogenital Distance - Summary

Sex : Male

Day after Birth : 4

Test Substance Dose (mg/kg)		BW (g)	AGD (mm)	AGD/ $\sqrt[3]{BW}$
BPS-NK 0	Mean	12.0	5.03	2.20
	S. D	1.5	0.79	0.30
	n	11	11	11
BPS-NK 10	Mean	12.4	4.97	2.16
	S. D	2.5	0.54	0.21
	n	11	11	11
BPS-NK 60	Mean	12.1	4.71	2.06
	S. D	1.8	0.45	0.15
	n	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	14.1	5.19	2.16
	S. D	2.2	0.52	0.21
	n	7	7	7

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 32

Study No. 8L663

Anogenital Distance - Summary

Sex : Female Day after Birth : 4

Test Substance Dose (mg/kg)		BW (g)	AGD (mm)	AGD/ $\sqrt[3]{BW}$
BPS-NK 0	Mean	11.7	2.42	1.07
	S. D	1.4	0.50	0.22
	n	11	11	11
BPS-NK 10	Mean	11.7	2.26	1.00
	S. D	2.3	0.50	0.21
	n	10	10	10
BPS-NK 60	Mean	11.5	2.27	1.01
	S. D	1.8	0.48	0.18
	n	12	12	12
BPS-NK 300	Mean	13.3	2.44	1.04
	S. D	2.5	0.61	0.25
	n	7	7	7

Significantly different from control

: *, P<0.05; **, P<0.01.

Table 33

Study No. 8L663

External Examination of Offspring (F1) - Summary
Day : 0 (Birth Day)

Test Substance	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK	BPS-NK
Dose (mg/kg)	0	10	60	300
Number of Dams	11	11	12	7
Number of Offspring	156	137	161	64
Number of Dams with Anomalous Offspring	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Number of Offspring with Any Anomalies	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Significantly different from control : *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.