

最終報告書

4-sec-ブチルフェノールのラットを用いる 経口投与簡易生殖毒性試験

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室 委託

試験施設

財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所

〒257-8523 神奈川県秦野市落合329-16

TEL 0463-824751

目次

要約.....	5
試験目的	5
材料と方法	6
1. 被験物質	6
2. 動物および飼育方法.....	7
3. 投与検体	7
4. 投与量の設定および投与方法.....	8
5. 検査法.....	9
1) 親動物 (F_0).....	9
2) 出生児 (F_1)	11
6. データの解析法	11
試験成績	12
1. 親動物	12
1) 一般状態.....	12
2) 体重	12
3) 摂餌量.....	13
4) 器官重量.....	13
5) 剖検所見.....	13
6) 病理組織学的検査.....	13
2. 生殖能力.....	13
1) 性周期および交配成績.....	13
2) 出産率および妊娠期間.....	13
3) 分娩および哺育状態.....	13
4) 黄体数、着床数および着床率	14
3. 出生児	14
1) 生存	14
2) 体重	14
3) 出生児観察	14
考察.....	14
Tables	21

要約

今回、4-sec-ブチルフェノール(以下、PSBPと略す)の雌雄動物の生殖能力に対する影響および新生児の発育に及ぼす影響を検討することを目的に、簡易生殖毒性試験を OECD 化学物質試験法ガイドラインに従って実施した。試験では、雌雄の Cri:CD(SD)ラットに被験物質を 0(媒体:トウモロコシ油)、30、100 ならびに 300 mg/kg の用量で経口投与した。雄は 42 日間投与した後に剖検し、雌は交配前 2 週間および交配期間、妊娠期間を通して哺育 3 日まで連日投与し、全ての母動物を自然分娩させて母動物および出生児は哺育 4 日に剖検した。

1. 親動物所見

雌雄動物とも、死亡動物は観察されなかった。一般状態観察の結果、雄雌動物とも 300 mg/kg 投与群で投与 2 日目から投与最終日までの間、投与後一過性の流涎が散見された。また、雌動物では、300 mg/kg 投与群で妊娠 20 日の摂餌量および哺育 0 日(分娩日)の体重に有意な低下が認められた。その他、器官重量、剖検所見および病理組織所見に PSBP 投与による影響は認められなかった。性周期、交配成績、出産率および妊娠期間、妊娠黄体数、着床数および着床率、分娩および哺育状態には、PSBP 投与による影響はみられなかった。

2. 出生児所見

出生児所見には、PSBP 投与による影響はみられなかった。

3. 無影響量

300 mg/kg 投与群において一般状態の変化、体重低下ならびに摂餌量の低下がみられたことから、一般毒性学的無影響量は 100 mg/kg と推定され、生殖発生毒性学的無影響量は、親動物および次世代とも 300 mg/kg と推定された。

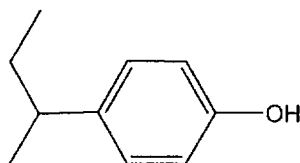
試験目的

雌雄ラットの交配前(2 週間)および交配期間中(最長 2 週間)ならびに雄では交配期間終了後 2 週間、雌では妊娠期間を通して周産期(哺育 3 日まで)に PSBP を経口投与し、雌雄ラットに対する生殖毒性について検討した。

材料と方法

1. 被験物質

被験物質である 4-sec-ブチルフェノール〔別名：4-(1-メチルプロピル)フェノール、*p*-(sec-Butyl)Phenol、4-(2-Butyl)phenol、CAS No.:99-71-8、分子式: $C_{10}H_{14}O$ 、分子量:150. 24、外観:白色、結晶性粉末、純度:99.9%、融点:61.4℃、Annex A〕は購入し(被験物質入手:2009 年 10 月 2 日)、使用時まで冷蔵・遮光下(実測値 4~7℃)で保管した。PSBP の構造式を次頁に示す。



被験物質の安定性は、投与開始前(2009 年 11 月 13 日)および投与期間終了後(2010 年 2 月 5 日)に秦野研究所にてフーリエ変換赤外分光光度計(FTIR-8300、島津製作所)を使用し、臭化カリウム錠剤法にて赤外吸収スペクトル(測定範囲:4000~400 cm^{-1})を測定して、2 回の測定結果に変化がないことを確認した(Annex B)。

2. 動物および飼育方法

日本チャールス・リバー厚木飼育センターより 8 週齢の Sprague-Dawley (SD) 系 [CrI:CD(SD)、SPF] ラット雄 62 匹、雌 73 匹を購入し、8 号室に収容して、検疫と飼育環境への馴化を兼ね入荷日も含め 14 日間飼育した。検疫・馴化期間中は動物の尾にフェルトペンで馴化番号を標識し、飼育ケージに試験番号、性別および馴化番号を記入した動物カードを掛けた。期間中 1 日 1 回、動物の一般状態を観察し、入荷日および検疫終了日には体重を測定した。また、雌動物については、入荷翌日から毎日、性周期を観察した。入荷動物の入荷時および検疫終了時の体重は下記の通りであった。

動物入荷日	:2009 年 11 月 25 日
入荷時体重	:雄 269.8～307.0 g、雌 190.1～217.3 g
検疫終了日	:2009 年 12 月 8 日
検疫終了時体重	:雄 351.0～443.8 g、雌 227.4～285.9 g

検疫・馴化の結果、入荷した全ての動物において、検疫期間中の一般状態および体重推移に異常は認められなかった。雌動物で規則的な性周期の回帰が認められない 20 匹を除外し、体重別層化無作為抽出法により群分けを行った。群分けした動物には一連の動物番号を割り当て、フェルトペンで尾に動物番号を標識し、色彩の異なった動物カードに試験番号、性別、および動物番号を記入して飼育ケージに掛けた。群分けから棄却した雄動物 10 匹、雌動物 1 匹および性周期の結果により除外した 20 匹は全て余剰動物とし、雌動物 5 匹は定期病原性微生物検査に使用し、残りの雄動物 10 匹および雌動物 16 匹は深麻酔により安楽死させた。

動物は許容温度 21.0～25.0℃、許容湿度 40.0～75.0%、換気設定約 15 回/時間、明暗サイクル 12 時間(7 時～19 時)点灯、12 時間(19 時～7 時)消灯に設定された飼育室内で、金属製金網床ケージ(220w×270d×190h mm)に 1 匹ずつ(交配時は 2 匹)収容し、固型飼料(CE-2、日本クレア)と水道水(秦野市水道局給水)を自由に摂取させて飼育した。雌動物は全例について、妊娠 18 日から哺育 4 日までラット用プラスチック製繁殖ケージ(350w×400d×180h mm)に 1 匹ずつ収容し、床敷として紙パルプ製チップ(ペパークリーン、日本エスエルシー)を適宜供給した。期間中、飼育環境の異常は認められず、動物室の温度の実測値は 21.5～23.5℃、湿度の実測値は 48.0～66.5 %であった。また、供給した飼料、飲料水および床敷の分析結果は、いずれも標準操作手順書に記載の許容範囲内であることを確認した。

3. 投与検体

1) 調製

被験物質を秤量し、乳鉢で磨砕後、トウモロコシ油(ナカライテスク、製造番号:V9R1728)を加えて溶解攪拌し、6.00 w/v% 液を調製した。これを媒体によって段階希釈し、2.00 ならびに 0.600 w/v% 液を調製した。調製した検体は冷蔵・遮光下で保管し(実測値 1～6℃、保管期間 2009 年 12 月 8 日～

2010 年 1 月 31 日)、調製後 8 日以内に使用した。

2) 安定性試験

本被験物質の単回投与毒性試験(試験番号:A-09-024)において、20.0 w/v% ならびに 0.0500 w/v% の濃度の調製検体について、冷蔵、遮光条件下(実測値 2~4℃)における 3 および 8 日間の安定性を確認した後、本試験の動物実験を開始した(Annex C)。

3) 含量の測定

本試験の初回調製検体について、被験物質含量を測定した。含量の判断基準は、平均含量が調製濃度の 90.0~110%、また各測定値のばらつきがそれぞれ平均値の 90.0~110% 以内とした。2009 年 12 月 8 日に調製した各濃度の調製検体について含量を測定した結果、平均含量が調製指示濃度の 94.4~96.3% であり、各測定値のばらつきが平均値の 99.4~101% で規定範囲内にあったことを確認した(Annex D)。

調製検体中の被験物質濃度は以下の方法で測定した。

調製検体の 1 mL を採取し、少なくとも 50 倍以上 2-プロパノールで希釈した後、メタノールで希釈し試料溶液を調製した(2 µg/mL 付近)。別に、被験物質を精密に秤取し、メタノールに溶解して標準溶液(1、2 および 5 µg/mL)を調製した。試料溶液および標準溶液を高速液体クロマトグラフ(HPLC)法により測定し、標準溶液のピーク面積から作成する検量線を用いて調製検体中の PSBP 濃度を算出した。

HPLC 条件

分析カラム	Inertsil ODS-2 (内径 4.6 mm、長さ 150 mm、粒子径 5 µm、ジーエルサイエンス)
移動相	メタノール/水混液(2:1 v/v)
流量	1.0 mL/min
カラム設定温度	40℃
試料設定温度	室温
測定波長	280 nm
試料注入量	25 µL
オートインジェクタ洗浄液	メタノール/水混液(2:1 v/v)

4. 投与量の設定および投与方法

投与経路は OECD 化学物質試験法ガイドライン[421]に拠り、ラット用胃管による強制経口投与とした。

本試験の投与量は本被験物質と同じ物質である 4-(1-メチルプロピル)フェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験(http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/paper/paper99-71-8b.html)の結果をもとに設定した。すなわち、4-(1-メチルプロピル)フェノールのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験においては、PSBP の純度 66% の被験物質(不純物として 33% のメタセカンダリーブチルフェノールを含む)を日局ゴマ油に溶解させ、100、300 および 1000 mg/kg の割合で(純度換算は実施し

ていない)、SD 系ラット雌雄各 5 匹に 28 日間反復経口投与した結果、300 mg/kg 投与群の雄 1 例、ならびに 1000 mg/kg 投与群の雌 3 例、雄 2 例において、腎乳頭壊死や集合管上皮細胞の肥大、腎間質への好中球の浸潤が認められ、1000 mg/kg 投与群の雌雄全例、300 mg/kg 投与群の雄 1 例では前胃粘膜の肥厚が認められた。このうち腎臓の所見は同系統のラットには比較的にみられることが少なく、また所見としても重要なものと考えられる。これらの所見は 28 回投与によってみられ、本試験の投与期間は 40 日を超えること、雌においては出産等の腎臓に負担のかかる状態が起こることから、1000 mg/kg は最大耐量を凌駕する量である可能性が高いと考えた。一方、300 mg/kg の投与においては雌雄とも腎臓における所見を示すものと推定された。一方、28 日間反復経口投与毒性試験における死亡は、誤投与によるものが 1000 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例に認められただけであったことから、本試験における 300 mg/kg の投与により、雌雄動物に死亡を発現することはないものと推定した。以上のことから、本試験における高用量群の投与量を 300 mg/kg に設定し、以下、公比約 3 で除して中用量を 100 mg/kg、低用量を 30 mg/kg とした。

雌動物は交配前 2 週間、交配期間、妊娠期間を通して分娩後の哺育 3 日まで、交尾が確認されなかった雌は剖検前日まで(総投与回数 42 回)、交尾は確認されたが分娩が認められない雌は剖検前日(妊娠 25 日相当日)まで、雄動物は交配前 2 週間、交配期間(14 日間)を通して剖検前日まで(総投与回数 42 回)、経口的に 1 日 1 回、1 週 7 回、9 時 3 分～11 時 40 分の間に投与した。投与容量は 5 mL/kg とし、雄および交配前ならびに交配中の雌では週 1 回測定する体重を基に、交尾が確認された雌では、最新の測定日の体重を基に算出した。なお、対照群には媒体であるトウモロコシ油を同様に投与した。

本試験の群構成および動物番号を以下に示した。

群	投与物質	投与量 (mg/kg)	濃度 (w/v %)	投与容量 (mL/kg)	動物番号	
					雄	雌
1	トウモロコシ油	0	0	5	M01001～M01013	F01001～F01013
2	PSBP	30	0.600	5	M02001～M02013	F02001～F02013
3	PSBP	100	2.00	5	M03001～M03013	F03001～F03013
4	PSBP	300	6.00	5	M04001～M04013	F04001～F04013

5. 検査法

1) 親動物(F₀)

①一般状態の観察

全例について、投与期間中は投与前後の毎日 2 回以上、その他の飼育期間中は毎日 1 回、観察した。

②体重測定

雄動物は、投与 1、7、14、21、28、35、42 日および剖検日に測定した。雌動物は投与 1、7、14 日、妊娠 0、7、14、21 日、哺育 0 および 4 日(剖検日)に、さらに交尾が確認されなかった雌では投与 21、28、35、42 日、妊娠 25 日相当日までに分娩が確認されなかった動物では妊娠 26 日相当日にも測定

した。

③摂餌量測定

雄動物は、投与 1～2、7～8、13～14、29～30、35～36、41～42 日に測定した。雌動物は投与 1～2、7～8、13～14 日および妊娠 0～1、7～8、14～15、20～21 日ならびに哺育 3～4 日、さらに交尾が確認されなかった雌では投与 29～30、35～36、41～42 日にも測定した。

④性周期観察

各群とも全例の雌について、動物入荷翌日から性周期を観察し、群分け、投与開始ならびに同居開始以降も引き続き膣スメア標本を毎日作製して各動物の交尾が確認されるまで性周期を観察した。また、群ごとの平均発情回帰日数(個体ごとの発情期から発情期までの日数の平均)を算出した。

⑤交配

投与 15 日の 16 時より同群内の雌雄を 1 対 1 で同居させた。翌朝より毎朝、膣栓を確認し、同居中の雌の膣垢標本を作製して鏡検した。膣内に膣栓あるいは膣垢標本中に精子が確認された動物を交尾成立動物とし、この日を妊娠 0 日と起算して同居を解消し、個別に飼育した。交配結果および妊娠の成否により、同居開始日から交尾確認日までの日数およびその間に回帰した発情期の回数、交尾率[(交尾動物数/交配に用いた動物数)×100, %]、妊娠率[(妊娠動物数/交尾した雌動物数)×100, %]を算出した。

⑥妊娠・分娩・哺育状態の観察

交尾が確認されなかった対照群の 1 例、300 mg/kg 投与群の 2 例を除く動物は、全例を自然分娩させた。分娩の確認は、妊娠 21 日相当日から分娩が確認されるまで毎日行い、午前 11 時までには分娩が完了した例についてその日を哺育 0 日(分娩日)とした。分娩状態の直接観察は、観察可能な動物について行い、直接観察できなかった動物についても、分娩後の一般状態および産児の状態から異常の有無を判断した。分娩後は、哺育状態を哺育 1～4 日の間、毎日観察した。分娩した全例の妊娠期間(妊娠 0 日から分娩日までの日数)を求め、各群の出産率[(生児出産雌数/妊娠動物数)×100, %]を算出し、哺育 4 日目の剖検時に観察した着床数および妊娠黄体数から着床率[(着床数/妊娠黄体数)×100, %]を算出した。

⑦剖検および病理組織学的検査

雄動物は、投与 42 日の翌日に、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で放血致死させて剖検し、精巣および精巣上体の重量を測定した。精巣および精巣上体はブアン液に固定(長期保存は 0.1M リン酸緩衝 10% ホルマリン溶液)、前立腺、精囊/凝固腺および乳腺は 0.1M リン酸緩衝 10% ホルマリン溶液に固定し、精巣および精巣上体は対照群、100 mg/kg 投与群の 1 例(動物番号 M03010)および 300 mg/kg 投与群について、病理組織学的検査を実施した。

雌動物のうち、分娩した雌は哺育 4 日に、交尾しなかった雌は投与 42 日の翌日に、交尾はしたが分娩しなかった雌(対照群の 1 例、30 mg/kg 投与群の 3 例および 100 mg/kg 投与群の 1 例)は妊娠 26 日相当日に、それぞれペントバルビタールナトリウム麻酔下で放血致死させて剖検し、卵巣重量を

測定した。卵巣については実体顕微鏡下で妊娠黄体数を、子宮については着床数を数え、着床率 $[(\text{着床数}/\text{妊娠黄体数}) \times 100, \%]$ を算出した。未分娩であった雌動物については、10% 硫化アンモニウムで子宮を染色し、着床の有無を再確認した。また、乳腺、子宮、膣および卵巣は 0.1M リン酸緩衝 10% ホルマリン溶液に固定し、卵巣は対照群および 300 mg/kg 投与群について、病理組織学的検査を実施した。また、雄動物において剖検時に異常の認められた器官についても 0.1M リン酸緩衝 10% ホルマリン溶液に固定し、病理組織学検査を実施した。

2) 出生児 (F_1)

① 出生児の観察

哺育 0 日に生存児数および死亡児数を雌雄別に数えて、性別および外表奇形の有無を観察し、分娩率 $[(\text{産児数}/\text{着床痕数}) \times 100, \%]$ 、生児出産率 $[(\text{出產生児数}/\text{着床痕数}) \times 100, \%]$ 、および出生率 $[(\text{出產生児数}/\text{産児数}) \times 100, \%]$ を算出した。また、哺育 1～4 日まで毎日、一般状態を観察し、生存児数と死亡児数を雌雄別に数え、新生児生存率 $[(\text{哺育 4 日の生児数}/\text{哺育 0 日の生児数}) \times 100, \%]$ を算出した。生存児については、哺育 0 および 4 日に個別の体重を測定し、腹ごとに雌雄別の平均体重を算出するとともに、哺育 0 日および 4 日における性比 $[(\text{雄生児数}/\text{総生児数}) \times 100, \%]$ を算出した。

② 剖検

死亡児は外表奇形の有無を観察して剖検し、0.1M リン酸緩衝 10% ホルマリン溶液に固定して保存した。生存児は哺育 4 日に外表奇形の有無を観察してセボフルラン吸入麻酔下に放血致死させて剖検し、内部器官の異常の有無を観察した。

6. データの解析法

性周期の変化した動物の頻度、交尾率、受胎率については Fisher の直接確率検定を行った(有意水準:5%)。

被験物質投与群の病理組織学検査所見のうち、グレード分けした病理組織所見は、Mann-Whitney の U 検定により、また陽性グレードの合計値は Fisher の直接確率の片側検定により、300 mg/kg 投与群と対照群との間の有意差検定を行った(有意水準:5%)。ただし、雌においては、哺育 4 日に剖検した動物の成績に関してのみ検定を実施した。

その他のデータは、個体ごとに得られた値あるいは litter ごとの平均値を 1 標本として、先ず、Bartlett の方法により各群の分散の一様性について検定(有意水準:5%)を行った。分散が一様であった場合には、一元配置型の分散分析(有意水準:5%)を行い、群間に有意性が認められた場合は、Dunnett 法により多重比較を行った(有意水準:5%)。一方、いずれかの群で分散が 0 となった場合および分散が一様でなかった場合には、Kruskal-Wallis の順位検定(有意水準:5%)を行い、群間に有意性が認められる場合には、成績を順位変換した後、Dunnett 型の検定法により多重比較を行った(有意水準:5%)。

試験成績

1. 親動物

1) 一般状態 (Table 1～Table 4, Appendix 1)

雄雌動物とも、300 mg/kg 投与群で投与 2 日から投与最終日までの間に流涎が散見された。観察された流涎は、いずれも翌日の投与前までには回復しており、一過性であった。

雄動物では、300 mg/kg 投与群で下腹部の汚れが投与 10 日および 18～21 日に 3 例(動物番号 M04001、M04012、M04013)、歯の欠損が投与 14～16 日に 1 例(動物番号 M04004)、呼吸深大が投与 7～8 日に 1 例(動物番号 M04003)観察された。

雌動物では、300 mg/kg 投与群で下腹部の汚れが投与 2 日、13～19 日および妊娠 0～12 日に 8 例(動物番号 F04002、F04003、F04007、F04008、F04010、F04011、F04012、F04013)、軟便が投与 2 日に 1 例(動物番号 F04007)観察され、下腹部の汚れは、投与 16 日に 100 mg/kg 投与群の 2 例(動物番号 F03001、F03003)にも観察された。

2) 体重 (Table 5～Table 8, Appendix 5～Appendix 8)

雌動物では、300 mg/kg 投与群で哺育 0 日(分娩日)の体重が有意($P<0.05$)に低下した。その他、雌雄動物とも、各測定時点における体重には対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

雄動物では、300 mg/kg 投与群で投与 14 日に 1 例(動物番号 M04004)ならびに投与 42 日に 3 例(動物番号 M04003、M04004、M04012)に体重減少が認められた。

交尾が確認されなかった雌動物では、体重減少が投与 35 日に対照群で 1 例(動物番号 F01004)な

らびに 300 mg/kg 投与群で 2 例(動物番号 F04002、F04011)、分娩しなかった雌動物では、30 mg/kg 投与群で妊娠 14 日に 1 例(動物番号 F02007)ならびに妊娠 21 日に 1 例(動物番号 F02011)で、分娩した雌動物では、哺育 4 日に対照群で 2 例(F01001、F01002)、100 mg/kg 投与群で 2 例(F03007、F03012)ならびに 300 mg/kg 投与群で 1 例(動物番号 F04012)認められた。

3) 摂餌量(Table 9～Table 12, Appendix 9～Appendix 12)

雌動物では、300 mg/kg 投与群の妊娠 20 日の摂餌量が有意($P < 0.05$)に低下した。また、30 mg/kg 投与群の投与 1 日の摂餌量も有意($P < 0.05$)に低下したが、用量依存性のない変化であり、被験物質投与の影響は考えられなかった。

4) 器官重量(Table 13, Table 14, Appendix 13～Appendix 14)

雌雄動物とも、器官重量には、対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

5) 剖検所見(Table 15, Table 16, Appendix 15～Appendix 16)

雄では、300 mg/kg 投与群の 4 例(動物番号 M04004、M04008、M04010、M04012)の肝臓に大型化が、100 mg/kg 投与群の 1 例(動物番号 M03010)の右側精巣上体尾部に黄色結節が観察された。

雌では、肉眼的な異常所見は観察されなかった。

6) 病理組織学的検査(Table 17, Table 18, Appendix 17～Appendix 18)

精巣では、対照群および 300 mg/kg 投与群の各 2 例(動物番号 M01002、M01005、M04001、M04003)の両側あるいは片側にごく軽度な限局性の精細管萎縮が観察され、このうち対照群の 1 例(動物番号 M01005)の精巣上体には、管腔内にごく少数の細胞残屑が観察された。

卵巣では、対照群および 300 mg/kg 投与群の全例に、異常所見は観察されなかった。

剖検時、黄色結節が認められた 100 mg/kg 投与群の 1 例(動物番号 M03010)の精巣上体では、精子肉芽腫が観察された。一方、大型化が認められた 300 mg/kg 投与群の雄 4 例の肝臓には、組織学的な異常所見は観察されなかった。

2. 生殖能力

1) 性周期および交配成績(Table 19, Table 20, Appendix 19～Appendix 20)

性周期には、被験物質投与の影響を示唆する変化はみられなかった。交配の結果、対照群の 1 例(動物番号 F01004)、300 mg/kg 投与群の 2 例(動物番号 F04002、F04011)では、交配期間中に交尾が確認されなかった。交尾率および受胎率には被験物質投与の影響はみられなかった。また、交尾までの日数およびその間の発情回数にも、対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

2) 出産率および妊娠期間(Table 21, Appendix 21)

出産率および妊娠期間には、対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

3) 分娩および哺育状態(Table 21, Appendix 21)

対照群の 1 例(動物番号 F01005)、30 mg/kg 投与群の 3 例(動物番号 F02007、F020011、F020012)、100 mg/kg 投与群の 1 例(動物番号 F03001)は出産しなかったが、その他交尾が確認された全例の妊娠動物が生児を出産し、妊娠期間および出産率には対照群と被験物質投与群との間に有意差は認めら

れなかった。また、出産した動物の全例において、分娩状態および哺育状態に異常は認められなかった。

4) 黄体数、着床数および着床率 (Table 21, Appendix 21)

100 mg/kg 投与群の 1 例 (動物番号 F03001) においては、妊娠 25 日までに分娩が確認されなかった。剖検の結果、着床痕 (右:1、左:1) および妊娠黄体 (右:7、左:7) が確認されたものの、胎盤遺残よりも大きな死亡児は認められず、早期全胚吸収例であったと判断した。

対照群の 1 例 (動物番号 F01005) ならびに 30 mg/kg 投与群の 3 例 (動物番号 F02007、F020011、F020012) においては、妊娠 25 日までに分娩が確認されず、剖検の結果、着床痕が確認されなかったことから不妊であると判断し、妊娠期以降の成績は全て評価対象から除外した。

また、交尾が確認されなかった対照群の 1 例 (動物番号 F01004)、300 mg/kg 投与群の 2 例 (動物番号 F04002 および F04011) においても、着床痕がないことを確認した。その他、黄体数、着床数および着床率には、対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

3. 出生児

1) 生存 (Table 21, Appendix 21)

産児数、分娩率、生児出産率、出生率、新生児生存率および性比には、対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

2) 体重 (Table 22, Appendix 22)

哺育 0 および 4 日における出生児の体重には、対照群と被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

3) 出生児観察 (Table 23, Table 24, Appendix 23)

哺育 0 日に対照群で雌 3 匹、30 mg/kg 投与群で雄 1 匹、100 mg/kg 投与群で雄 1 匹、300 mg/kg 投与群で 7 匹 (雄 3 匹、雌 4 匹) の死亡児が観察されたが、剖検した結果、異常は観察されなかった。哺育 4 日までに、対照群で雄 1 匹、300 mg/kg 投与群で 2 匹 (雄 1 匹、雌 1 匹) が観察時に不明となっていた。また、30 mg/kg 投与群で雌 1 匹、100 mg/kg 投与群で 2 匹 (雄 1 匹、雌 1 匹) の死亡児が観察されたが、剖検時に異常は観察されなかった。その他、哺育 0~4 日における生存児に外形異常は観察されなかった。

考察

前述の通り、本被験物質の 28 日間反復投与毒性試験においては (http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/paper/paper99-71-8b.html)、100、300 ならびに 1000 mg/kg の PSBP を強制的に反復経口投与した結果、100 mg/kg 以上の投与群において一過性の流涎が認められている。本試験の 100 mg/kg 投与群においては雌雄とも一般状態に変化は認められなかったが、300 mg/kg 投与群においては、雌雄で一過性の流涎や下腹部の汚れ、軟便が認められ、雄では 1 例で

呼吸深大が認められている。これらの変化は 28 日反復投与毒性試験において認められた変化ならびにそれに伴う QOL の低下に伴う変化と考えられることから被験物質投与による影響と推定される。また、28 日間反復毒性試験において前胃粘膜上皮の過形成が認められていることから、一過性の流涎は、被験物質の刺激性に起因した変化であると推察される。なお、100 mg/kg 投与群の 2 例に観察された下腹部の汚れは、雄動物との同居開始翌日のみにみられた偶発所見と判断した。

また、雌の 300 mg/kg 投与群においては、哺育 0 日の体重ならびに妊娠 20 日の摂餌量が一過性に低下したが、体重の増加抑制や摂餌量の低下もまた、本被験物質の 28 日間反復投与毒性試験において認められた所見であり、PSBP 投与による影響と考えられる。但し、28 日反復投与毒性試験においてはトランスアミナーゼ活性の上昇がみられ、本試験においては 300 mg/kg 投与群の 4 例における剖検での肝臓の大型化が認められたが、病理組織学的検査の結果、異常は認められなかった。一方、本試験における 100 mg/kg 以下の投与群においては、哺育期間中に 100 mg/kg 投与群で体重減少を呈した動物が 2 例認められたものの、こうした哺育期間中の母動物の体重減少はしばしば認められる事象であり、本試験においても対照群に 2 例認められている事、この時期の雌動物の平均体重には対照群との間に差がみられないことから、被験物質投与の影響とは考えられなかった。その他、100 mg/kg 以下の投与群においては雌雄とも、一般状態、体重、摂餌量、剖検、病理組織学的所見には変化が認められないことから、PSBP の親動物に対する一般毒性学的無影響量は 100 mg/kg と推定された。

100 mg/kg 投与群の 1 例では早期全胚吸収がみられたが、1 例だけの発現で分娩率には差がなく、また、300 mg/kg 投与群には認められない所見であることから、被験物質投与による影響とは考えられなかった。その他、性周期、交配成績、出産率および妊娠期間、黄体数、着床数および着床率、分娩および哺育状態、出生児の生存性ならびに一般状態、体重には PSBP 投与による影響はみられなかった。

以上のことから、PSBP の雌雄動物に対する生殖発生毒性学的な無影響量ならびに次世代に対する影響に関する無影響量は 300 mg/kg と推定された。

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 1. General conditions of male rats

Group	Number of males and general conditions	Days of administration																																																		
		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		
		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	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post			
corn oil	Number of males	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Anorectal region, Soiled perineal region	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mouth, Loss of teeth	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Breathing, Deep respiration	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
PSBP 30 mg/kg	Number of males	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Anorectal region, Soiled perineal region	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mouth, Loss of teeth	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Breathing, Deep respiration	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
PSBP 100 mg/kg	Number of males	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Anorectal region, Soiled perineal region	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mouth, Loss of teeth	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Breathing, Deep respiration	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
PSBP 300 mg/kg	Number of males	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	General appearance, No abnormality	13	13	13	12	13	10	13	8	13	10	13	11	13	9	13	10	13	10	13	3	13	6	13	3	13	7	12	6	12	7	12	7	13	8	11	5	11	6	12	6	12	5	13	6	13	7	13	7	13	4	
	Mouth, Salivation	0	0	0	1	0	3	0	5	0	3	0	2	0	4	0	3	0	3	0	10	0	7	0	10	0	6	0	7	0	6	0	5	0	5	0	7	0	5	0	6	0	7	0	6	0	6	0	9			
	Anorectal region, Soiled perineal region	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Mouth, Loss of teeth	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	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Breathing, Deep respiration	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	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	0	0	0	0	0	0		

Pre: Before administration, Post: after administration.

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 1 (continued). General conditions of male rats

Group	Number of males and general conditions	Days of administration																																		
		26		27		28		29		30		31		32		33		34		35		36		37		38		39		40		41		42		43
		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	Pre	Post	Pre	Post			
corn oil	Number of males	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13		
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13		
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0		
PSBP 30 mg/kg	Number of males	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13		
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13		
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0		
PSBP 100 mg/kg	Number of males	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13		
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13		
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0		
PSBP 300 mg/kg	Number of males	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13		
	General appearance, No abnormality	13	5	13	5	13	6	13	7	13	6	13	6	13	3	13	3	13	4	13	7	13	6	13	8	13	8	13	7	13	9	13	8	13	7	13
	Mouth, Salivation	0	8	0	8	0	7	0	6	0	7	0	7	0	10	0	10	0	9	0	6	0	7	0	5	0	5	0	6	0	4	0	5	0	6	0

Pre: Before administration, Post: after administration.

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 2. General conditions of female rats

Group	Number of females and general conditions	Days of administration																																																						
		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15		16		17		18		19		20		21		22		23		24		25						
		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	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post									
corn oil	Number of females	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	7	7	5	5	4	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	7	7	5	5	4	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	Anorectal region, Soiled perineal region	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	Excretion, Loose stool	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
PSBP 30 mg/kg	Number of females	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	8	8	8	8	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	8	8	8	8	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	Anorectal region, Soiled perineal region	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	Excretion, Loose stool	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
PSBP 100 mg/kg	Number of females	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	8	8	7	7	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	11	6	8	7	7	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	Anorectal region, Soiled perineal region	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	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	Excretion, Loose stool	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
PSBP 300 mg/kg	Number of females	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	9	9	7	7	5	5	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	General appearance, No abnormality	13	13	10	10	11	11	13	9	11	13	12	13	11	13	11	13	10	13	10	13	6	12	8	12	7	12	9	5	2	3	2	5	2	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1		
	Mouth, Salivation	0	0	0	1	0	2	0	4	0	2	0	1	0	2	0	2	0	3	0	3	0	3	0	7	0	4	0	5	0	3	0	3	0	1	0	2	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	2			
	Anorectal region, Soiled perineal region	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	8	7	6	5	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
	Excretion, Loose stool	0	0	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	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.

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 2 (continued). General conditions of female rats

Group	Number of females and general conditions	Days of administration																																		
		26		27		28		29		30		31		32		33		34		35		36		37		38		39		40		41		42		43
		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	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
corn oil	Number of females	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	General appearance, No abnormality	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0		
PSBP 100 mg/kg	Number of females	1	1	1	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	0	
	General appearance, No abnormality	1	1	1	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		
	Mouth, Salivation	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	0	0	0	0	0		
PSBP 300 mg/kg	Number of females	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	General appearance, No abnormality	2	1	2	1	2	0	2	0	2	1	2	0	2	0	2	1	2	0	2	1	2	2	1	2	2	2	2	2	2	2	1	2	1	2	
	Mouth, Salivation	0	1	0	1	0	2	0	2	0	1	0	1	0	2	0	2	0	1	0	2	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0

Pre: Before administration, Post: after administration.

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 3. General conditions of dams during pregnancy

Group	Number of dams and general conditions	Days of pregnancy																											
		0		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	Pre	Post	Pre	Post
corn oil	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
	General appearance, No abnormality	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
	Mouth, Salivation	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
	Anorectal region, Soiled perineal region	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
PSBP 30 mg/kg	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
	General appearance, No abnormality	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
	Mouth, Salivation	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
	Anorectal region, Soiled perineal region	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
PSBP 100 mg/kg	Number of dams	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	Mouth, Salivation	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
	Anorectal region, Soiled perineal region	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
PSBP 300 mg/kg	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
	General appearance, No abnormality	7	5	9	6	9	4	9	4	10	7	10	8	10	5	10	6	10	6	10	6	10	5	10	7	10	7	11	5
	Mouth, Salivation	0	3	0	3	0	5	0	5	0	3	0	2	0	5	0	4	0	4	0	5	0	6	0	4	0	3	0	6
	Anorectal region, Soiled perineal region	4	4	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0

Pre: Before administration, Post: after administration.

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 3 (continued). General conditions of dams during pregnancy

Group	Number of dams and general conditions	Days of pregnancy																								
		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	
corn oil	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6	6	1	0	0	0	0	0	0	0
	General appearance, No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6	6	1	0	0	0	0	0	0	0
	Mouth, Salivation	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
PSBP 30 mg/kg	Number of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	General appearance, No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	Mouth, Salivation	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
PSBP 100 mg/kg	Number of dams	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	5	5	2	1	1	1	1	1	1	1
	General appearance, No abnormality	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	5	5	2	1	1	1	1	1	1	1
	Mouth, Salivation	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
PSBP 300 mg/kg	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	General appearance, No abnormality	11	1	11	3	11	3	11	6	11	8	11	9	11	11	11	9	6	4	0	0	0	0	0	0	0
	Mouth, Salivation	0	10	0	8	0	8	0	5	0	3	0	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0

Pre: Before administration, Post: after administration.

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 4. General conditions of dams during lactation

Group	Number of dams and general conditions	Days of lactation									
		0		1		2		3		4	
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
corn oil	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	General appearance, No abnormality	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Mouth, Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PSBP 30 mg/kg	Number of dams	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	General appearance, No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mouth, Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PSBP 100 mg/kg	Number of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	General appearance, No abnormality	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mouth, Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PSBP 300 mg/kg	Number of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	General appearance, No abnormality	11	7	11	7	11	7	11	8	11	11
	Mouth, Salivation	0	4	0	4	0	4	0	3	0	0

Pre: Before administration, Post: after administration.

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 5. Body weights of male rats

Group		corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of males		13	13	13	13
Days of administration					
	1	407.2 ± 13.3	406.5 ± 14.8	403.4 ± 14.5	398.2 ± 15.6
	7	441.2 ± 16.3	437.9 ± 15.2	436.7 ± 20.5	430.5 ± 17.3
	14	468.7 ± 20.5	464.4 ± 18.5	469.2 ± 29.5	451.1 ± 23.5
	21	489.0 ± 19.2	483.5 ± 21.7	486.2 ± 34.7	465.0 ± 23.0
	28	523.3 ± 22.8	518.3 ± 25.8	517.2 ± 42.5	497.3 ± 22.6
	35	548.8 ± 24.7	543.3 ± 29.6	541.1 ± 44.8	523.2 ± 25.7
	42	566.7 ± 28.3	560.2 ± 28.6	556.7 ± 49.0	532.3 ± 28.2

Each value shows mean (g) ± S.D.

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 6. Body weights of female rats

Group	corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of females	13	13	13	13
Days of administration				
1	261.1 ± 10.4	255.1 ± 9.9	260.9 ± 15.7	258.0 ± 12.2
7	278.3 ± 12.1	270.7 ± 12.9	278.5 ± 18.1	272.0 ± 16.0
14	293.1 ± 13.1	282.0 ± 14.4	294.2 ± 20.5	283.8 ± 20.9

Each value shows mean (g) ± S.D.

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 7. Body weights of dams during pregnancy

Group	corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of dams	11	10	13	11
Days of pregnancy				
0	297.2 ± 14.2	294.6 ± 13.2	307.0 ± 20.6	292.3 ± 19.3
7	336.3 ± 17.1	329.1 ± 17.3	339.7 ± 24.3	327.4 ± 19.2
14	376.2 ± 22.2	365.6 ± 18.5	378.7 ± 31.1	362.1 ± 22.5
21	478.3 ± 24.0	464.0 ± 25.1	467.8 ± 57.7	450.6 ± 31.8

Each value shows mean ± S.D. (g).

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 8. Body weights of dams during lactation

Group	corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of dams	11	10	12	11
Days of lactation				
0	350.8 ± 22.2	331.6 ± 22.9	358.7 ± 24.5	324.5 ± 29.2 *
4	368.2 ± 29.3	361.2 ± 24.9	369.8 ± 30.5	346.7 ± 29.0

Each value shows mean ± S.D. (g).

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 9. Food consumption of male rats

Group		corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of males		13	13	13	13
Days of administration					
	1	26.0 ± 2.6	25.6 ± 3.6	26.1 ± 3.5	24.0 ± 2.5
	7	22.6 ± 2.8	22.5 ± 4.0	22.5 ± 3.1	21.5 ± 3.6
	13	24.6 ± 1.9	24.2 ± 2.8	25.5 ± 2.7	23.9 ± 4.9
	29	24.0 ± 2.1	25.3 ± 3.1	26.4 ± 4.0	26.7 ± 3.5
	35	22.5 ± 2.2	25.0 ± 2.3	24.1 ± 3.3	24.3 ± 3.4
	41	25.1 ± 2.6	25.6 ± 3.0	24.8 ± 3.8	25.6 ± 2.6

Each value shows mean (g) ± S.D.

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 10. Food consumption of female rats

Group		corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of females		13	13	13	13
Days of administration					
	1	19.5 ± 2.3	16.4 ± 3.7 *	19.5 ± 2.6	18.1 ± 3.2
	7	17.2 ± 4.4	16.1 ± 2.2	16.9 ± 2.5	14.3 ± 3.7
	13	18.4 ± 2.4	15.5 ± 3.5	18.4 ± 2.7	17.5 ± 3.0

Each value shows mean (g) ± S.D.

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 11. Food consumption of dams during pregnancy

Group	corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of dams	11	10	13	11
Days of pregnancy				
0	17.6 ± 2.8	17.5 ± 1.6	17.3 ± 3.1	16.1 ± 3.2
7	22.1 ± 2.6	21.1 ± 2.8	23.8 ± 4.7	23.1 ± 2.4
14	22.7 ± 2.4	21.0 ± 2.8	22.5 ± 3.1	20.5 ± 4.1
20	19.8 ± 1.7	16.8 ± 3.4	18.6 ± 3.8	14.8 ± 6.7 *

Each value shows mean ± S.D. (g).

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 12. Food consumption of dams during lactation

Group	corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of dams	11	10	12	11
Days of lactation	3			
	36.7 ± 6.8	40.5 ± 6.2	36.6 ± 10.5	39.8 ± 12.9

Each value shows mean ± S.D. (g).

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 13. Organ weights of male rats

Group		corn oil		PSBP 30 mg/kg		PSBP 100 mg/kg		PSBP 300 mg/kg	
Number of males		13		13		13		13	
Body weight	(g)	569.3	± 26.7	562.5	± 27.8	557.4	± 49.2	535.0	± 28.6
Testes	(mg)	3389.8	± 234.6	3415.9	± 341.9	3241.3	± 423.3	3488.7	± 288.1
	(mg/g)	5.973	± 0.580	6.081	± 0.624	5.824	± 0.680	6.526	± 0.502
Epididymides	(mg)	1298.7	± 58.0	1234.4	± 98.1	1206.7	± 155.0	1224.2	± 106.0
	(mg/g)	2.285	± 0.126	2.198	± 0.183	2.172	± 0.271	2.291	± 0.201

Each value shows mean ± S.D.

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 14-1. Organ weights of female rats

Group		corn oil			PSBP 30 mg/kg			PSBP 100 mg/kg			PSBP 300 mg/kg		
Number of females		11			10			12			11		
Body weight	(g)	368.2	±	29.3	361.2	±	24.9	369.8	±	30.5	346.7	±	29.0
Ovaries	(mg)	110.8	±	14.3	109.4	±	16.4	107.6	±	11.9	105.7	±	11.8
	(mg/g)	0.303	±	0.049	0.304	±	0.047	0.293	±	0.047	0.308	±	0.052

Each value shows mean ± S.D.

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 14-2. Organ weights of female rats (females without pregnancy)

Group		corn oil	PSBP 30 mg/kg		PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of females		2	3		1	2
Body weight	(g)	344.5	321.2	± 22.8	315.8	309.6
Ovaries	(mg)	118.2	90.8	± 10.9	110.0	91.2
	(mg/g)	0.340	0.283	± 0.036	0.348	0.295

Each value shows mean ± S.D.

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 15. Macroscopic findings of male rats

	Group	corn oil		PSBP 30 mg/kg		PSBP 100 mg/kg		PSBP 300 mg/kg	
Findings	Grade	-	P	-	P	-	P	-	P
Epididymis									
Nodule, yellowish, cauda, right		13	0	13	0	12	1	13	0
Liver									
Enlargement		13	0	13	0	13	0	9	4

- : No abnormal changes, P : Non-graded change

Numerals represent the number of animals.

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 16. Macroscopic findings of female rats

Findings	Group Grade	corn oil		PSBP 30 mg/kg		PSBP 100 mg/kg		PSBP 300 mg/kg	
		-	P	-	P	-	P	-	P
All organs		13	0	13	0	13	0	13	0

- : No abnormal changes, P : Non-graded change

Numerals represent the number of animals.

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 17. Histopathological findings of male rats

Group		corn oil							PSBP 30 mg/kg							PSBP 100 mg/kg							PSBP 300 mg/kg						
Findings	Grade	-	±	+	2+	3+	P	NE	-	±	+	2+	3+	P	NE	-	±	+	2+	3+	P	NE	-	±	+	2+	3+	P	NE
Testis																													
Atrophy, seminiferous tubule																													
focal, bilateral/unilateral		11	2	0	0	0																	11	2	0	0	0		
Epididymis																													
Cell debris, lumen,																													
bilateral		12	1	0	0	0										1	0	0	0	0			13	0	0	0	0		
Granuloma, spermatic																													
unilateral		13	0	0	0	0										0	0	1	0	0			13	0	0	0	0		
Liver																													
																							4						

- : No abnormal changes, ±: Very slight, + : Slight, 2+: Moderate, 3+: Marked

P : Non-graded change, NE: Not examined

Numerals represent the number of animals.

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 18. Histopathological findings of female rats (Subjected autopsy on day 4 of lactation)

Group		corn oil							PSBP 30 mg/kg							PSBP 100 mg/kg							PSBP 300 mg/kg						
Findings	Grade	-	±	+	2+	3+	P	NE	-	±	+	2+	3+	P	NE	-	±	+	2+	3+	P	NE	-	±	+	2+	3+	P	NE
Ovary		11																					11						

- : No abnormal changes, ±: Very slight, + : Slight, 2+: Moderate, 3+: Marked

P : Non-graded change, NE: Not examined

Numerals represent the number of animals.

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 19. Results of observations about estrus cycle

Group	corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of animals examined	13	13	13	13
<u>Pre-treatment period</u>				
Number of animals showing type of cycle				
4-day cycle	13	13	13	13
Mean length of estrous cycle in days; Mean±S.D. (N)	4.0 ± 0.0 (13)	4.0 ± 0.0 (13)	4.0 ± 0.0 (13)	4.0 ± 0.0 (13)
<u>Treatment period</u>				
Number of animals showing each type of cycle				
4-day cycle	12	13	13	11
4 and 5-day cycle	0	0	0	1
5-day cycle	1	0	0	0
irregular	0	0	0	1
Mean length of estrous cycle in days; Mean±S.D. (N)	4.1 ± 0.3 (13)	4.0 ± 0.0 (13)	4.0 ± 0.0 (13)	4.0 ± 0.1 (12)
Frequency of animals of which type of estrus cycle was changed after the treatment	1 / 13	0 / 13	0 / 13	2 / 13
Mean times of vaginal estrus during mating period; Mean±S.D. (N)	1.0 ± 0.0 (12)	1.0 ± 0.0 (13)	1.0 ± 0.0 (13)	1.0 ± 0.0 (11)

Significantly different from the control group (*: $p<0.05$, **: $p<0.01$).

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in rats

Table 20. Results of observations about reproductive performance

Group	corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of mated pairs [A]	13	13	13	13
Number of copulated pairs [B]	12	13	13	11
Copulation index [(B/A)×100,%]	92.3	100.0	100.0	84.6
Number of fertile males [C]	11	10	13	11
Fertility index [(C/B)×100,%]	91.7	76.9	100.0	100.0
Pairing days until copulation ; Mean±S.D. (N)	2.2 ± 1.5 (12)	2.7 ± 1.9 (13)	3.2 ± 3.2 (13)	2.4 ± 1.3 (11)

Significantly different from the control group (*: $p<0.05$, **: $p<0.01$).

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in ratsTable 21. Observation of offspring (F₁)

Group	corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of dams	11	10	12	11
Gestation length (days)				
Mean ± S.D. per dam	22.5 ± 0.5	22.5 ± 0.5	22.3 ± 0.5	22.5 ± 0.5
Number of corpora lutea				
Total	183	173	209	191
Mean ± S.D. per dam	16.6 ± 1.4	17.3 ± 1.9	17.4 ± 2.1	17.4 ± 2.4
Number of implantation scars				
Total	177	167	179	181
Mean ± S.D. per dam	16.1 ± 1.5	16.7 ± 1.6	14.9 ± 4.5	16.5 ± 1.8
Implantation index (%) ^{a)}	96.7 ± 4.2	96.8 ± 4.4	85.4 ± 23.6	95.2 ± 5.8
Gestation index (%) ^{b)}	100.0	100.0	92.3	100.0
Number of offspring at birth				
Total	154	156	172	162
Mean ± S.D. per dam	14.0 ± 2.4	15.6 ± 1.6	14.3 ± 4.4	14.7 ± 1.5
Number of live offspring at birth				
Male	66	82	86	75
Female	85	73	85	80
Total	151	155	171	155
Mean ± S.D. per dam	13.7 ± 2.6	15.5 ± 1.6	14.3 ± 4.4	14.1 ± 2.5
Sex ratio ^{c)}				
Mean ± S.D. per dam	0.44 ± 0.18	0.53 ± 0.12	0.54 ± 0.16	0.49 ± 0.09
Number of dead offspring				
Total	3	1	1	7
Mean ± S.D. per dam	0.3 ± 0.6	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.6 ± 2.1
Delivery index ^{d)}				
Mean% ± S.D. per dam	87.5 ± 15.2	93.4 ± 5.2	96.1 ± 6.2	89.7 ± 5.7
Birth index ^{e)}				
Mean% ± S.D. per dam	85.9 ± 17.1	92.9 ± 4.7	95.7 ± 7.5	85.7 ± 13.1
Live birth index ^{f)}				
Mean% ± S.D. per dam	97.7 ± 5.2	99.4 ± 1.9	99.4 ± 2.0	95.8 ± 14.1
Number of offspring on day 4				
Male	65	82	85	74
Female	85	72	84	79
Sex ratio ^{c)}				
Mean ± S.D. per dam	0.44 ± 0.18	0.53 ± 0.12	0.54 ± 0.16	0.48 ± 0.09
Viability index ^{g)}				
Mean% ± S.D. per dam	99.5 ± 1.7	99.4 ± 1.8	99.1 ± 3.2	98.7 ± 3.0
Number of external abnormalities ^{h)}	0	0	0	0
Mean% ± S.D. per dam	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0

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

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

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

c): Number of male offspring/(number of male offspring + number of female offspring).

d): (Number of offspring at birth/Number of implantation scars)×100.

e): (Number of live offspring at birth/number of implantation scars)×100.

f): (Number of live offspring at birth/number of offspring at birth)×100.

g): (Number of live offspring 4 days after birth/number of live offspring at birth)×100.

h): Number of external abnormalities in live offspring at birth.

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in ratsTable 22. Body weights of offspring (F₁) before weaning

Group		corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Number of dams		11	10	12	11
Male					
Days after birth					
	0	6.8 ± 0.8	6.9 ± 0.8	6.8 ± 0.9	6.5 ± 0.5
	4	11.5 ± 1.7	11.0 ± 1.4	11.2 ± 2.4	10.7 ± 1.7
Female					
Days after birth					
	0	6.6 ± 0.7	6.5 ± 0.6	6.6 ± 0.9	6.3 ± 0.8
	4	11.3 ± 1.6	10.6 ± 1.4	11.0 ± 2.5	10.3 ± 1.8

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

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

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in ratsTable 23. General conditions in offspring (F₁) before weaning

Group	Number of offspring and general conditions	Days after birth				
		0	1	2	3	4
corn oil	Number of offspring	151	151	151	150	150
	General appearance, No abnormality	151	151	150	150	150
	General appearance, Death			1		
PSBP 30 mg/kg	Number of offspring	155	155	155	154	154
	General appearance, No abnormality	155	155	154	154	154
	General appearance, Death			1		
PSBP 100 mg/kg	Number of offspring	171	171	171	171	171
	General appearance, No abnormality	171	171	171	171	169
	General appearance, Death					2
PSBP 300 mg/kg	Number of offspring	155	155	154	154	153
	General appearance, No abnormality	155	154	154	153	153
	General appearance, Death		1		1	

Reproduction/developmental toxicity screening test of *p*-(sec-butyl)phenol by oral administration in ratsTable 24. Morphological findings of offspring (F₁) before weaning

Group	corn oil	PSBP 30 mg/kg	PSBP 100 mg/kg	PSBP 300 mg/kg
Dead pups				
Number of dead pups ^{a)}	4	2	3	9
Number of missing pups	1	0	0	2
Number of dead pups examined	3	2	3	7
Number of dead pups with external changes	0	0	0	0
Number of dead pups with visceral changes	0	0	0	0
Live pups				
Number of live pups examined (postnatal day 0)	151	155	171	155
Number of live pups with external changes	0	0	0	0
Number of live pups examined (postnatal day 4)	150	154	169	153
Number of live pups with external changes	0	0	0	0
Number of live pups with visceral changes	0	0	0	0

Significantly different from the control group (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$).^{a)} including missing pups