

Table 3-1 Chromosome aberration in CHL/IU cells treated with 2,3,4,4'-tetrahydroxybenzophenone  
[short-term treatment:+S9 mix]

S9 mix	Time(h)	Conc. ( $\mu$ g/mL)	Cells observed	Polyploid cells (%)	Judge	Number of aberration						TA (%)	TAG (%)	Judge	Slide No.	
						g	ctb	cte	csb	cse	other					
+	6-18	NC	200	1.5	-	0	0	0	0	1	0	0.5	0.5	-	76-1 02-1	
			(100)	( 1 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 0 )	( 1 )	( 1 )			
			(100)	( 2 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )			
		625	0	0.0	TOX	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	TOX	55-1 55-2 92-1 92-2
			( 0 )	( 0 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )		
			( 0 )	( 0 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )		
			( 0 )	( 0 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )		
		313	200	1.5	-	3	10	4	0	0	1	7.5	9.0	±	41-1 98-1	
			(100)	( 1 )		( 1 )	( 6 )	( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 7 )	( 8 )			
		156	200	3.5	-	4	10	7	0	0	1	9.0	11.0	±	28-1 67-1	
(100)	( 2 )		( 2 )	( 6 )		( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 8 )	( 10 )					
78.1	200	4.0	-	1	4	14	0	1	0	9.5	10.0	±	58-1 40-1			
	(100)	( 4 )		( 1 )	( 1 )	( 6 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 7 )	( 8 )					
39.1	200	1.5	-	0	0	6	0	0	0	3.0	3.0	-	61-1 25-1			
	(100)	( 2 )		( 0 )	( 0 )	( 2 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 2 )	( 2 )					
PC	200	1.0	-	5	18	106	0	1	1	62.5	63.5	+	99-1 59-1			
	(100)	( 1 )		( 1 )	( 11 )	( 54 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 66 )	( 67 )					
PC	200	1.0	-	5	18	106	0	1	1	62.5	63.5	+	99-1 59-1			
	(100)	( 1 )		( 4 )	( 7 )	( 52 )	( 0 )	( 1 )	( 0 )	( 59 )	( 60 )					

g: chromatid or chromosome gap, ctb: chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange,

other: including fragmentation

TA: total number of cells with aberration excluding gap, TAG: total number of cells with aberration including gap.

TOX: cell toxicity was observed.

NC: Negative control (dimethyl sulfoxide)

PC: Positive control (cyclophosphamide, 14  $\mu$ g/mL)

Table 3-2 Chromosome aberration in CHL/IU cells treated with 2,3,4,4'-tetrahydroxybenzophenone  
[short-term treatment:-S9 mix]

S9 mix	Time(h)	Conc. ( $\mu$ g/mL)	Cells observed	Polyploid cells (%)	Judge	Number of aberration						TA (%)	TAG (%)	Judge	Slide No.
						g	ctb	cte	csb	cse	other				
		NC	200 (100) (100)	1.0 ( 2 ) ( 0 )	-	0 ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	0.0 ( 0 ) ( 0 )	0.0 ( 0 ) ( 0 )	-	42-1 48-1
		313	0 ( 0 ) ( 0 ) ( 0 ) ( 0 )	0.0 ( 0 ) ( 0 ) ( 0 ) ( 0 )	TOX	0 ( 0 ) ( 0 ) ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 ) ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 ) ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 ) ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 ) ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 ) ( 0 ) ( 0 )	0.0 ( 0 ) ( 0 ) ( 0 ) ( 0 )	0.0 ( 0 ) ( 0 ) ( 0 ) ( 0 )	TOX	70-1 70-2 90-1 90-2
		156	200 (100) (100)	1.0 ( 0 ) ( 2 )	-	1 ( 0 ) ( 1 )	1 ( 0 ) ( 1 )	4 ( 2 ) ( 2 )	0 ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	2.5 ( 2 ) ( 3 )	3.0 ( 2 ) ( 4 )	-	75-1 22-1
-	6-18	78.1	200 (100) (100)	0.5 ( 1 ) ( 0 )	-	4 ( 1 ) ( 3 )	2 ( 2 ) ( 0 )	6 ( 4 ) ( 2 )	0 ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	4.0 ( 6 ) ( 2 )	6.0 ( 7 ) ( 5 )	-	03-1 88-1
		39.1	200 (100) (100)	3.5 ( 5 ) ( 2 )	-	0 ( 0 ) ( 0 )	8 ( 5 ) ( 3 )	8 ( 6 ) ( 2 )	0 ( 0 ) ( 0 )	1 ( 0 ) ( 1 )	1 ( 1 ) ( 0 )	9.0 (12 ) ( 6 )	9.0 (12 ) ( 6 )	±	47-1 79-1
		19.5	200 (100) (100)	0.0 ( 0 ) ( 0 )	-	0 ( 0 ) ( 0 )	2 ( 1 ) ( 1 )	20 ( 9 ) (11 )	0 ( 0 ) ( 0 )	1 ( 1 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	11.5 (11 ) (12 )	11.5 (11 ) (12 )	+	06-1 18-1
		PC	200 (100) (100)	0.0 ( 0 ) ( 0 )	-	3 ( 1 ) ( 2 )	14 ( 5 ) ( 9 )	16 ( 6 ) (10 )	0 ( 0 ) ( 0 )	1 ( 1 ) ( 0 )	0 ( 0 ) ( 0 )	15.0 (12 ) (18 )	16.5 (13 ) (20 )	+	51-1 91-1

g: chromatid or chromosome gap, ctb: chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange,

other: including fragmentation

TA: total number of cells with aberration excluding gap, TAG: total number of cells with aberration including gap.

TOX: cell toxicity was observed.

NC: Negative control (dimethyl sulfoxide)

PC: Positive control (mitomycin C, 0.05  $\mu$ g/mL)

Table 3-3 Chromosome aberration in CHL/IU cells treated with 2,3,4,4'-tetrahydroxybenzophenone  
[continuous treatment:24hr]

S9 mix	Time(h)	Conc. ( $\mu$ g/mL)	Cells observed	Polyploid cells (%)	Judge	Number of aberration						TA (%)	TAG (%)	Judge	Slide No.
						g	ctb	cte	csb	cse	other				
-	24-0	NC	200	0.0	-	1	0	0	0	0	0	0.0	0.5	-	50-1 65-1
			(100)	(0)		(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)			
			(100)	(0)		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)			
		313	8	0.0	TOX	0	0	1	0	0	0	12.5	12.5	TOX	11-1 11-2 87-1 87-2
			(0)	(0)		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)			
			(0)	(0)		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)			
			(7)	(0)		(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)			
		(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)				
		156	11	0.0	TOX	0	0	2	0	1	0	27.3	27.3	TOX	60-1 60-2 85-1 85-2
			(3)	(0)		(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(1)	(1)			
			(8)	(0)		(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(2)	(2)		
			(0)	(0)		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)		
(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)						
78.1	50	0.0	TOX	0	4	3	0	0	0	14.0	14.0	TOX	01-1 01-2 07-1 07-2		
	(13)	(0)		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)				
	(14)	(0)		(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(2)				
	(13)	(0)		(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(2)				
(10)	(0)	(0)	(0)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)	(3)	(3)					
39.1	200	0.0	-	1	2	9	0	0	0	5.5	6.0	±	33-1 14-1		
	(100)	(0)		(1)	(1)	(4)	(0)	(0)	(0)	(5)	(6)				
	(100)	(0)		(0)	(1)	(5)	(0)	(0)	(0)	(6)	(6)				
19.5	200	1.0	-	2	2	8	0	0	0	5.0	6.0	±	80-1 27-1		
	(100)	(1)		(1)	(0)	(4)	(0)	(0)	(0)	(4)	(5)				
	(100)	(1)		(1)	(2)	(4)	(0)	(0)	(0)	(6)	(7)				
PC	200	1.0	-	4	14	43	0	0	0	28.0	30.0	+	43-1 73-1		
	(100)	(2)		(0)	(8)	(22)	(0)	(0)	(0)	(30)	(30)				
	(100)	(0)		(4)	(6)	(21)	(0)	(0)	(0)	(26)	(30)				

g: chromatid or chromosome gap, ctb: chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange, other: including fragmentation

TA: total number of cells with aberration excluding gap, TAG: total number of cells with aberration including gap.

TOX: cell toxicity was observed.

NC: Negative control (dimethyl sulfoxide)

PC: Positive control (mitomycin C, 0.05  $\mu$ g/mL)

Table 3-4 Chromosome aberration in CHL/IU cells treated with 2,3,4,4'-tetrahydroxybenzophenone  
[continuous treatment:48hr]

S9 mix	Time(h)	Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Cells observed	Polyploid cells (%)	Judge	Number of aberration						TA (%)	TAG (%)	Judge	Slide No.
						g	ctb	cte	csb	cse	other				
-	48-0	NC	200	1.0	-	1	0	0	0	0	0	0.0	0.5	-	94-1 26-1
			(100)	( 0 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )			
			(100)	( 2 )		( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )			
		39.1	200	0.5	-	0	5	8	1	0	0	7.0	7.0	±	81-1 05-1
			(100)	( 1 )		( 0 )	( 2 )	( 5 )	( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 8 )	( 8 )		
		(100)	(100)	( 0 )	( 0 )	( 3 )	( 3 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 6 )	( 6 )			
			19.5	200	0.5	-	0	2	4	0	0	0	2.5	2.5	-
		(100)		( 1 )	( 0 )		( 1 )	( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 2 )	( 2 )		
		(100)		( 0 )	( 0 )		( 1 )	( 3 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 3 )	( 3 )		
		9.77	200	1.0	-	1	2	2	0	0	0	2.0	2.5	-	77-1 30-1
(100)	( 1 )		( 1 )	( 0 )		( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 2 )				
(100)	( 1 )		( 0 )	( 2 )		( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 3 )	( 3 )				
4.88	200	0.5	-	0	0	1	0	1	0	1.0	1.0	-	24-1 49-1		
	(100)	( 0 )		( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 1 )				
	(100)	( 1 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 0 )	( 1 )	( 1 )				
2.44	200	0.0	-	0	2	1	0	0	0	1.5	1.5	-	39-1 46-1		
	(100)	( 0 )		( 0 )	( 2 )	( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 3 )	( 3 )				
	(100)	( 0 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )				
PC	200	0.0	-	1	17	98	0	2	1	58.5	58.5	+	45-1 52-1		
	(100)	( 0 )		( 1 )	( 6 )	( 46 )	( 0 )	( 1 )	( 0 )	( 52 )	( 52 )				
	(100)	( 0 )		( 0 )	( 11 )	( 52 )	( 0 )	( 1 )	( 1 )	( 65 )	( 65 )				

g: chromatid or chromosome gap, ctb: chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange, other: including fragmentation  
TA: total number of cells with aberration excluding gap, TAG: total number of cells with aberration including gap.  
NC: Negative control (dimethyl sulfoxide)  
PC: Positive control (mitomycin C, 0.05  $\mu\text{g/mL}$ )

Table 3-5 Chromosome aberration in CHL/IO cells treated with 2,3,4,4'-tetrahydroxybenzophenone  
[confirmation test:+S9 mix]

S9 mix	Time(h)	Conc. ( $\mu$ g/mL)	Cells observed	Polyploid cells (%)	Judge	Number of aberration						TA (%)	TAG (%)	Judge	Slide No.
						g	ctb	cte	csb	cse	other				
+	6-18	NC	200	0.0	-	1	0	0	0	0	0	0.0	0.5	-	023-1 116-1
			(100)	(0)		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)			
			(100)	(0)		(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)			
		500	39	0.0	TOX	2	0	0	0	0	1	2.6	7.7	TOX	074-1 074-2 066-1 066-2
			(9)	(0)		(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(2)		
			(8)	(0)		(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)		
			(9)	(0)		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)		
		400	200	1.0	-	3	3	6	0	0	1	5.0	6.5	±	057-1 057-2 064-1 064-2
			(63)	(0)		(0)	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	(4)	(4)		
			(37)	(1)		(2)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(3)	(5)		
			(76)	(1)		(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(1)	(2)	(3)		
		320	200	2.0	-	4	5	6	0	1	0	5.5	7.5	±	111-1 107-1 107-2
(100)	(2)		(2)	(3)		(2)	(0)	(1)	(0)	(5)	(7)				
(93)	(2)		(2)	(2)		(4)	(0)	(0)	(0)	(6)	(8)				
(7)	(0)		(0)	(0)		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)				
256	200	2.0	-	3	4	1	0	0	0	2.5	3.5	-	063-1 008-1		
	(100)	(2)		(2)	(1)	(3)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)			(2)	
205	200	0.5	-	1	5	2	0	0	0	3.5	4.0	-	084-1 121-1 121-2		
	(100)	(0)		(1)	(4)	(1)	(0)	(0)	(0)	(5)	(6)				
	(75)	(1)		(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(2)				
	(25)	(0)		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)				
PC	200	0.5	-	7	34	106	0	0	0	60.5	62.5	+	118-1 104-1		
	(100)	(0)		(4)	(17)	(59)	(0)	(0)	(0)	(66)	(67)				
	(100)	(1)		(3)	(17)	(47)	(0)	(0)	(0)	(55)	(58)				

g: chromatid or chromosome gap. ctb: chromatid break. cte: chromatid exchange. csb: chromosome break. cse: chromosome exchange.  
other: including fragmentation

TA: total number of cells with aberration excluding gap. TAG: total number of cells with aberration including gap.

TOX: cell toxicity was observed.

NC: Negative control (dimethyl sulfoxide)

PC: Positive control (cyclophosphamide, 14  $\mu$ g/mL)

Table 3-6 Chromosome aberration in CHL/IU cells treated with 2.3.4.4'-tetrahydroxybenzophenone  
[confirmation test:-S9 mix]

S9 mix	Time(h)	Conc. ( $\mu\text{g/mL}$ )	Cells observed	Polyploid cells (%)	Judge	Number of aberration						TA (%)	TAG (%)	Judge	Slide No.	
						g	ctb	cte	csb	cse	other					
-	6-18	NC	200	0.0	-	0	1	1	0	0	0	1.0	1.0	-	037-1 095-1	
			(100)	( 0 )		( 0 )	( 1 )	( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 2 )	( 2 )			
			(100)	( 0 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )			
	50	200	1.0	200	1.0	-	0	5	5	0	0	3	6.0	6.0	±	062-1 062-2 053-1 053-2
				(53)	( 0 )		( 0 )	( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 1 )		
				(47)	( 0 )		( 0 )	( 1 )	( 2 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 4 )	( 4 )		
				(67)	( 1 )		( 0 )	( 2 )	( 2 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 4 )	( 4 )		
	33.3	200	0.5	200	0.5	-	1	9	16	0	0	0	10.5	11.0	+	114-1 114-2 021-1 021-2
				(84)	( 1 )		( 0 )	( 1 )	( 5 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 6 )	( 6 )		
				(16)	( 0 )		( 0 )	( 2 )	( 3 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 4 )	( 4 )		
				(61)	( 0 )		( 1 )	( 3 )	( 4 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 6 )	( 7 )		
	22.2	200	0.5	200	0.5	-	2	8	17	0	1	1	12.5	13.5	+	119-1 071-1
(100)				( 1 )	( 1 )		( 5 )	( 11 )	( 0 )	( 1 )	( 0 )	( 15 )	( 16 )			
(100)				( 0 )	( 1 )		( 3 )	( 6 )	( 0 )	( 0 )	( 1 )	( 10 )	( 11 )			
14.8	200	0.0	200	0.0	-	1	5	14	0	0	0	7.5	8.0	±	035-1 122-1	
			(100)	( 0 )		( 0 )	( 5 )	( 5 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 6 )	( 6 )			
			(100)	( 0 )		( 1 )	( 0 )	( 9 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 9 )	( 10 )			
9.88	200	0.0	200	0.0	-	1	1	1	0	0	0	1.0	1.5	-	093-1 108-1	
			(100)	( 0 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )			
			(100)	( 0 )		( 1 )	( 1 )	( 1 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 2 )	( 3 )			
6.58	200	0.0	200	0.0	-	0	0	3	0	0	0	1.5	1.5	-	102-1 044-1	
			(100)	( 0 )		( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )			
			(100)	( 0 )		( 0 )	( 0 )	( 3 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 3 )	( 3 )			
PC	200	0.5	200	0.5	-	2	16	35	0	0	0	24.0	25.0	+	069-1 034-1	
			(100)	( 1 )		( 2 )	( 10 )	( 16 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 25 )	( 27 )			
			(100)	( 0 )		( 0 )	( 6 )	( 19 )	( 0 )	( 0 )	( 0 )	( 23 )	( 23 )			

g: chromatid or chromosome gap, ctb: chromatid break, cte: chromatid exchange, csb: chromosome break, cse: chromosome exchange,  
other: including fragmentation  
TA: total number of cells with aberration excluding gap, TAG: total number of cells with aberration including gap.  
NC: Negative control (dimethyl sulfoxide)  
PC: Positive control (mitomycin C, 0.075  $\mu\text{g/mL}$ )

#### 4. 要約

2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone の 0 (対照群)、100、300、及び 1000 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄には交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日 (42 日間投与) まで、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 4 日まで (41~45 日間投与) 投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 1000 mg/kg 投与群については 42 日間投与した後、14 日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

##### 1) 反復投与毒性

1000 mg/kg 投与群の雌 1 例が授乳 0 日に死亡した。本例の死亡前の一般状態に異常はみられなかったが、剖検では脾臓及び胸腺の小型化がみられ、組織学的に白脾髄の萎縮、胸腺の萎縮がみられた。

詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定には被験物質投与による影響は認められなかった。

一般状態では、1000 mg/kg 投与群の雄で投与 4 週以降に投与後の流涎がみられた。

体重及び摂餌量では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で投与初期に摂餌量の低値、投与期間中に体重増加抑制が認められた。300 mg/kg 投与群の雌では投与初期に摂餌量の低値がみられた。

尿検査では、投与期間終了時検査において、尿潜血が各投与群の全例にみられ、また暗黄色の色調を示す例もみられた。これらの変化については、被験物質の排泄に関連した変化と推察され、毒性変化ではなかった。

血液学検査では、投与期間終了時検査において、1000 mg/kg 投与群の雄で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び平均赤血球血色素濃度の低値、好中球数及び単球数の高値がみられた。更に、1000 mg/kg 投与群の雌雄で血小板数の高値がみられた。

血液化学検査では、投与期間終了時検査において、300 mg/kg 以上の投与群の雄で無機リンの有意な高値がみられた。

病理学検査では、投与期間終了時検査において、300 mg/kg 以上の投与群の雌で胸腺重量が減少し、肉眼的な小型化、組織学的な萎縮がみられた。盲腸における粘膜上皮細胞の単細胞壊死及び粘膜のび慢性過形成が 100mg/kg 以上の投与群の雌雄で認められた。また、肝臓では、重量の増加が 1000 mg/kg 投与群の雌雄でみられた。また、小葉辺縁性肝細胞の空胞化が対照群、100 及び 300 mg/kg 投与群の雌雄でみられ、300 mg/kg 以上の投与群で用量の増加に伴って減少した。

尿検査、血液検査、血液化学検査及び病理学検査における変化は、いずれも休薬により軽減するか、回復した。

2) 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。また、母動物では 1000 mg/kg 投与群の 1 例が分娩後（授乳 0 日）に死亡したが、本例の分娩状態に異常はみられなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数、出生率及び性比に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の授乳状態にも異常は認められなかった。

出生児では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で出生時及び生後 4 日の雌雄体重に、300 mg/kg 投与群の雌雄で生後 4 日の雌雄体重にそれぞれ低値がみられた。出生時の外表観察及び生後 4 日剖検所見及び生存率には被験物質投与による変化は認められなかった。

これらの結果から、2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone の反復投与毒性に対する無影響量は、盲腸における粘膜上皮細胞の単細胞壊死及び粘膜のび漫性過形成が 100mg/kg 以上の投与群の雌雄で認められたため雌雄ともに 100 mg/kg/day 未満、生殖発生毒性に対しては雌雄親動物に対する無影響量は 1000 mg/kg/day、児動物に対する無影響量は 100 mg/kg/day と判断した。



## 7. 試験結果

### 7.1 一般状態 (Table 1-1~1-8、Appendix 1~24)

主群では、1000 mg/kg 投与群の雌 1 例 (動物番号 4110) が分娩後 (授乳 0 日) に死亡した。本例の死亡前の一般状態には異常はみられなかった。1000 mg/kg 投与群の雄では投与後の流涎が投与 4 週以降に計 5 例にみられた。

回復群では、1000 mg/kg の雄で投与後の流涎が投与 4 週以降に計 3 例にみられた。回復期間中には異常はみられなかった。

その他の主群及び回復群の動物には異常はみられなかった。

### 7.2 詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定及び自発運動量の測定 (Fig. 1~6、Table 2-1~2-105、Appendix 25~324)

#### 1) ホームケージ内観察 (Table 2-1~2-29、Appendix 25~108)

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

#### 2) 手に持つての観察 (Table 2-30~2-58、Appendix 109~192)

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

#### 3) オープンフィールド内観察 (Table 2-59~2-87、Appendix 193~276)

主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。また、立ち上がり回数及び糞数にも対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

#### 4) 機能検査 (Table 2-88~2-93、Appendix 277~292)

1000 mg/kg 投与群の雌で授乳 4 日に着地開脚幅の有意な高値がみられた。他には主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。また、空中正向反射には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

#### 5) 握力測定 (Table 2-94~2-99、Appendix 293~308)

1000 mg/kg 投与群の雄で投与 6 週に後肢握力の有意な低値がみられた。他には主群及び回復群のいずれの動物にも対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

#### 6) 自発運動量の測定 (Fig. 1~6、Table 2-100~2-105、Appendix 309~324)

主群では、300 mg/kg 投与群の雌で授乳 4 日の測定開始後 20~40 分の自発運動量に有意な高値がみられたが、用量との関連はなかった。

回復群では、1000 mg/kg 投与群の雌で投与 6 週の測定開始後 20~50 分の自発運動量及び総自発運動量に有意な高値がみられたが、同時期の主群の検査に変化はみられなかった。

### 7.3 体重 (Fig. 7~10、Table 3-1~3-8、Appendix 325~348)

主群では、1000 mg/kg 投与群の雄で投与 8 日以降の体重に低値がみられ、投与期間の体重及び体重増加量に有意差がみられた。同群の雌では投与 4 日以降の体重に低値がみられ、交配前投与期間、妊娠期間及び授乳期間中のほとんどの測定値と交配前投与期間及び妊娠期間の体重増加量に有意差がみられた。300 mg/kg 投与群の雌では交

配前投与期間、妊娠期間及び授乳期間中の体重が対照群を下回って推移し、授乳4日の体重に有意差がみられた。300 mg/kg 投与群の雄及び100 mg/kg の雌雄の体重は対照群と同等値を示し、有意差は認められなかった。

回復群では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で投与期間中の体重に低値がみられた。なお、同群では回復期間中の体重増加量に有意な高値がみられた。

#### 7.4 摂餌量 (Fig. 11~14、Table 4-1~4-8、Appendix 349~372)

主群では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で投与4日に有意な低値がみられた。その後、同群の雌では投与15日に有意な高値もみられたが、妊娠20日及び授乳2日に有意な低値がみられた。300 mg/kg 投与群の雌では投与4日及び授乳2日に有意な低値がみられた。300 mg/kg 投与群の雄及び100 mg/kg の雌雄の摂餌量には被験物質投与による影響は認められなかった。

回復群では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で投与4日に有意な低値がみられた。その後、同群の雄では投与42日と回復8及び11日に、雌では回復4日に有意な高値がみられた。

#### 7.5 尿検査 (摂水量測定を含む) (Table 5-1~5-8、Appendix 373~390)

定性項目については、投与期間終了週検査で尿潜血が各投与群の全例にみられ、その程度は投与量の増加に伴って増強した。また、色調で暗黄色が100、300及び1000 mg/kg 投与群で2、3及び3例みられた。その他の検査項目では、主群及び回復群のいずれの動物にも異常はみられなかった。

定量項目については、1000 mg/kg 投与群で摂水量の有意な増加がみられた。その他の検査項目では、対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

#### 7.6 血液学検査 (Table 6-1~6-8、Appendix 391~398)

##### 1) 投与期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雄で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び平均赤血球血色素濃度の有意な低値、血小板数、好中球数及び単球数の有意な高値がみられた。同群の雌では血小板数の有意な高値がみられた。300 mg/kg 投与群の雄で赤血球数の有意な低値がみられたが、100 mg/kg 投与群と大差ない値であり、他の赤血球項目に変化がみられないことから生理的変動範囲内の変化と考えられた。また、300 mg/kg 投与群の雄ではフィブリノーゲン量の有意な高値が、100 mg/kg 投与群の雌では平均赤血球血色素濃度の有意な高値が認められたが、1000 mg/kg 投与群に同様な変化が認められないことから、生理的変動範囲内の変化と考えられた。その他の検査項目では、対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

##### 2) 回復期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雄で赤血球数及びヘモグロビン量の有意な低値、網赤血球率の有意な高値がみられた。また、好酸球比率及び好酸球数の有意な低値が認められたが、

投与期間終了時にみられない変化であることから、生理的変動範囲内の変化と判断した。

なお、雌動物では対照群と 1000 mg/kg 投与群との間に有意差は認められなかった。

#### 7.7 血液化学検査 (Table 7-1~7-8、Appendix 399~406)

##### 1) 投与期間終了時検査

300 mg/kg 以上の投与群の雄で無機リンの有意な高値が認められた。

その他、1000 mg/kg 投与群の雄でグルコースの有意な低値、300 mg/kg 投与群の LDH 及びカリウムと 100 mg/kg 投与群のグルコース及びカルシウムに有意な高値がみられたが、用量との関連がないことから、生理的変動範囲内の変化と判断した。

なお、雌動物では、対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

##### 2) 回復期間終了時検査

1000 mg/kg 投与群の雄で AIP の有意な低値、雌でナトリウムの有意な高値、アルブミン及び A/G 比の有意な低値が認められたが、投与期間終了時にみられない変化であることから、生理的変動範囲内の変化と判断した。

#### 7.8 器官重量 (Table 8-1~8-8、Appendix 407~436)

##### 1) 投与期間終了時検査

300 mg/kg 以上の投与群の雌で胸腺の絶対及び相対重量に有意な低値、1000 mg/kg 投与群の雌雄で肝臓の相対重量の有意な高値がみられた。

なお、以下の器官に対照群との間に有意差がみられたが、体重増加抑制に伴う生理的変動範囲内の変化と考えられた。

脳	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌雄にみられた。
心臓	:	絶対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌にみられた。
脾臓	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雄にみられた。
腎臓	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌雄にみられた。
副腎	:	絶対重量の有意な低値が 1000 mg/kg 投与群の雌にみられた。
精巣上体	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群にみられた。

##### 2) 回復期間終了時検査

肝臓	:	相対重量の有意な高値が 1000 mg/kg 投与群の雌にみられた。
----	---	------------------------------------

## 7.9 剖検所見 (Table 9-1~9-3、Appendix 437~552)

## 1) 死亡動物

分娩後 (授乳 0 日) に死亡した主群の 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例 (動物番号 4110) で、脾臓及び胸腺の小型化がみられた。

## 2) 投与期間終了時検査

被験物質投与によると考えられる変化が雄の肝臓、雌の外表及び胸腺にみられた。

外表	:	低栄養状態が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
肝臓	:	暗調化が 1000 mg/kg 投与群の雄 6 例にみられた。
胸腺	:	小型化が 300 mg/kg 投与群の雌 1 例及び 1000 mg/kg 投与群の雌 3 例にみられた。

他に、以下の器官・組織に所見がみられたが、出現頻度及び病理学的性状から偶発的変化と考えられた。

肝臓	:	癒着が 100 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられた。
大脳	:	陥凹巣が 100 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
精巣上体	:	小型化が 100 mg/kg 投与群で 1 例、黄色巣が 1000 mg/kg 投与群で 1 例にみられた。
胃	:	腺胃の白色巣が対照群の雄 1 例に、前胃の陥凹巣、前胃の暗赤色巣又は境界縁の肥厚が 300 mg/kg 投与群の雌各 1 例に、腺胃の暗赤色巣が 300 及び 1000 mg/kg 投与群の雌各 1 例にみられた。
精巣	:	小型化が 100 mg/kg 投与群で 1 例にみられた。
子宮	:	低形成が 100 mg/kg 投与群で 1 例にみられた。

## 3) 回復期間終了時検査

異常はみられなかった。

## 7.10 病理組織学検査 (Table 10-1~10-4、Appendix 437~552)

## 1) 死亡動物

授乳 0 日に死亡した主群の 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例 (動物番号 4110) では、被験物質投与によると考えられる変化として脾臓で軽微な白脾髄の萎縮、胸腺で中等度の萎縮がみられた。

その他、以下の所見がみられたが、出現状態及び病理組織学的性状から偶発病変と考えられた。

骨及び骨髄 (胸骨)	:	軽微な軟骨粘液変性がみられた。
肝臓	:	軽微な小葉辺縁性肝細胞の空胞化がみられた。

## 2) 投与期間終了時検査

被験物質投与によると考えられる変化が盲腸、肝臓及び胸腺にみられた。

盲腸	:	軽微又は軽度な粘膜上皮細胞の単細胞壊死が 100 mg/kg 投与群の雄 4 例と雌 2 例、300 mg/kg 投与群の雌
----	---	--

- 雄各 3 例、1000 mg/kg 投与群の雄 8 例と雌 7 例に、軽微な粘膜のび慢性過形成が 100 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例、300 mg/kg 投与群の雄 3 例と雌 4 例、1000 mg/kg 投与群の雄 7 例と雌 6 例にみられた。
- 肝臓 : 軽微又は軽度な小葉辺縁性肝細胞の空胞化が対照群の雄 11 例と雌 5 例、100 mg/kg 投与群の雄 10 例と雌 4 例、300 mg/kg 投与群の雄 7 例と雌 1 例にみられ、300 mg/kg 以上の投与群の雌雄で用量の増加に伴って減少した。
- 胸腺 : 軽度な萎縮が対照群の雌 1 例でみられたのに対し、軽微な萎縮が 100 mg/kg 投与群の雌 1 例、軽微から中等度の萎縮が 300 mg/kg 投与群の雌 4 例、軽微から高度の萎縮が 1000 mg/kg 投与群の雌 5 例にみられ、300 mg/kg 以上の投与群の雌で用量の増加に伴って増強した。
- その他、以下の所見がみられたが、出現状態及び病理組織学的性状から偶発病変と考えられた。
- 骨及び骨髄 (胸骨) : 軽微な軟骨粘液変性が対照群の雌雄各 5 例及び 1000 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌 4 例にみられた。
- 大脳 : 軽微な形成異常が 100 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
- 精巣上体 : 高度な精子低形成及び軽微な管腔内の細胞残屑が 100 mg/kg 投与群で 1 例みられた。
- 心臓 : 軽微な心筋症が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
- 盲腸 : 軽微又は軽度な粘膜の細胞浸潤が対照群の雄 3 例と雌 1 例、100 mg/kg 投与群の雄 1 例、300 mg/kg 投与群の雌雄各 1 例、1000 mg/kg 投与群の雄 5 例と雌 3 例に、軽微な漿膜の細胞浸潤が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
- 結腸 : 軽微な漿膜の細胞浸潤が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
- 腎臓 : 軽微な尿管細胞の空胞化が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に、軽微な再生尿管が対照群の雄 4 例と雌 1 例及び 1000 mg/kg 投与群の雄 2 例に、軽微な鉍質沈着が 1000 mg/kg 投与群の雌 2 例に、軽微な移行上皮細胞の過形成が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた。
- 肝臓 : 軽微な壊死巣が 300 mg/kg 投与群の雌 1 例に、軽微な

- 髓外造血が対照群の雌1例と1000 mg/kg 投与群の雌1例に、軽微な微小肉芽腫が対照群の雄10例と雌2例、100 mg/kg 投与群の雄10例と雌2例、300 mg/kg 投与群の雄8例と雌2例、1000 mg/kg 投与群の雄8例と雌3例に、軽微な皮膜の線維化が100 mg/kg 投与群の雄1例に、軽微な好酸性変異細胞巣が100 mg/kg 投与群の雌1例にみられた。
- 肺（気管支を含む）： 軽微な動脈壁の鈣質沈着が対照群の雄1例と雌2例に、軽微または軽度な泡沫細胞の集簇が対照群の雄2例及び1000 mg/kg 投与群の雄2例と雌1例に、軽微な炎症巣が対照群の雌1例にみられた。
- 脾臓： 軽微又は軽度な髓外造血が対照群の雄2例と雌12例、100 mg/kg 投与群の雌12例、300 mg/kg 投与群の雌11例及び1000 mg/kg 投与群の雄3例と雌8例にみられた。
- 胃： 軽度な筋層又は漿膜部の炎症が1000 mg/kg 投与群の雌1例に、軽微な腺胃の糜爛が対照群の雄2例、300及び1000 mg/kg 投与群の雌各1例に、軽微又は軽度な前胃の潰瘍が300 mg/kg 投与群の雌2例にみられた。
- 精巣： 軽微な精細管の萎縮が対照群の1例に、高度な精細管の萎縮が100 mg/kg 投与群の1例にみられた。
- 甲状腺： 軽微な鰓後体の嚢胞が対照群の雌雄各1例及び1000 mg/kg 投与群の雌1例にみられた。
- 膀胱： 軽微な粘膜の細胞浸潤が対照群の雄1例に、軽度なび漫性の粘膜過形成が1000 mg/kg 投与群の雌1例にみられた。
- 子宮： 軽度な低形成が100 mg/kg 投与群で1例にみられた。
- 3) 回復期間終了時検査
- 盲腸： 軽微な粘膜の細胞浸潤が対照群の雄1例及び1000 mg/kg 投与群の雌雄各2例に、軽微なび漫性の粘膜過形成が1000 mg/kg 投与群の雄1例にみられた。
- 肝臓： 軽微な小葉辺縁性肝細胞の空胞化が対照群の雌雄各1例に、軽微な微小肉芽腫が対照群及び1000 mg/kg 投与群の雄4例と雌5例にみられた。
- 脾臓： 軽微な髓外造血が対照群及び1000 mg/kg 投与群の雌各2例にみられた。

#### 7.11 性周期 (Table 11、Appendix 553~556)

性周期異常の動物はみられず、平均性周期日数には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

#### 7.12 交配成績 (Table 12、Appendix 557~560)

交配開始後 5 日までに全組み合わせで交尾が成立した。なお、不妊であった組み合わせは 1000 mg/kg 投与群の 1 組のみであった。したがって、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には対照群と各被験物質投与群との間に有意差は認められなかった。

#### 7.13 分娩成績及び分娩・授乳状態 (Table 13、Appendix 561~564)

分娩状態では、妊娠 21.5~23.0 日に全例が正常に分娩し、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数及び出生率には有意差は認められなかった。

哺育状態では、いずれの母動物にも巣作り、児集め及び授乳行動に異常はみられなかった。

#### 7.14 出生児の観察 (Table 14、Appendix 565~568)

出生時体重において 1000 mg/kg 投与群の雌雄に有意な低値がみられた。性比には対照群と各投与群との間に有意差は認められず、外表異常はみられなかった。

#### 7.15 出生児の生存率 (Table 15、Appendix 569~572)

授乳期間中の死亡児は 300 mg/kg 投与群で 3 例及び 1000 mg/kg 投与群で 5 例みられたのみであり、生後 4 日生存率には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

#### 7.16 出生児の体重 (Table 16、Appendix 573~576)

出生時及び生後 4 日の雌雄体重において 1000 mg/kg 投与群の雌雄に、生後 4 日の雌雄体重において 300 mg/kg 投与群の雌雄に有意な低値がみられた。他には対照群と各投与群との間に有意差は認められなかった。

#### 7.17 出生児の生後 4 日剖検所見 (Table 17、Appendix 577~580)

低栄養状態が 1000 mg/kg 投与群の雄 8 例と雌 4 例にみられた。他に胸腺の頸部残留が対照群の雌 1 例、100 mg/kg 投与群の雄 1 例及び 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に、横隔膜ヘルニアが 1000 mg/kg 投与群の雄 1 例にみられたが、いずれも 1 例のみの変化で発現状況に用量との関連はなかった。

## 8. 考察

2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone の 0 (対照群)、100、300、及び 1000 mg/kg を、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄には交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日 (42 日間投与) まで、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 4 日まで (41~45 日間投与) 投与し、反復投与毒性及び生殖発生毒性を検討した。更に、0 及び 1000 mg/kg 投与群については 42 日間投与した後、14 日間の回復期間を設け、毒性変化の可逆性を検討した。

### 1) 反復投与毒性

1000 mg/kg 投与群の雌 1 例が授乳 0 日に死亡した。本例の一般状態に異常はみられなかったが、剖検では脾臓及び胸腺の小型化がみられ、組織学的に白脾髄の萎縮、胸腺の萎縮がみられた。明らかな死因は不明であるが、被験物質投与の影響と妊娠及び分娩のストレスの関与が推察された。

詳細な一般状態の観察、機能検査、握力測定、自発運動量の測定に被験物質投与による影響は認められなかった。

一般状態では、1000 mg/kg 投与群の雄で投与 4 週以降に投与後の流涎がみられた。しかし、詳細な一般状態の観察及び各種機能検査で異常はみられなかったことから、中枢性の変化ではなく、被験物質の刺激に基づく変化と推察された。

体重及び摂餌量では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で投与初期に摂餌量の低値、投与期間中に体重増加抑制が認められた。300 mg/kg 投与群の雌では投与初期に摂餌量の低値がみられた。

尿検査では、尿潜血が各投与群の全例にみられ、その程度は投与量の増加に伴って増強した。また暗黄色の色調を示す例もみられた。これらの変化については、尿沈渣中に赤血球がみられなかったこと、病理組織検査で腎臓、尿路系に異常はなく、ヘモジデリン沈着のような溶血を示唆する変化もみられていないことから、赤血球への直接の影響に基づく変化とは考え難かった。また、被験物質をラット正常尿中に添加し潜血反応を確認した検討を実施したところ、潜血反応が確認され、その程度が被験物質添加量に応じて増強した。この結果から尿潜血及び色調の変化は被験物質の排泄に関連した変化と推察され、被験物質の毒性を示す変化ではないと判断した。また、1000 mg/kg 投与群の雄では摂水量の増加がみられたが、尿量及び糞の形態などに影響がない軽度な変化であることから、生理学的変動範囲内の変化と考えられた。

血液学検査では、1000 mg/kg 投与群の雄で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び平均赤血球血色素濃度の低値がみられ、貧血が示唆された。また、同群では好中球数及び単球数の高値がみられたが、その発現機序は不明であった。さらに、1000 mg/kg 投与群の雌雄で血小板数の高値がみられたが、炎症性変化、組織損傷といった関連する変化がみられないこと、凝固系検査値は反応していないことから、その発現機序は不明であった。



血液化学検査では、投与期間終了時検査において 300 mg/kg 以上の投与群の雄で無機リンの高値がみられたが、その原因は不明であった。

病理学検査では、投与期間終了時検査において、300 mg/kg 以上の投与群の雌で胸腺重量が減少し、肉眼的な小型化、組織学的な萎縮がみられた。なお、胸腺の萎縮は皮質におけるリンパ球の減少であった。胸腺萎縮は前述の死亡例や低栄養状態を示した例でもみられ、被験物質投与の影響と妊娠及び分娩のストレスが関与した変化と考えられた。また、盲腸で粘膜上皮細胞の単細胞壊死及び粘膜のび慢性過形成が 100mg/kg 以上の投与群の雌雄で認められた。盲腸での単細胞壊死は極めて軽度な粘膜への障害作用、過形成変化はそれに対する反応性変化である可能性が考えられた。肝臓では、重量の増加が 1000 mg/kg 投与群の雌雄でみられ、被験物質投与の影響が疑われた。また、小葉辺縁性肝細胞の空胞化が対照群、100 及び 300 mg/kg 投与群の雌雄でみられたが、回復群で減弱したこと、その形態的特徴から脂肪空胞と推察され、媒体であるコーンオイルによる変化と考えられた。また、本変化は 300 mg/kg 以上の投与群で用量の増加に伴って減少し、雌での変化がやや強いことから、肝細胞の空胞化の減少と体重増加抑制との関連性が考えられた。また、1000 mg/kg 投与群の雄でみられた肝色調の変化は、脂肪化した対照群との比較で生じた変化と考えられた。

尿検査、血液検査、血液化学検査及び病理学検査でみられた変化は、いずれも休薬により軽減するか、回復したことからいずれも可逆性の変化と考えられた。

## 2) 生殖発生毒性

性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率には被験物質投与の影響は認められなかった。また、母動物では、1000 mg/kg 投与群の 1 例が分娩後（授乳 0 日）に死亡したが、本例の分娩状態に異常はみられなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、死産児率、出生児数、出生率及び性比に被験物質投与の影響は認められず、授乳期間中の授乳状態にも異常が認められないことから、1000 mg/kg 投与群においても雌雄動物の交尾能、授精能及び受胎能、母動物の妊娠維持、分娩及び哺育行動などの生殖機能への影響はないと考えられた。

出生児では、1000 mg/kg 投与群の雌雄で出生時及び生後 4 日の雌雄体重に、300 mg/kg 投与群の雌雄で生後 4 日の雌雄体重にそれぞれ低値がみられた。出生時の外表観察及び生後 4 日剖検所見及び生存率には被験物質投与による変化は認められなかった。

これらの結果から、2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone の反復投与毒性に対する無影響量は、盲腸における粘膜上皮細胞の単細胞壊死及び粘膜のび慢性過形成が 100mg/kg 以上の投与群の雌雄で認められたため雌雄ともに 100 mg/kg/day 未満、生殖発生毒性に対しては雌雄親動物に対する無影響量は 1000 mg/kg/day、児動物に対する無影響量は 100 mg/kg/day と判断した。

Table 1-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Clinical signs in male rats (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration					
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	3	2	4
	Salivation	0	0	0	3	2	4

R-944

Table 1-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Clinical signs in female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Administration														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of administration

Table 1-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Clinical signs in dams during the gestation period (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Administration																							
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23a)
0	No. 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	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	10	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
300	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	9	0	
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1000	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	1	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of gestation

Table 1-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Clinical signs in dams during the lactation period (Main group)

Dose mg/kg	Signs	Administration				
		0	1	2	3	4a)
0	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
100	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
300	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
1000	No. of dams	11	10	10	10	10
	No. of dams with abnormal findings	1	0	0	0	0
	Dead	1	0	0	0	0

a): Day of lactation

Table 1-5  
A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally  
with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Clinical signs in male rats (Recovery group, administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration							
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42		
0	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0
	No. of animals with abnormal findings Salivation	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals with abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings Salivation	0	0	0	3	3	1	2	2

Table 1-6  
A combined repeated-dose/reproductive-development toxicity study in rats treated orally  
with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Clinical signs in female rats (Recovery group, administration period)

Dose mg/kg	Signs	Day of administration							
		1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42		
0	No. of animals with abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals with abnormal findings	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Clinical signs in male rats (Recovery group, recovery period)

Dose mg/kg	Signs	Day of recovery													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Clinical signs in female rats (Recovery group, recovery period)

Dose mg/kg	Signs	Day of recovery													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1000	No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 2-1

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Main group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-2

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Main group, Week 2 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-3

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Main group, Week 3 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-4

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Main group, Week 4 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-5

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Main group, Week 5 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-6

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Main group, Week 6 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12



Table 2-7

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Week 1 of administration)

Dose (mg/kg)		0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-8

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Week 2 of administration)

Dose (mg/kg)		0	100	300	1000
Parameter	No. of animals	12	12	12	12
Posture					
Normal		12	12	12	12
Convulsion					
None		12	12	12	12
Abnormal behavior					
None		12	12	12	12

Table 2-9 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 1 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	11
Posture					
Normal		12	12	12	11
Convulsion					
None		12	12	12	11
Abnormal behavior					
None		12	12	12	11

Table 2-10 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 7 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	11
Posture					
Normal		12	12	12	11
Convulsion					
None		12	12	12	11
Abnormal behavior					
None		12	12	12	11

Table 2-11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 14 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	11
Posture					
Normal		12	12	12	11
Convulsion					
None		12	12	12	11
Abnormal behavior					
None		12	12	12	11

Table 2-12 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone  
Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 20 of gestation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	11
Posture					
Normal		12	12	12	11
Convulsion					
None		12	12	12	11
Abnormal behavior					
None		12	12	12	11

Table 2-13

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Detailed clinical signs in female rats: home cage observations (Main group, Day 4 of lactation)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
	No. of animals	12	12	12	10
Posture					
Normal		12	12	12	10
Convulsion					
None		12	12	12	10
Abnormal behavior					
None		12	12	12	10

R-944

Table 2-14

A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Detailed clinical signs in male rats: home cage observations (Recovery group, Week 1 of administration)

Parameter	Dose (mg/kg)	0	1000
	No. of animals	5	5
Posture			
Normal		5	5
Convulsion			
None		5	5
Abnormal behavior			
None		5	5