

Table 5-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood					5) Bilirubin					6) Urobilinogen					7) Color		
		-	+-	++	+++	++++	-	+-	++	+++	++++	-	+-	++	+++	++++	LY	Y	DY
0	17	16	1	0	0	0	16	1	0	0	0	15	2	0	0	0	0	17	0
100	12	0	0	5	7	0	11	1	0	0	0	10	2	0	0	0	0	10	2
300	12	0	0	5	6	1	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	9	3
1000	17	0	0	0	11	6	16	1	0	0	0	14	3	0	0	0	0	14	3

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

Table 5-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Urinalysis of male rats (Week 6 of administration)

Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT																																
		RBC					WBC					SEC					SREC					Cast					CRYSTALLIZATION							
		-	+-	++	+++	++++	-	+-	++	+++	++++	-	+-	++	+++	++++	-	+-	++	+++	++++	-	+-	++	+++	++++	-	+-	++	+++	++++			
0	17	15	2	0	0	0	16	1	0	0	0	0	16	1	0	0	17	0	0	0	0	17	0	0	8	9	0	0	0	17	0	0	0	0
100	12	12	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	12	0	0	0	0	12	0	0	4	8	0	0	0	12	0	0	0	0
300	12	12	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	12	0	0	0	11	1	0	0	0	12	0	0	4	7	1	0	0	12	0	0	0	0
1000	17	17	0	0	0	0	17	0	0	0	0	0	17	0	0	0	17	0	0	0	0	17	0	0	7	10	0	0	0	17	0	0	0	0

SEC : Squamous Epithelial Cell - : Negative
SREC : Small Round Epithelial Cell +- : Slight
PS : Phosphate Salts + : Mild
CO : Calcium Oxalate ++ : Moderate
+++ : Severe

Table 5-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Water intake and urinalysis (Week 6 of administration)
Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/kg
0	17	Mean	41	14.7	1791
		S.D.	11	5.5	433
100	12	Mean	40	11.0	1927
		S.D.	7	3.2	330
300	12	Mean	49	14.3	1783
		S.D.	11	6.1	451
1000	17	Mean	51*	14.0	1524
		S.D.	12D	4.4	425

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 5-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	pH									1) Protein					2) Ketone body					3) Glucose						
		5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++		
0	5	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	1	4	0	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0	0
1000	5	0	0	0	0	0	1	3	1	0	2	2	1	0	0	0	4	1	0	0	0	0	5	0	0	0	0

1)	-	<10 mg/dL	+-	10 - 25 mg/dL	+	26 - 85 mg/dL	++	86 - 250 mg/dL	+++	251 - 600 mg/dL	++++	>600 mg/dL
2)	-	<5 mg/dL	+-	5 - 7.5 mg/dL	+	7.6 - 30 mg/dL	++	31 - 70 mg/dL	+++	71 - 125 mg/dL	++++	>125 mg/dL
3)	-	<30 mg/dL	+-	30 - 60 mg/dL	+	61 - 125 mg/dL	++	126 - 250 mg/dL	+++	251 - 750 mg/dL	++++	>750 mg/dL

Table 5-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	4) Occult blood				5) Bilirubin					6) Urobilinogen				7) Color					
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	++++	LY	Y	DY		
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	5	0	
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	5	0

4) - : <0.03 mg/dL +- : 0.03 - 0.05 mg/dL + : 0.06 - 0.15 mg/dL ++ : 0.16 - 0.75 mg/dL +++ : >0.75 mg/dL
5) - : <0.5 mg/dL + : 0.5 - 1.5 mg/dL ++ : 1.6 - 5.0 mg/dL +++ : 5.1 - 10.0 mg/dL ++++ : >10.0 mg/dL
6) +- : <2.0 mg/dL + : 2.0 - 3.5 mg/dL ++ : 3.6 - 7.0 mg/dL +++ : 7.1 - 12.0 mg/dL ++++ : >12.0 mg/dL
7) LY : Light yellow Y : Yellow DY : Dark yellow

R-944

Table 5-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Urinalysis of male rats (Week 2 of recovery)

Dose mg/kg	No.	URINE SEDIMENT										CRYSTALLIZATION																		
		RBC		WBC		SEC		SREC		Cast		PS		CO																
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++													
0	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	1	3	1	0	0	0	5	0	0	0	0			
1000	5	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	2	3	0	0	0	5	0	0	0

SEC : Squamous Epithelial Cell - : Negative
SREC : Small Round Epithelial Cell +- : Slight
PS : Phosphate Salts + : Mild
CO : Calcium Oxalate ++ : Moderate
+++ : Severe

Table 5-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Water intake and urinalysis (Week 2 of recovery)
Male

Dose mg/kg	No.		Water intake mL/24h	Urine volume mL/24h	Osmolality mOsm/Kg
0	5	Mean	41	16.6	1895
		S.D.	10	3.9	472
1000	5	Mean	54	21.4	1760
		S.D.	16	9.3	331

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Hematology (Week 6 of administration)
Male

Dose mg/kg	No.		RBC X10 ⁶ /μL	Hb g/dL	Ht %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Reticulo-lyocyte %	Plate-let X10 ³ /μL	PT s	APTT s	Fibri-nogen mg/dL
0	5	Mean	890	15.8	42.5	47.8	17.8	37.2	1.7	112.2	15.6	19.7	257
		S.D.	39	0.3	0.7	2.7	1.1	0.6	0.3	15.6	0.9	1.4	22
100	5	Mean	851	15.7	42.7	50.2	18.4	36.7	1.7	100.1	16.1	18.3	270
		S.D.	31	0.7	1.9	2.4	0.8	0.2	0.3	8.3	0.9	1.0	9
300	5	Mean	842*	15.8	42.8	50.8	18.8	36.9	1.8	114.3	15.4	18.0	291**
		S.D.	18D	0.6	1.6	1.4	0.4	0.3	0.2	12.1	0.4	0.6	8D
1000	5	Mean	793**	14.3**	39.5*	49.7	18.1	36.3*	1.9	134.7*	15.8	19.6	241
		S.D.	26D	0.6D	2.2D	1.5	0.6	0.7D	0.3	14.5D	0.8	1.5	14

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 6-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Hematology (Week 6 of administration)
Male

Dose mg/kg	No.		WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)					LUC	Differential leukocyte counts (X10 ³ /μL)					
				Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.		Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	89.7	76.5	19.2	1.3	0.3	2.0	0.7	68.9	17.1	1.1	0.3	1.7	0.7
		S.D.	10.4	4.4	4.1	0.5	0.1	0.5	0.4	11.2	3.2	0.3	0.2	0.3	0.4
100	5	Mean	91.7	79.1	16.7	1.6	0.4	1.7	0.5	72.9	14.9	1.5	0.3	1.6	0.5
		S.D.	26.9	3.7	3.4	0.3	0.1	0.6	0.3	23.4	3.2	0.5	0.2	0.7	0.3
300	5	Mean	101.2	74.4	22.1	1.0	0.3	1.6	0.5	75.5	22.2	1.1	0.3	1.7	0.5
		S.D.	19.9	4.5	4.5	0.4	0.1	0.4	0.1	16.3	5.7	0.5	0.1	0.7	0.1
1000	5	Mean	134.7	73.5	22.4	1.0	0.3	2.3	0.5	100.2	29.4**	1.3	0.4	2.8*	0.6
		S.D.	47.7	4.5	3.7	0.4	0.1	0.7	0.2	41.1	8.3D	0.3	0.2	0.4D	0.3

LUC : Large unstained cells

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Hematology (Day 4 of lactation)
Female

Dose mg/kg	No.		RBC	Hb	Ht	MCV	MCH	MCHC	Reticu- lyocyte	Plate- let	PT	APTT	Fibri- nogen
			X10 ⁶ /μL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	X10 ³ /μL	s	s	mg/dL
0	5	Mean	682	13.0	36.5	53.6	19.1	35.5	6.6	125.0	15.3	19.3	330
		S.D.	44	0.6	1.1	2.6	0.9	0.8	1.8	7.7	0.7	4.5	109
100	5	Mean	671	13.3	35.3	52.6	19.7	37.5*	5.4	130.4	15.6	19.7	299
		S.D.	46	0.8	1.5	1.8	0.6	0.7D	1.0	24.2	0.5	6.6	38
300	5	Mean	681	13.1	36.1	53.1	19.2	36.3	4.5	161.0	14.7	23.3	370
		S.D.	27	0.2	0.8	1.9	0.7	0.3	2.4	43.0	0.7	9.1	76
1000	5	Mean	659	12.1	34.1	52.0	18.4	35.6	7.2	184.8**	15.4	24.7	296
		S.D.	50	0.8	2.4	3.8	0.7	1.8	5.9	19.6D	0.5	10.8	75

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

D : Dunnett's test

Table 6-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Hematology (Day 4 of lactation)
Female

Dose mg/kg	No.		WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)					LUC	Differential leukocyte counts (X10 ³ /μL)					LUC
				Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.		Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	
0	5	Mean	138.7	59.3	37.0	0.7	0.2	2.2	0.5	82.4	51.1	1.1	0.3	3.0	0.8
		S.D.	35.1	11.2	11.0	0.3	0.1	0.7	0.3	25.6	16.9	0.6	0.2	1.4	0.5
100	5	Mean	193.6	60.5	35.9	0.6	0.3	2.1	0.5	118.1	68.7	1.1	0.6	4.0	1.1
		S.D.	54.5	4.3	3.8	0.2	0.1	0.5	0.2	38.6	16.9	0.4	0.3	0.7	0.7
300	5	Mean	181.1	57.3	38.9	0.4	0.2	2.5	0.7	104.1	69.9	0.8	0.4	4.5	1.2
		S.D.	29.3	5.0	4.6	0.2	0.1	1.4	0.1	21.4	10.8	0.3	0.3	2.7	0.3
1000	5	Mean	165.5	60.2	35.8	0.4	0.2	2.8	0.6	101.4	57.7	0.7	0.4	4.5	1.0
		S.D.	23.8	14.7	13.2	0.2	0.1	1.7	0.4	35.7	17.9	0.2	0.2	2.5	0.7

LUC : Large unstained cells
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 6-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Hematology (Day 14 of recovery)
Male

Dose mg/kg	No.		RBC	Hb	Ht	MCV	MCH	MCHC	Reticu- loocyte	Plate- let	PT	APTT	Fibri- nogen
			X10 ³ /μL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	X10 ³ /μL	s	s	mg/dL
0	5	Mean	892	16.0	42.7	47.9	17.9	37.4	1.9	99.7	17.4	21.9	288
		S.D.	27	0.6	1.8	1.5	0.5	0.3	0.4	9.4	0.7	3.5	22
1000	5	Mean	822**	15.0*	40.8	49.6	18.3	36.9	2.8*	111.5	17.3	19.1	309
		S.D.	35T	0.6T	2.0	0.9	0.2	0.5	0.5T	7.7	1.4	2.0	33

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 6-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Hematology (Day 14 of recovery)

Male

Dose mg/kg	No.		WBC ×10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)						LUC	Differential leukocyte counts (×10 ³ /μL)				
				Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	Lymph.		Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	109.5	78.0	17.2	1.5	0.4	2.4	0.6	85.5	18.9	1.6	0.4	2.6	0.6
		S.D.	16.1	3.3	2.5	0.4	0.1	0.9	0.2	12.9	4.0	0.4	0.2	1.0	0.2
1000	5	Mean	90.7	77.9	18.3	0.9*	0.3	1.9	0.7	70.9	16.3	0.8**	0.3	1.7	0.7
		S.D.	14.6	2.5	2.5	0.3T	0.1	0.5	0.2	18.3	1.0	0.2T	0.1	0.6	0.3

LUC : Large unstained cells

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)

T : Student's t-test

Table 6-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Hematology (Day 14 of recovery)

Female

Dose mg/kg	No.		RBC	Hb	Ht	MCV	MCH	MCHC	Reticu- loocyte	Plate- let	PT	APTT	Fibrin- nogen
			×10 ⁶ /μL	g/dL	%	fL	pg	g/dL	%	×10 ³ /μL	s	s	mg/dL
0	5	Mean	827	15.9	41.8	50.6	19.3	38.1	1.5	114.5	15.7	24.3	224
		S.D.	35	0.4	1.7	1.2	0.4	0.6	0.3	18.3	0.6	9.1	19
1000	5	Mean	811	15.2	40.6	50.1	18.8	37.5	2.0	117.5	15.8	16.2	241
		S.D.	34	0.6	1.3	1.1	0.7	0.6	0.6	15.9	0.7	1.5	24

No significant difference between treated group and control group.

Table 6-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Hematology (Day 14 of recovery)
Female

Dose mg/kg	No.		WBC X10 ³ /μL	Differential leukocyte counts (%)						Differential leukocyte counts (X10 ³ /μL)					
				Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC	Lymph.	Neut.	Eosino.	Baso.	Mono.	LUC
0	5	Mean	50.5	69.4	25.5	2.0	0.2	2.4	0.5	35.2	12.6	1.0	0.1	1.3	0.3
		S.D.	12.8	6.0	6.5	0.7	0.1	1.0	0.4	9.8	3.8	0.5	0.1	0.7	0.2
1000	5	Mean	59.6	67.1	28.5	1.8	0.3	1.9	0.4	39.5	17.5	1.0	0.2	1.2	0.2
		S.D.	14.8	10.9	11.1	0.5	0.1	0.3	0.2	9.5	8.6	0.2	0.1	0.3	0.1

LUC : Large unstained cells
No significant difference between treated group and control group.

Table 7-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Blood chemistry (Week 6 of administration)
Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ-GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TC mg/dL	PL mg/dL	T.bili-rubin mg/dL	Glucose mg/dL	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL
0	5	Mean	65	33	51	1	452	46	41	86	0.1	128	12	0.28
		S.D.	3	3	6	0	77	7	20	8	0.0	3	1	0.02
100	5	Mean	62	26	44	1	422	47	29	80	0.1	144*	12	0.28
		S.D.	6	4	7	0	48	2	13	5	0.0	12D	1	0.03
300	5	Mean	68	36	77*	1	425	52	36	88	0.1	134	12	0.28
		S.D.	11	7	22D	0	73	10	19	13	0.0	11	3	0.03
1000	5	Mean	57	35	53	1	504	38	48	81	0.1	111*	14	0.29
		S.D.	4	4	18	0	135	7	9	12	0.0	10D	1	0.04

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 7-2

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

Blood chemistry (Week 6 of administration)

Male

Dose mg/kg	No.		Na	K	Cl	Ca	P	TP	Albumin	A/G
			mmol/L	mmol/L	mmol/L	mg/dL	mg/dL	g/dL	g/dL	g/dL
0	5	Mean	144	4.7	108	9.3	6.1	6.0	2.6	0.75
		S.D.	1	0.3	2	0.2	0.5	0.2	0.1	0.02
100	5	Mean	144	4.9	107	9.7*	6.5	6.0	2.6	0.77
		S.D.	1	0.1	1	0.2D	0.4	0.3	0.1	0.04
300	5	Mean	144	5.3*	108	9.7	7.0**	6.2	2.7	0.75
		S.D.	1	0.2D	1	0.3	0.3D	0.2	0.2	0.04
1000	5	Mean	143	5.1	108	9.7	7.4**	6.0	2.6	0.77
		S.D.	1	0.4	1	0.2	0.3D	0.1	0.1	0.04

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)
D : Dunnett's test

Table 7-3

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

Blood chemistry (Day 4 of lactation)

Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT)	ALT (GPT)	LDH	γ -GTP	ALP	T.cho	TC	PL	T.bili-rubin	Glucose	BUN	Crea-tinine
			IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
0	5	Mean	111	69	43	1	345	59	44	115	0.1	135	14	0.35
		S.D.	15	8	10	1	149	5	24	7	0.0	8	2	0.03
100	5	Mean	108	52	56	1	251	58	39	114	0.1	134	13	0.36
		S.D.	53	10	23	0	104	10	17	13	0.0	6	2	0.02
300	5	Mean	116	70	51	1	241	66	40	124	0.1	123	14	0.37
		S.D.	17	22	17	0	25	15	12	20	0.0	36	2	0.04
1000	5	Mean	103	59	56	1	300	65	40	129	0.1	120	18	0.32
		S.D.	34	13	7	1	84	19	13	35	0.0	17	7	0.04

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Blood chemistry (Day 4 of lactation)
Female

Dose mg/kg	No.		Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	141	4.2	107	9.8	7.0	6.1	2.7	0.79
		S.D.	1	0.8	2	0.3	0.7	0.2	0.1	0.03
100	5	Mean	141	4.2	106	10.0	7.3	6.4	2.8	0.79
		S.D.	2	0.2	1	0.2	0.6	0.3	0.1	0.03
300	5	Mean	141	4.3	104	10.1	7.8	5.8	2.5	0.77
		S.D.	2	0.4	4	0.3	0.7	0.4	0.2	0.05
1000	5	Mean	141	4.7	105	10.1	7.5	5.9	2.6	0.80
		S.D.	1	0.4	4	0.4	0.6	0.4	0.2	0.02

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 7-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Blood chemistry (Day 14 of recovery)
Male

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL
0	5	Mean	68	31	46	1	404	49	43	88	0.1	148	15	0.31
		S.D.	9	8	8	0	45	11	15	12	0.0	10	2	0.03
1000	5	Mean	87	37	54	1	329*	54	37	91	0.1	144	15	0.30
		S.D.	28	9	23	0	51T	7	11	7	0.0	12	3	0.03

* : p<0.05 (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 7-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Blood chemistry (Day 14 of recovery)
Male

Dose mg/kg	No.		Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	143	4.8	107	9.4	6.4	6.3	2.6	0.73
		S.D.	0	0.4	2	0.3	0.5	0.2	0.1	0.05
1000	5	Mean	143	4.9	106	9.3	6.8	6.1	2.6	0.74
		S.D.	1	0.5	0	0.3	0.4	0.1	0.1	0.03

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Blood chemistry (Day 14 of recovery)
Female

Dose mg/kg	No.		AST (GOT) IU/L	ALT (GPT) IU/L	LDH IU/L	γ -GTP IU/L	ALP IU/L	T.cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	T.bili- rubin mg/dL	Glucose mg/dL	BUN mg/dL	Crea- tinine mg/dL
0	5	Mean	70	31	46	1	224	65	16	129	0.1	131	16	0.35
		S.D.	19	14	8	0	60	5	9	8	0.0	12	1	0.04
1000	5	Mean	62	33	47	1	176	80	20	143	0.1	120	18	0.32
		S.D.	10	9	5	0	26	21	11	28	0.0	22	4	0.06

No significant difference between treated group and control group.

Table 7-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Blood chemistry (Day 14 of recovery)
Female

Dose mg/kg	No.		Na mmol/L	K mmol/L	Cl mmol/L	Ca mg/dL	P mg/dL	TP g/dL	Albumin g/dL	A/G
0	5	Mean	142	4.4	110	9.5	4.2	6.7	2.9	0.77
		S.D.	1	0.2	2	0.1	0.9	0.2	0.1	0.02
1000	5	Mean	144*	4.3	110	9.5	5.1	6.7	2.8*	0.71**
		S.D.	1T	0.2	1	0.2	0.5	0.2	0.0T	0.03T

* : p<0.05 ; ** : p<0.01 (Significant difference from control group)
T : Student's t-test

Table 8-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Organ weight of male rats (Main group)

Dose mg/kg		Body weight g	Brain g(g/100g BW)	Thyroid (R+L) mg(mg/100g BW)	Thymus mg(mg/100g BW)	Heart g(g/100g BW)	Liver g(g/100g BW)
0	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	469	2.06	22.7	265	1.31	12.34
Absolute 100	S.D.	42	0.07	6.1	128	0.10	1.69
	No.	5	5	5	5	5	5
300	Mean	488	2.06	25.6	320	1.34	13.34
	S.D.	25	0.17	2.6	98	0.06	1.27
1000	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	461	2.06	22.9	261	1.36	12.14
Relative 100	S.D.	27	0.08	4.0	72	0.10	1.13
	No.	5	5	5	5	5	5
300	Mean	461	2.06	22.9	261	1.36	12.14
	S.D.	27	0.08	4.0	72	0.10	1.13
1000	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	392**	2.07	19.1	182	1.20	11.87
Relative 100	S.D.	20D	0.04	4.4	33	0.07	0.91
	No.	5	5	5	5	5	5
300	Mean	461	2.06	22.9	261	1.36	12.14
	S.D.	27	0.08	4.0	72	0.10	1.13
1000	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	392**	2.07	19.1	182	1.20	11.87
Relative 100	S.D.	20D	0.04	4.4	33	0.07	0.91
	No.	5	5	5	5	5	5
300	Mean	461	2.06	22.9	261	1.36	12.14
	S.D.	27	0.08	4.0	72	0.10	1.13
1000	No.	5	5	5	5	5	5
	Mean	392**	2.07	19.1	182	1.20	11.87
Relative 100	S.D.	20D	0.04	4.4	33	0.07	0.91

** : p<0.01 (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 8-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Organ weight of male rats (Main group)

Dose mg/kg		No.	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)	Body weight g	Testis (R+L)	Epididymis (R+L)
			g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
0	No.	5		5	5	12	12	12
	Mean		0.68	3.12	60	478	3.31	1242
	S.D.		0.08	0.38	13	32	0.33	117
Absolute 100	No.	5		5	5	12	12	12
	Mean		0.77	3.22	60	474	3.16	1206
	S.D.		0.08	0.14	4	32	0.44	109
300	No.	5		5	5	12	12	12
	Mean		0.66	3.11	56	469	3.27	1254
	S.D.		0.04	0.13	5	26	0.21	68
1000	No.	5		5	5	12	12	12
	Mean		0.69	2.94	56	417**	3.17	1210
	S.D.		0.04	0.20	6	35D	0.20	79
0	No.	5		5	5	12	12	12
	Mean		0.15	0.66	12	0.69	0.69	260
	S.D.		0.01	0.05	2	0.07	0.07	25
Relative 100	No.	5		5	5	12	12	12
	Mean		0.16	0.66	12	0.67	0.67	256
	S.D.		0.02	0.03	1	0.10	0.10	32
300	No.	5		5	5	12	12	12
	Mean		0.14	0.68	12	0.70	0.70	268
	S.D.		0.01	0.04	1	0.07	0.07	23
1000	No.	5		5	5	12	12	12
	Mean		0.17*	0.75*	14	0.76	0.76	292*
	S.D.		0.02D	0.07D	2	0.05	0.05	24D

*: p<0.05; **: p<0.01 (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 8-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Organ weight of female rats (Main group)

Dose mg/kg		No.	Body weight g	Brain	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart	Liver
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
0	No.	5		5	5	5	5	5
	Mean		299	1.90	15.2	213	0.91	9.71
	S.D.		9	0.07	2.3	65	0.04	0.71
Absolute 100	No.	5		5	5	5	5	5
	Mean		290	1.91	16.9	192	0.91	10.11
	S.D.		14	0.10	3.6	48	0.04	0.82
300	No.	5		5	5	5	5	5
	Mean		289*	1.89	14.6	105*	0.86	9.20
	S.D.		27D	0.10	2.7	57D	0.06	1.46
1000	No.	5		5	5	5	5	5
	Mean		238**	1.89	14.5	76**	0.78**	9.88
	S.D.		15D	0.09	2.7	54D	0.05D	0.87
0	No.	5		5	5	5	5	5
	Mean		0.64	5.1	71	0.31	3.25	
	S.D.		0.02	0.8	21	0.02	0.16	
Relative 100	No.	5		5	5	5	5	5
	Mean		0.66	5.8	67	0.31	3.49	
	S.D.		0.02	1.1	18	0.02	0.20	
300	No.	5		5	5	5	5	5
	Mean		0.71	5.4	38*	0.32	3.40	
	S.D.		0.07	0.7	17D	0.02	0.35	
1000	No.	5		5	5	5	5	5
	Mean		0.80**	6.1	31*	0.33	4.15**	
	S.D.		0.06D	0.8	21D	0.02	0.31D	

*: p<0.05; **: p<0.01 (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 8-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Organ weight of female rats (Main group)

Dose mg/kg		No.	Spleen	Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	0	5	5	5	5
		Mean	0.65	1.84	80
		S.D.	0.07	0.10	8
	100	5	5	5	5
		Mean	0.63	1.91	80
		S.D.	0.11	0.12	8
	300	5	5	5	5
		Mean	0.55	1.87	69
		S.D.	0.12	0.21	6
	1000	5	5	5	5
		Mean	0.58	1.86	62**
		S.D.	0.23	0.18	6D
Relative	0	5	5	5	5
		Mean	0.22	0.62	27
		S.D.	0.03	0.02	3
	100	5	5	5	5
		Mean	0.22	0.68	27
		S.D.	0.04	0.03	3
	300	5	5	5	5
		Mean	0.20	0.70	26
		S.D.	0.03	0.08	2
	1000	5	5	5	5
		Mean	0.24	0.78**	26
		S.D.	0.09	0.08D	3

** : p<0.01 (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 8-5 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Organ weight of male rats (Recovery group)

Dose mg/kg	No. of animals		Body weight	Brain	Thyroid (R+L)	Thymus	Heart	Liver	
			g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	
Absolute	0	5	479	2.11	21.6	266	1.37	12.46	
		Mean S.D.	42	0.12	2.6	33	0.18	1.21	
	1000	5	459	2.11	24.6	258	1.42	12.82	
		Mean S.D.	27	0.10	3.7	92	0.12	1.47	
	Relative	0	5		0.44	4.5	56	0.28	2.60
			Mean S.D.		0.04	0.5	8	0.03	0.10
1000		5		0.46	5.3	56	0.31	2.79	
		Mean S.D.		0.03	0.7	18	0.01	0.20	

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-6 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Organ weight of male rats (Recovery group)

Dose mg/kg	No. of animals		Spleen		Kidney (R+L)		Adrenal (R+L)		Testis (R+L)		Epididymis (R+L)	
			g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)		
Absolute	0	5	Mean	0.76	3.21	61	3.15	1297				
			S.D.	0.16	0.38	7	0.27	131				
1000	5	5	Mean	0.75	3.14	62	3.40	1340				
			S.D.	0.07	0.31	8	0.41	89				
Relative	0	5	Mean	0.16	0.67	13	0.86	272				
			S.D.	0.03	0.05	1	0.06	33				
1000	5	5	Mean	0.16	0.68	14	0.74	292				
			S.D.	0.01	0.04	2	0.05	9				

No significant difference between treated group and control group.

Table 8-7 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Organ weight of female rats (Recovery group)

Dose mg/kg	No. of animals		Body weight		Brain		Thyroid (R+L)		Thymus		Heart		Liver	
			g	g	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)		
Absolute	0	5	Mean	264	1.92	16.7	253	0.83	6.42					
			S.D.	24	0.05	2.6	73	0.08	0.55					
1000	5	5	Mean	256	1.93	19.0	218	0.84	7.29					
			S.D.	23	0.11	2.7	43	0.04	1.09					
Relative	0	5	Mean		0.73	6.4	94	0.32	2.44					
			S.D.		0.06	1.5	19	0.03	0.18					
1000	5	5	Mean		0.76	7.5	86	0.33	2.84*					
			S.D.		0.10	1.3	20	0.02	0.21T					

*: p<0.05 (Significant difference from control group)
T: Student's t-test

Table 8-8 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Organ weight of female rats (Recovery group)

Dose mg/kg	No. of animals		Spleen		Kidney (R+L)	Adrenal (R+L)
			g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	
Absolute	0	5	Mean	0.47	1.75	67
			S.D.	0.03	0.16	8
	1000	5	Mean	0.56	1.86	74
			S.D.	0.16	0.19	9
Relative	0	5	Mean	0.18	0.66	25
			S.D.	0.01	0.03	3
	1000	5	Mean	0.22	0.73	29
			S.D.	0.04	0.08	3

No significant difference between treated group and control group.

Table 9-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Gross pathological findings (Dead animal)

Organs	Sex:	F
Findings	Dose(mg/kg):	1000
	Number:	1
Spleen		
Small		1
Thymus		
Small		1

Table 9-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M	M	M	M	F	F	F	F
		0 12	100 12	300 12	1000 12	0 12	100 12	300 12	1000 11
Gross pathological findings (Main group)									
General descriptions									
Undernourishment		0	0	0	0	0	0	0	1
Cerebrum									
Focus, depressed		0	0	0	0	0	1	0	0
Epididymis									
Small		0	1	0	0	-	-	-	-
Focus, yellow		0	0	0	1	-	-	-	-
Liver									
Discoloration, dark		0	0	0	8	0	0	0	0
Adhesion		0	1	0	0	0	0	0	0
Stomach									
Focus, white, glandular stomach		1	0	0	0	0	0	0	0
Focus, depressed, forestomach		0	0	0	0	0	0	1	0
Focus, dark red, glandular stomach		0	0	0	0	0	0	1	1
Focus, dark red, forestomach		0	0	0	0	0	0	1	0
Thickening, limiting ridge		0	0	0	0	0	0	1	0
Testis									
Small		0	1	0	0	-	-	-	-
Thymus									
Small		0	0	0	0	0	0	1	3
Uterus									
Hypoplasia		-	-	-	-	0	1	0	0

- : Not applicable.

Table 9-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M	M	F	F
		0 5	1000 5	0 5	1000 5
Gross pathological findings (Recovery group)					
All tissues					
Not remarkable		5	5	5	5

Table 10-1 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Histopathological findings (Dead animal)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	F 1000 1
Bone+Bone marrow, sternal		
Number examined		1
Degeneration, chondromucinous		1
minimal		1
Liver		
Number examined		1
Vacuolation, hepatocyte, periportal		1
minimal		1
Spleen		
Number examined		1
Atrophy, white pulp		1
minimal		1
Thymus		
Number examined		1
Atrophy		1
moderate		1

Table 10-2 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Histopathological findings (Main group)

Organs	Sex: Dose(mg/kg): Number:	M 0 12	M 100 12	M 300 12	M 1000 12	F 0 12	F 100 12	F 300 12	F 1000 11
Bone+Bone marrow, sternal									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Degeneration, chondromucinous		5	0	0	5	5	0	0	4
minimal		5	0	0	5	5	0	0	4
Cerebrum									
Number examined		5	0	0	5	5	1	0	5
Malformation		0	0	0	0	0	1	0	0
minimal		0	0	0	0	0	1	0	0
Epididymis									
Number examined		5	1	0	5	-	-	-	-
Hypospermia		0	1	0	0	-	-	-	-
severe		0	1	0	0	-	-	-	-
Cell debris, ductal		0	1	0	0	-	-	-	-
minimal		0	1	0	0	-	-	-	-
Heart									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Cardiomyopathy		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Intestine, cecum									
Number examined		12	12	12	12	12	12	12	11
Cell infiltration, mucosal		3	1	1	5	1	0	1	3
minimal		2	1	1	5	1	0	1	3
mild		1	0	0	0	0	0	0	0
Cell infiltration, serosal		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Necrosis, single cell, mucosal		0	4	3	8	0	2	3	7
minimal		0	4	3	8	0	2	3	7
mild		0	0	0	1	0	0	0	0
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	1	3	7	0	1	4	6
minimal		0	1	3	7	0	1	4	6
Intestine, colon									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Cell infiltration, serosal		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Kidney									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Vacuolation, tubular cell		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Regeneration, tubular		4	0	0	2	1	0	0	0
minimal		4	0	0	2	1	0	0	0
Mineralization		0	0	0	0	0	0	0	2
minimal		0	0	0	0	0	0	0	2
Hyperplasia, transitional cell		0	0	0	0	0	0	0	1
minimal		0	0	0	0	0	0	0	1
Liver									
Number examined		12	12	12	12	12	12	12	11
Vacuolation, hepatocyte, periportal		11	10	7	0	5	4	1	0
minimal		8	9	7	0	5	4	1	0
mild		3	1	0	0	0	0	0	0
Necrosis, focal		0	0	0	0	0	0	1	0
minimal		0	0	0	0	0	0	1	0
Hematopoiesis, extramedullary		0	0	0	0	1	0	0	1
minimal		0	0	0	0	1	0	0	1
Microgranuloma		10	10	8	8	2	2	2	3
minimal		10	10	8	8	2	2	2	3

- : Not applicable

Table 10-3 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Histopathological findings (Main group)

Organs	Sex:	M	M	M	M	F	F	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 12	100 12	300 12	1000 12	0 12	100 12	300 12	1000 11
Liver (continued)									
Fibrosis, capsular		0	1	0	0	0	0	0	0
minimal		0	1	0	0	0	0	0	0
Altered cell focus, eosinophilic		0	0	0	0	0	1	0	0
minimal		0	0	0	0	0	1	0	0
Lung (bronchus)									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Mineralization, arterial wall		1	0	0	0	2	0	0	0
minimal		1	0	0	0	2	0	0	0
Accumulation, foamy cell		2	0	0	2	0	0	0	1
minimal		1	0	0	2	0	0	0	1
mild		1	0	0	0	0	0	0	0
Inflammatory change, focal		0	0	0	0	1	0	0	0
minimal		0	0	0	0	1	0	0	0
Spleen									
Number examined		5	0	0	5	12	12	12	11
Hematopoiesis, extramedullary		2	0	0	3	12	12	11	8
minimal		2	0	0	3	5	6	3	3
mild		0	0	0	0	7	6	2	5
Stomach									
Number examined		5	0	0	5	5	0	4	5
Inflammation, muscular layer/serosa		0	0	0	0	0	0	0	1
mild		0	0	0	0	0	0	0	1
Erosion, glandular stomach		2	0	0	0	0	0	1	1
minimal		2	0	0	0	0	0	2	1
Ulcer, forestomach		0	0	0	0	0	0	1	0
minimal		0	0	0	0	0	0	1	0
mild		0	0	0	0	0	0	1	0
Testis									
Number examined		5	1	0	5	-	-	-	-
Atrophy, seminiferous tubular		1	1	0	0	-	-	-	-
minimal		1	1	0	0	-	-	-	-
severe		0	1	0	0	-	-	-	-
Thymus									
Number examined		5	0	0	5	12	12	12	11
Atrophy		0	0	0	0	1	1	4	5
minimal		0	0	0	0	1	1	2	1
mild		0	0	0	0	1	0	1	1
moderate		0	0	0	0	0	0	1	2
severe		0	0	0	0	0	0	0	1
Thyroid									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Cyst, ultimobranchial		1	0	0	0	1	0	0	1
minimal		1	0	0	0	1	0	0	1
Urinary bladder									
Number examined		5	0	0	5	5	0	0	5
Cell infiltration, mucosal		1	0	0	0	0	0	0	0
minimal		1	0	0	0	0	0	0	0
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	0	0	0	0	0	0	1
mild		0	0	0	0	0	0	0	1
Uterus									
Number examined		-	-	-	-	5	1	0	5
Hypoplasia		-	-	-	-	0	1	0	0
mild		-	-	-	-	0	1	0	0

- : Not applicable

Table 10-4 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Histopathological findings (Recovery group)

Organs	Sex:	M	M	F	F
Findings	Dose(mg/kg): Number:	0 5	1000 5	0 5	1000 5
Intestine, cecum					
Number examined		5	5	5	5
Cell infiltration, mucosal		1	2	0	2
minimal		1	2	0	2
Hyperplasia, mucosal, diffuse		0	1	0	0
minimal		0	1	0	0
Liver					
Number examined		5	5	5	5
Vacuolation, hepatocyte, periportal		1	0	1	0
minimal		1	0	1	0
Microgranuloma		4	4	5	5
minimal		4	4	5	5
Spleen					
Number examined		0	0	5	5
Hematopoiesis, extramedullary		0	0	2	2
minimal		0	0	2	2

Table 11 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Estrous cycle in female rats during the pre-mating period (Main group)

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean±S.D.	Mean duration of cycles Mean±S.D.
		0	1	2	3	4		
0	12	0	0	0	5	7	3.6±0.5	4.1±0.3
100	12	0	0	0	7	5	3.4±0.5	4.4±0.5
300	12	0	0	0	6	6	3.5±0.5	4.1±0.2
1000	12	0	0	0	8	4	3.3±0.5	4.4±0.5

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 12 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male			Female			
		Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean±S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)
0	12	2.8±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.8±1.1	12/12(100.0)	12/12(100.0)
100	12	3.0±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.0±1.0	12/12(100.0)	12/12(100.0)
300	12	2.4±1.3	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.4±1.3	12/12(100.0)	12/12(100.0)
1000	12	2.7±1.2	12/12(100.0)	11/12(91.7)	12	2.7±1.2	12/12(100.0)	11/12(91.7)

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals) X 100
b): (No. of pregnant females / No. of copulated males) X 100
c): (No. of pregnant animals / No. of copulated females) X 100
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 13 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with live pups	Delivery index % a)	Gestation period	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % b)	No. of stillborn pups (%)c)	No. of liveborn pups	Live birth index % d)
0	Total	12	12	100.0		193	181		2	166	
	Mean				22.2	16.1	15.1	93.8	(1.0)	13.8	99.0
	S.D.				0.2	1.0	1.7	8.8	(2.4)	2.2	2.4
100	Total	12	12	100.0		195	183		2	173	
	Mean				22.0	16.3	15.3	93.9	(1.1)	14.4	98.9
	S.D.				0.3	1.7	2.3	10.6	(3.8)	2.4	3.8
300	Total	12	12	100.0		209	191		2	175	
	Mean				22.0	17.4	15.9	91.5	(1.4)	14.6	98.7
	S.D.				0.3	1.5	1.6	6.8	(3.2)	1.9	3.2
1000	Total	11	11	100.0		172	162		2	151	
	Mean				22.1	15.6	14.7	94.7	(1.3)	13.7	98.7
	S.D.				0.4	1.9	1.5	6.9	(3.0)	1.4	3.0

a): (No. of females which delivered live pups / No. of pregnant females) × 100
b): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea) × 100
c): (No. of stillborn pups / No. of stillborn and liveborn pups) × 100
d): (No. of liveborn pups / No. of stillborn and liveborn pups) × 100
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 14 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
External examination of liveborn pups

Dose mg/kg	No. of dams		No. of males	No. of females	Sex ratio a)	Body weight(g)		External b) abnormalities(%)c)
						Male	Female	
0	12	Total	82	84	0.49			0
		Mean	6.8	7.0		6.5	6.3	(0.0)
		S.D.	2.4	2.0		0.5	0.4	(0.0)
100	12	Total	80	93	0.46			0
		Mean	6.7	7.8		6.5	6.1	(0.0)
		S.D.	1.5	1.9		0.5	0.5	(0.0)
300	12	Total	95	80	0.54			0
		Mean	7.9	6.7		6.2	6.1	(0.0)
		S.D.	2.9	1.4		0.4	0.4	(0.0)
1000	11	Total	81	70	0.54			0
		Mean	7.4	6.4		5.5**	5.1**	(0.0)
		S.D.	3.0	2.1		0.6D	0.6D	(0.0)

a): No. of males / (No. of males + No. of females)
b): No. of liveborn pups with external abnormalities
c): (No. of liveborn pups with external abnormalities / No. of liveborn pups) × 100
** : p < 0.01 (Significant difference from control group)
D: Dunnett's test

Table 15 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live pups		Viability index on day 4 after birth % a)
		Day 0	Day 4	
0	Total	12	166	166
	Mean		13.8	13.8
	S.D.		2.2	2.2
100	Total	12	173	173
	Mean		14.4	14.4
	S.D.		2.4	2.4
300	Total	12	175	172
	Mean		14.6	14.3
	S.D.		1.9	1.8
1000	Total	10	136	131
	Mean		13.6	13.1
	S.D.		1.4	1.2

a): (No. of live pups on day 4 / No. of liveborn pups on day 0) X 100
No significant difference in any treated groups from control group.

Table 16 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone

Body weight of pups

Dose mg/kg		Male		Female	
		0	4	0	4a)
0	No.	12	12	12	12
	Mean	6.5	10.1	6.3	9.8
	S.D.	0.5	1.4	0.4	1.3
100	No.	12	12	12	12
	Mean	6.5	10.1	6.1	9.5
	S.D.	0.5	1.1	0.5	1.1
300	No.	12	12	12	12
	Mean	6.2	8.6*	6.1	8.3*
	S.D.	0.4	1.1D	0.4	1.1D
1000	No.	11 ^{b)}	10	11	10
	Mean	5.5**	7.1**	5.1**	6.7**
	S.D.	0.6D	1.7D	0.6D	1.3D

Unit: g

No.: No. of dams

a): Day after birth

b): One dam died on day 0 of lactation.

*: p<0.05; **: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 17 A combined repeated-dose/reproductive-developmental toxicity study in rats treated orally with 2,3,4,4'-Tetrahydroxybenzophenone
Gross pathological findings in pups on day 4 after birth

	Dose (mg/kg)				
	0	100	300	1000	
Male					
No. of pups examined	92	90	93	68	
No. of pups with abnormal findings	0	1	0	9	
Thymic remnant in neck	0	1	0	0	
Diaphragmatic hernia	0	0	0	1	
Undernourishment	0	0	0	8	
Female					
No. of pups examined	84	93	79	63	
No. of pups with abnormal findings	1	0	0	5	
Thymic remnant in neck	1	0	0	1	
Undernourishment	0	0	0	4	

[要 約]

イソシアヌル酸 (ICA) は、CHL/IU 細胞 (チャイニーズ・ハムスター、肺) に染色体異常を誘発しなかった。

ICA は CHL/IU 細胞に対して、連続処理 (新鮮培地中で24時間処理) および短時間処理の S9 mix 存在下および非存在下 (それぞれ S9 反応液および MEM 培地中で 6時間処理後 18時間の回復時間) で、最高処理濃度である 1.3 mg/ml (10 mM) においても 50%を越える増殖抑制は認められなかった。

このことから染色体異常試験において、連続処理 (24時間および 48時間処理) および短時間処理 (S9 mix 存在下および非存在下) とともに 1.3 mg/ml (10 mM) を最高処理濃度とし、公比 2 で各濃度を設定した。染色体分析は、全ての系列で 1.3 mg/ml (10 mM) の濃度含む 3濃度群を観察対象とした。

ICA はいずれの処理条件下においても、染色体の構造異常および倍数性細胞を誘発しなかった。

溶媒の背景データ (Appendix 2) と被験物質処理群間で、フィッシャーの直接確率法²⁾により、familywiseの有意水準を5%として有意差検定を実施した。直接確率法で有意差がある場合、用量依存性の有無をコ克蘭・アーミテッジの傾向性検定³⁾ ($p < 0.05$)により判定した。両検定でともに有意差が認められた場合を陽性とし、直接確率法でのみ有意差が認められた場合は疑陽性とした。

[結 果]

ICAは連続処理および短時間処理した場合、処理限界濃度の1.3 mg/ml (10 mM)を含むいずれの処理濃度においても、染色体の構造異常および倍数性細胞を誘発しなかった (Table 1、2)。

一方、陽性対照物質として用いたMCは、連続処理において染色体の構造異常を誘発し (Table 1)、CPAは短時間処理のS9 mix存在下において染色体の構造異常を誘発した (Table 2)。これらの陽性対照物質の結果より、本実験系の成立が確認された。

[特記事項]

本試験の実施にあたり、試験の信頼性に悪影響を及ぼす疑いのある予期し得なかった事態および試験計画書からの逸脱は無かった。

[参考文献]

- 1) 日本環境変異原学会・哺乳動物試験分科会編:「化学物質による染色体異常アトラス」, 朝倉書店, 東京 (1988)
- 2) 吉村 功編:「毒性・薬効データの統計解析、事例研究によるアプローチ」, サイエンス・エディターズ社, 東京 (1987)
- 3) 吉村 功, 大橋靖夫編:「毒性試験講座 14、毒性試験データの統計解析」, 地人書館, 東京 (1992)

Table 1 Chromosome analysis of Chinese hamster cells (CHL/IU) continuously treated with isocyanuric acid (ICA)* without S9 mix

Group	Concentration (mg/ml)	Time of exposure (h)	No. of cells analysed	No. of structural aberrations						Others ³⁾	No. of cells with aberrations		Polyploid ⁴⁾ (%)	Trend test ⁵⁾		Concurrent cytotoxicity ⁶⁾ (%)	
				gap	ctb	cte	csb	cse	mul ²⁾		total	TAG (%)		TA (%)	SA		NA
Control ¹⁾			200	1	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)	0 (0.0)	0.63			
Solvent	0	24	200	1	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)	0 (0.0)	0.25			100.0
ICA	0.33	24	200	1	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)	0 (0.0)	0.50			95.0
ICA	0.65	24	200	1	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)	0 (0.0)	0.63	NT	NT	95.0
ICA	1.3	24	200	1	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)	0 (0.0)	0.50			106.5
MC	0.00005	24	200	20	65	134	1	1	10	231	1	116 (58.0)	105 (52.5)	0.25			
Solvent ¹⁾	0	48	200	0	1	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0.13			100.0
ICA	0.33	48	200	1	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)	0 (0.0)	0.38			101.5
ICA	0.65	48	200	1	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)	0 (0.0)	0.50	NT	NT	100.0
ICA	1.3	48	200	1	0	1	0	0	0	2	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0.13			109.0
MC	0.00005	48	200	6	44	135	6	6	40	237	2	96 (48.0)	93 (46.5)	0.38			

Abbreviations, gap : chromatid gap and chromosome gap, ctb : chromatid break, cte: chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange (dicentric and ring), mul : multiple aberrations, TAG : total no. of cells with aberrations, TA : total no. of cells with aberrations except gap, SA : structural aberration, NA : numerical aberration, MC : mitomycin C, NT: not tested.

1) Dimethyl sulfoxide was used as solvent. 2) More than ten aberrations in a cell were scored as 10. 3) Others, such as attenuation and premature chromosome condensation, were excluded from the no. of structural aberrations. 4) Eight hundred cells were analysed in each group. 5) Cochran • Armitage's trend test was done ($p < 0.05$) when the incidence of TAG and polyploid in the treatment groups was significantly different from historical solvent control ($p < 0.05$) by Fisher's exact test. 6) Cell confluency, representing cytotoxicity, was measured with MonocellaterTM.* : Purity was 99.5 wt%. Water (0.3%) and urea (0.2%) were contained as impurities.

Table 2 Chromosome analysis of Chinese hamster cells (CHL/IU) treated with isocyanuric acid (ICA)* with and without S9 mix

Group	Concentration (mg/ml)	S9 mix	Time of exposure (h)	No. of cells analysed	No. of structural aberrations						Others ³⁾	No. of cells with aberrations		Polyploid ⁴⁾ (%)	Trend test ⁵⁾		Concurrent ⁶⁾ cytotoxicity (%)	
					gap	ctb	cte	csb	cse	mul ²⁾		total	TAG (%)		TA (%)	SA		NA
Control ¹⁾				200	1	2	2	0	0	0	5	0	3 (1.5)	3 (1.5)	1.38			—
Solvent ¹⁾	0	-	6-(18)	200	1	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)	0 (0.0)	0.38			100.0
ICA	0.33	-	6-(18)	200	0	1	1	0	0	0	2	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0.75			109.0
ICA	0.65	-	6-(18)	200	0	1	1	0	0	0	2	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0.63	NT	NT	106.5
ICA	1.3	-	6-(18)	200	2	0	0	0	0	0	2	0	2 (1.0)	0 (0.0)	0.63			95.5
CPA	0.005	-	6-(18)	200	3	2	0	0	0	0	5	0	5 (2.5)	2 (1.0)	0.88			—
Solvent ¹⁾	0	+	6-(18)	200	1	1	1	0	0	0	3	0	3 (1.5)	2 (1.0)	0.75			100.0
ICA	0.33	+	6-(18)	200	2	0	1	0	0	0	3	0	3 (1.5)	1 (0.5)	0.25			99.5
ICA	0.65	+	6-(18)	200	0	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0.25	NT	NT	104.5
ICA	1.3	+	6-(18)	200	1	0	0	0	0	0	1	0	1 (0.5)	0 (0.0)	0.63			107.0
CPA	0.005	+	6-(18)	200	7	33	34	0	2	0	76	0	51 (25.5)	48 (24.0)	0.75			—

Abbreviations : gap : chromatid gap and chromosome gap, ctb : chromatid break, cte: chromatid exchange, csb : chromosome break, cse : chromosome exchange (dicentric and ring etc.), mul : multiple aberrations, TAG : total no. of cells with aberrations, TA : total no. of cells with aberrations except gap, SA : structural aberration, NA : numerical aberration, CPA : cyclophosphamide, NT: not tested.

1) Dimethyl sulfoxide was used as solvent. 2) More than ten aberrations in a cell were scored as 10. 3) Others, such as attenuation and premature chromosome condensation, were excluded from the no. of structural aberrations. 4) Eight hundred cells were analysed in each group. 5) Cochran • Armitage's trend test was done ($p < 0.05$) when the incidence of TAG and polyploid in the treatment groups was significantly different from historical solvent control ($p < 0.05$) by Fisher's exact test. 6) Cell confluency, representing cytotoxicity, was measured with MonocellaterTM. * : Purity was 99.5 wt%. Water (0.3%) and urea (0.2%) were contained as impurities.

要約

プール等での殺菌用塩素の安定剤として広く用いられている高生産量既存化学物質イソシアヌル酸について、反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験をSD系〔Crj:CD(SD)〕ラットを用い、0、10、40、150および600mg/kg/day用量で実施した。動物は1群雌雄各10匹とし、被験物質は交配開始14日前から雄は44日間、雌は分娩後哺育3日（41～48日間）まで投与した。

1. 反復投与毒性

雌雄の親動物とも、600mg/kg群で毒性影響と考えられる変化が認められた。雄親について、赤色尿の排泄および体重増加の抑制が認められた。尿検査で、尿の混濁、被験物質と類似した板状の結晶物質の析出、赤血球および白血球の出現率の増加が認められた。血液学検査で、赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値の減少、血液生化学検査で、尿素窒素およびクレアチニンの増加ならびにナトリウム量の減少が認められた。病理組織学検査で、腎臓に尿細管の拡張、尿細管上皮の壊死および過形成、好塩基性尿細管の増加、好中球の浸潤、鉍質沈着、線維化などの変化、膀胱に粘膜上皮の過形成、副腎に皮質束状帯細胞の空胞化が認められ、腎臓の絶対および相対重量ならびに副腎の相対重量は増加した。一方、雌親について、雄親と同様の赤色尿の排泄および腎臓、膀胱および副腎の病理学的変化が認められたほか、胸腺の萎縮例の増加が認められた。

以上の結果から、イソシアヌル酸のラットへの反復投与による主な毒性影響は腎臓および膀胱に認められ、副腎および胸腺に対する影響も認められた。無影響量は、雌雄とも150mg/kg/dayと推定された。

2. 生殖発生毒性

親動物の交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、出産率、分娩率、分娩および哺育状態に変化は認められなかった。児動物に対しても、総出産児数、新生児数、性比、出生率、体重、形態および哺育4日生存率に、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。

したがって、雌雄親動物の生殖能および児動物の発生に対する無影響量は、いずれも600mg/kg/dayと推定された。

(2) 外表異常および一般状態観察

分娩完了後、新生児について口腔内を含む外表の異常を観察した。また、毎日一般状態および生死を確認し、出生率〔(出産確認時生児数/総出産児数)×100〕および新生児生存率〔(哺育4日生児数/出産確認時生児数)×100〕を求めた。

(3) 体重測定

新生児について哺育0日および4日に雌雄別に各腹ごとの総体重を測定し、1匹当たりの平均体重を算出した。

(4) 病理学検査

死亡例はその都度、生存例は雌親の解剖時(哺育4日)にエーテル・クロロホルムで麻酔死させ、胸腹部における主要器官を肉眼的に観察した。

6. 統計処理

得られた平均値あるいは頻度について、対照群との間の有意差(危険率5%以下)を次の方法で検定した。

体重、摂餌量、血液学および血液生化学データ、器官重量、黄体数、着床数、妊娠期間、産児数などのパラメトリックデータは、Bartlettの分散検定を行った。分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行い、その結果有意差を認めた場合、Dunnett法またはScheffé法(群の大きさが異なる場合)により対照群に対する各群の比較検定を行った。分散が一様でない場合ならびに着床率、出生率、分娩率、新生児生存率、尿検査の定性的データなどのノンパラメトリックデータはKruskal-Wallisの順位検定を行い、その結果有意差を認めた場合、Dunnett法またはScheffé法(群の大きさが異なる場合)により対照群に対する各群の比較検定を行った。親動物の生存率、交尾率、受胎率、出産率、出産児の性比、一般状態の変化および病理学的異常例の出現率などのカテゴリカルデータは、 χ^2 検定を行った。なお、病理学的異常が対照群にも認められ、被験物質の影響が変化の程度の差として現れる所見については、データを適宜併合して2つのカテゴリーとし、検定した。

試験結果

1. 反復投与毒性

1) 死亡動物 (Tables 1, 2, Appendices 9, 10)

死亡は各群の雌雄とも認められなかった。

2) 一般状態 (Tables 3, 4, Appendices 11, 12)

妊娠を成立させた雄において、赤色尿の排泄が600mg/kg群の10匹中9匹に認められた。分娩し哺育も順調であった雌においても600mg/kg群で、赤色尿の排泄が10匹中3匹に認められたほ

か削瘦が4匹、被毛の汚れが2匹に認められた。これら以外にも雌雄に変化が認められたが、発現率が低く、用量依存的な変化でもなかった。10、40および150mg/kg群で認められた交配不成立を含む妊娠不成立の対あるいは出産後全児死亡の雌には、変化は認められなかった。

3) 体重 (Figures 1, 2, Tables 5, 6, Appendices 13, 14)

雄において、600mg/kg群の投与22日以降の体重は対照群と比べて有意に低値を示し、投与期間中の体重増加量は有意に減少した。

雌においては、体重に有意な変化は認められなかったが、600mg/kg群で哺育期間中に体重が著しく減少する例が認められた。

4) 摂餌量 (Figures 3, 4, Tables 7, 8, Appendices 15, 16)

600mg/kg群で、雄は投与29日まで、雌は投与1日、妊娠0日および哺育3日の摂餌量が対照群を下回る傾向にあったが、有意な変化ではなかった。

5) 雄の尿所見 (Table 9, Appendix 17)

150および600mg/kg群で、尿の混濁する例が有意に増加した。また、600mg/kg群で、沈渣中赤血球および白血球の有意な増加が認められた。さらに、40、150および600mg/kg群の沈渣中には多くは板状を呈する結晶物質が認められ、その形態は水中で析出した被験物質と類似したものであった。

6) 雄の血液学所見 (Table 10, Appendix 18, 背景データ: Appendix 30)

600mg/kg群で、赤血球数、血色素量およびヘマトクリット値の有意な減少が認められた。平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度には変化は認められず、網状赤血球数は増加傾向にあったが、有意な変化ではなかった。

7) 雄の血液生化学所見 (Table 11, Appendix 19, 背景データ: Appendix 30)

600mg/kg群で、尿素窒素およびクレアチニンの有意な増加ならびにナトリウムの有意な減少が認められた。なお、GPT、 γ -GTPおよびグルコースにも有意差が認められたが、いずれも用量依存的な変化でなく、また背景データにおける正常範囲内の変動であった。

8) 剖検所見 (Tables 12, 13, Appendices 20, 21)

妊娠を成立させた雄において、600mg/kg群で10匹中腎臓の腫大/退色が7匹、副腎の退色が6匹に認められた。分娩し哺育も順調であった雌においても、600mg/kg群で10匹中腎臓の腫大/

退色が全例、副腎の退色が5匹に認められた。さらに、胸腺の萎縮は対照群を含む150mg/kg以下の群で0~1匹に認められたのに対し、600mg/kg群では4匹と増加する傾向にあった。交配不成立を含む妊娠不成立の対においては、雌雄とも変化は認められなかった。40および150mg/kg群の各1匹に認められた分娩後全児死亡の雌においては、副腎の退色が共通して認められたほか、40mg/kg群の例で捕食した児動物の肉片と思われる多量の内容物による胃の膨満および胸腺の萎縮が認められた。以上の所見以外にも変化は認められたが、用量依存的でなく発現率も低かった。

9) 器官重量 (Tables 14, 15, Appendices 22~25)

600mg/kg群で雌雄に腎臓の絶対および相対重量、副腎の相対重量、雄に脾臓の相対重量、雌に脳の相対重量の有意な増加が認められた。また、雄の下垂体は150mg/kg群で絶対および相対重量、600mg/kg群で相対重量の有意な増加が認められた。なお、雄の肝臓、雌の甲状腺および下垂体にも有意差が認められたが、用量依存的な変化ではなかった。

10) 病理組織学所見 (Tables 16, 17, Appendices 20, 21, Photos 1~14)

被験物質の投与に起因すると考えられる変化が、600mg/kg群で雌雄の腎臓、膀胱、副腎および雌の胸腺に認められた。

妊娠を成立させた雄において、腎臓には10匹中全例に、ネフロン単位でび漫性の尿細管拡張が認められた。尿細管の拡張は遠位尿細管、集合管および乳頭管に認められ、近位尿細管も拡張する傾向にあった。多くの例で尿細管上皮の壊死および過形成、再生像と考えられる好塩基性尿細管の増加、間質の線維化、髄質に好中球の浸潤などを伴っており、拡張した尿細管には脱落した上皮細胞や浸潤細胞の集塊が認められた。また、皮質から皮髄境界部にかけて、鉍質沈着がみられる例もあった。膀胱には粘膜の過形成が2匹に認められ、その内の1匹の粘膜下織には好中球の浸潤が認められた。副腎では皮質束状帯細胞の空胞化が、対照群の1匹に対し6匹と増加した。分娩し哺育も順調であった雌においても、腎臓に雄と同様の変化が10匹中全例に認められたほか、近位尿細管上皮の空胞変性が8匹に認められた。また、膀胱には粘膜の過形成、副腎には束状帯細胞の空胞化がいずれも4匹に認められた。さらに、胸腺には皮質の萎縮が対照群にも2匹認められたが600mg/kgでは5匹に認められ、発現率の増加傾向が認められたほか、600mg/kg群の5匹中2匹の変化は、対照群の例に比べて強かった。交配不成立の40mg/kg群の1対では雄に変化は認められず、雌には肺に出血を伴う炎症性細胞浸潤巣が認められた。妊娠不成立の10mg/kg群の2対においては、雌の1匹に肺胞内水腫が認められたがごく軽度な変化で、その他の雌雄には異常は認められなかった。分娩後全児死亡の40および150mg/kg群の雌各1匹では、副腎皮質束状帯細胞の空胞化が共通して認められたほか、40mg/kg群の例で肝細胞および腎臓近位尿

細管上皮の脂肪変性、腺胃粘膜のびらん、胸腺皮質の萎縮が、150mg/kg群の例で前胃扁平上皮の過形成が認められた。雌雄の下垂体、生殖器系器官、雌の乳腺には異常は認められなかった。以上の所見以外にも変化は認められたが、用量依存性は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

1) 親動物に及ぼす影響 (Table 18, Appendix 26)

(1) 交尾率および受胎率

交尾は40mg/kg群の1対を除いて各群の全例に成立し、成立に要する期間にも有意な変化は認められなかった。受胎率も10mg/kg群は80%であったが、対照を含む他の群は全て100%であった。

(2) 黄体数、着床数および着床率

被験物質投与各群において、黄体数、着床数および着床率は対照群と類似した値を示し、有意な変化は認められなかった。

(3) 出産率および妊娠期間

出産率は、対照群および被験物質投与各群とも100%であった。なお、150mg/kg群の1匹は分娩確認時に全児が死亡していたが、その大部分の例の肺は吸気肺でしかも体表には咬傷が認められたことから、多くは出産後死亡あるいは食殺されたものと判断した。妊娠期間にも有意な変化は認められなかった。

(4) 分娩および哺育状態

分娩状態については、各群のいずれの動物にも異常は認められなかった。哺育状態についても、前述の分娩直後に全児が死亡あるいは食殺されたと思われる150mg/kg群の1匹および哺育3日までに全児が死亡した40mg/kg群の1匹が認められたが、用量依存的な変化ではなく、被験物質の投与の影響を示唆する異常は認められなかった。

2) 新生児に及ぼす影響

(1) 生存性および体重 (Table 19, Appendix 27)

被験物質投与各群の1腹当たりの総出産児数、新生児数、出生率、性比、哺育0日の体重ならびに哺育4日の生存率および体重には、いずれも対照群と比べて有意な変化が認められず、新生児の一般状態にも異常は認められなかった。