

Table 2-5 Cell-growth ratio in the confirmation test in cultured Chinese hamster cells treated with 2,3,4,4'-tetrahydroxybenzophenone [short-term treatment:+S9 mix]

Confirmation test								
Study type		Treatment and Concentration (µg/mL)	Cell-growth ratio		Observation ^{c)}			
S9 mix	time (hr)		Plate 1 and 2	Mean ^{b)} (%)	Condition of cells ^{d)}	Color of medium ^{e)}	Precipitates /Crystals ^{f)}	
+	6-18	0(NC)	100 ^{a)}	100	—	—	—	
			125		—	—	—	
		Test article	205	74	66	+	Light-brown	—
				74		+	Light-brown	—
			256	74	66	+	Light-brown	—
				74		+	Light-brown	—
			320	99	77	++	Light-brown	—
				74		++	Light-brown	—
			400	74	66	++	Brown	—
				74		++	Brown	—
		500	74	66	++	Brown	—	
			74		++	Brown	—	
		PC	99	88	—	—	—	
			99		—	—	—	

NC : Negative Control(dimethylsulfoxide)

PC : Positive Control(cyclophosphamide, 14µg/mL)

a) The plate in the negative control group was regarded as a 100% growth.

b) The mean showed as a growth ratio against the negative control value.

c) Observation of plate at the end of treatment

d) — : Most of the cells were attached to the surface of plates and their shape was normal.

+ : There was discontinuity among a small number of surviving cells.

++ : There was discontinuity among approximately half of the surviving cells.

e) — : No changes of color

f) — : Absence of precipitates/crystals

Table 2-6 Cell-growth ratio in the confirmation test in cultured Chinese hamster cells treated with 2,3,4,4'-tetrahydroxybenzophenone [short-term treatment:-S9 mix]

Study type		Treatment and Concentration (µg/mL)	Cell-growth ratio		Observation ^{c)}			
S9 mix	time (hr)		Plate 1 and 2	Mean ^{b)} (%)	Condition of cells ^{d)}	Color of medium ^{e)}	Precipitates /Crystals ^{f)}	
—	6-18	0(NC)	100 ^{a)}	100	—	—	—	
			100		—	—	—	
		Test article	6.58	83	83	—	—	—
				83		—	—	—
			9.88	83	83	—	—	—
				83		—	—	—
			14.8	83	75	+	—	—
				66		+	—	—
			22.2	66	66	+	—	—
				66		+	—	—
		33.3	50	58	++	Light-brown	—	
			66		++	Light-brown	—	
		50	66	58	++	Light-brown	—	
			50		++	Light-brown	—	
		PC	83	83	—	—	—	
			83		—	—	—	

NC : Negative Control(dimethylsulfoxide)

PC : Positive Control(mitomycin C, 0.075µg/mL)

a) The plate in the negative control group was regarded as a 100% growth.

b) The mean showed as a growth ratio against the negative control value.

c) Observation of plate at the end of treatment

d) — : Most of the cells were attached to the surface of plates and their shape was normal.

+ : There was discontinuity among a small number of surviving cells.

++ : There was discontinuity among approximately half of the surviving cells.

e) — : No changes of color

f) — : Absence of precipitates/crystals

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. (μ 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 μ 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. (μ 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 μ 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. (μ 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)	(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)	(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)	(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 μ 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)	(0)	(0)	(3)	(3)	(0)	(0)	(0)	(6)	(6)				
		19.5	200	0.5	-	0	2	4	0	0	0	2.5	2.5	-	04-1 68-1
			(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)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)					
(100)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(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. (μ 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)	(0)	(0)	(0)	(1)	(2)					
	(100)	(2)		(1)	(3)	(1)	(0)	(0)	(4)	(5)					
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 μ 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	50	200	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)	(1)	(1)			
				(47)	(0)		(0)	(1)	(2)	(0)	(0)	(1)	(4)			
				(67)	(1)		(0)	(2)	(2)	(0)	(0)	(1)	(4)			
	33.3	33.3	200	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)	(6)	(6)			
				(16)	(0)		(0)	(2)	(3)	(0)	(0)	(4)	(4)			
				(61)	(0)		(1)	(3)	(4)	(0)	(0)	(6)	(7)			
	22.2	22.2	200	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	14.8	200	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	9.88	200	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	6.58	200	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	PC	200	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、