2007年1月23日

ソルビタンモノオクタデカノアートのラットを用いる
反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験

厚生労働省医薬食品局審査管理課
化学物質安全対策室　委託

財団法人食品薬品安全センター

秦野研究所

目次

要約 …… 1
1．反復投与毒性および回復性 …… 1
2．生殖発生毒性 …… 1
3．無作用量 …… 2
試験目的 …… 3

材料と方法 …… 6
1．被験物質 …… 6
2．使用動物および飼育方法 …… 7
3．投与検体の調製 …… 8
4．投与量の設定および投与方法 …… 9
5．観察および検査 …… 10
6．データ解析法 …… 15

試験成績 …… 17
1．反復投与毒性および回復性試験 …… 17
1）一般状態 …… 17
2）詳細な症状観察 …… 17
3）機能検査 …… 17
4）体重 …… 17
5）摂餌量 …… 17
6）血液学検査 …… 17
7）血液生化学検査 …… 18
8）病理学検査 …… 18
2．生殖発生毒性 …… 20
1）性周期および交配成績 …… 20

２）分娩および哺育所見 …… 20
３）黄体数および着床数 …… 21
４）出生児所見 …… 21
考察 …… 22
１．反復投与毒性および回復性 …… 22
２．生殖発生毒性 …… 24
３．無作用量 …… 24
参考文献 …… 25
Figures 1～6
Tables 1～33

要約

ソルビタンモノオクタデカノアート（以下、SMO と略記）の、雌雄動物に対する反復投与による影響とその回復性、親動物の生殖・発生および新生児の発育に及ぼす影響を検討するために、0（溶媒対照、注射用水）、40、200 および 1000 mg/kg の SMO を雌雄の Sprague-Dawley(SD)系ラット（各 12 匹／群）に反復経口投与した。投与 2 週間目に 2 週間を限度として交配させ、雄は交配期間終了 2 週間目に剖検した。雌は交配後、自然分娩させて母動物は哺育 5 日に、出生児は哺育 4 日に剖検した。雌雄とも、これらの動物への投与は剖検の前日まで継続させた。また、0 および 1000 mg/kg 投与群の雄各 5 匹および雌のサテライト群（0 および 1000 mg/kg、各 5 匹）は 42 日間投与した後、14 日間休薬させて剖検した。その結果を以下に要約した。

1．反復投与毒性および回復性

雌雄いずれの投与群においても死亡動物あるいは瀕死動物は観察されなかった。雄の 1000 mg/kg 投与群では投与終了時の血液生化学検査において、総タンパク濃度の減少が、200 mg/kg 以上の投与群ではアルブミン濃度の減少が認められたが、その変化は僅かでいずれも生理的変動範囲内である事から、被験物質投与による影響ではないと判断した。なお、2 週間の回復期間終了後の血液生化学検査では、いずれの検査項目においても対照群と 1000 mg/kg 投与群との間に差は観察されなかった。雌の血液生化学検査では、投与終了時に対照群と投与群との間に差は認められなかったが、回復期間後の 1000 mg/kg 投与群でアルカリフォスファターゼ活性の上昇が認められた。しかし、その変化は僅かで生理的変動範囲内であった。

その他、雌雄における機能検査、体重推移ならびに摂餌量、血液学検査、器官重量および病理学検査の結果に、被験物質投与による影響は認められなかった。

2．生殖発生毒性

被験物質投与により、性周期に異常を示す動物は認められず、交尾率、受胎率に被験物質投与の影響は認められなかった。また、妊娠動物の全例が生児を出産し、妊娠期間は対照群と投与群との間に有意差は認められなかった。分娩状態あるいは哺育状態が不良であると判断された動物が 40 mg/kg 投与群で 3 例認められたが、200 mg/kg 以上の投与群にはみられなかった。哺育期間中の母動物の一般状態にも異常は認められなかった。

出生児の一般状態には異常が認められず、児の生存性にも被験物質投与の影響は認められな

かった。また、対照群とSMO各投与群との間で、哺育児体重および性比に差は認められなかった。1000 mg/kg投与群では雌の出生児1例に索状尾が認められたが、発現頻度には有意差は認められず、その他の生存産児および哺育4日の剖検時の形態観察では、被験物質投与に起因したと考えられる異常は認められなかった。死亡児では、いずれの動物にも形態異常は観察されなかった。

３．無作用量

以上の結果より、本試験条件下でのSMOの無作用量は以下の通りと推定された。

反復投与毒性に関しては、雌雄ともにいずれの観察項目においても被験物質投与による影響と考えられる変化が認められなかったことから1000 mg/kg/dayと推定される。

また、雌雄の生殖発生毒性ならびに出生児に関しては、いずれのSMO投与群においてもSMO投与に起因した影響が認められなかったことから、1000 mg/kg/dayと判断される。

試験目的

ソルビタンモノオクタデカノアートは、食品用乳化剤、香粧品および医薬品原料として用いられる化学物質である[1)]。今回、OECD既存化学物質安全性点検等に係る毒性調査の一環として、ソルビタンモノオクタデカノアートの安全性確認の資料を得るために、ラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験を行い、親動物に対する反復投与の影響およびその回復性、ならびに新生児の生存性、発育および形態を含む生殖発生に及ぼす影響について検討したので報告する。

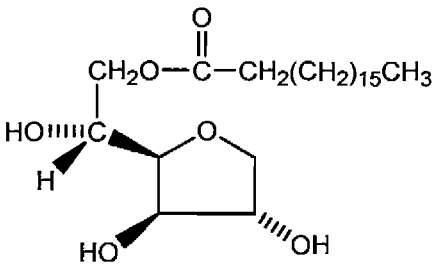
材料と方法

1. 被験物質

被験物質として用いたソルビタンモノオクタデカノアート（以下、SMO と略記）の性状は以下の通りである。

化学名	ソルビタンモノオクタデカノアート
英名	Sorbitan, monooctadecanoate
CAS No.	1338-41-6
分子式	$C_{24}H_{46}O_6$
分子量	430.62
物理化学的性質	性 状: ごく薄い黄色結晶性小粒
	融点: 53.6°
	沸点: 購入先からのデータなし
	比重: 購入先からのデータなし
	分配係数:購入先からのデータなし
	蒸気圧: 購入先からのデータなし
	酸価: 7.3
	けん化価:151.1
	溶解性: アルコール、四塩化炭素、トルエンに溶解
	水、アセトン、軽油に不溶

構造式



本試験には、　　から購入した SMO　　を用いた。被験物質は購入後（被験物質購入日：2005 年 2 月 10 日）、被験物質受領保管室において密閉して室温で保管した。本被験物質に関する全ての試験終了後の 2006 年 3 月 14 日、返却した被験物質

について被験物質提供元で再度の品質試験を行い、試験期間中の安定性を確認した。

被験物質の5 gは被験物質受領保存庫に保管し、残量は全て提供元に返却した。

2. 使用動物および飼育方法

8週齢のSprague-Dawley(SD)系[Crl:CD(SD)、SPF]の雌雄ラットを、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センターから購入し、飼育環境への馴化と検疫を兼ねて入荷日を含めて14日間予備飼育した。検疫・馴化期間中、毎日一般状態を観察し、入荷日、検疫終了日(入荷後13日)および群分け日(入荷後14日)に体重を測定した。また、雌全例の性周期を入荷翌日から毎日観察し、検疫終了日に雌雄全例の詳細な症状観察を実施した。その結果、検疫・馴化期間中、雌の1匹（入荷動物番号:93）で右後肢第4指の爪に欠損（爪はがし）が認められたため、本試験から除外した。また、群分けには、性周期、検疫終了日の詳細な症状観察および群分け日（投与開始前日）の体重を考慮した。即ち、明確な4日周期が腟スメアにより観察できなかった雌の9匹（入荷動物番号：雌9、10、11、13、23、35、75、77、89）および検疫終了日の詳細な症状観察において、前脚部に脱毛が認められた雌2匹（入荷動物番号：40、88）は群分けの対象から除外した。さらに、群分け日の測定体重をもとに体重の上位および下位を除いた動物を体重別層化無作為抽出法により群分けした。投与時の週齢は雌雄とも10週齢であった。なお、群分けによって試験系から除外された動物（雄9匹、雌35匹）のうち、雄9匹および雌20匹は手技検討用に転用し、雌5匹は微生物モニタリングに供した。

入荷動物の情報を下記に記す。

動物入荷日：2005年6月1日
入 荷 匹 数：雄57匹、雌93匹
入荷時体重：雄252.8～285.1 g（平均267.4 g)、雌160.0～189.3g（平均176.7g)
検疫終了時体重：331.7～415.8 g（平均375.1 g)、雌204.2～264.8g（平均224.9g)

個体識別は各動物の尾にフェルトペンで入荷動物番号を付し、検疫期間中は各飼育ケージに試験番号および入荷動物番号を記入した動物カードを掛け、群分け後は群ごとに色の異なる動物カードに試験番号、動物番号および入荷動物番号を記入した動物カードを掛けた。なお、出生児の個体識別は行わなかった。

全飼育期間を通じ、動物を金属製金網床ケージ（220 w×270 d×190 h mm）に1匹ずつ（交配時は2匹／ケージ）収容し、許容温度21.0 ～25.0℃、許容湿度40.0～75.0%、換気回数約15回／時間、照明12時間（7時～19時点灯）に制御された飼育室（7号室）で、固型飼料（CE-2、

日本クレア株式会社）および水道水（秦野市水道局給水）を自由に摂取させて飼育した。妊娠14日（膣栓あるいは精子発見日＝妊娠0日）以降の母動物は、ラット用プラスチック製繁殖ケージ（350 w×400 d×180 h mm）に収容し、哺育4日（哺育0日＝分娩日）まで紙パルプ製チップ（ペパークリーン、日本エスエルシー株式会社）を床敷として供給して飼育した。なお、飼育期間中、飼育室の温湿度の実測値は、それぞれ 22.0～24.5℃、55.0～65.5%であった。また、供給した飼料、水および床敷には試験に支障を来す可能性のある混入物は認められなかった。

3. 投与検体の調製

被験物質を秤量して媒体である注射用水を加え、20 w/v%に調製した。さらに20 w/v%溶液を媒体で段階希釈し4および0.8 w/v%溶液を調製した。投与検体の調製は用時に行った。投与量と被験物質濃度は以下の通りである。

投与量（mg/kg）	濃度（w/v%）
40	0.8
200	4
1000	20

本試験に先立ち、調製検体の含量測定および安定性の検討を実施するために測定法の検討を行った。本被験物質はUV法では目的とする感度が得られないことから、GC分析法について検討した結果、本被験物質の構造をそのまま維持した型で直接測定することは不可能であった。そこで、本被験物質を予め、加水分解処理した後、構造特性を保有している脂肪酸側鎖を測定する方法で含量測定を実施することとした。確立した定量法は被験物質を一旦、化学的に加水分解処理するため、被験物質の全構造についての安定性を確認することはできないために、被験物質の安定性試験は実施しなかった。確立した測定法はAppendix Gの通りである。

各濃度の調製検体の含量および均一性については、投与開始に先立ち測定した。その結果、20および4%濃度の調製検体の含量は調製指示濃度の92.6～113%、3回の測定値の均一性は93.2～107%であり規定範囲内にあった(Appendices A、B)。しかし、0.8%濃度調製検体の含量は調製指示濃度の 90.1～122%(Appendix A)、均一性は 87.9～119%(Appendix B)と規定範囲外を示したため、翌日、新たな調製検体で含量および均一性について検討した。その結果、いずれの濃度の調製検体の含量は調製指示濃度の 90.8～117%、均一性は 95.5～109%であり規定範囲内にあった(Appendices C、D)。こうした背景のもと、投与開始日（2005年6月15日）に調製した各濃度の調製検体の含量および均一性を測定した。いずれの濃度の調製検体においても含

量は調製指示濃度の 88.1～112%で規定範囲の 85.0～115%範囲内を示した。また、20 および 4%濃度調製検体の 3 回の測定値の均一性は 97.5～102%の規定範囲内であったが(Appendix E)、0.8%濃度調製検体の均一性は 88.8～113%と規定範囲である 90.0～110%の外であった(Appendix F)。予備的検討においても同様な傾向は認められており、調製操作に特に問題がないことから、再現性のある現象であると想定された。また、逸脱した程度は僅かであり、均一性が規定範囲外を示した 0.8%濃度調製検体の平均含量は 99.2%で目標の値に近似している。さらに試験は反復投与であり、公比が 5 と群間の投与量に差があることから、本試験の評価に影響を及ぼすことはないと判断し、測定値を採用した。

4. 投与量の設定および投与方法

本被験物質の反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合予備試験（試験計画番号：R-04-004）の結果から設定した。即ち、妊娠ラットに 500、1000 および 2000 mg/kg の SMO を妊娠 14 日から生後 4 日まで反復経口投与した結果（総投与期間 13-14 日間)、いずれの投与群においても、母動物の一般状態、分娩および哺育状態に SMO 投与の影響は認められなかった。妊娠期間の体重推移は SMO 各投与群と対照群は同様に推移したが、2000 mg/kg 投与群の分娩後 0～4 日の体重増加量が対照群と比較して減少した。1000 mg/kg および 500 mg/kg 投与群の体重推移は対照群と同様であった。また、児には外表奇形は観察されず、生後 0 から 4 日の児の生存率、体重、性比においても異常が認められなかったことから、本試験における高用量群の投与量をガイドライン記載の限度量である 1000 mg/kg に設定し、以下、公比 5 で除して中用量を 200 mg/kg、低用量を 40 mg/kg に設定した。

動物への投与は、雄では交配前 2 週間から最長 2 週間の交配期間を経て剖検前日に至るまでの連続 42 日間、雌は交配前 2 週間、交尾までの交配期間、妊娠期間および哺育 4 日まで、回復試験用サテライト群の雌は連続 42 日間、それぞれ毎日 1 回、11 時～14 時 28 分にラット用胃管を用いて強制的に経口投与した。

各群の投与物質、投与量、濃度、投与容量および動物番号は以下の通りである。

群	投与物質	投与量 (mg/kg)	濃度 (w/v%)	投与容量* (mL/kg)	動物番号 雄	動物番号 雌
1	注射用水（媒体）	0	0	5	MX01001～012**	FB01001～012
2	SMO	40	0.8	5	MX02001～012	FB02001～012
3	SMO	200	4	5	MX03001～012	FB03001～012
4	SMO	1000	20	5	MX04001～012**	FB04001～012
5（ｻﾃﾗｲﾄ群）	注射用水(媒体)	0	0	5	—	FB05001～005
6（ｻﾃﾗｲﾄ群）	SMO	1000	20	5	—	FB06001～005

*：雌雄とも最近時の体重をもとに個体別の投与液量を算出した。

**：MX01008～MX01012、MX04008～MX04012 は投与終了後 2 週間の回復期間を設けた。

5. 観察および検査

1）一般状態の観察

全例について、飼育期間中および回復期間中は毎日 1 回、投与期間中は投与前後の毎日 2 回観察した。

2）詳細な症状観察

雄の詳細な症状観察は、検疫終了日（全入荷動物対象）、投与 7、14、21、28、35 および 42 日に行い、さらに回復試験動物は回復 7 および 14 日に行った。雌の詳細な症状観察は、検疫終了日（全入荷動物対象）、投与 7、14、21、28、35 および 42 日に行い、観察日が分娩中であった例は哺育 0 日に、その他の分娩例は哺育 0 日から 4 日の間に 1 回観察し、さらに、サテライト群は回復 7 および 14 日に行った。詳細な症状観察は 13 時 8 分～15 時 47 分の間にスコアリング法により実施した。まずケージ越しでの観察（体位、姿勢、自発運動、発声、振戦、痙攣）を行った後、ケージから取り出す際に外表を観察し（取り出し易さ、扱い易さ、心拍動、体温、被毛、皮膚色、可視粘膜、流涙、眼球突出、瞳孔径、流涎）、作業台上での行動の正常性を観察（姿勢・体位、探索行動、身づくろい、発声、挙尾反応、歩行、常同行動、奇妙な行動、振戦、痙攣、立毛、眼裂）した。

3）機能検査

雄では、投与 42 日の詳細な症状観察に引き続き、各群の動物番号の若い 5 例および回復観察に供する対照群および高用量群の各 5 例を、また、回復 14 日の詳細な症状観察後に、全例について機能検査を実施した。雌では、分娩例は哺育 4 日に投与期間が近接した各群の動物番号が若い 5 匹を検査した。サテライト群では、投与 42 日および回復 14 日のそれぞれ詳細な症状観察に引き続き、全例の機能検査を実施した。機能検査はプライエル反応、瞳孔反射、視覚定位、

驚愕反応、後肢引込み反射、眼瞼（瞬目）反射、正向反射の有無を観察した。

4）体重測定

雄およびサテライト群は全例について、投与 1（投与開始日）、7、14、21、28、35 および 42 日、回復 1、7 および 14 日、解剖日（最終投与翌日および回復 15 日）に体重を測定した。交尾が確認されるまでの雌は、投与 1、7、14、21 および 28 日、交尾確認後は妊娠 0（交尾確認日）、7、14 および 20 日、分娩後は哺育 0（分娩日）および 4 日ならびに解剖日に体重を測定した。なお、未分娩動物は妊娠 26 日相当日に体重を測定した。

5）摂餌量測定

雄および雌のサテライト群は全例について、投与 1～2、7～8、14～15、29～30、35～36 および 41～42 日、回復 6～7 および 13～14 日に測定した。交尾が確認されるまでの雌は、投与 1～2、7～8 および 14～15 日、交尾確認後の雌は妊娠 0～1、7～8、14～15 および 20～21 日、分娩後は哺育 3～4 日にそれぞれ摂餌量を測定した。

6）性周期

サテライト群を除く雌全例について、群分け前日までの性周期観察に引き続いて、投与開始以降、腟スメア標本を毎日作製し、各動物の同居後交尾が確認されるまで性周期を観察した。性周期は発情期、発情前期および発情休止期に分類した。これらの分類に基づき性周期の型を 4 日あるいは 5 日間隔で発情を回帰するものをそれぞれの周期に、それ以外を不正周期に分類した。

7）交配

交配は、サテライト群を除く雌雄全例を 2 週間投与後（投与 15 日）の 12 週齢から、交尾を確認するまで、2 週間を限度として同群内の雌雄 1：1 で連日同居させることにより行った。交尾の確認は、腟スメアの中の精子の存在あるいは腟栓を確認することにより行い、いずれかが確認された日を妊娠 0 日と起算して雄から分離し、個別に飼育した。

交配結果から、雌雄同居開始日から交尾確認日までの日数およびその間に回帰した発情期の回数、各群の交尾率〔(交尾動物数／交配動物数）×100、%〕および子宮に着床痕が確認された動物を妊娠動物として受胎率〔(妊娠動物数／交尾動物数）×100、%〕を算出した。

8）分娩・哺育状態の観察

各群とも交尾した雌は全例を自然分娩させて哺育させた。分娩の確認は、妊娠 21 日から分娩が確認されるまで毎日行い、午前 11 時までに分娩が完了した例について、その日を哺育 0 日とした。分娩状態を直接観察できた例は異常の有無を断続的に観察し、直接観察できなかった例

は分娩前後の一般状態および産児の状態から異常の有無を判断した。

分娩した全例の妊娠期間（妊娠0日から分娩日までの日数）を求め、各群の出産率〔(生児出産雌数/妊娠動物数）×100、%〕を算出した。また、哺育1日から毎日、哺育状態を観察し、哺育5日の剖検時に観察した着床数および妊娠黄体数から着床率〔(着床数/妊娠黄体数)×100、%〕を算出した。

9）F_1出生児の観察

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

10）剖検および採血

雄の投与終了時剖検例は投与42日の翌日に、回復観察例は回復15日に解剖した。また、雌の分娩例は哺育4日の翌日に、サテライト群は回復15日に解剖した。なお、未分娩例は妊娠26日相当日に解剖した。全例いずれも解剖前18～24時間絶食させた後、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で放血致死あるいは採血後に放血致死させて解剖し、血液学検査、血液生化学検査および病理学検査を実施した。なお、採血は、腹部後大静脈から以下の手順（①～③）で行い、雄の投与終了時剖検では各群の動物番号が若い5例、回復15日における剖検では全例で採血を行い、また、雌の投与終了時剖検では、分娩例について哺育4日に投与期間が近接した各群の動物番号が若い5例、サテライト群は全例で採血を行った。

①血液学検査用採血（抗凝固剤：クエン酸ナトリウム）

②血液学検査用採血（抗凝固剤：EDTA-2K）

③血液生化学検査用採血（抗凝固剤：ヘパリン）

出生児のうち、死亡児は発見後すみやかに剖検し、0.1Mリン酸緩衝10%ホルマリン溶液に固定して保存した。生存児は全例を哺育4日にエーテル吸入により致死させ剖検した。剖検時に異常が観察された児においても、0.1Mリン酸緩衝10%ホルマリン溶液に固定して保存した。

11）血液学検査

抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを用いて採取した血液から血漿を分離して、プロトロン

ビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間を測定し、その他の項目は抗凝固剤としてEDTA-2K を用いて採取した血液で測定した。なお、採血時に検査の補助として静脈血塗抹標本（Wright-Giemsa 染色）を作製したが、観察の必要がなかったため使用しなかった。また、網状赤血球比率についても標本は作製したが、赤血球系の検査において被験物質の影響が示唆されなかったことから、観察は実施しなかった。

項目	測定法	使用機器
赤血球数（RBC）	電気抵抗法	血液自動分析装置 CELL-DYN3500（ｱﾎﾞｯﾄ）
白血球数（WBC）	フローサイトメトリー・レーザー光散乱法/電気抵抗法	同上
白血球分類	同上	同上
血色素量（Hb）	吸光度法	同上
平均赤血球容積(MCV)	電気抵抗法	同上
血小板数	同上	同上
ヘマトクリット値（Ht）	計算（RBC×MCV×0.001）	
平均赤血球血色素量(MCH)	計算（Hb×1000/RBC）	
平均赤血球血色素濃度(MCHC)	計算（Hb×100/Ht）	
ﾌﾟﾛﾄﾛﾝﾋﾞﾝ時間（PT）	光散乱検出法	全自動血液凝固測定装置 CA-1000（シスメックス）
活性部分ﾄﾛﾝﾎﾞﾌﾟﾗｽﾁﾝ時間（APTT）	同上	同上

12) 血液生化学検査

前述の血液学検査のための採血に引き続き、抗凝固剤としてヘパリンを用いて採取した血液から血漿を分離して、以下の項目について検査した。

項目	測定法	使用機器
総蛋白濃度	ﾋﾞｳﾚｯﾄ法	生化学自動分析装置 COBAS MIRA plus (ﾛｼｭ･ﾀﾞｲｱｸﾞﾉｽﾃｨｯｸｽ)
ｱﾙﾌﾞﾐﾝ濃度	BCG 法	同上
総ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ濃度	ｺﾚｽﾃﾛｰﾙｵｷｼﾀﾞｰｾﾞ･HDAOS 法	同上
ｸﾞﾙｺｰｽ濃度	ﾍｷｿｷﾅｰｾﾞ･G-6-PDH 法	同上
尿素窒素濃度	ｳﾚｱｰｾﾞ･GlDH 法	同上
ｸﾚｱﾁﾆﾝ濃度	Jaffé 法	同上
ｱﾙｶﾘﾌｫｽﾌｧﾀｰｾﾞ(ALP)活性	GSCC 法	同上
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ (AST (GOT))活性	IFCC 法	同上
ｱﾗﾆﾝｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ (ALT (GPT))活性	同上	同上
γ-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾍﾟﾌﾟﾁﾀﾞｰｾﾞ (γ-GTP)活性	同上	同上
ﾄﾘｸﾞﾘｾﾗｲﾄﾞ濃度	GPO･HDAOS (ｸﾞﾘｾﾘﾝ消去) 法	同上
無機ﾘﾝ濃度	ﾓﾘﾌﾞﾃﾞﾝ酸直接法	同上
総ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ濃度	酵素法	同上
ｶﾙｼｳﾑ濃度	OCPC 法	同上
A/G 比	計算	
ﾅﾄﾘｳﾑｲｵﾝ濃度	ｲｵﾝ電極法	全自動電解質分析装置 EA05 (エイアンドティー)
ｶﾘｳﾑｲｵﾝ濃度	同上	同上
塩素ｲｵﾝ濃度	同上	同上

前頁の測定項目のうち、再測定を実施した測定値については appendix 中に記載した。

13) 病理学検査

① 肉眼的観察

全例を剖検し、器官・組織の肉眼的観察を行った。雌雄ともに血液学検査および血液生化学検査を実施した動物の脳、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣および精巣上体の重量（実重量）を測定し、比体重値（相対重量）を算出した。また、病変部ならびに全例の脳、下垂体、脊髄、心臓、気管、肺（気管支を含む）、肝臓、腎臓、胸腺、脾臓、副腎、甲状腺、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、精巣、精巣上体、前立腺腹葉、凝固腺を含む精嚢、卵巣、子宮、膣、膀胱、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、坐骨神経、大腿骨および骨髄を採取し、保存した。肺は 0.1M リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液で注入固定してから採取した。子宮は着床数を数え、分娩例の卵巣は実体顕微鏡下で妊娠黄体数を数えた。採取した器官・組織のう

ち、精巣ならびに精巣上体はブアン液（長期保存は 0.1M リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液を使用）に固定し、その他は 0.1M リン酸緩衝 10%ホルマリン溶液に固定した。

② 病理組織学検査

卵巣、精巣および精巣上体は全例について、これ以外の器官・組織は、雄の投与終了時剖検および雌の分娩例では対照群と高用量群のうち、血液学検査および血液生化学検査を実施した各 5 例について病理組織学検査を実施した。これらの器官・組織はパラフィン包埋して薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、光学顕微鏡を用いて検査した。

なお、回復 15 日における剖検時に測定した器官重量測定の結果ならびに雄の投与終了時および雌の分娩例の剖検において、被験物質投与による影響と考えられる器官重量の変化あるいは肉眼的に被験物質投与の影響と考えられた器官・組織は認められなかったために、試験計画書に従って、これらの動物は病理組織学検査の対象から除外した。

6. データ解析法

機能検査結果、性周期の変化した動物の頻度、交尾率、受胎率ならびに出生児の形態異常の出現頻度については Fisher の直接確率検定を行った（有意水準：5%）。

被験物質投与群の病理組織学検査所見のうち、グレード分けしたデータは Mann-Whitney の U 検定（有意水準：5%）により、陽性グレードの合計値は Fisher の直接確率の片側検定（有意水準：5%）により対照群との間で有意差検定を行った。

その他のデータは、個体ごとに得られた値あるいは litter ごとの平均値を 1 標本とし、サテライト群内あるいはその他の群内で比較した。その際、解析の対象が 2 群の場合には、まず F 検定を行い、有意差が認められなければ Student's-t 検定を行った。F 検定において有意差が認められた場合は、Aspin-Welch 検定を行った。解析の対象が 3 群以上の場合は、先ず、Bartlett の方法により各群の分散の一様性について検定（有意水準：5%）を行った。分散が一様である場合には、一元配置型の分散分析（有意水準：5%）を行い、群間に有意性が認められた場合は、Dunnett 法により多重比較を行った（有意水準：5%）。一方、いずれかの群で分散が 0 となる場合および分散が一様でなかった場合には、Kruskal-Wallis の順位検定（有意水準：5%）を行い、群間に有意性が認められた場合には、Dunnett 型の検定法により多重比較を行った（有意水準：5%）。

試験成績

1. 反復投与毒性および回復性試験

1) 一般状態（Table 1～2、Appendix 1～2）

雌雄いずれの投与群おいても、死亡あるいは瀕死の動物は観察されなかった。

200 mg/kg 投与群の雄の 1 例（動物番号：MX03005）においては、投与 14 日から 41 日まで、右腹側頚部に潰瘍・痂皮を伴った脱毛が、雌のサテライト群の溶媒対照群 1 例（動物番号 FB05005）に投与 16 日から投与最終日（投与 42 日）の翌日である回復 1 日まで左腹側頚部に潰瘍・痂皮を伴った脱毛が認められた。これらの動物以外の一般状態の異常は投与期間中、回復期間中とも雌雄いずれの動物においても認められなかった。

2) 詳細な症状観察（Table 3～4、Appendix 3～4）

雌雄ともに、各項目においては投与期間、回復期間中ともにいずれの群においても特記すべき変化は認められず、神経毒性を示唆する所見は観察されなかった。

3) 機能検査（Table 5～6、Appendix 5～6）

投与期間終了時および回復期間終了時ともに、いずれの群においても異常は認められなかった。

4) 体重（Fig.1～3、Table 7～12、Appendix 7～12）

雄の 1000 mg/kg 投与群の回復 7～14 日の体重増加量が対照群と比較して有意に増加した。しかし、投与期間中の体重実測値および体重増加量の累積値にはいずれの投与群においても、対照群と同様に推移した。

雌の 200 mg/kg 投与群の投与 1～7 日、およびサテライト群の 1000 mg/kg 投与群における投与 7～14 日体重増加量が、それぞれ対照群と比較して有意な低値を示した。しかし、これらの群の投与期間中の体重実測値および体重増加量の累積値ならびに回復期間中の体重推移は対照群と同様に推移した。40 mg/kg 投与群の体重推移には対照群と比較して差は認められなかった。

5) 摂餌量（Fig.4～6、Table 13～14、Appendix 13～14）

雌雄ともに投与期間および回復期間を通じて、いずれの投与群の摂餌量においても対照群との間に有意差は認められなかった。

6) 血液学検査（Table 15～16、Appendix 15～16）

雄では投与期間終了時、回復期間終了時のいずれも、血液学検査の各検査項目に、いずれの投与群においても対照群との間に有意差は認められなかった。

雌では投与期間終了時の 200 mg/kg 投与群の平均赤血球血色素濃度が対照群と比較して有意な高値を示した。また、他の各検査項目にいずれの SMO 投与群においても対照群との間に差は認められなかった。また、回復期間終了時の血液学検査の各検査項目には、いずれの投与群においても対照群との間に有意差は認められなかった。

7) 血液生化学検査（Table 17～18、Appendix 17～18）

投与期間終了時の検査において、雄では 1000 mg/kg 投与群の総蛋白濃度の有意な減少が、200 mg/kg 投与以上の群でアルブミン濃度の有意な減少が認められた。また、雌では、40 mg/kg 投与群のトリグリセライド濃度が対照群と比較して有意な増加を示したが、その他の検査項目には、いずれの投与群においても対照群との間に有意差は認められなかった。

回復期間終了時の検査において、雄では両群に統計学的な有意差は観察されなかった。また、雌ではサテライト群の 1000 mg/kg 投与群において、アルカリフォスファターゼ活性の有意な上昇が観察されたが、その他の検査項目には差は認められなかった。

8)病理学検査

①器官重量（Table 19～20、Appendix 19～20）

投与期間終了時において、雄では 200 mg/kg 投与群の脳の相対重量が対照群と比較して有意に増加し、1000 mg/kg 投与群の精巣上体の相対重量が有意な低値を示した。その他の雄の各投与群の器官絶対重量および相対重量に、対照群と比較して有意差はなかった。雌ではいずれの投与群においても、器官絶対重量および相対重量に対照群と比較して有意差はなかった。

回復期間終了時において、雄では 1000 mg/kg 投与群の精巣上体の絶対重量が対照群と比較して有意に増加したが、その他の臓器における絶対重量および相対重量に対照群と比較して有意差はなかった。雌では 1000 mg/kg 投与群の脳の絶対重量が対照群と比較して有意な増加を示したほか、その他の臓器における絶対重量および相対重量に対照群と比較して有意差はなかった。

②剖検所見

(1) 投与期間終了時（Table 21～22、Appendix 21～22）

雄には剖検時に異常所見は認められなかった。

雌の 200 mg/kg 投与群の 1 例では腺胃粘膜に陥凹部および黒色点が観察された。その他の動物には異常所見は観察されなかった。

(2)回復試験期間終了時の雄ならびにサテライト群の雌（Table 23～24、Appendix 23～24）

雌雄とも剖検所見に異常は認められなかった。

③病理組織学所見

(1) 投与期間終了時の雄 (Table 25、Appendix 25)

精巣では、200 mg/kg 投与群の 2 例、40 mg/kg 投与群および対照群の各 1 例に限局性の精細管萎縮がみられ、このうちの 200 mg/kg 投与群の 1 例で精細管腔に細胞残屑が観察されたほか、他の 1000 mg/kg 投与群の 1 例にも同様の細胞残屑が認められた。また、これらの例のうち、1000、200 および 40 mg/kg 投与群の各 1 例には、精巣上体の管腔内にも細胞残屑がみられた。

心臓では、1000 mg/kg 投与群および対照群の各 1 例に限局性の心筋の変性／線維化がみられた。また、肺では、1000 mg/kg 投与群の肺胞に限局性の骨化生が、対照群に限局性の好中球浸潤が観察されたが、発現例数は 1 例のみであった。

肝臓では、1000 mg/kg 投与群および対照群の全例に門脈周囲性の肝細胞の脂肪化および小肉芽腫が観察されたが、両群間に程度の差は認められなかった。その他、対照群の 1 例の被膜下に限局性の壊死巣がみられた。

胃では、1000 mg/kg 投与群の 1 例の腺胃の粘膜固有層にリンパ球の浸潤が観察された。

脾臓では、1000 mg/kg 投与群および対照群の検査対象動物の全例に髄外造血および褐色色素の沈着がみられたが、両群間に程度の差は認められなかった。

腎臓では、1000 mg/kg 投与群および対照群の皮質に好塩基性尿細管がみられたが、両群間に程度および頻度の差は認められなかった。その他、両群の皮質に限局性の鉱質沈着、1000 mg/kg 投与群の皮髄境界部に限局性の嚢胞、対照群の間質に限局性のリンパ球浸潤が各 1 例観察された。

前立腺では、1000 mg/kg 投与群および対照群の間質や上皮に好中球およびリンパ球の浸潤がみられたが、両群間に程度および頻度の差は認められなかった。

他の病理組織学検査実施器官に、異常所見は認められなかった。

(2) 投与期間終了時の雌 (Table 26、Appendix 26)

卵巣では、不妊であった対照群の 1 例に卵胞性嚢腫が認められた。

心臓では、対照群の 1 例に限局性の心筋の変性／線維化がみられ、肺では、1000 mg/kg 投与群および対照群の各 1 例の動脈壁に鉱質沈着が、対照群の 1 例の肺胞に限局性の泡沫細胞の集簇が観察された。また、胸腺では対照群の 1 例に上皮細胞の限局性の過形成が認められた。

肝臓では、1000 mg/kg 投与群および対照群に門脈周囲性の肝細胞の脂肪化、小肉芽腫あるいは被膜下に限局性の壊死巣がみられたが、両群間に程度および頻度の差は認められなかった。

脾臓では、1000 mg/kg 投与群および対照群の全例に髄外造血および褐色色素の沈着がみられ

たが、両群間に程度の差は認められなかった。

腎臓では、1000 mg/kg 投与群および対照群の各 1 例の皮質に好塩基性尿細管がみられたほか、1000 mg/kg 投与群には、皮質に硝子円柱あるいは皮髄境界部に限局性の嚢胞が各 1 例観察された。

剖検時に異常所見が観察された腺胃では、組織学的な異常所見は認められなかったほか、その他の病理組織学検査実施器官に、異常所見は認められなかった。

(3) 回復試験期間終了時の雌雄 (Table 27～28、Appendix 27～28)

雄の精巣および精巣上体、および雌の卵巣には異常所見はみられなかった。

2. 生殖発生毒性

1) 性周期および交配成績 (Table 29～30、Appendix 29～30)

投与開始後、いずれの投与群においても、性周期は 4 日あるいは 5 日の間で正常に回帰していた。

いずれの群においても全例の交尾が成立し、交尾が成立するまでの日数においても対照群と SMO 各投与群との間に差は認められなかった。また、対照群および 40 mg/kg 投与群の各 1 例が妊娠 25 日相当日においても出産せず、妊娠 26 日相当日に解剖した結果、着床が認められなかったことから不妊と判断した。しかし、受胎率には対照群と投与群との間に差は認められなかった。

2) 分娩および哺育所見 (Table 31、Appendix 31)

妊娠動物の全例が出産し、妊娠期間には対照群と投与群との間で有意差は認められなかった。40 mg/kg 投与群の 2 例 (母動物番号 FB02005 および FB02007) で、哺育 3 日までに全児が死亡した。このうち 1 例 (母動物番号 FB02005) は 9 匹の児を出産したがこのうち生存児は 2 匹であった。この母動物は分娩後、児を集めず、生存児にも腹部に哺乳の痕跡が認められなかったことから分娩状態が不良であると判断した。この腹では翌日、全児が死亡した。他の 1 例 (動物番号 FB02007) は、10 匹の児を出産し、母動物の一般状態に異常は観察されなかったが、生存児 (9 匹) には哺乳した痕跡が認められず、哺育 3 日に全哺育児が死亡した。同群の別の 1 例 (母動物番号 FB02012) では、13 匹の児を出産したが、哺育 1 日の観察時には生存児のうち 10 匹に哺乳の痕跡が認められず、哺育 2 日には生存児が 4 匹となった。しかし、哺育 2 日以降は回復し、4 匹の生存児は観察期間終了時まで生存した。そのほか、対照群を含むいずれの投与群においても分娩状態あるいは哺育状態が不良であると判断された動物は観察されなかった。

なお、分娩率、生児出産率、出産率、出生率、新生児生存率、性比には対照群と SMO 各投与群との間に統計学的な差は認められなかった。

3) 黄体数および着床数（Table 31、Appendix 31）

黄体数および着床数ともに、対照群と投与群との間に有意差は認められなかった。

4) 出生児所見

① 一般状態および生存性（Table 31、Appendix 31）

分娩状態あるいは哺育状態が不良であった母動物（上述）において、出生児に一般状態の変化が観察された。即ち、40 mg/kg 投与群の 1 腹(母動物番号 FB02005)の生存児は、生後 0 日には哺乳の痕跡が観察されず、翌日、全児が死亡した。同群の別の 1 腹（母動物番号 FB02007）においても、生後 1 および 2 日に生存児に哺乳の痕跡が観察されず、生後 3 日には、全児が死亡した。さらに同群の別の 1 腹（母動物番号 FB02012）では、生後 1 日の生存児の腹部に哺乳の痕跡が観察されなかったが、生後 2 日以降、一般状態に異常は認められなかった。このため 40 mg/kg 投与群において生後 4 日までの児の生存性がやや低値を示したが、統計学的には対照群と各投与群の生後 4 日の生存率に有意差は認められなかった。その他の出生児の一般状態には異常が認められなかった。

② 体重（Table 32、Appendix 32）

対照群と投与群との間で、哺育児体重に差は認められなかった。

③ 形態観察所見（Table 33）

生存産児および哺育 4 日の剖検時の形態観察では、1000 mg/kg 投与群の 1 例（母動物番号 FB04002）の雌生存産児 1 例に索状尾が観察された。他の生存産児には、いずれの投与群においても哺育 4 日の剖検時に外表および内臓に異常は認められなかった。

死亡児が対照群、40 および 200 mg/kg 投与群に散見された。40 mg/kg 投与群で哺育状態が不良である腹が 3 腹認められたため死亡児数が他の群と比較して多いが（上述）、用量および投与回数に依存して死亡児が増加する傾向は認められなかった。なお、死亡児には外形に異常が認められた児は観察されなかった。数例の死亡児において哺育状態の悪化に伴った変化（胃の中に乳汁が観察されない）が観察されたが、内臓異常は観察されなかった。

考察

1．反復投与毒性および回復性

雌雄ともいずれの投与群においても死亡動物あるいは瀕死動物は観察されなかった。

一般状態の変化として 200 mg/kg 投与群の雄の 1 例で、投与 2 週から投与終了時まで右腹側頚部に潰瘍・痂皮を伴った脱毛が認められた。しかし、1000 mg/kg 投与群に同様の変化は認められないこと、雌のサテライト群における溶媒対照群の 1 例においても同様な変化が観察されていることから、観察された変化は被験物質の影響ではないと考えられる。これらの動物以外の一般状態の異常は投与期間中、回復期間中とも雌雄いずれの動物においても認められなかった。また、詳細な症状観察および機能検査にも被験物質投与によると考えられる神経毒性を示唆する所見は観察されなかった。

体重増加の抑制が、投与開始第 1 週に雌の 200 mg/kg 投与群で観察された。しかし、同群では一般状態および摂餌量に被験物質投与による影響は認められていないこと、その後の体重は順調に増加しており、1000 mg/kg 投与群では雌雄ともに投与初期から体重推移に対照群と差は認められていないことから、体重増加の抑制は偶発的な所見で被験物質投与の影響ではないと判断した。また、回復期間に 1000 mg/kg 投与群の雄では体重の有意な増加が、雌では体重増加の抑制が観察されたが、投与期間中における同群の体重推移は雌雄ともに対照群と差はなく、剖検所見に異常も観察されていないことから、被験物質投与による影響ではないと考えられた。なお、いずれの投与群においても摂餌量には投与期間および回復期間を通じて変化は認められなかった。

血液学検査では、投与終了時の 200 mg/kg 投与群の雌において平均赤血球血色素濃度が対照群と比較して僅かであるが有意な高値を示した。しかし、血液学検査の他の項目には影響が認められない事、解剖所見および病理組織所見にはいずれの投与群においても造血系の異常を示唆する変化は認められていないことから、偶発的な有意差と考えられた。なお、回復期間終了時にはいずれの観察項目にも被験物質投与による変化は観察されなかった。雄の血液学検査結果には被験物質投与による変化は観察されなかった。

血液生化学検査では、投与期間終了時の検査において雄では 1000 mg/kg 投与群の総蛋白濃度の減少が、200 mg/kg 投与以上の群でのアルブミン濃度の減少が観察された。しかし、体重推移、肝臓の器官重量および病理組織所見には蛋白合成異常を示唆するような変化は観察されず、血液生化学検査の他の項目においても肝臓および腎臓の機能異常を示唆する変化は認められて

いない事、総蛋白濃度、アルブミン濃度とも低下の程度は僅かであり、同系統のラットのほぼ同週齢の背景データの範囲内（総蛋白濃度 5.3～6.3 g/dL;アルブミン濃度 2.9～3.4 g/dL）であることから[2,3,4]、これらの変化は被験物質投与による影響ではないと判断した。なお、2 週間の回復期間終了時の血液生化学検査では対照群と 1000 mg/kg 投与群に差は観察されていない。また、投与期間終了時の検査で、雌の 40 mg/kg 投与群においてトリグリセライド濃度が増加した。しかし、200 mg/kg 以上の投与群では変化は認められず、用量相関的な変化ではなかった。また、肝臓および腎臓の異常を示唆する変化は病理組織学検査および他の血液生化学検査においても認められない事から、トリグリセライド濃度の変化は被験物質投与による影響とは考えられなかった。一方、1000 mg/kg 投与群の回復群においては、アルカリフォスファターゼ活性の有意な上昇が観察された。しかし、投与終了時の血液生化学検査においては投与による影響は観察されておらず、投与終了時および回復期間終了時の器官重量および病理組織学検査においていずれも肝臓の異常を示唆する変化は観察されていない。また、アルカリフォスファターゼ活性は同系統ラットの同週齢の背景データの範囲内(71～151 U/L)であることから[5,6,7]、被験物質投与の影響ではないと判断した。

器官重量では、投与終了時の 200 mg/kg 投与群の雄で脳の相対重量の増加が認められた。また、1000 mg/kg 投与群の精巣上体では、投与終了時には相対重量の減少が認められ、回復時には絶対重量の増加が認められた。脳重量に関しては病理組織学検査でも脳に異常な所見は認められておらず、用量相関的な変化ではないこと、詳細な一般状態の観察から神経毒性を示唆する所見は得られていないことから、解剖時体重の僅かな変化に起因した変化であり被験物質投与による影響ではないと考えられた。また、精巣上体重量の変化は値としては僅かな変化であり、病理組織学検査では精巣および精巣上体に被験物質投与による影響は観察されていないこと、生殖能力にも影響が認められていないことから、被験物質は精巣上体重量に影響を及ぼさないと考えられた。雌では投与終了時の器官重量には被験物質投与による影響は認められなかったが、回復時の 1000 mg/kg 投与群のサテライト群の脳の絶対重量が増加した。しかし、剖検時および病理組織学検査において異常は認められず、また相対重量には対照群と差がないことから、偶発的な有意差と考えられた。

剖検所見には被験物質投与による変化は認められなかった。また、病理組織学検査においても、雌雄の生殖器官を含め、いずれの器官にも被験物質投与による影響は観察されなかった。

2. 生殖発生毒性

いずれの投与群においても投与による性周期への影響は認められず、交尾率、受胎率においても対照群と投与群との間で有意差は認められなかった。妊娠動物の全例が生児を出産し、妊娠期間には対照群と投与群との間で有意差を認めなかった。全例が正常に分娩したが、40 mg/kg 投与群の 3 例において、分娩後児を集めない、あるいは児の腹部に母乳を吸引した痕跡が観察されないといった哺育状態の不良が認められ、このうち 2 例は生後 3 日までに全生存児が死亡した。残りの 1 例は哺育 1 日目に児に哺乳の痕跡が観察されず、哺育 2 日目には出生児は約 1/3 に減少したが、それ以降、哺育状態は良好であった。他の 40 mg/kg 投与群、200 mg/kg および 1000 mg/kg 投与群では分娩状態および哺育状態は良好であり、哺育期間中の母動物の一般状態および体重推移に異常は観察されていない。さらに雌の哺育 4 日の翌日の母動物の解剖においても被験物質投与の影響と考えられる変化は観察されていないことから、被験物質は分娩、哺育に影響を及ぼさないと考えられる。また、病理組織学検査の結果、投与終了時および回復試験期間終了時ともに、雄の精巣、精巣上体ならびに雌の卵巣、子宮に、被験物質投与によると考えられる異常は認められなかった。

出生児の 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に索状尾が認められた。本被験物質と基本構造が同じであるソルビタン脂肪酸エステル（Tween 60）のラットを用いた催奇形性試験[8]では、妊娠 7 から 14 日に 0～20%の Tween 60 を混餌投与（0～7693 mg/kg に相当）し、妊娠 20 日に帝王切開をして胎児の生存率、外表、骨格、内臓検査を実施しているが、胚・胎児の生存率に異常は認められず、催奇形性は認められていない。本試験ではいずれの群においても他の児に外表異常は観察されていないこと、索状尾は同系統のラットに自然発生的に認められる所見であることから、自然発生奇形であり被験物質により誘発された形態異常ではないと考えられる。児の生存性、性比ならびに体重推移に被験物質投与の影響は認められなかった。また、生存児および死亡児の形態観察結果被験物質投与の影響は認められなかった。

以上の結果、雌雄の生殖発生毒性ならびに出生児に関しては、本試験においては SMO 投与に起因した毒性学的影響は認められないものと判断した。

3. 無作用量

以上の結果より、反復投与毒性に関しては雌雄ともに無作用量は 1000 mg/kg、雌雄の生殖発生毒性ならびに出生児に対する毒性に関しても、1000 mg/kg/day と判断された。

参考文献

1) Mary Ann Liebert, Inc., Publisher: Final report on the safety assessment of sorbitan stearate, sorbitan laurate, sorbitan sesquioleate, sorbitan oleate, sorbitan tristearate, sorbitan palmitate, and sorbitan trioleate. Joural of the American college of toxicology,4: 65-121 (1985)

2) Tanaka, A., Azegami, J., Kojima, K., et al.: Response to Commercial Low Protein Diet in Crj:CD(SD)IGS Rats. In "Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats - 1998".. CD(SD)IGS Study Group, Yokohama (1999) pp. 19-30

3) Yamauchi, K., Koide, Y., Takaura, Y., et al.: Background Data of General Toxicological Parameters in Crj:CD(SD)IGS Rats at Three Age Levels. In "Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats - 1998".. CD(SD)IGS Study Group, Yokohama (1999) pp.31-38

4) Kakamu, S., Tachibana, M., Suzuki, K., et al.: Effects of Twenty Percent Dietary Restriction on Body Weight, Hematology, Blood Chemistry and Organ Weight in Crj:CD(SD)IGS Rats. In "Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats - 1999".. CD(SD)IGS Study Group, Yokohama (2000) pp. 141-147

5) Furukawa, S., Nishide, M., Takeuchi, M., et al.: Changes in Body Weight, Food Intake and Blood Biochemical Parameters in Crj:CD(SD)IGS Rats. In "Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats - 1998".. CD(SD)IGS Study Group, Yokohama (1999) pp. 43-49

6) Okazaki, S., Suwa, K., Okazaki, K., et al.: Comparison of General Toxicological Parameters between Crj:CD(SD) Rats Fed Normal Commercial Diet and Crj:CD(SD)IGS Rats Fed Normal or Low Protein Commercial Diet. In "Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats - 1998".. CD(SD)IGS Study Group, Yokohama (1999) pp. 71-81

7) Nakano, Y., Iizuka, K., Endo, T., et al.: Comparison of General Toxicological Parameters between Crj:CD(SD)IGS Rats Fed Irradiated Diet and Crj:CD(SD)IGS Rats Fed Autoclaved Diet at 10 and 19 weeks of Age. In "Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats - 2000".. CD(SD)IGS Study Group, Yokohama (2001) pp. 63-74

8) Ema, M., Itami, T. et al., : Teratology study of tween 60 in rats. Drug and chemical toxicology, 11 (3), 249-260 (1988)

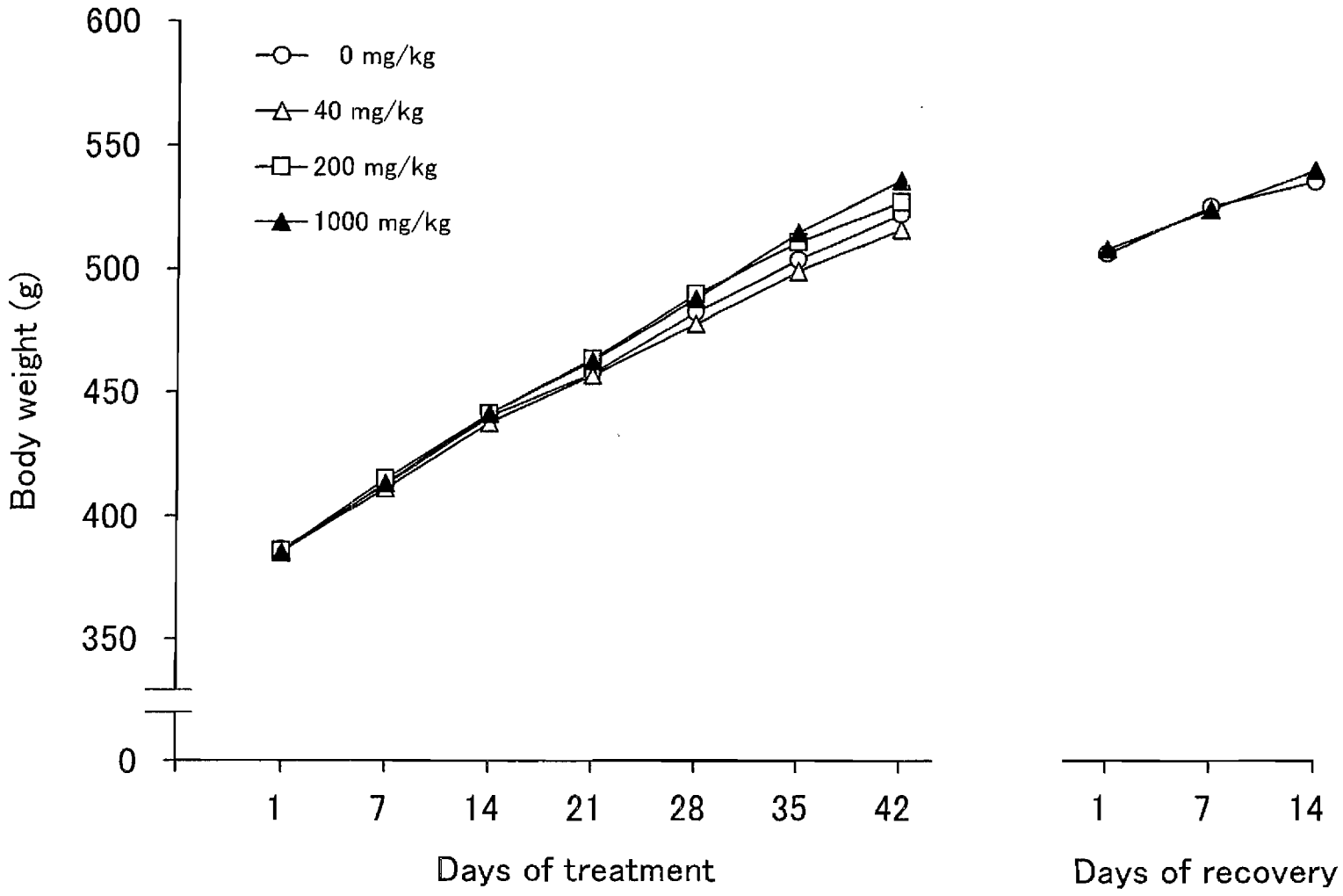


Fig.1 Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats.
Body weight of males.

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

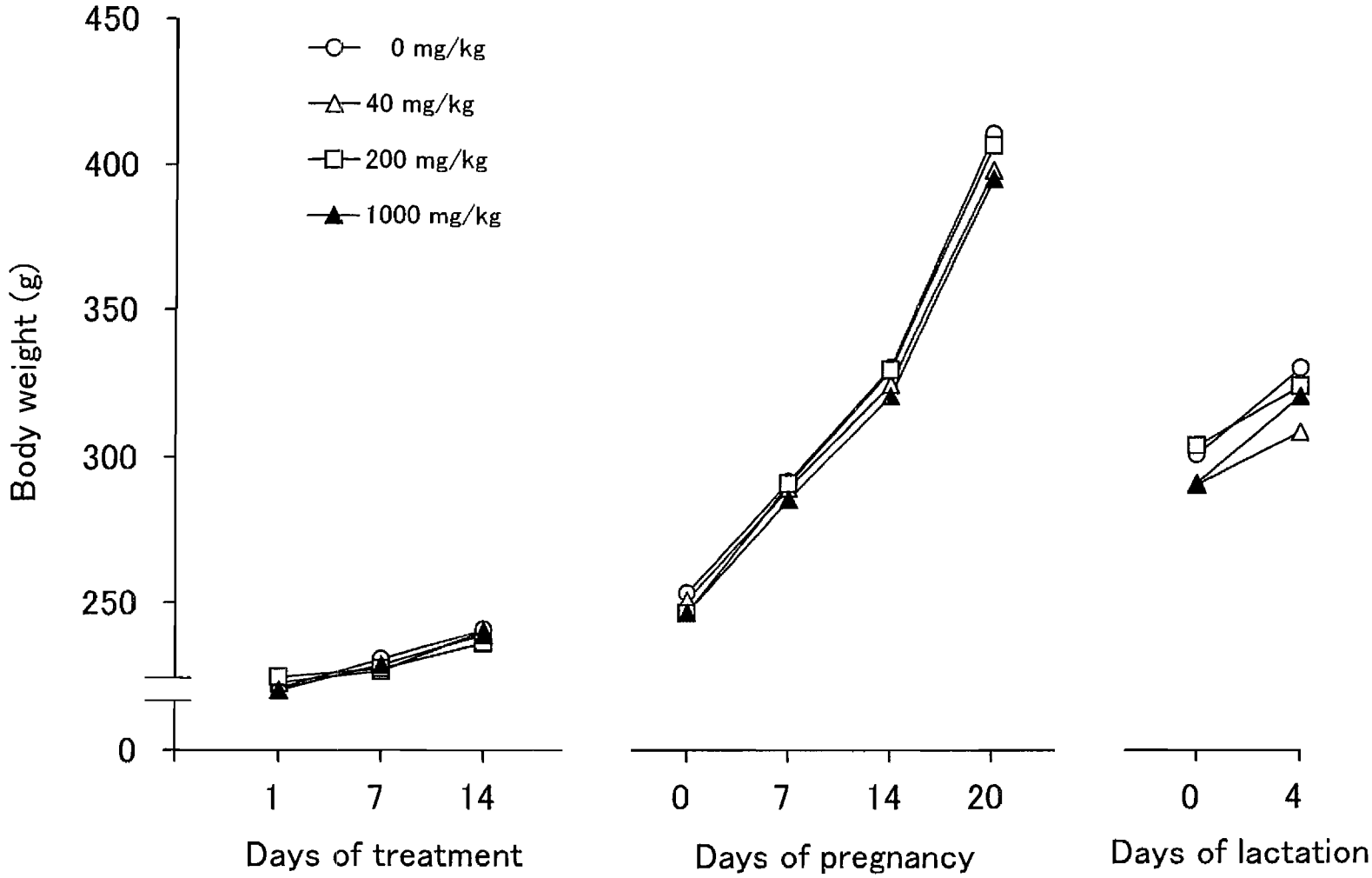


Fig.2 Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats.
Body weight of dams.

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

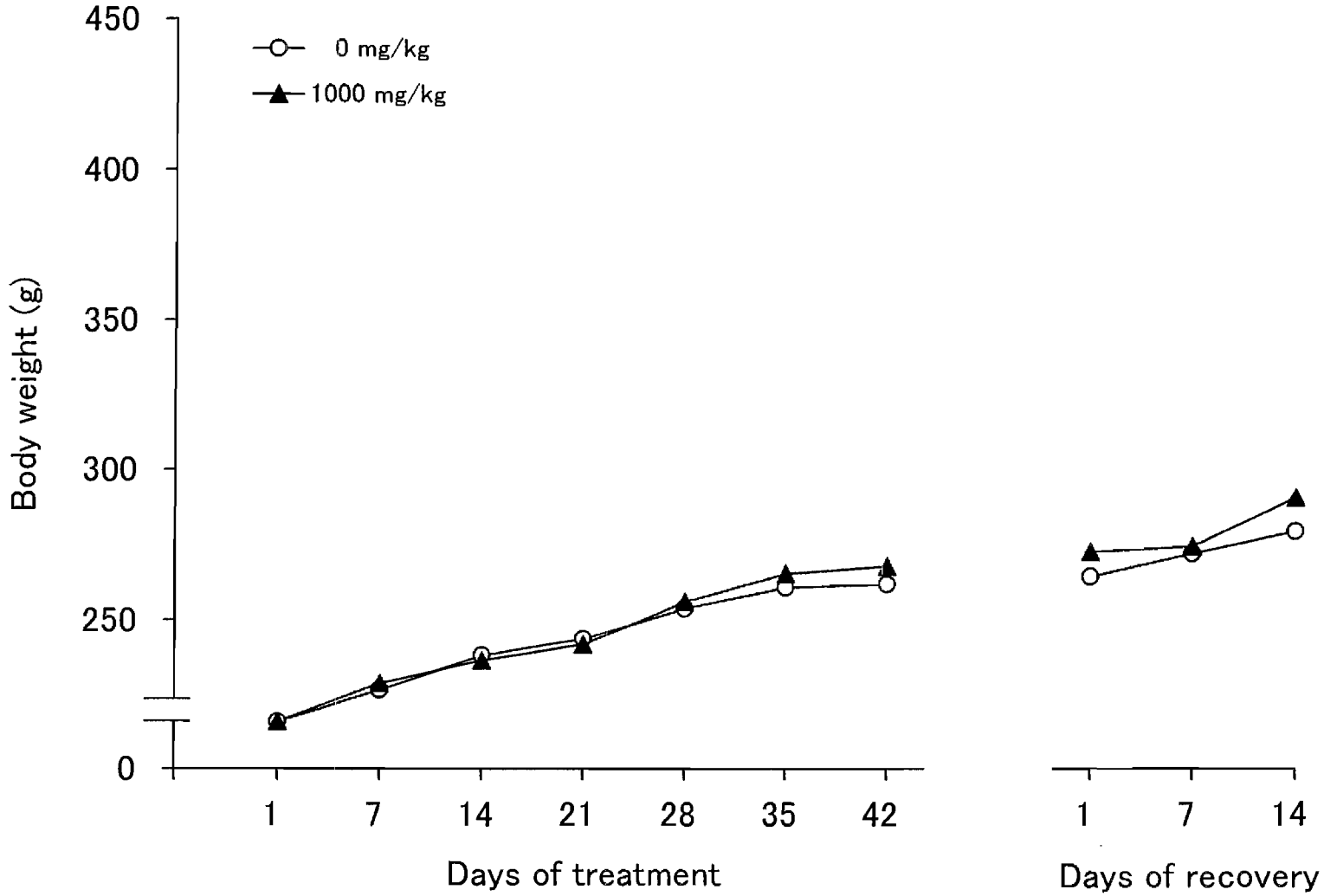


Fig.3 Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats.
Body weight of female satellite groups.

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

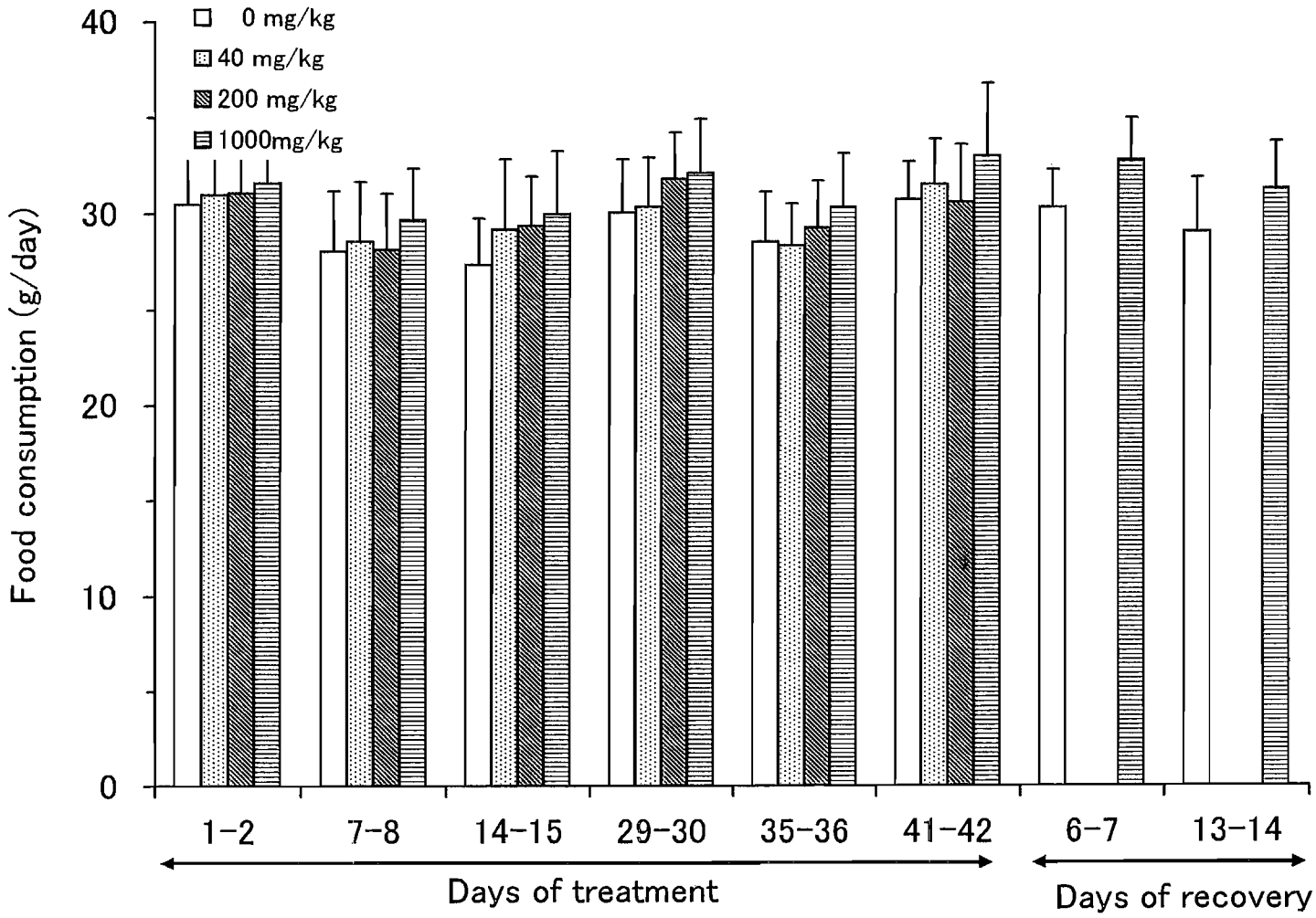


Fig.4 Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats.
Food consumption of males.

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

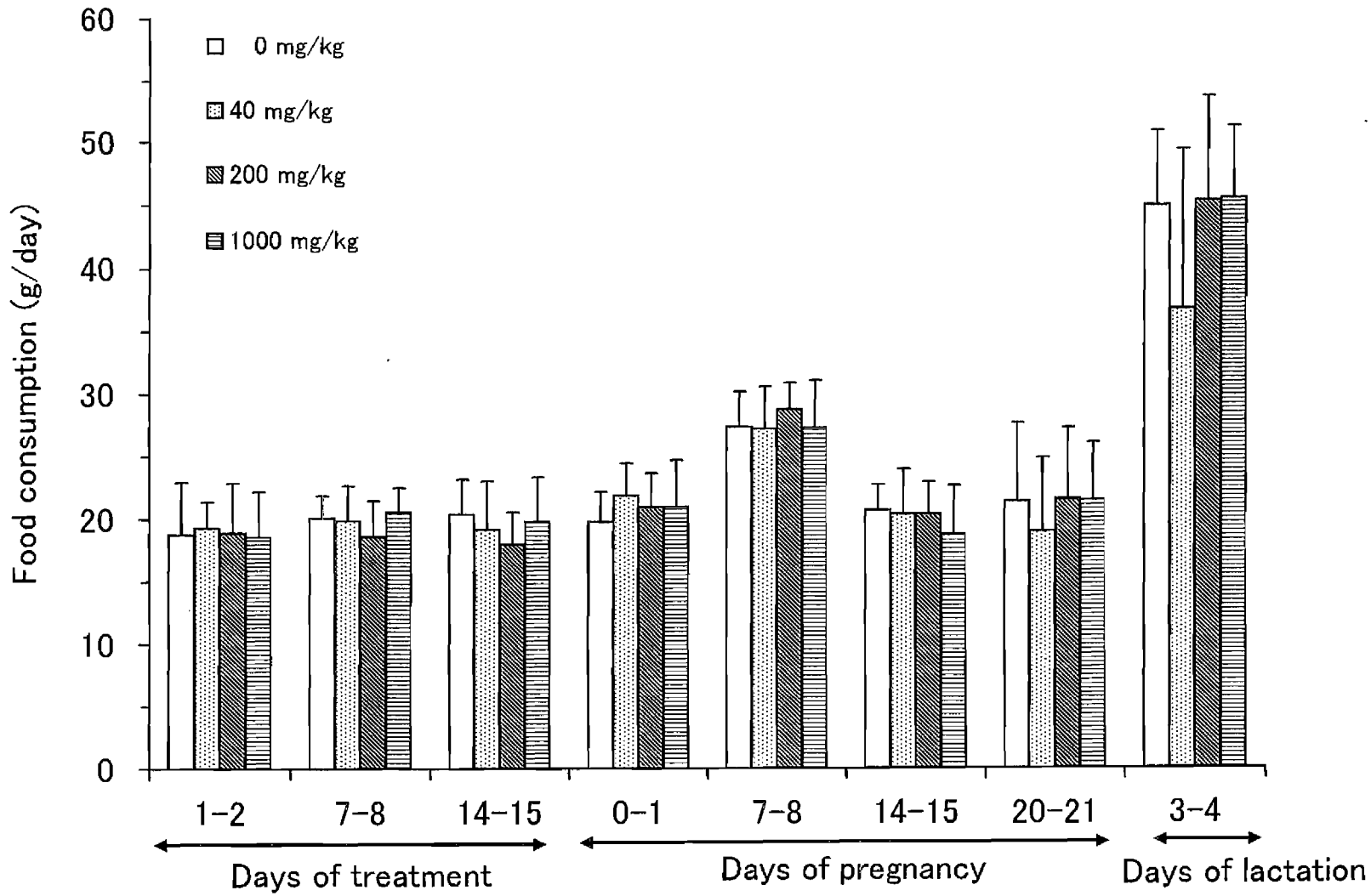


Fig.5 Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats.
Food consumption of dams.

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

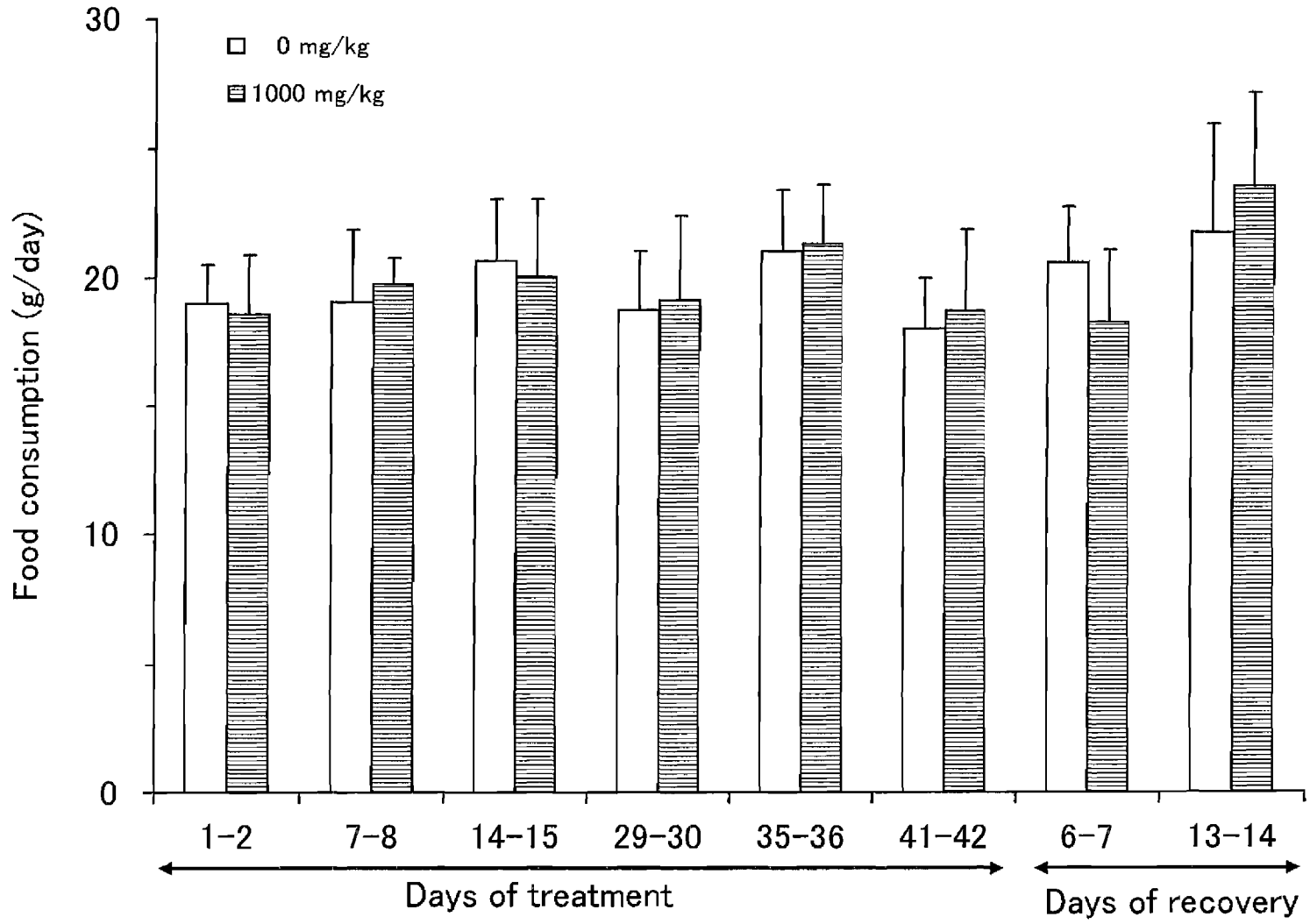


Fig.6 Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats.
Food consumption of female satellite groups.

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

【TABLE INDEX】

Combined Repeat Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test of Sorbitan, monooctadecanoate by Oral Administration in Rats

Table no.	Appendix no.	Table title
1	1-1～1-4	Clinical signs of males
2-1～2-2	2-1-1～2-2-2	Clinical signs of females
3-1～3-2	3-1-1～3-2-4	Detailed clinical observations of males
4-1～4-4	4-1-1～4-4-2	Detailed clinical observations of females
5	5-1～5-6	Functional findings of males and females at the end of the dosing period
6	6-1～6-2	Functional findings of males and females at the end of the recovery period
7	7-1～7-4	Body weight of males
8-1～8-2	8-1-1～8-2-2	Body weight of females
9	9-1～9-4	Body weight gain of males
10-1～10-2	10-1-1～10-2-2	Body weight gain of females
11	11-1～11-4	Cumulative body weight gain of males
12-1～12-2	12-1-1～12-2-2	Cumulative body weight gain of females
13	13-1～13-4	Food consumption of males
14-1～14-2	14-1-1～14-2-2	Food consumption of females
15	15-1～15-4	Hematological findings of males and females at the end of the dosing period
16	16-1～16-2	Hematological findings of males and females at the end of the recovery period
17	17-1～17-4	Biochemical findings of males and females at the end of the dosing period
18	18-1～18-2	Biochemical findings of males and females at the end of the recovery period
19	19-1～19-4	Absolute and relative organ weight of males and females at the end of the dosing period
20	20-1～20-2	Absolute and relative organ weight of males and females at the end of the recovery period
21	21	Macroscopical findings of males at the end of the dosing period
22	22	Macroscopical findings of females at the end of the dosing period
23	23	Macroscopical findings of males at the end of the recovery period
24	24	Macroscopical findings of females at the end of the recovery period
25	25	Histopathological findings of males at the end of the dosing period
26	26	Histopathological findings of females at the end of the dosing period
27	27	Histopathological findings of males at the end of the recovery period
28	28	Histopathological findings of females at the end of the recovery period
29	29-1～29-4	Estrous cycle of dams
30	30-1～30-4	Reproductive performance of animals
31	31-1～31-4	Development of pups up to day 4 of lactation
32	32-1～32-4	Mean body weight of pups up to day 4 of lactation
33	-	Morphological observations of pups

Table 1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Clinical signs of males

Clinical sings	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Number of animals with clinical signs									Total
			Days of treatment						Days of recovery [b]			
			1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	1-7	8-14	15	
Loss of fur with ulcer	0 [a]	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	40	12	0	0	0	0	0	0				0
	200	12	0	1	1	1	1	1				1
	1000	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

[b] the recovery test was performed in 5 animals for each of the 0 and 1000 mg/kg groups

Table 2-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Clinical signs of females, dams

Clinical sings	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Number of animals with clinical signs								Total
			Days of treatment								
			1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	43-49	50-56	
Abnormality	0 [a]	12	0	0	0	0	0	0	0	0[b]	0
	40	12	0	0	0	0	0	0	0	0[b]	0
	200	12	0	0	0	0	0	0	0	-	0
	1000	12	0	0	0	0	0	0	0	-	0

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

[b] One animal was examined.

Table 2-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Clinical signs of females, satellite groups

Clinical sings	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Number of animals with clinical signs									Total
			Days of treatment						Days of recovery			
			1-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-42	1-7	8-14	15	
Loss of fur with ulcer and/or with scabbing	0 [a]	5	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1
	1000	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Table 3-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Detailed clinical observations of males

Findings	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Pre-treatment	Days of treatment						Days of recovery [b]	
				7	14	21	28	35	42	7	14
[Posture in home-cage]	0 [a]	12	0 [c]	1	0	1	1	0	2	0	0
Rearing	40	12	0	0	0	0	0	0	0		
	200	12	0	1	0	0	0	0	0		
	1000	12	0	0	0	0	1	0	2	0	1
[Home-cage activity]	0	12	1 [c]	4	7	5	5	3	5	2	1
Asleep	40	12	1	8	6	7	8	7	8		
	200	12	1	5	9	7	9	6	4		
	1000	12	1	4	5	8	5	8	7	2	1
[Ease of removing rat from cage]	0	12	2 [d]	0	0	0	2	0	0	0	0
Very easy (score 0)	40	12	14	4	2	0	0	2	2		
Vocalization without resistance (score 2)	200	12	6	4	0	0	0	0	2		
Flinch (score 4)	1000	12	6	2	2	4	2	0	2	0	2
[Reactivity to being handled]	0	12	2 [d]	0	0	0	0	4	0	2	0
Very low (score 0)	40	12	10	4	0	0	2	4	0		
Vocalization without resistance (score 2)	200	12	6	4	0	4	2	0	0		
Slight resistance to being handled (score 4)	1000	12	4	4	0	2	2	4	0	2	0

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

[b] the recovery test was performed in 5 animals for each of the 0 and 1000 mg/kg groups

[c] Values represent number of animals with the findings.

[d] Values represent total score of each groups.

Table 3-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Detailed clinical observations of males

Findings	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Pre-treatment	Days of treatment						Days of recovery [b]	
				7	14	21	28	35	42	7	14
[Exploration]	0 [a]	12	48 [c]	48	48	48	48	48	48	20	20
Normal (score 4)	40	12	48	48	48	48	48	48	48		
Slight increase (score 6)	200	12	48	48	48	48	48	48	48		
	1000	12	48	48	48	48	48	48	48	20	20
[Straub tail]	0	12	0 [c]	0	4	4	4	0	16	4	4
None (score 0)	40	12	0	0	4	0	0	4	12		
Slight (score 4)	200	12	8	0	12	4	8	0	8		
	1000	12	0	0	0	8	8	4	16	0	8

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control,distilled water (5 mL/kg)

[b] the recovery test was performed in 5 animals for each of the 0 and 1000 mg/kg groups

[c] Values represent total score of each group.

Table 4-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Detailed clinical observations of females, dams

Findings	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Pre-treatment	Days of treatment							The lactation period
				7	14	21	28	35	42	49	
[Posture in home-cage]	0 [a]	12	2 [b]	1	4	2	2	0	0 [d]	0 [d]	0
Rearing	40	12	4	4	3	1	0	1	0 [d]	0 [d]	0
	200	12	3	3	5	4	0	1	-	-	0
	1000	12	1	6	4	4	0	0	-	-	0
[Home-cage activity]	0	12	0 [b]	2	3	2	5	7	0 [d]	0 [d]	2
Asleep	40	12	0	3	1	6	4	2	0 [d]	0 [d]	1
	200	12	0	1	0	5	5	9	-	-	2
	1000	12	1	0	0	2	5	9	-	-	6
[Ease of removing rat from cage]											
Very easy (score 0)	0	12	6 [c]	2	4	0	2	2	0 [d]	0 [d]	2
Vocalization without resistance (score 2)	40	12	6	2	4	0	0	2	0 [d]	0 [d]	0
Rat flinched (score 4)	200	12	2	2	0	0	0	2	-	-	2
Runs around cage (score 6)	1000	12	2	0	0	0	0	0	-	-	0
Aggressive (score 8)											
[Reactivity to being handled]	0	12	0 [c]	0	4	0	0	0	0 [d]	0 [d]	0
Very low (score 0)	40	12	0	0	4	0	2	0	0 [d]	0 [d]	0
Vocalization without resistance (score 2)											
Slight resistance to being handled (score 4)	200	12	0	2	0	0	0	0	-	-	0
Resistance to being handled (score 6)	1000	12	0	2	0	0	0	0	-	-	0

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

[b] Values represent number of animals with the findings.

[c] Values represent total score of each group.

[d] One animal was examined.

Table 4-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Detailed clinical observations of females, satellite groups

Findings	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Pre-treatment	Days of treatment						Days of recovery	
				7	14	21	28	35	42	7	14
[Posture in home-cage]	0 [a]	5	0 [b]	0	1	1	1	1	0	1	1
Rearing											
	1000	5	0	0	0	0	2	1	1	1	0
[Home-cage activity]	0	5	0 [b]	0	1	0	0	1	2	1	1
Asleep											
	1000	5	0	0	0	0	0	0	1	1	0
[Ease of removing rat from cage]	0	5	2 [c]	2	0	0	2	2	0	0	0
Very easy (score 0)											
Vocalization without resistance (score 2)											
Rat flinched (score 4)											
Runs around cage (score 6)	1000	5	0	0	2	0	0	0	0	0	0
[Reactivity to being handled]	0	5	0 [c]	0	0	0	0	0	0	0	0
Very low (score 0)											
Vocalization without resistance (score 2)											
Slight resistance to being handled (score 4)											
Resistance to being handled (score 6)	1000	5	0	0	2	0	0	0	0	0	0

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control, distilled water(5 mL/kg)

[b] Values represent number of animals with the findings.

[c] Values represent total score of each group.

Table 4-3

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Detailed clinical observations of females, dams

Findings	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Pre-treatment	Days of treatment							The lactation period
				7	14	21	28	35	42	49	
[Exploration]	0 [a]	12	48 [b]	48	48	48	48	48	4 [c]	4 [c]	48
Normal (score 4)	40	12	48	48	48	48	48	48	4 [c]	4 [c]	48
Slight increase (score 6)	200	12	48	48	50	48	48	48	-	-	48
	1000	12	48	48	48	48	48	48	-	-	48
[Straub tail]	0	12	8 [b]	0	4	4	0	12	0 [c]	4 [c]	8
None (score 0)	40	12	4	0	4	0	0	8	0 [c]	0 [c]	4
Slight (score 4)	200	12	0	12	8	16	0	16	-	-	4
	1000	12	8	4	4	8	0	12	-	-	8

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

[b] Values represent total score of each group

[c] One animal was examined.

Table 4-4

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Detailed clinical observations of females, satellite groups

Findings	Dose (mg/kg)	Initial number of animals	Pre-treatment	Days of treatment						Days of recovery	
				7	14	21	28	35	42	7	14
[Exploration]	0 [a]	5	20 [b]	20	20	20	20	20	20	20	20
Normal (score 4)											
Slight increase (score 6)											
	1000	5	20	20	20	20	20	20	20	20	20
[Straub tail]	0	5	4 [b]	0	0	4	4	4	0	8	0
None (score 0)											
Slight (score 4)											
Severe (score 8)	1000	5	0	4	4	4	4	12	0	8	0

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control,distilled water (5 mL/kg)

[b] Values represent total score of each group.

Table 5

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Functional findings of males and females at the end of the dosing period

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Male				
Number of animals	10	5	5	10
Pupillary reflex	100	100	100	100
Eyelid reflex	100	100	100	100
Visual placing	100	100	100	100
Withdrawal reflex	100	100	100	100
Prayer's reaction	100	100	100	100
Startle reaction	100	100	100	100
Righting reflex	100	100	100	100
Female, dam				
Number of animals	5	5	5	5
Pupillary reflex	100	100	100	100
Eyelid reflex	100	100	100	100
Visual placing	100	100	100	100
Withdrawal reflex	100	100	100	100
Prayer's reaction	100	100	100	100
Startle reaction	100	100	100	100
Righting reflex	100	100	100	100
Female, satellite group				
Number of animals	5			5
Pupillary reflex	100			100
Eyelid reflex	100			100
Visual placing	100			100
Withdrawal reflex	100			100
Prayer's reaction	100			100
Startle reaction	100			100
Righting reflex	100			100

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent % of animals showing normal responses.

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Table 6
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Functional findings of males and females at the end of the recovery period

Compound	SMO	
Dose (mg/kg)	0[a]	1000
Male		
Number of animals	5	5
Pupillary reflex	100	100
Eyelid reflex	100	100
Visual placing	100	100
Withdrawal reflex	100	100
Prayer's reaction	100	100
Startle reaction	100	100
Righting reflex	100	100
Female, satellite group		
Number of animals	5	5
Pupillary reflex	100	100
Eyelid reflex	100	100
Visual placing	100	100
Withdrawal reflex	100	100
Prayer's reaction	100	100
Startle reaction	100	100
Righting reflex	100	100

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate
Values represent % of animals showing normal responses.
[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Table 7

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Body weight of males (g)

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Days of treatment				
1 (initial body weight)	386.6 ± 16.8 (12)	386.0 ± 18.3 (12)	385.9 ± 20.2 (12)	385.3 ± 18.2 (12)
7	412.8 ± 21.6 (12)	411.2 ± 22.2 (12)	415.1 ± 23.2 (12)	413.3 ± 23.2 (12)
14	440.1 ± 23.8 (12)	437.7 ± 24.6 (12)	441.4 ± 26.7 (12)	441.4 ± 25.4 (12)
21	457.6 ± 25.2 (12)	457.0 ± 27.5 (12)	463.7 ± 32.9 (12)	462.9 ± 29.2 (12)
28	483.2 ± 27.8 (12)	478.4 ± 24.6 (12)	490.7 ± 36.6 (12)	488.9 ± 32.6 (12)
35	504.4 ± 28.2 (12)	499.9 ± 28.0 (12)	511.5 ± 40.1 (12)	515.6 ± 34.8 (12)
42	523.1 ± 28.5 (12)	516.9 ± 25.9 (12)	528.1 ± 42.6 (12)	537.0 ± 42.0 (12)
Days of recovery				
1	507.4 ± 36.0 (5)			509.3 ± 32.9 (5)
7	526.7 ± 41.6 (5)			525.7 ± 37.0 (5)
14	537.2 ± 43.9 (5)			541.8 ± 38.0 (5)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Table 8-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Body weight of females, dams (g)

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Days of treatment				
1 (initial body weight)	221.0 ± 9.9 (12)	222.8 ± 9.9 (12)	224.8 ± 7.8 (12)	220.4 ± 9.6 (12)
7	230.8 ± 11.0 (12)	226.8 ± 10.5 (12)	227.7 ± 11.4 (12)	228.9 ± 11.6 (12)
14	240.8 ± 16.3 (12)	240.4 ± 14.2 (12)	236.2 ± 14.0 (12)	239.2 ± 12.7 (12)
21	293.9 (1)	279.6 (1)		
28	309.3 (1)			
Days of pregnancy				
0	253.6 ± 23.3 (11)	251.1 ± 20.0 (11)	246.5 ± 14.8 (12)	246.7 ± 11.5 (12)
7	291.9 ± 15.8 (11)	289.6 ± 23.6 (11)	291.1 ± 16.3 (12)	286.0 ± 11.5 (12)
14	330.9 ± 15.0 (11)	325.3 ± 24.1 (11)	330.1 ± 17.9 (12)	321.3 ± 14.1 (12)
20	411.2 ± 18.8 (11)	399.0 ± 23.0 (11)	407.5 ± 30.1 (12)	396.1 ± 25.8 (12)
Days of lactation				
0	301.4 ± 13.4 (11)	291.0 ± 18.5 (11)	304.3 ± 23.0 (12)	291.5 ± 16.4 (12)
4	331.0 ± 14.7 (11)	309.1 ± 18.2 (11)	324.9 ± 29.5 (12)	321.4 ± 14.0 (12)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Table 8-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Body weight of females, satellite groups (g)

Compound	SMO							
Dose (mg/kg)	0[a]				1000			
Days of treatment								
1 (initial body weight)	216.0	±	8.2	(5)	216.2	±	5.5	(5)
7	226.6	±	7.5	(5)	228.9	±	4.4	(5)
14	238.2	±	8.7	(5)	236.4	±	6.9	(5)
21	243.7	±	10.6	(5)	241.9	±	6.9	(5)
28	253.9	±	8.4	(5)	256.1	±	9.0	(5)
35	261.1	±	8.7	(5)	265.7	±	11.0	(5)
42	262.2	±	7.6	(5)	268.0	±	14.0	(5)
Days of recovery								
1	264.8	±	9.0	(5)	273.0	±	14.2	(5)
7	272.3	±	7.5	(5)	274.8	±	12.4	(5)
14	279.8	±	7.3	(5)	291.1	±	19.1	(5)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water(5 mL/kg)

Table 9

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Body weight gain of males (g)

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Days of treatment				
1 - 7	26.2 ± 7.2 (12)	25.2 ± 9.0 (12)	29.3 ± 6.3 (12)	28.0 ± 7.9 (12)
7 -14	27.4 ± 6.8 (12)	26.5 ± 7.8 (12)	26.3 ± 6.6 (12)	28.1 ± 5.2 (12)
14 -21	17.5 ± 4.5 (12)	19.3 ± 6.1 (12)	22.2 ± 7.4 (12)	21.5 ± 7.5 (12)
21 -28	25.7 ± 5.5 (12)	21.3 ± 6.6 (12)	27.0 ± 4.9 (12)	26.1 ± 6.5 (12)
28 -35	21.2 ± 5.5 (12)	21.5 ± 8.6 (12)	20.8 ± 6.6 (12)	26.6 ± 7.2 (12)
35 -42	18.8 ± 3.5 (12)	17.0 ± 7.8 (12)	16.5 ± 5.5 (12)	21.4 ± 9.1 (12)
Days of recovery				
1 - 7	19.4 ± 9.3 (5)			16.4 ± 6.1 (5)
7 -14	10.5 ± 4.5 (5)			16.1 ± 1.9 (5) *

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate
Values represent mean±S.D. (N)
[a] vehicle control, distilled water(5 mL/kg)
* significantly different from control, $p<0.05$

Table 10-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Body weight gain of females, dams (g)

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Days of treatment				
1 -7	9.8 ± 6.4 (12)	4.0 ± 8.3 (12)	2.9 ± 6.2 (12) *	8.5 ± 5.5 (12)
7 -14	10.0 ± 7.3 (12)	13.5 ± 7.5 (12)	8.5 ± 6.8 (12)	10.4 ± 4.3 (12)
Days of pregnancy				
0 - 7	38.3 ± 10.2 (11)	38.5 ± 10.9 (11)	44.6 ± 7.7 (12)	39.3 ± 8.8 (12)
7 -14	38.9 ± 3.5 (11)	35.7 ± 3.8 (11)	39.0 ± 8.9 (12)	35.4 ± 6.0 (12)
14 -20	80.3 ± 10.2 (11)	73.7 ± 16.1 (11)	77.4 ± 15.2 (12)	74.8 ± 13.3 (12)
Days of lactation				
0 - 4	29.5 ± 18.2 (11)	18.1 ± 19.2 (11)	20.6 ± 23.2 (12)	29.9 ± 12.0 (12)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

* significantly different from control, $p<0.05$

Table 10-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Body weight gain of females, satellite groups (g)

Compound	SMO							
Dose (mg/kg)	0[a]				1000			
Days of treatment								
1 - 7	10.6	±	1.9	(5)	12.7	±	7.3	(5)
7 -14	11.6	±	2.7	(5)	7.4	±	2.7	(5) *
14 -21	5.5	±	5.7	(5)	5.5	±	1.4	(5)
21 -28	10.2	±	4.7	(5)	14.2	±	3.1	(5)
28 -35	7.2	±	5.1	(5)	9.6	±	2.4	(5)
35 -42	1.1	±	5.3	(5)	2.2	±	3.6	(5)
Days of recovery								
1 - 7	7.5	±	4.7	(5)	1.8	±	4.3	(5)
7 -14	7.5	±	7.0	(5)	16.3	±	8.5	(5)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

* significantly different from control, $p<0.05$

Table 11

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Cumulative body weight gain of males (g)

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Days of treatment				
1 - 7	26.2 ± 7.2 (12)	25.2 ± 9.0 (12)	29.3 ± 6.3 (12)	28.0 ± 7.9 (12)
1 -14	53.5 ± 12.2 (12)	51.7 ± 11.2 (12)	55.6 ± 11.4 (12)	56.1 ± 10.3 (12)
1 -21	71.0 ± 13.4 (12)	71.0 ± 13.3 (12)	77.8 ± 16.6 (12)	77.6 ± 14.5 (12)
1 -28	96.6 ± 15.9 (12)	92.4 ± 10.2 (12)	104.8 ± 19.1 (12)	103.6 ± 17.9 (12)
1 -35	117.8 ± 17.3 (12)	113.9 ± 13.7 (12)	125.7 ± 23.0 (12)	130.2 ± 21.1 (12)
1 -42	136.5 ± 18.9 (12)	130.9 ± 12.4 (12)	142.2 ± 25.8 (12)	151.6 ± 28.1 (12)
Days of recovery				
1 - 7	19.4 ± 9.3 (5)			16.4 ± 6.1 (5)
1 -14	29.9 ± 12.2 (5)			32.5 ± 7.6 (5)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Table 12-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Cumulative body weight gain of females, dams (g)

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Days of treatment				
1 -7	9.8 ± 6.4 (12)	4.0 ± 8.3 (12)	2.9 ± 6.2 (12) *	8.5 ± 5.5 (12)
1 -14	19.8 ± 11.0 (12)	17.5 ± 9.2 (12)	11.4 ± 7.7 (12)	18.8 ± 6.5 (12)
1 -21	59.8 (1)	53.3 (1)		
1 -28	75.2 (1)			
Days of pregnancy				
0 - 7	38.3 ± 10.2 (11)	38.5 ± 10.9 (11)	44.6 ± 7.7 (12)	39.3 ± 8.8 (12)
0 -14	77.2 ± 12.0 (11)	74.2 ± 10.8 (11)	83.6 ± 13.7 (12)	74.6 ± 11.5 (12)
0 -20	157.5 ± 12.3 (11)	147.9 ± 19.9 (11)	161.0 ± 22.6 (12)	149.4 ± 19.5 (12)
Days of lactation				
0 - 4	29.5 ± 18.2 (11)	18.1 ± 19.2 (11)	20.6 ± 23.2 (12)	29.9 ± 12.0 (12)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

* significantly different from control, $p<0.05$

Table 12-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Cumulative body weight gain of females, satellite groups (g)

Compound	SMO							
Dose (mg/kg)	0[a]				1000			
Days of treatment								
1 - 7	10.6	±	1.9	(5)	12.7	±	7.3	(5)
1 -14	22.2	±	2.7	(5)	20.2	±	9.8	(5)
1 -21	27.7	±	5.4	(5)	25.7	±	9.9	(5)
1 -28	37.9	±	6.7	(5)	39.9	±	12.2	(5)
1 -35	45.1	±	4.5	(5)	49.5	±	14.2	(5)
1 -42	46.2	±	5.6	(5)	51.8	±	17.1	(5)
Days of recovery								
1 - 7	7.5	±	4.7	(5)	1.8	±	4.3	(5)
1 -14	15.0	±	5.3	(5)	18.1	±	5.7	(5)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Table 13

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Food consumption of males (g/day)

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Days of treatment				
1 - 2	30.5 ± 2.7 (12)	31.0 ± 3.7 (12)	31.1 ± 2.9 (12)	31.6 ± 2.4 (12)
7 - 8	28.1 ± 3.1 (12)	28.6 ± 3.1 (12)	28.2 ± 2.9 (12)	29.7 ± 2.7 (12)
14 -15	27.4 ± 2.4 (12)	29.2 ± 3.7 (12)	29.4 ± 2.6 (12)	30.0 ± 3.3 (12)
29 -30	30.1 ± 2.8 (12)	30.4 ± 2.6 (12)	31.9 ± 2.4 (12)	32.2 ± 2.8 (12)
35 -36	28.6 ± 2.6 (12)	28.4 ± 2.2 (12)	29.3 ± 2.5 (12)	30.4 ± 2.8 (12)
41 -42	30.8 ± 2.0 (12)	31.6 ± 2.4 (12)	30.7 ± 3.0 (12)	33.1 ± 3.8 (12)
Days of recovery				
6 - 7	30.4 ± 2.0 (5)			32.9 ± 2.2 (5)
13 -14	29.1 ± 2.9 (5)			31.4 ± 2.5 (5)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Table 14-1

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Food consumption of females, dams (g/day)

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Days of treatment				
1 - 2	18.8 ± 4.2 (12)	19.3 ± 2.1 (12)	18.9 ± 4.0 (12)	18.6 ± 3.6 (12)
7 - 8	20.1 ± 1.8 (12)	19.9 ± 2.8 (12)	18.6 ± 2.9 (12)	20.6 ± 1.9 (12)
14 -15	20.4 ± 2.8 (12)	19.2 ± 3.9 (12)	18.0 ± 2.6 (12)	19.8 ± 3.6 (12)
Days of pregnancy				
0 - 1	19.8 ± 2.4 (11)	21.9 ± 2.6 (11)	21.0 ± 2.7 (12)	21.0 ± 3.7 (12)
7 - 8	27.4 ± 2.8 (11)	27.2 ± 3.4 (11)	28.8 ± 2.1 (12)	27.3 ± 3.8 (12)
14 -15	20.7 ± 2.1 (11)	20.4 ± 3.6 (11)	20.4 ± 2.6 (12)	18.8 ± 3.9 (12)
20 -21	21.4 ± 6.3 (11)	19.0 ± 5.9 (11)	21.6 ± 5.7 (12)	21.5 ± 4.6 (12)
Days of lactation				
3 - 4	45.1 ± 6.0 (11)	36.9 ± 12.7 (11)	45.5 ± 8.4 (12)	45.7 ± 5.8 (12)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water(5 mL/kg)

Table 14-2

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Food consumption of females, satellite groups (g/day)

Compound	SMO							
Dose (mg/kg)	0[a]				1000			
Days of treatment								
1 - 2	19.0	±	1.5	(5)	18.6	±	2.3	(5)
7 - 8	19.1	±	2.8	(5)	19.8	±	1.0	(5)
14 -15	20.7	±	2.4	(5)	20.1	±	3.0	(5)
29 -30	18.8	±	2.3	(5)	19.2	±	3.3	(5)
35 -36	21.1	±	2.4	(5)	21.4	±	2.3	(5)
41 -42	18.1	±	2.0	(5)	18.8	±	3.2	(5)
Days of recovery								
6 - 7	20.7	±	2.2	(5)	18.4	±	2.8	(5)
13 -14	21.9	±	4.2	(5)	23.7	±	3.6	(5)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Table 15

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Hematological findings of males and females at the end of the dosing period

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Male				
Number of animals	5	5	5	5
RBC ($\times 10^4/\mu$L)	822 ± 28	834 ± 28	819 ± 28	849 ± 24
Hemoglobin (g/dL)	14.6 ± 0.4	14.8 ± 0.4	14.6 ± 0.5	14.7 ± 0.3
Hematocrit (%)	44.4 ± 1.3	44.7 ± 0.9	44.4 ± 2.0	44.6 ± 0.8
MCV (fL)	54.1 ± 0.8	53.7 ± 2.0	54.2 ± 2.0	52.6 ± 0.8
MCH (pg)	17.7 ± 0.3	17.7 ± 0.7	17.9 ± 0.6	17.4 ± 0.3
MCHC (g/dL)	32.8 ± 0.3	33.1 ± 0.4	32.9 ± 0.4	33.0 ± 0.4
WBC ($\times 100/\mu$L)	72.9 ± 15.9	86.4 ± 15.4	77.0 ± 17.3	65.7 ± 10.1
Differental leukocyte count (%)				
Neutrophil	14 ± 3	12 ± 5	13 ± 3	15 ± 6
Eosinophil	2 ± 0	2 ± 1	1 ± 1	2 ± 1
Basophil	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Monocyte	5 ± 2	6 ± 3	4 ± 1	6 ± 1
Lymphocyte	79 ± 4	81 ± 8	81 ± 2	77 ± 6
Platelet ($\times 10^4/\mu$L)	97.2 ± 8.7	99.6 ± 5.0	97.7 ± 8.7	99.8 ± 14.9
PT (sec)	16.6 ± 3.2	18.6 ± 3.6	16.5 ± 2.0	18.4 ± 3.9
APTT (sec)	23.1 ± 3.1	22.9 ± 1.9	22.1 ± 0.6	23.3 ± 2.6
Female, dam				
Number of animals	5	5	5	5
RBC ($\times 10^4/\mu$L)	709 ± 37	653 ± 30	659 ± 70	669 ± 41
Hemoglobin (g/dL)	13.6 ± 0.6	13.0 ± 0.4	13.1 ± 0.8	13.1 ± 0.5
Hematocrit (%)	41.6 ± 1.8	39.6 ± 1.4	39.3 ± 2.6	39.8 ± 1.6
MCV (fL)	58.7 ± 1.3	60.8 ± 2.6	59.9 ± 3.4	59.7 ± 2.5
MCH (pg)	19.2 ± 0.3	20.0 ± 0.7	19.9 ± 1.2	19.6 ± 0.8
MCHC (g/dL)	32.7 ± 0.3	32.9 ± 0.3	33.3 ± 0.2 *	32.8 ± 0.3
WBC ($\times 100/\mu$L)	80.7 ± 27.8	93.8 ± 18.0	79.5 ± 20.9	96.3 ± 22.2
Differental leukocyte count (%)				
Neutrophil	27 ± 5	26 ± 8	22 ± 8	24 ± 6
Eosinophil	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 1
Basophil	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Monocyte	7 ± 3	4 ± 2	6 ± 3	5 ± 1
Lymphocyte	66 ± 5	69 ± 8	71 ± 7	69 ± 7
Platelet ($\times 10^4/\mu$L)	106.4 ± 6.8	115.7 ± 8.6	118.9 ± 10.8	111.4 ± 11.5
PT (sec)	13.1 ± 0.8	13.3 ± 0.8	12.8 ± 0.7	12.7 ± 0.8
APTT (sec)	20.0 ± 0.8	19.6 ± 0.7	19.2 ± 1.7	18.9 ± 1.1

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D.

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

* significantly different from control, $p<0.05$

Table 16

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Hematological findings of males and females at the end of the recovery period

Compound	SMO	
Dose (mg/kg)	0[a]	1000
Male		
Number of animals	5	5
RBC ($\times 10^4/\mu$ L)	787 ± 111	828 ± 15
Hemoglobin (g/dL)	14.8 ± 0.6	14.8 ± 0.2
Hematocrit (%)	42.3 ± 5.5	44.7 ± 0.6
MCV (fL)	53.9 ± 1.4	54.0 ± 1.4
MCH (pg)	19.2 ± 3.2	17.8 ± 0.5
MCHC (g/dL)	35.5 ± 5.4	33.0 ± 0.3
WBC ($\times 100/\mu$ L)	82.7 ± 13.9	74.7 ± 8.1
Differental leukocyte count (%)		
Neutrophil	13 ± 5	13 ± 3
Eosinophil	1 ± 1	2 ± 1
Basophil	0 ± 0	0 ± 0
Monocyte	6 ± 4	5 ± 0
Lymphocyte	79 ± 8	81 ± 4
Platelet ($\times 10^4/\mu$ L)	102.2 ± 7.9	98.7 ± 6.7
PT (sec)	19.0 ± 5.3	19.4 ± 2.5
APTT (sec)	24.5 ± 1.8	24.5 ± 1.3
Female, satellite group		
Number of animals	5	5
RBC ($\times 10^4/\mu$ L)	756 ± 27	756 ± 23
Hemoglobin (g/dL)	14.0 ± 0.4	14.2 ± 0.4
Hematocrit (%)	41.9 ± 1.5	42.4 ± 1.1
MCV (fL)	55.4 ± 1.4	56.2 ± 1.4
MCH (pg)	18.5 ± 0.5	18.8 ± 0.5
MCHC (g/dL)	33.4 ± 0.2	33.5 ± 0.3
WBC ($\times 100/\mu$ L)	32.2 ± 9.0	51.0 ± 22.3
Differental leukocyte count (%)		
Neutrophil	13 ± 5	15 ± 4
Eosinophil	1 ± 1	2 ± 1
Basophil	0 ± 0	0 ± 0
Monocyte	6 ± 3	4 ± 1
Lymphocyte	80 ± 8	79 ± 6
Platelet ($\times 10^4/\mu$ L)	98.2 ± 14.5	93.2 ± 6.6
PT (sec)	12.1 ± 0.4	11.9 ± 0.4
APTT (sec)	18.7 ± 1.6	19.5 ± 0.8

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D.

[a] vehicle control, distilled water(5 mL/kg)

Table 17

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Biochemical findings of males and females at the end of the dosing period

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Male				
Number of animals	5	5	5	5
Total protein (g/dL)	5.9 ± 0.1	5.7 ± 0.1	5.6 ± 0.3	5.5 ± 0.2 **
Albumin (g/dL)	3.8 ± 0.2	3.7 ± 0.2	3.5 ± 0.2 *	3.4 ± 0.1 **
A/G	1.83 ± 0.13	1.81 ± 0.24	1.59 ± 0.09	1.61 ± 0.12
Blood urea nitrogen (mg/dL)	18 ± 2	18 ± 2	17 ± 2	17 ± 2
Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1
Glucose (mg/dL)	168 ± 14	166 ± 13	171 ± 8	163 ± 15
Total cholesterol (mg/dL)	48 ± 17	49 ± 6	51 ± 12	40 ± 9
Triglyceride (mg/dL)	38 ± 8	42 ± 14	37 ± 19	34 ± 10
ALP (U/L)	197 ± 43	209 ± 20	184 ± 22	164 ± 21
ALT (GPT) (U/L)	28 ± 3	34 ± 7	25 ± 4	29 ± 5
AST (GOT) (U/L)	62 ± 7	69 ± 6	60 ± 8	70 ± 6
γ-GTP (U/L)	1 ± 1	1 ± 1	1 ± 0	0 ± 1
Total bilirubin (mg/dL)	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.01
Inorganic phosphorus (mg/dL)	6.4 ± 0.4	6.7 ± 0.4	6.7 ± 0.2	6.8 ± 0.8
Calcium (mg/dL)	9.7 ± 0.2	9.6 ± 0.2	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.2
Na (mEq/L)	142.9 ± 0.4	142.9 ± 1.0	143.0 ± 0.6	143.4 ± 0.9
K (mEq/L)	4.15 ± 0.31	4.13 ± 0.18	4.10 ± 0.24	4.00 ± 0.24
Cl (mEq/L)	106.5 ± 1.5	105.7 ± 1.3	106.3 ± 0.9	105.8 ± 1.1
Female, dam				
Number of animals	5	5	5	5
Total protein (g/dL)	5.8 ± 0.4	5.7 ± 0.3	6.0 ± 0.3	5.7 ± 0.3
Albumin (g/dL)	3.7 ± 0.3	3.7 ± 0.1	3.8 ± 0.2	3.8 ± 0.2
A/G	1.86 ± 0.22	1.90 ± 0.11	1.76 ± 0.25	1.92 ± 0.21
Blood urea nitrogen (mg/dL)	21 ± 2	19 ± 3	18 ± 2	17 ± 2
Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1
Glucose (mg/dL)	136 ± 20	128 ± 13	131 ± 6	142 ± 9
Total cholesterol (mg/dL)	39 ± 15	49 ± 6	54 ± 8	48 ± 4
Triglyceride (mg/dL)	16 ± 6	41 ± 13 **	25 ± 8	28 ± 12
ALP (U/L)	65 ± 9	93 ± 36	100 ± 31	76 ± 18
ALT (GPT) (U/L)	33 ± 7	39 ± 7	38 ± 13	32 ± 6
AST (GOT) (U/L)	83 ± 17	76 ± 3	82 ± 22	76 ± 14
γ-GTP (U/L)	1 ± 1	1 ± 0	2 ± 1	2 ± 1
Total bilirubin (mg/dL)	0.07 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.09 ± 0.04	0.07 ± 0.01
Inorganic phosphorus (mg/dL)	7.7 ± 0.7	7.4 ± 0.7	7.2 ± 0.4	7.1 ± 0.4
Calcium (mg/dL)	9.5 ± 0.1	9.5 ± 0.4	9.5 ± 0.2	9.6 ± 0.3
Na (mEq/L)	140.4 ± 2.1	139.6 ± 1.3	139.2 ± 2.6	140.7 ± 1.7
K (mEq/L)	4.01 ± 0.21	4.11 ± 0.43	4.09 ± 0.65	3.94 ± 0.35
Cl (mEq/L)	106.9 ± 2.4	107.4 ± 1.7	107.4 ± 2.3	108.0 ± 1.3

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D.

[a] vehicle control, distilled water(5 mL/kg)

* significantly different from control, $p<0.05$

** significantly different from control, $p<0.01$

Table 18

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Biochemical findings of males and females at the end of the recovery period

Compound	SMO					
Dose (mg/kg)	0[a]			1000		
Male						
Number of animals	5			5		
Total protein (g/dL)	5.9	±	0.3	5.7	±	0.2
Albumin (g/dL)	3.8	±	0.2	3.5	±	0.3
A/G	1.73	±	0.11	1.63	±	0.17
Blood urea nitrogen (mg/dL)	16	±	2	16	±	2
Creatinine (mg/dL)	0.8	±	0.1	0.7	±	0.1
Glucose (mg/dL)	196	±	52	164	±	11
Total cholesterol (mg/dL)	54	±	13	44	±	9
Triglyceride (mg/dL)	48	±	18	33	±	19
ALP (U/L)	180	±	25	147	±	25
ALT (GPT) (U/L)	42	±	33	30	±	7
AST (GOT) (U/L)	84	±	45	66	±	10
γ-GTP (U/L)	2	±	1	2	±	1
Total bilirubin (mg/dL)	0.03	±	0.01	0.03	±	0.01
Inorganic phosphorus (mg/dL)	6.6	±	1.4	6.4	±	0.5
Calcium (mg/dL)	9.5	±	0.3	9.3	±	0.4
Na (mEq/L)	141.3	±	1.0	142.5	±	0.9
K (mEq/L)	5.40	±	2.40	3.92	±	0.13
Cl (mEq/L)	104.5	±	3.6	105.2	±	1.3
Female, satellite group						
Number of animals	5			5		
Total protein (g/dL)	6.0	±	0.3	6.0	±	0.2
Albumin (g/dL)	3.9	±	0.3	3.9	±	0.2
A/G	1.91	±	0.25	1.87	±	0.25
Blood urea nitrogen (mg/dL)	19	±	2	20	±	3
Creatinine (mg/dL)	0.9	±	0.1	0.9	±	0.1
Glucose (mg/dL)	147	±	11	154	±	6
Total cholesterol (mg/dL)	60	±	9	64	±	3
Triglyceride (mg/dL)	13	±	5	15	±	2
ALP (U/L)	82	±	15	105	±	14 *
ALT (GPT) (U/L)	25	±	7	24	±	7
AST (GOT) (U/L)	62	±	16	66	±	10
γ-GTP (U/L)	1	±	1	1	±	1
Total bilirubin (mg/dL)	0.06	±	0.03	0.07	±	0.02
Inorganic phosphorus (mg/dL)	3.6	±	0.6	4.0	±	0.5
Calcium (mg/dL)	9.2	±	0.3	9.3	±	0.4
Na (mEq/L)	141.6	±	1.0	140.5	±	1.1
K (mEq/L)	3.88	±	0.15	3.92	±	0.15
Cl (mEq/L)	108.9	±	2.1	107.9	±	1.6

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D.

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

* significantly different from control, $p<0.05$

Table 19

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Absolute and relative organ weight of males and females at the end of the dosing period

Compound		SMO			
Dose (mg/kg)		0[a]	40	200	1000
Male					
Number of animals		5	5	5	5
Terminal body weight	(g)	501.4 ± 20.5	469.3 ± 13.5	479.3 ± 41.1	533.5 ± 20.0
Brain	(g)	2.02 ± 0.07	2.06 ± 0.10	2.12 ± 0.07	2.04 ± 0.06
	(g%)	0.40 ± 0.02	0.44 ± 0.02	0.44 ± 0.03 *	0.38 ± 0.02
Thymus	(mg)	350.3 ± 76.4	334.7 ± 93.2	325.1 ± 49.8	302.9 ± 71.5
	(mg%)	69.8 ± 14.7	71.4 ± 20.4	68.2 ± 11.6	56.8 ± 13.6
Heart	(g)	1.54 ± 0.19	1.38 ± 0.14	1.46 ± 0.11	1.54 ± 0.09
	(g%)	0.31 ± 0.04	0.29 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.29 ± 0.01
Liver	(g)	14.85 ± 1.45	13.22 ± 0.40	13.27 ± 1.53	14.96 ± 1.84
	(g%)	2.96 ± 0.24	2.82 ± 0.11	2.76 ± 0.11	2.80 ± 0.25
Kidneys	(g)	3.41 ± 0.32	3.10 ± 0.40	3.32 ± 0.14	3.62 ± 0.17
	(g%)	0.68 ± 0.05	0.66 ± 0.08	0.70 ± 0.05	0.68 ± 0.03
Spleen	(g)	0.76 ± 0.10	0.78 ± 0.05	0.82 ± 0.15	0.82 ± 0.09
	(g%)	0.15 ± 0.01	0.17 ± 0.01	0.17 ± 0.02	0.15 ± 0.02
Adrenal glands	(mg)	63.8 ± 15.5	58.3 ± 7.9	57.3 ± 4.3	66.1 ± 0.6
	(mg%)	12.7 ± 2.7	12.4 ± 1.8	12.0 ± 1.1	12.4 ± 0.4
Testes	(g)	3.32 ± 0.29	3.34 ± 0.15	3.38 ± 0.40	3.40 ± 0.07
	(g%)	0.66 ± 0.05	0.71 ± 0.05	0.71 ± 0.07	0.64 ± 0.03
Epididymides	(g)	1.27 ± 0.05	1.19 ± 0.05	1.26 ± 0.12	1.15 ± 0.03
	(g%)	0.26 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.26 ± 0.04	0.22 ± 0.01 *
Female, dam					
Number of animals		5	5	5	5
Terminal body weight	(g)	281.7 ± 15.0	283.6 ± 13.1	279.8 ± 21.2	288.8 ± 17.4
Brain	(g)	1.90 ± 0.07	1.88 ± 0.04	1.95 ± 0.06	1.92 ± 0.03
	(g%)	0.68 ± 0.06	0.67 ± 0.04	0.70 ± 0.05	0.66 ± 0.04
Thymus	(mg)	243.2 ± 103.5	186.5 ± 37.2	189.4 ± 53.2	250.1 ± 32.4
	(mg%)	85.4 ± 32.0	65.7 ± 12.2	67.0 ± 15.9	86.4 ± 8.3
Heart	(g)	0.94 ± 0.06	0.99 ± 0.02	0.93 ± 0.04	0.97 ± 0.14
	(g%)	0.33 ± 0.02	0.35 ± 0.01	0.33 ± 0.03	0.34 ± 0.03
Liver	(g)	9.28 ± 0.42	9.67 ± 0.66	9.58 ± 0.75	9.53 ± 0.74
	(g%)	3.30 ± 0.19	3.41 ± 0.17	3.43 ± 0.11	3.30 ± 0.23
Kidneys	(g)	1.96 ± 0.07	1.92 ± 0.15	2.02 ± 0.18	1.90 ± 0.05
	(g%)	0.70 ± 0.03	0.68 ± 0.02	0.72 ± 0.06	0.66 ± 0.05
Spleen	(g)	0.63 ± 0.08	0.78 ± 0.09	0.67 ± 0.10	0.68 ± 0.10
	(g%)	0.22 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.24 ± 0.04	0.24 ± 0.03
Adrenal glands	(mg)	83.2 ± 11.6	75.2 ± 12.8	78.6 ± 6.4	72.6 ± 10.8
	(mg%)	29.5 ± 4.0	26.4 ± 3.5	28.1 ± 1.6	25.1 ± 2.5

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D.

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

* significantly different from control, $p<0.05$

Table 20

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Absolute and relative organ weight of males and females at the end of the recovery period

Compound		SMO	
Dose (mg/kg)		0[a]	1000
Male			
Number of animals		5	5
Terminal body weight	(g)	506.0 ± 40.7	509.1 ± 35.7
Brain	(g)	2.05 ± 0.06	1.97 ± 0.07
	(g%)	0.41 ± 0.03	0.39 ± 0.02
Thymus	(mg)	283.3 ± 103.3	266.0 ± 50.5
	(mg%)	57.1 ± 24.0	52.4 ± 10.9
Heart	(g)	1.51 ± 0.09	1.44 ± 0.10
	(g%)	0.30 ± 0.01	0.28 ± 0.03
Liver	(g)	14.47 ± 1.90	13.98 ± 1.40
	(g%)	2.85 ± 0.16	2.74 ± 0.10
Kidneys	(g)	3.38 ± 0.29	3.30 ± 0.11
	(g%)	0.67 ± 0.01	0.65 ± 0.04
Spleen	(g)	0.82 ± 0.11	0.77 ± 0.10
	(g%)	0.16 ± 0.02	0.15 ± 0.02
Adrenal glands	(mg)	61.4 ± 12.2	53.1 ± 8.3
	(mg%)	12.1 ± 2.0	10.4 ± 1.3
Testes	(g)	3.26 ± 0.17	3.30 ± 0.26
	(g%)	0.65 ± 0.08	0.65 ± 0.07
Epididymides	(g)	1.30 ± 0.04	1.36 ± 0.02 *
	(g%)	0.26 ± 0.02	0.27 ± 0.02
Female, satellite group			
Number of animals		5	5
Terminal body weight	(g)	258.4 ± 6.1	268.1 ± 14.9
Brain	(g)	1.79 ± 0.09	1.93 ± 0.09 *
	(g%)	0.70 ± 0.03	0.72 ± 0.05
Thymus	(mg)	236.1 ± 62.8	263.7 ± 87.4
	(mg%)	91.2 ± 23.5	98.5 ± 32.6
Heart	(g)	0.85 ± 0.09	0.87 ± 0.10
	(g%)	0.33 ± 0.03	0.32 ± 0.03
Liver	(g)	6.40 ± 0.28	7.08 ± 1.02
	(g%)	2.47 ± 0.06	2.63 ± 0.24
Kidneys	(g)	1.64 ± 0.08	1.77 ± 0.20
	(g%)	0.64 ± 0.03	0.66 ± 0.06
Spleen	(g)	0.46 ± 0.06	0.49 ± 0.14
	(g%)	0.18 ± 0.02	0.18 ± 0.05
Adrenal glands	(mg)	62.2 ± 6.0	65.9 ± 11.7
	(mg%)	24.1 ± 2.2	24.5 ± 3.5

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D.

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

* significantly different from control, $p<0.05$

Table 21
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Macroscopical findings of males at the end of the dosing period

Dose(Group)	Control(MX01-)		40 mg/kg(MX02-)		200 mg/kg(MX03-)		1000 mg/kg(MX04-)	
Grade	-	+	-	+	-	+	-	+
(All organs)	[7]		[12]		[12]		[7]	
Abnormality	7	0	12	0	12	0	7	0

-, Negative; +, Positive; [ ], Number of animals examined

Table 22
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Macroscopical findings of females at the end of the dosing period

Dose(Group)	Control(FB01-)		40 mg/kg(FB02-)		200 mg/kg(FB03-)		1000 mg/kg(FB04-)	
Grade	-	+	-	+	-	+	-	+
(Stomach)	[12]		[12]		[12]		[12]	
Spot, black, mucosa, glandular stomach	12	0	12	0	11	1	12	0
Elevated area, mucosa glandular stomach	12	0	12	0	11	1	12	0

-, Negative; +, Positive; [ ], Number of animals examined

Table 23
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Macroscopical findings of males at the end of the recovery period

Dose(Group)	Control(MX01-)		1000 mg/kg(MX04-)	
Grade	-	+	-	+
(All organs)	[5]		[5]	
Abnormality	5	0	5	0

-, Negative; +, Positive; [ ], Number of animals examined

Table 24
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Macroscopical findings of females at the end of the recovery period

Dose(Group)	Control(FB05-)		1000 mg/kg(FB06-)	
Grade	-	+	-	+
(All organs)	[5]		[5]	
Abnormality	5	0	5	0

-, Negative; +, Positive; [ ], Number of animals examined

Table 25
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Histopathological findings of males at the end of the dosing period

Dose(Group)	Control(MX01-)						40 mg/kg(MX02-)						200 mg/kg(MX03-)						1000 mg/kg(MX04-)					
Grade	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Testis)	[7]						[12]						[12]						[7]					
Atrophy, seminiferous tubule, focal	6	1	0	0	0	1	11	1	0	0	0	1	10	1	1	0	0	2	7	0	0	0	0	0
Cell debris, lumen, seminiferous tubule	7	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	11	1	0	0	0	1	6	1	0	0	0	1
(Epididymis)	[7]						[12]						[12]						[7]					
Cell debris, lumen	7	0	0	0	0	0	11	1	0	0	0	1	11	1	0	0	0	1	6	1	0	0	0	1
(Brain)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Spinal cord)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Pituitary gland)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Heart)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Degeneration/fibrosis, myocardium, focal	4	1	0	0	0	1													4	1	0	0	0	1
(Lung & Bronchus)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Cellular infiltration, neutrophil, focal, alveolus	4	1	0	0	0	1													5	0	0	0	0	0
Metaplasia, osseous, focal, alveolus	5	0	0	0	0	0													4	1	0	0	0	1
(Trachea)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Thyroid gland)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Thymus)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Mandibular lymph node)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Liver)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Fatty change, hepatocyte, periportal	0	0	5	0	0	5													0	0	5	0	0	5
Microgranuloma	0	5	0	0	0	5													0	5	0	0	0	5
Necrosis, focal, subcapsule	4	0	1	0	0	1													5	0	0	0	0	0
(Stomach)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Cellular infiltration, lymphocyte, lamina propria, glandular stomach	5	0	0	0	0	0													4	1	0	0	0	1
(Duodenum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Jejunum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Ileum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Cecum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade; [ ], Number of animals examined

Table 25(Continued)
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Histopathological findings of males at the end of the dosing period

Dose(Group)	Control(MX01-)						40 mg/kg(MX02-)						200 mg/kg(MX03-)						1000 mg/kg(MX04-)					
Grade	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Colon)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Rectum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Mesenteric lymph node)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Adrenal gland)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Spleen)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Hematopoiesis, extramedullary		0	0	3	2	0	5													0	0	2	3	0	5
Deposit, pigment, brown		0	0	0	5	0	5													0	0	3	2	0	5
(Kidney)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Basophilic tubule, cortex		1	4	0	0	0	4													2	3	0	0	0	3
Mineralization, focal, cortex		4	1	0	0	0	1													4	1	0	0	0	1
Cyst, focal, cortico-medullary junction		5	0	0	0	0	0													4	1	0	0	0	1
Cellular infiltration, lymphocyte, focal, interstitium		4	1	0	0	0	1													5	0	0	0	0	0
(Urinary bladder)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Prostate; ventral lobe)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Cellular infiltration, lymphocyte & neutrophil, epithelium/interstitium		2	2	1	0	0	3													3	0	2	0	0	2
(Seminal vesicle & Coagulating gland)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Sciatic nerve)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Bone marrow of Femur)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade; [ ], Number of animals examined

Table 26
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Histopathological findings of females at the end of the dosing period

Dose(Group)	Control(FB01-)						40 mg/kg(FB02-)						200 mg/kg(FB03-)						1000 mg/kg(FB04-)					
Grade	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Ovary)	[12]						[12]						[12]						[12]					
Cyst, follicular	11	1	0	0	0	1	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0
(Brain)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Spinal cord)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Pituitary gland)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Heart)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Degeneration/fibrosis, myocardium, focal	4	1	0	0	0	1													5	0	0	0	0	0
(Lung & Bronchus)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Accumulation, foam cell, focal, alveolus	4	1	0	0	0	1													5	0	0	0	0	0
Mineralization, arterial wall, lung	4	1	0	0	0	1													4	1	0	0	0	1
(Trachea)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Thyroid gland)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Thymus)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Hyperplasia, epitheliar cell, focal	4	0	1	0	0	1													5	0	0	0	0	0
(Mandibular lymph node)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Liver)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Fatty change, hepatocyte, periportal	3	2	0	0	0	2													2	3	0	0	0	3
Microgranuloma	4	1	0	0	0	1													4	1	0	0	0	1
Necrosis, focal, subcapsule	4	1	0	0	0	1													3	2	0	0	0	2
(Stomach)	[5]						[0]						[1]						[5]					
No remarkable change																								
(Duodenum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Jejunum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Ileum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Cecum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Colon)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Rectum)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade; [ ], Number of animals examined

Table 26(Continued)
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Histopathological findings of females at the end of the dosing period

Dose(Group)	Control(FB01-)						40 mg/kg(FB02-)						200 mg/kg(FB03-)						1000 mg/kg(FB04-)					
Grade	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Mesenteric lymph node)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Adrenal gland)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Spleen)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Hematopoiesis, extramedullary		0	0	2	3	0	5													0	0	1	4	0	5
Deposit, pigment, brown		0	0	0	5	0	5													0	0	0	5	0	5
(Kidney)	[5]						[0]						[0]						[5]					
Basophilic tubule, cortex		4	1	0	0	0	1													4	1	0	0	0	1
Cast, hyaline, cortex		5	0	0	0	0	0													4	1	0	0	0	1
Cyst, focal, cortico-medullary junction		5	0	0	0	0	0													4	1	0	0	0	1
(Urinary bladder)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Uterus)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Vagina)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Sciatic nerve)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								
(Bone marrow of Femur)	[5]						[0]						[0]						[5]					
No remarkable change																								

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade; [ ], Number of animals examined

Table 27
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Histopathological findings of males at the end of the recovery period

Dose(Group)	Control(MX01-)						1000 mg/kg(MX04-)					
Grade	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Testis)	[5]						[5]					
No remarkable change												
(Epididymis)	[5]						[5]					
No remarkable change												

-, Negative; ±,Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade; [ ], Number of animals examined

Table 28
Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats
Histopathological findings of females at the end of the recovery period

Dose(Group)	Control(FB05-)						1000 mg/kg(FB06-)					
Grade	-	±	+	++	+++	Pos.	-	±	+	++	+++	Pos.
(Ovary)	[5]						[5]					
No remarkable change												

-, Negative; ±, Very slight; +, Slight; ++, Moderate; +++, Severe; Pos., Total of positive grade; [ ], Number of animals examined

Table 29

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Estrous cycle of dams

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Number of dams examined	12	12	12	12
Pre-treatment period				
Number of animals showing type of cycle				
4-day cycle	12	12	12	12
Treatment period				
Number of animals showing each type of cycle				
4-day cycle	11	11	10	10
4/5-day cycle	1	0	2	2
5-day cycle	0	1	0	0
Frequency of animals of which type of estrous cycle was changed after the treatment	1 / 12	1 / 12	2 / 12	2 / 12
Mean times of vaginal estrus during meating period; mean±S.D. (N)	1.0 ± 0.0 (12)	1.0 ± 0.0 (12)	1.0 ± 0.0 (12)	1.0 ± 0.0 (12)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Table 30

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Reproductive performance of animals

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Number of pairs examined	12	12	12	12
Number of pairs copulated	12	12	12	12
Copulation index	100.0	100.0	100.0	100.0
Number of pregnant females	11	11	12	12
Fertility index	91.7	91.7	100.0	100.0
Pairing days until copulation; mean±S.D.	3.3 ± 3.5	3.2 ± 3.3	2.5 ± 1.4	2.8 ± 1.2

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Copulation index = (number of pairs copulated / number of pairs examined) × 100, %

Fertility index = (number of pregnant females / number of pairs copulated) × 100, %

Table 31

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Development of pups up to day 4 of lactation

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Number of pregnant females	11	11	12	12
Number of pregnant females with live newborns	11	11	12	12
Gestation index	100	100	100	100
Gestation length in days	22.2 ± 0.4 (11)	22.4 ± 0.5 (11)	22.3 ± 0.5 (12)	22.2 ± 0.4 (12)
Number of corpora lutea	15.8 ± 1.9 (11)	15.4 ± 1.7 (11)	15.4 ± 2.7 (12)	15.0 ± 2.5 (12)
Number of implantations	15.1 ± 1.3 (11)	14.4 ± 1.7 (11)	14.7 ± 2.4 (12)	14.3 ± 2.6 (12)
Implantation index	95.9 ± 6.8 (11)	93.7 ± 8.2 (11)	95.5 ± 4.4 (12)	95.5 ± 5.1 (12)
Day 0 of lactation (at birth)				
Number of newborns	14.2 ± 1.9 (11)	13.3 ± 2.4 (11)	13.3 ± 2.7 (12)	13.3 ± 2.8 (12)
Delivery index	93.7 ± 5.7 (11)	92.2 ± 11.1 (11)	90.5 ± 12.3 (12)	92.5 ± 9.6 (12)
Number of live newborns	13.9 ± 1.9 (11)	12.2 ± 3.9 (11)	12.7 ± 3.6 (12)	13.3 ± 2.8 (12)
Males	7.5 ± 2.1 (11)	6.2 ± 3.3 (11)	5.7 ± 2.1 (12)	6.6 ± 2.2 (12)
Females	6.5 ± 1.4 (11)	6.0 ± 2.8 (11)	7.0 ± 2.5 (12)	6.8 ± 2.1 (12)
Birth index	91.9 ± 5.9 (11)	84.8 ± 25.3 (11)	86.8 ± 20.3 (12)	92.5 ± 9.6 (12)
Live birth index	98.1 ± 3.3 (11)	90.1 ± 24.4 (11)	94.3 ± 16.2 (12)	100.0 ± 0.0 (12)
Sex ratio on day 0	53.1 ± 11.6 (11)	46.8 ± 22.9 (11)	44.2 ± 12.0 (12)	49.7 ± 12.0 (12)
Day 4 of lactation				
Number of live pups	13.8 ± 1.9 (11)	10.3 ± 6.1 (11)	12.7 ± 3.6 (12)	13.3 ± 2.8 (12)
Males	7.5 ± 2.1 (11)	5.2 ± 4.0 (11)	5.7 ± 2.1 (12)	6.6 ± 2.2 (12)
Females	6.4 ± 1.4 (11)	5.1 ± 3.6 (11)	7.0 ± 2.5 (12)	6.8 ± 2.1 (12)
Viability index	99.4 ± 2.1 (11)	75.5 ± 42.7 (11)	100.0 ± 0.0 (12)	100.0 ± 0.0 (12)
Sex ratio on day 4	53.5 ± 11.6 (11)	48.2 ± 20.4 (9)	44.2 ± 12.0 (12)	49.7 ± 12.0 (12)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control, distilled water (5 mL/kg)

Gestation index = (number of pregnant females with live newborns / number of pregnant females) × 100, %

Implantation index = (number of implantations / number of corpora lutea) × 100, %

Delivery index = (number of newborns / number of implantations) × 100, %

Birth index = (number of live newborns / number of implantations) × 100, %

Live birth index = (number of live newborns / number of newborns) × 100, %

Sex ratio on day 0 = (number of male live newborns / number of live newborns) × 100, %

Viability index = (number of live pups on day 4 of lactation / number of live newborns) × 100, %

Sex ratio on day 4 = (number of male live pups on day 4 of lactation / number of live pups on day 4 of lactation) × 100, %

Table 32

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administation in rats

Mean body weight of pups up to day 4 of lactation

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Day 0 of lactation				
Number of live newborns				
Male	7.5 ± 2.1 (11)	6.2 ± 3.3 (11)	5.7 ± 2.1 (12)	6.6 ± 2.2 (12)
Female	6.5 ± 1.4 (11)	6.0 ± 2.8 (11)	7.0 ± 2.5 (12)	6.8 ± 2.1 (12)
Mean body weight (g)				
Male	6.8 ± 0.4 (11)	6.7 ± 0.6 (10)	7.0 ± 0.5 (12)	6.8 ± 0.5 (12)
Female	6.4 ± 0.4 (11)	6.2 ± 0.5 (11)	6.6 ± 0.6 (12)	6.5 ± 0.5 (12)
Day 4 of lactation				
Number of live newborns				
Male	7.5 ± 2.1 (11)	5.2 ± 4.0 (11)	5.7 ± 2.1 (12)	6.6 ± 2.2 (12)
Female	6.4 ± 1.4 (11)	5.1 ± 3.6 (11)	7.0 ± 2.5 (12)	6.8 ± 2.1 (12)
Mean body weight (g)				
Male	11.1 ± 1.0 (11)	10.6 ± 1.9 (9)	11.8 ± 1.7 (12)	11.3 ± 1.4 (12)
Female	10.6 ± 1.1 (11)	10.0 ± 1.6 (9)	11.4 ± 1.6 (12)	10.9 ± 1.4 (12)

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

Values represent mean±S.D. (N)

[a] vehicle control,distilled water (5 mL/kg)

Table 33

Combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of SMO by oral administration in rats

Morphological observations of pups

Compound	SMO			
Dose (mg/kg)	0[a]	40	200	1000
Dead pups				
Number of dead pups[b]	4	33	7	0
Number of missing pups	1	19	0	0
Number of dead pups examined	3 (1)[c]	14 (10)	7	0
No. of dead pups with external changes	0	0	0	0
No. of dead pups with visceral changes	0	0	0	0
Live pups				
Number of newborns examined (Day 0 of lactation; at birth)	153	134	152	160
No. of newborns with external changes	0	0	0	1
Types and number				
Filamentous Tail	0	0	0	1
Number of pups examined (Day 4 of lactation; at necropsy)	152	113	152	160
No. of pups with external changes	0	0	0	1
Types and number				
Filamentous Tail	0	0	0	1
No. of pups with visceral changes	0	0	0	0

SMO:Sorbitan, monooctadecanoate

[a] vehicle control, distilled water(5 mL/kg)

[b] including missing pups

[c] parenthesis indicates number of dead pups with rotten internal organs