

最終報告書

表 題：一けい酸四ナトリウム n 水和物のラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験

試験番号：SR03187

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

	頁
表紙 -----	1
目次 -----	5
要約 -----	13
緒言 -----	14
材料および方法 -----	14
成績 -----	28
考察 -----	34
参考文献 -----	36

Figures

1. Body weight changes of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	38
2. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -	39
3. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -	40
4. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -	41
5. Body weight changes of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	42
6. Food consumption of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	43

7. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----44
8. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----45
9. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----46
10. Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----47
11. Body weight changes of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of tetrasodium monosilicate n-hydrate in rats (SR03187)	-----48

Tables

1. General appearance of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----49
2. General appearance of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----50
3-1~3-3. Detailed clinical observation of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----51
4-1~4-3. Detailed clinical observation of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----57
5. Functional test of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----63
6. Functional test of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----65
7. Body weight changes of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----67
8. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----68
9. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----69

10. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----70
11. Body weight changes of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----71
12. Food consumption of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----72
13. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----73
14. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----74
15. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----75
16. Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----76
17. Urinary findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----77
18. Urinary findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----78
19. Urinary findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----79
20. Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----80
21. Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----81
22. Hematological findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----82
23. Hematological findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)	-----83

24. Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	84
25. Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	85
26. Biochemical findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	86
27. Biochemical findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	87
28. Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	88
29. Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	89
30. Gross findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	90
31. Gross findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	91
32. Gross findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	92
33. Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	93
34. Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	94
35. Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	95
36. Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	96

37. Histopathological findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	97
38. Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	99
39. Histopathological findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	101
40. Histopathological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	103
41. Stages of spermatogenesis of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	105
42. Histopathological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	107
43. Reproduction performance in parental rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	109
44. Estrus cycle of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	110
45. Pregnancy and litter data of rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) -----	111
46. General appearance of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of tetrasodium monosilicate n-hydrate in rats (SR03187) -----	112
47. Body weight changes of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of tetrasodium monosilicate n-hydrate in rats (SR03187) -----	113
48. Gross findings of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of tetrasodium monosilicate n-hydrate in rats (SR03187) -----	114

要 約

一けい酸四ナトリウム n 水和物の 0(対照群)、2、10 および 50 mg/kg を 1 群雄雌各 12 匹の Crj:CD(SD)IGS ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計 42 日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに哺育 5 日までの期間経口投与し、雄雌動物への反復投与による影響、雄雌動物の生殖および新生児の発生に及ぼす影響について検討した。また、0(対照群)および 50 mg/kg について、雄動物は各 5 匹を選抜し、雌動物は各 5 匹を別に設け、42 日間の投与終了後 14 日間の休薬による回復性についても併せて検討し、以下の成績を得た。

1. 反復投与毒性

- (1) 一般状態では、50 mg/kg 群の雄雌で投与期間中にラッセル音が散見されたが、回復期間中には異常は認められなかった。
- (2) 詳細な一般状態観察、機能検査、体重推移、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検所見、器官重量および病理組織学的検査では、いずれにおいても、各投与群の雄雌とも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における一けい酸四ナトリウム n 水和物の無影響量(NOEL)は雄雌とも 10 mg/kg/day と考えられた。

2. 生殖発生毒性

- (1) 生殖能検査では、正常性周期を示す雌の出現率、発情期間隔、交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間および哺育 4 日の哺育率に各投与群とも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。
- (2) 母動物の黄体数、着床痕数、着床率、分娩率、総出産児数、出産児の性比、哺育 0 日の生存児数、出生率、哺育 4 日の生存児数、新生児生存率では、各投与群とも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。
- (3) 新生児の一般状態、体重推移および剖検では、各投与群とも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下における一けい酸四ナトリウム n 水和物の反復投与による親動物の生殖に対する無影響量(NOEL)および新生児の発生に対する無影響量(NOEL)はいずれも 50 mg/kg/day と考えられた。

緒 言

一けい酸四ナトリウム n 水和物の 0(対照群)、2、10 および 50 mg/kg を 1 群雄雌各 12 匹の Crj:CD(SD) IGS ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計 42 日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに哺育 5 日までの期間経口投与し、雄雌動物への反復投与による影響、雄雌動物の生殖および新生児の発生に及ぼす影響について検討した。また、0(対照群)および 50 mg/kg について、雄動物は各 5 匹を選抜し、雌動物は各 5 匹を別に設け、42 日間の投与終了後 14 日間の休薬による回復性についても併せて検討した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、一けい酸四ナトリウム n 水和物[Tetrasodium monosilicate n -hydrate、別名：粒状オルソ、オルソケイ酸ソーダ、ケイ酸ソーダあるいは珪曹、CAS No. : 13472-30-5、ロット番号： 、純度：Na₂O 59.7%、SiO₂ 30.7%、M.R 0.53(Na₂O + SiO₂ として 90.4%)、提供者：]で、分子式 2Na₂O·SiO₂· x H₂O、pH 13 前後(2%溶液、20℃)、不燃性、密度 約 1.0 g/mL(見かけ比重)、水に可溶の無臭白色固体である(Appendix 1-1～1-2)。

一けい酸四ナトリウム n 水和物は引火性、可燃性、酸化性、自己反応性、爆発性等はなく、安定であるが、容器は直射日光を避け、冷暗所に貯蔵(実測範囲 1～7℃、受入から最終調製日まで)し、密閉して、空気との接触を避けて保存した。被験物質サンプルとして、上記ロットについて約 1 g を採取し、試験施設の資料保存室に保存した。試験終了後に残余の被験物質を用いて分析し、試験期間中に安定であったことを確認した(Appendix 1-3)。

2. 対照物質

精製水(日本薬局方精製水、ロット番号 45D1 および 46B1、ヤクハン製薬株式会社)を投与および投与液の調製に媒体として使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

投与量ごとに被験物質を乳鉢で細砕後、精秤し、所定の濃度となるように媒体を用いて溶解させた(詳細を以下に示す)。調製の際には眼、皮膚および衣服にふれないように、適切な保護具を着用した。調製液は遮光気密容器に入れ、冷蔵保存(実測範囲 2～7℃)した。残余調製液は焼却処分とした。

調製日	調製濃度 (mg/mL)	被験物質秤量値 (g)	投与液調製量 (mL)
2004 年 7 月 13 日 濃度確認実施	1	0.2604	260
	5	1.1014	220
	25	7.5014	300
2004 年 7 月 20 日	1	0.2200	220
	5	1.1001	220
	25	7.5005	300
2004 年 7 月 27 日	1	0.2200	220
	5	1.1002	220
	25	7.5005	300
2004 年 8 月 2 日	1	0.2204	220
	5	1.1008	220
	25	7.5002	300
2004 年 8 月 9 日 濃度確認実施	1	0.2200	220
	5	1.1001	220
	25	7.5006	300
2004 年 8 月 17 日	1	0.2200	220
	5	1.1004	220
	25	7.5008	300
2004 年 8 月 24 日	1	0.1500	150
	5	0.7500	150
	25	2.5001	100
2004 年 8 月 27 日 濃度確認実施	25	1.2501	50
2004 年 8 月 31 日 濃度確認実施	1	0.1003	100
	5	0.3003	60

(2) 投与液の化学分析

投与に先立って 1 および 400 mg/mL 調製液について調製液中での均一性ならびに室温保存 24 時間および冷蔵保存 8 日の安定性が確認されている (Appendix 2-1 および 2-2)。

投与に用いる各濃度の調製液について、初回および最終回調製時ならびにその中間の計 3 回、被験物質の濃度を分析し、含有率が 90～110%、変動係数が 5% 以下であることを確認した (Appendix 2-3～2-5-2)。

(3) 濃度分析方法

検定用溶液の調製(以下の割合で調製)：0.05 mol/L 炭酸ナトリウム溶液の 20 mL を正確に量り、蒸留水を加えて正確に 250 mL としたものを検定用溶液とした。調製後は冷所で保存し、調製当日に使用した。検定用溶液の調製は 1 回、測定は 6 回とした。

試料溶液の調製：各被験物質調製液を採取し、被験物質の濃度が 400 μ g/mL 付近となるように蒸留水を加えたものを試料溶液とした。試料溶液の調製は 3 回、測定は各 1 回とした。

試験系の検定：検定用溶液および被験物質の調製に使用した対照溶媒を測定し、判定基準内であることを確認後、ブランク液および各試料溶液の測定を開始した。測定(滴定法)は以下の要領で行った。

100 mL の三角フラスコに、対照溶媒、調製溶媒(ブランク液)、検定用溶液あるいは各試料

溶液を正確に 20 mL 採取した。0.1 w/v%メチルオレンジ液を 2 滴添加し混合した。マイクロビューレットの内部を 0.1 mol/L 塩酸で洗浄後、マイクロビューレット内に 0.1 mol/L 塩酸を注入し、液面を 2 mL の目盛に合わせた。三角フラスコにマイクロビューレット内の 0.1 mol/L 塩酸を、徐々に滴下し混合する操作を繰返した。ただし、対照溶媒およびブランク液については、分注器を用いて 5 μ L ずつ 0.1 mol/L 塩酸を添加した。各溶液の色が黄色から黄赤色となったところを終点とし、その時点のマイクロビューレットの目盛を読み、0.1 mol/L 塩酸の使用量を記録した。分注器を用いた場合は 0.1 mol/L 塩酸の総添加量を使用量として記録した。対照溶媒、検定溶液および各試料溶液の 0.1 mol/L 塩酸使用量から、ブランク液の 0.1 mol/L 塩酸使用量を差し引き、これを滴定量とした。

本滴定法はナトリウム濃度を測定する方法であることから、下記の式を用いて炭酸ナトリウムおよび酸化ナトリウム濃度を求め、さらに被験物質(粒状オルソ)中の酸化ナトリウム濃度から被験物質濃度を算出した。対照溶媒の 0.1 mol/L 塩酸使用量が、調製溶媒の使用量の 1.5 倍以下であることおよび検定用溶液の炭酸ナトリウム濃度が $5300 \pm 150 \mu\text{g/mL}$ であることを確認した。

検定用溶液の炭酸ナトリウム濃度を求め、さらに変動係数および真度を算出した。

$$\text{炭酸ナトリウム濃度}(\mu\text{g/mL}) = \frac{5299.5^{\text{注1)}} \times 0.1 \text{ mol/L 塩酸滴定量}(\text{mL}) \times 12.5^{\text{注2)}}}{\text{溶液採取量}(\text{mL})}$$

$$\text{変動係数}(\%) = \frac{\text{炭酸ナトリウム濃度標準偏差}}{\text{炭酸ナトリウム濃度平均値}} \times 100$$

$$\text{真度}(\%) = \frac{\text{炭酸ナトリウム濃度平均値} - \text{炭酸ナトリウム濃度理論値}^{\text{注3)}}}{\text{炭酸ナトリウム濃度理論値}} \times 100$$

注1) 0.1 mol/L 塩酸 1 mL に対する炭酸ナトリウム相当量(μg)

注2) 希釈係数(250/20 mL)

注3) 炭酸ナトリウム濃度理論値($5300 \mu\text{g/mL}$)

各試料溶液中の被験物質の測定濃度を求め、さらに調製液中の被験物質濃度、変動係数および含有率を算出した。含有率が 90~110%、変動係数が 5%以下の場合を適とした。

$$\text{測定濃度}(\mu\text{g/mL}) = 3099^{\text{注4)}} \times \frac{0.1 \text{ mol/L 塩酸滴定量}(\text{mL})}{\text{溶液採取量}(\text{mL})} \times \frac{100}{59.7}^{\text{注5)}}}$$

$$\text{被験物質濃度}(\text{mg/mL}) = \text{測定濃度}(\mu\text{g/mL}) \times \frac{\text{希釈係数}}{1000}$$

$$\text{変動係数}(\%) = \frac{\text{被験物質濃度標準偏差}}{\text{被験物質濃度平均値}} \times 100$$

$$\text{含有率}(\%) = \frac{\text{被験物質濃度平均値}}{\text{調製液の表示濃度}} \times 100$$

注4) 0.1 mol/L 塩酸 1 mL に対する酸化ナトリウム相当量(μg)

注5) 粒状オルソ中の酸化ナトリウム含量(59.7%)

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センター生産の SPF Crj:CD(SD) IGS ラットを用いた。ラットはこの種の試験で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雄 54 匹、雌 64 匹を 2004 年 6 月 30 日に 8 週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で 251～282 g、雌で 169～194 g であった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について 13 日間、一般状態を 1 日 1 回観察し、体重を受入時、受入 8 日および群分け時(検疫および馴化期間終了日)に測定した。さらに、雌動物について性周期検査を膣垢スメア塗抹法により投与開始前の 10 日間に行った。雌 1 例に連続非発情がみられたためこの例を群分け前に試験系から除外した。

(3) 群分け

検疫および馴化期間中に実施した一般状態観察および体重測定ならびに雌の性周期検査の結果を参考にして、動物の使用の適否を決定し、健康な雄 48 匹および雌 58 匹を選抜し、10 週齢で試験に供した。検疫および馴化期間終了日の体重に基づいて、投与前々日に層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。試験に供された動物の体重範囲は、雄で 327～383 g、雌で 204～245 g であり、平均体重(雄 357.3 g、雌 223.4 g)の±20%以内であった。群分け前の除外例および選抜から外れた動物は試験から除外し安楽死とした。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。出生児については、個体の識別は行わなかった。

飼育ケージは、性別毎に色分けしたラベルに試験番号および動物番号を、群分け後は試験群も明記して、それぞれ各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ (実測範囲 $20 \sim 24^{\circ}\text{C}$)、湿度 $50 \pm 20\%$ (実測範囲 $44 \sim 83\%$)、換気回数 $10 \sim 15$ 回/時間、照明時間 12 時間 (8:00~20:00 の人工照明) の動物飼育室 (307 号室) で飼育した。動物飼育室の温度および湿度を毎日監視した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ (300W×410D×200H, mm) に、検疫および馴化期間中は雄雌別に 2 匹ずつ、群分け後は 1 匹ずつ、交配中は雄雌各 1 匹ずつ、妊娠期間中は 1 母動物、哺育期間中は 1 腹を収容した。なお、交尾成立雌動物については妊娠 17 日から哺育 4 日まで実験動物用床敷 (ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社) を使用した。ケージおよび給餌器は群分け時に 1 回、その後は 2 週に 1 回交換した。受皿は週 2 回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週 1 回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1 日 1 回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製、 γ 線照射固型飼料 CRF-1 を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット (040512、040608) の飼料について、汚染物質の分析は財団法人日本食品分析センター、また微生物検査はオリエンタル酵母工業株式会社がそれぞれ行った。分析項目と許容基準値は飼化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容基準値を超える値は認められなかった (Appendix 3-1-1~3-2-2)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。ただし、尿検査時には給水器を使用した。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2004 年 4 月 1 日、2004 年 7 月 1 日および 2004 年 10 月 1 日に試料を採取して、日本衛生株式会社において分析した。分析項目と許容基準値は飼化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容基準値を超える値は認められなかった (Appendix 4-1~4-3-2)。

(6) 試験群の構成

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
＜主試験群＞				
対照群	0	0	12 (101～112)	12 (151～162)
低用量群	2	1	12 (201～212)	12 (251～262)
中用量群	10	5	12 (301～312)	12 (351～362)
高用量群	50	25	12 (401～412)	12 (451～462)
＜回復群＞				
対照群	0	0	5 (103、106、 107、108、 111)	5 (163～167)
高用量群	50	25	5 (401、403、 404、407、 409)	5 (463～467)

対照群は他の群と同様の方法で精製水を投与した。

回復群の雄は、主試験群から交配期間終了後に投与 28 日の体重に基づいて、全体の平均値に近似するよう集団の中央値の周辺に位置する動物を各群から 5 匹ずつ選抜した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

精製水に懸濁した一けい酸四ナトリウム n 水和物の 0 (対照群)、50、200 および 800 mg/kg を 1 群につき雄雌各 4 匹の SD 系ラット[Crj:CD(SD)IGS]に 14 日間反復経口投与した予備試験では、一般状態で 800 mg/kg の雄雌に投与 2 日から被毛汚れがみられ、投与 3 日には雌で 2 例の死亡、および雄雌で体重減少がみられ、全身状態の悪化に伴う衰弱もみられ、全例を切迫屠殺とした。50 および 200 mg/kg の雄各 1 例でも、ラッセル音などの呼吸器系の異常や口周囲の被毛汚れなどが認められた。摂餌量および体重は、投与 2 日に 800 mg/kg で摂餌がみられず、200 mg/kg でも顕著な低値がみられ、体重推移でも 200 mg/kg 以上で体重減少、50 mg/kg で投与 7 日以降に軽度な体重増加抑制が認められた。剖検所見でも、死亡例等も含め、50 mg/kg 以上で消化管、特に胃を主体として肥厚や変色などの変化が認められ、血液学的検査では、200 mg/kg の雄雌で白血球数、血小板数および網赤血球数の高値等が雄雌で認められた。一方、血液化学的検査では、200 mg/kg の雌でカリウムの有意な高値がみられたのみであった。尿検査では、雄雌ともに各投与群で対照群と比較して尿蛋白のみられる例が増加する傾向がみられ、雌では 50 mg/kg 以上で有意差も認められた。器官重量では、200 mg/kg の雌で腎臓重量の高値あるいは高値傾向が認められた。一方、雌の性周期検査では、異常は認められなかった。

以上のことから、雄雌ともに高用量は予備試験の低用量である 50 mg/kg を設定し、これを公比 5 で除した 10 および 2 mg/kg を中用量および低用量に設定した。

2) 投与

被験物質がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD 試験法ガイドライン(422)を参考として、1日1回、雄については交配14日前より42日間、雌については交配前14日間および交尾成立までの交配期間、さらに交尾成立後は妊娠期間および哺育5日までの期間、回復群については42日間、9:00から14:00の間に胃ゾンデを用いて強制的に胃内に経口投与した。なお、妊娠期間は交尾成立後25日間とした。

投与容量は2 mL/kgとし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

(8) 観察、測定および検査項目

I. 反復投与毒性

投与開始日を投与1日と起算し、さらに、主試験群の雌は交尾成立日を妊娠0日、分娩終了日を哺育0日、雄および回復群の雌は投与42日の翌日を回復1日と起算した。

1) 一般状態観察

全例について投与1日から剖検日まで、個々の動物の生死、外観、行動等について午前(投与前および投与直後)ならびに午後の毎日1日最低3回、回復期間中は午前および午後の毎日最低2回、剖検日は午前中に少なくとも1回観察した。

2) 詳細な一般状態観察

全例について、投与開始前ならびに投与7、14、21、28、35および42日、および回復7および14日に、主試験群の雌は投与42日以降も1回/週の頻度で、ケージ外から姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動(回転・旋回)、異常行動(自傷)について、ケージから取り出す時に取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温について、オープンフィールド内で痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動(毛繕い・匂嗅ぎ)、異常行動(後方突進・発声)、呼吸について、それぞれあらかじめ定めたスコアリング法を用いてそのスコアを記録した。

3) 機能検査

各群5例(回復群として選抜された例を含む)について、投与6週(投与38日)および回復2週(回復14日)に、主試験群の雌は哺育4日に、作業台上で視覚(接近反応)、触覚(接触反応)、聴覚(音に対する反応)、痛覚(尾根部を挟む)、固有受容反応(強制姿勢からの復帰)、空中正向反射についてあらかじめ定めたスコアリング法を用いて観察し、そのスコアを記録した。また、握力および後肢の開脚幅に引き続き自発運動量を測定した。握力はCPUゲージ(アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて前肢および後肢の握力を各3回測定し、1g単位で記録した。後肢の開脚幅は後肢の足底に墨汁を塗り、胴を持って30cm上方から床に落した時の後肢の開脚幅を2回測定し、0.1cm単位で記録した。自発運動量は自発運動量測定システム(CompACT AMS)を用いて測定し、データの収集間隔を10分として1時間測定した。

4) 体重測定

全例について、投与 1、3、5、7、10、14、21、28、35 および 42 日の投与前、回復 7 および 14 日、主試験群の雌は投与 1、3、5、7、10、14 日の投与前、妊娠 0、1、3、5、7、10、14、17 および 20 日の投与前、哺育 0、1 および 4 日の投与前ならびに剖検日に、電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて測定した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

〈主試験群の雄〉

$$\text{体重増加量} = (\text{投与 42 日体重}) - (\text{投与 1 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{投与 1 日体重}} \times 100$$

〈主試験群の雌〉

妊娠前投与期間

$$\text{体重増加量} = (\text{投与 14 日体重}) - (\text{投与 1 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{投与 1 日体重}} \times 100$$

妊娠期間

$$\text{体重増加量} = (\text{妊娠 20 日体重}) - (\text{妊娠 0 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{妊娠 0 日体重}} \times 100$$

哺育期間

$$\text{体重増加量} = (\text{哺育 4 日体重}) - (\text{哺育 0 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{哺育 0 日体重}} \times 100$$

〈回復群〉

$$\text{体重増加量} = (\text{回復 14 日体重}) - (\text{投与 42 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{投与 42 日体重}} \times 100$$

5) 摂餌量測定

全例について、交配期間と剖検日および雌の哺育 0 日を除き、体重測定日と同じ日に実施した。各測定日に、電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて各ケージの給与量と残量を測定した。給与量から残量を減じた後、1 日分の消費量を算出して摂餌量(g/rat/day)とした。

$$\text{摂餌量(g/rat/day)} = \frac{\text{給与量(g)} - \text{残量(g)}}{\text{測定日間の日数}}$$

6) 尿検査

機能検査と同一の各群 5 例について、投与 6 週(投与 40～41 日)および回復 2 週(回復 12～13 日)、主試験群の雌は哺育 4～5 日に、非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646, B-1 型、株式会社夏目製作所)を用いて採尿し、3 時間前後までに排泄した新鮮尿について①～⑨を、また約 21 時間の蓄尿で⑩および⑪を実施し、同時に⑫を測定した。採取した尿は検査終了後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

①pH	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
②蛋白(Protein)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
③糖 (Glucose)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨沈渣(Urinary sediments)	鏡検
⑩尿量(Urine Volume)	容量測定
⑪比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計コリコン-S、アタゴ)
⑫採尿中の飲水量(Water consumption)	給水瓶の重量測定による

7) 血液学的検査

剖検時に一晚(16～21 時間)絶食後、ラットをエーテル麻酔し、無作為に選抜した各群 5 例について腹部大動脈から採血した。①～⑩については EDTA・2K(ベノジェクト II 真空採血管、テルモ株式会社)で処理した血液約 1 mL を用い、⑪および⑫については 3.8%クエン酸ナトリウムで処理し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離して得られた血漿を用いた。なお、得られた血液および血漿は検査終了後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数(RBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
②ヘマトクリット値(Ht)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦網赤血球数(Reticulocyte)	Brecher 法(鏡検)
⑧血小板数(Platelet)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨白血球数(WBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)

⑩白血球百分比 (Differential count of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色(鏡検)
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (血液凝固自動測定装置アメルンゲ KC-10A、バクスター)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	エラジン酸法 (血液凝固自動測定装置アメルンゲ KC-10A、バクスター)

8) 血液化学的検査

剖検時に一晚(16～21 時間)絶食後、ラットをエーテル麻酔し、血液学的検査と同一の各群 5 例について腹部大動脈より採血した。①および⑤については、血液 1 mL あたりヘパリンナトリウム(ヘパリンナトリウム注 N「シミズ」、1000 単位/mL、清水製薬株式会社)約 20 単位で処理後、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管(セパクリーン、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3500 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃以下で凍結保存し、最終報告書(草案)提出後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

①AST(GOT)	JSCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
②ALT(GPT)	JSCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
③アルカリホスファターゼ(ALP)	JSCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
④γ-GTP	L-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド 基質法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑤グルコース(Glucose)	ヘキソキナーゼ法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑥コリンエステラーゼ(ChE)	ヨウ化ブチリルチオコリン基質法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑦総コレステロール(T-Cho)	酵素法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑧リン脂質(PL)	COD・DAOS 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑨トリグリセリド(TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑩総ビリルビン(T-Bil)	アゾビリルビン法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑪尿素窒素(UN)	ウレアーゼ・GLDH 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑫クレアチニン(Crea)	Jaffé 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑬ナトリウム(Na)	炎光光度法(自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑭カリウム(K)	炎光光度法(自動炎光光度計 480 型、コーニング)
⑮クロール(Cl)	電量滴定法(クロライトカウンター-CL-6M、平沼産業)
⑯カルシウム(Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑰無機リン(IP)	Fiske-Subba Row 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑱総蛋白(TP)	ビウレット法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)

⑱蛋白分画 (Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)
⑳アルブミン (Albumin)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)
㉑A/G 比 (A/G ratio)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)

9) 剖検

回復群を除く雄は投与42日の翌日に、主試験群の雌のうち分娩例は哺育4日の翌々日(哺育6日)に、妊娠25日まで分娩が認められない交尾成立例は妊娠26日に、回復群は雄雌とも回復14日の翌日に全例について実施した。体外表を観察した後、エーテル麻酔下で放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。また、以下の器官・組織を10%中性緩衝ホルマリンに固定・保存した。肺は注入固定した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定、70%エタノールに保存した。左右のある器官は原則として左右とも保存した。

脳(大腦・小脳)、脊髄(頸部)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、心臓、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巢(左右)、子宮(角部および頸部)、眼球およびハーダー腺、皮膚(原則として右腹部)、胸骨、大腿骨(骨髓を含む)、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、骨格筋(腓腹筋)および坐骨神経(右)。

10) 器官重量測定

血液学的検査と同一の各群5例について、剖検時に電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて以下の器官について重量を測定した。ただし、精巣および精巣上体については全例実施した。なお、左右の表示のある器官については、左右併せて測定した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、胸腺、精巣、精巣上体、卵巢

個々の器官の絶対重量と剖検当日に測定した体重から以下の式により相対重量を算出した。

$$\text{相対重量} = \frac{\text{絶対重量}}{\text{体重}} \times 100$$

11) 病理組織学的検査

全例について剖検時に固定・保存した全器官・組織をパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、対照群および高用量群の 5 例について鏡検した。また、雄では精巣の精子形成について精査した。

なお、剖検所見として左精巣上体尾部に黄白色斑のみられた 2 mg/kg 群の 1 例 (No. 206) の精巣上体および左右の精巣、精巣上体に萎縮がみられた 10 mg/kg 群の 1 例 (No. 302) の精巣と精巣上体についても鏡検した。

II. 生殖発生毒性

1) 性周期検査

雌全例について、投与開始前 10 日から主試験群は交尾成立まで、回復群は回復 14 日までの連日、ギムザ染色による膣垢塗抹標本を作製し、光学顕微鏡下で性周期の各段階(発情前期、発情期、発情後期および発情休止期)の判定を行い、性周期の各段階を 4 日から 6 日の間隔で 2 回以上繰り返すものを正常と判定し、発情期間隔を算出した。発情休止期が 7 日以上継続してみられる例は連続非発情とし異常と判定した。

2) 雄雌の生殖能検査

投与 14 日の夕方から、同試験群内の雄雌を 1 対 1 (末尾同一番号) で 14 日間を限度として同居させた。交尾の成立は、膣内または受皿上に落下した膣栓、あるいは膣垢スミア標本中の精子が確認された場合とし、いずれかが認められた日を妊娠 0 日とした。妊娠成立の確認を、分娩の有無および剖検時に子宮内の着床痕の有無を調べることによって行った。交尾率および受胎率を以下の式により算出した。

$$\text{交尾率 (Copulation index, \%)} = \frac{\text{交尾した雄雌対の数}}{\text{同居させた雄雌対の数}} \times 100$$

$$\text{受胎率 (Fertility index, \%)} = \frac{\text{受胎した雌数}}{\text{交尾した雄雌対の数}} \times 100$$

3) 分娩および哺育状態観察

交尾確認雌動物は全例自然分娩させた。分娩状態を、妊娠 21 日から 25 日まで毎日少なくとも 3 回 (9:00、13:00 および 17:00) 観察した。9:00 に母動物が児を巣の中に集めて腹の下に抱え込んでいるのを観察することによって分娩終了を確認し、その日を哺育 0 日とした。哺育 0 日に、腹毎に生存児数および死亡児数を数え、哺育状態、出産児の性別および外表を観察した。生存児数および死亡児数の合計を出産児数とした。児動物の性は、肛門と生殖突起の間の長さで判定した。各雌の卵巣の黄体数および子宮内の着床痕の数を肉眼的に数えて記録した。

妊娠期間を妊娠 0 日 (交尾成立日) から哺育 0 日 (分娩終了日) までの日数とした。

また、出産率、分娩率、着床率、出生率、哺育4日時の哺育率および性比を以下の式より算出した。

$$\text{出産率(Gestation index、\%)} = \frac{\text{生児出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

$$\text{分娩率(Delivery index、\%)} = \frac{\text{出産児数}}{\text{着床痕数}} \times 100$$

$$\text{着床率(Implantation index、\%)} = \frac{\text{着床痕数}}{\text{黄体数}} \times 100$$

$$\text{出生率(Live birth index、\%)} = \frac{\text{出産時生児数}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率(Nursing index、\%)} = \frac{\text{哺育4日に哺育児を持つ雌数}}{\text{生児出産雌数}} \times 100$$

$$\text{性比(Sex ratio)} = \frac{\text{雄出産児数}}{\text{雄出産児数} + \text{雌出産児数}}$$

4) 新生児の一般状態観察および生存率

全例について、哺育0日から哺育4日まで1日1回、生存および死亡を確認し、一般状態および外表について観察した。

観察結果から新生児生存率を以下の式より1腹単位で算出した。

$$\text{新生児生存率(Viability index、\%)} = \frac{\text{哺育4日の生存児数}}{\text{出産時生児数}} \times 100$$

5) 新生児の体重測定

全例について、哺育0、1および4日に電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて個体毎に0.1 g単位で測定した。腹毎に雄雌別の平均体重を求めた。

6) 新生児の剖検

死亡例は発見後速やかに剖検し、whole body を10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。生存例については、哺育4日に体外表(口腔内を含む)を観察後、二酸化炭素吸入法により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。異常が認められた個体は、Whole body を10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。

5. 統計学的方法

握力、後肢の開脚幅、自発運動量、体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿検査の定量的項目(尿比重を除く)、血液学的検査、血液化学的検査、器官の絶対重量および相対重量、正常発情期間隔、黄体数、着床痕数および着床率、出産児数、出産時の生存児数および死亡児数、分娩率、出生率、性比、妊娠期間、哺育4日の生存児数および新生児生存率の成績について群毎の平均値および標準偏差を算出し、項目毎に Bartlett の検定法を行い、等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合は Dunnett の検定法を用いて対照との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照との比較を行った。なお、新生児の出生率、性比、新生児生存率および雄雌別体重は、1 腹を標本単位として処理した。

詳細な一般状態観察、検査台上の機能検査、尿検査の定性的項目および尿比重の成績、ならびに病理組織学的検査のうち2段階以上のグレードが認められた所見については、群毎の傾向を Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照との比較を行った。

性周期の異常の発現率、交尾率、受胎率、出産率、哺育4日の哺育率、ならびに病理組織学的検査のうち1段階のグレードが認められた所見については、多試料 X^2 検定を行い、その結果有意差が認められた場合には2試料 X^2 検定で対照との比較を行った。ただし、2試料 X^2 検定に不適合の場合には Fisher の直接確率検定法を用いた。

なお、対照との比較検定については有意水準を5%とした。なお、統計学的方法に関する表示方法を Appendix 5 に示す。

成 績

I. 反復投与毒性

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-3-2 に示す。

(1) 主試験群雄

対照群、2 および 10 mg/kg 群では異常は認められなかった。

50 mg/kg 群では、3 例 (No. 405、406、408) でラッセル音が散見された。

(2) 主試験群雌

対照群および 2 mg/kg 群では、交配前および交配期間、さらに妊娠および哺育期間中に異常は認められなかった。

10 mg/kg 群では、交配前、交配および妊娠期間中には全例で異常はみられなかったが、哺育 5 日および剖検日に 1 例 (No. 351) で血尿が認められた。

50 mg/kg 群では、交配前および交配期間中に 3 例 (No. 452、458、460) でラッセル音が散見されたが、妊娠および哺育期間中は全例で異常は認められなかった。

(3) 回復群雄

対照群および 50 mg/kg 群のいずれも回復期間中に異常は認められなかった。

(4) 回復群雌

対照群では、投与期間中および回復期間中に異常は認められなかった。

50 mg/kg 群では、投与期間中に 1 例 (No. 466) でラッセル音が散見されたが、回復期間中には異常は認められなかった。

2. 詳細な一般状態観察

詳細な一般状態観察の成績を Table 3-1～4-3、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-18-6、スコアリングの基準を Appendix 6 に示す。

(1) 主試験群雄

2、10 および 50 mg/kg 群のいずれも投与期間中に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 主試験群雌

2、10 および 50 mg/kg 群のいずれも投与期間中に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(3) 回復群雄

50 mg/kg 群では、回復期間中も対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(4) 回復群雌

50 mg/kg 群では、投与期間中、回復期間中いずれも対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

3. 機能検査

機能検査の成績を Table 5 および 6、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-10-2、スコアリングの基準を Appendix 6 に示す。

(1) 主試験群雄

各投与群とも投与 6 週に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 主試験群雌

各投与群とも哺育 4 日に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(3) 回復群雄

50 mg/kg 群では、回復 2 週の検査に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(4) 回復群雌

50 mg/kg 群では、投与 6 週の検査で自発運動量の増加が、測定開始後 40-60 分および総運動量で対照群と比較して有意な差を伴って認められたが、他の機能検査や握力等には有意な差は認められなかった。

回復 2 週の検査では、有意な変化は認められなかった。

4. 体重推移

体重推移を Figure 1～5、Table 7～11、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-5-2 に示す。

(1) 主試験群雄

各投与群とも体重推移、体重増加量および体重増加率に対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2) 主試験群雌

各投与群とも交配前および交配期間、さらに妊娠および哺育期間中を通して体重推移、体重増加量および体重増加率に対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(3) 回復群雄

50 mg/kg 群では、回復期間中の体重推移、体重増加量および体重増加率に対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(4) 回復群雌

50 mg/kg 群では、投与期間中および回復期間中を通して体重推移、体重増加量および体重増加率に対照群と比較して有意な差は認められなかった。

5. 摂餌量

摂餌量を Figure 6～10、Table 12～16、INDIVIDUAL DATA 5-1-1～5-5-2 に示す。

(1) 主試験群雄

各投与群とも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(2) 主試験群雌

2 mg/kg 群では、交配前期間の 5 および 10 日に対照群と比較して有意な低値がみられたが、交配、妊娠および哺育期間中には有意な差は認められなかった。

10 mg/kg 群では、交配前および交配期間、妊娠および哺育期間中を通して有意な差は認められなかった。

50 mg/kg 群では、交配前期間の 5 および 10 日に対照群と比較して有意な低値がみられたが、交配、妊娠および哺育期間中には有意な差は認められなかった。

(3) 回復群雄

50 mg/kg 群では、回復期間中に対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(4) 回復群雌

50 mg/kg 群では、投与期間中および回復期間中ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

6. 尿検査

尿検査の成績を Table 17～21、INDIVIDUAL DATA 6-1-1～6-5-2 に示す。

(1) 主試験群雄

各投与群とも投与 6 週に対照群と比較して有意な変化は認められなかったが、対照群を含む各投与群の 1 例ずつ (No. 111、209、305、407) に軽度の潜血反応 (±) が認められた。

(2) 主試験群雌

各投与群とも哺育 4～5 日に対照群と比較して有意な変化は認められなかったが、10 mg/kg 群の 2 例 (No. 351、356) および 50 mg/kg 群の 1 例 (No. 454) に軽度の潜血反応 (±) が認められた。

(3) 回復群雄

50 mg/kg 群では、回復 2 週に対照群と比較して有意な変化は認められなかったが、3 例 (No. 404、407、409) に軽度の潜血反応 (±) が認められた。

(4) 回復群雌

50 mg/kg 群では、投与 6 週および回復 2 週のいずれも対照群と比較して有意な変化は認められなかったが、回復 2 週に対照群の 1 例 (No. 166) に軽度の潜血反応 (±) が認められた。なお、投与 6 週でも、対照群の 1 例 (No. 166) に軽度の潜血反応 (±) が認められた。

7. 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 22～25、INDIVIDUAL DATA 7-1-1～7-4-4 に示す。

(1) 主試験群雄

2 mg/kg 群ではいずれの検査項目においても対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

10 mg/kg 群ではリンパ球比率にのみ有意な高値が認められた。

50 mg/kg 群では有意な変化は認められなかった。

(2) 主試験群雌

各投与群とも対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(3) 回復群雄

50 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(4) 回復群雌

50 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

8. 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 26～29、INDIVIDUAL DATA 8-1-1～8-4-4 に示す。

(1) 主試験群雄

各投与群とも対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 主試験群雌

各投与群とも対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(3) 回復群雄

50 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(4) 回復群雌

50 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

9. 剖検所見

剖検所見を Table 30～32、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-4-2 に示す。

(1) 主試験群雄

対照群の 1 例 (No. 101) では右側に、2 mg/kg 群の 1 例 (No. 206) では左側に、精巣上体尾部の黄白色斑が認められた。

10 mg/kg 群では、1 例 (No. 302) に左右の精巣および精巣上体の萎縮が認められた。

50 mg/kg 群では、1 例 (No. 410) に右腎臓の多胞性嚢胞が認められた。

(2) 主試験群雌

対照群では、1 例 (No. 155) に子宮頸部の嚢胞が認められた。他の 1 例 (No. 158) に子宮頸部の閉鎖および子宮の白色混濁粘液貯留がみられ、この例では妊娠が成立しなかった。

2 および 10 mg/kg 群では、異常所見は認められなかった。

50 mg/kg 群では、1 例 (No. 461) に子宮頸部の閉鎖および子宮の白色混濁粘液貯留がみられ、この例では妊娠が成立しなかった。

(3) 回復群雄

対照群および 50 mg/kg 群とも異常所見は認められなかった。

(4) 回復群雌

対照群および 50 mg/kg 群とも異常所見は認められなかった。

10. 器官重量

器官の絶対重量および相対重量の成績を Table 33～36、INDIVIDUAL DATA 10-1-1～10-4-4 に示す。

(1) 主試験群雄

各投与群とも対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 主試験群雌

2 mg/kg 群では、肝臓の絶対重量にのみ対照群と比較して有意な低値が認められた。

10 mg/kg 群では、有意な変化は認められなかった。

50 mg/kg 群では、肝臓の絶対重量にのみ有意な低値が認められた。

(3) 回復群雄

50 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(4) 回復群雌

50 mg/kg 群では、対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

11. 病理組織学的検査

病理組織学的検査および精巣の精子形成の成績を Table 37～42、INDIVIDUAL DATA 11-1-1～12-2-8 に示す。

(1) 主試験群雄

50 mg/kg 群で被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

剖検時に肉眼的所見のみられた例では、対照群の 1 例 (No. 101) の黄白色斑のみられた右精巣上体尾部では、軽度な精子肉芽腫と前立腺の中等度なリンパ球浸潤が認められた。この例の対の雌では妊娠が成立した。肉眼的所見はみられなかったが、1 例 (No. 109) の左右精巣に軽度な精細管萎縮、左右精巣上体にいずれも中等度な精子減少および管腔内細胞残屑、前立腺の中等度なリンパ球浸潤がみられ、この例の対の雌では妊娠が成立しなかった。

2 mg/kg 群の 1 例 (No. 206) の黄白色斑のみられた左精巣上体尾部では、軽度な精子肉芽腫が認められた。

10 mg/kg 群の 1 例 (No. 302) の萎縮がみられた左右の精巣および精巣上体では、左右精巣に重度な精細管の萎縮、左右精巣上体に重度な精子減少および軽度な管腔内細胞残屑が認められた。この例の対の雌では妊娠が成立しなかった。

50 mg/kg 群の 1 例 (No. 410) の右腎臓では、組織学的にも軽度な多発性嚢胞が認められた。

精巣の精子形成の検査では、各ステージとも 50 mg/kg 群に对照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(2) 主試験群雌

50 mg/kg 群で被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

剖検時に肉眼的所見のみられた例では、对照群の 1 例 (No. 155) の嚢胞がみられた子宮頸部に扁平上皮嚢胞が認められたが、この例では妊娠が成立した。

对照群の他の 1 例 (No. 158) および 50 mg/kg 群の 1 例 (No. 461) の子宮頸部の閉鎖および白色混濁粘液貯留がみられた子宮では、子宮頸部の上皮および子宮角部の子宮内膜に軽度な炎症性細胞浸潤が認められ、この 2 例では妊娠が成立しなかった。

他に、50 mg/kg 群の 1 例 (No. 452) で軽度な嚢胞が認められた。

(3) 回復群雄

50 mg/kg 群で被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

なお、剖検時に肉眼的所見はみられなかったが、对照群の 1 例 (No. 108) で左精巣上体に軽度な精子肉芽腫および前立腺に中等度なリンパ球浸潤がみられ、この例の対の雌では妊娠が成立しなかった。

精巣の精子形成の検査では、50 mg/kg 群のステージ X II ～ X IV における精粗細胞数に对照群と比較して有意な高値がみられたが、他には各ステージとも有意な変化は認められなかった。

(4) 回復群雌

50 mg/kg 群で被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

II. 生殖発生毒性

(1) 生殖能検査

生殖能検査の成績を Table 43 および 44、INDIVIDUAL DATA 13-1-1～14-4 に示す。

正常性周期を示す雌の出現率、発情期間隔、交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間および哺育 4 日時哺育率には各投与群とも对照群と比較して有意な差は認められなかった。

性周期で連続非発情と判定された例が对照群 (No. 160)、2 mg/kg 群 (No. 261) および 10 mg/kg 群 (No. 355) の各 1 例に認められた。

妊娠が成立しなかった例が对照群に 2 例 (No. 158、159)、2 mg/kg 群に 1 例 (No. 261)、10 mg/kg

群に 2 例 (No. 352、355) および 50 mg/kg 群に 1 例 (No. 461) 認められた。

(2) 妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率

妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率の成績を Table 45、INDIVIDUAL DATA 15-1～15-4 に示す。

黄体数、着床数、着床率、総出産児数、出産児の性比、哺育 0 日の生存児数、出生率、哺育 4 日の生存児数、新生児生存率には、各投与群とも対照群と比較して有意な差はみられなかったが、分娩率で 2 mg/kg 群に有意な高値が認められた。

(3) 新生児の一般状態

新生児の一般状態の成績を Table 46、INDIVIDUAL DATA 16-1～16-4 に示す。

分娩終了確認時の死亡児が対照群の雄雌で各 1 例、10 mg/kg 群の雌で 1 例、50 mg/kg 群の雌で 2 例みられた。

哺育 4 日までの期間の死亡児が対照群に雄で 1 例、10 mg/kg 群に雌で 1 例、50 mg/kg 群に雄で 1 例認められた。

死亡児および生存児ともミルクバンドのみられない例が各投与群に散見されたが、他には異常は認められなかった。

(4) 新生児の体重推移

新生児の体重推移を Figure 11、Table 47、INDIVIDUAL DATA 17-1～17-4 に示す。

各投与群の雄雌ともに対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(5) 新生児の剖検

新生児の剖検の成績を Table 48、INDIVIDUAL DATA 18～19-4 に示す。

死亡児では、50 mg/kg 群の分娩終了時の雌 1 例に全身性浮腫と臍帯ヘルニアがみられ、対照群の雄および 10 mg/kg 群の雌の各 1 例に自己融解が認められたが、他の例に異常は認められなかった。

哺育 4 日の生存児では、全例に異常は認められなかった。

考 察

一けい酸四ナトリウム n 水和物の 0 (対照群)、2、10 および 50 mg/kg を 1 群雄雌各 12 匹の Crj:CD (SD) IGS ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計 42 日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに哺育 5 日までの期間経口投与し、雄雌動物への反復投与による影響、雄雌動物の生殖および新生児の発生に及ぼす影響について検討した。また、0 (対照群) および 50 mg/kg について、雄動物は各 5 匹を選抜し、雌動物は各 5 匹を別に設け、42 日間の投与終了後 14 日間の休薬による回復性についても併せて検討した。

1. 反復投与毒性

一般状態では、50 mg/kg の主試験群の雄雌各 3 例および回復群の雌 1 例にラッセル音が散見された。この変化は、雄雌とも肺や気管に病理組織学的な変化を伴っておらず、本被験物質の物性（濃度 2% で pH が 13）による粘膜等への直接的な刺激によると推察された。また、予備試験¹⁾においてもみられていることから、この呼吸器系の症状は被験物質投与に関連した変化と推察された。

10 mg/kg 群の雌で哺育 5 日および剖検日に 1 例 (No. 351) に血尿がみられ、同例では尿検査時（哺育 4～5 日）にも潜血反応（±）であったが、同例の腎臓等に肉眼的異常がみられないこと、また潜血反応（±）の発現率に用量依存性がないことから、被験物質投与との関連性はないと考えられた。

詳細な一般状態観察では、各投与群の雄雌ともに有意な変化は認められなかった。

機能検査では、回復群の雌で実施した投与 6 週の検査で 50 mg/kg 群にのみ自発運動量の増加がみられたが、他の検査項目に変化がみられないこと、また、雄では同様の変化はまったく認められないことから、偶発的な変化と考えられた。

体重推移では、各投与群の雄雌ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量では、2 および 50 mg/kg 群の雌にのみ投与 5 および 10 日に有意な低値がみられたが、用量依存性がないことから、被験物質投与との関連性のない変化と考えられた。

尿検査では、各投与群の雄雌とも有意な変化は認められなかった。

血液学的検査では、10 mg/kg 群の雄にのみリンパ球比率に有意な高値がみられたが、雌では同様の変化がみられないこと、用量依存性もないことから、被験物質投与との関連性のない変化と考えられた。

血液化学的検査では、各投与群の雄雌とも有意な変化は認められなかった。

剖検所見では、各投与群の雄雌とも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

器官重量では、2 および 50 mg/kg 群の雌に肝臓の絶対重量に有意な低値がみられたが、雄では変化がみられないこと、用量依存性もないことから、被験物質投与との関連性のない変化と考えられた。

病理組織学的所見では、50 mg/kg 群の雄雌とも被験物質投与に関連した所見あるいは発現頻度の増加を示す所見は認められなかった。

50 mg/kg 群の雄の精巣の精子形成の検査で回復終了時にステージ X II～X IV における精粗細胞数に有意な高値がみられたが、投与終了時にはみられない変化であること、また他のステージには同様の変化がみられないこと、さらに投与終了時の対照群の値とほぼ同程度であることから、被験物質投与との関連性はない偶発的なものと考えられた。

なお、50 mg/kg 群の雄雌各 1 例で腎臓の多発性嚢胞あるいは嚢胞が認められたが、これらの変化には炎症性の反応が伴っていないことからいずれも軽度と判定した。これらの変化はラットに自然発生することが知られ、1～10% 程度の発生頻度²⁾であること、本試験では雄雌に各 1 例の発生であることから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

以上のことから、一けい酸四ナトリウム n 水和物の反復投与により 50 mg/kg 群の雄雌で投与期間中にラッセル音が認められたが、体重推移、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検所見、器官重量、病理組織学的所見では、いずれも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下における一けい酸四ナトリウム n 水和物の無影響量(NOEL)は雄雌ともに 10 mg/kg/day と考えられた。

2. 生殖発生毒性

生殖能検査では、正常性周期を示す雌の出現率、発情期間隔、交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間および哺育 4 日時哺育率には各投与群ともに被験物質投与に関連した変化は認められなかった。分娩率で 2 mg/kg 群に有意な高値が認められたが、母動物の黄体数、着床数、着床率、総出産児数、出産児の性比、哺育 0 日の生存児数、出生率、哺育 4 日の生存児数、新生児生存率、新生児の一般状態、体重推移および剖検等に、各投与群とも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

不妊例については、対照群に 2 例(No. 158、159)、2 mg/kg 群に 1 例(No. 261)、10 mg/kg 群に 2 例(No. 352、355)および 50 mg/kg 群に 1 例(No. 461)認められた。うち、対照群と 50 mg/kg 群では雌の例に子宮頸部の閉鎖(No. 158、461)がみられ、10 mg/kg 群では No. 352 の交配相手の雄(No. 302)に精巣および精巣上体の萎縮が認められた。不妊例の発現率には用量依存性が認められないことから、被験物質投与に関連した不妊ではないと考えられた。

以上のことから、親動物の生殖能および新生児の発生いずれについても各投与群ともに被験物質に関連した変化は認められなかった。したがって、本試験条件下における一けい酸四ナトリウム n 水和物の反復投与による親動物の生殖に対する無影響量(NOEL)および新生児の発生に対する無影響量(NOEL)はいずれも 50 mg/kg/day と考えられた。

参考文献

- 1) 須永 昌男, 他. 最終報告書: 一けい酸四ナトリウム n 水和物のラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(予備試験)(試験番号 S R 0 3 1 8 7 P), 2004.
- 2) Biological Reference Data on CD(SD) IGS Rats 1998-2003, CD(SD) IGS Study Group, Yokohama. (CD Rom).

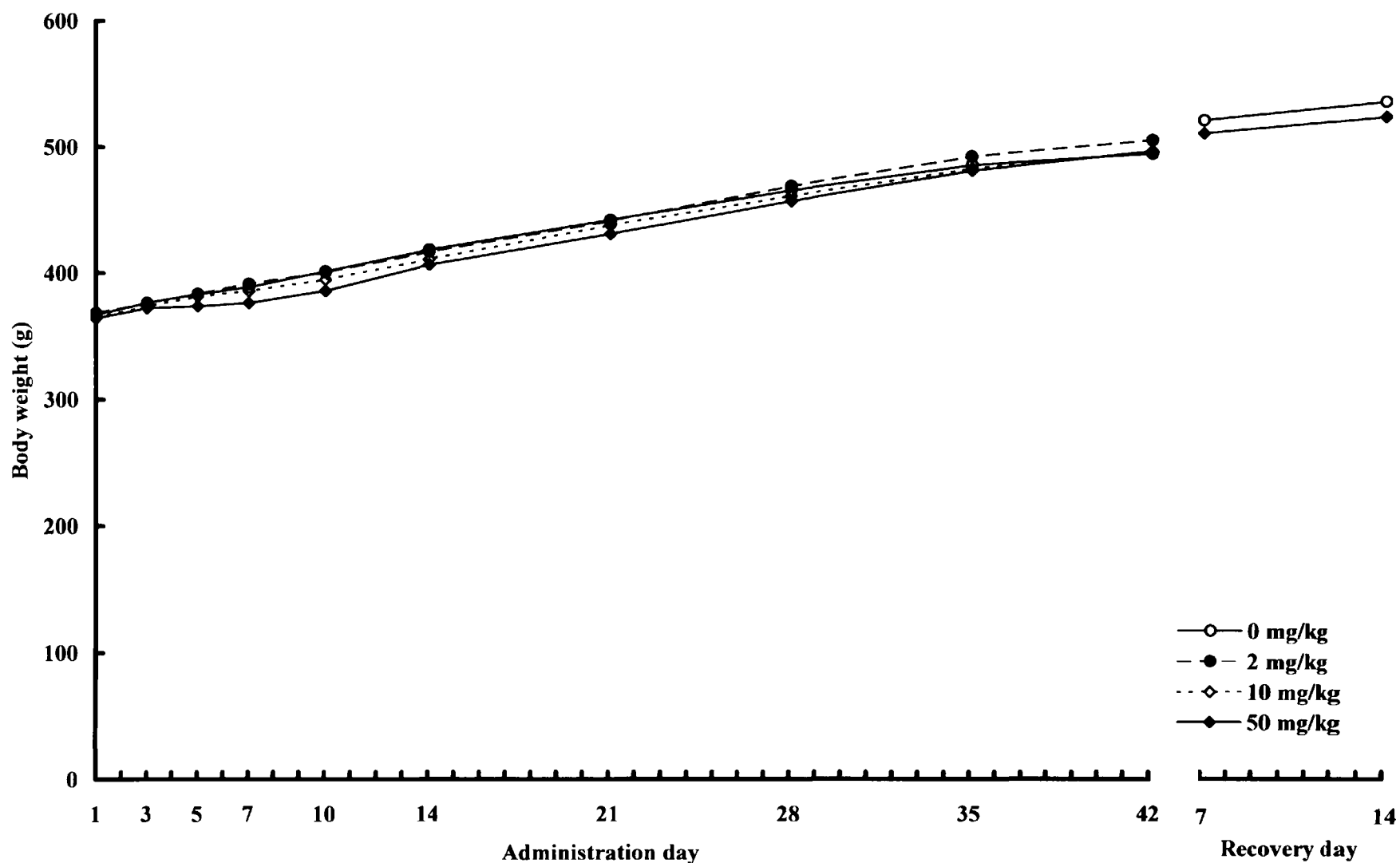


Figure 1 Body weight changes of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

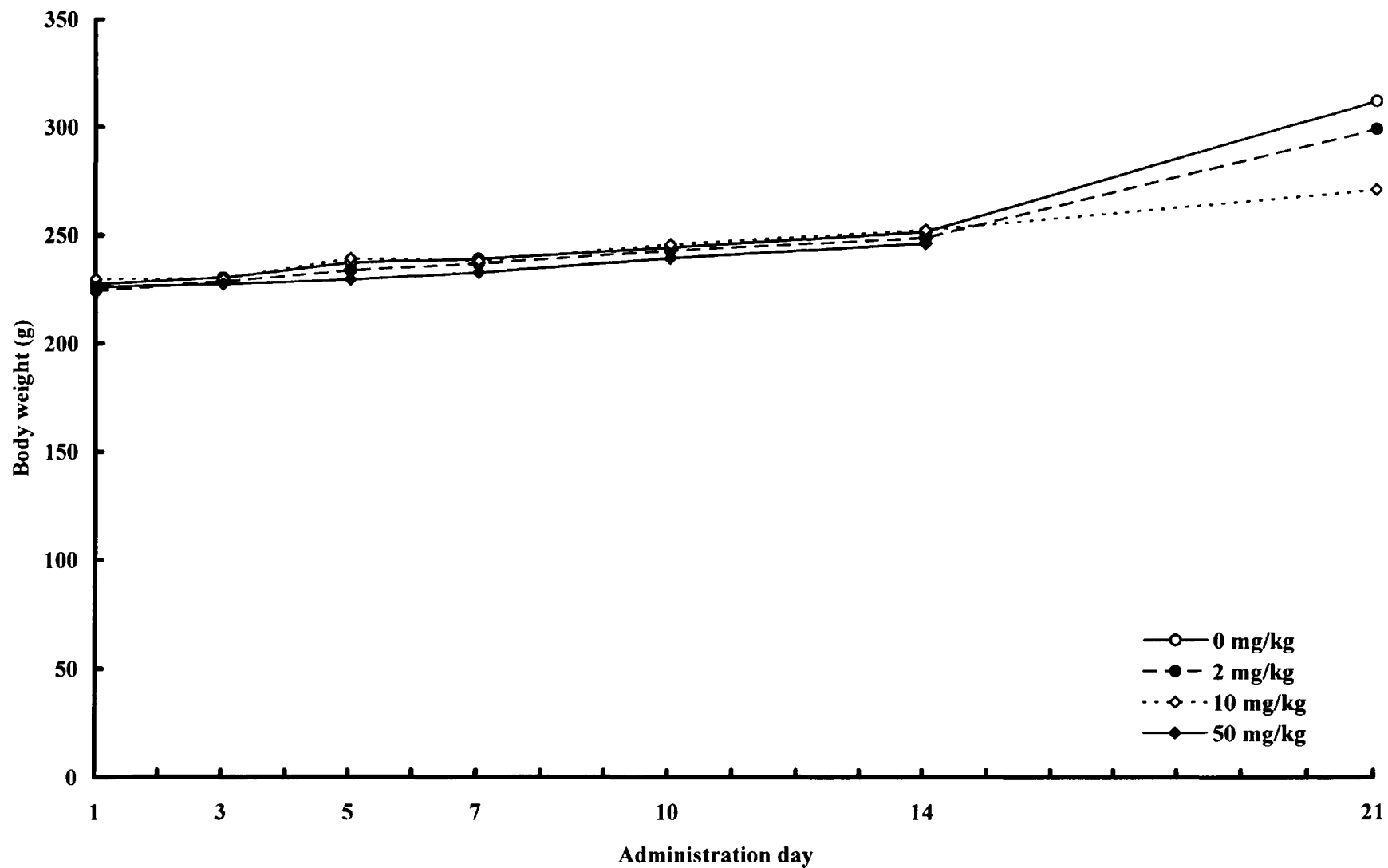


Figure 2 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

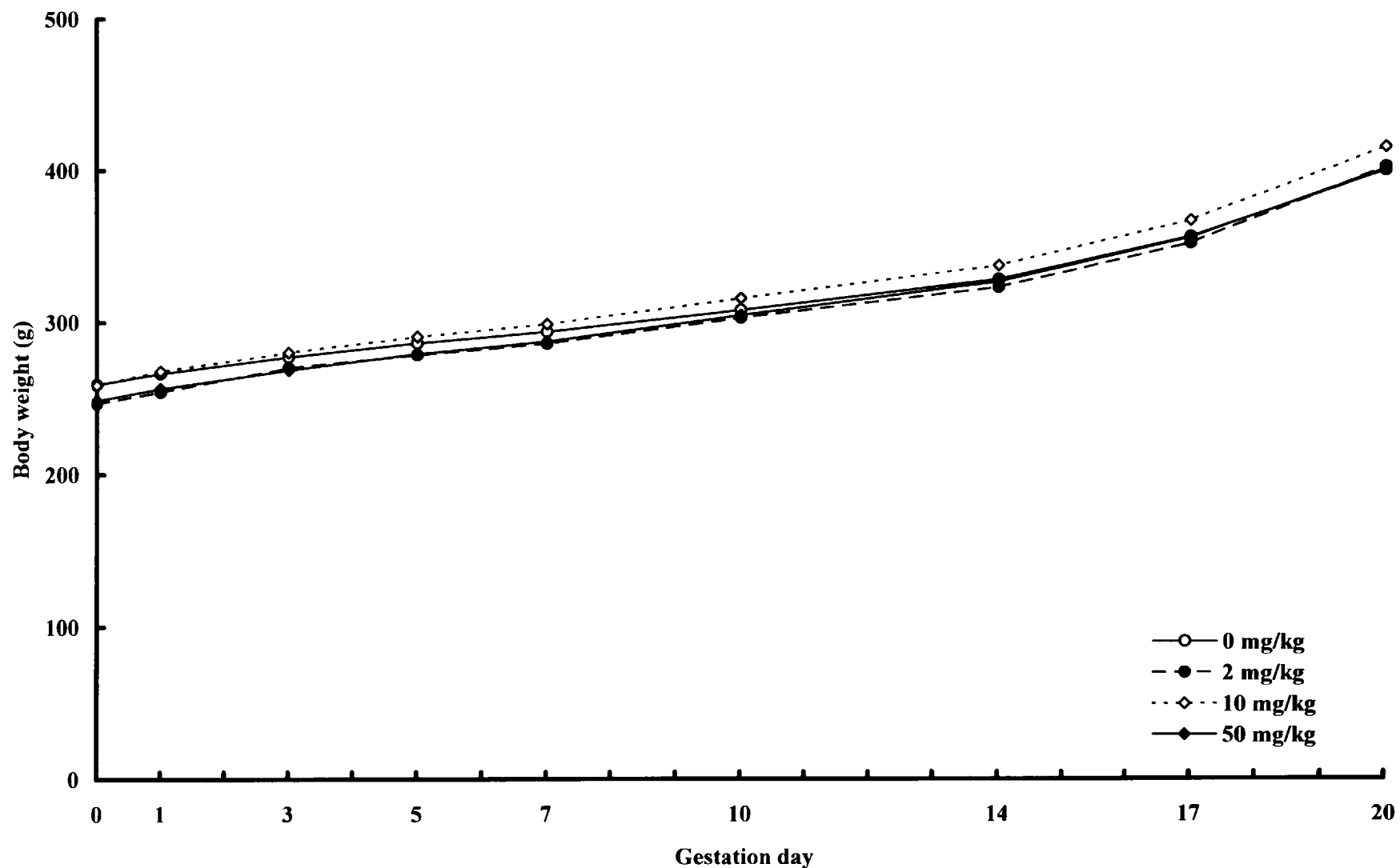


Figure 3 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

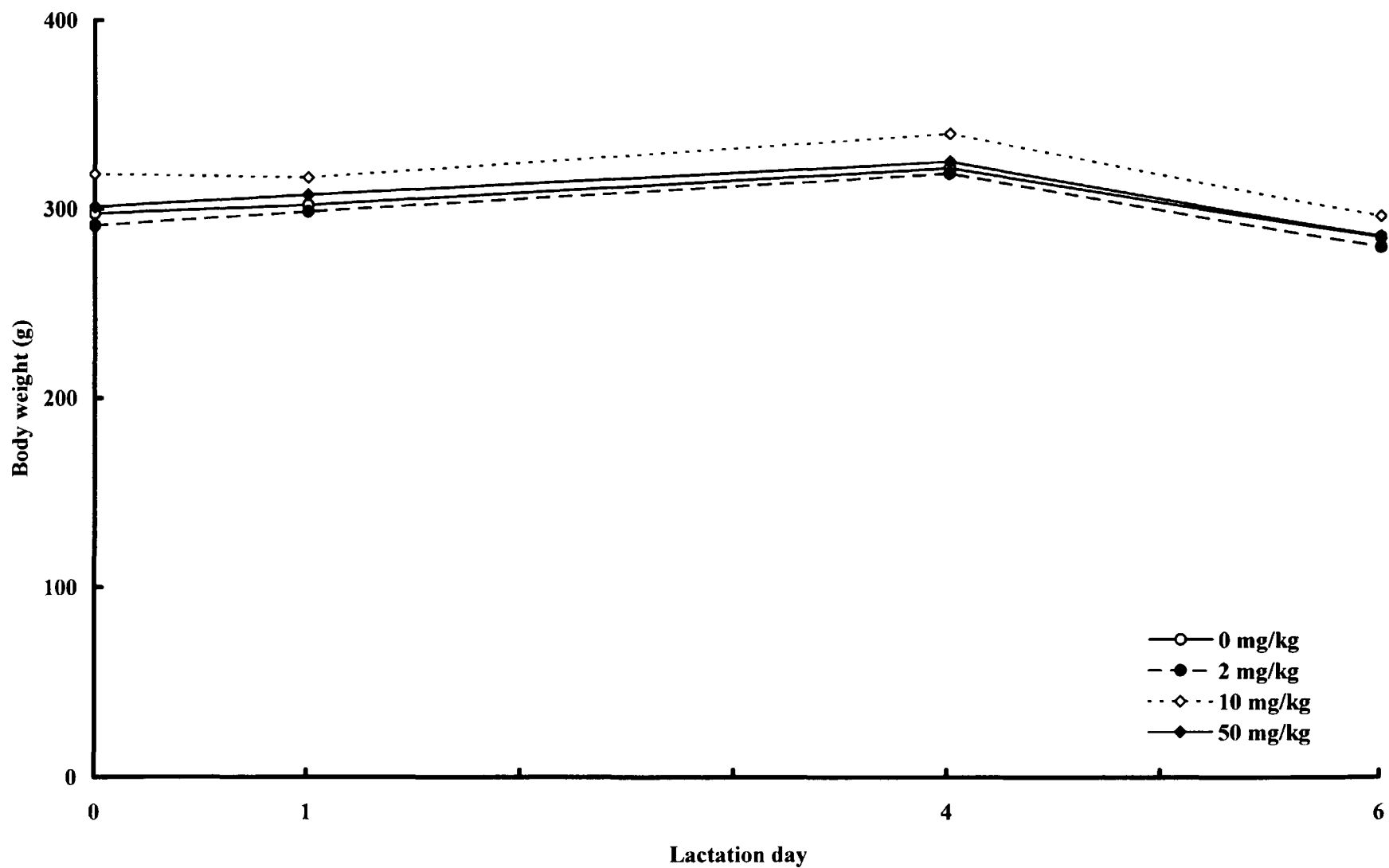


Figure 4 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

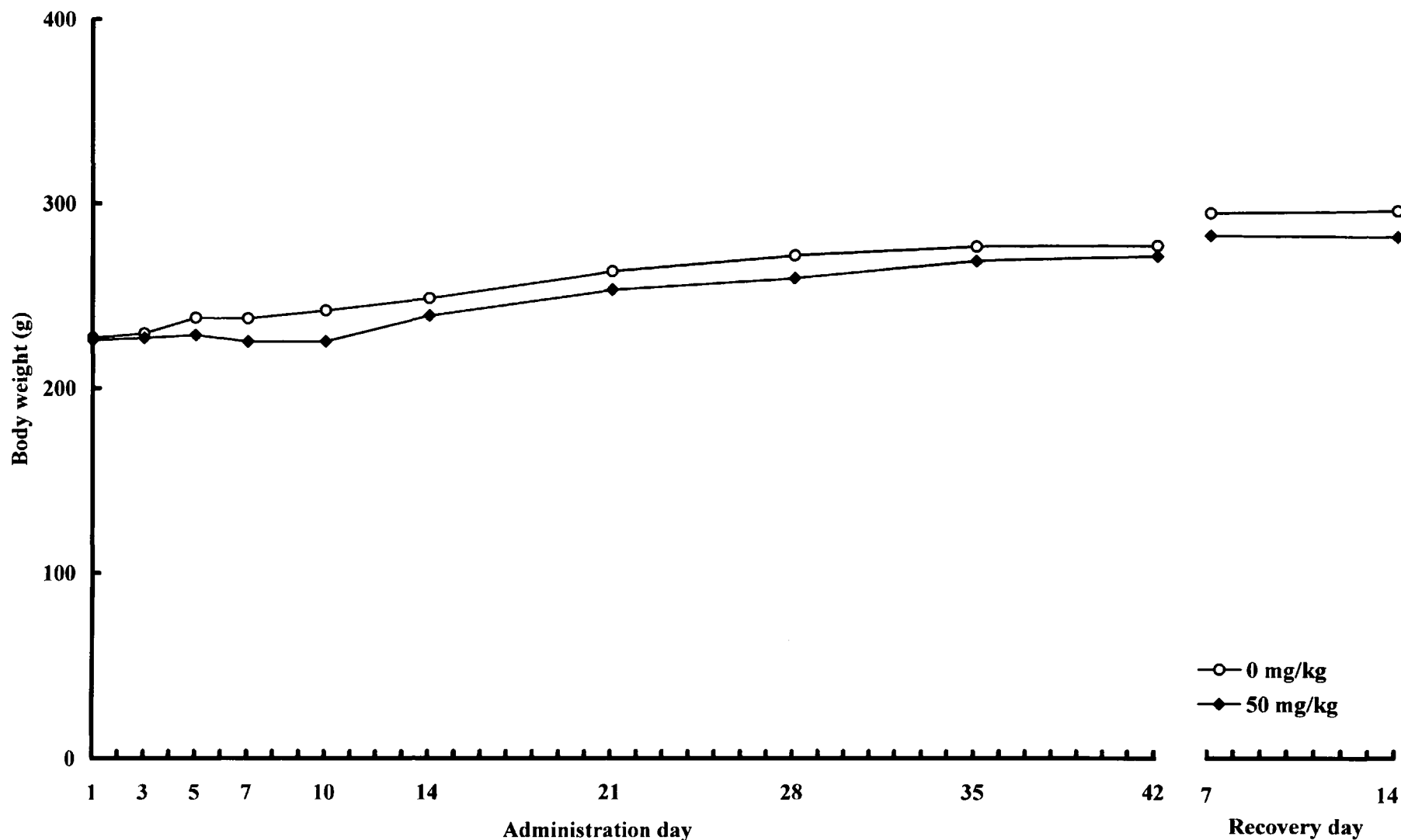


Figure 5 Body weight changes of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

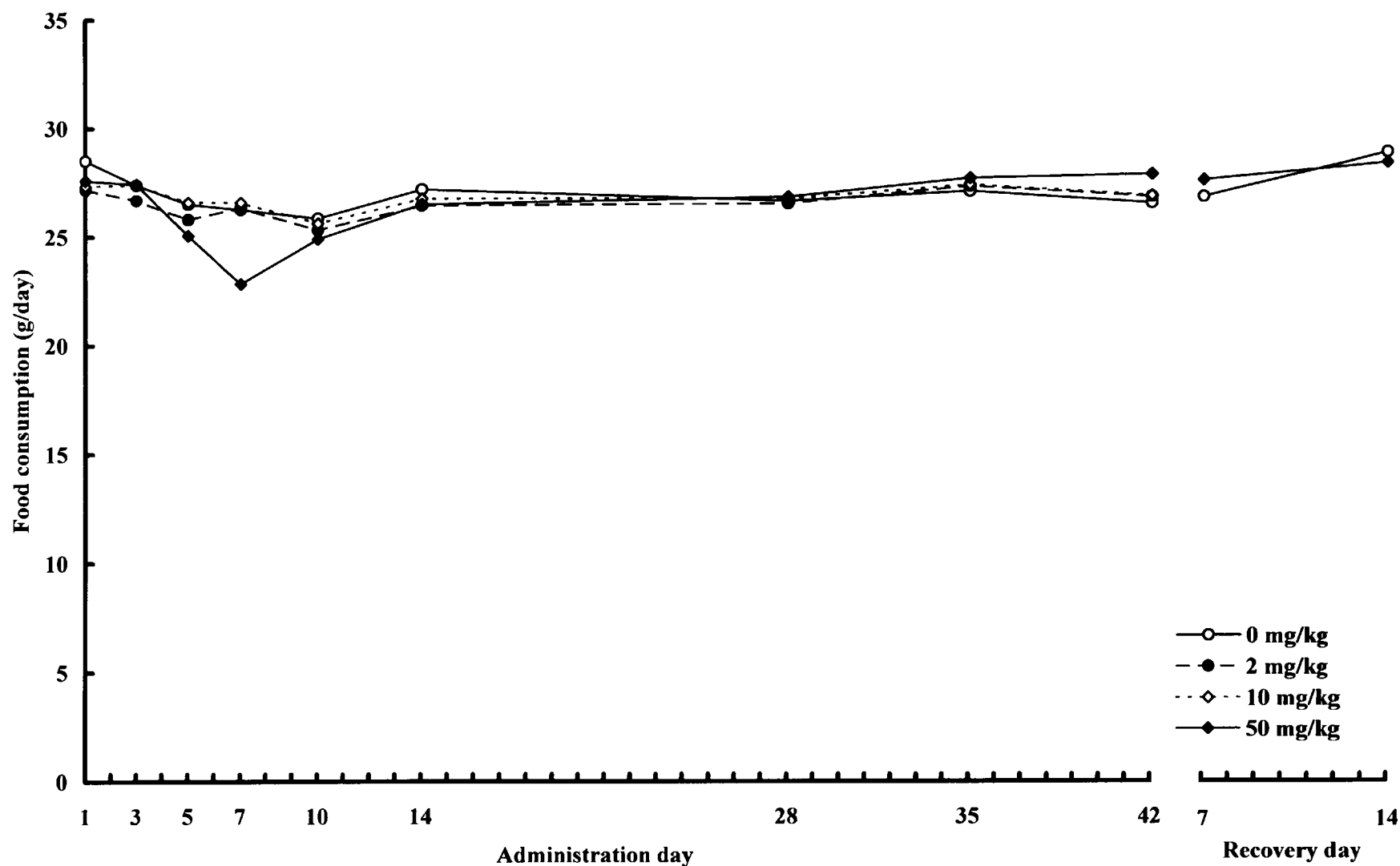


Figure 6 Food consumption of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

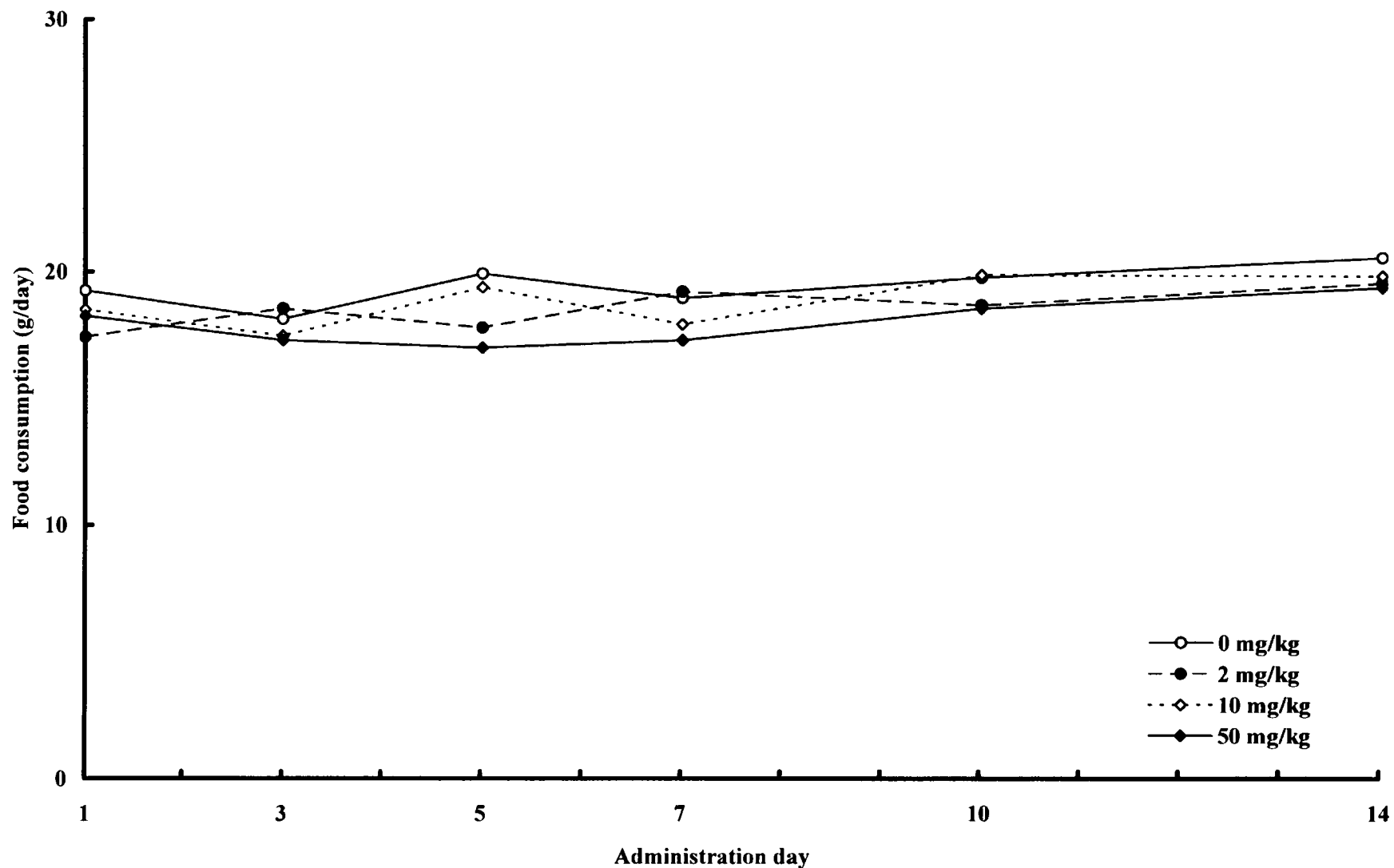


Figure 7 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

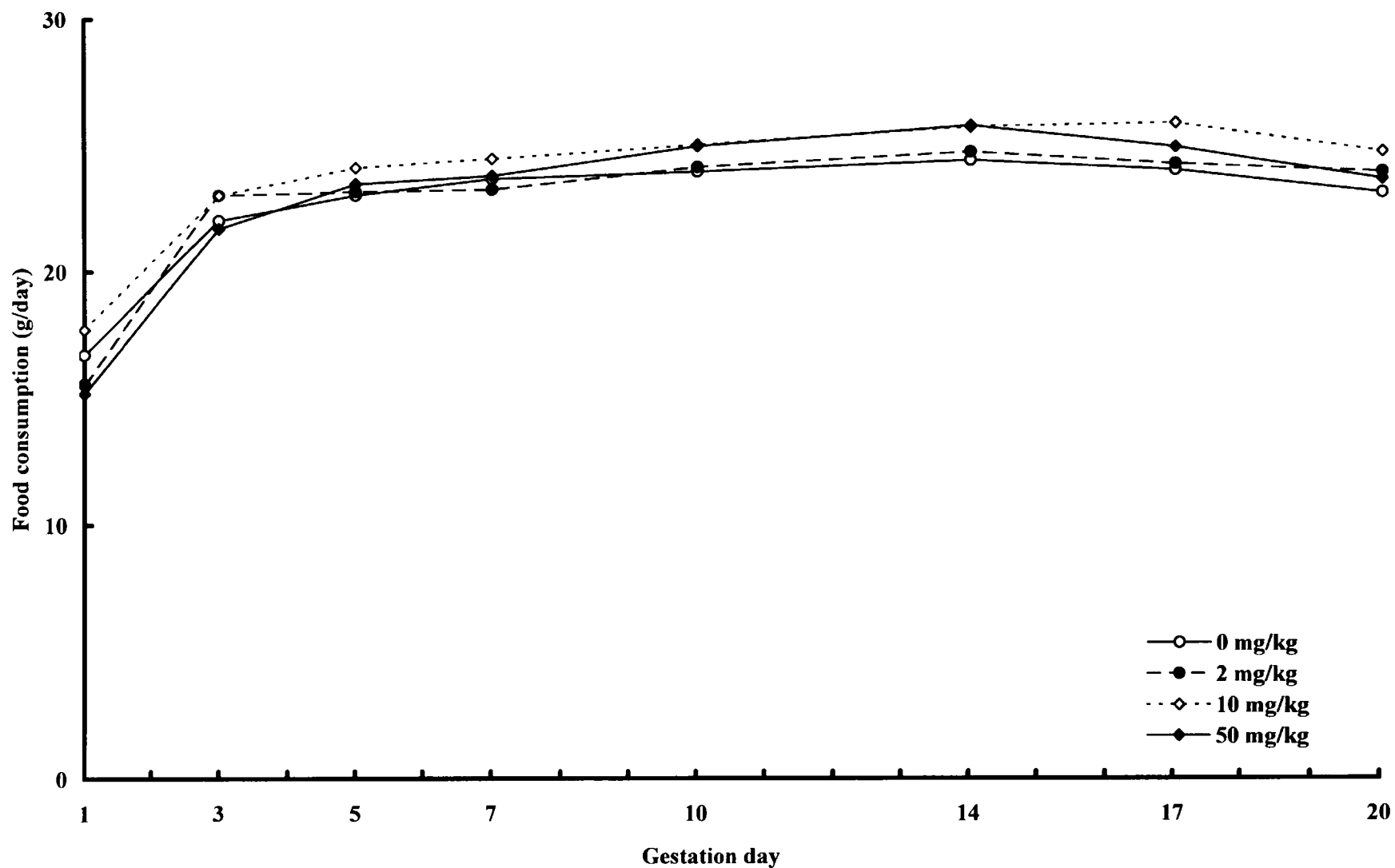


Figure 8 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

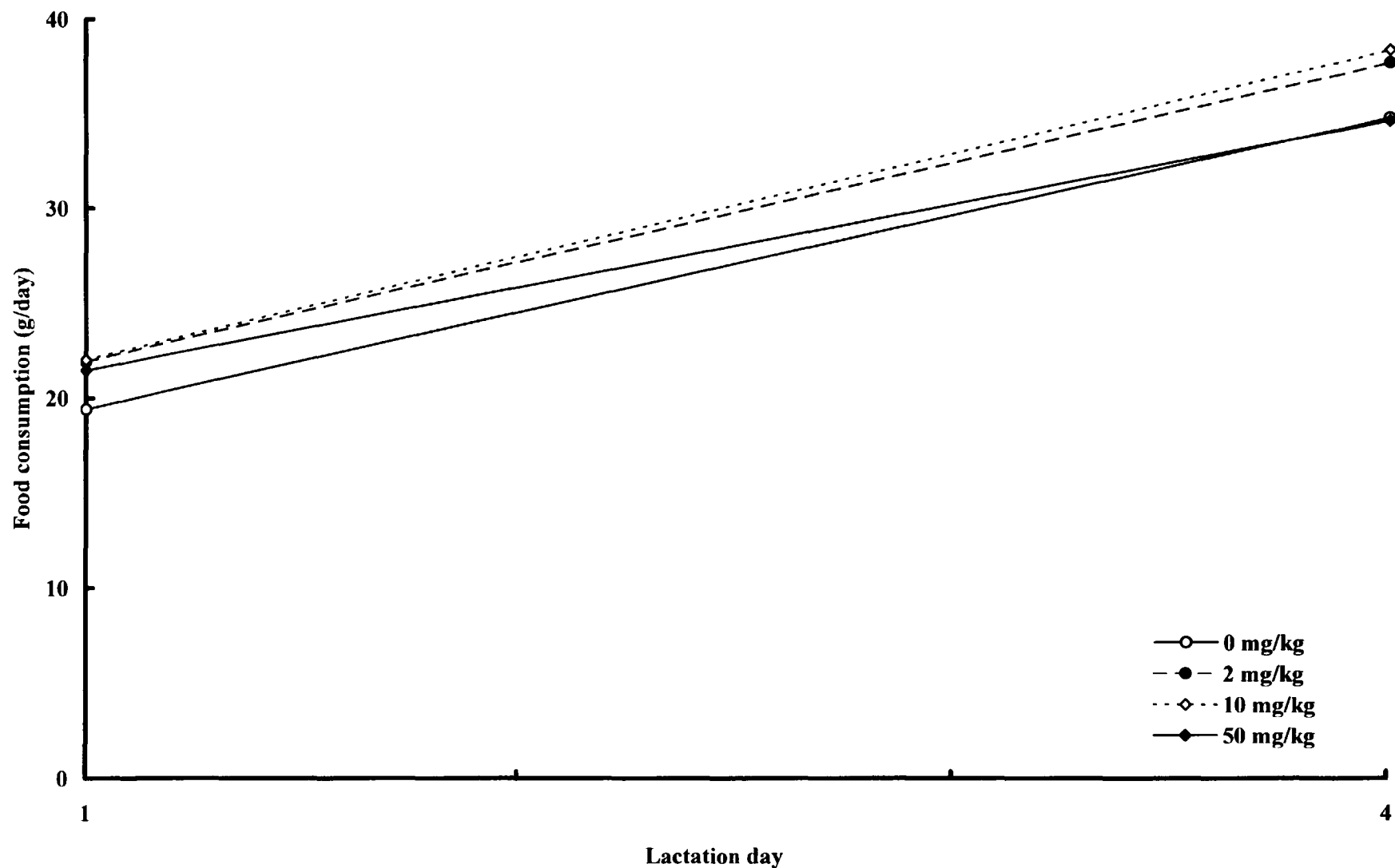


Figure 9 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

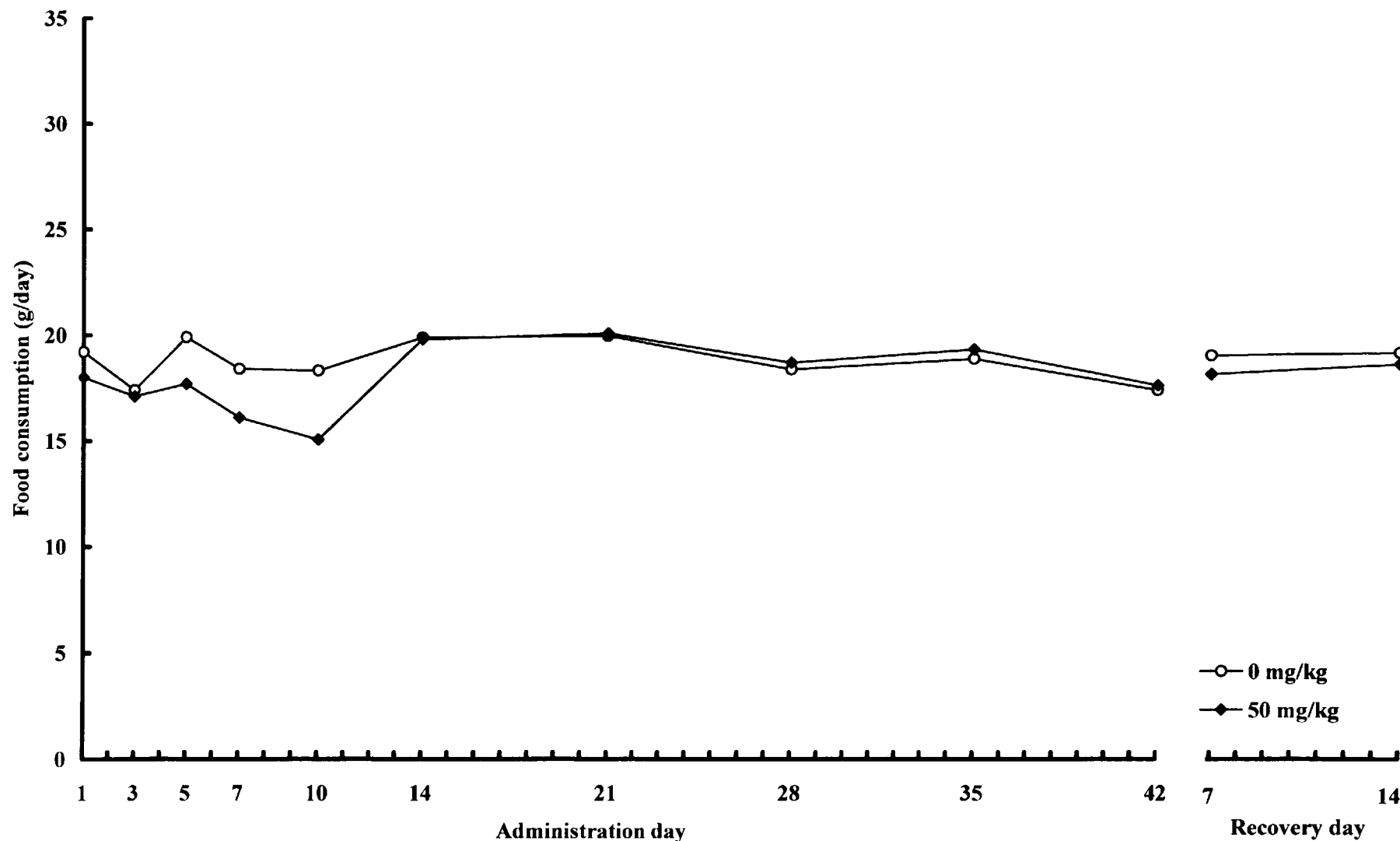


Figure 10 Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

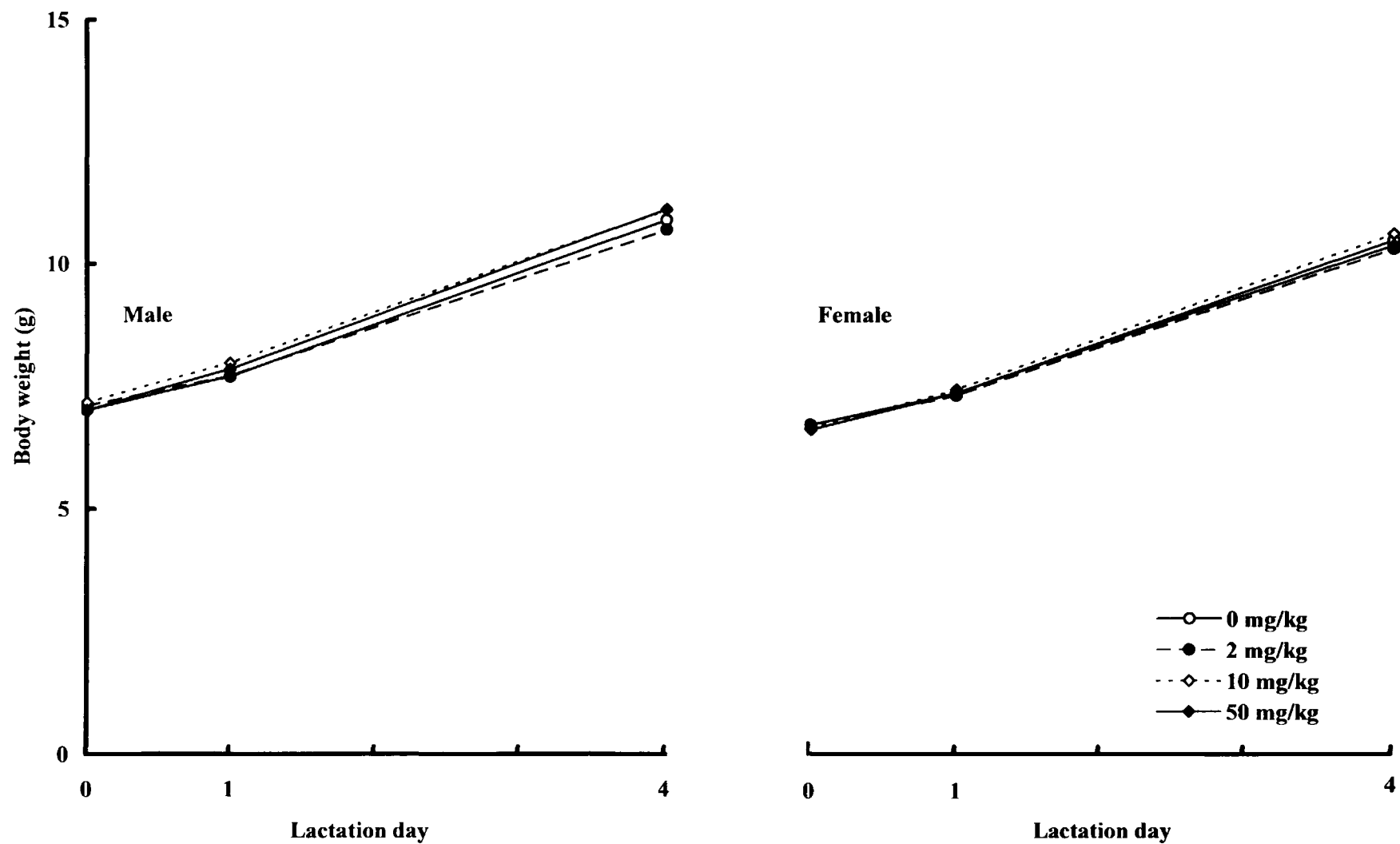


Figure 11 Body weight changes of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of tetrasodium monosilicate n-hydrate in rats (SR03187)

Table 1 General appearance of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Findings	Administration day							Autopsy day	Recovery day		Autopsy day
		1-4	5,6	7	8	9,10	11-13	14-42		1-14		
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	7	5		5
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	7	5		5
2 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	-		-
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	-		-
10 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	12	-		-
	No abnormal findings	12	12	12	12	12	12	12	12	-		-
50 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	12	12	12	7	5		5
	No abnormal findings	12	10	11	12	10	11	12	7	5		5
	Rale	0	2	1	0	2	1	0	0	0		0

Values are number of animals with findings.

- : Blank.

Table 2 General appearance of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Main group	Findings	Administration day															Autopsy day
		Before gestation day										Gestation day			Lactation day		
		1-4	5	6	7-14	15	16	17	18	19-24	25,26	0-21	22	23-25	0-4	5	
0 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	8	8	7	1	1	1	12	7	2	10	10	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	8	8	7	1	1	1	12	7	2	10	10	12
2 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	10	5	4	2	1	1	12	6	1	11	11	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	10	5	4	2	1	1	12	6	1	11	11	12
10 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	5	5	4	2	1	0	12	7	2	10	10	12
	No abnormal findings	12	12	12	12	5	5	4	2	1	-	12	7	2	10	9	11
	Hematuria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	1	1
50 mg/kg	Number of animals examined	12	12	12	12	7	4	4	0	0	0	12	7	1	11	11	12
	No abnormal findings	11	9	10	12	7	4	4	-	-	-	12	7	1	11	11	12
	Rale	1	3	2	0	0	0	0	-	-	-	0	0	0	0	0	0

Recovery group	Findings	Administration day			Recovery day	Autopsy day
		1-4	5-13	14-42		
0 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5
	No abnormal findings	5	5	5	5	5
50 mg/kg	Number of animals examined	5	5	5	5	5
	No abnormal findings	5	4	5	5	5
	Rale	0	1	0	0	0

Values are number of animal with findings.

- : Blank value.

Table 3-1 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

(Observations in the cage)										
Period	Group	Number of animals	Category No.	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor / Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre : Pre-administration.

Table 3-1 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (Continued)

(Observations in the cage)										
Period	Group	Number of animals	Category No.	Posture	Ptosis	Respiratory pattern	Tremor / Convulsion	Stereotype		Bizarre behavior
				1	1	1	1	Rolling	Circling	Selfmutilation
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 3-2 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

(Observation on the hand)																
Period	Group	Number of animals	Category No.	Handling		Treating	Muscle	Pilo-	Fur	Skin	Eyes	Pupil	Mucous	Lacrima-	Saliva-	Body
				1	2		tone	erection				size	membranes	tion	tion	temperature
				1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pre	0 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		1	11	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre : Pre-administration.

Table 3-2 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (Continued)

(Observation on the hand)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Handling 2	Treating 1	Muscle tone 2	Pilo- erection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrima- tion 1	Saliva- tion 1	Body temperature 1
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 3-3 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

(Observation in the open-field)															
Period	Group	Number of animals	Category No.				Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Respiratory pattern
				Convulsion	Gait	Arousal					Grooming	Sniffing	Walking	Vocaliza-	
				1	1	1	0	1	0	1			backward	tion	
Pre	0 mg/kg	12		12	12	12	11	1	9	3	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	8	4	7	5	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	10	2	8	4	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	11	1	11	1	12	12	12	12	12
Day 7	0 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	10	2	7	5	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	11	1	11	1	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	8	4	10	2	12	12	12	12	12
Day 14	0 mg/kg	12		12	12	12	10	2	11	1	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	9	3	9	3	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	0	10	2	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	10	2	9	3	12	12	12	12	12
Day 21	0 mg/kg	12		12	12	12	9	3	11	1	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	10	2	11	1	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12
Day 28	0 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	10	2	11	1	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	11	1	10	2	12	12	12	12	12

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre : Pre-administration.

Table 3-3 Detailed clinical observation of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (Continued)

(Observation in the open-field)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Convulsion	Gait	Arousal	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Respiratory pattern
				1	1	1	0	1	0	1	Grooming	Sniffing	Walking backward	Vocaliza- tion	
Day 35	0 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	0	11	1	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
Day 42	0 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	3	2	5	0	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 4-1 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

(Observations in the cage)										
Period	Group	Number of animals	Category No.	Posture 1	Ptosis 1	Respiratory pattern 1	Tremor / Convulsion 1	Stereotype		Bizarre behavior
								Rolling 0	Circling 0	Selfmutilation 1
Pre	0 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
Day 7	0 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
Day 14	0 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
Day 21	0 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
Day 28	0 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre : Pre-administration.

Table 4-1 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (Continued)

(Observations in the cage)										
Period	Group	Number of animals	Category No.	Posture	Ptosis	Respiratory pattern	Tremor / Convulsion	Stereotype		Bizarre behavior
				1	1	1	1	Rolling	Circling	Selfmutilation
Day 35	0 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17
Day 42	0 mg/kg	16		16	16	16	16	16	16	16
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	11		11	11	11	11	11	11	11
	50 mg/kg	16		16	16	16	16	16	16	16
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 4-2 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

(Observation on the hand)																
Period	Group	Number of animals	Category No.	Handling		Treating	Muscle tone	Pilo- erection	Fur	Skin	Eyes	Pupil size	Mucous membranes	Lacrima- tion	Saliva- tion	Body temperature
				1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Pre	0 mg/kg	17		0	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		0	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Day 7	0 mg/kg	17		0	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		1	16	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Day 14	0 mg/kg	17		0	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		0	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Day 21	0 mg/kg	17		0	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		0	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Day 28	0 mg/kg	17		0	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		0	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		0	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre : Pre-administration.

Table 4-2 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (Continued)

(Observation on the hand)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Handling 2	Treating 1	Muscle tone 2	Pilo- erection 1	Fur 1	Skin 1	Eyes 1	Pupil size 1	Mucous membranes 1	Lacrima- tion 1	Saliva- tion 1	Body temperature 1
Day 35	0 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Day 42	0 mg/kg	16		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	11		11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	50 mg/kg	16		16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 4-3 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

(Observation in the open-field)																
Period	Group	Number of animals	Category No.	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype			Bizarre behavior		Respiratory pattern 1
							0	1	0	1	Grooming		Sniffing 1	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	
											0	1				
Pre	0 mg/kg	17		17	17	17	15	2	17	0	17	0	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	0	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	11	1	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	16	1	17	0	17	0	17	17	17	17
Day 7	0 mg/kg	17		17	17	17	15	2	17	0	17	0	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	0	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	8	4	12	0	12	0	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	14	3	16	1	17	0	17	17	17	17
Day 14	0 mg/kg	17		17	17	17	16	1	17	0	17	0	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	17	0	17	0	17	0	17	17	17	17
Day 21	0 mg/kg	17		17	17	17	15	2	16	1	17	0	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	8	4	12	0	12	0	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	15	2	17	0	17	0	17	17	17	17
Day 28	0 mg/kg	17		17	17	17	16	1	17	0	16	1	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	0	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	10	2	12	0	12	0	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	17	0	17	0	17	0	17	17	17	17

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Pre : Pre-administration.

Table 4-3 Detailed clinical observation of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (Continued)

(Observation in the open-field)															
Period	Group	Number of animals	Category No.	Convulsion 1	Gait 1	Arousal 1	Urination		Defecation		Stereotype		Bizarre behavior		Respiratory pattern
							0	1	0	1	Grooming 0	Sniffing 1	Walking backward 1	Vocaliza- tion 1	
Day 35	0 mg/kg	17		17	17	17	16	1	17	0	17	17	17	17	17
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	12		12	12	12	11	1	12	0	12	12	12	12	12
	50 mg/kg	17		17	17	17	16	1	17	0	17	17	17	17	17
Day 42	0 mg/kg	16		16	16	16	14	2	16	0	16	16	16	16	16
	2 mg/kg	12		12	12	12	12	0	12	0	12	12	12	12	12
	10 mg/kg	11		11	11	11	10	1	11	0	11	11	11	11	11
	50 mg/kg	16		16	16	16	16	0	16	0	16	16	16	16	16
Recovery day 7	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	0	5	0	5	5	5	5	5
Recovery day 14	0 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	4	1	5	0	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

Table 5 Functional test of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

(Observation on the desk)	Number of animals	Category No.	Reactivity					Righting reflex
			Visual	Touch	Auditory	Pain	Proprioceptive	
Period	Group		4	2	1	2	1	1
Week 6	0 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5
	2 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5
	10 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5
Recovery week 2	0 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5	5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Table 5 Functional test of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (Continued)

Period	Group	Number of animals		Grip strength		Hindlimb splay (cm)	Locomotor activity count						
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)		0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	0'-60'
Week 6	0 mg/kg	5	Mean	1321.20	487.14	7.080	412.4	222.2	162.8	100.0	104.8	59.0	1061.2
			S.D.	191.22	173.65	1.789	120.7	71.6	54.0	27.4	87.1	62.1	351.1
	2 mg/kg	5	Mean	1338.40	431.88	6.510	549.4	364.4	265.8	169.2	112.6	83.4	1544.8
			S.D.	224.16	85.32	1.519	134.8	125.0	108.1	84.5	92.7	69.1	435.4
	10 mg/kg	5	Mean	1238.60	421.26	6.700	573.6	347.0	165.0	110.6	76.8	55.8	1328.8
			S.D.	86.61	67.64	1.126	265.7	155.7	107.3	52.8	73.5	55.1	559.7
	50 mg/kg	5	Mean	1464.32	449.60	9.200	416.2	255.6	148.0	91.6	61.8	40.0	1013.2
			S.D.	336.22	155.80	1.993	148.0	127.5	105.9	37.2	62.5	33.0	364.9
Recovery week 2	0 mg/kg	5	Mean	1684.22	558.28	7.030	406.4	294.6	174.6	90.4	60.2	57.6	1083.8
			S.D.	202.14	93.05	2.458	83.2	84.1	117.0	82.1	50.5	60.9	423.7
	50 mg/kg	5	Mean	1746.18	538.26	8.600	452.8	277.8	133.0	50.4	45.4	26.0	985.4
			S.D.	173.83	94.32	2.137	90.4	116.3	64.9	46.4	42.2	32.5	268.1

Table 6 Functional test of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

(Observation on the desk)		Number of animals	Category No.	Reactivity					Righting reflex
Period	Group			Visual 4	Touch 2	Auditory 1	Pain 2	Proprioceptive 1	
<Main group>									
Lactation	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
day 4	2 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	10 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
<Recovery group>									
Week 6	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
Recovery	0 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5
week 2	50 mg/kg	5		5	5	5	5	5	5

Values are expressed as the number of animals.

(To be continued)

Table 6 Functional test of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (Continued)

Period	Group	Number of animals		Grip strength		Hindlimb splay (cm)	Locomotor activity count						
				Forelimb (g)	Hindlimb (g)		0'-10'	10'-20'	20'-30'	30'-40'	40'-50'	50'-60'	0'-60'
<Main group>													
Lactation day 4	0 mg/kg	5	Mean	1320.86	451.54	4.860	500.0	268.0	165.4	88.4	68.2	64.2	1154.2
			S.D.	164.36	95.69	2.132	168.7	97.9	82.8	86.1	57.6	43.1	401.3
	2 mg/kg	5	Mean	1296.68	472.08	4.820	536.6	341.0	212.6	195.0	211.8	210.0	1707.0
			S.D.	225.73	123.75	1.391	221.8	175.1	107.1	169.0	172.3	133.5	885.2
	10 mg/kg	5	Mean	1250.28	446.12	4.850	355.8	221.6	135.8	130.0	116.8	135.4	1095.4
			S.D.	122.53	28.18	2.051	117.4	168.0	112.9	71.0	151.7	145.4	710.8
	50 mg/kg	5	Mean	1339.60	428.66	4.900	383.0	229.4	260.4	198.2	148.6	135.0	1354.6
			S.D.	123.01	54.63	1.703	91.6	112.5	196.0	181.7	189.2	162.9	723.7
<Recovery group>													
Week 6	0 mg/kg	5	Mean	1122.12	345.68	5.600	451.8	399.4	325.8	232.2	100.8	50.8	1560.8
			S.D.	138.37	94.60	1.907	131.3	120.9	115.7	133.0	70.0	70.0	427.9
	50 mg/kg	5	Mean	1079.46	375.06	4.220	482.4	493.6	473.2	374.0	315.0**	233.6**	2371.8*
			S.D.	117.17	19.74	1.359	174.1	143.0	105.7	105.0	70.1	85.9	524.0
Recovery week 2	0 mg/kg	5	Mean	1464.68	451.46	5.860	740.4	402.2	205.8	108.0	172.4	97.0	1725.8
			S.D.	142.07	80.99	1.929	122.8	94.5	123.3	73.1	150.6	59.4	187.0
	50 mg/kg	5	Mean	1313.54	441.26	5.350	594.6	369.6	186.6	159.2	168.4	118.6	1597.0
			S.D.	165.77	64.55	1.649	123.4	106.1	117.6	166.2	168.2	141.2	709.5

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$.

** : Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$.

Table 7 Body weight changes of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Body weight (g) on administration day										Body weight gain	
			1	3	5	7	10	14	21	28	35	42	Day 1-42	g
0 mg/kg	12	Mean	367.0	376.3	383.2	388.5	401.0	418.3	441.7	465.2	485.1	494.2	127.2	34.414
		S.D.	21.5	24.4	28.7	29.7	33.5	34.6	36.8	42.3	48.3	49.9	32.1	7.343
2 mg/kg	12	Mean	368.3	376.0	383.4	391.1	400.5	416.5	440.8	468.6	492.0	504.9	136.6	36.868
		S.D.	18.7	20.5	19.9	23.6	25.7	29.4	32.6	39.6	45.1	51.6	37.9	9.118
10 mg/kg	12	Mean	364.7	373.6	381.4	385.5	394.6	410.8	437.5	460.6	482.3	495.3	130.7	35.726
		S.D.	17.4	19.1	20.6	22.3	22.8	25.7	29.2	32.5	36.9	41.0	28.9	6.865
50 mg/kg	12	Mean	364.3	372.0	373.8	375.9	385.7	406.3	430.5	456.6	480.7	496.2	131.9	36.068
		S.D.	18.1	20.1	23.6	31.0	30.8	30.9	36.1	43.0	47.0	48.0	36.1	9.024
Group	Number of animals		Body weight (g) on recovery day		Body weight gain									
			7	14	Day 42-R14	% ^b								
0 mg/kg	5	Mean	520.6	535.4	37.8	7.520								
		S.D.	33.6	38.7	13.1	2.246								
50 mg/kg	5	Mean	510.2	523.4	30.6	6.214								
		S.D.	35.7	36.7	5.3	1.037								

a: Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

b: Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 42) x 100.

Table 8 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Body weight (g) on administration day							Body weight gain	
			1	3	5	7	10	14	21	Day 1-14	
										g	%
0 mg/kg	12								(1)		
		Mean	227.3	230.3	237.2	238.9	244.3	251.6	312.0	24.3	10.593
		S.D.	9.2	12.4	11.8	14.1	14.6	16.1		8.8	3.655
2 mg/kg	12								(1)		
		Mean	224.3	228.5	233.7	236.7	242.9	248.8	299.0	24.5	10.883
		S.D.	8.3	10.3	10.1	11.2	13.6	13.9		8.0	3.280
10 mg/kg	12								(1)		
		Mean	229.7	229.8	239.1	238.1	245.7	252.4	271.0	22.8	9.843
		S.D.	10.3	13.0	12.5	15.2	14.9	15.4		6.3	2.456
50 mg/kg	12										
		Mean	226.0	227.3	229.4	232.6	239.3	246.3	-	20.3	8.930
		S.D.	11.7	11.9	16.1	16.1	15.2	15.5		6.3	2.494

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

Values in parentheses are the number of animals examined.

-; Blank value.

(

(

Table 9 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Body weight (g) on gestation day									Body weight gain Day 0-20	
			0	1	3	5	7	10	14	17	20	g	%
0 mg/kg	10	Mean	259.0	266.2	277.0	286.2	293.5	307.7	327.8	355.7	399.4	140.4	54.576
		S.D.	24.5	24.7	26.6	26.8	26.6	27.3	26.7	29.8	33.2	22.0	9.828
2 mg/kg	11	Mean	246.6	254.2	270.0	278.4	285.8	302.6	322.5	351.5	401.8	155.2	63.068
		S.D.	16.9	15.6	17.1	18.7	18.6	19.5	21.6	22.7	24.3	12.0	5.031
10 mg/kg	10	Mean	258.6	267.8	280.1	290.3	298.6	315.5	336.9	366.5	414.9	156.3	60.455
		S.D.	19.6	19.4	20.8	24.2	24.6	25.5	29.0	29.6	36.0	22.0	7.866
50 mg/kg	11	Mean	248.5	256.3	268.5	279.1	287.2	304.4	326.3	355.3	400.4	151.9	61.049
		S.D.	18.7	20.3	19.2	24.1	24.9	28.2	27.6	32.9	40.4	26.3	8.465

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 0) x 100.

Table 10 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Body weight (g) on lactation day				Body weight gain Day 0-4	
			0	1	4	6	g	%
0 mg/kg	10	Mean	297.4	302.0	321.7	285.0	24.3	8.400
		S.D.	32.1	31.5	28.5	26.7	6.2	2.892
2 mg/kg	11	Mean	291.1	298.5	318.8	279.8	27.7	9.540
		S.D.	17.6	16.7	22.4	18.5	12.3	4.089
10 mg/kg	10	Mean	318.3	316.5	339.9	296.0	21.6	6.812
		S.D.	27.3	30.5	32.0	24.3	16.3	5.055
50 mg/kg	11	Mean	301.1	307.4	325.0	285.4	23.9	8.018
		S.D.	22.9	25.3	25.1	24.2	13.6	4.645

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 0) x 100.

Table 11 Body weight changes of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Body weight (g) on administration day										Body weight (g) on recovery day		Body weight gain			
			1	3	5	7	10	14	21	28	35	42	7	14	Day 1-42		Day 42-R14	
															g	% ^a	g	% ^b
0 mg/kg	5	Mean	227.2	229.4	238.0	237.6	241.8	248.4	263.0	271.6	276.6	277.0	294.6	295.8	49.8	21.894	18.8	6.642
		S.D.	8.3	11.7	12.6	10.7	10.0	9.9	17.6	19.8	23.2	18.0	22.9	28.5	14.0	5.822	12.6	4.298
50 mg/kg	5	Mean	226.0	227.0	228.6	225.0	225.2	239.0	253.0	259.4	268.8	271.4	282.4	281.6	45.4	20.124	10.2	3.776
		S.D.	7.8	7.5	14.3	27.1	33.5	17.5	8.6	7.8	5.8	7.3	8.4	9.9	3.2	1.802	8.4	3.168

a: Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

b: Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 42) x 100.

Table 12 Food consumption of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on administration day								
			1	3	5	7	10	14	28	35	42
0 mg/kg	12								(11)		
		Mean	28.50	27.38	26.50	26.25	25.85	27.18	26.64	27.08	26.54
		S.D.	2.81	2.87	3.16	3.20	2.68	3.30	3.24	2.93	2.74
2 mg/kg	12								(11)		
		Mean	27.17	26.67	25.79	26.33	25.30	26.44	26.52	27.32	26.84
		S.D.	3.35	2.71	2.27	2.72	2.58	2.78	3.14	3.09	3.12
10 mg/kg	12								(11)		
		Mean	27.33	27.38	26.58	26.58	25.61	26.76	26.74	27.38	26.88
		S.D.	3.28	3.32	3.21	3.08	2.81	2.74	2.29	2.40	2.82
50 mg/kg	12										
		Mean	27.58	27.42	25.04	22.83	24.89	26.49	26.82	27.69	27.88
		S.D.	1.68	2.89	4.95	8.84	2.74	3.67	3.34	3.34	2.91
Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on recovery day								
			7	14							
0 mg/kg	5										
		Mean	26.82	28.86							
		S.D.	2.28	3.00							
50 mg/kg	5										
		Mean	27.60	28.38							
		S.D.	3.19	3.22							

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 13 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on administration day					
			1	3	5	7	10	14
0 mg/kg	12	Mean	19.25	18.13	19.92	18.96	19.77	20.55
		S.D.	2.34	1.97	1.38	1.92	1.14	1.51
2 mg/kg	12	Mean	17.42	18.54	17.79*	19.21	18.68*	19.53
		S.D.	3.18	3.00	2.40	2.64	2.25	2.12
10 mg/kg	12	Mean	18.50	17.46	19.38	17.92	19.87	19.82
		S.D.	1.57	2.63	1.82	1.99	3.10	1.94
50 mg/kg	12	Mean	18.25	17.29	17.00*	17.29	18.54*	19.36
		S.D.	1.91	2.23	3.87	3.59	1.62	1.57

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$.

Table 14 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on gestation day							
			1	3	5	7	10	14	17	20
0 mg/kg	10	Mean	16.70	22.00	23.00	23.65	23.93	24.38	24.00	23.10
		S.D.	2.63	2.32	2.64	2.07	3.01	2.59	2.78	2.17
2 mg/kg	11	Mean	15.55	23.00	23.14	23.23	24.12	24.71	24.25	23.93
		S.D.	1.44	2.36	2.37	1.93	2.29	1.69	2.19	1.68
10 mg/kg	10	Mean	17.70	23.00	24.10	24.45	25.00	25.70	25.86	24.73
		S.D.	3.30	2.66	3.09	3.16	3.40	2.59	2.43	2.96
50 mg/kg	11	Mean	15.18	21.68	23.45	23.77	24.94	25.75	24.91	23.65
		S.D.	3.34	1.60	2.98	2.44	3.20	3.10	3.67	2.90

Table 15 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on lactation day	
			1	4
0 mg/kg	10	Mean	19.40	34.78
		S.D.	4.38	3.98
2 mg/kg	11	Mean	21.91	37.69
		S.D.	4.57	2.30
10 mg/kg	10	Mean	22.00	38.37
		S.D.	7.99	4.66
50 mg/kg	11	Mean	21.45	34.62
		S.D.	2.66	4.67

Table 16 Food consumption of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on administration day										Food consumption (g/day) on recovery day	
			1	3	5	7	10	14	21	28	35	42	7	14
0 mg/kg	5	Mean	19.20	17.40	19.90	18.40	18.32	19.88	19.96	18.38	18.88	17.40	19.04	19.16
		S.D.	2.17	1.85	1.78	1.98	1.03	1.19	1.66	1.29	1.87	1.00	1.61	2.13
50 mg/kg	5	Mean	18.00	17.10	17.70	16.10	15.06	19.80	20.08	18.70	19.32	17.62	18.16	18.62
		S.D.	3.81	2.61	4.96	8.63	7.49	0.79	1.68	0.66	0.37	1.01	0.29	0.62

(

(

Table 17 Urinary findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

<Week 6 of administration>

Group	Number of animals	pH		Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin	Occult blood		Color
		8.0	8.5	—	±	+	++	—	—	0.1 EU/dL	—	—	±	A
0 mg/kg	5	0	5	0	1	4	0	5	5	5	5	4	1	5
2 mg/kg	5	1	4	0	2	2	1	5	5	5	5	4	1	5
10 mg/kg	5	1	4	1	0	4	0	5	5	5	5	4	1	5
50 mg/kg	5	0	5	0	2	2	1	5	5	5	5	4	1	5

Group	Number of animals	Urinary sediments							Specific gravity				Urine volume (mL/24hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)
		RBC —	WBC —	Epithelial cell		Small round —	Cast —							
				Squamous — ±	Round —									
								1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤			
0 mg/kg	5	5	5	5	0	5	5	5	0	0	3	2	11.30±2.36	19.2±6.3
2 mg/kg	5	5	5	4	1	5	5	5	2	0	1	2	18.40±10.04	21.6±10.0
10 mg/kg	5	5	5	4	1	5	5	5	0	1	1	3	14.70±8.31	23.0±11.5
50 mg/kg	5	5	5	4	1	5	5	5	0	0	3	2	13.90±3.76	21.0±6.0

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

Table 18 Urinary findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/ developmental toxicity screening test (SR03187)

<Day 4-5 of lactation>

Group	Number of animals	pH			Protein				Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin	Occult blood		Color
		7.5	8.0	8.5	—	±	+	++	—	—	0.1 EU/dL	—	—	±	A
0 mg/kg	5	0	1	4	0	3	1	1	5	5	5	5	5	0	5
2 mg/kg	5	1	0	4	1	1	3	0	5	5	5	5	5	0	5
10 mg/kg	5	0	1	4	1	3	0	1	5	5	5	5	3	2	5
50 mg/kg	5	0	2	3	1	2	2	0	5	5	5	5	4	1	5

Group	Number of animals	Urinary sediments								Specific gravity					Urine volume (mL/24hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)
		Epithelial cell														
		RBC —	WBC — ±		Squamous — ±		Round —	Small round —	Cast —							
1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤												
0 mg/kg	5	5	5	0	3	2	5	5	5	0	0	0	3	2	19.00±3.10	43.4±5.9
2 mg/kg	5	5	5	0	5	0	5	5	5	1	0	1	3	0	25.50±10.09	35.8±11.8 (4)
10 mg/kg	5	5	4	1	4	1	5	5	5	0	1	1	1	2	21.20±12.24	33.3±9.2 (3)
50 mg/kg	5	5	5	0	4	1	5	5	5	0	0	2	1	2	19.50±7.91	36.0±12.6 (4)

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 19 Urinary findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

<Week 6 of administration>

Group	Number of animals	pH		Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin	Occult blood		Color
		8.0	8.5	-	±	+	-	-	0.1 EU/dL	-	-	±	A
0 mg/kg	5	1	4	4	1	0	5	5	5	5	4	1	5
50 mg/kg	5	2	3	4	0	1	5	5	5	5	5	0	5

Group	Number of animals	Urinary sediments							Specific gravity					Urine volume (mL/24 hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)	
		Epithelial cell														
		RBC —	WBC —	Squamous		Round —	Small round —	Cast —								
				—	±											
0 mg/kg	5	5	5	4	1	5	5	5	1.011-1.021-1.031-1.041-1.051≤ 1.020 1.030 1.040 1.050	0	0	2	2	1	13.10±4.87	22.2±7.3
50 mg/kg	5	5	5	3	2	5	5	5	1	1	1	0	2	19.50±10.86	22.8±7.2 (4)	

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 20 Urinary findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

<Week 2 of recovery>

Group	Number of animals	pH		Protein		Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin	Occult blood		Color
		8.0	8.5	+	++	-	-	0.1 EU/dL	-	-	±	A
0 mg/kg	5	0	5	4	1	5	5	5	5	5	0	5
50 mg/kg	5	2	3	4	1	5	5	5	5	2	3	5

Group	Number of animals	Urinary sediments								Specific gravity			Urine volume (mL/21 hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)
		RBC		WBC	Epithelial cell		Small round	Cast						
					Squamous	Round								
		—	±	—	—	±	—	—						
0 mg/kg	5	4	1	5	4	1	5	5	5	1	0	4	15.40±7.08	25.6±10.7
50 mg/kg	5	5	0	5	3	2	5	5	5	0	1	4	13.00±1.70	24.0±3.7

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

Table 21 Urinary findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

<Week 2 of recovery>

Urinary sediments																
Group	Number of animals	Epithelial cell								Specific gravity					Urine volume (mL/24 hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)
		RBC —	WBC —	Squamous — ±		Round —	Small round —	Cast —	1.011-1.020	1.021-1.030	1.031-1.040	1.041-1.050	1.051≤			
				—	±				—	—	—	—	—	—		
0 mg/kg	5	5	5	4	1	5	5	5	1	0	0	3	1	26.20±30.80	42.4±41.3	
50 mg/kg	5	5	5	4	1	5	5	5	0	1	2	1	1	17.40±10.50	30.2±11.5	

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

Table 22 Hematological findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	912.4	47.86	16.78	52.48	18.38	35.04	93.0	102.90
		S.D.	16.7	1.57	0.62	2.09	0.81	0.18	17.7	9.87
2 mg/kg	5	Mean	904.2	47.08	16.84	52.08	18.62	35.78	97.0	115.72
		S.D.	23.6	1.14	0.45	0.91	0.38	0.33	24.3	12.35
10 mg/kg	5	Mean	933.4	48.12	16.96	51.56	18.18	35.26	107.0	114.46
		S.D.	19.1	1.04	0.26	1.30	0.42	0.49	11.7	5.55
50 mg/kg	5	Mean	904.4	47.46	16.56	52.46	18.30	34.96	97.8	113.30
		S.D.	32.9	3.20	0.74	2.06	0.57	1.08	24.9	6.80

Group	Number of animals		Reticu- locyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosino- phil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Seg- mented					
0 mg/kg	5	Mean	26.0	18.86	29.70	0.72	15.92	0.80	0.00	2.24	80.32	0.00
		S.D.	6.0	2.18	2.22	0.33	4.28	0.57	0.00	1.76	3.76	0.00
2 mg/kg	5	Mean	25.4	19.20	30.02	1.28	16.40	1.20	0.00	1.76	79.36	0.00
		S.D.	4.7	2.60	2.26	0.44	9.19	1.13	0.00	0.46	10.46	0.00
10 mg/kg	5	Mean	26.2	23.86	30.42	0.72	8.16	0.64	0.00	1.84	88.64*	0.00
		S.D.	5.7	3.03	3.53	0.52	2.91	0.36	0.00	0.61	3.17	0.00
50 mg/kg	5	Mean	28.6	22.02	27.60	0.64	12.32	0.80	0.00	1.92	84.32	0.00
		S.D.	4.8	9.32	4.03	0.46	3.59	0.49	0.00	1.11	3.68	0.00

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$.

(

(

Table 23 Hematological findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	778.4	44.38	15.82	57.06	20.34	35.66	116.4	118.80
		S.D.	22.5	1.03	0.42	1.99	0.75	0.65	57.8	13.19
2 mg/kg	5	Mean	785.6	44.54	15.74	56.70	20.06	35.36	113.6	106.00
		S.D.	25.0	1.86	0.40	1.52	0.48	0.60	40.7	10.22
10 mg/kg	5	Mean	775.2	43.44	15.42	56.08	19.92	35.52	92.2	123.14
		S.D.	51.1	2.11	0.76	1.70	0.73	0.26	18.8	14.39
50 mg/kg	5	Mean	783.0	45.38	15.96	58.02	20.38	35.16	106.8	102.92
		S.D.	27.2	0.44	0.36	2.51	0.69	1.03	20.7	10.07

Group	Number of animals		Reticu- locyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosino- phil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Seg- mented					
0 mg/kg	5	Mean	58.6	16.30	19.06	1.60	17.68	0.96	0.00	5.12	74.64	0.00
		S.D.	11.0	0.82	1.62	0.63	3.96	0.46	0.00	1.48	5.69	0.00
2 mg/kg	5	Mean	61.0	16.40	19.58	1.20	16.08	0.72	0.00	5.04	76.96	0.00
		S.D.	17.2	0.53	1.28	0.63	6.24	0.66	0.00	1.71	6.98	0.00
10 mg/kg	5	Mean	66.4	15.74	19.50	1.20	20.32	0.72	0.00	4.08	73.68	0.00
		S.D.	19.0	0.24	1.08	1.02	6.75	1.21	0.00	2.11	9.26	0.00
50 mg/kg	5	Mean	56.2	16.60	19.00	0.88	9.68	1.04	0.00	3.04	85.36	0.00
		S.D.	17.8	0.70	0.79	0.44	4.57	1.46	0.00	1.08	4.97	0.00

Table 24 Hematological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	918.6	47.12	16.66	51.34	18.16	35.36	139.4	108.94
		S.D.	38.3	0.69	0.18	1.80	0.62	0.49	14.5	9.48
50 mg/kg	5	Mean	949.0	49.60	17.16	52.24	18.10	34.66	128.0	108.50
		S.D.	38.5	3.22	0.78	2.37	0.62	0.75	30.3	8.91

Group	Number of animals		Reticu- locyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosino- phil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Seg- mented					
0 mg/kg	5	Mean	23.8	19.70	27.36	0.56	12.08	0.64	0.00	1.84	84.88	0.00
		S.D.	3.9	2.51	1.09	0.46	3.33	0.36	0.00	1.54	4.28	0.00
50 mg/kg	5	Mean	22.4	18.12	27.56	0.40	9.68	0.96	0.00	2.32	86.64	0.00
		S.D.	5.4	3.03	4.55	0.00	3.14	0.78	0.00	0.33	2.65	0.00

Table 25 Hematological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
0 mg/kg	5	Mean	835.4	44.26	15.68	53.02	18.80	35.46	71.6	116.92
		S.D.	31.1	1.13	0.23	2.18	0.67	0.77	9.1	10.82
50 mg/kg	5	Mean	860.6	45.74	16.04	53.22	18.66	35.06	58.2	115.88
		S.D.	50.2	1.45	0.54	2.20	0.87	0.38	12.2	14.11

Group	Number of animals		Reticu- locyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosino- phil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Seg- mented					
0 mg/kg	5	Mean	20.8	15.24	20.52	0.88	14.88	1.04	0.00	2.40	80.80	0.00
		S.D.	4.4	0.43	0.59	0.52	1.18	0.36	0.00	1.02	1.23	0.00
50 mg/kg	5	Mean	21.2	(4) 15.73	(4) 19.98	1.28	17.84	1.12	0.00	2.08	77.68	0.00
		S.D.	2.3	1.47	1.16	0.44	6.41	0.52	0.00	0.59	6.09	0.00

Values in parentheses are the number of animals examined.

Table 26 Biochemical findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	ChE IU/L	γ -GTP IU/L
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	5	Mean	5.80	2.910	1.006	50.28	23.22	6.72	16.92	2.86	61.4	27.4	386.6	46.0	0.24
		S.D.	0.19	0.094	0.066	1.65	1.29	0.55	0.31	0.74	8.9	2.9	22.2	10.9	0.11
2 mg/kg	5	Mean	5.80	2.976	1.056	51.38	21.62	6.44	16.82	3.74	77.2	29.8	425.8	70.4	0.30
		S.D.	0.27	0.180	0.118	2.82	2.50	0.40	0.64	0.31	15.9	7.5	142.8	23.5	0.24
10 mg/kg	5	Mean	5.62	2.800	0.990	49.90	23.26	6.44	17.20	3.20	78.0	30.4	378.0	48.2	0.28
		S.D.	0.15	0.106	0.057	1.42	1.74	0.42	1.67	1.39	21.8	7.1	86.0	9.5	0.26
50 mg/kg	5	Mean	5.68	2.916	1.054	51.36	22.74	6.64	16.50	2.76	71.0	27.2	417.4	43.6	0.22
		S.D.	0.23	0.105	0.075	1.77	2.24	0.30	0.47	0.89	10.0	3.7	48.6	18.1	0.16
Group	Number of animals		T-Bil mg/dL	Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL	
0 mg/kg	5	Mean	0.054	166.0	61.4	46.0	101.2	15.94	0.510	144.4	4.656	108.2	9.24	6.62	
		S.D.	0.019	16.6	8.6	23.1	5.4	1.96	0.034	0.9	0.486	1.5	0.26	0.52	
2 mg/kg	5	Mean	0.066	152.6	58.6	33.6	96.8	13.84	0.478	144.2	4.732	107.8	9.36	6.46	
		S.D.	0.009	15.3	11.3	9.7	13.9	0.93	0.046	0.4	0.145	1.1	0.36	0.45	
10 mg/kg	5	Mean	0.064	151.0	56.2	36.0	90.6	13.92	0.476	143.8	4.674	107.2	9.20	7.00	
		S.D.	0.009	6.4	16.0	26.0	20.5	1.26	0.055	0.8	0.358	0.4	0.25	0.63	
50 mg/kg	5	Mean	0.046	172.2	54.4	35.2	89.6	15.84	0.524	145.0	4.598	107.2	9.22	7.04	
		S.D.	0.005	19.7	8.0	22.9	11.3	2.57	0.067	1.0	0.460	2.2	0.41	0.80	

Table 27 Biochemical findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/ developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	ChE IU/L	γ -GTP IU/L
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	5	Mean	6.30	3.318	1.112	52.70	20.44	5.46	18.58	2.82	71.6	25.2	199.6	295.0	0.64
		S.D.	0.30	0.230	0.088	2.06	1.71	1.01	1.52	1.05	12.5	8.3	66.3	79.6	0.41
2 mg/kg	5	Mean	6.42	3.330	1.082	51.80	20.80	6.02	17.92	3.46	107.6	28.0	179.4	310.2	0.56
		S.D.	0.27	0.346	0.163	3.85	1.42	1.01	1.13	0.87	40.8	4.5	30.5	65.7	0.23
10 mg/kg	5	Mean	6.32	3.332	1.112	52.64	19.54	5.92	18.56	3.34	90.4	28.4	226.0	304.0	0.32
		S.D.	0.54	0.407	0.116	2.75	2.15	0.65	2.14	0.81	12.6	3.5	124.5	114.8	0.22
50 mg/kg	5	Mean	6.28	3.306	1.110	52.70	21.34	5.48	17.38	3.10	93.0	24.8	190.4	296.6	0.44
		S.D.	0.33	0.162	0.052	1.19	0.21	0.69	1.15	0.43	16.2	3.0	34.4	55.9	0.43
Group	Number of animals		T-Bil mg/dL	Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL	
0 mg/kg	5	Mean	0.068	145.4	67.0	33.6	131.0	20.26	0.506	140.8	5.072	105.0	10.28	8.66	
		S.D.	0.024	12.9	8.3	11.8	18.1	1.92	0.022	1.3	0.223	1.6	0.13	0.23	
2 mg/kg	5	Mean	0.070	154.8	60.0	20.4	121.2	23.94	0.546	141.2	4.930	105.0	10.48	8.60	
		S.D.	0.010	9.3	9.1	10.9	18.8	3.19	0.047	1.1	0.570	1.2	0.28	0.94	
10 mg/kg	5	Mean	0.060	153.6	71.2	33.8	133.4	20.92	0.522	142.4	5.046	105.4	10.52	9.04	
		S.D.	0.016	8.0	9.7	10.5	14.3	2.57	0.024	1.8	0.299	1.5	0.47	0.81	
50 mg/kg	5	Mean	0.072	153.6	67.6	29.4	129.2	19.68	0.538	141.4	4.842	105.8	10.38	8.48	
		S.D.	0.008	9.2	12.5	16.7	15.4	2.17	0.059	0.5	0.204	2.2	0.37	0.61	

Table 28 Biochemical findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/ developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	ChE IU/L	γ -GTP IU/L
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	5	Mean	5.86	3.036	1.074	51.88	22.32	6.50	16.58	2.72	65.4	32.4	401.6	45.4	0.76
		S.D.	0.18	0.080	0.075	1.78	1.93	0.47	1.20	1.47	9.6	8.6	45.7	14.0	0.21
50 mg/kg	5	Mean	5.90	2.920	0.976	49.50	24.06	6.40	16.98	3.06	60.6	24.8	350.6	47.0	0.58
		S.D.	0.21	0.119	0.066	1.68	1.98	0.37	0.78	0.74	4.3	2.6	34.5	8.1	0.08

Group	Number of animals		T-Bil mg/dL	Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	0.052	180.2	61.0	46.6	103.2	12.46	0.472	143.8	4.502	107.6	9.36	6.28
		S.D.	0.013	16.8	6.5	12.1	8.4	1.83	0.072	0.8	0.156	0.9	0.15	0.54
50 mg/kg	5	Mean	0.058	184.2	71.0	50.6	109.6	13.88	0.476	143.6	4.690	106.6	9.50	6.14
		S.D.	0.008	19.4	16.8	20.1	19.0	1.69	0.066	0.9	0.323	1.1	0.19	0.56

Table 29 Biochemical findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/ developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		TP g/dL	Albumin g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)					AST IU/L	ALT IU/L	ALP IU/L	ChE IU/L	γ -GTP IU/L
						Albumin	Globulin								
							α_1	α_2	β	γ					
0 mg/kg	5	Mean	6.58	3.896	1.444	59.08	18.84	4.54	13.80	3.74	72.2	32.0	177.2	642.4	0.86
		S.D.	0.53	0.423	0.115	1.99	0.63	0.55	0.85	0.49	23.6	12.0	53.1	213.3	0.37
50 mg/kg	5	Mean	6.48	3.752	1.374	57.88	19.56	4.52	14.10	3.94	127.4	60.8	144.2	599.6	0.80
		S.D.	0.44	0.319	0.091	1.56	1.26	0.22	0.94	0.51	100.7	66.5	19.5	82.5	0.23

Group	Number of animals		T-Bil mg/dL	Glucose mg/dL	T-Cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
0 mg/kg	5	Mean	0.068	153.6	84.8	14.4	158.0	14.64	0.494	143.4	4.196	109.0	9.82	5.58
		S.D.	0.027	18.2	9.2	4.7	23.9	0.99	0.019	1.1	0.204	1.9	0.61	0.33
50 mg/kg	5	Mean	0.066	151.2	71.2	9.6	131.4	14.86	0.536	143.8	4.318	109.4	9.86	5.62
		S.D.	0.021	14.0	16.2	3.2	22.2	0.78	0.053	0.4	0.348	1.8	0.25	0.88

Table 30 Gross findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

	Group	End of administration				End of recovery	
		0 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg	0 mg/kg	50 mg/kg
Number of animals examined		7	12	12	7	5	5
No abnormal findings		6	11	11	6	5	5
Organ : Findings							
Kidney : Cyst, multilocular		0	0	0	1	0	0
Testis : Atrophy		0	0	1	0	0	0
Epididymis : Atrophy		0	0	1	0	0	0
Yellowish white patch		1	1	0	0	0	0

Values are number of animals with findings.

Table 31 Gross findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

	Group	0 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg
Number of animals examined		12	12	12	12
Number of pregnant animals		10	11	10	11
No abnormal findings		9	11	10	11
Organ : Findings					
Uterus : Cyst		1	0	0	0
Number of non-pregnant animals		2	1	2	1
No abnormal findings		1	1	2	0
Organ : Findings					
Uterus : Atresia, cervix		1	0	0	1
Retention, fluid, white, cloudy, viscous		1	0	0	1

Values are number of animals with findings.

Table 32 Gross findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

	Group	0 mg/kg	50 mg/kg
Number of animals examined		5	5
No abnormal findings		5	5

Values are number of animals with findings.

(

(

Table 33 Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus		Adrenal	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	444.0	11.782	2.638	2.868	0.650	0.682	0.152	1.426	0.322	2.150	0.488	275.8	61.364	63.0	14.262
		S.D.	57.8	2.325	0.235	0.312	0.045	0.117	0.013	0.175	0.011	0.042	0.050	79.4	11.293	9.9	2.220
2 mg/kg	5	Mean	477.0	11.956	2.506	2.984	0.624	0.754	0.160	1.440	0.300	2.180	0.458	309.0	64.838	63.2	13.284
		S.D.	14.2	0.494	0.124	0.123	0.013	0.159	0.035	0.096	0.023	0.072	0.022	37.3	8.321	7.6	1.850
10 mg/kg	5	Mean	454.0	11.372	2.504	3.144	0.690	0.686	0.150	1.446	0.318	2.152	0.474	346.8	76.746	64.0	14.056
		S.D.	16.8	0.913	0.160	0.146	0.019	0.076	0.014	0.234	0.047	0.094	0.015	96.6	23.060	12.0	2.322
50 mg/kg	5	Mean	449.4	11.774	2.612	3.066	0.678	0.612	0.136	1.476	0.328	2.148	0.482	301.0	67.360	63.0	13.982
		S.D.	56.6	1.987	0.198	0.581	0.049	0.106	0.009	0.349	0.051	0.143	0.030	67.2	13.830	13.6	2.009
Group	Number of animals		Body weight g	Testis		Epididymis											
				g	%	g	%										
0 mg/kg	7	Mean	465.3	3.126	0.680	1.359	0.299										
		S.D.	60.4	0.255	0.095	0.126	0.052										
2 mg/kg	12	Mean	474.4	3.317	0.705	1.383	0.294										
		S.D.	48.3	0.191	0.077	0.122	0.039										
10 mg/kg	12	Mean	466.2	3.110	0.667	1.328	0.285										
		S.D.	39.6	0.597	0.124	0.209	0.044										
50 mg/kg	7	Mean	468.7	3.206	0.687	1.310	0.284										
		S.D.	56.8	0.301	0.069	0.055	0.034										

Table 34 Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	289.8	10.340	3.578	2.090	0.720	0.662	0.228	1.012	0.350	2.018	0.700	270.4	92.816
		S.D.	20.1	0.464	0.205	0.144	0.042	0.119	0.043	0.054	0.020	0.095	0.060	50.5	10.826
2 mg/kg	5	Mean	268.4	9.136**	3.404	1.924	0.716	0.590	0.220	0.934	0.348	2.040	0.762	221.4	82.536
		S.D.	8.6	0.595	0.200	0.116	0.050	0.112	0.041	0.041	0.016	0.012	0.018	72.1	26.670
10 mg/kg	5	Mean	281.8	9.728	3.460	2.012	0.714	0.576	0.204	1.012	0.360	2.062	0.734	229.2	81.208
		S.D.	18.6	0.611	0.271	0.166	0.066	0.045	0.009	0.100	0.031	0.030	0.048	38.8	11.939
50 mg/kg	5	Mean	282.4	9.372*	3.324	1.980	0.700	0.564	0.198	0.954	0.338	1.974	0.698	305.0	106.986
		S.D.	19.6	0.549	0.134	0.155	0.043	0.094	0.029	0.048	0.016	0.094	0.029	73.7	20.821

Group	Number of animals		Adrenal		Ovary	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	73.4	25.532	109.6	37.814
		S.D.	9.6	4.532	11.3	2.787
2 mg/kg	5	Mean	78.4	29.248	110.0	40.956
		S.D.	8.0	3.309	10.4	3.255
10 mg/kg	5	Mean	84.8	30.100	111.2	39.442
		S.D.	11.0	3.473	11.3	2.648
50 mg/kg	5	Mean	71.4	25.318	95.4	33.820
		S.D.	6.1	1.925	7.3	2.072

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.01$.

Table 35 Absolute and relative organ weights of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	500.6	13.000	2.598	3.300	0.658	0.662	0.132	1.486	0.298	2.230	0.444	306.6	61.050
		S.D.	32.8	1.021	0.116	0.274	0.052	0.023	0.011	0.029	0.025	0.082	0.026	67.7	11.295
50 mg/kg	5	Mean	490.8	13.952	2.848	3.294	0.676	0.700	0.140	1.580	0.324	2.184	0.448	322.6	66.158
		S.D.	34.4	1.044	0.256	0.312	0.097	0.134	0.024	0.176	0.043	0.107	0.048	43.1	11.548

Group	Number of animals		Adrenal		Testis		Epididymis	
			mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%
0 mg/kg	5	Mean	61.4	12.238	3.546	0.710	1.434	0.288
		S.D.	8.4	1.176	0.134	0.069	0.090	0.026
50 mg/kg	5	Mean	67.8	13.742	3.330	0.680	1.454	0.296
		S.D.	15.4	2.433	0.252	0.082	0.105	0.036

Table 36 Absolute and relative organ weights of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	275.0	7.340	2.658	1.870	0.678	0.498	0.180	0.958	0.348	1.984	0.724	257.8	93.058
		S.D.	25.4	1.173	0.193	0.183	0.041	0.108	0.032	0.109	0.032	0.141	0.045	50.3	10.218
50 mg/kg	5	Mean	263.8	6.832	2.594	1.878	0.712	0.470	0.178	0.910	0.344	1.988	0.754	283.8	107.460
		S.D.	8.2	0.204	0.151	0.078	0.018	0.033	0.008	0.054	0.015	0.093	0.039	34.1	11.232

Group	Number of animals		Adrenal		Ovary	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
0 mg/kg	5	Mean	72.6	26.464	93.6	34.256
		S.D.	6.8	2.038	12.5	5.572
50 mg/kg	5	Mean	66.4	25.246	89.6	34.056
		S.D.	11.1	4.796	8.9	4.295

Table 37 Histopathological findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Organ: Findings	Grade	Control	Tetrasodium monosilicate n-hydrate (mg/kg)		
			2	10	50
Number of animals examined		5	1	1	5
Lung (including bronchus):	-	5	#	#	5
Trachea:	-	5	#	#	5
Esophagus:	-	5	#	#	5
Forestomach:	-	5	#	#	5
Glandular stomach: Cellular infiltration, inflammatory cell, submucosa	+	0	#	#	1
Duodenum:	-	5	#	#	5
Jejunum:	-	5	#	#	5
Ileum (including Peyer's patch):	-	5	#	#	5
Cecum:	-	5	#	#	5
Colon:	-	5	#	#	5
Rectum:	-	5	#	#	5
Pancreas:	-	5	#	#	5
Liver: Microgranuloma	+	1	#	#	2
Heart: Myocardial degeneration, focal	+	0	#	#	1
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	0	#	#	2
Cyst, multiple	<+>	0	#	#	1
Urinary bladder:	-	5	#	#	5
Testis: Atrophy, seminiferous tubule	+	1	#	0	0
	+++	0	#	1	0
Epididymis: Spermatic granuloma	+	1	1	0	0
Decrease, sperm	++	1	0	0	0
	+++	0	0	1	0
Cell debris, lumen	+	0	0	1	0
	++	1	0	0	0
Prostate: Cellular infiltration, lymphocyte	+	2	#	#	2
	++	2	#	#	0

(Continued)

Table 37 Histopathological findings of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (To be continued)

Organ: Findings	Grade	Control	Tetrasodium monosilicate n-hydrate (mg/kg)		
			2	10	50
Number of animals examined		5	1	1	5
Cerebrum:	-	5	#	#	5
Cerebellum:	-	5	#	#	5
Spinal cord:	-	5	#	#	5
Sciatic nerve:	-	5	#	#	5
Spleen:	-	5	#	#	5
Thymus:	-	5	#	#	5
Bone marrow of sternum:	-	5	#	#	5
Bone marrow of right femur:	-	5	#	#	5
Submandibular lymph node:	-	5	#	#	5
Mesenteric lymph node:	-	5	#	#	5
Pituitary gland:	-	5	#	#	5
Thyroid:	-	5	#	#	5
Parathyroid:	-	5	#	#	5
Adrenal:	-	5	#	#	5
Eyeball:	-	5	#	#	5
Harderian gland:	-	5	#	#	5
Skeletal muscle:	-	5	#	#	5
Sternum:	-	5	#	#	5
Femur:	-	5	#	#	5
Skin	-	5	#	#	5

Values are number of animals with findings.

#: Blank value.

Grade; -: No abnormal findings, +: slight change, ++: moderate change, +++: severe change, <+>: presence in "presence or not" basis.

Table 38 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

			Stage I-VI				
Group	Number of animals		Sertoli cells Number ^a	Spermatogonia Number	Pachytene spermatocytes Number	Round spermatids Number	
0 mg/kg	5	Mean	22.04	19.68	53.72	136.44	
		S.D.	2.31	3.44	9.89	9.87	
50 mg/kg	5	Mean	19.96	17.32	54.08	135.48	
		S.D.	1.00	4.83	8.77	11.62	
			Stage VII-VIII				
Group	Number of animals		Sertoli cells Number	Spermatogonia Number	Preleptotene spermatocytes Number	Pachytene spermatocytes Number	Round spermatids Number
0 mg/kg	5	Mean	15.96	5.00	40.96	61.40	132.56
		S.D.	4.02	1.10	8.37	5.54	16.90
50 mg/kg	5	Mean	18.24	3.80	38.44	59.52	123.60
		S.D.	1.88	0.93	6.86	6.02	12.84

a: Expressed in number of cells in a seminiferous tubule.

(to be continued)

Table 38 Stages of spermatogenesis of male rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (continued)

		Stage IX-XI				
Group	Number of animals		Sertoli cells Number ^a	Spermatogonia Number	Leptotene spermatocytes Number	Pachytene spermatocytes Number
0 mg/kg	5	Mean	21.20	6.52	49.40	65.64
		S.D.	2.44	1.34	7.42	5.05
50 mg/kg	5	Mean	19.80	4.60	46.72	60.88
		S.D.	2.11	1.78	3.76	4.25
		Stage XII-XIV				
Group	Number of animals		Sertoli cells Number	Spermatogonia Number	Spermatocytes 1 Number	Spermatocytes 2 Number
0 mg/kg	5	Mean	21.96	6.88	51.68	75.76
		S.D.	2.69	1.70	10.05	7.99
50 mg/kg	5	Mean	19.84	5.32	45.76	68.96
		S.D.	1.51	1.64	3.12	7.79

a: Expressed in number of cells in a seminiferous tubule.

Spermatocytes 1: Zygotene / Pachytene spermatocytes.

Spermatocytes 2: Pachytene / Diplotene spermatocytes.

Table 39 Histopathological findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Organ: Findings	Grade	Control	Tetrasodium monosilicate n-hydrate (mg/kg)		
			2	10	50
Number of animals examined		6	0	0	6
Lung (including bronchus):	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Trachea:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Esophagus:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Forestomach:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Glandular stomach:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Duodenum:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Jejunum:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Ileum (including Peyer's patch):	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Cecum:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Colon:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Rectum:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Pancreas:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Liver: Microgranuloma	+	3 (5)	#	#	0 (5)
Heart:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	1 (5)	#	#	1 (5)
Cyst	<+>	0 (5)	#	#	1 (5)
Urinary bladder:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Ovary:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Uterus: Cellular infiltration, inflammatory cell, endometrium/epithelium	+	1	#	#	1
Cyst, squamous cell	<+>	1	#	#	0
Cerebrum:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Cerebellum:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Spinal cord:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Sciatic nerve:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Spleen:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Thymus:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Bone marrow of sternum:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Bone marrow of right femur:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Submandibular lymph node:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Mesenteric lymph node:	-	5 (5)	#	#	5 (5)

(Continued)

Table 39 Histopathological findings of female rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (To be continued)

Organ: Findings	Grade	Control	Tetrasodium monosilicate n-hydrate (mg/kg)		
			2	10	50
Number of animals examined		6	0	0	6
Pituitary gland:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Thyroid:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Parathyroid:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Adrenal:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Eyeball:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Harderian gland:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Skeletal muscle:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Sternum:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Femur:	-	5 (5)	#	#	5 (5)
Skin	-	5 (5)	#	#	5 (5)

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

#: Blank value.

Grade; -: No abnormal findings, +: slight change, <+>: presence in "presence or not" basis.

Table 40 Histopathological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Organ: Findings	Grade	Control	Tetrasodium monosilicate n-hydrate (mg/kg)
			50
Number of animals examined		5	5
Lung (including bronchus):	-	5	5
Trachea:	-	5	5
Esophagus:	-	5	5
Forestomach:	-	5	5
Glandular stomach:	-	5	5
Duodenum:	-	5	5
Jejunum:	-	5	5
Ileum (including Peyer's patch):	-	5	5
Cecum:	-	5	5
Colon:	-	5	5
Rectum:	-	5	5
Pancreas:	-	5	5
Liver: Microgranuloma	+	1	2
Heart: Myocardial degeneration, focal	+	0	1
Kidney: Regeneration, tubular epithelium	+	2	1
Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	+	0	1
Urinary bladder:	-	5	5
Testis:	-	5	5
Epididymis: Spermatic granuloma	+	1	0
Prostate: Cellular infiltration, lymphocyte	+	1	2
	++	1	0
Cerebrum:	-	5	5
Cerebellum:	-	5	5
Spinal cord:	-	5	5
Sciatic nerve:	-	5	5

(Continued)

Table 40 Histopathological findings of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (To be continued)

Organ: Findings	Grade	Control	Tetrasodium monosilicate n-hydrate (mg/kg)
			50
Number of animals examined		5	5
Spleen:	-	5	5
Thymus:	-	5	5
Bone marrow of sternum:	-	5	5
Bone marrow of right femur:	-	5	5
Submandibular lymph node:	-	5	5
Mesenteric lymph node:	-	5	5
Pituitary gland:	-	5	5
Thyroid:	-	5	5
Parathyroid:	-	5	5
Adrenal:	-	5	5
Eyeball:	-	5	5
Harderian gland: Cellular infiltration, lymphocyte	+	1	0
Skeletal muscle:	-	5	5
Sternum:	-	5	5
Femur:	-	5	5
Skin	-	5	5

Values are number of animals with findings.

Grade; -: No abnormal findings, +: slight change, ++: moderate change.

Table 41 Stages of spermatogenesis of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

			Stage I-VI				
Group	Number of animals		Sertoli cells Number ^a	Spermatogonia Number	Pachytene spermatocytes Number	Round spermatids Number	
0 mg/kg	5	Mean	18.72	13.08	46.36	110.84	
		S.D.	1.21	1.96	7.44	19.93	
50 mg/kg	5	Mean	19.60	14.04	47.56	114.92	
		S.D.	2.87	2.44	6.20	8.37	
			Stage VII-VIII				
Group	Number of animals		Sertoli cells Number	Spermatogonia Number	Preleptotene spermatocytes Number	Pachytene spermatocytes Number	Round spermatids Number
0 mg/kg	5	Mean	18.16	3.64	34.16	53.60	114.28
		S.D.	1.72	0.68	5.71	6.50	13.41
50 mg/kg	5	Mean	18.36	4.28	39.68	55.60	111.04
		S.D.	1.97	1.25	6.21	6.70	11.20

a: Expressed in number of cells in a seminiferous tubule.

(to be continued)

Table 41 Stages of spermatogenesis of male rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (continued)

Group	Number of animals		Stage IX-XI			
			Sertoli cells Number ^a	Spermatogonia Number	Leptotene spermatocytes Number	Pachytene spermatocytes Number
0 mg/kg	5	Mean	19.56	4.92	43.24	55.84
		S.D.	2.31	0.82	7.51	4.56
50 mg/kg	5	Mean	20.64	5.72	42.60	55.76
		S.D.	1.47	0.91	7.55	5.87
Group	Number of animals		Stage XII-XIV			
			Sertoli cells Number	Spermatogonia Number	Spermatocytes 1 Number	Spermatocytes 2 Number
0 mg/kg	5	Mean	20.84	4.32	43.84	60.36
		S.D.	2.41	0.33	4.74	3.64
50 mg/kg	5	Mean	22.12	6.16*	43.56	63.00
		S.D.	2.89	1.29	7.28	5.80

a: Expressed in number of cells in a seminiferous tubule.

Spermatocytes 1: Zygotene / Pachytene spermatocytes.

Spermatocytes 2: Pachytene / Diplotene spermatocytes.

*: Significantly different from the 0 mg/kg group at $p \leq 0.05$.

Table 42 Histopathological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Organ: Findings	Grade	Control	Tetrasodium monosilicate n-hydrate (mg/kg)
			50
Number of animals examined		5	5
Lung (including bronchus): Metaplasia, osseous	+	1	0
Trachea:	-	5	5
Esophagus:	-	5	5
Forestomach:	-	5	5
Glandular stomach:	-	5	5
Duodenum:	-	5	5
Jejunum:	-	5	5
Ileum (including Peyer's patch):	-	5	5
Cecum:	-	5	5
Colon:	-	5	5
Rectum:	-	5	5
Pancreas:	-	5	5
Liver: Microgranuloma	+	3	1
Heart:	-	5	5
Kidney:	-	5	5
Urinary bladder:	-	5	5
Ovary:	-	5	5
Uterus:	-	5	5
Cerebrum:	-	5	5
Cerebellum:	-	5	5
Spinal cord:	-	5	5
Sciatic nerve:	-	5	5
Spleen:	-	5	5
Thymus:	-	5	5
Bone marrow of sternum:	-	5	5
Bone marrow of right femur:	-	5	5
Submandibular lymph node:	-	5	5
Mesenteric lymph node:	-	5	5

(Continued)

Table 42 Histopathological findings of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187) (To be continued)

Organ: Findings	Grade	Control	Tetrasodium monosilicate n-hydrate (mg/kg)
			50
Number of animals examined		5	5
Pituitary gland:	-	5	5
Thyroid:	-	5	5
Parathyroid:	-	5	5
Adrenal:	-	5	5
Eyeball:	-	5	5
Harderian gland: Cellular infiltration, lymphocyte	+	1	0
Skeletal muscle:	-	5	5
Sternum:	-	5	5
Femur:	-	5	5
Skin	-	5	5

Values are number of animals with findings.

Grade; -: No abnormal findings, +: slight change.

Table 43 Reproduction performance in parental rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Estrous cycle	Length (days)	Copulation index		Fertility	Gestation	Gestation length (days)	Nursing
	Normality		Male	Female	index	index		index
	Incidence (%)		Incidence (%)	Incidence (%)	Incidence (%)	Incidence (%)		Incidence (%)
0 mg/kg	11/12	4.03	12/12	12/12	10/12	10/10	22.5	10/10
	(92)	0.09	(100)	(100)	(83)	(100)	0.5	(100)
2 mg/kg	11/12	4.09	12/12	12/12	11/12	11/11	22.5	11/11
	(92)	0.30	(100)	(100)	(92)	(100)	0.5	(100)
10 mg/kg	11/12	3.98	12/12	12/12	10/12	10/10	22.5	10/10
	(92)	0.06	(100)	(100)	(83)	(100)	0.5	(100)
50 mg/kg	12/12	4.18	12/12	12/12	11/12	11/11	22.5	11/11
	(100)	0.29	(100)	(100)	(92)	(100)	0.5	(100)

Normal estrous cycle = (Number of female with normal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (Number of animals with successful copulation / number of animals mated) x 100.

Fertility index = (Number of pregnant females / number of pairs with successful copulation) x 100.

Gestation index = (Number of females with live pups / number of pregnant females) x 100.

Nursing index = (number of females nursing live pups on lactation day 4 / number of females with live pups delivery) x 100.

Values are means and S.D.

Table 44 Estrus cycle of female rats in 14-day recovery test following 42-day repeated oral dose with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Normality	Length (days)
	Incidence (%)	
0 mg/kg	5/5	4.02
	(100)	0.04
50 mg/kg	5/5	4.12
	(100)	0.27

Normal estrous cycle = (Number of female with normal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Values are means and S.D.

Table 45 Pregnancy and litter data of rats dosed orally with tetrasodium monosilicate n-hydrate in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (SR03187)

Group	Number of Pregnant animals		Number of corpora lutea	Number of implantation sites	Implantation index (%)	Delivery index (%)	Number of pups delivered	Sex ratio	Lactation day 0		Lactation day 4	
									Number of live pups	Live birth index (%)	Number of live pups	Viability index (%)
Pups data												
0 mg/kg	10	MEAN	15.9	14.3	90.4	92.9	13.3	0.412	13.1	98.7	13.0	99.2
		S.D.	2.1	1.4	6.0	5.5	1.7	0.174	1.6	4.2	1.6	2.4
2 mg/kg	11	MEAN	16.4	14.5	89.3	98.1*	14.2	0.471	14.2	100.0	14.2	100.0
		S.D.	2.0	1.2	11.3	4.4	1.3	0.152	1.3	0.0	1.3	0.0
10 mg/kg	10	MEAN	16.6	14.9	90.5	93.7	13.9	0.472	13.8	99.2	13.7	99.4
		S.D.	3.6	2.8	9.8	5.8	2.6	0.103	2.7	2.4	2.6	2.0
50 mg/kg	11	MEAN	15.8	14.6	93.1	90.0	13.2	0.470	13.0	98.2	12.9	99.4
		S.D.	1.9	1.1	6.5	14.4	2.4	0.152	2.6	4.2	2.5	1.9

Implantation index = (Number of implantation sites / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (Number of pups born / number of implantation sites) x 100.

Sex ratio = Number of male pups born / number of pups born.

Live birth index = (Number of live pups on lactation day 0 / number of pups born) x 100.

Viability index on lactation day 4 = (Number of live pups on lactation day 4 / number of live pups on lactation day 0) x 100.

* : Significantly different from the 0 mg/kg group at ≤ 0.05 .

Table 46 General appearance of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of tetrasodium monosilicate n-hydrate in rats (SR03187)

Group	Findings	Male					Female				
		Day of lactation					Day of lactation				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
0 mg/kg	Number of pups examined	55	54	53	53	53	78	77	77	77	77
	No abnormal findings	42	53	53	53	53	56	77	77	77	77
	Milk-band negative or unclear	13	1	0	0	0	22	0	0	0	0
	Death	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
2 mg/kg	Number of pups examined	73	73	73	73	73	83	83	83	83	83
	No abnormal findings	62	73	73	73	73	74	82	83	83	83
	Milk-band negative or unclear	11	0	0	0	0	9	1	0	0	0
10 mg/kg	Number of pups examined	65	65	65	65	65	74	73	72	72	72
	No abnormal findings	53	65	65	65	64	52	72	72	72	69
	Milk-band negative or unclear	12	0	0	0	1	22	1	0	0	3
	Death	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
50 mg/kg	Number of pups examined	70	70	70	70	70	75	73	73	73	73
	No abnormal findings	51	70	70	70	70	49	73	73	73	73
	Milk-band negative or unclear	19	0	0	0	0	26	0	0	0	0
	Generalized edema	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Omphalocele	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Death	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0

Values are number of animals with findings.

Table 47 Body weight changes of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/ developmental toxicity screening test of tetrasodium monosilicate n-hydrate in rats (SR03187)

Group	Number of litters		Male			Female		
			Body weight (g) on lactation day			Body weight (g) on lactation day		
			0	1	4	0	1	4
0 mg/kg	10	Mean	7.01	7.69	10.89	6.71	7.35	10.47
		S.D.	0.62	0.69	1.13	0.65	0.79	1.07
2 mg/kg	11	Mean	7.10	7.70	10.69	6.71	7.30	10.30
		S.D.	0.92	0.99	1.42	0.80	0.84	1.31
10 mg/kg	10	Mean	7.17	7.97	11.10	6.64	7.42	10.61
		S.D.	0.76	0.89	1.50	0.61	0.73	1.50
50 mg/kg	11	Mean	7.01	7.84	11.11	6.61	7.35	10.37
		S.D.	0.68	0.90	1.48	0.65	0.83	1.47

Table 48 Gross findings of pups in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test of tetrasodium monosilicate n-hydrate in rats (SR03187)

Group	Male				Female			
	0 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg	0 mg/kg	2 mg/kg	10 mg/kg	50 mg/kg
Total number of pups examined	55	73	65	70	78	83	74	75
Findings of dead pups during day 0-4 of lactation								
Number of pups examined	2	0	0	1	1	0	2	2
No abnormal findings	1	-	-	1	1	-	1	1
Organ : Findings								
External : Autolysis	1	-	-	0	0	-	1	0
Generalized edema	0	-	-	0	0	-	0	1
Omphalocele	0	-	-	0	0	-	0	1
Findings of pups killed on day 4 of lactation								
Number of pups examined	53	73	65	69	77	83	72	73
No abnormal findings	53	73	65	69	77	83	72	73

Values are number of pups with findings.

- : Blank value.