

－最 終 報 告 書－

表 題 : 2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾールの
ラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試
験

試験番号 : SBL75-31

試験責任者 :

署名

2005年 3月 31日

株式会社新日本科学 安全性研究所

本報告書は表紙を含む 249 頁

目 次

	頁
1. 試験責任者、その他の試験に従事した研究者全員の氏名及び業務分担	7
2. 記録、資料、試料及び標本の保存場所	9
3. 試験目的	10
4. GLP の適用及び準拠するガイドライン	10
5. 試験委託者及び所在地	10
6. 試験施設名及び所在地	10
7. 試験日程	10
8. 要約	11
8.1 成績概要表 1	11
8.2 要約	17
9. 材料及び方法	19
9.1 被験物質及び対照物質	19
9.1.1 被験物質	19
9.1.2 対照物質（媒体）	19
9.2 被験物質の調製	20
9.3 被験物質及び対照物質の投与	20
9.4 試験系	21
9.5 飼育条件	21
9.6 動物の識別法	23
9.7 検疫馴化	23
9.8 動物の群分け	23
9.9 試験群構成	23
9.10 投与量設定の根拠	24
9.11 観察及び検査項目	24
9.11.1 親動物の観察	24
9.11.1.1 一般状態の観察	24
9.11.1.2 体重測定	24
9.11.1.3 摂餌量測定	24
9.11.1.4 交配	25
9.11.1.5 雄動物の剖検	25
9.11.1.6 未交尾雌の剖検	25
9.11.1.7 分娩の観察及び剖検	25
9.11.1.8 交尾率及び受胎率の算出方法	25
9.11.1.9 血液学的検査	25
9.11.1.10 血液生化学的検査	26

9.11.1.11 器官重量（絶対及び相対重量）	27
9.11.1.12 病理組織学的検査	28
9.11.2 出生児（F1）の観察	28
9.11.2.1 生後 4 日の剖検	29
9.12 回復性検査	29
9.13 統計学的手法	29
9.14 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態 及び試験計画書に従わなかつたこと	29
10. 結果	30
10.1 親動物に対する影響	30
10.1.1 一般状態	30
10.1.2 体重	30
10.1.3 摂餌量	30
10.1.4 交配	30
10.1.5 剖検所見	30
10.1.6 血液学的検査	30
10.1.7 血液生化学的検査	31
10.1.8 器官重量	31
10.1.9 病理組織学的検査	31
10.2 出生児（F1）の観察	32
10.2.1 出生日の観察	32
10.2.2 一般状態	32
10.2.3 体重	32
10.2.4 生後 4 日の剖検所見	32
11. 考察	33
 別添 A 被験物質に関する資料	35
試験成績表（TINUVIN327）	36
調製液中の DBHCB 濃度測定法	37
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-1	40
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-2	41
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-3	42
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-4	43
 別添 B Tables	44
1-1 Clinical signs in males (Administration period)	46
1-2 Clinical signs in females (Administration period)	47

1-3	Clinical signs in males (Recovery period)	48
1-4	Clinical signs in females (Recovery period)	49
2-1	Body weight of males	50
2-2	Body weight gain of males	51
2-3	Body weight of females – Before mating	52
2-4	Body weight gain of females – Before mating	53
2-5	Body weight of dams (F0) – Gestation period	54
2-6	Body weight gain of dams (F0) – Gestation period	55
2-7	Body weight of dams (F0) – Lactation period	56
2-8	Body weight gain of dams (F0) – Lactation period	57
3-1	Food consumption in males	58
3-2	Food consumption in females – Before mating	59
3-3	Food consumption in dams (F0) – Gestation period	60
3-4	Food consumption in dams (F0) – Lactation period	61
4	Mating performance	62
5	Abbreviations of hematology parameters	63
5-1	Hematology in males (End of drug administration)	64
5-2	Hematology in females (End of drug administration)	65
5-3	Hematology in males (End of recovery test)	66
5-4	Hematology in females (End of recovery test)	67
6	Abbreviations of blood chemistry parameters	68
6-1	Blood chemistry in males (End of drug administration)	69
6-2	Blood chemistry in females (End of drug administration)	70
6-3	Blood chemistry in males (End of recovery test)	71
6-4	Blood chemistry in females (End of recovery test)	72
7-1	Gross pathological findings in males (End of drug administration)	73
7-2	Gross pathological findings in females (End of drug administration)	74
7-3	Gross pathological findings in males (End of recovery test)	75
7-4	Gross pathological findings in females (End of recovery test)	76
8	Abbreviations of organ weights	77
8-1	Organ weight in males (End of drug administration)	78
8-2	Organ weight in females (End of drug administration)	79
8-3	Organ weight in males (End of recovery test)	80
8-4	Organ weight in females (End of recovery test)	81
8-5	Relative organ weight in males (End of drug administration)	82
8-6	Relative organ weight in females (End of drug administration)	83
8-7	Relative organ weight in males (End of recovery test)	84

8-8	Relative organ weight in females (End of recovery test)	85
9-1	Histopathological findings in males [H.E. staining] (End of drug administration)	86
9-2	Histopathological findings in females [H.E. staining] (End of drug administration)	88
9-3	Histopathological findings in males [Testis, PAS-Hematoxylin staining] (End of drug administration)	90
9-4	Histopathological findings in animals [Liver, H.E. staining] (End of drug administration)	91
10-1	Clinical signs in pups (F1) – Lactation period	92
10-2	External findings at birth (F1)	93
11	Development of pups (F1) up to Day 4 after birth	94
12	Body weight of pups (F1) – Lactation period	95
13	Gross pathological findings in pups (F1) at Day 4 after birth	96
別添 C Appendices		97
1-1	Clinical signs in males (Administration period)	99
1-2	Clinical signs in females – Before mating (Administration period)	100
1-3	Clinical signs in females – Before mating (Mating period)	101
1-4	Clinical signs in females – Gestation period (Administration period)	102
1-5	Clinical signs in females – Lactation period (Administration period)	103
1-6	Clinical signs in males (Recovery period)	104
1-7	Clinical signs in females (Recovery period)	105
2-1 - 2-4	Body weight of males	106
2-5 - 2-8	Body weight gain of males	112
2-9 - 2-12	Body weight of females – Before mating	118
2-13 - 2-16	Body weight gain of females – Before mating	124
2-17 - 2-20	Body weight of dams (F0) – Gestation period	130
2-21 - 2-24	Body weight gain of dams (F0) – Gestation period	134
2-25 - 2-28	Body weight of dams (F0) – Lactation period	138
2-29 - 2-32	Body weight gain of dams (F0) – Lactation period	142
2-33	Body weight of female animals (F0) – Mating period	146
3-1 - 3-4	Food consumption in males	147
3-5 - 3-8	Food consumption in females – Before mating	151
3-9 - 3-12	Food consumption in dams (F0) – Gestation period	155
3-13 - 3-16	Food consumption in dams (F0) – Lactation period	159
4-1 - 4-4	Mating performance	163

5-1 - 5-4	Hematology in male rats	167
5-5 - 5-8	Hematology in female rats	175
6-1 - 6-5	Blood chemistry in male rats	183
6-6 - 6-10	Blood chemistry in female rats	193
7-1	Gross pathological findings in males (End of drug administration)	203
7-2	Gross pathological findings in females (End of drug administration)	204
7-3	Gross pathological findings in males (End of recovery test)	205
7-4	Gross pathological findings in females (End of recovery test)	206
8	Abbreviations of organ weights	207
8-1	Organ weights in male rats (End of drug administration)	208
8-2	Organ weights in male rats (End of recovery test)	210
8-3	Organ weights in female rats (End of drug administration)	212
8-4	Organ weights in female rats (End of recovery test)	214
8-5	Relative organ weights in male rats (End of drug administration)	216
8-6	Relative organ weights in male rats (End of recovery test)	218
8-7	Relative organ weights in female rats (End of drug administration)	220
8-8	Relative organ weights in female rats (End of recovery test)	222
9-1	Histopathological findings in males [H.E. staining] (End of drug administration)	224
9-2	Histopathological findings in females [H.E. staining] (End of drug administration)	229
9-3	Histopathological findings in males [PAS-Hematoxylin staining] (End of drug administration)	234
9-4	Histopathological findings in males [Liver, H.E. staining] (End of drug administration)	235
9-5	Histopathological findings in females [Liver, H.E. staining] (End of drug administration)	236
10-1	Clinical signs in pups (F1) – Lactation period	237
10-2, 10-3	External findings at birth (F1)	238
11-1 - 11-4	Development of pups (F1) up to Day 4 after birth	240
12-1 - 12-4	Body weight of pups (F1) – Lactation period	244
13-1, 13-2	Gross pathological findings in pups (F1) at Day 4 after birth	248

1. 試験責任者、その他の試験に従事した研究者全員の氏名及び業務分担

試験責任者 : [REDACTED]
検疫 : [REDACTED]
被験物質管理責任者 : [REDACTED]
分析責任者 : [REDACTED]
病理責任者 : [REDACTED]
被験物質及び対照物質の調製 : [REDACTED]

調製液の安定性、均一性及び

濃度確認 : [REDACTED]

被験物質投与 : [REDACTED]

一般状態観察 : [REDACTED]

体重測定 : [REDACTED]

摂餌量測定 : [REDACTED]

交配及び交尾確認 : [REDACTED]

分娩観察 : [REDACTED]

剖検 : [REDACTED]

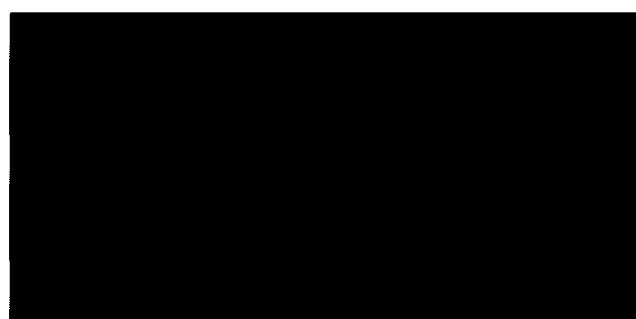
解剖実施 : [REDACTED]

所見担当 : [REDACTED]

血液学的検査 : [REDACTED]

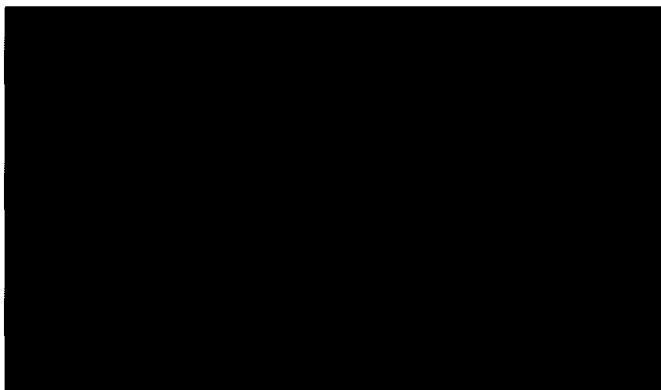
試料採取 : [REDACTED]

測定



血液生化学的検査

試料採取

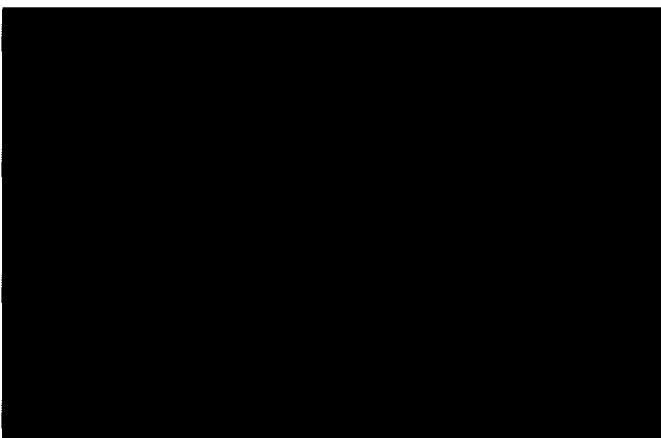


測定

器官重量測定

病理組織学的検査

標本作製



鏡検

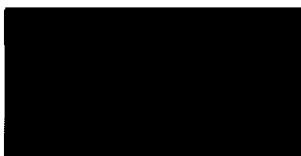
出生児 (F1) の観察

生後 4 日出生児 (F1) の剖検

解剖実施

所見担当

統計解析



2. 記録、資料、試料及び標本の保存場所

記録、資料、試料及び標本については、以下の保存場所に最終報告書提出後 10 年間保存する。

株式会社新日本科学 安全性研究所 データ資料室

試験計画書及び試験計画書変更書

試験スケジュール

被験物質及び対照物質に関する記録、資料

試験系に関する記録、資料

飼育条件に関する記録、資料

検疫馴化記録

投与記録

一般状態観察記録 (F0, F1)

体重測定記録 (F0, F1)

摂餌量測定記録 (F0)

交尾率、受胎率記録、交尾成立までの日数

F1 出生児検査成績

血液学的検査記録 (F0)

血液生化学的検査記録 (F0)

剖検記録 (黄体数、着床痕数を含む)

器官重量測定記録 (F0)

病理組織学的検査記録 (F0)

写真 (陰画を含む)

最終報告書草案

最終報告書

その他すべての資料

株式会社新日本科学 安全性研究所 被験物質保管庫

保存用被験物質 (1.0 g)

株式会社新日本科学 安全性研究所 器官保管室

臍スメア標本

ホルマリン固定標本 (真空パック)

パラフィン包埋ブロック標本 (F0)

組織切片スライド標本 (F0)

3. 試験目的

本試験の目的は、2-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾールを雌雄ラットに28日間強制経口投与し、その後交配させて生殖能力を観察するとともに反復投与毒性を調べ、さらに2週間の休薬期間を設けて発現した毒性の回復性についても検討することである。

4. GLP の適用及び準拠するガイドライン

本試験はGLP非適用としたが、OECD化学物質毒性試験ガイドラインNo.422「Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test（1996年3月22日）」に準拠して実施した。

5. 試験委託者及び所在地

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 総合評価研究室

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1

TEL：03-3700-9878 FAX：03-3700-1408

委託者側担当責任者

：[REDACTED]

6. 試験施設名及び所在地

株式会社新日本科学 安全性研究所

〒891-1394 鹿児島県鹿児島市宮之浦町2438番地

TEL：099-294-2600 FAX：099-294-3619

7. 試験日程

試験開始日 : 2004年6月14日

検疫馴化開始日 : 2004年6月15日

投与開始日

　　毒性試験群 雄 : 2004年6月22日

　　毒性試験群 雌 : 2004年6月22日

　　サテライト群 : 2004年6月22日

交配開始日 : 2004年7月20日

分娩観察開始日 : 2004年8月11日

剖検開始日

　　毒性試験群 雄 : 2004年8月17日

　　毒性試験群 雌 : 2004年8月16日

　　サテライト群 : 2004年8月31日

動物室実験終了日 : 2004年8月31日

試験終了日 : 2005年3月31日

8. 要約

8.1 成績概要表 1

2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雄: 5 週齢			
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB		
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250
投与液量 (mL/kg/日)		10	10	10	10
濃度 (mg/mL)		0	0.25	2.5	25
動物数 (毒性群, 休薬群)		10, 5	10	10	10, 5
死亡数		0	0	0	0
一般状態	投与期間	-	-	-	-
	休薬期間	-	/	/	-
体重	投与期間	-	-	-	-
	休薬期間	-	/	/	-
摂餌量	投与期間	-	17-18 日↓	-	28-29 日↓
	休薬期間	-	/	/	-
剖検	投与期間終了時	-	-	-	肺:赤色巢(1)
	休薬期間終了時	肺:赤色巢(1)	/	/	-
器官重量	投与期間終了時	-	-	肝臓(絶, 相)↑	肝臓(絶, 相)↑
	休薬期間終了時	-	/	/	心臓(絶, 相)↑ 肝臓(絶, 相)↑
血液学的検査	投与期間終了時	-	-	活性化部分トロンボプラスチン時間↓	活性化部分トロンボプラスチン時間↓ 好中球数↑ 赤血球数↓
	休薬期間終了時	-	/	/	好中球数↑ 好中球 (%) ↑ リンパ球 (%) ↓ 血小板数↑

- : 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

↑: 統計学的に有意な高値, ↓: 統計学的に有意な低値.

a: 5 w/v%アラビアゴム水溶液,

絶: 絶対重量, 相: 相対重量.

成績概要表（続き）

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雄: 5 週齢			
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB		
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250
動物数 (毒性群, 休薬群)		10, 5	10	10	10, 5
血液生化学的検査	投与期間 終了時			アルブミン↑ アルブミン比率↑ A/G 比↑ クレアチニン↓ α_2 -グロブリン比率↓ β -グロブリン比率↓ ALAT↑ 総蛋白↑ Ca↑	アルブミン↑ アルブミン比率↑ A/G 比↑ クレアチニン↓ α_2 -グロブリン比率↓ β -グロブリン比率↓ ALP↑ 総ビリルビン↓
	休薬期間 終了時				アルブミン↑ クレアチニン↓ α_2 -グロブリン比率↓ 総蛋白↑ 総コレステロール↑

- : 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

↑ : 統計学的に有意な高値, ↓ : 統計学的に有意な低値.

a : 5 w/v%アラビアゴム水溶液.

成績概要表（続き）

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雄: 5 週齢			
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB		
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250
動物数 (毒性群)		5	5	5	5
病理組織学的検査 ^{b)}	投与期間終了時 ^{b)}	副腎	束状帯細胞の空胞化		
		左:2/5, 右:2/5			左:2/5, 右:2/5
		心臓	心室心筋の纖維化		
		左:1/5			左:1/5
		心室心筋の単核細胞浸潤			
		右:1/5			左:2/5
		腎臓 ^{c)}	尿細管の好塩基性変化		
		左:3/5, 右:1/5			左:3/5, 右:2/5
		肺 ^{d)}	肺胞の泡沫細胞蓄積		
		左: 2/5, 右:1/5			左:1/5, 右:2/5
肝臓 ^{e)}		血管周囲の炎症細胞浸潤			
		-			右:1/5
		単核細胞浸潤			
		2/5	2/5	2/5	1/5
		限局性胆管の増殖			
		-	-	-	1/5

- : 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

a : 5 w/v% アラビアゴム水溶液.

b : 投与期間終了時の病理組織学的検査で被験物質投与に起因する変化がみられなかったことから
休薬期間終了時の検査は実施しなかった.

c : 対照群のみに認められた変化は尿細管腔内に硝子円柱, 尿細管上皮の空胞化, 皮質の単核細胞
浸潤, 皮質の鉱質沈着であった.

d : 対照群では骨化生, 動脈壁の鉱質沈着, 肺胞の単核細胞浸潤がみられた.

e : 対照群では空胞化がみられた.

成績概要表（続き）

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雌: 5 週齢			
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB		
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250
動物数 (毒性群, 休薬群)		10, 5	10	10	10, 5
死亡数		0	0	0	0
一般状態	投与期間	-	-	-	-
	休薬期間	-			-
体重	投与期間	-	17-21 日增加量↑	-	-
	休薬期間	-			-
摂餌量	投与期間	-	-	-	31-32 日↑
	休薬期間				
剖検	投与期間終了時	-	-	-	-
	休薬期間終了時	-			-
器官重量	投与期間終了時	-	肝臓 (相) ↓	-	-
	休薬期間終了時	-			-
血液学的検査	投与期間終了時	-	-	好酸球数↓	好酸球数↓
	休薬期間終了時	-			-
血液生化学的検査	投与期間終了時	-	総コレステロール↓	総コレステロール↓	-
	休薬期間終了時	-			-

- : 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

↑ : 統計学的に有意な高値, ↓ : 統計学的に有意な低値.

a : 5 w/v%アラビアゴム水溶液.

相 : 相対重量.

成績概要表（続き）

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系	ラット, 雌: 5 週齢					
被験物質	対照 ^{a)}	DBHCB				
投与量 (mg/kg/日)	0	2.5	25	250		
動物数 (毒性群)	5			5		
死亡数	0	0	0	0		
病理組織学的検査 ^{b)}	投与期間終了時 ^{b)}	腎臓 ^{c)}	皮質髓質境界部の鉱質沈着			
			-			左:1/5, 右:1/5
		肺 ^{d)}	肺胞の泡沫細胞蓄積			
			左:1/5, 右:1/5			左:1/5, 右:2/5
			動脈壁の鉱質沈着			
			-			右:3/5
			気管	線毛上皮の扁平上皮化生		
				1/5		-
			腸間膜	樹状細胞様細胞の増加		
	リンパ節	-		1/5		
	肝臓	単核細胞浸潤				
		1/5	1/5	2/5		
		空胞化				
		1/5	1/5	-		

- : 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

a : 5 w/v%アラビアゴム水溶液.

b : 投与期間終了時の病理組織学的検査で被験物質投与に起因する変化がみられなかったことから

休薬期間終了時の検査は実施しなかった.

c : 対照群では皮質の単核細胞浸潤, 尿細管の好塩基性変化, 腎孟腔内の異物, 腎孟移行上皮の好酸球浸潤がみられた.

d : 対照群では血管周囲の炎症細胞浸潤, 肺胞上皮の増殖, 肉芽腫がみられた.

成績概要表（続き）

2- (3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル) -5-クロロベンゾトリアゾール (DBHCB) のラットにおける強制経口投与による 28 日間反復投与毒性/生殖発生毒性併合試験

試験系		ラット, 雌: 5 週齢			
被験物質		対照 ^{a)}	DBHCB		
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250
動物数		10	10	10	10
交尾率		90.0	100.0	100.0	100.0
交尾までの日数		4.9	3.4	2.7	2.8
受胎率		100.0	100.0	100.0	100.0
妊娠期間		21.89	21.94	21.95	22.00
出産率		100.0	100.0	100.0	100.0
黄体数		16.1	15.7	15.3	16.0
着床数		15.3	14.8	14.1	14.2
着床率		95.36	94.91	92.54	90.72
出産児数		14.1	14.0	12.8	14.0
出生率		91.07	93.80	91.01	96.45
一般状態		-	-	-	-
外形所見		-	-	-	-
性比 (生後 0 日)		0.53	0.50	0.53	0.61
生存率	生後 0 日	99.21	99.29	98.82	98.80
	生後 4 日	100.00	98.79	97.55	97.73
体重	生後 0 日	雄	6.5	6.5	6.8
		雌	6.0	6.2	6.3
	生後 4 日	雄	9.3	9.4	10.2
		雌	8.9	9.0	9.7
剖検		-	-	-	-

- : 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

a : 5 w/v%アラビアゴム水溶液.

8.2 要約

2-(3,5-ジ-*tert*-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール(DBHCBと略)の0(対照), 2.5, 25及び250 mg/kg/日を各群雌雄各10例のCrj:CD(SD)IGSラットに28日間強制経口投与し, その後交配させて生殖能力を観察するとともに被験物質の反復投与毒性を調べ, さらに2週間の休薬期間を設けて発現した毒性の回復性についても検討した。対照群には5 w/v%アラビアゴム水溶液を被験物質群と同様の方法で投与した。

親動物に対する影響

いずれの群においても死亡はなかった。投与期間及び休薬期間を通して一般状態, 体重及び摂餌量に被験物質投与の影響はみられなかった。生殖能力については, 交尾率, 受(授)胎率, 交尾成立までの平均日数, 妊娠期間, 着床痕数及び出産率に, 被験物質投与の影響はみられなかった。

投与期間終了時の血液学的検査では, 雄の25 mg/kg群以上で活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮した。その他に250 mg/kg群では赤血球数が減少し, 好中球数が有意に増加した。休薬期間終了時の血液学的検査では雄の250 mg/kg群で血小板数及び好中球数が増加した。雌では, 投与期間終了時の血液学的検査で, 25 mg/kg群以上で好酸球数が減少したが, 休薬期間終了時の検査では, 被験物質投与の影響はみられなかった。

投与期間終了時の血液生化学的検査では, 雄の25 mg/kg群以上で, アルブミンが高値を示し, A/G比が増加し, α_2 -グロブリン比率及び β -グロブリン比率が減少した。その他にクレアチニンの低値がみられた。250 mg/kg群ではALPが増加し総ビリルビンが減少した。また, 雄ではすべての被験物質投与群の β -グロブリン比率が減少した。25 mg/kg群ではALAT, 総蛋白及びCaが増加した。雌では2.5及び25 mg/kg群で総コレステロールが減少したが, 250 mg/kg群ではいずれの測定項目においても被験物質投与の影響はみられなかった。休薬期間終了時の血液生化学的検査では雄の250 mg/kg群で総蛋白, アルブミン及び総コレステロールが高値を示し, クレアチニン及び α_2 -グロブリン比率が減少した。アルブミンの高値及びクレアチニンの低値は投与期間終了時と同様であった。雌では250 mg/kgにおいても, いずれの測定項目にも被験物質投与の影響はみられなかった。

投与期間終了時及び休薬期間終了時の剖検においては, 雄及び雌動物に被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

投与期間終了時の器官重量では, 雄の肝臓重量(絶対値及び相対値)が25 mg/kg群以上で増加した。雌では被験物質投与の影響は認められなかった。

休薬期間終了時の器官重量では, 雄の250 mg/kg群で肝臓重量(絶対値及び相対値)及び心臓重量(絶対値及び相対値)が増加した。雌では器官重量に被験物質投与の影響は認められなかった。

投与期間終了時の病理組織学的検査は相対及び絶対重量で器官重量が増加した肝臓を除き対照群と250 mg/kg群で実施した。投与期間終了時の病理組織学的検査では, 250 mg/kg群の雄で副腎に細胞の空胞化, 心臓に心室心筋の纖維化及び単核細胞浸潤がみられた。腎臓では

尿細管の好塩基性変化、肺では肺胞の泡沫細胞蓄積、血管周囲の炎症性細胞浸潤がみられた。

雌で、250 mg/kg 群で腎臓の皮質髓質境界部の鉱質沈着、肺胞の泡沫細胞蓄積、動脈壁の鉱質沈着、気管の線毛上皮の扁平上皮化生、腸間膜リンパ節の樹状細胞様細胞の増加が認められた。

雄の肝臓重量が増加したため雌雄の対照群及びすべての被験物質投与群で病理組織学的検査を実施した肝臓では、雄で単核細胞浸潤が対照群、2.5, 25 mg/kg 群及び 250 mg/kg 群でみられた。250 mg/kg 群では限局性胆管の増殖がみられた。雌では単核細胞浸潤が対照群及び被験物質投与群でみられた。その他に肝細胞の空胞化が対照群及び 2.5 mg/kg 群でみられた。

投与期間終了時の病理組織学的検査で認められた変化の程度はいずれも軽度なもので当社背景データにみられる変化であり、発現頻度も対照群と 250 mg/kg 群との間に差はみられなかった。このように被験物質投与に起因する病理組織学的異常所見がみられなかつたことからいずれの器官についても休薬期間終了時の病理組織学的検査は実施しなかつた。

出生児への影響

出産児数、出生率、性比及び生後 4 日生存率に被験物質投与の影響はみられなかつた。いずれの群にも外形異常児はみられず、一般状態、体重及び生後 4 日の剖検で被験物質投与の影響は認められなかつた。

以上のように、本試験条件下では、雄の 25 mg/kg 群以上の血液生化学的検査でアルブミンの増加等、血液学的検査で活性化部分トロンボプラスチン時間の低下等ならびに肝臓重量の増加がみられたことから、一般毒性学的無毒性量は 2.5 mg/kg/日と判断した。

また、交尾率、妊娠率、出産率及び出生児への影響が認められないことから生殖発生毒性学的無毒性量は 250 mg/kg/日と判断した。

9. 材料及び方法

9.1 被験物質及び対照物質

9.1.1 被験物質

名称	: 2-(3,5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール (Cas No. 3864-99-1) (以後 DBHCB と表記する)
提供者	[REDACTED]
ロット番号	: 05004IX3
物理化学的特性等	: 淡黄色粉末又は顆粒
純度等	: 含有量 99.9 % [別添 A 試験成績表 (TINUVIN327)]
受領日	: 2004 年 3 月 4 日
入手日	: 2004 年 6 月 16 日
入手量	: 350 g
保存条件	: 室温, 遮光, 気密容器
保存場所	: 被験物質保管所内常温室 [入手日～返却日(2004 年 6 月 16 日～2005 年 1 月 12 日): 実測値 17.8～23.7°C, 許容範囲 16～24°C] 取り扱い注意事項 : マスク, キャップ及び手袋を着用した. 残余被験物質の処理 : 保存用被験物質 (1.0 g) を除き, 全て試験委託者に返却した.

9.1.2 対照物質 (媒体)

名称	: 5 w/v% アラビアゴム水溶液
対照物質 (媒体) の選択理由	: 水に難溶性であるため, 5 w/v% アラビアゴム水溶液を媒体とした.
製造者	: 和光純薬工業株式会社 (アラビアゴム) : 株式会社大塚製薬工場 (注射用水)
ロット番号	
アラビアゴム	: WAH1180, PKH1197
注射用水	: 4C70, 4C77, 4C79, 4C91
調製方法	: アラビアゴムを必要量秤量し, 5 w/v% アラビアゴム水溶液となるように注射用水を加えて調製した.
保存条件	: 冷蔵, 遮光, 気密容器
保存場所	: 被験物質保管所内冷蔵室 [初回調製日～最終使用日 (2004 年 6 月 21 日～2004 年 8 月 29 日) : 実測値 2.2～6.0°C, 許容範囲 2～6°C]

9.2 被験物質の調製

調製方法	: 被験物質を秤量し、乳鉢及び乳棒を用いて粉碎し、25 mg/mL の濃度になるように媒体で懸濁調製した。これを段階希釈し、2.5 及び 0.25 mg/mL の濃度になるように媒体で懸濁調製した。
調製頻度	: 用時調製（2004年6月22日～2004年7月5日） 週に1回以上調製（2004年7月5日～2004年8月20日）
調製液の保存条件	: 冷蔵、遮光、気密容器
調製液の保存場所	: 被験物質保管所内冷蔵室 [調製液初回分注日～最終使用日（2004年7月5日～2004年8月20日）：実測値 2.2～6.0°C、許容範囲 2～6°C]
調製液の安定性及び均一性の確認	: 0.25 及び 25 mg/mL の濃度の調製液について冷蔵、気密、遮光の条件下で 7 日間及び 14 日間の均一性及び安定性を確認した。その結果、適合範囲内 [調製直後の濃度を 100%とした場合の測定濃度の±10%以内、実測値 100.1～100.6%、均一性について変動係数 (CV) が 10%以内、実測値 0.6～2.1%] であることを確認した [CERTIFICATE OF ANALYSIS, Certificate Nos.: 7531-2, 7531-3 (別添 A)]。濃度測定方法の詳細については別添 A に記載した。
投与液の濃度確認	: 投与開始週及び毒性試験群の雌の投与終了週に、各濃度の投与液について濃度を確認した。その結果、いずれも適合範囲内（目標濃度±10%以内、実測値 100.9～108.8%）であることを確認した [CERTIFICATE OF ANALYSIS, Certificate Nos.: 7531-1, 7531-4 (別添 A)]。濃度測定方法の詳細については別添 A に記載した。

9.3 被験物質及び対照物質の投与

投与経路	: 経口
投与方法	: ラット用胃ゾンデ及びディスポーザブル注射筒を用いて強制経口投与した。
投与方法の選択理由	: ラットの経口投与では通常用いられる方法である。
投与回数及び投与期間	: 雄は交配前 4 週間、交配期間（最長 2 週間）及び解剖前日まで投与した。雌は 4 週間投与の後に交配させ、妊娠期間及び解剖前日まで投与を行った。未交尾の雌は解剖前日まで投与を行った。回復試験に用いる動物は雌雄とともに 8 週間投与した。

投与回数及び投与期間

の選択理由

: OECD 化学物質毒性試験ガイドライン No. 422 「Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (1996 年 3 月 22 日)」を参考にした.

投与容量及び液量

: 10 mL/kg, 投与液量は最新の体重を基に算出した. ただし, 妊娠動物は妊娠 0 日の体重を基に算出した.

投与時刻

: 午前 9 時 28 分～午後 12 時 22 分
(2004 年 6 月 22 日～2004 年 8 月 29 日)

9.4 試験系

種

: ラット

系統

: Crj:CD (SD) IGS

週齢

: 5 週齢 (検疫馴化開始時)

体重

: 雄 ; 114 g～126 g, 雌 ; 99 g～123 g (検疫馴化開始時)
雄 ; 175 g～191 g, 雌 ; 140 g～164 g (群分け時)

購入日

: 2004 年 6 月 15 日

購入動物数

: 雄 ; 60 匹, 雌 ; 60 匹, 計 120 匹

使用動物数

: 毒性試験 (生殖発生毒性試験) 群

雄 ; 10 匹/群×4 群, 計 40 匹

雌 ; 10 匹/群×4 群, 計 40 匹

サテライト (回復試験) 群

雄 ; 5 匹/群×2 群, 計 10 匹

雌 ; 5 匹/群×2 群, 計 10 匹

繁殖生産者及び

その所在地

: 日本チャールス・リバー株式会社

〒529-1633 滋賀県蒲生郡日野町下駒月 735 番地

動物選択の理由

: 生殖発生毒性試験に用いられる標準的小動物であり, バックグラウンドデータが豊富であるため.

9.5 飼育条件

飼育室

: 第 8 施設動物試験棟 516 号室

温度

: 実測値 21.5～22.1°C, 許容範囲 19～25°C

湿度

: 実測値 47～67%, 許容範囲 30～70%

換気回数

: 15 回/時間

照明

: 1 日 12 時間 (午前 6 時～午後 6 時点灯) の人工照明

飼育ケージ

材質及び大きさ	: ステンレス製サスペンド式ケージ サテライト群（雌雄） 毒性試験群（雄、雌；検疫馴化期間～妊娠 20 日まで） 32.5 cm (D) × 19.5 cm (W) × 18.0 cm (H) アルミニウム製ケージ 毒性試験群（雌；妊娠 20 日～剖検まで） 38.0 cm (D) × 30.0 cm (W) × 18.0 cm (H)
収容匹数	: 雌雄とも 1 匹/ケージとした。ただし、交配期間中は雄 1 匹、雌 1 匹の 2 匹/ケージとした。哺育期間中は 1 腹/ケージとした。
飼料	: 固型飼料 (CE-2, ロット番号 E2024, E2064, 日本クレア株式会社製) を自由に摂取させた。ロットごとに日本クレア株式会社が行う分析成績書を入手し、試験に影響を及ぼす夾雑物がないことを確認した。分析項目及び分析基準についても日本クレア株式会社の設定に従った。
飲水	: 水道法水質基準に適合した水を自由に摂取させた。ステンレス製サスペンド式ケージでの飼育期間中は自動給水装置 (Edstrom Industries, Inc.) を用いて、アルミニウム製ケージでの飼育期間中は給水びんを用いて給水した。水の分析は株式会社新日本科学 安全性研究所で年 4 回、社団法人鹿児島県薬剤師会試験センターで年 1 回それぞれ実施した。分析成績書を入手し、試験に影響のないことを確認した
床敷	: アルミニウム製ケージで飼育している期間は、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。夾雑物の分析は生産者で行い、分析成績書を入手し、試験に影響のないことを確認した。
清掃及び消毒法	
室内	: 毎日清掃し、床は消毒薬でふいた。
ケージ及び 給餌器	: 4 週間に 1 回以上交換し、オートクレーブ滅菌処理を実施 (121°C, 30 分間) した。
給水瓶	: 週 2 回 (哺育期間中) 交換し、オートクレーブ滅菌処理を実施 (121°C, 30 分間) した。
床敷の交換	: 週 2 回、滅菌済みの床敷と交換した。
落下細菌検査	: 2004 年 4 月 7 日、2004 年 7 月 6 日及び 2004 年 10 月 26 日に株式会社新日本科学 安全性研究所で実施した落下

細菌検査結果を入手し、試験に影響のないことを確認した。

9.6 動物の識別法

- 個体の識別 : 群分け以降は耳パンチ法により動物番号を識別した。
 ケージの識別 : 検疫馴化期間中は試験番号及び UIN (Unique Identification Number) を記載したケージカードを使用した。群分け以降はカラーケージカード（試験番号、群、投与量及び動物番号を記載）を使用した。

9.7 検疫馴化

動物は検収時に性別、体重、被毛の状況、外傷の有無などを検査した。雌雄とも個別のケージに収容した。検疫馴化期間は毒性試験群及びサテライト群ともに 7 日間とし、全例について一般状態を毎日 1 回観察した。体重は検疫馴化開始日及び検疫馴化終了日に各 1 回測定した。この間異常のみられなかった動物を試験に供した。

9.8 動物の群分け

検疫馴化後に、コンピュータを用いた体重の層別無作為化 (MiTOX システム Ver.2.0, 三井造船システム技研株式会社) によって、各群の体重範囲が平均体重の 20%以内になることを目標に群分けした。検疫馴化期間中に異常動物はみられなかった。群分け時の余剰動物については本試験より除外し、安楽死させた。

9.9 試験群構成

毒性試験群：対照群 1 群、被験物質群 3 群

サテライト群：対照群 1 群、被験物質群 1 群

群 及び対照物質	被験物質 (mg/kg/日)	投与量 (mL/kg/日)	投与液濃度 (mg/mL)	動物数 (動物番号)	
				雄 ¹⁾	雌 ²⁾
毒性試験群					
1 5 w/v%アラビア ゴム水溶液	-	10	0	10 (10001-10010)	10 (10501-10510)
2 DBHCB	2.5	10	0.25	10 (10011-10020)	10 (10511-10520)
3 DBHCB	25	10	2.5	10 (10021-10030)	10 (10521-10530)
4 DBHCB	250	10	25	10 (10031-10040)	10 (10531-10540)
サテライト (回復試験) 群³⁾					
5 5 w/v%アラビア ゴム水溶液	-	10	0	5 (10041-10045)	5 (10541-10545)
6 DBHCB	250	10	25	5 (10046-10050)	5 (10546-10550)

1) 交配前、交配期間及び交配後の合計 56 (10001-10005, 10011-10015, 10021-10025,

- 10031-10035) あるいは 57 (10006-10010, 10016-10020, 10026-10030, 10036-10040) 日間被験物質を反復投与し、その翌日に剖検した。
- 2) 交配前、交配期間（交尾まで）、妊娠期間及び解剖前日まで被験物質を反復投与し、分娩後 4 日（分娩 4 日が休日の場合は 5 または 6 日、絶食 16~24 時間後）に剖検した。
 - 3) 回復試験群では 56 日間反復投与後から 14 日間の休薬期間を設けた。

9.10 投与量設定の根拠

「2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾールのラットにおける強制経口投与による 14 日間反復投与試験（予備検討試験）」（投与量：250, 500, 1000 mg/kg/日、試験番号：SBL75-30；投与量設定根拠に関する資料）では、雄の肝臓重量に 250 mg/kg 群以上で高値がみられた。また、本試験では投与期間が SBL75-30 より長期にわたるために被験物質の影響が強く出ることが推察される。これらのことから本試験での高用量としては 250 mg/kg/日とし、中及び低用量には公比 10 で 25 及び 2.5 mg/kg/日を設定した。

9.11 観察及び検査項目

9.11.1 親動物の観察

投与開始日を投与 0 日として起算した。雌動物については交尾確認日及び分娩終了日をそれぞれ妊娠 0 日及び分娩 0 日（生後 0 日）として起算した。サテライト群については、8 週間投与の後、2 週間の休薬期間を設けた。交配は実施しなかった。

9.11.1.1 一般状態の観察

全例について投与期間中は投与前と投与 1~2 時間後の 1 日 2 回、非投与期間中は 1 日 1 回観察した。週 1 回は詳細観察を行った。

9.11.1.2 体重測定

雄は投与開始から剖検まで週 2 回（火、金曜日）、雌は交配前には週 2 回（火、金曜日、休薬期間を含む）、妊娠動物では妊娠 0, 7, 14 及び 20 日、分娩 0, 3 及び 4 日、未交尾雌は週 2 回（火、金曜日）に電子天秤（GX-4000、株式会社エー・アンド・デイ）を用いて測定し、測定日間の体重増加量を計算した。

9.11.1.3 摂餌量測定

毒性試験群は交配開始日まで、サテライト群は休薬期間を含み剖検まで給餌量（火、金曜日）を電子天秤（GX-4000、株式会社エー・アンド・デイ）で測定し、その翌日（水、土曜日）に残余量を測定して 1 日あたりの摂餌量を算出した。妊娠動物では妊娠 0~1, 3~4, 6~7, 10~11, 14~15, 17~18 及び 19~20 日、分娩 0~1 及び 2~3 日の摂餌量（g）を測定した。毒性試験群では交配中及び交配後の雄、未交尾の雌については摂餌量の測定は行わなかった。

9.11.1.4 交配

毒性試験群の各群雌雄各 10 匹を交配に供した。同群内の 4 週間投与した雄と 4 週間投与した雌を 1 対 1 で交配させ、毎日午前 9 時前後に膣栓の存在あるいは膣スメア中の精子の有無により交尾を確認した。交配開始後は交尾成立までの日数を記録した。交尾確認日を妊娠 0 日として起算した。なお、交配期間は最長 2 週間とした。

9.11.1.5 雄動物の剖検

交配期間終了後（絶食 16～24 時間後）、ペントバルビタールナトリウム（東京化成工業株式会社）水溶液（6.48 mg/mL, 5 mL/kg）の腹腔内投与による麻酔下で放血し、安楽死させて剖検した。病理組織学的検査に振りわけられた動物については対象器官を 10 vol% 中性緩衝ホルマリンで固定した。

9.11.1.6 未交尾雌の剖検

未交尾の雌（Animal No. 10506）は、交配期間終了後 25 日（絶食 16～24 時間後）にペントバルビタールナトリウム（東京化成工業株式会社）水溶液（6.48 mg/mL, 5 mL/kg）の腹腔内投与による麻酔下で放血し、安楽死させて剖検した。卵巣及び子宮は 10 vol% 中性緩衝ホルマリンで固定し保存した。

9.11.1.7 分娩の観察及び剖検

交尾確認した雌動物は全例自然分娩させた。分娩観察時刻に分娩を開始している母動物については分娩状態を調べた。分娩終了日を分娩 0 日として分娩後日数を起算した。分娩開始の日時をもとに妊娠期間（交尾確認日より第 1 児娩出時まで）及び出産率〔（生存児出産雌数/妊娠雌数）×100〕を求めた。分娩後は哺育状態を観察した。母動物は分娩後 4 日（分娩 4 日が休日の場合は 5 または 6 日、絶食 16～24 時間後）にペントバルビタールナトリウム（東京化成工業株式会社）水溶液（6.48 mg/mL, 5 mL/kg）の腹腔内投与による麻酔下で放血して剖検し、黄体数及び着床痕数を調べた。子宮及び卵巣を 10 vol% 中性緩衝ホルマリンで固定した。病理組織学的検査に振りわけられた動物の器官は 10 vol% 中性緩衝ホルマリンで固定した。

9.11.1.8 交尾率及び受胎率の算出方法

以下の方法に従って交尾率及び受胎率を各群ごとに求めた。

$$\text{交尾率} = (\text{交尾動物数}/\text{同居動物数}) \times 100$$

$$\text{受胎率} = (\text{妊娠動物数}/\text{交尾動物数}) \times 100$$

9.11.1.9 血液学的検査

検査頻度	: 各剖検時
例数	: 各群雌雄各 5 例（雌雄とも動物番号の若い順に 5 例のみ），サテライト群各 5 例

採血量 : 約 2 mL

採血方法 : ペントバルビタールナトリウム（東京化成工業株式会社）水溶液（6.48 mg/mL, 5 mL/kg）を腹腔内投与し、麻酔下で後大静脈腹部から注射器を用いて採血した。CA-5000 を用いた測定項目には、3.8 w/v% クエン酸ナトリウム溶液を 100 μL 添加した注射器で約 1 mL 採血し抗凝固処理後、遠心分離（4°C, 1710×g, 3000 rpm, 15 分間）して得られた血漿を使用した。その他の項目は、注射器で採血し、EDTA-2K で抗凝固処理した全血を使用し ADVIA120 を用いて測定した。白血球分類については、バックアップ用として血液塗抹標本を作製したが測定値に異常がないことから、試験終了までに廃棄する予定である。

検査項目及び方法 : 以下の項目について検査した。

検査項目	単位	測定方法	機種
赤血球数	10 ⁶ /mm ³	2 角度レーザー-フローサイトメトリ-法	ADVIA120 ^{a)}
白血球数	10 ³ /mm ³	2 角度レーザー-フローサイトメトリ-法	ADVIA120 ^{a)}
ヘマトクリット値	%	計算式により算出	ADVIA120 ^{a)}
ヘモグロビン濃度	g/dL	アンメトヘモグロビン変法	ADVIA120 ^{a)}
血小板数	10 ³ /mm ³	2 角度レーザー-フローサイトメトリ-法	ADVIA120 ^{a)}
MCV	fL	2 角度レーザー-フローサイトメトリ-法	ADVIA120 ^{a)}
MCH	pg	計算式により算出	ADVIA120 ^{a)}
MCHC	g/dL	計算式により算出	ADVIA120 ^{a)}
網状赤血球数	%	RNA 染色法によるレーザー-フローサイトメトリ-法	ADVIA120 ^{a)}
白血球分類 ^{b)}	10 ³ /mm ³ , %	ペルオキシダーゼ染色によるフローサイトメトリ-法及び 2 角度レーザー-フローサイトメトリ-法	ADVIA120 ^{a)}
プロトロンビン時間	sec	光散乱法	CA-5000 ^{c)}
活性化部分トロンボプラスチン時間	sec	光散乱法	CA-5000 ^{c)}

a) 総合血液学検査装置 (ADVIA120, Bayer Diagnostics Manufacturing Ltd.)

b) 検査項目：好酸球、好塩基球、好中球、单球、リンパ球、大型非染色細胞

c) 全自動血液凝固測定装置 (CA-5000, シスメックス株式会社)

9.11.1.10 血液生化学的検査

検査頻度 : 各剖検時

例数 : 各群雌雄各 5 例（雌雄とも動物番号の若い順に 5 例のみ）、サテライ卜群各 5 例

採血量 : 約 3 mL
 採血方法 : 腹大動脈から採血し、室温で 20~60 分間静置後、遠心分離（室温、
 1710×g, 3000 rpm, 15 分間）して得られた血清を用いた。
 検査項目及び方法 : 以下の項目について検査した。

検査項目	単位	測定方法	機種
ASAT	IU/L	JSCC 標準化対応	JCA-BM8 ^{a)}
ALAT	IU/L	JSCC 標準化対応	JCA-BM8 ^{a)}
ALP	IU/L	JSCC 標準化対応	JCA-BM8 ^{a)}
LDH	IU/L	Wróblewski-La Due 法	JCA-BM8 ^{a)}
CPK	IU/L	JSCC 標準化対応	JCA-BM8 ^{a)}
総ビリルビン	mg/dL	パナジン酸酸化法	JCA-BM8 ^{a)}
総蛋白	g/dL	ピウレット法	JCA-BM8 ^{a)}
アルブミン	g/dL	BCG 法	JCA-BM8 ^{a)}
総コレステロール	mg/dL	COD・HDAOS 法	JCA-BM8 ^{a)}
トリグリセリド	mg/dL	GPO・HDAOS 法, グリセリン消去法	JCA-BM8 ^{a)}
ブドウ糖	mg/dL	ヘキソナーゼ・G-6-PDH 法	JCA-BM8 ^{a)}
尿素窒素	mg/dL	ウレアーゼ・GIDH 法	JCA-BM8 ^{a)}
クレアチニン	mg/dL	クレアチナーゼ・F-DAOS 法	JCA-BM8 ^{a)}
無機リン	mg/dL	PNP・XDH 法	JCA-BM8 ^{a)}
Ca	mg/dL	MXB 法	JCA-BM8 ^{a)}
Na	mEq/L	電極法	JCA-BM8 ^{a)}
K	mEq/L	電極法	JCA-BM8 ^{a)}
Cl	mEq/L	電極法	JCA-BM8 ^{a)}
総胆汁酸	μmol/L	酵素比色法	U-3200 ^{b)}
蛋白分画 ^{c)}	%	電気泳動法	AES320 ^{d)}

a) 自動分析装置 (JCA-BM8, 日本電子株式会社)

b) 分光光度計 (U-3200, 株式会社日立製作所)

c) 検査項目：アルブミン比率, α_1 -グロブリン比率, α_2 -グロブリン比率,
 β -グロブリン比率, γ -グロブリン比率, A/G 比

d) 自動電気泳動分析装置 (オリンパス AES320, オリンパス光学工業株式会社)

9.11.1.11 器官重量（絶対及び相対重量）

毒性試験群の各群雌雄各 5 匹（雌雄とも動物番号の若い順に 5 例）及びサテライト群の動物について器官重量を測定した。重量は電子天秤 (GX-4000 または HR-200, 株式会社エー・アンド・デイ) を用いて測定した。

器官名 : 脳（小脳, 橋, 延髄を含む）, 胸腺, 心臓, 肝臓, 脾臓, 副

腎（左右），腎臓（左右），精巢（左右），精巢上体（左右），
精囊，前立腺，卵巢（左右）

9.11.1.12 病理組織学的検査

毒性試験群については全群の雌雄各 5 例（雌雄とも動物番号の若い順に 5 例）及びサテライト群の動物について下記に示した器官及び組織の固定を行った。対照群と高用量群の雌雄各 5 例（動物番号の若い順に 5 例）について下記に示した器官及び組織の病理組織学的検査を実施した。なお、肝臓の病理組織学的検査は 25 mg/kg 群から雄の肝臓重量が増加したことから全群について実施した。器官及び組織は、10 vol% 中性緩衝ホルマリン（精巢及び精巢上体はブアン液）で固定した。固定した後、パラフィン包埋、薄切を行い、H.E. 染色した標本を、鏡検した。精巢についてはさらに、PAS・ヘマトキシリン染色も実施した。精巢は精細管の各 Stage（ヘマトキシリン染色標本で判別できる範囲）に留意し、鏡検を実施した。特定の Stage に特異的な変化はみられなかった。Stage の鑑別はラットの精子形成サイクル¹⁾に準じて（Stage I-XIV）鑑別した。

器官名 : 心臓、脾臓、胸腺、骨髓（大腿骨）、頸下リンパ節**、腸間膜リンパ節、気管、肺（気管支を含む）*、小腸〔十二指腸、空腸、回腸（パイエル板を含む）〕、大腸〔盲腸、結腸（パイエル板を含む）、直腸〕、肝臓、腎臓*、膀胱、精巢*、精巢上体*、精囊*、前立腺、卵巢*、子宮、甲状腺*、副腎*、大脳、小脳、橋、延髄、脊髄（胸部）、坐骨神経**、脛骨神経**

*；左右両側を検査した。

**；左右両側を採取し、左側を検査した。

標本の保存 : 上記の諸器官及び組織については真空パック後保存した。

参考文献

- 1) 高橋道人編 “精巢毒性評価のための精細管アトラス - ラット、マウス、イヌ -”，ソフトサイエンス社、東京、1994

9.11.2 出生児（F1）の観察

出生児数（生存及び死亡）、性別、外形（口腔内を含む）の観察を行い、出生率〔（出生日の生存 F1 数/着床痕数）×100〕を算出した。出産後死亡した児は可能なものについて、外形を観察し、10 vol% 中性緩衝ホルマリンに固定して保存した。哺育期間中は、全例について母動物の観察と同時に 1 腹毎に一般状態を観察した。また、生後 4 日の生存率〔（生後 4 日の生存 F1 数/生後 0 日の生存 F1 数）×100〕を算出した。生存例については生後 0、4 日に電子天秤（GX-4000、株式会社エー・アンド・デイ）を用いて体重測定を行った。測定は個体毎に行ったがデータの集計は 1 腹の雌雄それぞれの平均を一単位とした。

9.11.2.1 生後 4 日の剖検

生後 4 日（生後 4 日が休日の場合は 5 または 6 日）に、各同腹児全例をエーテル麻酔下で放血後、外形の異常の有無を観察して剖検した。

9.12 回復性検査

サテライト群の対照群と 250 mg/kg 群の雌雄各 5 例について、投与期間終了後に 2 週間の休薬期間を設けて、回復性の有無を観察した。

休薬期間中には一般状態を毎日 1 回、体重及び摂餌量の測定を週 2 回（体重及び給餌量測定：火、金曜日、残餌量測定：水、土曜日）行った。

休薬期間終了時には血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定を実施し、病理組織学的検査のための器官を保存した。投与期間終了時の病理組織学的検査で被験物質投与の影響が認められなかったため、休薬期間終了時の病理組織学的検査は実施しなかった。詳細は「9.11 観察及び検査項目」を参照した。

9.13 統計学的手法

本試験のデータは、MUSCOT 統計解析ソフトウェア（ユックムス株式会社）を用いて検定した。交尾率、受胎率及び出産率については Fisher の直接確率法を用いて検定した。その他の計量データ（体重、体重増加量、摂餌量、交尾成立までの日数、妊娠期間、着床痕数、出生率、生後 4 日生存率、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量）は、動物毎に得られた値、あるいは 1 腹毎の平均値または出現率を 1 標本として、まず、Bartlett 法により各群の分散の一様性の検定を行った。その結果、分散が一様の場合には Dunnett 法を用いて被験物質各群と対照群との対比較検定を行った。分散が一様でない場合には、順位変換を行った後 Dunnett 型を用いて被験物質各群と対照群との平均順位の対比較検定を行った。回復性検査のデータは、対照群と高用量群の間での F 検定により分散の一様性の検定を行った。その結果、分散が一様の場合には t 検定を用いて被験物質群と対照群との比較検定を行った。分散が一様でない場合には、Wilcoxon 検定を用いて被験物質群と対照群との比較検定を行った。一般状態、剖検所見（黄体数、着床痕数を除く）及び病理組織学的検査については統計学的解析は行わなかった。不妊動物の交配後の体重及び摂餌量は統計学的解析から、一般状態はデータ処理からそれぞれ除外した。

9.14 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと

予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたことはなかつた。

10. 結果

10.1 親動物に対する影響

10.1.1 一般状態 (Tables 1-1~1-4, 11, Appendices 1-1~1-7, 11-1~11-4)

いずれの群においても死亡はなかった。一般状態の観察では投与期間及び休薬期間を通して異常はみられなかった。

妊娠期間及び出産率には対照群と被験物質群の間に有意な差はみられなかった。

10.1.2 体重 (Tables 2-1~2-8, Appendices 2-1~2-33)

投与期間及び休薬期間を通していずれの測定時においても、雌雄ともに対照群と被験物質群との間に体重及び体重増加量に有意な差はみられなかった。

10.1.3 摂餌量 (Tables 3-1~3-4, Appendices 3-1~3-16)

雄では投与 28-29 日、雌では投与 31-32 日に 250 mg/kg 群で対照群と比べて摂餌量の低値あるいは高値がみられた。投与期間及び休薬期間を通してその他のいずれの測定時においても、雌雄とも対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

10.1.4 交配 (Table 4, Appendices 4-1~4-4)

交尾率、受（授）胎率及び交尾成立までの平均日数について、被験物質群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

10.1.5 剖検所見 (Tables 7-1~7-4, 11, Appendices 7-1~7-4, 11-1~11-4)

雄では投与期間終了時の剖検で 250 mg/kg 群の 1 例 (Animal No. 10032) で肺に赤色巣がみられた。休薬期間終了時の剖検では対照群の 1 例 (Animal No. 10042) で肺に赤色巣がみられた。2.5 及び 25 mg/kg 群で異常はみられなかった。赤色巣は新鮮な所見であることから、放血時に発生したと考えられ被験物質投与の影響ではないと判断した。

雌では投与期間終了時及び休薬期間終了時のいずれにおいても被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。未交尾の雌 (Animal No. 10506) の剖検においても異常はみられなかった。

着床痕数については、対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

10.1.6 血液学的検査 (Tables 5-1~5-4, Appendices 5-1~5-8)

投与期間終了時には雄の 25 及び 250 mg/kg 群で活性化部分トロンボプラスチン時間が有意に短縮した。また 250 mg/kg 群では対照群と比べて赤血球数が有意に減少し好中球数が有意に増加した。雌では 25 及び 250 mg/kg 群で対照群と比べて好酸球数が有意に減少した。

休薬期間終了時では雄の 250 mg/kg 群で対照群と比べて、血小板数及び好中球数が有意に増加した。雌では対照群と被験物質投与群との間には有意な差はみられなかった。

10.1.7 血液生化学的検査 (Tables 6-1~6-4, Appendices 6-1~6-10)

投与期間終了時の雄ではすべての被験物質投与群で対照群と比べて β -グロブリン比率が有意に減少した。25 及び 250 mg/kg 群では対照群に比べてアルブミン及び A/G 比が有意に増加し、クレアチニン及び α_2 -グロブリン比率が有意に減少した。また、250 mg/kg 群では対照群と比べて ALP が有意に増加し、総ビリルビンが有意に減少した。25 mg/kg 群では対照群と比べて ALAT、総蛋白及び Ca が有意に増加した。雌では 25 及び 2.5 mg/kg 群で対照群と比べて総コレステロールが有意に減少したが、250 mg/kg 群ではいずれの測定項目においても対照群との間に有意な差はみられなかった。

休薬期間終了時には雄で対照群と比べて 250 mg/kg 群の総蛋白、アルブミン及び総コレステロールが有意に増加し、クレアチニン及び α_2 -グロブリン比率が有意に減少した。雌では、いずれの測定項目でも 250 mg/kg 群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

10.1.8 器官重量 (Tables 8-1~8-8, Appendices 8-1~8-8)

投与期間終了時では雄の 25 及び 250 mg/kg 群で肝臓重量（絶対値及び相対値）が対照群と比べて有意に増加した。雌では 2.5 mg/kg 群の肝臓重量（相対値）が対照群と比べて有意に減少した。

休薬期間終了時では雄の 250 mg/kg 群の肝臓重量（絶対値及び相対値）及び心臓重量（絶対値及び相対値）が増加した。雌では 250 mg/kg 群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

10.1.9 病理組織学的検査 (Tables 9-1~9-4, Appendices 9-1~9-5)

投与期間終了時の病理組織学的検査は相対及び絶対重量が増加した肝臓を除き、対照群と 250 mg/kg 群で実施した。

雄では副腎に束状帶細胞の空胞化が対照群及び 250 mg/kg 群で各 2/5 例にみられた。心臓では左心室心筋の纖維化が対照群及び 250 mg/kg 群で各 1/5 例に、左心室心筋の単核細胞浸潤が 250 mg/kg 群に 2/5 例みられた。右心室心筋の単核細胞浸潤が対照群の 1/5 例にみられた。

雄では腎臓に尿細管の好塩基性変化が対照群及び 250 mg/kg 群で 1/5~3/5 例にみられた。対照群にみられた変化として尿細管腔内に硝子円柱、尿細管上皮の空胞化、皮質の鉱質沈着及び単核細胞浸潤が 1/5 例にみられた。

雄では左肺で肺胞の泡状細胞蓄積が対照群で 2/5 例及び 250 mg/kg 群で 1/5 例みられた。右肺では肺胞の泡状細胞蓄積が対照群の 1/5 例及び 250 mg/kg 群の 2/5 例みられた。他に骨化生が対照群の 1/5 例にみられた。また対照群で動脈壁の鉱質沈着が 2/5 例、肺胞の単核細胞浸潤が 1/5 例にみられた。その他の器官には病理組織学的な変化はみられなかった。

雌では左腎臓に尿細管の好塩基性変化が対照群で 3/5 例、皮質の単核細胞浸潤が 1/5 例みられ、250 mg/kg 群で 1/5 例に皮質髓質境界部の鉱質沈着がみられた。右腎臓では対照群で皮質の単核細胞浸潤が 1/5 例、腎盂移行上皮の好酸球浸潤及び腎盂腔内の異物が 1/5 例に、250 mg/kg 群で皮質髓質境界部の鉱質沈着が 1/5 例にみられた。左肺では肺胞の泡状細胞蓄積が対照群及び 250 mg/kg 群で各 1/5 例みられた。また、対照群では血管周囲の炎症細胞浸潤が 1/5 例及び

肺胞上皮の増殖が 1/5 例にみられた。右肺では肺胞の泡沫細胞蓄積が、対照群の 1/5 例及び 250 mg/kg 群の 2/5 例にみられた。対照群では肉芽腫が 1/5 例に、250 mg/kg 群の 3/5 例に動脈壁の鉱質沈着がみられた。また、対照群では気管には線毛上皮の扁平上皮化生が 1/5 例にみられた。その他の組織には異常はみられなかった。

対照群及びすべての被験物質投与群の病理組織学的検査を実施した肝臓では、雄で単核細胞浸潤が対照群、2.5, 25 mg/kg 群及び 250 mg/kg 群でみられた。250 mg/kg 群で限局性胆管の増殖がみられた。雌では単核細胞浸潤が対照群及び 2.5 及び 25 mg/kg 群でみられた。その他に肝細胞の空胞化が対照群及び 2.5 mg/kg 群でみられた。

投与期間終了時に認められた所見はいずれも軽度で当社背景データにみられる変化であり、発現頻度も対照群と 250 mg/kg 群との間に差はみられなかった。

10.2 出生児 (F1) の観察

10.2.1 出生日の観察 (Tables 10-1, 10-2, 11, Appendices 10-1~10-3, 11-1~11-4)

出産児数及び出生率は、対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。外形観察では、いずれの群にも異常はみられなかった。

性比は対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

10.2.2 一般状態 (Tables 10-1, 10-2, 11, Appendices 10-1~10-3, 11-1~11-4)

生後 4 日生存率は、対照群と被験物質群との間に有意な差はなかった。

いずれの群においても一般状態に異常は認められなかった。

10.2.3 体重 (Table 12, Appendices 12-1~12-4)

対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

10.2.4 生後 4 日の剖検所見 (Table 13, Appendices 13-1, 13-2)

いずれの群においても異常はみられなかった。

11. 考察

2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾールの0(対照), 2.5, 25及び250 mg/kg/日を各群雌雄各10例のCrj:CD (SD) IGSラットに28日間強制経口投与し、その後交配させて生殖能力を観察するとともに被験物質の反復投与毒性を調べ、さらに2週間の休薬期間を設けて発現した毒性の回復性についても検討した。対照群には5 w/v%アラビアゴム水溶液を被験物質群と同様の方法で投与した。

親動物に対する影響

いずれの群においても死亡はなかった。投与期間及び休薬期間を通して一般状態、体重及び摂餌量に被験物質投与の影響はみられなかった。生殖能力については、交尾率、受(授)胎率、交尾成立までの平均日数、妊娠期間、着床痕数及び出産率に、被験物質投与の影響はみられなかった。

投与期間終了時の血液学的検査では、25 mg/kg群以上の雄で活性化部分トロンボプラスチン時間が短縮した。その他に250 mg/kg群では赤血球数が有意に減少し、好中球数が増加した。休薬期間終了時の血液学的検査では雄の250 mg/kg群で血小板数及び好中球数が増加した。雌では、25 mg/kg群以上で好酸球数が減少したが、休薬期間終了時の検査では、被験物質投与の影響はみられなかった。

投与期間終了時の血液生化学的検査では、雄の25 mg/kg群以上で、アルブミンが高値を示し、A/G比が増加し、 α_2 -グロブリン比率及び β -グロブリン比率が減少した。その他にクレアチニンの低値がみられた。250 mg/kg群ではALPが増加し総ビリルビンが減少した。また、25 mg/kg群ではALAT、総蛋白及びCaが増加した。雌では2.5及び25 mg/kg群で総コレステロールが減少したが、250 mg/kg群ではいずれの測定項目においても対照群との間に有意な差はみられなかった。休薬期間終了時の血液生化学的検査では雄の250 mg/kg群で総蛋白、アルブミン及び総コレステロールが高値を示し、 α_2 -グロブリン比率が減少した。また、クレアチニンが低値を示した。アルブミンの高値及びクレアチニンの低値は投与期間終了時と同様であった。雌では、いずれの測定項目にも被験物質投与の影響はみられなかった。

投与期間終了時及び休薬期間終了時の剖検においては、雄及び雌動物のいずれにも被験物質投与の影響は認められなかった。

投与期間終了時の器官重量では、25 mg/kg群以上で雄の肝臓重量(絶対値及び相対値)が増加した。雌では被験物質投与の影響は認められなかった。

休薬期間終了時の器官重量では、雄の250 mg/kg群の肝臓重量(絶対値及び相対値)及び心臓重量(絶対値及び相対値)が増加した。雌では器官重量に被験物質投与の影響は認められなかった。

投与期間終了時の病理組織学的検査では相対及び絶対重量が増加した肝臓を除き対照群と250 mg/kg群で実施した。

投与期間終了時の病理組織学的検査では、250 mg/kg群の雄で副腎に細胞の空胞化、心臓に心室心筋の纖維化及び単核細胞浸潤がみられた。腎臓では尿細管の好塩基性変化、肺では肺

胞の泡沫細胞蓄積、血管周囲の炎症性細胞浸潤がみられた。

雌では、250 mg/kg 群で腎臓の皮質髓質境界部の鉱質沈着、肺胞の泡沫細胞蓄積、動脈壁の鉱質沈着、気管の線毛上皮の扁平上皮化生、腸間膜リンパ節の樹状細胞様細胞の増加が認められた。

対照群及びすべての被験物質投与群の病理組織学的検査を実施した肝臓では、雄で単核細胞浸潤が対照群、2.5, 25 mg/kg 群及び 250 mg/kg 群でみられた。250 mg/kg 群で限局性胆管の増殖がみられた。雌では単核細胞浸潤が対照群及び 2.5 及び 25 mg/kg 群でみられた。その他に 2.5 mg/kg 群で肝細胞の空胞化が対照群及び 2.5 mg/kg 群でみられた。

投与期間終了時の病理組織学的検査で認められた所見はいずれも軽度なもので当社背景データにみられる変化であり、発現頻度も対照群と 250 mg/kg 群との間に差はみられなかった。このように被験物質投与に起因する病理組織学的異常所見がみられなかつたことから休葉期間終了時の病理組織学的検査は実施しなかつた。

出生児への影響

出産児数、出生率、性比及び生後 4 日生存率に被験物質投与の影響はみられなかつた。いずれの群にも外形異常児はみられず、一般状態、体重及び生後 4 日の剖検で被験物質投与の影響は認められなかつた。

以上のように、本試験条件下では、雄の 25 mg/kg 群以上の血液生化学的検査でアルブミンの増加等、血液学的検査で活性化部分トロンボプラスチン時間の低下等ならびに肝臓重量の増加がみられたことから、一般毒性学的無毒性量は 2.5 mg/kg/日と判断した。

また、交尾率、妊娠率、出産率及び出生児への影響が認められないことから生殖発生毒性学的無毒性量は 250 mg/kg/日と判断した。

別添 A

被験物質に関する資料

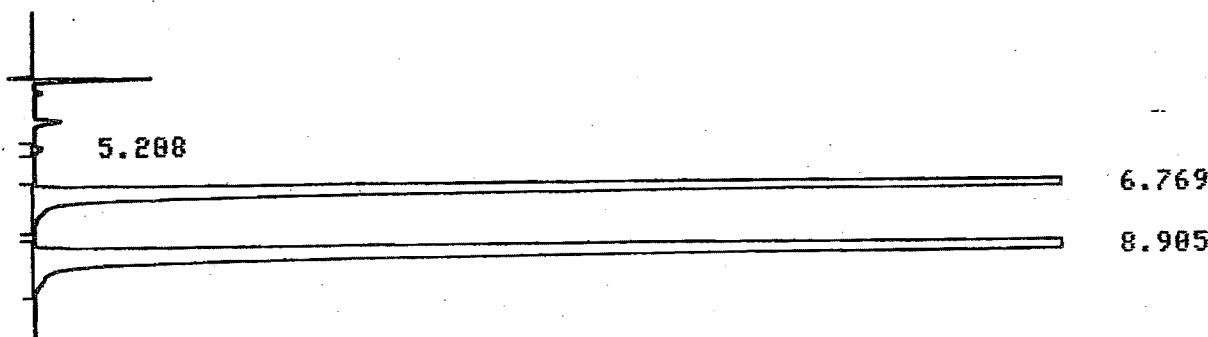
試験成績表 (TINUVIN327)	36
調製液中の DBHCB 濃度測定法	37
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-1	40
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-2	41
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-3	42
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-4	43

試験成績表

Ciba

製品名	TINUVIN 327
ロット番号	05004IX3
数量	1kg
納入年月日	平成 16 年 3 月 4 日
検査年月日	平成 16 年 3 月 2 日

含有量	液体クロマトグラフィーによる。	99.9 %
-----	-----------------	--------



C-R5A CHROMATOPAC

CHANNEL NO 1
SAMPLE NO 0
REPORT NO 9
IS WT 0.0999

FILE 5
METHOD 63
SAMPLE WT 0.0516

PKNO	TIME	AREA	HK	IDNO	CONC	NAME
1	5.208	1648				
2	6.769	514494	R	1		1010
3	8.905	765875		2	99.9389	327
	TOTAL	1282009			99.9389	

上記ロットに關し品質保証試験を行った結果、
弊社製品規格に合格していることを御報告申し上げます。

チバ・スペシャルティ・ケミカルズ 株式会社
添加剤事業部／生産製品管理室
東京都港区浜松町2-4-1

TEL:03-5403-8123
FAX:03-5403-8138

検印省略

調製液中の DBHCB 濃度測定法

1. 標準物質

被験物質を標準物質として用いた。

2. 試薬

名称	等級	製造者	ロット番号
テトラヒドロフラン (THF)	HPLC 用	和光純薬工業株式会社	TCG8167 ASG9964
メタノール	HPLC 用	和光純薬工業株式会社	KLR6024 KLN6056 KLM6071
N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)	HPLC 用	和光純薬工業株式会社	ASJ9677 KLL9278
超純水	—	純水を Milli-Q システムにて精製したもの。	—

3. 使用機器及び材料

3.1 測定機器

名称	型式	製造者
HPLC システム	島津 10A	株式会社島津製作所
検出器	島津 SPD-10A	株式会社島津製作所
データ処理装置	Millennium 32	日本ウォーターズ株式会社

3.2 その他の機器及び材料

名称	型式	製造者
天秤	R-200D	Sartorius
超音波洗浄器	UT-204	シャープ株式会社
スターラー	SR350	アドバンテック東洋株式会社
超純水製造装置	Milli-Q システム	日本ミリポア株式会社

4. 移動相 [メタノール／THF／超純水混液 (2:2:1, v/v/v)] の調製方法

メタノール、THF 及び超純水を 2:2:1 (v/v/v) の割合で混合し、超音波減圧処理により脱気した。

5. 標準溶液の調製 (n=1)

DBHCB 約 20 mg を精密に量り、DMF を加えて正確に 20 mL とし、標準原液とした (1000 µg/mL)。標準原液を正確に 1 mL 量り、DMF で正確に 20 mL とし、標準溶液とした (50 µg/mL)。用時調製した。

6. 測定法

6.1 HPLC 測定条件

検出器	: 紫外吸光光度計 (測定波長: 295 nm)
カラム	: Symmetry C18 5 µm (150×4.6 mm i.d.; 日本ウォーターズ株式会社)
カラム温度	: 50°C
試料温度	: 設定なし (室温)
移動相	: メタノール/THF/超純水混液 (2:2:1, v/v/v)
流量	: 1.5 mL/min
注入量	: 10 µL
測定時間	: 7 分

6.2 システムの再現性

測定開始時に、標準溶液 (50 µg/mL) につき、上記の条件で測定を 6 回繰り返したとき、DBHCB のピーク面積の相対標準偏差 (RSD) が 2.0% 以下であったので、適とした。

7. 試料溶液の調製 (n=2)

7.1 0.25 mg/mL 調製液からの調製

調製液をスターラーで攪拌しながら、1 mL を正確に量り、DMF で正確に 20 mL とした (12.5 µg/mL)。

7.2 2.5 mg/mL 調製液からの調製

調製液をスターラーで攪拌しながら、1 mL を正確に量り、DMF で正確に 50 mL とした (50 µg/mL)。

7.3 25 mg/mL 調製液からの調製

調製液をスターラーで攪拌しながら、1 mL を正確に量り、DMF で正確に 50 mL とした。この液 1 mL を正確に量り、DMF で正確に 10 mL とした (50 µg/mL)。

8. 調製液濃度

標準溶液を 2 回測定後、試料溶液を 1 回ずつ測定した。得られたピーク面積から Millennium 32 に組み込まれた定量計算方法 (一点検量線法) によって検量線を作成し、

CERTIFICATE OF ANALYSIS

(1) Analysis : Concentration of the Test Article in the Dosing Preparation

(2) Experimental

Test Article : DBHCB
Lot No. : 05004IX3
Vehicle : 5 w/v% Gum arabic solution
Form : Suspension
Sampling Size : 1 mL

(3) Results

Date of Preparation	Date of Analysis	Target Conc. (mg/mL)	Found Conc. (mg/mL)	Found/Target* (%)
		0.25	0.26509	106.0
June 22, 2004	June 22, 2004	2.5	2.7204	108.8
		25	25.221	100.9

Data are the mean values of 2 determinations.

*Acceptable range: 100 ± 10%.

Analytical Supervisor:

Date:

June 22, 2004

CERTIFICATE OF ANALYSIS

(1) Analysis : Stability and Homogeneity of the Test Article in the Dosing Preparation

(2) Experimental

Test Article : DBHCB
Lot No. : 05004IX3
Vehicle : 5 w/v% Gum arabic solution
Form : Suspension
Sampling Size : 1 mL

(3) Results

Container	Storage Conditions Temperature and Duration	Stability(%)*	
		Conc. of Analyte (mg/mL)	Homogeneity(%)**
Tight, light-resistant container	Initial	0.25	25
		100.0	100.0
		1.5	0.4
	After 7 days under refrigeration	100.6	100.5
		2.1	1.0

* Remaining % (mean of 6 values). Acceptable range: $100 \pm 10\%$.

**Coefficient of variation (%), n=6. Acceptable range: 10% or less.

Date of analysis: June 22, 2004 to June 29, 2004

Analytical Supervisor:

Date:

June 30, 2004

CERTIFICATE OF ANALYSIS

(1) Analysis : Stability and Homogeneity of the Test Article in the Dosing Preparation

(2) Experimental

Test Article : DBHCB
Lot No. : 05004IX3
Vehicle : 5 w/v% Gum arabic solution
Form : Suspension
Sampling Size : 1 mL

(3) Results

Container	Storage Conditions Temperature and Duration	Stability(%)*	
		Conc. of Analyte (mg/mL)	Homogeneity(%)**
	Initial	0.25	25
Tight, light-resistant container		100.0	100.0
		1.5	0.4
	After 14 days under refrigeration	100.4	100.1
		1.0	0.6

* Remaining % (mean of 6 values). Acceptable range: $100 \pm 10\%$.

**Coefficient of variation (%), n=6. Acceptable range: 10% or less.

Date of analysis: June 22, 2004 to July 6, 2004

Analytical Supervisor:

Date:

July 7, 2004

CERTIFICATE OF ANALYSIS

(1) Analysis : Concentration of the Test Article in the Dosing Preparation

(2) Experimental

Test Article : DBHCB
Lot No. : 05004IX3
Vehicle : 5 w/v% Gum arabic solution
Form : Suspension
Sampling Size : 1 mL

(3) Results

Date of Preparation	Date of Analysis	Target Conc. (mg/mL)	Found Conc. (mg/mL)	Found/Target* (%)
		0.25	0.25500	102.0
August 13, 2004	August 20, 2004	2.5	2.5759	103.0
		25	25.634	102.5

Data are the mean values of 2 determinations.

*Acceptable range: 100 ± 10%.

Analytical Supervisor:

Date:

August 20, 2004

(Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.
Drug Safety Research Laboratories)

別添 B

Tables

1-1	Clinical signs in males (Administration period)	46
1-2	Clinical signs in females (Administration period)	47
1-3	Clinical signs in males (Recovery period)	48
1-4	Clinical signs in females (Recovery period)	49
2-1	Body weight of males	50
2-2	Body weight gain of males	51
2-3	Body weight of females – Before mating	52
2-4	Body weight gain of females – Before mating	53
2-5	Body weight of dams (F0) – Gestation period	54
2-6	Body weight gain of dams (F0) – Gestation period	55
2-7	Body weight of dams (F0) – Lactation period	56
2-8	Body weight gain of dams (F0) – Lactation period	57
3-1	Food consumption in males	58
3-2	Food consumption in females – Before mating	59
3-3	Food consumption in dams (F0) – Gestation period	60
3-4	Food consumption in dams (F0) – Lactation period	61
4	Mating performance	62
5	Abbreviations of hematology parameters	63
5-1	Hematology in males (End of drug administration)	64
5-2	Hematology in females (End of drug administration)	65
5-3	Hematology in males (End of recovery test)	66
5-4	Hematology in females (End of recovery test)	67
6	Abbreviations of blood chemistry parameters	68
6-1	Blood chemistry in males (End of drug administration)	69
6-2	Blood chemistry in females (End of drug administration)	70
6-3	Blood chemistry in males (End of recovery test)	71
6-4	Blood chemistry in females (End of recovery test)	72
7-1	Gross pathological findings in males (End of drug administration)	73
7-2	Gross pathological findings in females (End of drug administration)	74
7-3	Gross pathological findings in males (End of recovery test)	75
7-4	Gross pathological findings in females (End of recovery test)	76

8	Abbreviations of organ weights	77
8-1	Organ weight in males (End of drug administration)	78
8-2	Organ weight in females (End of drug administration)	79
8-3	Organ weight in males (End of recovery test)	80
8-4	Organ weight in females (End of recovery test)	81
8-5	Relative organ weight in males (End of drug administration)	82
8-6	Relative organ weight in females (End of drug administration)	83
8-7	Relative organ weight in males (End of recovery test)	84
8-8	Relative organ weight in females (End of recovery test)	85
9-1	Histopathological findings in males [H.E. staining] (End of drug administration)	86
9-2	Histopathological findings in females [H.E. staining] (End of drug administration)	88
9-3	Histopathological findings in males [Testis, PAS-Hematoxylin staining] (End of drug administration)	90
9-4	Histopathological findings in animals [Liver, H.E. staining] (End of drug administration)	91
10-1	Clinical signs in pups (F1) – Lactation period	92
10-2	External findings at birth (F1)	93
11	Development of pups (F1) up to Day 4 after birth	94
12	Body weight of pups (F1) – Lactation period	95
13	Gross pathological findings in pups (F1) at Day 4 after birth	96

Table 1-1 Clinical signs in males

Study No. : SBL75-31

(Administration period)

Dose (mg/kg)	Control	2.5	25	250
No. of animals	15	10	10	15
Normal	15	10	10	15

Table 1-2 Clinical signs in females (Administration period)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg)	Control	2.5	25	250
Before mating				
No. of animals	15	10	10	15
Normal	15	10	10	15
Mating period				
No. of animals	10	10	10	10
Normal	10	10	10	10
Gestation period				
No. of animals	9	9 ¹⁾	10	10
Normal	9	9	10	10
Lactation period				
No. of animals	9	10	10	10
Normal	9	10	10	10

1): Except an animal in which copulation was not confirmed.

Table 1-3 Clinical signs in males

Study No. : SBL75-31

(Recovery period)

Dose (mg/kg)	Control	250
No. of animals	5	5
Normal	5	5

Table 1-4 Clinical signs in females

Study No. : SBL75-31

(Recovery period)

Dose (mg/kg)	Control	250
No. of animals	5	5
Normal	5	5

Table 2-1

Body weight of males (mean \pm S.D. , g)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Day	Control	2.5	25	250
(Administration period)				
0	187.9 \pm 4.3 (15)	187.0 \pm 4.6 (10)	185.2 \pm 3.7 (10)	187.7 \pm 6.0 (15)
3	213.4 \pm 6.9 (15)	212.4 \pm 5.9 (10)	212.0 \pm 5.7 (10)	215.3 \pm 7.6 (15)
7	245.9 \pm 9.8 (15)	246.8 \pm 7.5 (10)	245.6 \pm 7.9 (10)	248.5 \pm 11.2 (15)
10	270.8 \pm 13.2 (15)	270.9 \pm 9.4 (10)	267.5 \pm 14.7 (10)	272.1 \pm 14.7 (15)
14	299.5 \pm 15.9 (15)	299.3 \pm 13.1 (10)	293.4 \pm 20.0 (10)	301.4 \pm 18.9 (15)
17	319.1 \pm 18.0 (15)	316.4 \pm 15.1 (10)	310.8 \pm 24.8 (10)	319.0 \pm 20.3 (15)
21	340.6 \pm 20.4 (15)	339.9 \pm 17.9 (10)	332.6 \pm 28.4 (10)	341.5 \pm 23.5 (15)
24	358.1 \pm 22.3 (15)	355.7 \pm 19.6 (10)	346.5 \pm 30.9 (10)	356.6 \pm 24.2 (15)
28	377.1 \pm 24.0 (15)	374.9 \pm 22.4 (10)	364.2 \pm 35.9 (10)	373.7 \pm 26.0 (15)
31	385.2 \pm 24.7 (15)	386.2 \pm 24.8 (10)	368.9 \pm 36.5 (10)	380.5 \pm 28.1 (15)
35	402.8 \pm 25.3 (15)	403.1 \pm 24.4 (10)	383.6 \pm 36.4 (10)	394.7 \pm 30.9 (15)
38	412.4 \pm 25.0 (15)	415.4 \pm 26.4 (10)	395.3 \pm 38.2 (10)	406.4 \pm 31.6 (15)
42	428.7 \pm 26.5 (15)	432.4 \pm 25.5 (10)	413.0 \pm 40.7 (10)	421.1 \pm 32.1 (15)
45	438.7 \pm 27.5 (15)	442.3 \pm 27.5 (10)	421.9 \pm 40.1 (10)	430.7 \pm 35.2 (15)
49	449.6 \pm 30.5 (15)	452.2 \pm 29.3 (10)	430.7 \pm 39.3 (10)	439.3 \pm 34.9 (15)
52	455.8 \pm 31.5 (15)	459.5 \pm 30.6 (10)	438.8 \pm 41.2 (10)	444.7 \pm 34.4 (15)
(Recovery period)				
56	480.0 \pm 23.7 (5)		468.6 \pm 30.1 (5)	
59	489.6 \pm 22.4 (5)		477.6 \pm 29.1 (5)	
63	499.0 \pm 23.1 (5)		485.4 \pm 28.6 (5)	
66	505.6 \pm 19.8 (5)		493.2 \pm 25.6 (5)	
70	474.2 \pm 22.8 (5)		457.0 \pm 25.2 (5)	

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.
 Not significantly different from the control group by t-test.

Day 70 : Animals that were fasted

Table 2-2

Body weight gain of males (mean \pm S.D. , g)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Day	Control	2.5	25	250
(Administration period)				
0~3	25.5 \pm 3.3 (15)	25.4 \pm 2.9 (10)	26.8 \pm 3.0 (10)	27.7 \pm 2.9 (15)
3~7	32.5 \pm 3.9 (15)	34.4 \pm 2.8 (10)	33.6 \pm 4.2 (10)	33.1 \pm 4.6 (15)
7~10	24.9 \pm 5.4 (15)	24.1 \pm 4.8 (10)	21.9 \pm 7.5 (10)	23.7 \pm 5.3 (15)
10~14	28.7 \pm 4.9 (15)	28.4 \pm 5.7 (10)	25.9 \pm 6.6 (10)	29.3 \pm 5.4 (15)
14~17	19.5 \pm 4.1 (15)	17.1 \pm 3.7 (10)	17.4 \pm 5.2 (10)	17.6 \pm 3.8 (15)
17~21	21.5 \pm 3.9 (15)	23.5 \pm 5.3 (10)	21.8 \pm 4.3 (10)	22.5 \pm 4.3 (15)
21~24	17.5 \pm 4.0 (15)	15.8 \pm 2.9 (10)	13.9 \pm 3.8 (10)	15.1 \pm 4.6 (15)
24~28	19.1 \pm 4.0 (15)	19.2 \pm 4.5 (10)	17.7 \pm 6.4 (10)	17.1 \pm 5.6 (15)
28~31	8.1 \pm 5.8 (15)	11.3 \pm 4.2 (10)	4.7 \pm 5.0 (10)	6.8 \pm 4.7 (15)
31~35	17.6 \pm 4.3 (15)	16.9 \pm 2.0 (10)	14.7 \pm 4.2 (10)	14.1 \pm 4.5 (15)
35~38	9.6 \pm 2.3 (15)	12.3 \pm 5.3 (10)	11.7 \pm 3.8 (10)	11.7 \pm 4.0 (15)
38~42	16.3 \pm 4.7 (15)	17.0 \pm 3.2 (10)	17.7 \pm 5.1 (10)	14.7 \pm 6.0 (15)
42~45	9.9 \pm 5.5 (15)	9.9 \pm 5.0 (10)	8.9 \pm 1.9 (10)	9.6 \pm 4.2 (15)
45~49	10.9 \pm 5.4 (15)	9.9 \pm 4.3 (10)	8.8 \pm 4.3 (10)	8.7 \pm 3.2 (15)
49~52	6.2 \pm 4.1 (15)	7.3 \pm 3.3 (10)	8.1 \pm 3.3 (10)	5.4 \pm 4.3 (15)
52~56	11.6 \pm 4.7 (5)			10.8 \pm 6.1 (5)
(Recovery period)				
56~59	9.6 \pm 2.2 (5)			9.0 \pm 5.4 (5)
59~63	9.4 \pm 5.5 (5)			7.8 \pm 5.4 (5)
63~66	6.6 \pm 4.8 (5)			7.8 \pm 5.1 (5)
66~70	-31.4 \pm 3.6 (5)			-36.2 \pm 7.3 (5)

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.
 Not significantly different from the control group by t-test.

Day 70 : Animals that were fasted

Table 2-3

Body weight of females - Before mating (mean \pm S.D. , g)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Day	Control	2.5	25	250
(Administration period)				
0	151.9 \pm 6.3 (15)	154.7 \pm 7.5 (10)	153.8 \pm 5.4 (10)	153.1 \pm 7.0 (15)
3	163.5 \pm 7.3 (15)	165.1 \pm 9.4 (10)	165.4 \pm 6.9 (10)	163.8 \pm 7.5 (15)
7	175.8 \pm 9.8 (15)	177.1 \pm 11.6 (10)	178.9 \pm 10.5 (10)	176.9 \pm 10.2 (15)
10	186.7 \pm 12.3 (15)	188.4 \pm 14.7 (10)	192.4 \pm 10.8 (10)	187.5 \pm 10.3 (15)
14	197.2 \pm 15.4 (15)	201.6 \pm 18.3 (10)	204.8 \pm 12.8 (10)	198.6 \pm 11.7 (15)
17	205.0 \pm 16.2 (15)	209.3 \pm 19.0 (10)	214.1 \pm 14.0 (10)	206.4 \pm 12.7 (15)
21	215.7 \pm 18.2 (15)	224.4 \pm 20.9 (10)	226.3 \pm 12.7 (10)	219.3 \pm 13.8 (15)
24	223.5 \pm 19.5 (15)	232.0 \pm 21.7 (10)	232.8 \pm 13.0 (10)	226.7 \pm 14.0 (15)
28	233.2 \pm 20.9 (15)	243.0 \pm 23.3 (10)	243.5 \pm 12.3 (10)	237.2 \pm 15.3 (15)
31	238.6 \pm 22.7 (5)		246.4 \pm 17.3 (5)	
35	247.0 \pm 23.3 (5)		254.8 \pm 16.8 (5)	
38	251.4 \pm 29.2 (5)		258.4 \pm 18.5 (5)	
42	256.6 \pm 27.0 (5)		266.6 \pm 18.7 (5)	
45	261.8 \pm 27.5 (5)		273.8 \pm 18.0 (5)	
49	265.6 \pm 27.4 (5)		277.6 \pm 18.4 (5)	
52	270.0 \pm 22.5 (5)		281.6 \pm 20.5 (5)	
(Recovery period)				
56	277.2 \pm 22.8 (5)		288.2 \pm 15.7 (5)	
59	280.6 \pm 23.9 (5)		292.8 \pm 18.3 (5)	
63	285.2 \pm 22.4 (5)		298.0 \pm 15.9 (5)	
66	285.8 \pm 26.5 (5)		305.4 \pm 17.8 (5)	
70	268.2 \pm 21.4 (5)		283.0 \pm 17.5 (5)	

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.
 Not significantly different from the control group by t-test.

Day 70 : Animals that were fasted

Table 2-4

Body weight gain of females - Before mating (mean \pm S.D. , g)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Day	Control	2.5	25	250
(Administration period)				
0- 3	11.7 \pm 3.5 (15)	10.4 \pm 3.7 (10)	11.6 \pm 3.9 (10)	10.7 \pm 3.3 (15)
3- 7	12.3 \pm 3.6 (15)	12.0 \pm 3.8 (10)	13.5 \pm 5.1 (10)	13.1 \pm 4.3 (15)
7-10	10.9 \pm 4.1 (15)	11.3 \pm 4.3 (10)	13.5 \pm 4.6 (10)	10.6 \pm 2.8 (15)
10-14	10.5 \pm 4.3 (15)	13.2 \pm 5.7 (10)	12.4 \pm 4.2 (10)	11.1 \pm 2.8 (15)
14-17	7.8 \pm 3.5 (15)	7.7 \pm 4.5 (10)	9.3 \pm 3.2 (10)	7.8 \pm 5.2 (15)
17-21	10.7 \pm 4.3 (15)	15.1 \pm 3.8* (10)	12.2 \pm 3.6 (10)	12.9 \pm 4.2 (15)
21-24	7.8 \pm 3.2 (15)	7.6 \pm 3.9 (10)	6.5 \pm 3.7 (10)	7.5 \pm 4.4 (15)
24-28	9.7 \pm 2.7 (15)	11.0 \pm 4.1 (10)	10.7 \pm 2.9 (10)	10.5 \pm 3.5 (15)
28-31	3.8 \pm 3.1 (5)			6.0 \pm 4.8 (5)
31-35	8.4 \pm 2.6 (5)			8.4 \pm 1.5 (5)
35-38	4.4 \pm 6.1 (5)			3.6 \pm 4.5 (5)
38-42	5.2 \pm 2.6 (5)			8.2 \pm 3.1 (5)
42-45	5.2 \pm 4.4 (5)			7.2 \pm 5.1 (5)
45-49	3.8 \pm 2.8 (5)			3.8 \pm 4.2 (5)
49-52	4.4 \pm 5.6 (5)			4.0 \pm 5.7 (5)
52-56	7.2 \pm 2.2 (5)			6.6 \pm 5.0 (5)
(Recovery period)				
56-59	3.4 \pm 2.6 (5)			4.6 \pm 3.4 (5)
59-63	4.6 \pm 3.0 (5)			5.2 \pm 3.5 (5)
63-66	0.6 \pm 4.3 (5)			7.4 \pm 4.3 (5)
66-70	-17.6 \pm 6.0 (5)			-22.4 \pm 3.2 (5)

* P<0.05 : Significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.
 Not significantly different from the control group by t-test.

Day 70 : Animals that were fasted

Table 2-5

Body weight of dams (F0) - Gestation period (mean \pm S.D. , g)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Days of gestation	Control	2.5	25	250				
0	237.8 \pm 22.9	(9)	248.1 \pm 17.6	(9)	247.5 \pm 13.6	(10)	241.0 \pm 16.2	(10)
7	273.2 \pm 27.4	(9)	284.1 \pm 20.8	(9)	281.3 \pm 14.6	(10)	280.5 \pm 17.1	(10)
14	311.9 \pm 28.0	(9)	326.0 \pm 23.9	(9)	321.8 \pm 14.8	(10)	321.1 \pm 22.9	(10)
20	392.6 \pm 35.2	(9)	405.0 \pm 28.0	(9)	396.3 \pm 19.8	(10)	398.7 \pm 34.6	(10)

() : No. of dams

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test

Table 2-6 Body weight gain of dams (F0) - Gestation period (mean \pm S.D. , g) study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Days of gestation	Control	2.5	25	250
0- 7	35.4 \pm 7.7 (9)	36.0 \pm 6.6 (9)	33.8 \pm 5.4 (10)	39.5 \pm 7.2 (10)
7-14	38.7 \pm 8.2 (9)	41.9 \pm 5.9 (9)	40.5 \pm 5.8 (10)	40.6 \pm 7.1 (10)
14-20	80.7 \pm 12.6 (9)	79.0 \pm 9.7 (9)	74.5 \pm 10.5 (10)	77.6 \pm 15.4 (10)

() : No. of dams

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test

Table 2-7

Body weight of dams (F0) - Lactation period (mean \pm S.D. , g)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Days after delivery	Control	2.5	25	250	-
0	281.0 \pm 28.6 (9)	293.3 \pm 28.2 (10)	287.2 \pm 15.1 (10)	294.2 \pm 19.0 (10)	
3	306.4 \pm 33.8 (9)	311.6 \pm 23.8 (10)	313.3 \pm 20.2 (10)	313.5 \pm 15.5 (10)	
4	276.9 \pm 36.5 (9)	281.6 \pm 31.2 (10)	280.1 \pm 20.2 (10)	280.3 \pm 17.0 (10)	

() : No. of dams

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test

Day 4 : Animals that were fasted

Table 2-8 Body weight gain of dams (F0) - Lactation period (mean \pm S.D. , g) Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Days after delivery	Control	2.5	25	250
0- 3	25.4 \pm 12.4 (9)	18.3 \pm 11.4 (10)	26.1 \pm 10.5 (10)	19.3 \pm 7.9 (10)
3- 4	-29.6 \pm 7.0 (9)	-30.0 \pm 9.2 (10)	-33.2 \pm 7.0 (10)	-33.2 \pm 7.1 (10)

() : No. of dams

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test

Day 4 : Animal that were fasted

Table 3-1

Food consumption in males (mean \pm S.D. , g/day)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Day	Control	2.5	25	250
(Administration period)				
0- 1	23.9 \pm 2.0 (15)	24.3 \pm 1.9 (10)	24.0 \pm 1.8 (10)	24.7 \pm 2.1 (15)
3- 4	26.3 \pm 2.5 (15)	25.7 \pm 2.7 (10)	25.8 \pm 1.9 (10)	25.7 \pm 1.7 (15)
7- 8	27.9 \pm 2.5 (15)	26.6 \pm 3.0 (10)	27.9 \pm 3.6 (10)	27.9 \pm 2.3 (15)
10-11	30.0 \pm 3.3 (15)	27.9 \pm 2.6 (10)	27.8 \pm 4.1 (10)	30.5 \pm 3.2 (15)
14-15	28.4 \pm 3.5 (15)	25.8 \pm 2.5 (10)	27.4 \pm 3.7 (10)	28.5 \pm 3.5 (15)
17-18	29.3 \pm 3.2 (15)	27.3 \pm 1.8* (10)	27.3 \pm 3.7 (10)	29.7 \pm 1.8 (15)
21-22	30.4 \pm 2.7 (15)	28.9 \pm 3.0 (10)	27.6 \pm 3.5 (10)	29.9 \pm 2.5 (15)
24-25	29.5 \pm 3.2 (15)	29.4 \pm 3.2 (10)	28.6 \pm 3.4 (10)	29.7 \pm 1.8 (15)
28-29	33.2 \pm 1.8 (5)	(0)	(0)	30.4 \pm 1.5* (5)
31-32	32.2 \pm 2.9 (5)	(0)	(0)	30.4 \pm 2.9 (5)
35-36	29.6 \pm 1.5 (5)	(0)	(0)	30.2 \pm 2.0 (5)
38-39	33.0 \pm 2.3 (5)	(0)	(0)	30.6 \pm 3.2 (5)
42-43	31.4 \pm 1.8 (5)	(0)	(0)	32.2 \pm 2.4 (5)
45-46	33.8 \pm 2.6 (5)	(0)	(0)	32.0 \pm 3.7 (5)
49-50	27.0 \pm 2.5 (5)	(0)	(0)	28.4 \pm 4.7 (5)
52-53	29.2 \pm 1.5 (5)	(0)	(0)	30.2 \pm 2.0 (5)
(Recovery period)				
56-57	31.6 \pm 1.9 (5)	(0)	(0)	32.2 \pm 2.4 (5)
59-60	30.0 \pm 1.0 (5)	(0)	(0)	32.0 \pm 1.0 (5)
63-64	33.2 \pm 0.8 (5)	(0)	(0)	32.4 \pm 2.7 (5)
66-67	31.8 \pm 2.2 (5)	(0)	(0)	32.0 \pm 3.1 (5)

() : No. of animals

* P<0.05 : Significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.
Not significantly different from the control group by t-test.

Table 3-2

Food consumption in females - Before mating (mean \pm S.D. , g/day)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Day	Control	2.5	25	250
(Administration period)				
0- 1	18.0 \pm 2.3 (15)	17.8 \pm 1.8 (10)	18.8 \pm 2.1 (10)	18.5 \pm 2.2 (15)
3- 4	19.0 \pm 2.2 (15)	19.6 \pm 3.9 (10)	19.8 \pm 1.9 (10)	19.9 \pm 3.3 (15)
7- 8	19.6 \pm 2.6 (15)	20.6 \pm 3.0 (10)	20.2 \pm 1.6 (10)	19.0 \pm 2.6 (15)
10-11	20.4 \pm 2.6 (15)	20.9 \pm 4.9 (10)	19.4 \pm 2.3 (10)	20.1 \pm 3.3 (15)
14-15	19.0 \pm 2.1 (15)	17.9 \pm 3.2 (10)	19.0 \pm 2.8 (10)	19.1 \pm 2.3 (15)
17-18	19.9 \pm 4.0 (15)	19.3 \pm 2.4 (10)	21.4 \pm 1.8 (10)	21.2 \pm 2.7 (15)
21-22	20.3 \pm 3.7 (15)	20.2 \pm 2.9 (10)	21.1 \pm 1.9 (10)	20.1 \pm 2.1 (15)
24-25	19.9 \pm 3.1 (15)	22.2 \pm 4.7 (10)	21.9 \pm 3.5 (10)	21.6 \pm 3.5 (15)
28-29	21.0 \pm 2.3 (5)	(0)	(0)	19.8 \pm 3.4 (5)
31-32	19.4 \pm 1.3 (5)	(0)	(0)	22.4 \pm 2.1* (5)
35-36	19.8 \pm 1.3 (5)	(0)	(0)	21.0 \pm 1.2 (5)
38-39	21.0 \pm 2.0 (5)	(0)	(0)	24.0 \pm 2.6 (5)
42-43	21.8 \pm 2.2 (5)	(0)	(0)	21.6 \pm 2.2 (5)
45-46	22.4 \pm 4.2 (5)	(0)	(0)	22.2 \pm 2.0 (5)
49-50	19.2 \pm 4.2 (5)	(0)	(0)	19.8 \pm 3.9 (5)
52-53	20.0 \pm 2.3 (5)	(0)	(0)	21.2 \pm 1.6 (5)
(Recovery period)				
56-57	21.0 \pm 1.9 (5)	(0)	(0)	23.8 \pm 2.4 (5)
59-60	22.6 \pm 2.6 (5)	(0)	(0)	22.0 \pm 2.5 (5)
63-64	22.4 \pm 2.5 (5)	(0)	(0)	23.4 \pm 2.1 (5)
66-67	22.4 \pm 2.5 (5)	(0)	(0)	23.0 \pm 1.2 (5)

() : No. of animals

* P<0.05 : Significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.
 Not significantly different from the control group by t-test.

Table 3-3 Food consumption in dams (F0) - Gestation period (mean \pm S.D. , g/day) Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Days of gestation	Control	2.5	25	250
0- 1	20.9 \pm 3.9 (9)	20.8 \pm 2.1 (9)	20.3 \pm 3.1 (10)	20.8 \pm 3.3 (10)
3- 4	22.6 \pm 5.3 (9)	24.6 \pm 3.8 (9)	24.8 \pm 2.7 (10)	26.1 \pm 2.5 (10)
6- 7	25.3 \pm 3.5 (9)	26.1 \pm 2.0 (9)	24.3 \pm 2.9 (10)	26.6 \pm 2.2 (10)
10-11	26.7 \pm 3.6 (9)	28.0 \pm 2.7 (9)	27.7 \pm 1.9 (10)	28.2 \pm 2.3 (10)
14-15	26.1 \pm 3.0 (9)	28.2 \pm 4.5 (9)	28.1 \pm 2.1 (10)	25.9 \pm 2.5 (10)
17-18	29.4 \pm 2.9 (9)	28.7 \pm 3.0 (9)	30.1 \pm 2.7 (10)	29.8 \pm 2.4 (10)
19-20	27.1 \pm 3.8 (9)	27.7 \pm 3.5 (9)	28.2 \pm 2.5 (10)	29.1 \pm 2.7 (10)

() : No. of dams

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test

Table 3-4 Food consumption in dams (F0) - Lactation period (mean \pm S.D. , g/day) Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) Days after delivery	Control	2.5	25	250
0- 1	13.8 \pm 8.9 (9)	12.8 \pm 7.4 (10)	12.9 \pm 9.8 (10)	15.0 \pm 8.7 (10)
2- 3	38.1 \pm 5.2 (9)	33.7 \pm 4.2 (10)	35.5 \pm 8.6 (10)	34.2 \pm 4.4 (10)

() : No. of dams

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test

Table 4 Mating performance

Study No. : SBL75-31

Dose : (mg/kg)		Control	2.5	25	250
No. of pairs used for mating	(a)	10	10	10	10
No. of pairs with successful copulation	(b)	9	10	10	10
Copulatory index (%)	(b/a)	90.0	100.0	100.0	100.0
Mean copulatory interval (days , mean \pm S.D.)		4.9 \pm 4.4	3.4 \pm 3.8	2.7 \pm 1.3	2.8 \pm 1.5
No. of fertile pairs	(c)	9	10	10	10
Fertility index (%)	(c/b)	100.0	100.0	100.0	100.0

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.

Not significantly different from the control group by Fisher's exact test.

Table 5 Abbreviations of hematology parameters

Hematology

RBC	$(10^6/\text{mm}^3)$	Number of red blood cells
WBC	$(10^3/\text{mm}^3)$	Number of white blood cells
Ht	(%)	Hematocrit value
Hb	(g/dL)	Hemoglobin concentration
Plat.	$(10^3/\text{mm}^3)$	Number of blood platelets
MCV	(fL)	Mean corpuscular volume
MCH	(pg)	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	(g/dL)	Mean corpuscular hemoglobin concentration
Ret. (%)	(%)	Reticulocyte ratio
Hemogram		
Eosino.	$(10^3/\text{mm}^3)$	Number of eosinophilic leukocytes
Eosino.	(%)	Eosinophilic leukocyte ratio
Baso.	$(10^3/\text{mm}^3)$	Number of basophilic leukocytes
Baso.	(%)	Basophilic leukocyte ratio
Mono.	$(10^3/\text{mm}^3)$	Number of monocytes
Mono.	(%)	Monocyte ratio
Lymph.	$(10^3/\text{mm}^3)$	Number of lymphocytes
Lymph.	(%)	Lymphocyte ratio
Neutro.	$(10^3/\text{mm}^3)$	Number of neutrophilic leukocytes
Neutro.	(%)	Neutrophilic leukocyte ratio
LUC	$(10^3/\text{mm}^3)$	Number of large unstained cells
LUC	(%)	Large unstained cell ratio
Blood coagulation test		
PT	(Sec)	Prothrombin time
APTT	(Sec)	Activated partial thromboplastin time

Table 5-1 Hematology in males (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) N	Control 5	2.5 5	25 5	250 5
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	8.184 \pm 0.323	7.946 \pm 0.307	8.068 \pm 0.304	7.634 \pm 0.364*
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	9.414 \pm 1.059	8.218 \pm 2.935	8.102 \pm 2.368	8.936 \pm 1.133
Ht (%)	45.56 \pm 1.90	44.32 \pm 0.91	44.68 \pm 2.24	42.70 \pm 1.68
Hb (g/dL)	15.24 \pm 0.38	14.86 \pm 0.54	15.12 \pm 0.86	14.22 \pm 0.70
Plat. ($10^3/\text{mm}^3$)	1063.2 \pm 109.9	1145.2 \pm 134.1	1201.8 \pm 119.3	1204.8 \pm 107.7
MCV (fL)	55.70 \pm 2.34	55.84 \pm 1.45	55.36 \pm 0.86	55.94 \pm 0.72
MCHC (g/dL)	33.54 \pm 0.69	33.50 \pm 0.71	33.82 \pm 0.37	33.26 \pm 0.44
Ret. (%)	2.60 \pm 0.34	2.74 \pm 0.57	3.00 \pm 0.40	3.02 \pm 0.44
Eosino. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.102 \pm 0.036	0.118 \pm 0.024	0.072 \pm 0.028	0.106 \pm 0.032
Eosino. (%)	1.08 \pm 0.42	1.62 \pm 0.70	0.88 \pm 0.13	1.22 \pm 0.38
Baso. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.018 \pm 0.004	0.016 \pm 0.009	0.014 \pm 0.005	0.012 \pm 0.004
Baso. (%)	0.18 \pm 0.04	0.16 \pm 0.09	0.16 \pm 0.05	0.12 \pm 0.04
Mono. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.158 \pm 0.078	0.114 \pm 0.025	0.100 \pm 0.062	0.148 \pm 0.008
Mono. (%)	1.64 \pm 0.61	1.58 \pm 0.73	1.20 \pm 0.35	1.68 \pm 0.30
Lymph. ($10^3/\text{mm}^3$)	8.064 \pm 0.827	6.770 \pm 2.978	6.486 \pm 2.114	7.050 \pm 1.135
Lymph. (%)	85.78 \pm 2.26	80.58 \pm 7.34	79.64 \pm 3.66	78.64 \pm 4.29
Neutro. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.990 \pm 0.238	1.124 \pm 0.345	1.360 \pm 0.299	1.512 \pm 0.277*
Neutro. (%)	10.48 \pm 1.99	14.96 \pm 5.91	17.30 \pm 3.71	17.18 \pm 4.23
LUC ($10^3/\text{mm}^3$)	0.082 \pm 0.008	0.078 \pm 0.024	0.068 \pm 0.040	0.104 \pm 0.078
LUC (%)	0.86 \pm 0.05	1.10 \pm 0.51	0.82 \pm 0.43	1.10 \pm 0.74
PT (Sec)	8.52 \pm 0.42	9.50 \pm 0.97	9.20 \pm 0.57	8.50 \pm 0.58
APTT (Sec)	20.10 \pm 0.77	20.94 \pm 0.65	18.34 \pm 0.98**	18.18 \pm 0.71**

Values are expressed as the mean \pm S.D.

* P<0.05 , ** P<0.01 : Significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.

Table 5-2

Hematology in females (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose(mg/kg) N	Control 5	2.5 5	25 5	250 5
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	6.810 \pm 0.489	6.904 \pm 0.360	6.816 \pm 0.138	6.500 \pm 0.243
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	5.952 \pm 0.959	6.188 \pm 1.379	6.344 \pm 1.463	5.050 \pm 0.711
Ht (%)	40.16 \pm 2.06	41.08 \pm 1.68	39.40 \pm 1.19	39.58 \pm 2.33
Hb (g/dL)	13.38 \pm 0.66	13.98 \pm 0.75	13.14 \pm 0.36	13.36 \pm 0.77
Plat. ($10^3/\text{mm}^3$)	1468.0 \pm 237.3	1517.6 \pm 44.2	1496.0 \pm 207.7	1502.6 \pm 156.5
MCV (fL)	59.08 \pm 2.35	59.58 \pm 1.84	57.80 \pm 2.12	60.90 \pm 1.46
MCH (pg)	19.70 \pm 0.82	20.26 \pm 0.46	19.28 \pm 0.65	20.54 \pm 0.50
MCHC (g/dL)	33.34 \pm 0.21	34.00 \pm 0.59	33.40 \pm 0.73	33.74 \pm 0.37
Ret. (%)	6.48 \pm 2.55	4.88 \pm 1.04	4.48 \pm 1.28	6.28 \pm 2.55
Eosino. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.068 \pm 0.019	0.048 \pm 0.019	0.038 \pm 0.016*	0.038 \pm 0.018*
Eosino. (%)	1.10 \pm 0.31	0.82 \pm 0.32	0.62 \pm 0.24	0.74 \pm 0.35
Baso. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.004 \pm 0.005	0.008 \pm 0.004	0.010 \pm 0.007	0.000 \pm 0.000
Baso. (%)	0.08 \pm 0.04	0.10 \pm 0.07	0.10 \pm 0.07	0.08 \pm 0.04
Mono. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.088 \pm 0.053	0.058 \pm 0.027	0.078 \pm 0.036	0.072 \pm 0.044
Mono. (%)	1.44 \pm 0.78	0.96 \pm 0.32	1.18 \pm 0.30	1.38 \pm 0.86
Lymph. ($10^3/\text{mm}^3$)	3.702 \pm 0.766	4.614 \pm 1.065	4.634 \pm 1.454	3.408 \pm 0.151
Lymph. (%)	61.98 \pm 4.94	74.58 \pm 6.18	71.96 \pm 8.38	68.72 \pm 11.35
Neutro. ($10^3/\text{mm}^3$)	2.052 \pm 0.302	1.432 \pm 0.505	1.546 \pm 0.352	1.500 \pm 0.766
Neutro. (%)	34.74 \pm 4.38	23.08 \pm 5.78	25.52 \pm 8.49	28.50 \pm 11.13
LUC ($10^3/\text{mm}^3$)	0.038 \pm 0.015	0.030 \pm 0.007	0.036 \pm 0.015	0.032 \pm 0.013
LUC (%)	0.66 \pm 0.24	0.50 \pm 0.12	0.60 \pm 0.23	0.58 \pm 0.23
PT (Sec)	7.38 \pm 0.29	7.28 \pm 0.19	7.42 \pm 0.27	6.94 \pm 0.32
APTT (Sec)	18.56 \pm 1.19	19.14 \pm 1.92	18.82 \pm 0.25	14.74 \pm 3.36

Values are expressed as the mean \pm S.D.

* P<0.05 : Significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.

Table 5-3

Hematology in males (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) N	Control 5	2.5 0	25 0	250 5
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	8.866 \pm 0.544			8.342 \pm 0.406
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	8.506 \pm 1.532			9.516 \pm 1.568
Ht (%)	47.26 \pm 2.39			45.66 \pm 1.12
Hb (g/dL)	15.76 \pm 0.74			15.10 \pm 0.32
Plat. ($10^3/\text{mm}^3$)	1081.0 \pm 73.3			1406.4 \pm 218.2*
MCV (fL)	53.36 \pm 1.25			54.86 \pm 3.31
MCH (pg)	17.80 \pm 0.46			18.14 \pm 0.95
MCHC (g/dL)	33.36 \pm 0.17			33.06 \pm 0.69
Ret. (%)	2.44 \pm 0.38			2.80 \pm 0.16
Eosino. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.100 \pm 0.052			0.092 \pm 0.031
Eosino. (%)	1.16 \pm 0.55			0.98 \pm 0.45
Baso. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.008 \pm 0.004			0.016 \pm 0.009
Baso. (%)	0.10 \pm 0.07			0.18 \pm 0.08
Mono. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.116 \pm 0.041			0.174 \pm 0.046
Mono. (%)	1.40 \pm 0.56			1.82 \pm 0.39
Lymph. ($10^3/\text{mm}^3$)	7.398 \pm 1.397			7.982 \pm 1.372
Lymph. (%)	86.86 \pm 1.17			83.78 \pm 1.86*
Neutro. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.784 \pm 0.164			1.176 \pm 0.214*
Neutro. (%)	9.26 \pm 1.49			12.42 \pm 1.86*
LUC ($10^3/\text{mm}^3$)	0.094 \pm 0.064			0.078 \pm 0.038
LUC (%)	1.18 \pm 0.83			0.82 \pm 0.27
PT (Sec)	14.84 \pm 3.34			15.70 \pm 2.71
APTT (Sec)	23.98 \pm 1.48			25.48 \pm 1.23

Values are expressed as the mean \pm S.D.

* P<0.05 : Significantly different from the control group by t-test / Wilcoxon test.

Table 5-4

Hematology in females (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose(mg/kg) N	Control 5	2.5 0	25 0	250 5
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	8.074 \pm 0.449			8.112 \pm 0.157
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	3.446 \pm 0.317			3.514 \pm 0.780
Ht (%)	45.00 \pm 1.78			44.54 \pm 0.58
Hb (g/dL)	15.40 \pm 0.66			15.30 \pm 0.39
Plat. ($10^3/\text{mm}^3$)	1113.2 \pm 77.9			1037.4 \pm 91.2
MCV (fL)	55.78 \pm 1.08			54.94 \pm 0.52
MCH (pg)	19.10 \pm 0.37			18.82 \pm 0.16
MCHC (g/dL)	34.20 \pm 0.35			34.28 \pm 0.52
Ret. (%)	2.32 \pm 0.42			2.08 \pm 0.43
Eosino. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.064 \pm 0.015			0.056 \pm 0.015
Eosino. (%)	1.80 \pm 0.45			1.66 \pm 0.74
Baso. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.000 \pm 0.000			0.000 \pm 0.000
Baso. (%)	0.06 \pm 0.05			0.04 \pm 0.05
Mono. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.066 \pm 0.017			0.062 \pm 0.019
Mono. (%)	1.92 \pm 0.45			1.74 \pm 0.50
Lymph. ($10^3/\text{mm}^3$)	2.634 \pm 0.281			2.834 \pm 0.698
Lymph. (%)	76.78 \pm 7.95			80.34 \pm 4.18
Neutro. ($10^3/\text{mm}^3$)	0.652 \pm 0.295			0.542 \pm 0.157
Neutro. (%)	18.64 \pm 7.31			15.60 \pm 3.83
LUC ($10^3/\text{mm}^3$)	0.028 \pm 0.015			0.022 \pm 0.008
LUC (%)	0.74 \pm 0.34			0.62 \pm 0.24
PT (Sec)	7.70 \pm 0.38			7.36 \pm 0.09
APTT (Sec)	18.04 \pm 0.86			17.58 \pm 0.19

Values are expressed as the mean \pm S.D.

Not significantly different from the control group by t-test / Wilcoxon test.

Table 6 Abbreviations of blood chemistry parameters

Blood Chemistry

ASAT	(IU/L)	Aspartate aminotransferase
ALAT	(IU/L)	Alanine aminotransferase
ALP	(IU/L)	Alkaline phosphatase
LDH	(IU/L)	Lactate dehydrogenase
CPK	(IU/L)	Creatine phosphokinase
T.Bil.	(mg/dL)	Total bilirubin
T.Prot.	(g/dL)	Total protein
Albumin	(g/dL)	Albumin
T.Chol.	(mg/dL)	Total cholesterol
TGL	(mg/dL)	Triglyceride
Glucose	(mg/dL)	Glucose
BUN	(mg/dL)	Blood urea nitrogen
Creat.	(mg/dL)	Creatinine
IP	(mg/dL)	Inorganic phosphorus
Ca	(mg/dL)	Calcium
Na	(mEq/L)	Sodium
K	(mEq/L)	Potassium
Cl	(mEq/L)	Chloride
TBA	(μ mol/L)	Total bile acid
 Protein fraction		
Albumin	(%)	Albumin
A1-glob.	(%)	Alpha-1 globulin
A2-glob.	(%)	Alpha-2 globulin
B-glob.	(%)	Beta globulin
G-glob.	(%)	Gamma globulin
A/G		Albumin / Globulin

Table 6-1

Blood chemistry in males (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) N	Control 5	2.5 5	25 5	250 5
ASAT (IU/L)	115.6±23.0	92.4±17.7	135.8±28.1	120.8±23.1
ALAT (IU/L)	38.8±3.7	39.2±2.9	58.2±25.5*	48.8±7.5
ALP (IU/L)	539.0±57.3	475.6±77.7	616.8±177.8	942.6±149.6**
LDH (IU/L)	2106.6±753.8	1235.8±824.0	2751.8±1313.4	2255.6±792.4
CPK (IU/L)	836.6±225.3	441.8±232.4	826.8±314.2	694.0±248.4
T.Bil. (mg/dL)	0.052±0.008	0.048±0.016	0.046±0.013	0.024±0.009**
T.Prot. (g/dL)	5.60±0.10	6.04±0.27	6.26±0.41**	5.92±0.34
Albumin (g/dL)	4.10±0.10	4.54±0.25	5.18±0.43**	5.00±0.24**
T.Chol. (mg/dL)	68.0±6.9	58.4±12.8	64.0±7.3	61.2±16.5
TGL (mg/dL)	51.0±16.0	36.2±10.1	45.0±14.8	57.2±11.5
Glucose (mg/dL)	186.2±14.0	173.2±14.3	190.4±14.6	198.2±27.1
BUN (mg/dL)	20.74±1.17	19.68±2.59	21.78±1.85	21.34±3.76
Creat. (mg/dL)	0.312±0.053	0.274±0.022	0.226±0.037**	0.248±0.022*
IP (mg/dL)	7.106±0.352	7.004±0.515	7.848±0.606	7.490±0.692
Ca (mg/dL)	8.94±0.26	9.28±0.16	9.58±0.20**	9.18±0.24
Na (mEq/L)	141.0±0.7	142.4±0.5	142.2±1.6	140.2±0.4
K (mEq/L)	4.46±0.17	4.40±0.41	4.54±0.27	4.62±0.18
Cl (mEq/L)	103.0±1.4	104.6±1.7	103.6±0.9	102.8±0.8
Albumin (%)	51.48±2.34	53.26±1.80	58.56±2.53**	61.00±1.66**
A1-glob. (%)	20.38±2.69	20.66±2.51	19.14±2.91	18.14±1.16
A2-glob. (%)	9.44±0.51	9.00±0.33	7.76±0.21**	7.60±0.37**
B-glob. (%)	14.52±0.92	12.88±1.02**	10.56±0.56**	9.02±0.30**
G-glob. (%)	4.18±1.03	4.20±0.31	3.98±0.76	4.24±0.80
A/G	1.068±0.098	1.142±0.086	1.418±0.141**	1.568±0.106**
TBA (μ mol/L)	15.02±7.33	13.16±4.54	24.98±8.23	40.06±44.09

Values are expressed as the mean ± S.D.

* P<0.05 , ** P<0.01 : Significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.

Table 6-2

Blood chemistry in females (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) N	Control 5	2.5 5	25 5	250 5
ASAT (IU/L)	130.2±11.3	112.8±37.2	106.4±14.8	103.8±22.6
ALAT (IU/L)	59.0±9.1	42.8±7.8	49.4±9.9	60.2±15.3
ALP (IU/L)	214.8±29.4	185.4±70.5	184.4±56.4	193.8±59.4
LDH (IU/L)	2642.2±802.9	2198.2±1795.1	1632.2±600.4	1347.4±653.2
CPK (IU/L)	794.4±425.0	588.4±457.5	445.6±137.3	333.0±156.2
T.Bil. (mg/dL)	0.058±0.016	0.074±0.030	0.044±0.011	0.056±0.013
T.Prot. (g/dL)	5.74±0.31	5.60±0.27	5.54±0.36	5.50±0.22
Albumin (g/dL)	4.46±0.29	4.36±0.15	4.38±0.31	4.30±0.19
T.Chol. (mg/dL)	79.6±16.8	58.4±3.2*	57.6±13.3*	64.2±12.9
TGL (mg/dL)	25.4±6.9	23.0±15.0	21.2±15.1	17.8±13.8
Glucose (mg/dL)	109.0±15.8	108.6±13.2	119.8±6.7	115.0±24.1
BUN (mg/dL)	26.14±8.24	17.28±5.27	19.82±4.06	18.90±4.97
Creat. (mg/dL)	0.308±0.044	0.290±0.040	0.330±0.029	0.282±0.028
IP (mg/dL)	6.614±0.971	5.620±0.963	6.274±0.867	6.020±0.726
Ca (mg/dL)	8.94±0.67	8.88±0.47	9.02±0.24	9.16±0.54
Na (mEq/L)	140.2±0.8	139.6±1.1	140.2±1.1	139.8±1.9
K (mEq/L)	4.10±0.16	4.22±0.16	4.00±0.14	3.92±0.19
Cl (mEq/L)	101.2±2.4	100.4±1.5	101.4±2.5	101.0±1.6
Albumin (%)	55.02±1.84	54.22±2.05	55.48±0.75	55.44±1.82
A1-glob. (%)	17.82±2.14	19.20±1.42	17.78±2.24	17.56±1.30
A2-glob. (%)	8.76±1.21	8.84±0.90	7.92±0.75	8.34±0.32
B-glob. (%)	13.46±0.92	13.34±0.90	13.68±0.76	13.38±0.99
G-glob. (%)	4.94±1.20	4.40±0.42	5.14±0.46	5.28±0.41
A/G	1.226±0.090	1.188±0.104	1.246±0.036	1.246±0.092
TBA (μ mol/L)	43.04±41.60	25.78±12.77	23.02±8.12	17.00±8.51

Values are expressed as the mean ± S.D.

* P<0.05 : Significantly different from the control group by Dunnett's type test / Dunnett's test.

Table 6-3 Blood chemistry in males (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose(mg/kg) N	Control 5	2.5 0	25 0	250 5
ASAT (IU/L)	87.4±10.8			107.8±25.3
ALAT (IU/L)	34.0±4.4			74.2±35.0
ALP (IU/L)	316.8±65.4			343.0±38.7
LDH (IU/L)	756.8±223.1			838.4±309.5
CPK (IU/L)	384.6±98.9			353.8±127.5
T.Bil. (mg/dL)	0.054±0.023			0.040±0.012
T.Prot. (g/dL)	5.94±0.09			6.50±0.14**
Albumin (g/dL)	4.28±0.13			4.96±0.29**
T.Chol. (mg/dL)	55.4±16.8			96.6±30.3*
TGL (mg/dL)	20.0±5.3			37.0±27.0
Glucose (mg/dL)	194.4±22.7			183.4±16.1
BUN (mg/dL)	20.96±1.59			22.50±2.21
Creat. (mg/dL)	0.412±0.038			0.340±0.044*
IP (mg/dL)	7.568±0.159			7.552±0.674
Ca (mg/dL)	9.24±0.15			9.38±0.13
Na (mEq/L)	140.6±1.1			140.6±0.9
K (mEq/L)	4.36±0.19			4.50±0.48
Cl (mEq/L)	103.2±1.9			104.2±1.3
Albumin (%)	51.94±1.36			53.58±3.75
A1-glob. (%)	20.66±2.46			20.86±3.46
A2-glob. (%)	9.22±0.49			8.30±0.45*
B-glob. (%)	13.60±0.84			12.96±0.69
G-glob. (%)	4.58±0.89			4.30±0.60
A/G	1.084±0.058			1.168±0.174
TBA (μ mol/L)	15.44±8.92			21.42±19.90

Values are expressed as the mean ± S.D.

* P<0.05 , ** P<0.01 : Significantly different from the control group by t-test / Wilcoxon test.

Table 6-4

Blood chemistry in females (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) N	Control 5	2.5 0	25 0	250 5
ASAT (IU/L)	84.4+9.2			74.8+14.3
ALAT (IU/L)	24.4+6.1			21.8+4.0
ALP (IU/L)	167.4+29.2			188.6+38.3
LDH (IU/L)	1178.2+567.1			967.8+514.9
CPK (IU/L)	342.6+174.9			303.0+109.5
T.Bil. (mg/dL)	0.062+0.004			0.084+0.026
T.Prot. (g/dL)	6.18+0.33			6.42+0.30
Albumin (g/dL)	4.98+0.20			5.26+0.30
T.Chol. (mg/dL)	69.2+4.1			60.2+8.1
TGL (mg/dL)	17.2+4.2			19.2+6.5
Glucose (mg/dL)	162.6+9.9			161.0+13.0
BUN (mg/dL)	21.70+2.61			21.20+4.48
Creat. (mg/dL)	0.382+0.034			0.366+0.025
IP (mg/dL)	4.682+0.515			4.638+1.243
Ca (mg/dL)	9.12+0.29			9.26+0.23
Na (mEq/L)	140.6+0.9			140.4+1.1
K (mEq/L)	3.92+0.24			3.92+0.22
Cl (mEq/L)	105.6+1.1			106.6+1.1
Albumin (%)	59.66+2.81			59.06+0.26
A1-glob. (%)	13.06+2.91			14.82+0.94
A2-glob. (%)	7.36+0.59			7.50+1.05
B-glob. (%)	13.80+1.00			13.68+0.88
G-glob. (%)	6.12+1.26			4.94+0.54
A/G	1.488+0.175			1.438+0.013
TBA (μ mol/L)	14.86+12.28			25.18+17.85

Values are expressed as the mean + S.D.

Not significantly different from the control group by t-test / Wilcoxon test.

Table 7-1 Gross pathological findings in males (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg)	Control	2.5	25	250
No. of animals	10	10	10	10
Normal	10	10	10	9
Lung: Red focus	0	0	0	1

Table 7-2 Gross pathological findings in females (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg)	Control	2.5	25	250
No. of animals	10	10	10	10
No. of dams	9	10	10	10
Normal	9	10	10	10
No. of non-copulated animal	1	0	0	0
Normal	1	0	0	0

Table 7-3 Gross pathological findings in males (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg)	Control	250
No. of animals	5	5
Normal	4	5
Lung : Red focus	1	0

Table 7-4 Gross pathological findings in females (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg)	Control	250
No. of animals		
Normal	5	5

Table 8 Abbreviations of organ weights

Study No. SBL75-31

Organ weight

Epididy.	Epididymis
Sem. Vesic.	Seminal vesicle
-R	(Right)
-L	(Left)
-R&L	(Right and Left)

Table 8-1 Organ weight in males (End of drug administration)

study No. : SBL75-31

Dose(mg/kg) N	Control 5	2.5 5	25 5	250 5
Adrenal-R (mg)	29.46±6.49	28.76±4.44	29.54±2.67	24.92±2.33
Adrenal-L (mg)	31.74±3.86	33.34±5.37	31.94±4.54	25.84±1.62
Adrenal-R&L (mg)	61.20±9.48	62.10±9.20	61.48±6.92	50.76±3.21
Testis-R (mg)	1613.6±63.3	1685.0±64.1	1501.4±132.3	1494.4±108.4
Testis-L (mg)	1615.6±82.5	1700.6±112.8	1512.8±150.9	1504.0±146.5
Testis-R&L (mg)	3229.2±141.5	3385.6±174.1	3014.2±281.9	2998.4±253.2
Thymus (mg)	391.2±90.3	401.2±104.4	411.8±173.7	396.2±87.6
Spleen (mg)	852.8±81.9	957.4±204.7	908.0±218.0	790.0±61.5
Brain (mg)	2069.4±70.2	2093.0±63.3	2061.4±109.4	2001.2±88.0
Heart (mg)	1413.4±69.9	1524.8±108.5	1440.2±156.4	1418.8±108.1
Liver (g)	14.812±1.426	16.456±1.701	20.110±3.759*	24.110±2.602**
Kidney-R (mg)	1572.6±92.6	1765.2±166.8	1761.0±195.5	1643.6±116.9
Kidney-L (mg)	1595.6±161.4	1725.4±145.2	1739.0±206.0	1691.4±69.1
Kidney-R&L (mg)	3168.2±248.7	3490.6±308.6	3500.0±398.5	3335.0±182.2
Epididy.-R (mg)	620.8±23.6	635.4±36.1	596.0±54.2	613.8±63.4
Epididy.-L (mg)	640.6±43.9	633.0±31.8	636.4±84.2	627.6±73.0
Epididy.-R&L (mg)	1261.4±65.7	1268.4±58.7	1232.4±137.8	1241.4±134.0
Sem. Vesic. (mg)	1712.4±178.5	1686.4±140.3	1704.4±210.8	1599.8±115.5
Prostate (mg)	1365.8±92.7	1250.0±96.6	1415.8±339.7	1394.4±191.4

Values are expressed as the mean ± S.D.

* P<0.05 , ** P<0.01 : Significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.

Table 8-2

Organ weight in females (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) N	Control 5	2.5 5	25 5	250 5
Adrenal-R (mg)	45.28±6.52	41.40±4.69	41.42±4.94	42.72±1.73
Adrenal-L (mg)	50.44±9.02	43.64±6.14	43.84±5.39	46.74±2.61
Adrenal-R&L (mg)	95.72±15.21	85.04±10.30	85.26±10.30	89.46±3.98
Ovary-R (mg)	50.30±7.29	47.90±4.66	49.22±11.74	53.64±6.91
Ovary-L (mg)	45.60±6.62	48.46±5.16	46.38±0.89	51.24±17.35
Ovary-R&L (mg)	95.90±10.44	96.36±6.23	95.60±11.60	104.88±18.78
Thymus (mg)	219.0±40.2	272.2±59.8	247.2±87.2	252.8±64.2
Spleen (mg)	715.8±177.7	713.0±125.0	665.6±172.1	748.8±61.7
Brain (mg)	1962.2±38.4	1963.0±61.0	1967.2±90.9	1939.6±61.2
Heart (mg)	1059.6±142.1	1003.0±35.6	984.0±76.3	1011.0±98.0
Liver (g)	9.892±1.644	8.992±0.665	9.158±0.692	9.686±0.542
Kidney-R (mg)	1082.0±141.9	1040.4±69.2	984.8±106.5	1025.2±25.1
Kidney-L (mg)	1082.0±138.8	1029.4±74.0	991.6±108.1	1008.2±19.9
Kidney-R&L (mg)	2164.0±279.6	2069.8±140.5	1976.4±213.1	2033.4±28.6

Values are expressed as the mean ± S.D.

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.

Table 8-3

Organ weight in males (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose(mg/kg) N	Control 5	2.5 0	25 0	250 5
Adrenal-R (mg)	30.28+4.07			32.00+4.41
Adrenal-L (mg)	29.96+4.22			33.10+6.34
Adrenal-R&L (mg)	60.24+8.16			65.10+10.65
Testis-R (mg)	1497.8+362.4			1434.4+375.4
Testis-L (mg)	1480.0+341.0			1416.6+370.9
Testis-R&L (mg)	2977.8+700.1			2851.0+744.8
Thymus (mg)	370.6+70.6			333.8+49.2
Spleen (mg)	833.8+85.2			868.2+151.5
Brain (mg)	2104.8+32.3			2161.0+61.7
Heart (mg)	1471.2+77.7			1584.6+46.7*
Liver (g)	13.318+1.013			15.678+1.709*
Kidney-R (mg)	1643.0+131.0			1683.8+171.6
Kidney-L (mg)	1620.0+101.4			1706.4+207.6
Kidney-R&L (mg)	3263.0+225.1			3390.2+377.3
Epididy.-R (mg)	647.6+121.0			621.2+82.9
Epididy.-L (mg)	628.8+116.3			597.8+79.4
Epididy.-R&L(mg)	1276.4+235.5			1219.0+161.6
Sem. Vesic. (mg)	1650.0+231.7			1629.6+377.5
Prostate (mg)	1304.4+173.4			1219.6+257.2

Values are expressed as the mean + S.D.

* P<0.05 : Significantly different from the control group by t-test / Wilcoxon test.

Table 8-4

Organ weight in females (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose(mg/kg) N	Control 5	2.5 0	25 0	250 5
Adrenal-R (mg)	32.40±1.24			35.26±7.28
Adrenal-L (mg)	34.46±1.62			36.46±6.40
Adrenal-R&L (mg)	66.86±2.13			71.72±13.67
Ovary-R (mg)	42.58±4.16			45.66±5.97
Ovary-L (mg)	41.18±6.73			47.36±16.14
Ovary-R&L (mg)	83.76±8.16			93.02±19.94
Thymus (mg)	323.0±55.0			508.6±384.1
Spleen (mg)	489.6±47.5			511.6±89.6
Brain (mg)	1934.6±111.8			1894.8±86.8
Heart (mg)	906.6±99.7			928.8±85.5
Liver (g)	7.096±0.549			7.544±0.500
Kidney-R (mg)	944.2±78.3			941.0±26.4
Kidney-L (mg)	931.6±83.0			924.6±15.9
Kidney-R&L (mg)	1875.8±153.6			1865.6±26.0

Values are expressed as the mean ± S.D.

Not significantly different from the control group by t-test / Wilcoxon test.

Table 8-5 Relative organ weight in males (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) N	Control 5	2.5 5	25 5	250 5
Body weight (g)	450.8±34.6	463.4±26.2	454.4±36.7	437.0±10.9
Adrenal-R (mg/100gBW)	6.60±1.56	6.22±0.98	6.56±1.05	5.70±0.46
Adrenal-L (mg/100gBW)	7.08±0.87	7.20±1.21	7.08±1.25	5.90±0.34
Adrenal-R&L (mg/100gBW)	13.64±2.29	13.42±2.06	13.62±2.20	11.60±0.62
Testis-R (mg/100gBW)	359.8±30.0	364.4±21.2	331.6±33.0	341.8±24.9
Testis-L (mg/100gBW)	360.2±32.8	368.0±30.9	334.4±39.8	344.0±33.7
Testis-R&L (mg/100gBW)	719.8±62.3	732.2±51.3	666.0±72.7	686.2±58.2
Thymus (mg/100gBW)	87.4±22.7	86.2±18.6	89.4±31.5	90.8±20.5
Spleen (mg/100gBW)	189.8±19.4	206.0±37.6	198.8±35.3	181.2±17.3
Brain (mg/100gBW)	461.0±34.3	453.0±34.0	457.4±61.2	458.6±30.0
Heart (mg/100gBW)	314.2±11.1	329.4±18.4	316.6±18.2	324.8±23.8
Liver (g/100gBW)	3.284±0.127	3.544±0.198	4.408±0.548*	5.524±0.658**
Kidney-R (mg/100gBW)	350.8±39.4	380.8±24.8	387.2±22.4	376.2±27.9
Kidney-L (mg/100gBW)	355.6±44.2	372.8±27.0	382.4±23.5	387.6±18.7
Kidney-R&L (mg/100gBW)	706.4±81.9	753.2±50.6	769.4±44.6	763.4±45.2
Epididy.-R (mg/100gBW)	138.4±12.3	137.0±4.5	131.4±7.5	140.0±12.6
Epididy.-L (mg/100gBW)	142.8±14.7	136.6±7.9	139.8±11.3	143.6±15.7
Epididy.-R&L (mg/100gBW)	281.2±26.5	274.2±10.4	271.2±17.9	284.0±28.0
Sem. Vesic. (mg/100gBW)	382.6±60.3	365.2±40.4	375.6±40.3	366.2±26.8
Prostate (mg/100gBW)	304.6±35.2	270.4±24.5	309.2±57.1	318.6±38.1

Values are expressed as the mean ± S.D.

* P<0.05 , ** P<0.01 : Significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.

Table 8-6

Relative organ weight in females (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose(mg/kg) N	Control 5	2.5 5	25 5	250 5
Body weight (g)	281.6±32.8	290.4±13.6	276.0±14.5	283.0±20.9
Adrenal-R (mg/100gBW)	16.20±2.75	14.28±1.66	15.02±1.60	15.14±0.76
Adrenal-L (mg/100gBW)	17.96±2.71	15.04±2.10	15.88±1.72	16.56±1.02
Adrenal-R&L (mg/100gBW)	34.14±5.23	29.34±3.59	30.90±3.31	31.70±1.60
Ovary-R (mg/100gBW)	18.10±3.61	16.54±2.06	17.84±4.11	18.96±1.85
Ovary-L (mg/100gBW)	16.42±3.19	16.66±1.07	16.84±0.71	17.96±5.11
Ovary-R&L (mg/100gBW)	34.54±5.90	33.20±1.89	34.68±4.16	36.94±4.45
Thymus (mg/100gBW)	77.6±7.8	93.6±18.6	90.2±32.9	90.2±26.5
Spleen (mg/100gBW)	252.0±44.0	246.0±46.5	239.8±51.6	264.6±15.5
Brain (mg/100gBW)	705.6±97.9	677.2±43.8	715.6±67.6	688.4±57.5
Heart (mg/100gBW)	376.2±18.5	345.6±11.9	356.6±21.7	358.0±35.1
Liver (g/100gBW)	3.506±0.365	3.098±0.185*	3.318±0.099	3.432±0.203
Kidney-R (mg/100gBW)	385.0±30.7	358.0±13.3	356.4±27.6	363.8±27.8
Kidney-L (mg/100gBW)	385.2±37.0	354.4±20.4	359.0±30.4	357.8±22.4
Kidney-R&L (mg/100gBW)	770.2±67.4	712.8±32.5	715.2±57.2	721.4±48.8

Values are expressed as the mean ± S.D.

* P<0.05 : Significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.

Table 8-7

Relative organ weight in males (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose(mg/kg) N	Control 5	2.5 0	25 0	250 5
Body weight (g)	474.2+22.8			457.0+25.2
Adrenal-R (mg/100gBW)	6.38+0.75			7.00+0.96
Adrenal-L (mg/100gBW)	6.30+0.81			7.26+1.37
Adrenal-R&L (mg/100gBW)	12.70+1.52			14.24+2.37
Testis-R (mg/100gBW)	317.6+82.5			311.8+70.5
Testis-L (mg/100gBW)	313.8+78.6			307.8+70.0
Testis-R&L (mg/100gBW)	631.4+160.4			619.2+140.6
Thymus (mg/100gBW)	79.0+18.3			73.2+11.9
Spleen (mg/100gBW)	176.2+20.8			189.8+29.8
Brain (mg/100gBW)	444.4+18.2			473.8+22.4
Heart (mg/100gBW)	310.0+1.9			347.2+9.3**
Liver (g/100gBW)	2.810+0.188			3.434+0.360**
Kidney-R (mg/100gBW)	346.8+27.1			368.0+26.7
Kidney-L (mg/100gBW)	342.0+24.0			373.0+32.9
Kidney-R&L (mg/100gBW)	689.0+49.5			741.0+58.7
Epididy.-R (mg/100gBW)	137.0+28.3			135.8+16.0
Epididy.-L (mg/100gBW)	133.0+26.3			130.8+14.6
Epididy.-R&L(mg/100gBW)	270.2+54.2			266.6+30.9
Sem. Vesic. (mg/100gBW)	348.0+43.8			357.6+89.0
Prostate (mg/100gBW)	275.6+40.9			267.6+62.3

Values are expressed as the mean + S.D.

* P<0.01 : Significantly different from the control group by t-test / Wilcoxon test.

Table 8-8

Relative organ weight in females (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg) N	Control 5	2.5 0	25 0	250 5
Body weight (g)	268.2±21.4			283.0±17.5
Adrenal-R (mg/100gBW)	12.12±0.90			12.46±2.47
Adrenal-L (mg/100gBW)	12.94±1.17			12.90±2.18
Adrenal-R&L (mg/100gBW)	25.04±1.99			25.36±4.64
Ovary-R (mg/100gBW)	15.98±2.33			16.22±2.50
Ovary-L (mg/100gBW)	15.32±1.93			16.88±6.32
Ovary-R&L (mg/100gBW)	31.32±3.15			33.12±8.11
Thymus (mg/100gBW)	120.0±12.3			174.2±115.9
Spleen (mg/100gBW)	183.6±22.6			180.8±30.5
Brain (mg/100gBW)	724.2±57.3			670.2±25.4
Heart (mg/100gBW)	338.0±21.6			328.4±30.9
Liver (g/100gBW)	2.652±0.184			2.664±0.107
Kidney-R (mg/100gBW)	354.2±44.9			333.0±12.9
Kidney-L (mg/100gBW)	349.0±39.4			327.8±22.4
Kidney-R&L (mg/100gBW)	703.2±82.6			660.8±34.6

Values are expressed as the mean ± S.D.

Not significantly different from the control group by t-test / Wilcoxon test.

Table 9-1 Histopathological findings in males [H.E. staining] (End of drug administration)

Study No.: SBL75-31

Dose (mg/kg) No. of animals	Control 5	250 5
Normal	0	0
Adrenal (Left)		
Vacuolation, zona fasciculata cell	2	2
Adrenal (Right)		
Vacuolation, zona fasciculata cell	2	2
Heart	1	1
Fibrosis, myocardium, left ventricle		
Mononuclear cell infiltration, myocardium, left ventricle	0	2
Mononuclear cell infiltration, myocardium, right ventricle	1	0
Kidney (Left)		
Basophilia, tubule	3	3
Hyaline cast, tubular lumen	1	0
Mineralization, cortex	1	0
Mononuclear cell infiltration, cortex	1	0
Vacuolation, tubular epithelium	1	0

Table 9-1 (Continued)

Study No.: SBL75-31

Dose (mg/kg) No. of animals	Control 5	250 5
Kidney (Right)		
Basophilia, tubule	1	2
Mononuclear cell infiltration, cortex	1	0
Lung (Including bronchus, left)		
Foam cell accumulation, alveolus	2	1
Osseous metaplasia	1	0
Lung (Including bronchus, right)		
Foam cell accumulation, alveolus	1	2
Mineralization, arterial wall	2	0
Mononuclear cell infiltration, alveolus	1	0
Lung (Gross abnormal site, right)		
Inflammatory cell infiltration, alveolus, focal	0	1

Table 9-2 Histopathological findings in females [H.E. staining] (End of drug administration)

Study No.: SBL75-31

Dose (mg/kg) No. of animals	Control 5	250 5
Normal	1	0
Kindney (Left)		
Basophilia, tubule	3	0
Mineralization, cortico-medullary junction	0	1
Mononuclear cell infiltration, cortex	1	0
Kindney (Right)		
Eosinophil infiltration, transitional epithelium, pelvis	1	0
Foreign material, pelvic lumen	1	0
Mineralization, cortico-medullary junction	0	1
Mononuclear cell infiltration, cortex	1	0

Table 9-2 (Continued)

Study No.: SBL75-31

Dose (mg/kg) No. of animals	Control 5	250 5
Lung (Including bronchus, left)		
Foam cell accumulation, alveolus	1	1
Inflammatory cell infiltration, perivasular	1	0
Proliferation, alveolar epithelium	1	0
Lung (Including bronchus, right)		
Foam cell accumulation, alveolus	1	2
Granuloma	1	0
Mineralization, arterial wall	0	3
Lymph node (Mesenteric)		
Increase, dendritic cell-like cell	0	1
Trachea		
Squamous metaplasia, ciliated epithelium	1	0

Table 9-3 Histopathological findings in males [Testis, PAS-Hematoxylin staining] (End of drug administration)

Study No.: SBL75-31

Dose (mg/kg)	Control	250
No. of animals	5	5
Nomal	5	5

Table 9-4 Histopathological findings in animals [Liver, H.E. staining] (End of drug administration) Study No.: SBL75-31

Male

Dose (mg/kg)	Control	2.5	25	250
No. of animals	5	5	5	5
Liver				
Normal	1	3	3	3
Bile duct proliferation, focal	0	0	0	1
Mononuclear cell infiltration	2	2	2	1
Vacuolation, hepatocyte	2	0	0	0

Female

Dose (mg/kg)	Control	2.5	25	250
No. of animals	5	5	5	5
Liver				
Normal	3	3	3	5
Mononuclear cell infiltration	1	1	2	0
Vacuolation, hepatocyte	1	1	0	0

Table 10-1 Clinical signs in pups (F1) - Lactation period

Study No. : SBL75-31

Group	Control	2.5	25	250
Dose (mg/kg)				
No. of dams	9	10	10	10
No. of live pups at birth	126	139	128	139
No. of live pups at day 4	126	137	125	136
Clinical signs				
No. of pups(No. of dams)				
Normal	126 (9)	139 (10)	128 (10)	139 (10)
Death(No. of dams with total litter loss)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Table 10-2 External findings at birth (F1)

Study No. : SBL75-31

Group Dose (mg/kg)	Control	2.5	25	250
No. of dams	9	10	10	10
No. of pups	126	139	128	139
External findings in pups				
Malformations (%)	0.00 ± 0.00 [0]	0.00 ± 0.00 [0]	0.00 ± 0.00 [0]	0.00 ± 0.00 [0]

(%) : Litter - basis analysis

[]:No. of pups with malformations

Not significantly different from control.

Table 11 Development of pups (F1) up to Day 4 after birth

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg)	Control	2.5	25	250
Pregnant animal	9	10	10	10
Duration of gestation (day)	21.89 ± 0.42	21.94 ± 0.30	21.95 ± 0.37	22.00 ± 0.24
Delivery animal	9	10	10	10
Gestation index (%)	100.0	100.0	100.0	100.0
No. of corpora lutea	16.1 ± 1.9	15.7 ± 1.8	15.3 ± 1.5	16.0 ± 1.9
No. of implantations	15.3 ± 1.7	14.8 ± 1.5	14.1 ± 1.2	14.2 ± 3.2
Implantation index (%) a)	95.36 ± 5.02	94.91 ± 10.81	92.54 ± 6.97	90.72 ± 16.91
At birth				
No. of born	14.1 ± 2.2	14.0 ± 1.9	12.8 ± 2.0	14.0 ± 3.1
No. of live	14.0 ± 2.2	13.9 ± 1.9	12.8 ± 2.0	13.9 ± 2.9
Live birth index (%) b)	91.07 ± 7.23	93.80 ± 7.00	91.01 ± 13.84	96.45 ± 5.69
Viability index (%) c)	99.21 ± 2.37	99.29 ± 2.25	98.82 ± 3.73	98.80 ± 2.55
Sex ratio (Female/Total)	0.53 ± 0.09	0.50 ± 0.15	0.53 ± 0.09	0.61 ± 0.16
At 4 days				
No. of live	14.0 ± 2.2	13.7 ± 1.6	12.5 ± 2.1	13.6 ± 3.0
Viability index (%) d)	100.00 ± 0.00	98.79 ± 2.55	97.55 ± 3.96	97.73 ± 3.67
Sex ratio (Female/Total)	0.53 ± 0.09	0.49 ± 0.14	0.54 ± 0.10	0.61 ± 0.15

a) Implantation index : (No. of implantations / No. of corpora lutea)×100

b) Live birth index : (No. of live at birth / No. of implantations)×100

c) Viability index Day 0 : (No. of live at birth / No. of born at birth)×100

d) Viability index Day 4 : (No. of live at 4 days / No. of live at birth)×100

Not significantly different from the control group by Dunnet's test / Dunnet's type test.

Not significantly different from the control group by Fisher's exact test.

Table 12

Body weight of pups (F1) - Lactation period (mean \pm S.D. , g)

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg)	Control	2.5	25	250				
No. of dams	9	10	10	10				
Postnatal day								
0 : Male	6.5 \pm 0.5	(58)	6.5 \pm 0.5	(70)	6.8 \pm 0.3	(60)	6.5 \pm 0.4	(58)
Female	6.0 \pm 0.4	(68)	6.2 \pm 0.5	(69)	6.3 \pm 0.4	(68)	6.1 \pm 0.4	(81)
4 : Male	9.3 \pm 1.1	(58)	9.4 \pm 0.9	(70)	10.2 \pm 0.7	(58)	9.6 \pm 1.4	(56)
Female	8.9 \pm 1.0	(68)	9.0 \pm 0.8	(67)	9.7 \pm 0.7	(67)	9.1 \pm 1.5	(80)

() : No. of pups (F1)

Not significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test

Table 13 Gross pathological findings in pups (F1) at Day 4 after birth

Study No. : SBL75-31

Dose (mg/kg)	Control	2.5	25	250
No. of dams (F0)	9	10	10	10
No. of pups (F1)	126	137	125	136
External findings				
Malformations				
Mean frequencies (%)	0.00 ± 0.00 [0]	0.00 ± 0.00 [0]	0.00 ± 0.00 [0]	0.00 ± 0.00 [0]
Visceral findings				
Malformations				
Mean frequencies (%)	0.00 ± 0.00 [0]	0.00 ± 0.00 [0]	0.00 ± 0.00 [0]	0.00 ± 0.00 [0]

(%) : Litter - basis analysis

[]: No. of pups with malformations

Not significantly different from control.

別添 C

Appendices

1-1	Clinical signs in males (Administration period)	99
1-2	Clinical signs in females – Before mating (Administration period)	100
1-3	Clinical signs in females – Before mating (Mating period)	101
1-4	Clinical signs in females – Gestation period (Administration period)	102
1-5	Clinical signs in females – Lactation period (Administration period)	103
1-6	Clinical signs in males (Recovery period)	104
1-7	Clinical signs in females (Recovery period)	105
2-1 - 2-4	Body weight of males	106
2-5 - 2-8	Body weight gain of males	112
2-9 - 2-12	Body weight of females – Before mating	118
2-13 - 2-16	Body weight gain of females – Before mating	124
2-17 - 2-20	Body weight of dams (F0) – Gestation period	130
2-21 - 2-24	Body weight gain of dams (F0) – Gestation period	134
2-25 - 2-28	Body weight of dams (F0) – Lactation period	138
2-29 - 2-32	Body weight gain of dams (F0) – Lactation period	142
2-33	Body weight of female animals (F0) – Mating period	146
3-1 - 3-4	Food consumption in males	147
3-5 - 3-8	Food consumption in females – Before mating	151
3-9 - 3-12	Food consumption in dams (F0) – Gestation period	155
3-13 - 3-16	Food consumption in dams (F0) – Lactation period	159
4-1 - 4-4	Mating performance	163
5-1 - 5-4	Hematology in male rats	167
5-5 - 5-8	Hematology in female rats	175
6-1 - 6-5	Blood chemistry in male rats	183
6-6 - 6-10	Blood chemistry in female rats	193
7-1	Gross pathological findings in males (End of drug administration)	203
7-2	Gross pathological findings in females (End of drug administration)	204
7-3	Gross pathological findings in males (End of recovery test)	205
7-4	Gross pathological findings in females (End of recovery test)	206
8	Abbreviations of organ weights	207
8-1	Organ weights in male rats (End of drug administration)	208

8-2	Organ weights in male rats (End of recovery test)	210
8-3	Organ weights in female rats (End of drug administration)	212
8-4	Organ weights in female rats (End of recovery test)	214
8-5	Relative organ weights in male rats (End of drug administration)	216
8-6	Relative organ weights in male rats (End of recovery test)	218
8-7	Relative organ weights in female rats (End of drug administration)	220
8-8	Relative organ weights in female rats (End of recovery test)	222
9-1	Histopathological findings in males [H.E. staining] (End of drug administration)	224
9-2	Histopathological findings in females [H.E. staining] (End of drug administration)	229
9-3	Histopathological findings in males [PAS-Hematoxylin staining] (End of drug administration)	234
9-4	Histopathological findings in males [Liver, H.E. staining] (End of drug administration)	235
9-5	Histopathological findings in females [Liver, H.E. staining] (End of drug administration)	236
10-1	Clinical signs in pups (F1) – Lactation period	237
10-2, 10-3	External findings at birth (F1)	238
11-1 - 11-4	Development of pups (F1) up to Day 4 after birth	240
12-1 - 12-4	Body weight of pups (F1) – Lactation period	244
13-1, 13-2	Gross pathological findings in pups (F1) at Day 4 after birth	248

Appendix 1-1 Clinical signs in males

Study No. : SBL75-31

(Administration period)

Dose : Control

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10001	Normal	Normal	Normal
10002	Normal	Normal	Normal
10003	Normal	Normal	Normal
10004	Normal	Normal	Normal
10005	Normal	Normal	Normal
10006	Normal	Normal	Normal
10007	Normal	Normal	Normal
10008	Normal	Normal	Normal
10009	Normal	Normal	Normal
10010	Normal	Normal	Normal
10041	Normal	Normal	Normal
10042	Normal	Normal	Normal
10043	Normal	Normal	Normal
10044	Normal	Normal	Normal
10045	Normal	Normal	Normal

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10011	Normal	Normal	Normal
10012	Normal	Normal	Normal
10013	Normal	Normal	Normal
10014	Normal	Normal	Normal
10015	Normal	Normal	Normal
10016	Normal	Normal	Normal
10017	Normal	Normal	Normal
10018	Normal	Normal	Normal
10019	Normal	Normal	Normal
10020	Normal	Normal	Normal

Dose : 25 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10021	Normal	Normal	Normal
10022	Normal	Normal	Normal
10023	Normal	Normal	Normal
10024	Normal	Normal	Normal
10025	Normal	Normal	Normal
10026	Normal	Normal	Normal
10027	Normal	Normal	Normal
10028	Normal	Normal	Normal
10029	Normal	Normal	Normal
10030	Normal	Normal	Normal

Dose : 250 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10031	Normal	Normal	Normal
10032	Normal	Normal	Normal
10033	Normal	Normal	Normal
10034	Normal	Normal	Normal
10035	Normal	Normal	Normal
10036	Normal	Normal	Normal
10037	Normal	Normal	Normal
10038	Normal	Normal	Normal
10039	Normal	Normal	Normal
10040	Normal	Normal	Normal
10046	Normal	Normal	Normal
10047	Normal	Normal	Normal
10048	Normal	Normal	Normal
10049	Normal	Normal	Normal
10050	Normal	Normal	Normal

CS-Pre: Clinical signs prior to administration

CS-1: Clinical sign 1~2 hours after administration

CS-2: Clinical signs in detail

Appendix 1-2 Clinical signs in females - Before mating (Administration period)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10501	Normal	Normal	Normal
10502	Normal	Normal	Normal
10503	Normal	Normal	Normal
10504	Normal	Normal	Normal
10505	Normal	Normal	Normal
10506	Normal	Normal	Normal
10507	Normal	Normal	Normal
10508	Normal	Normal	Normal
10509	Normal	Normal	Normal
10510	Normal	Normal	Normal
10541	Normal	Normal	Normal
10542	Normal	Normal	Normal
10543	Normal	Normal	Normal
10544	Normal	Normal	Normal
10545	Normal	Normal	Normal

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10511	Normal	Normal	Normal
10512	Normal	Normal	Normal
10513	Normal	Normal	Normal
10514	Normal	Normal	Normal
10515	Normal	Normal	Normal
10516	Normal	Normal	Normal
10517	Normal	Normal	Normal
10518	Normal	Normal	Normal
10519	Normal	Normal	Normal
10520	Normal	Normal	Normal

Dose : 25 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10521	Normal	Normal	Normal
10522	Normal	Normal	Normal
10523	Normal	Normal	Normal
10524	Normal	Normal	Normal
10525	Normal	Normal	Normal
10526	Normal	Normal	Normal
10527	Normal	Normal	Normal
10528	Normal	Normal	Normal
10529	Normal	Normal	Normal
10530	Normal	Normal	Normal

Dose : 250 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10531	Normal	Normal	Normal
10532	Normal	Normal	Normal
10533	Normal	Normal	Normal
10534	Normal	Normal	Normal
10535	Normal	Normal	Normal
10536	Normal	Normal	Normal
10537	Normal	Normal	Normal
10538	Normal	Normal	Normal
10539	Normal	Normal	Normal
10540	Normal	Normal	Normal
10546	Normal	Normal	Normal
10547	Normal	Normal	Normal
10548	Normal	Normal	Normal
10549	Normal	Normal	Normal
10550	Normal	Normal	Normal

CS-Pre : Clinical signs prior to administration

CS-1 : Clinical sign 1~2 hours after administration

CS-2 : Clinical signs in detail

Appendix 1-3 Clinical signs in females - Before mating (Mating period)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2	Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10501	Normal	Normal	Normal	10511	Normal	Normal	Normal
10502	Normal	Normal	Normal	10512	Normal	Normal	Normal
10503	Normal	Normal	Normal	10513	Normal	Normal	Normal
10504	Normal	Normal	Normal	10514	Normal	Normal	Normal
10505	Normal	Normal	Normal	10515	Normal	Normal	Normal
10506#	Normal	Normal	Normal	10516	Normal	Normal	Normal
10507	Normal	Normal	Normal	10517	Normal	Normal	Normal
10508	Normal	Normal	Normal	10518	Normal	Normal	Normal
10509	Normal	Normal	Normal	10519##	Normal	Normal	Normal
10510	Normal	Normal	Normal	10520	Normal	Normal	Normal
10541	Normal	Normal	Normal				
10542	Normal	Normal	Normal				
10543	Normal	Normal	Normal				
10544	Normal	Normal	Normal				
10545	Normal	Normal	Normal				

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2	Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10521	Normal	Normal	Normal	10531	Normal	Normal	Normal
10522	Normal	Normal	Normal	10532	Normal	Normal	Normal
10523	Normal	Normal	Normal	10533	Normal	Normal	Normal
10524	Normal	Normal	Normal	10534	Normal	Normal	Normal
10525	Normal	Normal	Normal	10535	Normal	Normal	Normal
10526	Normal	Normal	Normal	10536	Normal	Normal	Normal
10527	Normal	Normal	Normal	10537	Normal	Normal	Normal
10528	Normal	Normal	Normal	10538	Normal	Normal	Normal
10529	Normal	Normal	Normal	10539	Normal	Normal	Normal
10530	Normal	Normal	Normal	10540	Normal	Normal	Normal
				10546	Normal	Normal	Normal
				10547	Normal	Normal	Normal
				10548	Normal	Normal	Normal
				10549	Normal	Normal	Normal
				10550	Normal	Normal	Normal

CS-Pre : Clinical signs prior to administration

CS-1 : Clinical sign 1-2 hours after administration

CS-2 : Clinical signs in detail

: Non-copulated animal

##: Copulation not confirmed

Appendix 1-4 Clinical signs in females - Gestation period (Administration period)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10501	Normal	Normal	Normal
10502	Normal	Normal	Normal
10503	Normal	Normal	Normal
10504	Normal	Normal	Normal
10505	Normal	Normal	Normal
10507	Normal	Normal	Normal
10508	Normal	Normal	Normal
10509	Normal	Normal	Normal
10510	Normal	Normal	Normal

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10511	Normal	Normal	Normal
10512	Normal	Normal	Normal
10513	Normal	Normal	Normal
10514	Normal	Normal	Normal
10515	Normal	Normal	Normal
10516	Normal	Normal	Normal
10517	Normal	Normal	Normal
10518	Normal	Normal	Normal
10520	Normal	Normal	Normal

Dose : 25 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10521	Normal	Normal	Normal
10522	Normal	Normal	Normal
10523	Normal	Normal	Normal
10524	Normal	Normal	Normal
10525	Normal	Normal	Normal
10526	Normal	Normal	Normal
10527	Normal	Normal	Normal
10528	Normal	Normal	Normal
10529	Normal	Normal	Normal
10530	Normal	Normal	Normal

Dose : 250 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10531	Normal	Normal	Normal
10532	Normal	Normal	Normal
10533	Normal	Normal	Normal
10534	Normal	Normal	Normal
10535	Normal	Normal	Normal
10536	Normal	Normal	Normal
10537	Normal	Normal	Normal
10538	Normal	Normal	Normal
10539	Normal	Normal	Normal
10540	Normal	Normal	Normal

CS-Pre: Clinical signs prior to administration

CS-1: Clinical sign 1-2 hours after administration

CS-2: Clinical signs in detail

No.10506: Non-copulated animal

No.10519: Copulation not confirmed

Appendix 1-5 Clinical signs in females - Lactation period (Administration period)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10501	Normal	Normal	Normal
10502	Normal	Normal	Normal
10503	Normal	Normal	Normal
10504	Normal	Normal	Normal
10505	Normal	Normal	Normal
10507	Normal	Normal	Normal
10508	Normal	Normal	Normal
10509	Normal	Normal	Normal
10510	Normal	Normal	Normal

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10511	Normal	Normal	Normal
10512	Normal	Normal	Normal
10513	Normal	Normal	Normal
10514	Normal	Normal	Normal
10515	Normal	Normal	Normal
10516	Normal	Normal	Normal
10517	Normal	Normal	Normal
10518	Normal	Normal	Normal
10519	Normal	Normal	Normal
10520	Normal	Normal	Normal

Dose : 25 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10521	Normal	Normal	Normal
10522	Normal	Normal	Normal
10523	Normal	Normal	Normal
10524	Normal	Normal	Normal
10525	Normal	Normal	Normal
10526	Normal	Normal	Normal
10527	Normal	Normal	Normal
10528	Normal	Normal	Normal
10529	Normal	Normal	Normal
10530	Normal	Normal	Normal

Dose : 250 mg/kg

Animal No.	CS-Pre	CS-1	CS-2
10531	Normal	Normal	Normal
10532	Normal	Normal	Normal
10533	Normal	Normal	Normal
10534	Normal	Normal	Normal
10535	Normal	Normal	Normal
10536	Normal	Normal	Normal
10537	Normal	Normal	Normal
10538	Normal	Normal	Normal
10539	Normal	Normal	Normal
10540	Normal	Normal	Normal

CS-Pre: Clinical signs prior to administration

CS-1: Clinical sign 1-2 hours after administration

CS-2: Clinical signs in detail

No.10506: Non-copulated animal

Appendix 1-6 Clinical signs in males (Recovery period)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.	CS-1	CS-2
10041	Normal	Normal
10042	Normal	Normal
10043	Normal	Normal
10044	Normal	Normal
10045	Normal	Normal

Dose : 250 mg/kg

Animal No.	CS-1	CS-2
10046	Normal	Normal
10047	Normal	Normal
10048	Normal	Normal
10049	Normal	Normal
10050	Normal	Normal

CS-1: Clinical signs

CS-2: Clinical signs in detail

Appendix 1-7 Clinical signs in females (Recovery period)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.	CS-1	CS-2
10541	Normal	Normal
10542	Normal	Normal
10543	Normal	Normal
10544	Normal	Normal
10545	Normal	Normal

Dose : 250 mg/kg

Animal No.	CS-1	CS-2
10546	Normal	Normal
10547	Normal	Normal
10548	Normal	Normal
10549	Normal	Normal
10550	Normal	Normal

CS-1: Clinical signs

CS-2: Clinical signs in detail

Appendix 2-1 Body weight of males (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.\Day	{ Administration period }														49	52
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35	38	42	45		
10001	178	199	231	249	273	295	313	333	347	351	368	377	392	393	399	404
10002	188	215	248	279	305	327	346	359	380	386	403	414	423	434	449	462
10003	186	209	238	262	289	307	327	340	365	377	394	405	419	436	444	449
10004	191	215	250	272	302	316	332	356	370	381	400	409	428	446	453	457
10005	188	217	251	282	313	335	363	383	406	403	429	437	459	473	494	505
10006	185	210	239	267	298	322	349	363	389	395	406	412	421	436	445	454
10007	181	202	229	244	262	273	290	300	314	322	338	349	369	374	382	385
10008	191	219	254	278	306	325	345	360	377	388	416	424	448	462	474	485
10009	188	217	253	274	300	316	342	357	375	376	393	405	418	433	443	448
10010	192	219	258	282	306	322	339	356	374	383	399	409	426	434	439	446
10041	189	215	241	275	314	336	362	384	405	413	431	442	461	469	483	479
10042	195	227	265	296	327	348	371	389	405	426	440	449	471	472	489	497
10043	186	210	244	264	297	314	334	354	375	381	399	404	415	424	433	438
10044	191	216	246	274	306	331	355	375	397	402	418	428	445	454	457	464
10045	190	211	241	264	295	319	341	362	378	394	408	422	436	440	460	464
Mean	187.9	213.4	245.9	270.8	299.5	319.1	340.6	358.1	377.1	385.2	402.8	412.4	428.7	438.7	449.6	455.8
S.D.	4.3	6.9	9.8	13.2	15.9	18.0	20.4	22.3	24.0	24.7	25.3	25.0	26.5	27.5	30.5	31.5
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

Appendix 2-1 (continued)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.\Day	(Recovery period)				
	56	59	63	66	70
10001					
10002					
10003					
10004					
10005					
10006					
10007					
10008					
10009					
10010					
10041	497	508	521	520	491
10042	507	513	523	528	501
10043	446	457	471	481	445
10044	479	488	498	509	475
10045	471	482	482	490	459
Mean	480.0	489.6	499.0	505.6	474.2
S.D.	23.7	22.4	23.1	19.8	22.8
n	5	5	5	5	5

Day 70 : Animals that were fasted

Appendix 2-2 Body weight of males (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.\Day	(Administration period)												49	52		
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35	38				
10011	185	214	250	268	303	322	339	354	380	399	416	429	451	461	471	477
10012	195	218	252	282	312	329	353	367	383	397	417	438	453	458	470	473
10013	184	206	239	258	281	293	316	333	346	359	378	381	402	411	421	431
10014	187	214	248	275	306	323	355	377	402	412	430	443	461	474	488	499
10015	182	205	240	267	298	319	344	361	384	397	410	425	438	459	477	485
10016	185	209	246	276	314	331	363	381	399	412	427	444	456	465	468	477
10017	183	205	235	256	277	288	308	319	333	337	354	369	385	389	397	402
10018	189	217	255	283	312	327	348	362	383	393	409	416	435	441	450	457
10019	185	214	244	266	289	308	325	340	357	363	380	392	410	418	423	425
10020	195	222	259	278	301	324	348	363	382	393	410	417	433	447	457	469
Mean	187.0	212.4	246.8	270.9	299.3	316.4	339.9	355.7	374.9	386.2	403.1	415.4	432.4	442.3	452.2	459.5
S.D.	4.6	5.9	7.5	9.4	13.1	15.1	17.9	19.6	22.4	24.8	24.4	26.4	25.5	27.5	29.3	30.6
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 2-3 Body weight of males (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Animal No.\Day	(Administration period)												49	52		
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35	38	42			
10021	192	224	260	288	320	345	370	382	409	412	429	438	451	459	463	472
10022	181	207	242	258	277	293	308	323	336	342	354	361	371	380	390	397
10023	187	217	252	280	302	318	338	353	374	375	392	400	420	430	445	455
10024	183	209	252	282	311	333	358	380	409	417	425	441	470	480	490	502
10025	181	211	244	272	305	328	355	370	386	395	408	427	443	453	453	467
10026	182	206	236	254	276	291	310	320	333	333	355	365	381	391	399	404
10027	188	215	248	274	308	329	356	373	393	390	410	424	444	448	459	465
10028	187	211	244	260	288	301	320	331	346	356	369	382	401	410	417	420
10029	183	206	233	240	254	262	279	288	301	302	314	324	340	350	360	367
10030	188	214	245	267	293	308	332	345	355	367	380	391	409	418	431	439
Mean	185.2	212.0	245.6	267.5	293.4	310.8	332.6	346.5	364.2	368.9	383.6	395.3	413.0	421.9	430.7	438.8
S.D.	3.7	5.7	7.9	14.7	20.0	24.8	28.4	30.9	35.9	36.5	36.4	38.2	40.7	40.1	39.3	41.2
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 2-4 Body weight of males (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No.\Day	{ Administration period }														49	52
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35	38	42	45		
10031	193	222	255	281	307	325	343	358	375	389	402	412	427	437	445	451
10032	186	213	246	273	304	326	353	363	384	390	403	418	428	440	449	450
10033	185	212	242	257	278	289	306	329	347	357	366	379	404	417	425	440
10034	184	213	244	266	292	312	335	347	363	372	390	398	415	422	429	436
10035	194	222	257	281	310	327	353	364	367	365	377	396	412	414	424	433
10036	187	215	250	272	298	312	335	353	374	381	394	406	427	436	447	453
10037	183	213	248	269	301	317	339	361	377	380	396	400	425	432	434	445
10038	188	214	251	276	312	336	364	383	404	413	439	454	473	489	502	507
10039	177	197	217	232	251	267	283	292	309	311	322	335	344	347	356	361
10040	183	208	244	264	293	307	324	336	352	357	368	376	386	392	407	406
10046	192	222	255	288	325	341	360	370	385	384	392	407	418	433	439	443
10047	201	230	270	294	327	342	368	382	403	412	429	440	445	456	466	466
10048	182	212	244	269	296	316	337	352	360	368	381	387	398	405	414	419
10049	188	220	250	284	314	338	367	383	407	421	440	454	470	484	488	489
10050	192	217	254	276	313	330	355	376	399	408	421	434	444	456	465	472
Mean	187.7	215.3	248.5	272.1	301.4	319.0	341.5	356.6	373.7	380.5	394.7	406.4	421.1	430.7	439.3	444.7
S.D.	6.0	7.6	11.2	14.7	18.9	20.3	23.5	24.2	26.0	28.1	30.9	31.6	32.1	35.2	34.9	34.4
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

Day 70 : Animals that were fasted

Appendix 2-4 (continued)

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No.\Day	(Recovery period)				
	56	59	63	66	70
10031					
10032					
10033					
10034					
10035					
10036					
10037					
10038					
10039					
10040					
10046	448	462	478	480	434
10047	484	484	494	502	467
10048	429	439	442	458	427
10049	505	517	520	526	485
10050	477	486	493	500	472
Mean	468.6	477.6	485.4	493.2	457.0
S.D.	30.1	29.1	28.6	25.6	25.2
n	5	5	5	5	5

Day 70 : Animals that were fasted

Appendix 2-5 Body weight gain of males (g)

study No. : SBL75-31

Dose : Control

Day	(Administration period)															49-52	52-56
	0-3	3-7	7-10	10-14	14-17	17-21	21-24	24-28	28-31	31-35	35-38	38-42	42-45	45-49			
Animal No.																	
10001	21	32	18	24	22	18	20	14	4	17	9	15	1	6	5		
10002	27	33	31	26	22	19	13	21	6	17	11	9	11	15	13		
10003	23	29	24	27	18	20	13	25	12	17	11	14	17	8	5		
10004	24	35	22	30	14	16	24	14	11	19	9	19	18	7	4		
10005	29	34	31	31	22	28	20	23	-3	26	8	22	14	21	11		
10006	25	29	28	31	24	27	14	26	6	11	6	9	15	9	9		
10007	21	27	15	18	11	17	10	14	8	16	11	20	5	8	3		
10008	28	35	24	28	19	20	15	17	11	28	8	24	14	12	11		
10009	29	36	21	26	16	26	15	18	1	17	12	13	15	10	5		
10010	27	39	24	24	16	17	17	18	9	16	10	17	8	5	7		
10041	26	26	34	39	22	26	22	21	8	18	11	19	8	14	-4	18	
10042	32	38	31	31	21	23	18	16	21	14	9	22	1	17	8	10	
10043	24	34	20	33	17	20	20	21	6	18	5	11	9	9	5	8	
10044	25	30	28	32	25	24	20	22	5	16	10	17	9	3	7	15	
10045	21	30	23	31	24	22	21	16	16	14	14	14	4	20	4	7	
Mean	25.5	32.5	24.9	28.7	19.5	21.5	17.5	19.1	8.1	17.6	9.6	16.3	9.9	10.9	6.2	11.6	
S.D.	3.3	3.9	5.4	4.9	4.1	3.9	4.0	4.0	5.8	4.3	2.3	4.7	5.5	5.4	4.1	4.7	
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	5	

Appendix 2-5 (continued)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

(Recovery period)
Day 56-59 59-63 63-66 66-70

Animal No.

10001
10002
10003
10004
10005
10006
10007
10008
10009
10010
10041 11 13 -1 -29
10042 6 10 5 -27
10043 11 14 10 -36
10044 9 10 11 -34
10045 11 0 8 -31Mean 9.6 9.4 6.6 -31.4
S.D. 2.2 5.5 4.8 3.6
n 5 5 5 5

Day 70 : Animals that were fasted

Appendix 2-6 Body weight gain of males (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg

Day	(Administration period)																	
	0- 3	3- 7	7-10	10-14	14-17	17-21	21-24	24-28	28-31	31-35	35-38	38-42	42-45	45-49	49-52			
Animal No.																		
10011	29	36	18	35	19	17	15	26	19	17	13	22	10	10	6			
10012	23	34	30	30	17	24	14	16	14	20	21	15	5	12	3			
10013	22	33	19	23	12	23	17	13	13	19	3	21	9	10	10			
10014	27	34	27	31	17	32	22	25	10	18	13	18	13	14	11			
10015	23	35	27	31	21	25	17	23	13	13	15	13	21	18	8			
10016	24	37	30	38	17	32	18	18	13	15	17	12	9	3	9			
10017	22	30	21	21	11	20	11	14	4	17	15	16	4	8	5			
10018	28	38	28	29	15	21	14	21	10	16	7	19	6	9	7			
10019	29	30	22	23	19	17	15	17	6	17	12	18	8	5	2			
10020	27	37	19	23	23	24	15	19	11	17	7	16	14	10	12			
Mean	25.4	34.4	24.1	28.4	17.1	23.5	15.8	19.2	11.3	16.9	12.3	17.0	9.9	9.9	7.3			
S.D. n	2.9 10	2.8 10	4.8 10	5.7 10	3.7 10	5.3 10	2.9 10	4.5 10	4.2 10	2.0 10	5.3 10	3.2 10	5.0 10	4.3 10	3.3 10			

Appendix 2-7 Body weight gain of males (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Day	(Administration period)														
	0- 3	3- 7	7-10	10-14	14-17	17-21	21-24	24-28	28-31	31-35	35-38	38-42	42-45	45-49	49-52
Animal No.															
10021	32	36	28	32	25	25	12	27	3	17	9	13	8	4	9
10022	26	35	16	19	16	15	15	13	6	12	7	10	9	10	7
10023	30	35	28	22	16	20	15	21	1	17	8	20	10	15	10
10024	26	43	30	29	22	25	22	29	8	8	16	29	10	10	12
10025	30	33	28	33	23	27	15	16	9	13	19	16	10	0	14
10026	24	30	18	22	15	19	10	13	0	22	10	16	10	8	5
10027	27	33	26	34	21	27	17	20	-3	20	14	20	4	11	6
10028	24	33	16	28	13	19	11	15	10	13	13	19	9	7	3
10029	23	27	7	14	8	17	9	13	1	12	10	16	10	10	7
10030	26	31	22	26	15	24	13	10	12	13	11	18	9	13	8
Mean	26.8	33.6	21.9	25.9	17.4	21.8	13.9	17.7	4.7	14.7	11.7	17.7	8.9	8.8	8.1
S.D.	3.0	4.2	7.5	6.6	5.2	4.3	3.8	6.4	5.0	4.2	3.8	5.1	1.9	4.3	3.3
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 2-8 Body weight gain of males (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Day	(Administration period)																	
	0- 3	3- 7	7-10	10-14	14-17	17-21	21-24	24-28	28-31	31-35	35-38	38-42	42-45	45-49	49-52	52-56		
Animal No.																		
10031	29	33	26	26	18	18	15	17	14	13	10	15	10	8	6			
10032	27	33	27	31	22	27	10	21	6	13	15	10	12	9	1			
10033	27	30	15	21	11	17	23	18	10	9	13	25	13	8	15			
10034	29	31	22	26	20	23	12	16	9	18	8	17	7	7	7			
10035	28	35	24	29	17	26	11	3	-2	12	19	16	2	10	9			
10036	28	35	22	26	14	23	18	21	7	13	12	21	9	11	6			
10037	30	35	21	32	16	22	22	16	3	16	4	25	7	2	11			
10038	26	37	25	36	24	28	19	21	9	26	15	19	16	13	5			
10039	20	20	15	19	16	16	9	17	2	11	13	9	3	9	5			
10040	25	36	20	29	14	17	12	16	5	11	8	10	6	15	-1			
10046	30	33	33	37	16	19	10	15	-1	8	15	11	15	6	4	5		
10047	29	40	24	33	15	26	14	21	9	17	11	5	11	10	0	18		
10048	30	32	25	27	20	21	15	8	8	13	6	11	7	9	5	10		
10049	32	30	34	30	24	29	16	24	14	19	14	16	14	4	1	16		
10050	25	37	22	37	17	25	21	23	9	13	13	10	12	9	7	5		
Mean	27.7	33.1	23.7	29.3	17.6	22.5	15.1	17.1	6.8	14.1	11.7	14.7	9.6	8.7	5.4	10.8		
S.D. n	2.9 15	4.6 15	5.3 15	5.4 15	3.8 15	4.3 15	4.6 15	5.6 15	4.7 15	4.5 15	4.0 15	6.0 15	4.2 15	3.2 15	4.3 15	6.1 5		

Appendix 2-8 (continued)

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Day	(Recovery period)			
	56-59	59-63	63-66	66-70
Animal No.				
10031				
10032				
10033				
10034				
10035				
10036				
10037				
10038				
10039				
10040				
10046	14	16	2	-46
10047	0	10	8	-35
10048	10	3	16	-31
10049	12	3	6	-41
10050	9	7	7	-28
Mean	9.0	7.8	7.8	-36.2
S.D.	5.4	5.4	5.1	7.3
n	5	5	5	5

Day 70 : Animals that were fasted

Appendix 2-9 Body weight of females - Before mating (g)											Study No. : SBL75-31							
Dose : Control																		
Animal No.\Day	(Administration period)											31	35	38	42	45	49	52
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35							
10501	149	158	168	177	181	187	199	201	206									
10502	153	160	171	186	193	195	204	208	214									
10503	152	159	171	183	192	200	212	221	232									
10504	160	178	193	211	229	237	251	266	276									
10505	152	165	173	185	193	198	210	219	228									
10506	159	170	189	205	217	230	241	251	261									
10507	145	155	168	176	189	194	202	210	219									
10508	153	160	168	173	185	196	212	219	231									
10509	154	167	180	184	195	206	217	223	235									
10510	145	154	164	176	185	193	208	214	222									
10541	153	165	173	182	194	198	201	208	213	220	228	227	233	233	241	249		
10542	159	172	192	206	221	227	240	247	261	268	278	289	292	297	302	299		
10543	152	166	179	185	197	202	214	222	233	233	245	247	254	256	258	268		
10544	136	153	164	175	176	188	188	201	213	216	222	221	229	240	241	248		
10545	156	171	184	197	211	224	237	243	254	256	262	273	275	283	286	286		
Mean	151.9	163.5	175.8	186.7	197.2	205.0	215.7	223.5	233.2	238.6	247.0	251.4	256.6	261.8	265.6	270.0		
S.D.	6.3	7.3	9.8	12.3	15.4	16.2	18.2	19.5	20.9	22.7	23.3	29.2	27.0	27.5	27.4	22.5		
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	5	5	5	5	5	5	5		

Body weights of non-copulated animals after Day 28 of dosing are listed in Appendix 2-33.

Dose : Control

Animal No.\Day	(Recovery period)				
	56	59	63	66	70
10501					
10502					
10503					
10504					
10505					
10506					
10507					
10508					
10509					
10510					
10541	257	259	269	266	257
10542	309	316	319	326	301
10543	275	279	283	281	262
10544	255	259	262	260	245
10545	290	290	293	296	276
Mean	277.2	280.6	285.2	285.8	268.2
S.D.	22.8	23.9	22.4	26.5	21.4
n	5	5	5	5	5

Day 70 : Animals that were fasted
Body weights of non-copulated animals after Day 28 of dosing are listed in Appendix 2-33.

Appendix 2-10 Body weight of females - Before mating (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.\Day	(Administration period)								
	0	3	7	10	14	17	21	24	28
10511	163	171	181	191	200	215	230	242	251
10512	159	177	189	209	230	237	259	266	284
10513	163	173	185	195	208	207	220	226	236
10514	161	174	191	205	224	231	247	262	270
10515	155	164	182	196	214	222	237	241	250
10516	152	160	171	176	191	199	208	212	222
10517	153	163	176	190	204	216	230	236	250
10518	156	168	180	189	193	204	220	223	240
10519	141	153	157	164	178	185	205	214	219
10520	144	148	159	169	174	177	188	198	208
Mean	154.7	165.1	177.1	188.4	201.6	209.3	224.4	232.0	243.0
S.D.	7.5	9.4	11.6	14.7	18.3	19.0	20.9	21.7	23.3
n	10	10	10	.10	10	10	10	10	10

Body weights of non-copulated animals after Day 28 of dosing are listed in Appendix 2-33.

Appendix 2-11 Body weight of females - Before mating (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Animal No.\Day	(Administration period)								
	0	3	7	10	14	17	21	24	28
10521	148	158	163	171	183	194	211	217	230
10522	151	158	172	189	201	213	229	230	244
10523	159	165	173	196	206	211	218	232	237
10524	153	168	185	198	210	217	230	237	251
10525	148	164	185	200	221	235	245	250	258
10526	149	159	173	189	205	218	228	235	247
10527	165	180	199	210	224	235	248	255	263
10528	157	167	180	187	192	198	214	220	231
10529	153	163	171	184	194	201	214	216	226
10530	155	172	188	200	212	219	226	236	248
Mean	153.8	165.4	178.9	192.4	204.8	214.1	226.3	232.8	243.5
S.D.	5.4	6.9	10.5	10.8	12.8	14.0	12.7	13.0	12.3
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Body weights of non-copulated animals after Day 28 of dosing are listed in Appendix 2-33.

Appendix 2-12 Body weight of females - Before mating (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No.\Day	(Administration period)												35	38	42	45	49	52
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35							
10531	143	156	167	179	193	199	213	217	225									
10532	161	166	183	199	212	223	245	250	264									
10533	146	158	168	180	190	191	205	207	213									
10534	157	171	188	199	213	217	229	232	243									
10535	142	153	164	170	182	185	197	213	226									
10536	154	163	168	182	189	205	210	215	225									
10537	155	159	173	185	192	209	217	224	233									
10538	154	164	173	184	194	196	208	222	233									
10539	159	172	193	202	212	218	234	244	261									
10540	149	164	183	193	203	215	224	229	233									
10546	154	162	174	179	192	195	209	219	232	231	241	239	247	258	266	265		
10547	150	162	176	185	195	210	219	226	235	240	247	248	258	258	263	270		
10548	151	160	168	181	189	197	214	220	235	240	250	260	263	276	274	284		
10549	169	184	198	207	224	230	243	257	266	276	284	288	297	302	309	316		
10550	153	163	177	187	199	206	222	226	234	245	252	257	268	275	276	273		
Mean	153.1	163.8	176.9	187.5	198.6	206.4	219.3	226.7	237.2	246.4	254.8	258.4	266.6	273.8	277.6	281.6		
S.D.	7.0	7.5	10.2	10.3	11.7	12.7	13.8	14.0	15.3	17.3	16.8	18.5	18.7	18.0	18.4	20.5		
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15	5	5	5	5	5	5	5		

Body weights of non-copulated animals after Day 28 of dosing are listed in Appendix 2-33.

Dose : 250 mg/kg

Animal No.\Day	(Recovery period)				
	56	59	63	66	70
10531					
10532					
10533					
10534					
10535					
10536					
10537					
10538					
10539					
10540					
10546	275	277	288	301	278
10547	280	280	285	287	269
10548	288	294	297	304	282
10549	315	323	325	335	313
10550	283	290	295	300	273
Mean	288.2	292.8	298.0	305.4	283.0
S.D.	15.7	18.3	15.9	17.8	17.5
n	5	5	5	5	5

Day 70 : Animals that were fasted

Body weights of non-copulated animals after Day 28 of dosing are listed in Appendix 2-33.

Appendix 2-13 Body weight gain of females - Before mating (g) Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Day	(Administration period)															
	0- 3	3- 7	7-10	10-14	14-17	17-21	21-24	24-28	28-31	31-35	35-38	38-42	42-45	45-49	49-52	52-56
Animal No.																
10501	9	10	9	4	6	12	2	5								
10502	7	11	15	7	2	9	4	6								
10503	7	12	12	9	8	12	9	11								
10504	18	15	18	18	8	14	15	10								
10505	13	8	12	8	5	12	9	9								
10506	11	19	16	12	13	11	10	10								
10507	10	13	8	13	5	8	8	9								
10508	7	8	5	12	11	16	7	12								
10509	13	13	4	11	11	11	6	12								
10510	9	10	12	9	8	15	6	8								
10541	12	8	9	12	4	3	7	5	7	8	-1	6	0	8	8	8
10542	13	20	14	15	6	13	7	14	7	10	11	3	5	5	-3	10
10543	14	13	6	12	5	12	8	11	0	12	2	7	2	2	10	7
10544	17	11	11	1	12	0	13	12	3	6	-1	8	11	1	7	7
10545	15	13	13	14	13	13	6	11	2	6	11	2	8	3	0	4
Mean	11.7	12.3	10.9	10.5	7.8	10.7	7.8	9.7	3.8	8.4	4.4	5.2	5.2	3.8	4.4	7.2
S.D.	3.5	3.6	4.1	4.3	3.5	4.3	3.2	2.7	3.1	2.6	6.1	2.6	4.4	2.8	5.6	2.2
n	15	15	15	15	15	15	15	15	5	5	5	5	5	5	5	5

Appendix 2-13 (continued)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Day	(Recovery period)			
	56-59	59-63	63-66	66-70
Animal No.				
10501				
10502				
10503				
10504				
10505				
10506				
10507				
10508				
10509				
10510				
10541	2	10	-3	-9
10542	7	3	7	-25
10543	4	4	-2	-19
10544	4	3	-2	-15
10545	0	3	3	-20
Mean	3.4	4.6	0.6	-17.6
S.D.	2.6	3.0	4.3	6.0
n	5	5	5	5

Day 70 : Animals that were fasted

Appendix 2-14 Body weight gain of females - Before mating (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg

Day	{ Administration period }							
	0- 3	3- 7	7-10	10-14	14-17	17-21	21-24	24-28
Animal No.								
10511	8	10	10	9	15	15	12	9
10512	18	12	20	21	7	22	7	18
10513	10	12	10	13	-1	13	6	10
10514	13	17	14	19	7	16	15	8
10515	9	18	14	18	8	15	4	9
10516	8	11	5	15	8	9	4	10
10517	10	13	14	14	12	14	6	14
10518	12	12	9	4	11	16	3	17
10519	12	4	7	14	7	20	9	5
10520	4	11	10	5	3	11	10	10
Mean	10.4	12.0	11.3	13.2	7.7	15.1	7.6	11.0
S.D.	3.7	3.8	4.3	5.7	4.5	3.8	3.9	4.1
n	10	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 2-15 Body weight gain of females - Before mating (g) Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Day	(Administration period)							
	0- 3	3- 7	7-10	10-14	14-17	17-21	21-24	24-28
Animal No.								
10521	10	5	8	12	11	17	6	13
10522	7	14	17	12	12	16	1	14
10523	6	8	23	10	5	7	14	5
10524	15	17	13	12	7	13	7	14
10525	16	21	15	21	14	10	5	8
10526	10	14	16	16	13	10	7	12
10527	15	19	11	14	11	13	7	8
10528	10	13	7	5	6	16	6	11
10529	10	8	13	10	7	13	2	10
10530	17	16	12	12	7	7	10	12
Mean	11.6	13.5	13.5	12.4	9.3	12.2	6.5	10.7
S.D.	3.9	5.1	4.6	4.2	3.2	3.6	3.7	2.9
n	10	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 2-16

Body weight gain of females - Before mating (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Day	(Administration period)								24-28	28-31	31-35	35-38	38-42	42-45	45-49	49-52	52-56	
	0- 3	3- 7	7-10	10-14	14-17	17-21	21-24											
Animal No.																		
10531	13	11	12	14	6	14	4	8										
10532	5	17	16	13	11	22	5	14										
10533	12	10	12	10	1	14	2	6										
10534	14	17	11	14	4	12	3	11										
10535	11	11	6	12	3	12	16	13										
10536	9	5	14	7	16	5	5	10										
10537	4	14	12	7	17	8	7	9										
10538	10	9	11	10	2	12	14	11										
10539	13	21	9	10	6	16	10	17										
10540	15	19	10	10	12	9	5	4										
10546	8	12	5	13	3	14	10	13	-1	10	-2	8	11	8	-1	10		
10547	12	14	9	10	15	9	7	9	5	7	1	10	0	5	7	10		
10548	9	8	13	8	8	17	6	15	5	10	10	3	13	-2	10	4		
10549	15	14	9	17	6	13	14	9	10	8	4	9	5	7	7	-1		
10550	10	14	10	12	7	16	4	8	11	7	5	11	7	1	-3	10		
Mean	10.7	13.1	10.6	11.1	7.8	12.9	7.5	10.5	6.0	8.4	3.6	8.2	7.2	3.8	4.0	6.6		
S.D. n	3.3 15	4.3 15	2.8 15	2.8 15	5.2 15	4.2 15	4.4 15	3.5 15	4.8 5	1.5 5	4.5 5	3.1 5	5.1 5	4.2 5	5.7 5	5.0 5		

Appendix 2-16 (continued)

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Day	(Recovery period)			
	56-59	59-63	63-66	66-70
Animal No.				
10531				
10532				
10533				
10534				
10535				
10536				
10537				
10538				
10539				
10540				
10546	2	11	13	-23
10547	0	5	2	-18
10548	6	3	7	-22
10549	8	2	10	-22
10550	7	5	5	-27
Mean	4.6	5.2	7.4	-22.4
S.D.	3.4	3.5	4.3	3.2
n	5	5	5	5

Day 70 : Animals that were fasted

Appendix 2-17

Body weight of dams (F0) - Gestation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.\Day 0 7 14 20

10501	209	232	265	340
10502	234	282	334	436
10503	233	266	306	374
10504	292	330	357	429
10505	248	291	330	423
10507	236	271	307	393
10508	227	258	292	357
10509	236	276	327	417
10510	225	253	289	364

Mean	237.8	273.2	311.9	392.6
S.D.	22.9	27.4	28.0	35.2
n	9	9	9	9

No. 10506 : Non-copulated animal

Appendix 2-18

Body weight of dams (F0) - Gestation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.\Day 0 7 14 20

10511	254	290	336	418
10512	276	321	372	458
10513	255	296	339	404
10514	261	295	337	430
10515	253	275	314	378
10516	233	271	319	403
10517	245	284	317	401
10518	242	280	315	389
10519	-	-	-	-
10520	214	245	285	364

Mean	248.1	284.1	326.0	405.0
S.D.	17.6	20.8	23.9	28.0
n	9	9	9	9

No. 10519 : Copulation not confirmed

Appendix 2-19 Body weight of dams (F0) - Gestation period (g) Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Animal No.\Day 0 7 14 20

10521	234	266	301	350
10522	242	272	312	392
10523	247	272	318	403
10524	259	295	337	405
10525	265	303	337	414
10526	252	294	344	415
10527	269	296	334	416
10528	231	265	310	394
10529	232	267	310	384
10530	244	283	315	390

Mean	247.5	281.3	321.8	396.3
S.D.	13.6	14.6	14.8	19.8
n	10	10	10	10

Appendix 2-20 Body weight of dams (F0) - Gestation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No.\Day 0 7 14 20

10531	230	277	315	384
10532	268	319	375	475
10533	226	274	322	401
10534	259	292	336	430
10535	221	257	289	370
10536	227	271	309	356
10537	238	274	316	401
10538	236	268	304	373
10539	258	292	327	413
10540	247	281	318	384
Mean	241.0	280.5	321.1	398.7
S.D.	16.2	17.1	22.9	34.6
n	10	10	10	10

Appendix 2-21

Body weight gain of dams (F0) - Gestation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.\Day 0-7 7-14 14-20

10501	23	33	75
10502	48	52	102
10503	33	40	68
10504	38	27	72
10505	43	39	93
10507	35	36	86
10508	31	34	65
10509	40	51	90
10510	28	36	75

Mean	35.4	38.7	80.7
S.D.	7.7	8.2	12.6
n	9	9	9

No. 10506 : Non-copulated animal

Appendix 2-22 Body weight gain of dams (F0) - Gestation period (g) Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.\Day 0- 7 7-14 14-20

10511	36	46	82
10512	45	51	86
10513	41	43	65
10514	34	42	93
10515	22	39	64
10516	38	48	84
10517	39	33	84
10518	38	35	74
10519	-	-	-
10520	31	40	79

Mean	36.0	41.9	79.0
S.D.	6.6	5.9	9.7
n	9	9	9

No. 10519 : copulation not confirmed

Appendix 2-23 Body weight gain of dams (F0) - Gestation period (g) Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Animal No.\Day 0- 7 7-14 14-20

10521	32	35	49
10522	30	40	80
10523	25	46	85
10524	36	42	68
10525	38	34	77
10526	42	50	71
10527	27	38	82
10528	34	45	84
10529	35	43	74
10530	39	32	75
Mean	33.8	40.5	74.5
S.D.	5.4	5.8	10.5
n	10	10	10

Appendix 2-24 Body weight gain of dams (F0) - Gestation period (g) Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No.\Day 0- 7 7-14 14-20

10531	47	38	69
10532	51	56	100
10533	48	48	79
10534	33	44	94
10535	36	32	81
10536	44	38	47
10537	36	42	85
10538	32	36	69
10539	34	35	86
10540	34	37	66
Mean	39.5	40.6	77.6
S.D.	7.2	7.1	15.4
n	10	10	10

Appendix 2-25

Body weight of dams (F0) - Lactation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.\Day	0	3	4
10501	254	262	230
10502	306	336	312
10503	306	321	280
10504	334	369	351
10505	280	307	278
10507	251	288	258
10508	256	274	248
10509	274	319	281
10510	268	282	254
Mean	281.0	306.4	276.9
S.D.	28.6	33.8	36.5
n	9	9	9

No. 10506 : Non-copulated animal

Including data on animals that were fasted on Day 4 after delivery

Appendix 2-26 Body weight of dams (F0) - Lactation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.\Day 0 3 4

10511	302	324	293
10512	332	351	344
10513	282	314	280
10514	331	341	316
10515	294	300	273
10516	282	313	275
10517	301	305	274
10518	305	313	280
10519	264	280	242
10520	240	275	239

Mean	293.3	311.6	281.6
S.D.	28.2	23.8	31.2
n	10	10	10

Including data on animals that were fasted on Day 4 after delivery

Appendix 2-27

Body weight of dams (F0) - Lactation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg
Animal No.\Day

	0	3	4
10521	271	285	258
10522	277	307	264
10523	305	318	286
10524	283	319	292
10525	288	324	280
10526	283	321	283
10527	310	336	299
10528	307	341	317
10529	268	278	249
10530	280	304	273
Mean	287.2	313.3	280.1
S.D.	15.1	20.2	20.2
n	10	10	10

Including data on animals that were fasted on Day 4 after delivery

Appendix 2-28 Body weight of dams (F0) - Lactation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No.\Day	0	3	4
10531	276	293	267
10532	333	341	316
10533	275	304	280
10534	294	321	288
10535	274	296	264
10536	302	314	278
10537	281	302	259
10538	297	309	271
10539	314	328	297
10540	296	327	283
Mean	294.2	313.5	280.3
S.D.	19.0	15.5	17.0
n	10	10	10

Including data on animals that were fasted on Day 4 after delivery

Appendix 2-29 Body weight gain of dams (F0) - Lactation period (g) Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.\Day 0- 3 3- 4

10501	8	-32
10502	30	-24
10503	15	-41
10504	35	-18
10505	27	-29
10507	37	-30
10508	18	-26
10509	45	-38
10510	14	-28

Mean	25.4	-29.6
S.D.	12.4	7.0
n	9	9

No. 10506 : Non-copulated animal

Including data on animals that were fasted on Day 4 after delivery

Appendix 2-30 Body weight gain of dams (F0) - Lactation period (g) Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg
Animal No.\Day

0- 3 3- 4

10511	22	-31
10512	19	-7
10513	32	-34
10514	10	-25
10515	6	-27
10516	31	-38
10517	4	-31
10518	8	-33
10519	16	-38
10520	35	-36

Mean	18.3	-30.0
S.D.	11.4	9.2
n	10	10

Including data on animals that were fasted on Day 4 after delivery

Appendix 2-31

Body weight gain of dams (F0) - Lactation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg
Animal No.\Day

0- 3 3- 4

10521	14	-27
10522	30	-43
10523	13	-32
10524	36	-27
10525	36	-44
10526	38	-38
10527	26	-37
10528	34	-24
10529	10	-29
10530	24	-31

Mean	26.1	-33.2
S.D.	10.5	7.0
n	10	10

Including data on animals that were fasted on Day 4 after delivery

Appendix 2-32 Body weight gain of dams (F0) - Lactation period (g) Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No.\Day 0- 3 3- 4

10531	17	-26
10532	8	-25
10533	29	-24
10534	27	-33
10535	22	-32
10536	12	-36
10537	21	-43
10538	12	-38
10539	14	-31
10540	31	-44

Mean	19.3	-33.2
S.D.	7.9	7.1
n	10	10

Including data on animals that were fasted on Day 4 after delivery

Appendix 2-33 Body weight of female animals (F0) - Mating period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal \ Day No.(F0)	31	35	38	42
10502	227			
10504	277	281	283	
10505	242			
10506	277	299	313	323
10507	225	231	236	
Mean	249.6	270.3	277.3	323.0
S.D.	25.9	35.2	38.8	-
n	5	3	3	1

Dose : 2.5 mg/kg

Animal \ Day No.(F0)	31	35	38	42
10513	251			
10519	230	247	259	283
Mean	240.5	247.0	259.0	283.0
S.D.	14.8	-	-	-
n	2	1	1	1

Dose : 25 mg/kg

Animal \ Day No.(F0)	31
10524	254
10525	267
10527	273
Mean	264.7
S.D.	9.7
n	3

Dose : 250 mg/kg

Animal \ Day No.(F0)	31
10531	240
10533	227
10534	259
10540	241
Mean	241.8
S.D.	13.1
n	4

Only animals in which copulation was not confirmed.

Appendix 3-1 Food consumption in males (g/day)

Study No. : SBL75-31

Dose: Control

(Administration period)

Animal No. \ Day	0-1	3-4	7-8	10-11	14-15	17-18	21-22	24-25	28-29	31-32	35-36	38-39	42-43	45-46	49-50	52-53	
10001	21	23	24	29	24	30	30	29									
10002	24	28	29	37	35	31	29	31									
10003	22	25	25	27	28	26	28	29									
10004	26	27	28	29	28	29	31	28									
10005	26	27	32	32	30	33	30	35									
10006	21	22	25	25	27	27	31	28									
10007	21	22	24	24	21	21	23	23									
10008	25	28	29	33	26	31	31	29									
10009	23	28	29	29	28	30	29	26									
10010	26	29	28	30	26	26	30	27									
10041	23	26	29	32	32	32	33	32	32	34	30	36	33	34	26	31	
10042	26	30	30	33	33	32	32	33	36	32	30	31	32	35	31	29	
10043	26	28	31	30	28	30	35	34	32	36	27	35	29	37	27	29	
10044	25	25	29	31	30	32	33	31	34	30	30	32	33	33	27	30	
10045	24	26	27	29	30	30	31	28	32	29	31	31	30	30	24	27	
I7	Mean	23.9	26.3	27.9	30.0	28.4	29.3	30.4	29.5	33.2	32.2	29.6	33.0	31.4	33.8	27.0	29.2
	S.D.	2.0	2.5	2.5	3.3	3.5	3.2	2.7	3.2	1.8	2.9	1.5	2.3	1.8	2.6	2.5	1.5
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	5	5	5	5	5	5	5	5

(Recovery period)

Animal No. \ Day	56-57	59-60	63-64	66-67	
10041	34	31	34	33	
10042	33	31	34	33	
10043	29	29	32	29	
10044	31	30	33	30	
10045	31	29	33	34	
Mean	31.6	30.0	33.2	31.8	
	S.D.	1.9	1.0	0.8	2.2
	n	5	5	5	5

Appendix 3-2 Food consumption in males (g/day)

Study No. : SBL75-31

Dose: 2.5 mg/kg

(Administration period)

Animal No. \ Day	0- 1	3-4	7-8	10-11	14-15	17-18	21-22	24-25
10011	27	30	20	33	26	26	33	35
10012	23	25	30	28	26	29	31	26
10013	23	23	24	25	20	26	27	26
10014	26	27	28	26	27	30	31	32
10015	24	26	27	26	28	28	27	31
10016	22	24	28	27	29	28	28	31
10017	22	21	25	25	24	25	23	25
10018	27	29	30	30	26	29	32	29
10019	25	26	28	30	25	25	30	31
10020	24	26	26	29	27	27	27	28
Mean	24.3	25.7	26.6	27.9	25.8	27.3	28.9	29.4
S.D.	1.9	2.7	3.0	2.6	2.5	1.8	3.0	3.2
n	10	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 3-3 Food consumption in males (g/day)

Study No. : SBL75-31

Dose: 25 mg/kg

Animal No. \ Day	(Administration period)							
	0- 1	3-4	7-8	10-11	14-15	17-18	21-22	24-25
10021	26	29	30	31	32	31	30	31
10022	24	26	27	28	25	26	29	29
10023	23	24	29	27	27	26	29	30
10024	24	27	30	29	34	32	31	35
10025	24	28	32	28	30	29	29	28
10026	20	24	22	23	24	23	23	25
10027	26	24	27	29	28	28	29	27
10028	26	27	33	36	27	30	30	31
10029	23	25	23	21	22	20	20	23
10030	24	24	26	26	25	28	26	27
Mean	24.0	25.8	27.9	27.8	27.4	27.3	27.6	28.6
S.D.	1.8	1.9	3.6	4.1	3.7	3.7	3.5	3.4
n	10	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 3-4 Food consumption in males (g/day)

Study No. : SBL75-31

Dose: 250 mg/kg

(Administration period)

Animal No. \ Day	0-1	3-4	7-8	10-11	14-15	17-18	21-22	24-25	28-29	31-32	35-36	38-39	42-43	45-46	49-50	52-53	
10031	25	27	29	37	36	31	30	30									
10032	22	25	25	28	27	29	28	31									
10033	22	24	28	32	23	29	30	30									
10034	22	24	27	29	26	29	28	30									
10035	29	30	32	33	29	29	33	32									
10036	25	27	30	26	26	28	27	27									
10037	23	24	25	31	28	31	30	27									
10038	24	27	27	29	33	29	26	32									
10039	25	25	24	25	24	26	27	27									
10040	24	24	28	35	33	29	29	31									
10046	26	26	30	33	28	33	32	29	31	28	28	29	32	27	22	30	
10047	26	27	30	29	26	30	30	29	28	27	28	26	31	32	25	30	
10048	28	26	29	30	30	33	33	28	32	31	32	31	29	36	31	27	
10049	26	24	29	29	28	29	30	32	30	32	31	34	34	30	33	32	
10050	24	26	26	32	30	30	35	31	31	34	32	33	35	35	31	32	
150	Mean	24.7	25.7	27.9	30.5	28.5	29.7	29.9	29.7	30.4	30.4	30.2	30.6	32.2	32.0	28.4	30.2
	S.D.	2.1	1.7	2.3	3.2	3.5	1.8	2.5	1.8	1.5	2.9	2.0	3.2	2.4	3.7	4.7	2.0
	n	15	15	15	15	15	15	15	15	5	5	5	5	5	5	5	5

(Recovery period)

Animal No. \ Day	56-57	59-60	63-64	66-67	
10046	36	33	35	29	
10047	30	31	28	32	
10048	31	32	33	30	
10049	33	33	32	32	
10050	31	31	34	37	
Mean	32.2	32.0	32.4	32.0	
	S.D.	2.4	1.0	2.7	3.1
	n	5	5	5	5

Appendix 3-5 Food consumption in females - Before mating (g/day)

Study No. : SBL75-31

Dose: Control

(Administration period)

Animal No.\Day	0-1	3-4	7-8	10-11	14-15	17-18	21-22	24-25	28-29	31-32	35-36	38-39	42-43	45-46	49-50	52-53
10501	16	21	20	16	15	15	15	15								
10502	22	22	23	21	22	24	21	20								
10503	15	18	20	18	21	22	20	18								
10504	20	20	23	27	23	26	27	23								
10505	18	16	15	18	19	20	19	20								
10506	19	22	23	21	18	25	27	25								
10507	19	20	18	20	18	20	21	24								
10508	14	17	19	19	17	15	16	20								
10509	17	20	20	20	16	17	19	20								
10510	19	17	19	21	20	19	22	20								
10541	15	19	19	24	20	17	18	13	19	18	20	19	20	22	17	21
10542	19	20	19	22	20	22	24	22	23	20	21	24	25	29	26	22
10543	20	20	21	21	19	20	18	18	19	21	18	22	23	20	18	16
10544	17	14	14	19	19	13	16	21	20	18	19	20	21	18	15	21
10545	20	19	21	19	18	24	21	20	24	20	21	20	20	23	20	20
Mean	18.0	19.0	19.6	20.4	19.0	19.9	20.3	19.9	21.0	19.4	19.8	21.0	21.8	22.4	19.2	20.0
S.D.	2.3	2.2	2.6	2.6	2.1	4.0	3.7	3.1	2.3	1.3	1.3	2.0	2.2	4.2	4.2	2.3
n	15	15	15	15	15	15	15	15	5	5	5	5	5	5	5	5

(Recovery period)

Animal No.\Day	56-57	59-60	63-64	66-67
10541	24	26	26	26
10542	20	24	22	24
10543	19	22	19	21
10544	21	22	23	21
10545	21	19	22	20
Mean	21.0	22.6	22.4	22.4
S.D.	1.9	2.6	2.5	2.5
n	5	5	5	5

Appendix 3-6 Food consumption in females - Before mating (g/day)

Study No. : SBL75-31

Dose: 2.5 mg/kg

(Administration period)

Animal No.\Day	0-1	3-4	7-8	10-11	14-15	17-18	21-22	24-25
10511	17	20	22	18	19	17	20	25
10512	21	29	25	32	14	20	22	34
10513	18	18	17	17	14	20	21	20
10514	19	22	24	24	23	22	27	22
10515	19	19	23	25	22	22	20	24
10516	15	20	20	18	15	17	18	18
10517	16	19	21	18	18	17	17	21
10518	19	17	20	21	20	17	21	20
10519	17	14	17	16	16	18	18	19
10520	17	18	17	20	18	23	18	19
Mean	17.8	19.6	20.6	20.9	17.9	19.3	20.2	22.2
S.D.	1.8	3.9	3.0	4.9	3.2	2.4	2.9	4.7
n	10	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 3-7 Food consumption in females - Before mating (g/day)

Study No. : SBL75-31

Dose: 25 mg/kg

(Administration period)

Animal No.\Day	0-1	3-4	7-8	10-11	14-15	17-18	21-22	24-25
10521	17	18	18	17	15	21	19	22
10522	17	17	18	19	19	19	20	21
10523	18	20	21	18	18	22	19	19
10524	20	18	20	21	23	24	23	23
10525	19	19	22	24	22	25	24	24
10526	21	23	21	18	18	21	21	24
10527	19	20	22	22	23	21	23	19
10528	15	20	18	20	18	20	19	16
10529	22	21	21	18	16	20	21	22
10530	20	22	21	17	18	21	22	29
Mean	18.8	19.8	20.2	19.4	19.0	21.4	21.1	21.9
S.D.	2.1	1.9	1.6	2.3	2.8	1.8	1.9	3.5
n	10	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 3-8 Food consumption in females - Before mating (g/day)

Study No. : SBL75-31

Dose: 250 mg/kg

(Administration period)

Animal No.\Day	0-1	3-4	7-8	10-11	14-15	17-18	21-22	24-25	28-29	31-32	35-36	38-39	42-43	45-46	49-50	52-53	
10531	16	17	17	19	17	18	19	17									
10532	19	22	21	16	18	25	22	25									
10533	17	14	13	18	15	19	19	19									
10534	22	19	19	23	21	23	22	22									
10535	17	22	17	26	21	23	24	25									
10536	16	18	16	18	18	16	20	21									
10537	19	19	22	26	17	20	18	23									
10538	17	20	17	18	18	20	18	18									
10539	19	24	23	22	21	20	21	21									
10540	24	27	20	19	22	22	20	20									
10546	19	18	20	18	20	18	19	18	15	21	21	20	18	20	18	19	
10547	19	22	20	17	16	25	16	30	20	22	22	27	23	23	24	22	
10548	16	19	19	17	20	23	20	20	23	24	21	23	21	20	17	20	
10549	19	21	22	24	23	23	22	20	18	25	22	25	23	24	16	23	
10550	19	16	19	20	19	23	22	25	23	20	19	25	23	24	24	22	
154	Mean	18.5	19.9	19.0	20.1	19.1	21.2	20.1	21.6	19.8	22.4	21.0	24.0	21.6	22.2	19.8	21.2
	S.D.	2.2	3.3	2.6	3.3	2.3	2.7	2.1	3.5	3.4	2.1	1.2	2.6	2.2	2.0	3.9	1.6
	n	15	15	15	15	15	15	15	5	5	5	5	5	5	5	5	5

(Recovery period)

Animal No.\Day	56-57	59-60	63-64	66-67
10546	21	22	24	23
10547	22	23	23	25
10548	25	22	25	23
10549	27	25	25	22
10550	24	18	20	22
Mean	23.8	22.0	23.4	23.0
S.D.	2.4	2.5	2.1	1.2
n	5	5	5	5

Appendix 3-9 Food consumption in dams (F0) - Gestation period (g/day) Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.\Day 0- 1 3- 4 6- 7 10-11 14-15 17-18 19-20

10501	15	12	21	20	24	25	24
10502	21	25	28	31	31	34	33
10503	22	24	24	26	24	29	28
10504	27	31	31	28	28	33	33
10505	24	24	30	30	27	30	24
10507	22	25	24	27	23	28	26
10508	17	18	24	24	24	27	22
10509	23	21	24	30	30	31	27
10510	17	23	22	24	24	28	27

Mean	20.9	22.6	25.3	26.7	26.1	29.4	27.1
S.D.	3.9	5.3	3.5	3.6	3.0	2.9	3.8
n	9	9	9	9	9	9	9

No. 10506 : Non-copulated animal

Appendix 3-10 Food consumption in dams (F0) - Gestation period (g/day) Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg Animal No.\Day	0-1	3-4	6-7	10-11	14-15	17-18	19-20
10511	23	22	25	25	29	25	27
10512	21	33	30	33	33	29	30
10513	22	22	25	26	20	27	23
10514	20	27	27	30	35	34	33
10515	22	25	25	28	27	31	28
10516	17	26	27	31	31	26	29
10517	21	21	27	27	27	32	31
10518	18	22	23	26	25	27	24
10519	-	-	-	-	-	-	-
10520	23	23	26	26	27	27	24
Mean	20.8	24.6	26.1	28.0	28.2	28.7	27.7
S.D.	2.1	3.8	2.0	2.7	4.5	3.0	3.5
n	9	9	9	9	9	9	9

No. 10519 : Copulation not confirmed

Appendix 3-11 Food consumption in dams (F0) - Gestation period (g/day) Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Animal No.\Day 0- 1 3- 4 6- 7 10-11 14-15 17-18 19-20

10521	19	21	23	27	26	27	26
10522	20	28	21	25	26	25	27
10523	17	26	20	31	33	33	32
10524	27	25	27	28	28	29	25
10525	19	25	27	28	28	32	30
10526	22	26	29	29	27	33	29
10527	18	19	25	25	29	30	31
10528	19	26	22	27	29	33	30
10529	18	25	24	27	29	29	26
10530	24	27	25	30	26	30	26
Mean	20.3	24.8	24.3	27.7	28.1	30.1	28.2
S.D.	3.1	2.7	2.9	1.9	2.1	2.7	2.5
n	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 3-12 Food consumption in dams (F0) - Gestation period (g/day) Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No.\Day 0- 1 3- 4 6- 7 10-11 14-15 17-18 19-20

10531	17	24	29	28	21	29	26
10532	25	32	30	25	25	29	35
10533	23	23	26	28	27	30	30
10534	22	26	28	29	30	31	30
10535	15	26	26	30	28	34	30
10536	19	25	24	27	24	26	27
10537	19	27	28	27	25	27	28
10538	20	24	23	25	25	29	27
10539	24	27	26	32	28	30	31
10540	24	27	26	31	26	33	27

Mean	20.8	26.1	26.6	28.2	25.9	29.8	29.1
S.D.	3.3	2.5	2.2	2.3	2.5	2.4	2.7
n	10	10	10	10	10	10	10

Appendix 3-13 Food consumption in dams (F0) - Lactation period (g/day) Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.\Day 0- 1 2- 3

10501	8	34
10502	0	41
10503	23	40
10504	10	42
10505	22	43
10507	15	33
10508	3	28
10509	23	42
10510	20	40

Mean	13.8	38.1
S.D.	8.9	5.2
n	9	9

No. 10506 : Non-copulated animal

Appendix 3-14 Food consumption in dams (F0) - Lactation period (g/day) Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg
Animal No.\Day 0- 1 2- 3

10511	20	36
10512	5	28
10513	16	34
10514	4	33
10515	7	36
10516	21	43
10517	2	30
10518	19	33
10519	17	34
10520	17	30
Mean	12.8	33.7
S.D.	7.4	4.2
n	10	10

Appendix 3-15 Food consumption in dams (F0) - Lactation period (g/day) Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Animal No.\Day 0- 1 2- 3

10521	12	22
10522	25	38
10523	4	41
10524	26	49
10525	6	26
10526	12	45
10527	19	39
10528	2	34
10529	0	27
10530	23	34
Mean	12.9	35.5
S.D.	9.8	8.6
n	10	10

Appendix 3-16 Food consumption in dams (F0) - Lactation period (g/day) Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No.\Day 0- 1 2- 3

10531	4	31
10532	1	36
10533	26	34
10534	13	29
10535	23	40
10536	22	32
10537	19	43
10538	7	31
10539	13	34
10540	22	32
Mean	15.0	34.2
S.D.	8.7	4.4
n	10	10

Appendix 4-1 Mating performance

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No.	Male	Female	Matting (Days)												Copulatory interval(day)	Pregnancy status	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
10001	10501		-	+												2	P
10002	10502		-	-	-	+										4	P
10003	10503		+													1	P
10004	10504		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	P	
10005	10505		-	-	-	+										4	P
10006	10506		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		NC	-
10007	10507		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		12	P
10008	10508		-	+												2	P
10009	10509		-	-	+											3	P
10010	10510		-	-	+											3	P
Mean																4.9	
S.D.																4.4	

- : No copulation , + : Copulation , NC : No copulation , P : Pregnancy , NP : No pregnancy

Appendix 4-2 Mating performance

Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No.	Male	Female	Mating (Days)												Copulatory interval(day)	Pregnancy status		
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
10011	10511		-	+													2	P
10012	10512		+														1	P
10013	10513		-	-	-	+											4	P
10014	10514		+														1	P
10015	10515		-	+													2	P
10016	10516		-	-	+												3	P
10017	10517		-	+													2	P
10018	10518		-	-	+												3	P
10019	10519		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NC*	P	
10020	10520		-	+												2	P	
Mean																3.4		
S.D.																3.8		

- : No copulation , + : Copulation , NC : No copulation , NC* : Copulation unconfirmed , P : Pregnancy , NP : No pregnancy

Appendix 4-3 Mating performance

Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Animal No.	Male	Female	Mating (Days)												Copulatory interval(day)	Pregnancy status	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
10021	10521		-	-	+											3	P
10022	10522		+													1	P
10023	10523		-	-	+											3	P
10024	10524		-	-	-	+										4	P
10025	10525		-	-	-	+										4	P
10026	10526		-	-	+											3	P
10027	10527		-	-	-	+										4	P
10028	10528		+													1	P
10029	10529		-	-	+											3	P
10030	10530		+													1	P
Mean																2.7	
S.D.																1.3	

- : No copulation , + : Copulation , NC : No copulation , P : Pregnancy , NP : No pregnancy

Appendix 4-4 Mating performance

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No.	Male	Female	Mating (Days)												Copulatory interval(day)	Pregnancy status	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
10031	10531		-	-	-	-	+									4	P
10032	10532		-	-	-	+										3	P
10033	10533		-	-	-	-	+									4	P
10034	10534		-	-	-	-	+									4	P
10035	10535		-	-	+											2	P
10036	10536		+													1	P
10037	10537		-	-	-	+										3	P
10038	10538		+													1	P
10039	10539		+													1	P
10040	10540		-	-	-	-	-	-	+							5	P
Mean																2.8	
S.D.																1.5	

- : No copulation , + : Copulation , NC : No copulation , P : Pregnancy , NP : No pregnancy

Appendix 5-1

Hematology in male rats

Study No. : SBL75-31

Group	Anim.No.	RBC (10 ⁶ /mm ³)		WBC (10 ³ /mm ³)		Ht (%)		Hb (g/dL)		Plat. (10 ³ /mm ³)		MCV (fL)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
10001	8.19			9.23		45.3		15.0		1165		55.3	
10002	7.76			8.07		43.1		14.8		1118		55.5	
10003	8.15			10.92		45.2		15.3		927		55.4	
10004	8.67			8.99		45.8		15.3		1143		52.9	
10005	8.15			9.86		48.4		15.8		963		59.4	
10041		8.65		8.99		46.1		15.3		1104		53.4	
10042		8.52		8.59		44.8		15.0		1086		52.6	
10043		8.39		7.55		46.6		15.6		1016		55.5	
10044		9.03		10.72		47.7		16.0		1189		52.8	
10045		9.74		6.68		51.1		16.9		1010		52.5	
Mean	8.184	8.866	9.414	8.506	45.56	47.26	15.24	15.76	1063.2	1081.0	55.70	53.36	
+S.D.	0.323	0.544	1.059	1.532	1.90	2.39	0.38	0.74	109.9	73.3	2.34	1.25	
DBHCB													
2.5 (mg/kg)													
10011	8.14			7.53		44.6		14.8		1159		54.8	
10012	8.33			7.58		44.8		14.7		950		53.8	
10013	7.98			8.93		45.4		15.7		1310		57.0	
10014	7.68			12.58		43.7		14.9		1210		56.9	
10015	7.60			4.47		43.1		14.2		1097		56.7	
Mean	7.946			8.218		44.32		14.86		1145.2		55.84	
+S.D.	0.307			2.935		0.91		0.54		134.1		1.45	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Appendix 5-1 (continued)

Study No. : SBL75-31

Group	Anim. No.	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)		WBC ($10^3/\text{mm}^3$)		Ht (%)		Hb (g/dL)		Plat. ($10^3/\text{mm}^3$)		MCV (fL)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
DBHCB													
25 (mg/kg)													
10021	7.96		6.63		43.5		14.7		1174		54.7		
10022	8.02		6.75		43.6		14.8		1159		54.4		
10023	8.38		12.00		47.2		16.2		1111		56.3		
10024	7.64		8.72		42.2		14.1		1411		55.2		
10025	8.34		6.41		46.9		15.8		1154		56.2		
Mean	8.068		8.102		44.68		15.12		1201.8		55.36		
+S.D.	0.304		2.368		2.24		0.86		119.3		0.86		
DBHCB													
250 (mg/kg)													
10031	7.91		9.92		43.4		14.5		1269		54.8		
10032	7.85		9.53		43.8		14.8		1335		55.8		
10033	7.04		7.70		39.9		13.2		1185		56.7		
10034	7.84		9.82		44.0		14.8		1048		56.1		
10035	7.53		7.71		42.4		13.8		1187		56.3		
10046		7.98		10.28		47.6		15.5		1238		59.6	
10047		8.71		7.49		45.3		15.1		1627		52.0	
10048		8.85		9.12		45.5		15.2		1348		51.4	
10049		8.05		11.69		44.7		15.1		1175		55.6	
10050		8.12		9.00		45.2		14.6		1644		55.7	
Mean	7.634	8.342	8.936	9.516	42.70	45.66	14.22	15.10	1204.8	1406.4	55.94	54.86	
+S.D.	0.364	0.406	1.133	1.568	1.68	1.12	0.70	0.32	107.7	218.2	0.72	3.31	

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Appendix 5-2 Hematology in male rats

Study No. : SBL75-31

Group	Anim.No.	MCH (pg)		MCHC (g/dL)		Ret. (%)		Eosino. (10 ³ /mm ³)		Eosino. (%)		Baso. (10 ³ /mm ³)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
10001	18.4			33.2		2.8		0.16		1.8		0.02	
10002	19.1			34.5		2.5		0.07		0.8		0.01	
10003	18.8			33.9		2.1		0.09		0.8		0.02	
10004	17.6			33.4		2.6		0.08		0.9		0.02	
10005	19.4			32.7		3.0		0.11		1.1		0.02	
10041		17.7		33.3		2.1		0.09		1.0		0.01	
10042		17.6		33.4		2.8		0.18		2.1		0.01	
10043		18.6		33.5		2.3		0.05		0.7		0.01	
10044		17.7		33.5		2.9		0.12		1.1		0.01	
10045		17.4		33.1		2.1		0.06		0.9		0.00	
Mean	18.66	17.80	33.54	33.36	2.60	2.44	0.102	0.100	1.08	1.16	0.018	0.008	
+S.D.	0.70	0.46	0.69	0.17	0.34	0.38	0.036	0.052	0.42	0.55	0.004	0.004	
DBHCB 2.5 (mg/kg)													
10011	18.1			33.1		2.1		0.16		2.2		0.02	
10012	17.7			32.9		2.4		0.11		1.4		0.01	
10013	19.6			34.5		2.7		0.10		1.1		0.01	
10014	19.3			34.0		3.6		0.11		0.9		0.03	
10015	18.7			33.0		2.9		0.11		2.5		0.01	
Mean	18.68		33.50		2.74		0.118		1.62		0.016		
+S.D.	0.79		0.71		0.57		0.024		0.70		0.009		

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	MCH (pg)		MCHC (g/dL)		Ret. (%)		Eosino. (10 ³ /mm ³)		Eosino. (%)		Baso. (10 ³ /mm ³)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
DBHCB													
25 (mg/kg)													
10021	18.4			33.7		2.4		0.05		0.8		0.02	
10022	18.5			33.9		3.2		0.07		1.0		0.01	
10023	19.4			34.4		3.2		0.12		1.0		0.02	
10024	18.4			33.4		3.4		0.06		0.7		0.01	
10025	18.9			33.7		2.8		0.06		0.9		0.01	
Mean	18.72			33.82		3.00		0.072		0.88		0.014	
±S.D.	0.43			0.37		0.40		0.028		0.13		0.005	
DBHCB													
250 (mg/kg)													
10031	18.3			33.3		2.7		0.15		1.5		0.01	
10032	18.8			33.7		2.9		0.10		1.1		0.02	
10033	18.8			33.1		3.8		0.11		1.5		0.01	
10034	18.8			33.6		2.8		0.06		0.6		0.01	
10035	18.3			32.6		2.9		0.11		1.4		0.01	
10046		19.4		32.5		2.9		0.06		0.6		0.02	
10047		17.3		33.3		2.6		0.13		1.7		0.01	
10048		17.2		33.4		2.8		0.10		1.1		0.01	
10049		18.8		33.9		2.7		0.11		0.9		0.03	
10050		18.0		32.2		3.0		0.06		0.6		0.01	
Mean	18.60	18.14	33.26	33.06	3.02	2.80	0.106	0.092	1.22	0.98	0.012	0.016	
±S.D.	0.27	0.95	0.44	0.69	0.44	0.16	0.032	0.031	0.38	0.45	0.004	0.009	

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Appendix 5-3 Hematology in male rats

Study No. : SBL75-31

Group	Anim. No.	Baso. (%)		Mono. ($10^3/\text{mm}^3$)		Mono. (%)		Lymph. ($10^3/\text{mm}^3$)		Lymph. (%)		Neutro. ($10^3/\text{mm}^3$)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
10001		0.2		0.12		1.3		7.89		85.5		0.95	
10002		0.1		0.09		1.2		7.20		89.2		0.63	
10003		0.2		0.28		2.6		9.40		86.0		1.04	
10004		0.2		0.11		1.2		7.66		85.3		1.04	
10005		0.2		0.19		1.9		8.17		82.9		1.29	
10041		0.2		0.13		1.4		7.88		87.7		0.83	
10042		0.1		0.16		1.9		7.49		87.1		0.63	
10043		0.1		0.05		0.7		6.59		87.3		0.66	
10044		0.1		0.11		1.0		9.37		87.4		1.04	
10045		0.0		0.13		2.0		5.66		84.8		0.76	
Mean		0.18		0.10		0.158		8.064		85.78		0.990	
$\pm S.D.$		0.04		0.07		0.078		0.56		1.397		0.238	
DBHCB 2.5 (mg/kg)													
10011		0.3		0.14		1.9		5.46		72.5		1.68	
10012		0.1		0.14		1.8		6.30		83.0		0.92	
10013		0.1		0.09		1.0		7.43		83.1		1.24	
10014		0.2		0.09		0.7		11.36		90.3		0.92	
10015		0.1		0.11		2.5		3.30		74.0		0.86	
Mean		0.16		0.114		1.58		6.770		80.58		1.124	
$\pm S.D.$		0.09		0.025		0.73		2.978		7.34		0.345	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Baso. (%)		Mono. ($10^3/\text{mm}^3$)		Mono. (%)		Lymph. ($10^3/\text{mm}^3$)		Lymph. (%)		Neutro. ($10^3/\text{mm}^3$)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
DBHCB													
25 (mg/kg)													
10021	0.2			0.09		1.4		4.96		74.9		1.40	
10022	0.1			0.07		1.1		5.59		82.9		0.97	
10023	0.2			0.21		1.7		10.04		83.7		1.50	
10024	0.1			0.07		0.8		6.78		77.8		1.75	
10025	0.2			0.06		1.0		5.06		78.9		1.18	
Mean	0.16			0.100		1.20		6.486		79.64		1.360	
+S.D.	0.05			0.062		0.35		2.114		3.66		0.299	
DBHCB													
250 (mg/kg)													
10031	0.1			0.15		1.5		7.87		79.3		1.58	
10032	0.2			0.14		1.5		7.62		79.9		1.61	
10033	0.1			0.15		1.9		6.21		80.7		1.16	
10034	0.1			0.14		1.4		8.06		82.1		1.33	
10035	0.1			0.16		2.1		5.49		71.2		1.88	
10046	0.2			0.18		1.7		8.56		83.2		1.41	
10047	0.2			0.11		1.5		6.07		81.1		1.12	
10048	0.1			0.15		1.7		7.86		86.2		0.94	
10049	0.3			0.20		1.7		9.82		84.0		1.39	
10050	0.1			0.23		2.5		7.60		84.4		1.02	
Mean	0.12	0.18	0.148	0.174	1.68	1.82	7.050	7.982	78.64	83.78	1.512	1.176	
+S.D.	0.04	0.08	0.008	0.046	0.30	0.39	1.135	1.372	4.29	1.86	0.277	0.214	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Neutro. (%)		LUC ($10^3/\text{mm}^3$)		LUC (%)		PT (Sec)		APTT (Sec)		
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	
Control												
10001	10.3			0.08		0.9		9.0		20.1		
10002	7.9			0.07		0.9		8.0		21.1		
10003	9.5			0.09		0.8		8.3		19.3		
10004	11.6			0.08		0.8		8.9		20.6		
10005	13.1			0.09		0.9		8.4		19.4		
10041		9.2			0.04		0.5		18.3		25.5	
10042		7.3			0.13		1.5		10.5		24.0	
10043		8.7			0.19		2.5		14.1		22.7	
10044		9.7			0.06		0.6		13.2		22.3	
10045		11.4			0.05		0.8		18.1		25.4	
Mean		10.48		9.26		0.082		0.094		0.86		14.84
+S.D.		1.99		1.49		0.008		0.064		0.05		20.10
												23.98
DBHCB 2.5 (mg/kg)												
10011		22.3			0.06		0.8		9.3		21.9	
10012		12.1			0.12		1.6		11.1		20.4	
10013		13.9			0.07		0.8		8.7		20.3	
10014		7.3			0.07		0.6		8.8		20.9	
10015		19.2			0.07		1.7		9.6		21.2	
Mean		14.96			0.078		1.10		9.50		20.94	
+S.D.		5.91			0.024		0.51		0.97		0.65	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Neutro. (%)		LUC ($10^3/\text{mm}^3$)		LUC (%)		PT (Sec)		APTT (Sec)		
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	
DBHCB												
25 (mg/kg)												
10021	21.1			0.10		1.5		8.4		19.4		
10022	14.4			0.03		0.5		9.5		18.2		
10023	12.5			0.12		1.0		9.9		19.2		
10024	20.1			0.05		0.5		8.9		17.0		
10025	18.4			0.04		0.6		9.3		17.9		
Mean	17.30			0.068		0.82		9.20		18.34		
<u>+S.D.</u>	3.71			0.040		0.43		0.57		0.98		
DBHCB												
250 (mg/kg)												
10031	16.0			0.15		1.5		9.5		19.1		
10032	16.9			0.04		0.4		8.4		18.6		
10033	15.1			0.05		0.6		8.1		18.2		
10034	13.5			0.22		2.2		8.4		17.3		
10035	24.4			0.06		0.8		8.1		17.7		
10046	13.7			0.06		0.6		18.7		26.5		
10047	14.9			0.05		0.7		16.1		26.0		
10048	10.3			0.05		0.6		13.5		25.4		
10049	11.9			0.14		1.2		17.8		26.1		
10050	11.3			0.09		1.0		12.4		23.4		
Mean	17.18	12.42	0.104	0.078	1.10	0.82	8.50	15.70	18.18	25.48		
<u>+S.D.</u>	4.23	1.86	0.078	0.038	0.74	0.27	0.58	2.71	0.71	1.23		

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Appendix 5-5 Hematology in female rats

Study No. : SBL75-31

Group	Anim.No.	RBC (10 ⁶ /mm ³)		WBC (10 ³ /mm ³)		Ht (%)		Hb (g/dL)		Plat. (10 ³ /mm ³)		MCV (fL)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
10501	7.20		6.12		42.8		14.2		1694		59.5		
10502	6.00		5.07		37.7		12.6		1236		62.9		
10503	7.12		4.91		40.7		13.7		1603		57.1		
10504	7.02		7.18		41.1		13.6		1187		58.6		
10505	6.71		6.48		38.5		12.8		1620		57.3		
10541		8.44		3.68		46.4		15.9		1166		54.9	
10542		7.54		2.92		43.0		14.9		1210		57.0	
10543		7.76		3.65		44.1		14.9		1049		56.9	
10544		8.02		3.60		44.2		15.0		1117		55.2	
10545		8.61		3.38		47.3		16.3		1024		54.9	
Mean		6.810	8.074	5.952	3.446	40.16	45.00	13.38	15.40	1468.0	1113.2	59.08	55.78
+S.D.		0.489	0.449	0.959	0.317	2.06	1.78	0.66	0.66	237.3	77.9	2.35	1.08
DBHCB													
2.5 (mg/kg)													
10511	7.25		7.27		43.2		15.0		1491		59.6		
10512	6.53		6.40		38.7		13.1		1585		59.3		
10513	6.50		3.94		40.7		13.5		1537		62.6		
10514	7.16		6.00		42.0		14.4		1474		58.7		
10515	7.08		7.33		40.8		13.9		1501		57.7		
Mean		6.904		6.188		41.08		13.98		1517.6		59.58	
+S.D.		0.360		1.379		1.68		0.75		44.2		1.84	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)		WBC ($10^3/\text{mm}^3$)		Ht (%)		Hb (g/dL)		Plat. ($10^3/\text{mm}^3$)		MCV (fL)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
DBHCB													
25 (mg/kg)													
10521	6.64		8.48		40.2		13.1		1376		60.5		
10522	6.84		4.79		38.1		12.6		1692		55.7		
10523	6.76		6.66		40.2		13.6		1743		59.4		
10524	7.02		6.63		40.4		13.3		1277		57.5		
10525	6.82		5.16		38.1		13.1		1392		55.9		
Mean	6.816		6.344		39.40		13.14		1496.0		57.80		
+S.D.	0.138		1.463		1.19		0.36		207.7		2.12		
DBHCB													
250 (mg/kg)													
10531	6.72		4.38		42.0		13.9		1457		62.5		
10532	6.31		6.12		37.6		12.8		1451		59.7		
10533	6.77		4.42		41.4		14.1		1509		61.2		
10534	6.22		5.13		36.7		12.3		1759		59.1		
10535	6.48		5.20		40.2		13.7		1337		62.0		
10546		7.93		2.79		43.6		14.9		1125		55.1	
10547		8.14		4.64		44.7		15.2		1105		54.9	
10548		8.24		3.97		45.0		15.8		930		54.7	
10549		7.97		2.90		44.4		15.0		949		55.7	
10550		8.28		3.27		45.0		15.6		1078		54.3	
Mean	6.500	8.112	5.050	3.514	39.58	44.54	13.36	15.30	1502.6	1037.4	60.90	54.94	
+S.D.	0.243	0.157	0.711	0.780	2.33	0.58	0.77	0.39	156.5	91.2	1.46	0.52	

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Baso. (%)		Mono. (10 ³ /mm ³)		Mono. (%)		Lymph. (10 ³ /mm ³)		Lymph. (%)		Neutro. (10 ³ /mm ³)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
	10501	0.1		0.06		0.9		3.77		61.6		2.17	
	10502	0.1		0.08		1.7		2.88		56.8		2.02	
	10503	0.0		0.03		0.6		3.22		65.5		1.59	
	10504	0.1		0.10		1.4		4.90		68.3		2.06	
	10505	0.1		0.17		2.6		3.74		57.7		2.42	
	10541		0.1		0.09		2.4		2.31		62.7		1.16
	10542		0.0		0.07		2.3		2.36		81.0		0.41
	10543		0.1		0.05		1.5		2.93		80.4		0.56
	10544		0.1		0.05		1.4		2.82		78.4		0.63
	10545		0.0		0.07		2.0		2.75		81.4		0.50
	Mean	0.08	0.06	0.088	0.066	1.44	1.92	3.702	2.634	61.98	76.78	2.052	0.652
	+S.D.	0.04	0.05	0.053	0.017	0.78	0.45	0.766	0.281	4.94	7.95	0.302	0.295
DBHCB 2.5 (mg/kg)													
	10511	0.1		0.08		1.1		5.38		74.0		1.76	
	10512	0.2		0.08		1.2		4.41		68.9		1.80	
	10513	0.0		0.04		1.1		2.84		72.1		0.99	
	10514	0.1		0.02		0.4		5.11		85.1		0.78	
	10515	0.1		0.07		1.0		5.33		72.8		1.83	
	Mean	0.10		0.058		0.96		4.614		74.58		1.432	
	+S.D.	0.07		0.027		0.32		1.065		6.18		0.505	

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Baso. (%)		Mono. ($10^3/\text{mm}^3$)		Mono. (%)		Lymph. ($10^3/\text{mm}^3$)		Lymph. (%)		Neutro. ($10^3/\text{mm}^3$)		
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	
DBHCB														
25 (mg/kg)														
10521	0.2			0.14				1.6		6.46		76.2		1.76
10522	0.0			0.05				1.0		3.01		62.9		1.66
10523	0.1			0.06				0.9		4.82		72.4		1.72
10524	0.1			0.07				1.0		5.53		83.4		0.92
10525	0.1			0.07				1.4		3.35		64.9		1.67
Mean	0.10			0.078				1.18		4.634		71.96		1.546
<u>+S.D.</u>	0.07			0.036				0.30		1.454		8.38		0.352
DBHCB														
250 (mg/kg)														
10531	0.1			0.05				1.1		3.66		83.6		0.62
10532	0.1			0.06				1.0		3.38		55.3		2.57
10533	0.1			0.04				0.8		3.40		76.9		0.91
10534	0.1			0.15				2.9		3.26		63.6		1.68
10535	0.0			0.06				1.1		3.34		64.2		1.72
10546		0.0			0.03			1.0		2.26		80.7		0.42
10547		0.1			0.08			1.8		3.91		84.2		0.58
10548		0.0			0.07			1.7		3.04		76.7		0.77
10549		0.0			0.07			2.4		2.19		75.5		0.57
10550		0.1			0.06			1.8		2.77		84.6		0.37
Mean	0.08	0.04	0.072	0.062	1.38	1.74	3.408	2.834	68.72	80.34	1.500	0.542		
<u>+S.D.</u>	0.04	0.05	0.044	0.019	0.86	0.50	0.151	0.698	11.35	4.18	0.766	0.157		

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Neutro. (%)		LUC ($10^3/\text{mm}^3$)		LUC (%)		PT (Sec)		APTT (Sec)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control											
	10501	35.4		0.03		0.5		7.4		20.1	
	10502	39.9		0.02		0.4		7.7		17.7	
	10503	32.3		0.04		0.8		7.2		19.2	
	10504	28.7		0.04		0.6		7.6		18.7	
	10505	37.4		0.06		1.0		7.0		17.1	
	10541		31.5		0.03		0.7		7.8		19.4
	10542		14.0		0.02		0.6		7.3		18.1
	10543		15.4		0.05		1.3		7.3		18.1
	10544		17.6		0.03		0.7		8.0		17.3
	10545		14.7		0.01		0.4		8.1		17.3
	Mean	34.74	18.64	0.038	0.028	0.66	0.74	7.38	7.70	18.56	18.04
	+S.D.	4.38	7.31	0.015	0.015	0.24	0.34	0.29	0.38	1.19	0.86
DBHCB											
	2.5 (mg/kg)										
	10511	24.1		0.02		0.3		7.0		19.1	
	10512	28.1		0.03		0.5		7.3		20.3	
	10513	25.1		0.03		0.6		7.2		16.0	
	10514	13.1		0.03		0.5		7.4		21.0	
	10515	25.0		0.04		0.6		7.5		19.3	
	Mean	23.08		0.030		0.50		7.28		19.14	
	+S.D.	5.78		0.007		0.12		0.19		1.92	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Neutro. (%)		LUC ($10^3/\text{mm}^3$)		LUC (%)		PT (Sec)		APTT (Sec)		
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	
DBHCB												
25 (mg/kg)												
10521	20.8			0.04		0.5		7.7		19.0		
10522	34.6			0.02		0.4		7.4		19.0		
10523	25.8			0.03		0.5		7.0		18.9		
10524	13.9			0.06		1.0		7.6		18.4		
10525	32.5			0.03		0.6		7.4		18.8		
Mean	25.52			0.036		0.60		7.42		18.82		
<u>+S.D.</u>	8.49			0.015		0.23		0.27		0.25		
DBHCB												
250 (mg/kg)												
10531	14.1			0.03		0.6		7.1		10.6		
10532	42.1			0.05		0.8		7.1		18.5		
10533	20.5			0.02		0.4		6.4		13.6		
10534	32.7			0.02		0.3		7.2		13.1		
10535	33.1			0.04		0.8		6.9		17.9		
10546	15.0			0.01		0.3		7.3		17.5		
10547	12.4			0.02		0.5		7.4		17.8		
10548	19.4			0.03		0.8		7.3		17.6		
10549	19.7			0.02		0.6		7.5		17.3		
10550	11.5			0.03		0.9		7.3		17.7		
Mean	28.50	15.60	0.032	0.022	0.58	0.62	6.94	7.36	14.74	17.58		
<u>+S.D.</u>	11.13	3.83	0.013	0.008	0.23	0.24	0.32	0.09	3.36	0.19		

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	ASAT (IU/L)		ALAT (IU/L)		ALP (IU/L)		LDH (IU/L)		CPK (IU/L)		T.Bil. (mg/dL)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
10001		130		39		552		2772		1030		0.06	
10002		145		38		573		2915		1085		0.05	
10003		96		36		441		1494		628		0.05	
10004		117		36		586		2140		849		0.04	
10005		90		45		543		1212		591		0.06	
10041			77		29		298		698		310		0.04
10042			89		32		249		1027		470		0.06
10043			81		32		317		922		495		0.03
10044			105		40		425		679		266		0.09
10045			85		37		295		458		382		0.05
Mean		115.6	87.4	38.8	34.0	539.0	316.8	2106.6	756.8	836.6	384.6	0.052	0.054
+S.D.		23.0	10.8	3.7	4.4	57.3	65.4	753.8	223.1	225.3	98.9	0.008	0.023
DBHCB 2.5 (mg/kg)													
10011		111		41		422		1959		739		0.03	
10012		107		36		601		2216		615		0.04	
10013		91		42		490		887		357		0.06	
10014		67		36		461		248		159		0.07	
10015		86		41		404		869		339		0.04	
Mean		92.4		39.2		475.6		1235.8		441.8		0.048	
+S.D.		17.7		2.9		77.7		824.0		232.4		0.016	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	ASAT (IU/L)		ALAT (IU/L)		ALP (IU/L)		LDH (IU/L)		CPK (IU/L)		T.Bil. (mg/dL)		
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	
DBHCB														
25 (mg/kg)														
10021		93		46		719		1100		350		0.04		
10022		165		103		481		3685		993		0.03		
10023		140		41		477		2965		1038		0.06		
10024		155		46		881		4255		1089		0.06		
10025		126		55		526		1754		664		0.04		
Mean		135.8		58.2		616.8		2751.8		826.8		0.046		
+S.D.		28.1		25.5		177.8		1313.4		314.2		0.013		
DBHCB														
250 (mg/kg)														
10031		141		56		745		2858		781		0.03		
10032		120		47		825		2399		700		0.03		
10033		99		54		1075		1199		363		0.02		
10034		97		37		1069		1717		588		0.03		
10035		147		50		999		3105		1038		0.01		
10046		103		64		368		976		429		0.02		
10047		96		71		311		338		176		0.04		
10048		88		59		392		749		274		0.05		
10049		100		43		299		1107		494		0.04		
10050		152		134		345		1022		396		0.05		
Mean		120.8	107.8	48.8	74.2	942.6	343.0	2255.6	838.4	694.0	353.8	0.024	0.040	
+S.D.		23.1	25.3	7.5	35.0	149.6	38.7	792.4	309.5	248.4	127.5	0.009	0.012	

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Appendix 6-2 Blood chemistry in male rats

Study No. : SBL75-31

Group	Anim.No.	T.Prot. (g/dL)		Albumin (g/dL)		T.Chol. (mg/dL)		TGL (mg/dL)		Glucose (mg/dL)		BUN (mg/dL)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
10001		5.6		4.2		63		47		191		19.8	
10002		5.7		4.0		75		32		163		21.2	
10003		5.5		4.1		63		41		192		19.2	
10004		5.7		4.0		63		68		185		21.8	
10005		5.5		4.2		76		67		200		21.7	
10041			5.8		4.3		40		19		213		20.5
10042			6.0		4.4		82		14		201		22.3
10043			6.0		4.1		57		17		199		19.1
10044			5.9		4.2		56		22		155		20.0
10045			6.0		4.4		42		28		204		22.9
Mean		5.60	5.94	4.10	4.28	68.0	55.4	51.0	20.0	186.2	194.4	20.74	20.96
+S.D.		0.10	0.09	0.10	0.13	6.9	16.8	16.0	5.3	14.0	22.7	1.17	1.59
DBHCB 2.5 (mg/kg)													
10011		6.2		4.7		76		26		161		23.0	
10012		6.4		4.7		53		53		168		20.5	
10013		5.9		4.6		41		32		168		20.8	
10014		6.0		4.6		61		34		198		16.9	
10015		5.7		4.1		61		36		171		17.2	
Mean		6.04		4.54		58.4		36.2		173.2		19.68	
+S.D.		0.27		0.25		12.8		10.1		14.3		2.59	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	T.Prot. (g/dL)		Albumin (g/dL)		T.Chol. (mg/dL)		TGL (mg/dL)		Glucose (mg/dL)		BUN (mg/dL)		
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	
DBHCB														
25 (mg/kg)		10021	6.6	5.6		60		37		166		19.9		
		10022	5.9	4.8		58		34		196		22.7		
		10023	6.0	4.9		68		32		189		24.5		
		10024	6.8	5.7		59		59		204		20.5		
		10025	6.0	4.9		75		63		197		21.3		
		Mean	6.26	5.18		64.0		45.0		190.4		21.78		
		+S.D.	0.41	0.43		7.3		14.8		14.6		1.85		
DBHCB														
250 (mg/kg)		10031	5.6	4.8		43		38		210		18.9		
		10032	6.1	5.1		66		60		236		17.8		
		10033	5.9	5.1		72		58		198		19.4		
		10034	5.6	4.7		45		61		182		24.1		
		10035	6.4	5.3		80		69		165		26.5		
		10046	6.4	4.8			77		20		177		19.8	
		10047	6.6	4.8			89		26		166		21.3	
		10048	6.4	5.1			129		85		187		23.2	
		10049	6.4	4.7			61		28		209		25.7	
		10050	6.7	5.4			127		26		178		22.5	
		Mean	5.92	6.50	5.00	4.96	61.2	96.6	57.2	37.0	198.2	183.4	21.34	
		+S.D.	0.34	0.14	0.24	0.29	16.5	30.3	11.5	27.0	27.1	16.1	3.76	
													22.50	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Appendix 6-3 Blood chemistry in male rats

Study No. : SBL75-31

Group	Anim.No.	Creat. (mg/dL)		TB (mg/dL)		Ca (mg/dL)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
10001	0.26			7.20		8.8		141		4.3		105	
10002	0.39			6.71		8.9		142		4.3		102	
10003	0.28			7.25		8.8		141		4.5		104	
10004	0.29			6.80		8.8		140		4.7		102	
10005	0.34			7.57		9.4		141		4.5		102	
10041		0.39		7.69		9.3		141		4.5		104	
10042		0.38		7.59		9.0		140		4.5		103	
10043		0.43		7.41		9.3		141		4.5		104	
10044		0.39		7.40		9.4		142		4.2		105	
10045		0.47		7.75		9.2		139		4.1		100	
Mean	0.312	0.412	7.106	7.568	8.94	9.24	141.0	140.6	4.46	4.36	103.0	103.2	
+S.D.	0.053	0.038	0.352	0.159	0.26	0.15	0.7	1.1	0.17	0.19	1.4	1.9	
DBHCB 2.5 (mg/kg)													
10011	0.31			6.66		9.1		143		4.6		106	
10012	0.27			7.82		9.2		142		4.4		104	
10013	0.27			6.95		9.2		142		4.6		106	
10014	0.25			6.49		9.5		143		3.7		102	
10015	0.27			7.10		9.4		142		4.7		105	
Mean	0.274		7.004		9.28		142.4		4.40		104.6		
+S.D.	0.022		0.515		0.16		0.5		0.41		1.7		

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Creat. (mg/dL)		IP (mg/dL)		Ca (mg/dL)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
DBHCB													
25 (mg/kg)													
10021	0.20		7.35			9.8		145		4.2		105	
10022	0.20		7.52			9.4		142		4.4		104	
10023	0.25		7.69			9.4		142		4.7		103	
10024	0.20		8.89			9.8		141		4.9		103	
10025	0.28		7.79			9.5		141		4.5		103	
Mean	0.226		7.848			9.58		142.2		4.54		103.6	
+S.D.	0.037		0.606			0.20		1.6		0.27		0.9	
DBHCB													
250 (mg/kg)													
10031	0.28		7.25			9.0		141		4.7		103	
10032	0.23		6.66			9.1		140		4.5		104	
10033	0.23		8.37			9.1		140		4.5		103	
10034	0.26		8.02			9.1		140		4.9		102	
10035	0.24		7.15			9.6		140		4.5		102	
10046	0.33		8.14			9.4		142		4.9		106	
10047	0.31		7.28			9.3		140		4.4		104	
10048	0.35		6.60			9.3		140		4.4		103	
10049	0.41		7.49			9.3		141		3.8		105	
10050	0.30		8.25			9.6		140		5.0		103	
Mean	0.248	0.340	7.490	7.552	9.18	9.38	140.2	140.6	4.62	4.50	102.8	104.2	
+S.D.	0.022	0.044	0.692	0.674	0.24	0.13	0.4	0.9	0.18	0.48	0.8	1.3	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Albumin (%)		A1-glob. (%)		A2-glob. (%)		B-glob. (%)		G-glob. (%)		A/G	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
10001	54.3			19.5		9.5		14.1		2.6		1.19	
10002	50.9			21.3		9.8		13.1		4.9		1.04	
10003	53.2			16.4		9.9		15.3		5.2		1.14	
10004	48.3			23.7		8.6		15.0		4.4		0.94	
10005	50.7			21.0		9.4		15.1		3.8		1.03	
10041		53.4		21.5		8.6		13.2		3.3		1.15	
10042		50.6		20.5		9.6		14.1		5.2		1.03	
10043		51.7		22.1		9.2		12.7		4.3		1.07	
10044		53.3		16.5		9.8		14.8		5.6		1.14	
10045		50.7		22.7		8.9		13.2		4.5		1.03	
Mean		51.48		51.94		20.38		20.66		9.22		14.52	
+S.D.		2.34		1.36		2.69		2.46		0.49		0.92	
DBHCB 2.5 (mg/kg)													
10011	52.0			20.9		8.7		14.2		4.2		1.08	
10012	52.6			22.3		8.7		12.2		4.2		1.11	
10013	56.1			16.3		9.5		13.7		4.4		1.28	
10014	53.9			21.5		9.1		11.8		3.7		1.17	
10015	51.7			22.3		9.0		12.5		4.5		1.07	
Mean		53.26			20.66			9.00		12.88		4.20	
+S.D.		1.80			2.51			0.33		1.02		0.31	
												1.142	
												0.086	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Albumin (%)		A1-glob. (%)		A2-glob. (%)		B-glob. (%)		G-glob. (%)		A/G	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
DBHCB													
25 (mg/kg)													
10021	58.5		19.9		7.9		10.5		3.2		1.41		
10022	58.4		18.9		7.8		10.4		4.5		1.40		
10023	54.7		22.8		7.6		10.4		4.5		1.21		
10024	61.7		14.7		7.5		11.5		4.6		1.60		
10025	59.5		19.4		8.0		10.0		3.1		1.47		
Mean	58.56		19.14		7.76		10.56		3.98		1.418		
+S.D.	2.53		2.91		0.21		0.56		0.76		0.141		
DBHCB													
250 (mg/kg)													
10031	60.1		19.4		7.9		8.6		4.0		1.51		
10032	59.9		19.1		7.0		9.0		5.0		1.50		
10033	63.5		16.9		7.5		8.9		3.2		1.73		
10034	59.6		18.3		7.8		9.2		5.1		1.48		
10035	61.9		17.0		7.8		9.4		3.9		1.62		
10046	53.8		21.8		8.8		11.9		3.7		1.17		
10047	48.2		25.3		8.6		13.4		4.5		0.93		
10048	55.7		18.7		7.7		13.4		4.5		1.26		
10049	52.1		22.2		8.0		12.6		5.1		1.09		
10050	58.1		16.3		8.4		13.5		3.7		1.39		
Mean	61.00	53.58	18.14	20.86	7.60	8.30	9.02	12.96	4.24	4.30	1.568	1.168	
+S.D.	1.66	3.75	1.16	3.46	0.37	0.45	0.30	0.69	0.80	0.60	0.106	0.174	

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	TBA (μ mol/L)	
		EDA	ERC
Control			
10001		23.9	
10002		9.4	
10003		21.1	
10004		6.9	
10005		13.8	
10041			8.5
10042			29.3
10043			6.8
10044			17.3
10045			15.3
Mean		15.02	15.44
<u>+S.D.</u>		7.33	8.92
DBHCB			
2.5 (mg/kg)			
10011		8.7	
10012		10.1	
10013		20.4	
10014		13.9	
10015		12.7	
Mean		13.16	
<u>+S.D.</u>		4.54	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	TBA (μ mol/L)	
		EDA	ERC
DBHCB			
25 (mg/kg)			
10021		27.8	
10022		26.5	
10023		14.6	
10024		36.2	
10025		19.8	
Mean		24.98	
+S.D.		8.23	
DBHCB			
250 (mg/kg)			
10031		7.1	
10032		19.8	
10033		15.9	
10034		115.5	
10035		42.0	
10046		15.8	
10047		19.1	
10048		11.0	
10049		5.4	
10050		55.8	
Mean		40.06	21.42
+S.D.		44.09	19.90

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	ASAT (IU/L)		ALAT (IU/L)		ALP (IU/L)		LDH (IU/L)		CPK (IU/L)		T.Bil. (mg/dL)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
10501	111		63		213		1545		466		0.07		
10502	140		69		263		2062		536		0.04		
10503	137		47		187		3459		1517		0.05		
10504	131		52		196		3087		817		0.08		
10505	132		64		215		3058		636		0.05		
10541		89		22		154		1442		364		0.06	
10542		75		35		140		329		150		0.07	
10543		97		21		212		2039		589		0.06	
10544		76		20		150		716		202		0.06	
10545		85		24		181		1365		408		0.06	
Mean		130.2	84.4	59.0	24.4	214.8	167.4	2642.2	1178.2	794.4	342.6	0.058	0.062
+S.D.		11.3	9.2	9.1	6.1	29.4	29.2	802.9	667.1	425.0	174.9	0.016	0.004
DBHCB													
2.5 (mg/kg)													
10511	96		43		295		1535		387		0.10		
10512	171		34		129		4631		1250		0.06		
10513	125		36		119		3461		859		0.06		
10514	98		50		182		1094		320		0.04		
10515	74		51		202		270		126		0.11		
Mean		112.8		42.8		185.4		2198.2		588.4		0.074	
+S.D.		37.2		7.8		70.5		1795.1		457.5		0.030	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	ASAT (IU/L)		ALAT (IU/L)		ALP (IU/L)		LDH (IU/L)		CPK (IU/L)		T.Bil. (mg/dL)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
DBHCB													
25 (mg/kg)													
10521	130		45		159		1983		590		0.05		
10522	101		49		221		1284		390		0.03		
10523	109		47		142		2037		555		0.06		
10524	90		66		265		739		247		0.04		
10525	102		40		135		2118		446		0.04		
Mean	106.4		49.4		184.4		1632.2		445.6		0.044		
+S.D.	14.8		9.9		56.4		600.4		137.3		0.011		
DBHCB													
250 (mg/kg)													
10531	74		45		159		833		216		0.05		
10532	119		66		281		1057		223		0.05		
10533	118		48		145		2165		558		0.04		
10534	123		83		230		1928		437		0.07		
10535	85		59		154		754		231		0.07		
10546		55		17		139		541		208		0.06	
10547		94		22		225		1718		483		0.10	
10548		80		19		166		1266		321		0.06	
10549		76		27		228		786		273		0.12	
10550		69		24		185		528		230		0.08	
Mean	103.8	74.8	60.2	21.8	193.8	188.6	1347.4	967.8	333.0	303.0	0.056	0.084	
+S.D.	22.6	14.3	15.3	4.0	59.4	38.3	653.2	514.9	156.2	109.5	0.013	0.026	

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Appendix 6-7 Blood chemistry in female rats

Study No. : SBL75-31

Group	Anim.No.	T.Prot. (g/dL)		Albumin (g/dL)		T.Chol. (mg/dL)		TGL (mg/dL)		Glucose (mg/dL)		BUN (mg/dL)		
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	
Control														
10501	5.9			4.8		63		19		135		36.1		
10502	5.2			4.1		68		18		96		28.4		
10503	5.8			4.3		91		26		104		20.2		
10504	6.0			4.4		103		34		98		15.5		
10505	5.8			4.7		73		30		112		30.5		
10541		6.2			4.8		74		15		158		23.4	
10542		6.6			5.2		65		24		160		19.9	
10543		6.4			5.2		73		18		175		22.4	
10544		5.8			4.9		66		16		150		18.2	
10545		5.9			4.8		68		13		170		24.6	
Mean		5.74		6.18		4.46		4.98		79.6		69.2		25.4
+S.D.		0.31		0.33		0.29		0.20		16.8		4.1		6.9
DBHCB 2.5 (mg/kg)														
10511		5.7			4.3				47			110		17.0
10512		6.0			4.6				24			93		16.6
10513		5.3			4.3				17			125		26.1
10514		5.4			4.2				6			117		14.3
10515		5.6			4.4				21			98		12.4
Mean		5.60			4.36				58.4			23.0		108.6
+S.D.		0.27			0.15				3.2			15.0		13.2
														17.28
														5.27

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	T.Prot. (g/dL)		Albumin (g/dL)		T.Chol. (mg/dL)		TGL (mg/dL)		Glucose (mg/dL)		BUN (mg/dL)		
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	
DBHCB														
25 (mg/kg)														
	10521	5.7		4.6		45		10		128		16.5		
	10522	5.8		4.5		49		8		116		20.2		
	10523	5.9		4.7		50		13		113		16.1		
	10524	5.2		4.1		73		40		126		26.2		
	10525	5.1		4.0		71		35		116		20.1		
	Mean	5.54		4.38		57.6		21.2		119.8		19.82		
	+S.D.	0.36		0.31		13.3		15.1		6.7		4.06		
DBHCB														
250 (mg/kg)														
	10531	5.4		4.2		54		13		141		22.7		
	10532	5.6		4.2		64		8		78		10.7		
	10533	5.2		4.1		49		11		131		21.0		
	10534	5.5		4.5		76		42		111		22.3		
	10535	5.8		4.5		78		15		114		17.8		
	10546	6.2		5.0		59		12		156		28.7		
	10547	6.6		5.4		61		13		171		21.8		
	10548	6.0		4.9		51		22		178		18.9		
	10549	6.6		5.4		73		27		153		19.2		
	10550	6.7		5.6		57		22		147		17.4		
	Mean	5.50	6.42	4.30	5.26	64.2	60.2	17.8	19.2	115.0	161.0	18.90	21.20	
	+S.D.	0.22	0.30	0.19	0.30	12.9	8.1	13.8	6.5	24.1	13.0	4.97	4.48	

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Creat. (mg/dL)		IP (mg/dL)		Ca (mg/dL)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
	10501	0.36		8.31		9.0		140		4.0		98	
	10502	0.29		6.39		9.1		140		3.9		104	
	10503	0.35		5.96		8.6		141		4.2		103	
	10504	0.26		6.00		8.1		139		4.3		101	
	10505	0.28		6.41		9.9		141		4.1		100	
	10541		0.40		4.87		9.1		140		4.1		106
	10542		0.43		3.86		9.6		141		4.0		106
	10543		0.37		4.79		9.1		140		4.0		107
	10544		0.34		5.26		9.0		142		4.0		105
	10545		0.37		4.63		8.8		140		3.5		104
	Mean	0.308	0.382	6.614	4.682	8.94	9.12	140.2	140.6	4.10	3.92	101.2	105.6
	+S.D.	0.044	0.034	0.971	0.515	0.67	0.29	0.8	0.9	0.16	0.24	2.4	1.1
DBHCB 2.5 (mg/kg)													
	10511	0.28		6.10		8.6		138		4.5		98	
	10512	0.28		4.88		8.6		140		4.1		101	
	10513	0.36		6.84		9.7		141		4.2		101	
	10514	0.26		4.44		8.7		139		4.2		100	
	10515	0.27		5.84		8.8		140		4.1		102	
	Mean	0.290		5.620		8.88		139.6		4.22		100.4	
	+S.D.	0.040		0.963		0.47		1.1		0.16		1.5	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Creat. (mg/dL)		IP (mg/dL)		Ca (mg/dL)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
DBHCB													
25 (mg/kg)													
10521	0.29		7.30		8.7		142		3.8		105		
10522	0.35		5.12		9.0		140		4.0		103		
10523	0.31		5.91		8.9		140		4.0		100		
10524	0.36		6.95		9.3		139		4.2		99		
10525	0.34		6.09		9.2		140		4.0		100		
Mean	0.330		6.274		9.02		140.2		4.00		101.4		
+S.D.	0.029		0.867		0.24		1.1		0.14		2.5		
DBHCB													
250 (mg/kg)													
10531	0.32		6.40		9.4		140		3.9		99		
10532	0.25		4.97		8.5		142		3.6		103		
10533	0.29		6.81		9.4		139		4.1		100		
10534	0.26		6.30		9.8		141		4.0		102		
10535	0.29		5.62		8.7		137		4.0		101		
10546	0.39		5.46		9.1		139		4.2		106		
10547	0.35		6.41		9.6		140		3.8		105		
10548	0.38		3.50		9.0		140		4.1		107		
10549	0.38		3.85		9.3		142		3.8		107		
10550	0.33		3.97		9.3		141		3.7		108		
Mean	0.282	0.366	6.020	4.638	9.16	9.26	139.8	140.4	3.92	3.92	101.0	106.6	
+S.D.	0.028	0.025	0.726	1.243	0.54	0.23	1.9	1.1	0.19	0.22	1.6	1.1	

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Albumin (%)		A1-glob. (%)		A2-glob. (%)		B-glob. (%)		G-glob. (%)		A/G	
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC
Control													
	10501	56.1		19.3		7.7		13.2		3.7		1.28	
	10502	54.3		17.0		8.9		14.9		4.9		1.19	
	10503	52.7		20.5		7.8		13.8		5.2		1.12	
	10504	54.5		17.3		8.7		12.7		6.8		1.19	
	10505	57.5		15.0		10.7		12.7		4.1		1.35	
	10541		56.5		14.6		7.4		13.3		8.2		1.30
	10542		57.5		16.0		7.5		13.3		5.7		1.35
	10543		62.7		10.4		8.2		12.7		6.0		1.68
	10544		62.4		9.5		7.1		15.1		5.9		1.66
	10545		59.2		14.8		6.6		14.6		4.8		1.45
	Mean	55.02	59.66	17.82	13.06	8.76	7.36	13.46	13.80	4.94	6.12	1.226	1.488
	+S.D.	1.84	2.81	2.14	2.91	1.21	0.59	0.92	1.00	1.20	1.26	0.090	0.175
DBHCB 2.5 (mg/kg)													
	10511	53.7		18.7		9.3		13.7		4.6		1.16	
	10512	54.0		19.1		8.2		14.2		4.5		1.18	
	10513	57.6		17.6		8.4		12.7		3.7		1.36	
	10514	52.0		21.5		8.1		14.0		4.4		1.08	
	10515	53.8		19.1		10.2		12.1		4.8		1.16	
	Mean	54.22		19.20		8.84		13.34		4.40		1.188	
	+S.D.	2.05		1.42		0.90		0.90		0.42		0.104	

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	Albumin (%)		A1-glob. (%)		A2-glob. (%)		B-glob. (%)		G-glob. (%)		A/G		
		EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	EDA	ERC	
DBHCB														
25 (mg/kg)														
10521	55.4			18.0		7.8		14.0		4.8		1.24		
10522	56.5			16.2		7.8		13.9		5.6		1.29		
10523	54.4			20.2		7.5		13.3		4.6		1.19		
10524	55.7			14.9		9.2		14.6		5.6		1.26		
10525	55.4			19.6		7.3		12.6		5.1		1.25		
Mean	55.48			17.78		7.92		13.68		5.14		1.246		
+S.D.	0.75			2.24		0.75		0.76		0.46		0.036		
DBHCB														
250 (mg/kg)														
10531	52.5			18.9		8.1		14.7		5.8		1.10		
10532	56.1			16.6		8.3		13.5		5.5		1.28		
10533	56.0			17.7		8.2		12.8		5.3		1.27		
10534	57.4			15.9		8.2		13.8		4.7		1.35		
10535	55.2			18.7		8.9		12.1		5.1		1.23		
10546	59.1			15.3		6.4		13.5		5.7		1.44		
10547	58.9			15.3		6.5		14.4		4.9		1.43		
10548	58.9			13.2		8.8		14.5		4.6		1.43		
10549	59.5			14.8		8.2		12.3		5.2		1.46		
10550	58.9			15.5		7.6		13.7		4.3		1.43		
Mean	55.44	59.06	17.56	14.82	8.34	7.50	13.38	13.68	5.28	4.94	1.246	1.438		
+S.D.	1.82	0.26	1.30	0.94	0.32	1.05	0.99	0.88	0.41	0.54	0.092	0.013		

Note) EDA : End of drug administration

ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	TBA (μ mol/L)	
		EDA	ERC
Control			
10501		111.6	
10502		11.7	
10503		16.6	
10504		22.1	
10505		53.2	
10541		10.6	
10542		33.9	
10543		4.3	
10544		5.6	
10545		19.9	
Mean		43.04	14.86
<u>+S.D.</u>		41.60	12.28
DBHCB			
2.5 (mg/kg)			
10511		14.6	
10512		15.2	
10513		43.4	
10514		34.8	
10515		20.9	
Mean		25.78	
<u>+S.D.</u>		12.77	

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Group	Anim.No.	TBA (μ mol/L)	
		EDA	ERC
DBHCB			
25 (mg/kg)			
10521		28.0	
10522		13.5	
10523		18.9	
10524		34.2	
10525		20.5	
Mean		23.02	
+S.D.		8.12	
DBHCB			
250 (mg/kg)			
10531		29.6	
10532		11.7	
10533		10.6	
10534		22.1	
10535		11.0	
10546		35.8	
10547		50.4	
10548		5.2	
10549		17.6	
10550		16.9	
Mean		17.00	25.18
+S.D.		8.51	17.85

Note) EDA : End of drug administration
 ERC : End of recovery test

Appendix 7-1 Gross pathological findings in males (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control		Dose : 2.5 mg/kg		Dose : 25 mg/kg		Dose : 250 mg/kg	
Animal No.	Findings	Animal No.	Findings	Animal No.	Findings	Animal No.	Findings
10001	Normal	10011	Normal	10021	Normal	10031	Normal
10002	Normal	10012	Normal	10022	Normal	10032	Lung: Red focus
10003	Normal	10013	Normal	10023	Normal	10033	Normal
10004	Normal	10014	Normal	10024	Normal	10034	Normal
10005	Normal	10015	Normal	10025	Normal	10035	Normal
10006	Normal	10016	Normal	10026	Normal	10036	Normal
10007	Normal	10017	Normal	10027	Normal	10037	Normal
10008	Normal	10018	Normal	10028	Normal	10038	Normal
10009	Normal	10019	Normal	10029	Normal	10039	Normal
10010	Normal	10020	Normal	10030	Normal	10040	Normal

Appendix 7-2 Gross pathological findings in females (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control		Dose : 2.5 mg/kg		Dose : 25 mg/kg		Dose : 250 mg/kg	
Animal No.	Findings	Animal No.	Findings	Animal No.	Findings	Animal No.	Findings
10501	Normal	10511	Normal	10521	Normal	10531	Normal
10502	Normal	10512	Normal	10522	Normal	10532	Normal
10503	Normal	10513	Normal	10523	Normal	10533	Normal
10504	Normal	10514	Normal	10524	Normal	10534	Normal
10505	Normal	10515	Normal	10525	Normal	10535	Normal
10506 #	Normal	10516	Normal	10526	Normal	10536	Normal
10507	Normal	10517	Normal	10527	Normal	10537	Normal
10508	Normal	10518	Normal	10528	Normal	10538	Normal
10509	Normal	10519	Normal	10529	Normal	10539	Normal
10510	Normal	10520	Normal	10530	Normal	10540	Normal

: Non-copulated animal

Appendix 7-3 Gross pathological findings in males (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control	Dose : 250 mg/kg		
Animal No.	Findings	Animal No.	Findings
10041	Normal	10046	Normal
10042	Lung : Red focus	10047	Normal
10043	Normal	10048	Normal
10044	Normal	10049	Normal
10045	Normal	10050	Normal

Appendix 7-4 Gross pathological findings in females (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control	Dose : 250 mg/kg		
Animal No.	Findings	Animal No.	Findings
10541	Normal	10546	Normal
10542	Normal	10547	Normal
10543	Normal	10548	Normal
10544	Normal	10549	Normal
10545	Normal	10550	Normal

Organ weight

Adre.R	Adrenal (Right)
Adre.L	Adrenal (Left)
Adre.R&L	Adrenal (Right&Left)
Test.R	Testis (Right)
Test.L	Testis (Left)
Test.R&L	Testis (Right&Left)
Ovary.R	Ovary (Right)
Ovary.L	Ovary (Left)
Ovary.R&L	Ovary (Right&Left)
Kid.R	Kidney (Right)
Kid.L	Kidney (Left)
Kid.R&L	Kidney (Right&Left)
Epid.R	Epididymis (Right)
Epid.L	Epididymis (Left)
Epid.R&L	Epididymis (Right&Left)
Sem.V.	Seminal vesicle
Prost.	Prostate

Group	Animal No.	Adre.R mg	Adre.L mg	Adre.R&L mg	Test.R mg	Test.L mg	Test.R&L mg	Thymus mg	Spleen mg	Brain mg	Heart mg	Liver g	Kidn.R mg
Control	10001	27.2	29.4	56.6	1592	1594	3186	410	791	1993	1327	13.53	1672
	10002	38.1	37.2	75.3	1609	1545	3154	251	849	2160	1445	14.50	1448
	10003	29.6	27.4	57.0	1708	1750	3458	457	973	2057	1361	13.91	1505
	10004	32.0	33.9	65.9	1533	1557	3090	477	766	2121	1431	14.95	1621
	10005	20.4	30.8	51.2	1626	1632	3258	361	885	2016	1503	17.17	1617
	Mean	29.46	31.74	61.20	1613.6	1615.6	3229.2	391.2	852.8	2069.4	1413.4	14.812	1572.6
	+S.D.	6.49	3.86	9.48	63.3	82.5	141.5	90.3	81.9	70.2	69.9	1.426	92.6
DBHCB 2.5 (mg/kg)	10011	32.9	38.3	71.2	1671	1700	3371	434	928	2125	1668	16.75	1675
	10012	23.9	24.2	48.1	1678	1633	3311	296	1184	1987	1471	15.72	1668
	10013	28.9	34.2	63.1	1632	1661	3293	335	756	2147	1379	13.92	1661
	10014	33.4	35.7	69.1	1649	1615	3264	564	1153	2121	1533	18.15	2053
	10015	24.7	34.3	59.0	1795	1894	3689	377	766	2085	1573	17.74	1769
	Mean	28.76	33.34	62.10	1685.0	1700.6	3385.6	401.2	957.4	2093.0	1524.8	16.456	1765.2
	+S.D.	4.44	5.37	9.20	64.1	112.8	174.1	104.4	204.7	63.3	108.5	1.701	166.8
DBHCB 25 (mg/kg)	10021	26.3	26.3	52.6	1709	1758	3467	293	907	2040	1429	20.21	1808
	10022	32.1	34.5	66.6	1437	1481	2918	300	800	2247	1305	17.52	1597
	10023	28.2	27.8	56.0	1513	1506	3019	405	748	1987	1322	17.99	1660
	10024	28.6	34.9	63.5	1497	1475	2972	712	1284	2058	1696	26.58	2082
	10025	32.5	36.2	68.7	1351	1344	2695	349	801	1975	1449	18.25	1658
	Mean	29.54	31.94	61.48	1501.4	1512.8	3014.2	411.8	908.0	2061.4	1440.2	20.110	1761.0
	+S.D.	2.67	4.54	6.92	132.3	150.9	281.9	173.7	218.0	109.4	156.4	3.759	195.5
DBHCB 250 (mg/kg)	10031	24.4	28.2	52.6	1545	1515	3060	386	734	1903	1296	20.23	1488
	10032	27.6	25.6	53.2	1470	1489	2959	370	765	1919	1559	24.87	1758
	10033	26.3	25.2	51.5	1641	1730	3371	548	810	2104	1452	26.06	1732
	10034	21.4	23.8	45.2	1469	1463	2932	329	753	2018	1324	22.83	1555
	10035	24.9	26.4	51.3	1347	1323	2670	348	888	2062	1463	26.56	1685
	Mean	24.92	25.84	50.76	1494.4	1504.0	2998.4	396.2	790.0	2001.2	1418.8	24.110	1643.6
	+S.D.	2.33	1.62	3.21	108.4	146.5	253.2	87.6	61.5	88.0	108.1	2.602	116.9

Group	Animal No.	Kidn.L mg	Kidn.R&L mg	Epid.R mg	Epid.L mg	Epid.R&L mg	Sem.V. mg	Prost. mg
Control	10001	1701	3373	642	673	1315	1897	1457
	10002	1368	2816	601	576	1177	1665	1221
	10003	1506	3011	600	625	1225	1817	1361
	10004	1628	3249	611	641	1252	1432	1354
	10005	1775	3392	650	688	1338	1751	1436
	Mean	1595.6	3168.2	620.8	640.6	1261.4	1712.4	1365.8
	+S.D.	161.4	248.7	23.6	43.9	65.7	178.5	92.7
DBHCB 2.5 (mg/kg)	10011	1630	3305	626	603	1229	1770	1411
	10012	1589	3257	673	658	1331	1538	1270
	10013	1687	3348	584	603	1187	1785	1189
	10014	1957	4010	667	628	1295	1810	1184
	10015	1764	3533	627	673	1300	1529	1196
	Mean	1725.4	3490.6	635.4	633.0	1268.4	1686.4	1250.0
	+S.D.	145.2	308.6	36.1	31.8	58.7	140.3	96.6
DBHCB 25 (mg/kg)	10021	1834	3642	664	725	1389	1481	1408
	10022	1536	3133	540	555	1095	1543	992
	10023	1696	3356	551	566	1117	1906	1662
	10024	2045	4127	639	727	1366	1945	1828
	10025	1584	3242	586	609	1195	1647	1189
	Mean	1739.0	3500.0	596.0	636.4	1232.4	1704.4	1415.8
	+S.D.	206.0	398.5	54.2	84.2	137.8	210.8	339.7
DBHCB 250 (mg/kg)	10031	1627	3115	683	709	1392	1556	1661
	10032	1729	3487	630	606	1236	1631	1487
	10033	1758	3490	653	677	1330	1750	1214
	10034	1607	3162	581	627	1208	1627	1401
	10035	1736	3421	522	519	1041	1435	1209
	Mean	1691.4	3335.0	613.8	627.6	1241.4	1599.8	1394.4
	+S.D.	69.1	182.2	63.4	73.0	134.0	115.5	191.4

Group	Animal No.	Adre.R mg	Adre.L mg	Adre.R&L mg	Test.R mg	Test.L mg	Test.R&L mg	Thymus mg	Spleen mg	Brain mg	Heart mg	Liver g	Kidn.R mg
Control	10041	36.5	35.4	71.9	870	875	1745	383	936	2138	1534	14.85	1642
	10042	31.1	30.7	61.8	1735	1643	3378	269	723	2124	1564	13.37	1824
	10043	30.5	31.2	61.7	1718	1697	3415	466	867	2107	1377	12.64	1671
	10044	27.2	28.7	55.9	1506	1595	3101	354	871	2102	1461	12.20	1457
	10045	26.1	23.8	49.9	1660	1590	3250	381	772	2053	1420	13.53	1621
	Mean	30.28	29.96	60.24	1497.8	1480.0	2977.8	370.6	833.8	2104.8	1471.2	13.318	1643.0
	+S.D.	4.07	4.22	8.16	362.4	341.0	700.1	70.6	85.2	32.3	77.7	1.013	131.0
DBHCB 250 (mg/kg)	10046	37.1	40.1	77.2	823	811	1634	262	782	2149	1542	14.36	1533
	10047	28.8	28.3	57.1	1569	1524	3093	312	866	2233	1601	15.98	1753
	10048	26.6	26.9	53.5	1344	1365	2709	387	786	2086	1528	15.43	1530
	10049	35.5	39.7	75.2	1755	1787	3542	340	776	2123	1625	14.19	1662
	10050	32.0	30.5	62.5	1681	1596	3277	368	1131	2214	1627	18.43	1941
	Mean	32.00	33.10	65.10	1434.4	1416.6	2851.0	333.8	868.2	2161.0	1584.6	15.678	1683.8
	+S.D.	4.41	6.34	10.65	375.4	370.9	744.8	49.2	151.5	61.7	46.7	1.709	171.6

Group	Animal No.	Kidn.L mg	Kidn.R&L mg	Epid.R mg	Epid.L mg	Epid.R&L mg	Sem.V. mg	Prost. mg
Control	10041	1693	3335	457	432	889	2063	1382
	10042	1697	3521	748	730	1478	1543	1254
	10043	1661	3332	757	695	1452	1576	1234
	10044	1454	2911	634	656	1290	1523	1096
	10045	1595	3216	642	631	1273	1545	1556
	Mean	1620.0	3263.0	647.6	628.8	1276.4	1650.0	1304.4
	+S.D.	101.4	225.1	121.0	116.3	235.5	231.7	173.4
DBHCB 250 (mg/kg)	10046	1578	3111	491	481	972	2127	1632
	10047	1788	3541	650	605	1255	1636	1071
	10048	1460	2990	632	599	1231	1202	958
	10049	1702	3364	614	599	1213	1330	1263
	10050	2004	3945	719	705	1424	1853	1174
	Mean	1706.4	3390.2	621.2	597.8	1219.0	1629.6	1219.6
	+S.D.	207.6	377.3	82.9	79.4	161.6	377.5	257.2

Group	Animal No.	Adre.R mg	Adre.L mg	Adre.R&L mg	Ovary R mg	Ovary L mg	OvaryR&L mg	Thymus mg	Spleen mg	Brain mg	Heart mg	Liver g	Kidn.R mg
Control	10501	43.8	42.0	85.8	49.1	43.9	93.0	174	471	2001	861	7.50	912
	10502	51.6	59.6	111.2	41.3	37.8	79.1	250	953	1964	1172	11.59	1234
	10503	36.5	42.0	78.5	61.5	42.8	104.3	229	785	1989	971	9.29	951
	10504	42.6	48.4	91.0	51.2	48.0	99.2	262	644	1955	1200	9.83	1144
	10505	51.9	60.2	112.1	48.4	55.5	103.9	180	726	1902	1094	11.25	1169
	Mean	45.28	50.44	95.72	50.30	45.60	95.90	219.0	715.8	1962.2	1059.6	9.892	1082.0
	+S.D.	6.52	9.02	15.21	7.29	6.62	10.44	40.2	177.7	38.4	142.1	1.644	141.9
DBHCB 2.5 (mg/kg)	10511	41.9	50.6	92.5	42.5	46.6	89.1	357	763	2001	989	9.14	1006
	10512	35.0	35.9	70.9	45.7	53.6	99.3	308	604	1870	1061	8.99	1071
	10513	44.6	44.6	89.2	46.0	46.2	92.2	241	890	2028	966	9.40	1028
	10514	46.8	48.1	94.9	51.2	53.9	105.1	248	724	1974	1007	9.56	1140
	10515	38.7	39.0	77.7	54.1	42.0	96.1	207	584	1942	992	7.87	957
	Mean	41.40	43.64	85.04	47.90	48.46	96.36	272.2	713.0	1963.0	1003.0	8.992	1040.4
	+S.D.	4.69	6.14	10.30	4.66	5.16	6.23	59.8	125.0	61.0	35.6	0.665	69.2
DBHCB 25 (mg/kg)	10521	42.7	44.7	87.4	48.0	45.6	93.6	275	563	2074	961	8.25	835
	10522	35.1	37.8	72.9	50.0	46.1	96.1	288	575	2022	947	8.79	1010
	10523	47.4	51.2	98.6	67.0	46.0	113.0	357	675	1832	1016	9.83	1048
	10524	44.1	46.1	90.2	47.0	47.9	94.9	159	961	1959	1098	9.86	1106
	10525	37.8	39.4	77.2	34.1	46.3	80.4	157	554	1949	898	9.06	925
	Mean	41.42	43.84	85.26	49.22	46.38	95.60	247.2	665.6	1967.2	984.0	9.158	984.8
	+S.D.	4.94	5.39	10.30	11.74	0.89	11.60	87.2	172.1	90.9	76.3	0.692	106.5
DBHCB 250 (mg/kg)	10531	43.2	46.6	89.8	49.8	48.1	97.9	358	762	1947	1018	9.26	1000
	10532	44.7	50.0	94.7	57.4	79.6	137.0	202	825	1976	1147	9.93	1021
	10533	41.7	42.8	84.5	49.5	38.1	87.6	243	772	1896	950	9.32	1062
	10534	43.7	47.8	91.5	64.0	36.7	100.7	260	727	1863	890	10.53	1006
	10535	40.3	46.5	86.8	47.5	53.7	101.2	201	658	2016	1050	9.39	1037
	Mean	42.72	46.74	89.46	53.64	51.24	104.88	252.8	748.8	1939.6	1011.0	9.686	1025.2
	+S.D.	1.73	2.61	3.98	6.91	17.35	18.78	64.2	61.7	61.2	98.0	0.542	25.1

Group	Animal No.	Kidn. L		Kidn. R&L
		mg	mg	mg
Control	10501	946	1858	
	10502	1248	2482	
	10503	933	1884	
	10504	1112	2256	
	10505	1171	2340	
	Mean	1082.0	2164.0	
	+S.D.	138.8	279.6	
DBHCB 2.5 (mg/kg)	10511	980	1986	
	10512	1043	2114	
	10513	1067	2095	
	10514	1123	2263	
	10515	934	1891	
	Mean	1029.4	2069.8	
	+S.D.	74.0	140.5	
DBHCB 25 (mg/kg)	10521	822	1657	
	10522	1045	2055	
	10523	1062	2110	
	10524	1082	2188	
	10525	947	1872	
	Mean	991.6	1976.4	
	+S.D.	108.1	213.1	
DBHCB 250 (mg/kg)	10531	984	1984	
	10532	1017	2038	
	10533	996	2058	
	10534	1036	2042	
	10535	1008	2045	
	Mean	1008.2	2033.4	
	+S.D.	19.9	28.6	

Appendix 8-4 Organ weights in female rats (End of recovery test)

Study No. : SBL75-31

Group	Animal No.	Adre.R mg	Adre.L mg	Adre.R&L mg	Ovary R mg	Ovary L mg	OvaryR&L mg	Thymus mg	Spleen mg	Brain mg	Heart mg	Liver g	Kidn.R mg
Control	10541	31.4	33.4	64.8	40.2	30.5	70.7	277	444	1785	783	6.96	822
	10542	32.4	33.0	65.4	44.4	48.0	92.4	393	497	2073	1059	8.01	920
	10543	31.2	36.6	67.8	41.4	43.5	84.9	288	437	1948	916	6.92	999
	10544	32.7	33.5	66.2	48.8	39.3	88.1	285	533	1998	873	7.06	1020
	10545	34.3	35.8	70.1	38.1	44.6	82.7	372	537	1869	902	6.53	960
	Mean	32.40	34.46	66.86	42.58	41.18	83.76	323.0	489.6	1934.6	906.6	7.096	944.2
	<u>+S.D.</u>	1.24	1.62	2.13	4.16	6.73	8.16	55.0	47.5	111.8	99.7	0.549	78.3
DBHCB 250 (mg/kg)	10546	30.0	31.1	61.1	45.4	38.1	83.5	333	540	1804	877	7.18	923
	10547	32.0	33.8	65.8	45.2	70.4	115.6	314	443	1913	843	6.94	913
	10548	47.4	47.0	94.4	55.4	58.2	113.6	383	643	1885	1067	7.91	938
	10549	36.6	37.8	74.4	39.3	36.7	76.0	1194	517	2031	936	8.15	981
	10550	30.3	32.6	62.9	43.0	33.4	76.4	319	415	1841	921	7.54	950
	Mean	35.26	36.46	71.72	45.66	47.36	93.02	508.6	511.6	1894.8	928.8	7.544	941.0
	<u>+S.D.</u>	7.28	6.40	13.67	5.97	16.14	19.94	384.1	89.6	86.8	85.5	0.500	26.4

Group	Animal No.	Kidn.L mg	Kidn.R&L mg
Control	10541	801	1623
	10542	924	1844
	10543	932	1931
	10544	979	1999
	10545	1022	1982
	Mean	931.6	1875.8
	+S.D.	83.0	153.6
DBHCB 250 (mg/kg)	10546	908	1831
	10547	947	1860
	10548	917	1855
	10549	916	1897
	10550	935	1885
	Mean	924.6	1865.6
	+S.D.	15.9	26.0

Appendix 8-5 Relative organ weights in male rats (End of drug administration)

Study No. : SBL75-31

Group	Animal No.	B.W. (g)	Adre.R mg/100g	Adre.L mg/100g	Adre.R&L mg/100g	Test.R mg/100g	Test.L mg/100g	Test.R&L mg/100g	Thymus mg/100g	Spleen mg/100g	Brain mg/100g	Heart mg/100g	Liver g/100g	Kidn.R mg/100g
Control	10001 (402)	6.8	7.3	14.1	396	397	793	102	197	496	330	3.37	416	
	10002 (455)	8.4	8.2	16.5	354	340	693	55	187	475	318	3.19	318	
	10003 (444)	6.7	6.2	12.8	385	394	779	103	219	463	307	3.13	339	
	10004 (454)	7.0	7.5	14.5	338	343	681	105	169	467	315	3.29	357	
	10005 (499)	4.1	6.2	10.3	326	327	653	72	177	404	301	3.44	324	
	Mean (450.8)	6.60	7.08	13.64	359.8	360.2	719.8	87.4	189.8	461.0	314.2	3.284	350.8	
	+S.D. (34.6)	1.56	0.87	2.29	30.0	32.8	62.3	22.7	19.4	34.3	11.1	0.127	39.4	
DBHCB 2.5 (mg/kg)	10011 (466)	7.1	8.2	15.3	359	365	723	93	199	456	358	3.59	359	
	10012 (466)	5.1	5.2	10.3	360	350	711	64	254	426	316	3.37	358	
	10013 (421)	6.9	8.1	15.0	388	395	782	80	180	510	328	3.31	395	
	10014 (493)	6.8	7.2	14.0	334	328	662	114	234	430	311	3.68	416	
	10015 (471)	5.2	7.3	12.5	381	402	783	80	163	443	334	3.77	376	
	Mean (463.4)	6.22	7.20	13.42	364.4	368.0	732.2	86.2	206.0	453.0	329.4	3.544	380.8	
	+S.D. (26.2)	0.98	1.21	2.06	21.2	30.9	51.3	18.6	37.6	34.0	18.4	0.198	24.8	
DBHCB 25 (mg/kg)	10021 (468)	5.6	5.6	11.2	365	376	741	63	194	436	305	4.32	386	
	10022 (398)	8.1	8.7	16.7	361	372	733	75	201	565	328	4.40	401	
	10023 (449)	6.3	6.2	12.5	337	335	672	90	167	443	294	4.01	370	
	10024 (499)	5.7	7.0	12.7	300	296	596	143	257	412	340	5.33	417	
	10025 (458)	7.1	7.9	15.0	295	293	588	76	175	431	316	3.98	362	
	Mean (454.4)	6.56	7.08	13.62	331.6	334.4	666.0	89.4	198.8	457.4	316.6	4.408	387.2	
	+S.D. (36.7)	1.05	1.25	2.20	33.0	39.8	72.7	31.5	35.3	61.2	18.2	0.548	22.4	
DBHCB 250 (mg/kg)	10031 (445)	5.5	6.3	11.8	347	340	688	87	165	428	291	4.55	334	
	10032 (452)	6.1	5.7	11.8	325	329	655	82	169	425	345	5.50	389	
	10033 (432)	6.1	5.8	11.9	380	400	780	127	188	487	336	6.03	401	
	10034 (429)	5.0	5.5	10.5	342	341	683	77	176	470	309	5.32	362	
	10035 (427)	5.8	6.2	12.0	315	310	625	81	208	483	343	6.22	395	
	Mean (437.0)	5.70	5.90	11.60	341.8	344.0	686.2	90.8	181.2	458.6	324.8	5.524	376.2	
	+S.D. (10.9)	0.46	0.34	0.62	24.9	33.7	58.2	20.5	17.3	30.0	23.8	0.658	27.9	

Group	Animal No.	Kidn.L mg/100g	Kidn.R&L mg/100g	Epid.R mg/100g	Epid.L mg/100g	Epid.R&L mg/100g	Sem.V. mg/100g	Prost. mg/100g
Control	10041	345	679	93	88	181	420	281
	10042	339	703	149	146	295	308	250
	10043	373	749	170	156	326	354	277
	10044	306	613	133	138	272	321	231
	10045	347	701	140	137	277	337	339
	Mean	342.0	689.0	137.0	133.0	270.2	348.0	275.6
	<u>+S.D.</u>	24.0	49.5	28.3	26.3	54.2	43.8	40.9
DBHCB 250 (mg/kg)	10046	364	717	113	111	224	490	376
	10047	383	758	139	130	269	350	229
	10048	342	700	148	140	288	281	224
	10049	351	694	127	124	250	274	260
	10050	425	836	152	149	302	393	249
	Mean	373.0	741.0	135.8	130.8	266.6	357.6	267.6
	<u>+S.D.</u>	32.9	58.7	16.0	14.6	30.9	89.0	62.3

Group	Animal No.	B.W. (g)	Adre.R mg/100g	Adre.L mg/100g	Adre.R&L mg/100g	Ovary R mg/100g	Ovary L mg/100g	OvaryR&L mg/100g	Thymus mg/100g	Spleen mg/100g	Brain mg/100g	Heart mg/100g	Liver g/100g	Kidn.R mg/100g
Control	10501 (230)	19.0	18.3	37.3	21.3	19.1	40.4	76	205	870	374	3.26	397	
	10502 (312)	16.5	19.1	35.6	13.2	12.1	25.4	80	305	629	376	3.71	396	
	10503 (280)	13.0	15.0	28.0	22.0	15.3	37.3	82	280	710	347	3.32	340	
	10504 (308)	13.8	15.7	29.5	16.6	15.6	32.2	85	209	635	390	3.19	371	
	10505 (278)	18.7	21.7	40.3	17.4	20.0	37.4	65	261	684	394	4.05	421	
	Mean (281.6)	16.20	17.96	34.14	18.10	16.42	34.54	77.6	252.0	705.6	376.2	3.506	385.0	
	+S.D. (32.8)	2.75	2.71	5.23	3.61	3.19	5.90	7.8	44.0	97.9	18.5	0.365	30.7	
DBHCB 2.5 (mg/kg)	10511 (293)	14.3	17.3	31.6	14.5	15.9	30.4	122	260	683	338	3.12	343	
	10512 (303)	11.6	11.8	23.4	15.1	17.7	32.8	102	199	617	350	2.97	353	
	10513 (280)	15.9	15.9	31.9	16.4	16.5	32.9	86	318	724	345	3.36	367	
	10514 (303)	15.4	15.9	31.3	16.9	17.8	34.7	82	239	651	332	3.16	376	
	10515 (273)	14.2	14.3	28.5	19.8	15.4	35.2	76	214	711	363	2.88	351	
	Mean (290.4)	14.28	15.04	29.34	16.54	16.66	33.20	93.6	246.0	677.2	345.6	3.098	358.0	
	+S.D. (13.6)	1.66	2.10	3.59	2.06	1.07	1.89	18.6	46.5	43.8	11.9	0.185	13.3	
DBHCB 25 (mg/kg)	10521 (258)	16.6	17.3	33.9	18.6	17.7	36.3	107	218	804	372	3.20	324	
	10522 (264)	13.3	14.3	27.6	18.9	17.5	36.4	109	218	766	359	3.33	383	
	10523 (286)	16.6	17.9	34.5	23.4	16.1	39.5	125	236	641	355	3.44	366	
	10524 (292)	15.1	15.8	30.9	16.1	16.4	32.5	54	329	671	376	3.38	379	
	10525 (280)	13.5	14.1	27.6	12.2	16.5	28.7	56	198	696	321	3.24	330	
	Mean (276.0)	15.02	15.88	30.90	17.84	16.84	34.68	90.2	239.8	715.6	356.6	3.318	356.4	
	+S.D. (14.5)	1.60	1.72	3.31	4.11	0.71	4.16	32.9	51.6	67.6	21.7	0.099	27.6	
DBHCB 250 (mg/kg)	10531 (267)	16.2	17.5	33.6	18.7	18.0	36.7	134	285	729	381	3.47	375	
	10532 (316)	14.1	15.8	30.0	18.2	25.2	43.4	64	261	625	363	3.14	323	
	10533 (280)	14.9	15.3	30.2	17.7	13.6	31.3	87	276	677	339	3.33	379	
	10534 (288)	15.2	16.6	31.8	22.2	12.7	35.0	90	252	647	309	3.66	349	
	10535 (264)	15.3	17.6	32.9	18.0	20.3	38.3	76	249	764	398	3.56	393	
	Mean (283.0)	15.14	16.56	31.70	18.96	17.96	36.94	90.2	264.6	688.4	358.0	3.432	363.8	
	+S.D. (20.9)	0.76	1.02	1.60	1.85	5.11	4.45	26.5	15.5	57.5	35.1	0.203	27.8	

Group	Animal No.	Kidn.L mg/100g	Kidn.R&L mg/100g
Control	10501	411	808
	10502	400	796
	10503	333	673
	10504	361	732
	10505	421	842
	Mean	385.2	770.2
	+S.D.	37.0	67.4
DBHCB 2.5 (mg/kg)	10511	334	678
	10512	344	698
	10513	381	748
	10514	371	747
	10515	342	693
	Mean	354.4	712.8
	+S.D.	20.4	32.5
DBHCB 25 (mg/kg)	10521	319	642
	10522	396	778
	10523	371	738
	10524	371	749
	10525	338	669
	Mean	359.0	715.2
	+S.D.	30.4	57.2
DBHCB 250 (mg/kg)	10531	369	743
	10532	322	645
	10533	356	735
	10534	360	709
	10535	382	775
	Mean	357.8	721.4
	+S.D.	22.4	48.8

Group	Animal No.	B.W. (g)	Adre.R mg/100g	Adre.L mg/100g	Adre.R&L mg/100g	Ovary R mg/100g	Ovary L mg/100g	OvaryR&L mg/100g	Thymus mg/100g	Spleen mg/100g	Brain mg/100g	Heart mg/100g	Liver g/100g	Kidn.R mg/100g
Control	10541 (257)	12.2	13.0	25.2	15.6	11.9	27.5	108	173	695	305	2.71	320	
	10542 (301)	10.8	11.0	21.7	14.8	15.9	30.7	131	165	689	352	2.66	306	
	10543 (262)	11.9	14.0	25.9	15.8	16.6	32.4	110	167	744	350	2.64	381	
	10544 (245)	13.3	13.7	27.0	19.9	16.0	36.0	116	218	816	356	2.88	416	
	10545 (276)	12.4	13.0	25.4	13.8	16.2	30.0	135	195	677	327	2.37	348	
	Mean (268.2)	12.12	12.94	25.04	15.98	15.32	31.32	120.0	183.6	724.2	338.0	2.652	354.2	
	+S.D. (21.4)	0.90	1.17	1.99	2.33	1.93	3.15	12.3	22.6	57.3	21.6	0.184	44.9	
DBHCB 250 (mg/kg)	10546 (278)	10.8	11.2	22.0	16.3	13.7	30.0	120	194	649	315	2.58	332	
	10547 (269)	11.9	12.6	24.5	16.8	26.2	43.0	117	165	711	313	2.58	339	
	10548 (282)	16.8	16.7	33.5	19.6	20.6	40.3	136	228	668	378	2.80	333	
	10549 (313)	11.7	12.1	23.8	12.6	11.7	24.3	381	165	649	299	2.60	313	
	10550 (273)	11.1	11.9	23.0	15.8	12.2	28.0	117	152	674	337	2.76	348	
	Mean (283.0)	12.46	12.90	25.36	16.22	16.88	33.12	174.2	180.8	670.2	328.4	2.664	333.0	
	+S.D. (17.5)	2.47	2.18	4.64	2.50	6.32	8.11	115.9	30.5	25.4	30.9	0.107	12.9	

Group	Animal No.	Kidn.L mg/100g	Kidn.R&L mg/100g
Control	10541	312	632
	10542	307	613
	10543	356	737
	10544	400	816
	10545	370	718
	Mean	349.0	703.2
	+S.D.	39.4	82.6
DBHCB 250 (mg/kg)	10546	327	659
	10547	352	691
	10548	325	658
	10549	293	606
	10550	342	690
	Mean	327.8	660.8
	+S.D.	22.4	34.6

Appendix 9-1 Histopathological findings in males [H.E. staining] (End of drug administration)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033	10034	10035
Adrenal (Left)											
Vacuolation, zona fasciculata cell		-	±	-	±	-	-	-	±	±	-
Adrenal (Right)											
Vacuolation, zona fasciculata cell		-	±	-	±	-	-	-	±	±	-
Cecum		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebellum		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrum		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colon (Including Peyer's patch)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Duodenum		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epididymis (Left)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Epididymis (Right)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Femoral bone marrow (Left)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Grade: -: No abnormal changes; ±: Very slight; +: Slight; 2+: Moderate;
 3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-1 (Continued)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033	10034	10035
Heart											
Fibrosis, myocardium, left ventricle		-	-	±	-	-	-	±	-	-	-
Mononuclear cell infiltration, myocardium, left ventricle		-	-	-	-	-	±	-	±	-	-
Mononuclear cell infiltration, myocardium, right ventricle		-	-	-	-	±	-	-	-	-	-
Ileum (Including Peyer's patch)											
Jejunum											
Kidney (Left)											
Basophilia, tubule		±	±	-	-	±	-	-	±	±	±
Hyaline cast, tubular lumen		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-
Mineralization, cortex		±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mononuclear cell infiltration, cortex		-	-	-	-	±	-	-	-	-	-
Vacuolation, tubular epithelium		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-

Grade: -: No abnormal changes; ±: Very slight; +: Slight; 2+: Moderate;

3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-1 (Continued)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033	10034	10035
Kidney (Right)											
Basophilic, tubule		-	-	-	-	±	-	-	-	-	±
Mononuclear cell infiltration, cortex		-	-	-	-	±	-	-	-	-	-
Lung (Including bronchus, left)											
Foam cell accumulation, alveolus		-	±	-	-	-	±	±	-	-	-
Osseous metaplasia		±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lung (Including bronchus, right)											
Foam cell accumulation, alveolus		-	-	-	-	-	±	-	±	-	±
Mineralization, arterial wall		±	±	-	-	-	-	-	-	-	-
Mononuclear cell infiltration, alveolus		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-
Lung (Gross abnormal site, right)											
Inflammatory cell infiltration, alveolus, focal		NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	±	NA	NA

Grade: -: No abnormal changes; ±: Very slight; +: Slight; 2+: Moderate;

3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-1 (Continued)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg)	Control					2.5			
		Animal No.	10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033
Lymph node (Mesenteric)			-	-	-	-	-	-	-	-
Lymph node (Submandibular, left)			-	-	-	-	-	-	-	-
Medulla oblongata			-	-	-	-	-	-	-	-
Pons			-	-	-	-	-	-	-	-
Prostate			-	-	-	-	-	-	-	-
Rectum			-	-	-	-	-	-	-	-
Sciatic nerve (Left)			-	-	-	-	-	-	-	-
Seminal vesicle (Left)			-	-	-	-	-	-	-	-
Seminal vesicle (Right)			-	-	-	-	-	-	-	-
Spinal cord (Thoracic portion)			-	-	-	-	-	-	-	-

Grade: -: No abnormal changes; +: Very slight; ++: Slight; 2+: Moderate;
 3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-1 (Continued)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033	10034	10035
Spleen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Testis (Left)

Testis (Right)

Thymus

Thyroid (Left)

228

Thyroid (Right)

Tibial nerve (Left)

Trachea

Urinary bladder

Grade: -: No abnormal changes; +: Very slight; ++: Slight; +++: Moderate;
 +++: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-2 Histopathological findings in females [H.E. staining] (End of drug administration)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033	10034	10035
Adrenal (Left)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adrenal (Right)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cecum		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebellum		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cerebrum		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colon (Including Peyer's patch)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Duodenum		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Femoral bone marrow (Left)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Heart		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ileum (Including Peyer's patch)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Grade: -: No abnormal changes; +: Very slight; ++: Slight; +++: Moderate;
 3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-2 (Continued)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033	10034	10035
Jejunum		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kidney (Left)											
Basophilia, tubule		-	±	±	-	±	-	-	-	-	-
Mineralization, cortico-medullary junction		-	-	-	-	-	-	-	-	±	-
Mononuclear cell infiltration, cortex		-	-	-	-	±	-	-	-	-	-
Kidney (Right)											
Eosinophil infiltration, transitional epithelium, pelvis		-	-	±	-	-	-	-	-	-	-
Foreign material, pelvic lumen		-	-	P	-	-	-	-	-	-	-
Mineralization, cortico-medullary junction		-	-	-	-	-	-	-	-	±	-
Mononuclear cell infiltration, cortex		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-

Grade: -: No abnormal changes; ±: Very slight; +: Slight; 2+: Moderate;
 3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-2 (Continued)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033	10034	10035
Lung (Including bronchus, left)											
Foam cell accumulation, alveolus		-	-	±	-	-	-	-	+	-	-
Inflammatory cell infiltration, perivasular		-	-	±	-	-	-	-	-	-	-
Proliferation, alveolar epithelium		-	±	-	-	-	-	-	-	-	-
Lung (Including bronchus, right)											
Foam cell accumulation, alveolus		-	-	±	-	-	±	-	2+	-	-
Granuloma		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-
Mineralization, arterial wall		-	-	-	-	-	-	±	-	±	±
Lymph node (Mesenteric)											
Increase, dendritic cell-like cell		-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Lymph node (Submandibular, left)											
Medulla oblongata		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ovary (Left)											
Ovary (Right)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Grade: -: No abnormal changes; ±: Very slight; +: Slight; 2+: Moderate;
 3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-2 (Continued)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033	10034	10035
Pons		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rectum		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sciatic nerve (Left)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spinal cord (Thoracic portion)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Spleen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thymus		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thyroid (Left)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Thyroid (Right)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tibial nerve (Left)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Grade: - : No abnormal changes; ±: Very slight; +: Slight; 2+: Moderate;
 3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-2 (Continued)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033	10034	10035
Trachea											
Squamous metaplasia, ciliated epithelium		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinary bladder											
Uterus											

Grade: -: No abnormal changes; +: Very slight; ++: Slight; +++: Moderate;
 3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-3 Histopathological findings in males [PAS-Hematoxylin staining] (End of drug administration)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10031	10032	10033	10034	10035
Testis (Left)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Testis (Right)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Grade: -: No abnormal changes; +: Very slight; ++: Slight; +++: Moderate;
 3++: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-4 Histopathological findings in males [Liver, H.E. staining] (End of drug administration)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10001	10002	10003	10004	10005	10011	10012	10013	10014	10015
Liver											
Bile duct proliferation, focal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mononuclear cell infiltration		-	-	±	-	±	±	±	-	-	-
Vacuolation, hepatocyte		-	±	-	±	-	-	-	-	-	-

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control					2.5				
		10021	10022	10023	10024	10025	10031	10032	10033	10034	10035
Liver											
Bile duct proliferation, focal		-	-	-	-	-	-	-	-	±	-
Mononuclear cell infiltration		-	-	-	±	±	-	±	-	-	-

Grade: -: No abnormal changes; ±: Very slight; +: Slight; 2+: Moderate;

3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 9-5 Histopathological findings in females [Liver, H.E. staining] (End of drug administration)

Study No.: SBL75-31

Findings	Dose(mg/kg)	Control					2.5					
		Animal No.	10001	10002	10003	10004	10005	10511	10512	10513	10124	10515
Liver												
Mononuclear cell infiltration		-	-	-	-	-	±	-	-	±	-	-
Vacuolation, hepatocyte		-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-

Findings	Dose(mg/kg)	Control					2.5					
		Animal No.	10521	10522	10523	10524	10525	10031	10032	10033	10034	10035
Liver												
Mononuclear cell infiltration		-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	-

Grade: -: No abnormal changes; ±: Very slight; +: Slight; 2+: Moderate;

3+: Marked; P: Non-graded change; NE: Not examined; NA: Not applicable

Appendix 10-1 Clinical signs in pups (F1) - Lactation period

Study No. : SBL75-31

Dose : Control		Dose : 2.5 mg/kg		Dose : 25 mg/kg		Dose : 250 mg/kg	
Animal No.(F0)	CS	Animal No.(F0)	CS	Animal No.(F0)	CS	Animal No.(F0)	CS
10501	Normal	10511	Normal	10521	Normal	10531	Normal
10502	Normal	10512	Normal	10522	Normal	10532	Normal
10503	Normal	10513	Normal	10523	Normal	10533	Normal
10504	Normal	10514	Normal	10524	Normal	10534	Normal
10505	Normal	10515	Normal	10525	Normal	10535	Normal
10507	Normal	10516	Normal	10526	Normal	10536	Normal
10508	Normal	10517	Normal	10527	Normal	10537	Normal
10509	Normal	10518	Normal	10528	Normal	10538	Normal
10510	Normal	10519	Normal	10529	Normal	10539	Normal
		10520	Normal	10530	Normal	10540	Normal

CS: Clinical signs

No.10506: Non-copulated animal

Appendix 10-2 External findings at birth (F1)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control Animal No. of No. (F0) pups	External findings		
	Malformations		
	No. of pups	% Type and number (%)	
10501	14	0	0.0
10502	16	0	0.0
10503	11	0	0.0
10504	12	0	0.0
10505	17	0	0.0
10507	17	0	0.0
10508	12	0	0.0
10509	13	0	0.0
10510	14	0	0.0
Total	126	0	
Mean	14.0	0.0	0.00
S.D.	2.2	0.0	0.00
n	9	9	9

Dose : 2.5 mg/kg Animal No. of No. (F0) pups	External findings		
	Malformations		
	No. of pups	% Type and number (%)	
10511	14	0	0.0
10512	17	0	0.0
10513	14	0	0.0
10514	16	0	0.0
10515	11	0	0.0
10516	13	0	0.0
10517	14	0	0.0
10518	11	0	0.0
10519	14	0	0.0
10520	15	0	0.0
Total	139	0	
Mean	13.9	0.0	0.00
S.D.	1.9	0.0	0.00
n	10	10	10

Appendix 10-3 External findings at birth (F1)

Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg		External findings		
Animal No. (F0)	No. of pups	Malformations		
		No. of pups	%	Type and number (%)
10521	8	0	0	
10522	14	0	0	
10523	14	0	0	
10524	15	0	0	
10525	13	0	0	
10526	13	0	0	
10527	13	0	0	
10528	11	0	0	
10529	13	0	0	
10530	14	0	0	
Total	128	0	0.00	
Mean	12.8	0.0	0.00	
S.D.	2.0	0.0	0.00	
n	10	10	10	

Dose : 250 mg/kg		External findings		
Animal No. (F0)	No. of pups	Malformations		
		No. of pups	%	Type and number (%)
10531	12	0	0	
10532	17	0	0	
10533	14	0	0	
10534	18	0	0	
10535	14	0	0	
10536	8	0	0	
10537	16	0	0	
10538	12	0	0	
10539	15	0	0	
10540	13	0	0	
Total	139	0	0.00	
Mean	13.9	0.0	0.00	
S.D.	2.9	0.0	0.00	
n	10	10	10	

Appendix 11-1 Development of pups (F1) up to Day 4 after birth

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No. (F0)	Duration of gestation (days)	No. of Corpora lutea (A)	No. of implants (B)	Implantation index (%)	At birth					At 4 days						
					No. of born (C)	No. of live (D)	Sex ratio	Live birth index		Viability index		Male (E)	Female (E)	No. of live (E)	Viability index E/D (%)	Sex ratio
								D/B	D/C	(%)	(%)					
10501	21.5	16	15	93.8	14	14	0.5	93.3	100.0	7	7	14	100.0	0.5		
10502	21.5	17	17	100.0	16	16	0.4	94.1	100.0	10	6	16	100.0	0.4		
10503	22.0	13	13	100.0	11	11	0.5	84.6	100.0	5	6	11	100.0	0.5		
10504	22.5	16	15	93.8	12	12	0.7	80.0	100.0	4	8	12	100.0	0.7		
10505	22.0	19	17	89.5	17	17	0.6	100.0	100.0	6	11	17	100.0	0.6		
10507	21.5	18	17	94.4	17	17	0.5	100.0	100.0	8	9	17	100.0	0.5		
10508	22.5	15	13	86.7	12	12	0.5	92.3	100.0	6	6	12	100.0	0.5		
10509	21.5	14	14	100.0	14	13	0.5	92.9	92.9	7	6	13	100.0	0.5		
10510	22.0	17	17	100.0	14	14	0.6	82.4	100.0	5	9	14	100.0	0.6		
Total		145	138		127	126						126				
Mean	21.89	16.1	15.3	95.36	14.1	14.0	0.53	91.07	99.21	6.4	7.6	14.0	100.00	0.53		
S.D.	0.42	1.9	1.7	5.02	2.2	2.2	0.09	7.23	2.37	1.8	1.8	2.2	0.00	0.09		
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9		

M : Male F : Female Sex ratio : Female/Total

No.10506 : Non-copulatory animal

Appendix 11-2 Development of pups (F1) up to Day 4 after birth

Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No. (F0)	Duration of gestation (days)	No. of Corpora lutea (A)	No. of implants (B)	Implantation index B/A (%)	At birth					At 4 days						
					No. of born (C)	No. of live (D)	Sex ratio (E)	Live birth index D/B (%)		Viability index D/C (%)		Male (F)	Female (G)	No. of live (H)	Viability index E/D (%)	Sex ratio (I)
								Live birth index (%)	Viability index (%)							
10511	22.0	15	14	93.3	14	14	0.4	100.0	100.0	8	6	14	100.0	0.4		
10512	21.5	18	18	100.0	17	17	0.6	94.4	100.0	7	9	16	94.1	0.6		
10513	22.0	15	14	93.3	14	14	0.4	100.0	100.0	9	5	14	100.0	0.4		
10514	21.5	16	16	100.0	16	16	0.6	100.0	100.0	7	8	15	93.8	0.5		
10515	22.0	14	14	100.0	11	11	0.8	78.6	100.0	2	9	11	100.0	0.8		
10516	22.0	15	15	100.0	14	13	0.4	86.7	92.9	8	5	13	100.0	0.4		
10517	22.5	17	15	88.2	14	14	0.4	93.3	100.0	8	6	14	100.0	0.4		
10518	22.0	15	12	80.0	11	11	0.5	91.7	100.0	5	6	11	100.0	0.5		
10519	-	19	15	78.9	14	14	0.3	93.3	100.0	10	4	14	100.0	0.3		
10520	22.0	13	15	115.4	15	15	0.6	100.0	100.0	6	9	15	100.0	0.6		
Total		157	148		140	139							137			
Mean	21.94	15.7	14.8	94.91	14.0	13.9	0.50	93.80	99.29	7.0	6.7	13.7	98.79	0.49		
S.D.	0.30	1.8	1.5	10.81	1.9	1.9	0.15	7.00	2.25	2.3	1.9	1.6	2.55	0.14		
n	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		

M : Male F : Female Sex ratio : Female/Total

No.10519: Copulation not confirmed

Appendix 11-3 Development of pups (F1) up to Day 4 after birth

Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Animal No. (F0)	Duration of gestation (days)	No. of Corpora lutea (A)	No. of implants (B)	Implantation index (%)	At birth					At 4 days				
					No. of born (C)	No. of live (D)	Sex ratio	Live birth index		Male	Female	No. of live (E)	Viability index E/D (%)	Sex ratio
								D/B	D/C					
10521	22.0	16	14	87.5	8	8	0.6	57.1	100.0	3	5	8	100.0	0.6
10522	22.0	16	14	87.5	14	14	0.5	100.0	100.0	7	7	14	100.0	0.5
10523	22.5	16	15	93.8	14	14	0.6	93.3	100.0	6	8	14	100.0	0.6
10524	21.5	17	17	100.0	15	15	0.5	88.2	88.2	7	8	15	100.0	0.5
10525	22.5	16	14	87.5	13	13	0.6	92.9	100.0	5	8	13	100.0	0.6
10526	22.0	13	13	100.0	13	13	0.5	100.0	100.0	7	6	13	100.0	0.5
10527	21.5	13	13	100.0	13	13	0.4	100.0	100.0	7	5	12	92.3	0.4
10528	21.5	17	14	82.4	11	11	0.7	78.6	100.0	3	7	10	90.9	0.7
10529	22.0	15	13	86.7	13	13	0.5	100.0	100.0	5	7	12	92.3	0.6
10530	22.0	14	14	100.0	14	14	0.4	100.0	100.0	8	6	14	100.0	0.4
Total		153	141		128	128							125	
Mean	21.95	15.3	14.1	92.54	12.8	12.8	0.53	91.01	98.82	5.8	6.7	12.5	97.55	0.54
S.D.	0.37	1.5	1.2	6.97	2.0	2.0	0.09	13.84	3.73	1.8	1.2	2.1	3.96	0.10
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

M : Male F : Female Sex ratio : Female/Total

Appendix 11-4 Development of pups (F1) up to Day 4 after birth

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal (F0)	Duration of gestation (days)	No. of lutea (A)	No. of implants (B)	Implantation index B/A (%)	At birth					At 4 days						
					No. of born (C)	No. of live (D)	Sex ratio	Live birth index D/B (%)		Viability index D/C (%)		Male	Female	No. of live (E)	Viability index E/D (%)	Sex ratio
10531	22.0	14	12	85.7	12	12	0.7	100.0	100.0	100.0	100.0	4	7	11	91.7	0.6
10532	22.0	18	14	94.4	17	17	0.4	100.0	100.0	100.0	100.0	10	7	17	100.0	0.4
10533	21.5	15	15	100.0	14	14	0.5	93.3	93.3	93.3	93.3	7	7	14	100.0	0.5
10534	22.0	19	19	100.0	19	18	0.5	94.7	94.7	94.7	94.7	9	9	18	100.0	0.5
10535	22.0	17	17	100.0	14	14	0.6	82.4	100.0	100.0	100.0	6	8	14	100.0	0.6
10536	22.0	17	8	47.1	8	8	0.8	100.0	100.0	100.0	100.0	2	6	8	100.0	0.8
10537	22.0	17	17	100.0	16	16	0.9	94.1	100.0	100.0	100.0	2	14	16	100.0	0.9
10538	22.5	15	12	80.0	12	12	0.7	100.0	100.0	100.0	100.0	4	8	12	100.0	0.7
10539	22.0	15	15	100.0	15	15	0.5	100.0	100.0	100.0	100.0	6	8	14	93.3	0.6
10540	22.0	13	13	100.0	13	13	0.5	100.0	100.0	100.0	100.0	6	6	12	92.3	0.5
Total		160	142		140	139								136		
Mean	22.00	16.0	14.2	90.72	14.0	13.9	0.61	96.45	98.80	5.6	8.0	13.6		97.73	0.61	
S.D.	0.24	1.9	3.2	16.91	3.1	2.9	0.16	5.69	2.55	2.7	2.3	3.0		3.67	0.15	
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		10	10	

M : Male F : Female Sex ratio : Female/Total

Appendix 12-1 Body weight of pups (F1) - Lactation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No. (F0)	Day 0				Day 4			
	male mean	female mean	n	male mean	female mean	n	n	
10501	5.9	7	5.6	7	7.5	7	7.2	7
10502	6.2	10	5.9	6	9.0	10	9.0	6
10503	7.0	5	6.6	6	10.6	5	10.5	6
10504	7.1	4	6.4	8	10.3	4	9.8	8
10505	6.1	6	5.7	11	9.0	6	8.6	11
10507	6.4	8	5.7	9	8.4	8	7.9	9
10508	6.9	6	6.4	6	8.9	6	8.5	6
10509	6.7	7	6.0	6	10.9	7	9.8	6
10510	5.9	5	5.7	9	8.8	5	8.6	9
Mean	6.5		6.0		9.3		8.9	
S.D.	0.5		0.4		1.1		1.0	
n(dams)	9		9		9		9	
n(pups)	58		68		58		68	

Appendix 12-2 Body weight of pups (F1) - Lactation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No. (F0)	Day 0				Day 4			
	male mean	female mean	n	male mean	female mean	n	n	
10511	7.1	8	6	6.6	6	9.9	8	9.3
10512	5.6	7	10	5.2	10	8.4	7	8.1
10513	6.5	9	5	6.1	5	9.1	9	8.5
10514	5.9	7	9	5.5	9	8.0	7	8.0
10515	7.2	2	9	6.7	9	10.9	2	10.4
10516	6.7	8	5	6.3	5	10.4	8	10.2
10517	6.9	8	6	6.7	6	9.5	8	9.2
10518	6.8	5	6	6.5	6	10.1	5	9.5
10519	6.4	10	4	6.0	4	9.3	10	8.8
10520	6.3	6	9	5.9	9	8.7	6	8.3
Mean	6.5			6.2		9.4		9.0
S.D.	0.5			0.5		0.9		0.8
n(dams)	10			10		10		10
n(pups)	70			69		70		67

Appendix 12-3

Body weight of pups (F1) - Lactation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Animal No. (F0)	Day 0				Day 4			
	male mean	female mean	n	male mean	female mean	n	n	
10521	6.9	3	6.9	5	10.8	3	10.8	5
10522	6.6	7	6.2	7	10.7	7	9.9	7
10523	6.5	6	6.1	8	9.4	6	8.8	8
10524	6.5	7	6.1	8	9.1	7	8.9	8
10525	7.5	5	6.9	8	10.2	5	10.0	8
10526	7.0	7	6.7	6	10.8	7	10.4	6
10527	6.8	8	6.3	5	11.0	7	10.2	5
10528	6.7	3	6.0	8	10.8	3	10.2	7
10529	6.9	6	6.3	7	9.2	5	8.9	7
10530	6.4	8	5.8	6	9.7	8	9.2	6
Mean	6.8		6.3		10.2		9.7	
S.D.	0.3		0.4		0.7		0.7	
n(dams)	10		10		10		10	
n(pups)	60		68		58		67	

Appendix 12-4 Body weight of pups (F1) - Lactation period (g)

Study No. : SBL75-31

Dose : 250 mg/kg

Animal No. (F0)	Day 0				Day 4			
	male mean	female mean	n	male mean	female mean	n	n	
10531	6.7	4	6.6	8	9.6	4	9.6	7
10532	6.7	10	6.0	7	8.9	10	8.1	7
10533	6.5	7	5.9	7	8.9	7	8.3	7
10534	5.8	9	5.6	9	8.2	9	7.9	9
10535	6.8	6	6.4	8	10.1	6	9.4	8
10536	7.0	2	6.6	6	12.9	2	12.5	6
10537	6.3	2	5.7	14	8.8	2	7.5	14
10538	7.0	4	6.7	8	10.3	4	10.2	8
10539	6.5	7	6.2	8	9.9	6	9.6	8
10540	6.1	7	5.7	6	8.2	6	8.0	6
Mean	6.5		6.1		9.6		9.1	
S.D.	0.4		0.4		1.4		1.5	
n(dams)	10		10		10		10	
n(pups)	58		81		56		80	

Appendix 13-1 Gross pathological findings in pups (F1) at Day 4 after birth

Study No. : SBL75-31

Dose : Control

Animal No. (F0)	No. of pups	External findings			Visceral findings		
		No.	%	Type and number (%)	No.	%	Type and number (%)
10501	14	0	0.0		0	0.0	
10502	16	0	0.0		0	0.0	
10503	11	0	0.0		0	0.0	
10504	12	0	0.0		0	0.0	
10505	17	0	0.0		0	0.0	
10507	17	0	0.0		0	0.0	
10508	12	0	0.0		0	0.0	
10509	13	0	0.0		0	0.0	
10510	14	0	0.0		0	0.0	
Total	126	0			0		
Mean	14.0	0.0	0.00		0.0	0.00	
S.D.	2.2	0.0	0.00		0.0	0.00	
n	9	9	9		9	9	

Dose : 2.5 mg/kg

Animal No. (F0)	No. of pups	External findings			Visceral findings		
		No.	%	Type and number (%)	No.	%	Type and number (%)
10511	14	0	0.0		0	0.0	
10512	16	0	0.0		0	0.0	
10513	14	0	0.0		0	0.0	
10514	15	0	0.0		0	0.0	
10515	11	0	0.0		0	0.0	
10516	13	0	0.0		0	0.0	
10517	14	0	0.0		0	0.0	
10518	11	0	0.0		0	0.0	
10519	14	0	0.0		0	0.0	
10520	15	0	0.0		0	0.0	
Total	137	0			0		
Mean	13.7	0.0	0.00		0.0	0.00	
S.D.	1.6	0.0	0.00		0.0	0.00	
n	10	10	10		10	10	

No.10506: Non-copulated animal

Appendix 13-2 Gross pathological findings in pups (F1) at Day 4 after birth

Study No. : SBL75-31

Dose : 25 mg/kg

Animal No. (F0)	No. of pups	External findings			Visceral findings		
		Malformations			Malformations		
		No.	%	Type and number (%)	No.	%	Type and number (%)
10521	8	0	0.0		0	0.0	
10522	14	0	0.0		0	0.0	
10523	14	0	0.0		0	0.0	
10524	15	0	0.0		0	0.0	
10525	13	0	0.0		0	0.0	
10526	13	0	0.0		0	0.0	
10527	12	0	0.0		0	0.0	
10528	10	0	0.0		0	0.0	
10529	12	0	0.0		0	0.0	
10530	14	0	0.0		0	0.0	
Total	125	0			0		
Mean	12.5	0.0	0.00		0.0	0.00	
S.D.	2.1	0.0	0.00		0.0	0.00	
n	10	10	10		10	10	

Dose : 250 mg/kg

Animal No. (F0)	No. of pups	External findings			Visceral findings		
		Malformations			Malformations		
		No.	%	Type and number (%)	No.	%	Type and number (%)
10531	11	0	0.0		0	0.0	
10532	17	0	0.0		0	0.0	
10533	14	0	0.0		0	0.0	
10534	18	0	0.0		0	0.0	
10535	14	0	0.0		0	0.0	
10536	8	0	0.0		0	0.0	
10537	16	0	0.0		0	0.0	
10538	12	0	0.0		0	0.0	
10539	14	0	0.0		0	0.0	
10540	12	0	0.0		0	0.0	
Total	136	0			0		
Mean	13.6	0.0	0.00		0.0	0.00	
S.D.	3.0	0.0	0.00		0.0	0.00	
n	10	10	10		10	10	