

－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
ラットにおける経口投与による催奇形試験

試験番号 : SBL75-32

試験責任者 :

署名

2005年 3 月 22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 79 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	5
2. 記録，資料，試料及び標本の保存場所	7
3. 試験目的	8
4. GLP の適用及び準拠するガイドライン	8
5. 試験委託者及び所在地	8
6. 試験施設名及び所在地	8
7. 試験日程	8
8. 要約	9
9. 材料及び方法	10
9.1 被験物質及び対照物質	10
9.1.1 被験物質	10
9.1.2 対照物質（媒体）	10
9.2 被験物質の調製	11
9.3 被験物質及び対照物質の投与	12
9.4 試験系	12
9.5 飼育条件	12
9.6 動物の識別法	13
9.7 検疫馴化	13
9.8 動物の群分け	14
9.9 試験群構成	14
9.10 投与量設定の根拠	14
9.11 観察及び検査項目	14
9.11.1 妊娠動物の観察	14
9.11.1.1 一般状態の観察	14
9.11.1.2 体重測定	14
9.11.1.3 摂餌量測定	15
9.11.1.4 妊娠動物の剖検	15
9.11.2 胎児の観察	15
9.11.2.1 生存胎児数，死亡胚・胎児数，胎児の体重，性別，外形検査及び胎盤の観察	15
9.11.2.2 内臓検査	15
9.11.2.3 骨格検査	15
9.12 統計学的手法	16
9.13 予見することができなかっ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ったこと	16
10. 結果	17

10.1	妊娠動物の観察	17
10.1.1	一般状態	17
10.1.2	体重	17
10.1.3	摂餌量	17
10.1.4	剖検所見	17
10.1.5	器官重量	17
10.2	胎児の観察	17
10.2.1	生存胎児数，胎児生存率，死亡胚・胎児数及び胚・胎児死亡率	17
10.2.2	生存胎児の体重及び性比	17
10.2.3	外形及び胎盤所見	17
10.2.4	内臓所見	17
10.2.5	骨格所見	18
10.2.6	病理組織学的検査	18
11.	考察	19
別添 A	被験物質に関する資料	20
	試験成績表（TINUVIN327）	21
	調製液中の DBHCB 濃度測定法	22
	CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-2	25
	CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-3	26
	CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7532-1	27
	CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7532-2	28
	CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7532-3	29
	CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7532-4	30
別添 B	Tables	31
	1 Clinical signs in dams	32
	2-1 Body weight of dams	33
	2-2 Body weight gain of dams	34
	3 Food consumption in dams	35
	4 Gross pathological findings in dams	36
	5 Organ weight of dams	37
	6 Gross pathological findings in dams and fetal findings	38
	7 External findings in fetuses and placental findings	39
	8 Visceral findings in fetuses	40
	9 Skeletal findings in fetuses	41
	10-1 Histopathological findings in male rat fetus [H.E. staining]	42

	10-2	Histopathological findings in female rat fetus [H.E. staining]	43
別添 C	Appendices		44
	1	Clinical signs in dams	45
	2-1~2-4	Body weight of dams	46
	2-5~2-8	Body weight gain of dams	50
	3-1~3-4	Food consumption in dams	54
	4	Gross pathological findings in dams	58
	5-1	Absolute organ weight of dams	59
	5-2, 5-3	Relative organ weight of dams	60
	6-1~6-4	Gross pathological findings in dams and fetal findings	62
	6-5, 6-6	Body weight of fetuses / Litter	66
	7-1~7-4	External findings in fetuses and placental findings	68
	8-1~8-4	Visceral findings in fetuses	72
	9-1~9-4	Skeletal findings in fetuses	76

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	:
検疫	:
被験物質管理責任者	:
分析責任者	:
被験物質及び対照物質の調製	:
調製液の安定性，均一性及び 濃度確認	:
被験物質投与	:
一般状態観察	:
体重測定	:
摂餌量測定	:
妊娠動物の剖検	:
解剖実施	:
所見担当	:
胎児外形検査	:
胎児体重測定	:
器官重量測定	:
胎児の内臓検査	:
胎児の骨格標本作製	:
胎児の骨格検査	:
病理組織学的検査	:
標本作製	:

鏡検
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

体重測定記録

摂餌量測定記録

剖検記録（黄体数，着床数を含む）

器官重量測定記録

胎児検査記録（生存胎児数，死亡胚・胎児数，生存胎児体重，性比，胎盤所見）

胎児外形検査記録

胎児内臓検査記録

胎児骨格検査記録

病理組織学的検査記録

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

胎児の内臓及び骨格標本

パラフィン包埋ブロック標本（胎児肝臓）

組織切片スライド標本（胎児肝臓）

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ラットの妊娠5日から19日の間に強制経口投与し、妊娠動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を調べることである。

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 ガイドライン Proposal for Updating Guideline 414 「Prenatal Developmental Toxicity Study (2001 年 1 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

:

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

交配開始日 : 2004 年 6 月 22 日

投与開始日 : 2004 年 6 月 28 日

雌動物剖検開始日 : 2004 年 7 月 13 日

動物室実験終了日 : 2004 年 7 月 28 日

試験終了日 : 2005 年 3 月 22 日

8. 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) の 0 (対照), 62.5, 250 及び 1000 mg/kg/日を 1 群 17~18 例の妊娠 Crl:CD (SD) IGS ラットの妊娠 5 日から 19 日の間に強制経口投与し, 妊娠動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を調べた. 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.

いずれの群においても母動物の死亡はみられなかった. 一般状態, 体重, 摂餌量, 剖検, 卵巣及び子宮重量に被験物質投与による変化は認められなかった.

生存胎児数, 胎児生存率, 死亡胚・胎児数, 着床前及び着床後胚・胎児死亡率, 胎児体重, 性比, 外形及び胎盤に被験物質の影響は認められなかった. 胎児の内臓及び骨格検査の結果, いずれの群においても被験物質投与による異常あるいは変異の増加はみられなかった.

以上のように, 本試験条件下では, DBHCB は妊娠ラットに発生毒性を示さず, DBHCB の妊娠動物への生殖機能及び胚・胎児に対する無毒性量は, 1000 mg/kg/日であると判断した.

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 : XXXXXXXXXX

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

受領量 : 1 kg (SBL75-30, SBL75-31 の分を含む)

入手日 : 2004 年 6 月 16 日

入手量 : 200 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

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

注射用水 : 4B80, 7C41, 4C77

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～最終投与日 (2004 年 6 月 25 日～2004 年 7 月 26 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、100 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、25 及び 6.25 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 28 日～2004 年 7 月 8 日）
週に 1 回以上調製（2004 年 7 月 8 日～2004 年 7 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～最終投与日（2004 年 7 月 8 日～2004 年 7 月 27 日）：実測値 2.2～6.0℃，許容範囲 2～6℃]

調製液の安定性及び

均一性の確認

: 100 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 97.3～100.1%，均一性について変動係数（CV）が 10%以内，実測値 0.2～0.5%] であることを確認した [CERTIFICATE OF ANALYSIS, Certificate Nos.: 7532-2, 7532-3 (別添 A)]。なお、0.25 及び 25 mg/mL の濃度の調製液については、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が「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）」で確認された [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%，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 100.9～104.0%）であることを確認した [CERTIFICATE OF ANALYSIS, Certificate Nos.: 7532-1, 7532-4 (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プレイ注射筒を用いて 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	: 妊娠 5 日から妊娠 19 日まで毎日 1 回, 計 15 回
投与回数及び投与期間 の選択理由	: OECD ガイドライン Proposal for Updating Guideline 414 「Prenatal Developmental Toxicity Study (2001 年 1 月 22 日)」を参考にした.
投与容量及び液量	: 10 mL/kg, 投与液量は妊娠 16 日までは最新体重, 妊娠 17 ～19 日までは妊娠 17 日の体重を基に算出した.
投与時刻	: 午前 9 時 38 分～午前 11 時 40 分 (2004 年 6 月 28 日～2004 年 7 月 27 日)

9.4 試験系

種	: ラット
系統	: Crj:CD (SD) IGS
週齢	: 雄; 11 週齢, 雌; 10 週齢 (検疫馴化開始時)
体重	: 雄; 350 ～ 387 g, 雌; 219 ～ 258 g (検疫馴化開始時) 雌; 245 ～ 314 g (群分け時)
購入日	: 2004 年 6 月 15 日
購入動物数	: 雄; 40 匹, 雌; 100 匹, 計 140 匹
使用動物数	: 雌; 20 匹/群×4 群, 計 80 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 クラ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 504 号室
温度	: 実測値 21.6～22.2℃, 許容範囲 19～25℃
湿度	: 実測値 45～58%, 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	: ステンレス製サスペンド式ケージ
大きさ	: 32.5 cm (D) × 19.5 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。
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動給水装置 (Edstrom Industries, Inc.) を用いて自由に摂取させた。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。
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。
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。
胎児の識別	: 内臓観察用; 背部に個体番号を記入する。 骨格観察用; 識別記号を胎児の四肢に入墨する。

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 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

検疫馴化後雌雄を1対1で雄のケージに同居させ、翌朝腔栓あるいは精子を確認した動物を妊娠動物とみなし、この日を妊娠0日とした。平均体重が群間で差がないように、交尾確認日ごと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）によって群分けした。各群の交尾確認動物数は、それぞれ20匹とした。各群の妊娠動物数は、対照群及び250 mg/kg 群が17匹、62.5 及び1000 mg/kg 群が18匹であった。群分け後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

対照群1群、被験物質群3群

群	被験物質 及び対照物質	投与量 (mg/kg/日)	投与容量 (mL/kg/日)	投与液濃度 (mg/mL)	交尾確認動物数* 例数（動物番号）
1	5 w/v%アラビア ゴム水溶液	-	10	0	20 (10001-10020)
2	DBHCB	62.5	10	6.25	20 (10101-10120)
3	DBHCB	250	10	25	20 (10201-10220)
4	DBHCB	1000	10	100	20 (10301-10320)

*：不妊動物（Nos. 10003, 10013, 10018, 10102, 10119, 10214, 10218, 10220, 10306, 10307）

9.10 投与量設定の根拠

OECD ガイドライン Proposal for Updating Guideline 414「Prenatal Developmental Toxicity Study（2001年1月22日）」での投与最大量である1000 mg/kg/日を高用量とした。以下、中及び低用量には公比4で250及び62.5 mg/kg/日を設定した。

9.11 観察及び検査項目

9.11.1 妊娠動物の観察

9.11.1.1 一般状態の観察

全例について投与期間中は毎日2回（投与前、投与後1～2時間に1回）、非投与期間中は毎日1回観察した。

9.11.1.2 体重測定

全例について妊娠0, 5, 8, 11, 14, 17, 19 及び20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、妊娠0～5, 5～14, 14～19, 5～19, 19～20 及び0～20日の増加量を算出した。

9.11.1.3 摂餌量測定

全例について妊娠 0～1, 5～6, 8～9, 11～12, 14～15, 17～18 及び 19～20 日の約 24 時間の摂餌量 (g) を電子天秤 (GX-4000, 株式会社エー・アンド・デイ) を用いて測定した。

9.11.1.4 妊娠動物の剖検

全例について妊娠 20 日にエーテル麻酔下で放血後、剖検した。妊娠動物については黄体数及び着床数を調べ、着床率 $\left[\left(\text{着床数} / \text{黄体数} \right) \times 100 \right]$ を算出し、卵巢及び妊娠子宮（頸部を含む）の重量を測定した。重量の測定には電子天秤（HR-200 及び HF-3000, 株式会社エー・アンド・デイ）を用いた。着床が認められなかった動物については 10% 硫化アンモニウム水溶液を用いて 10 分間子宮を染色し、妊娠・不妊の判定を行った。被験物質投与の影響と考えられる肉眼的異常所見がみられなかったので、写真撮影は行わなかった。

9.11.2 胎児の観察

妊娠 20 日に摘出した胎児は、以下の項目について観察を行った。

9.11.2.1 生存胎児数、死亡胚・胎児数、胎児の体重、性別、外形検査及び胎盤の観察

生存胎児数、死亡胚・胎児数とそれらの状況（着床痕跡、胎盤遺残、死亡胎児に分類）を観察し、胎児生存率 $\left[\left(\text{生存胎児数} / \text{着床数} \right) \times 100 \right]$ 、着床前胚死亡率 $\left[\left(\text{黄体数} - \text{着床数} / \text{黄体数} \right) \times 100 \right]$ 及び胚・胎児死亡率 $\left[\left(\text{死亡胚・胎児数} / \text{着床数} \right) \times 100 \right]$ を算出した。生存胎児の体重を測定した。胎盤の観察、口腔内を含む外形及び性別を検査後、性比（雌生存胎児数/生存胎児数）を算出した。体重の測定には電子天秤（HF-3000, 株式会社エー・アンド・デイ）を用いた。1 腹当たり約 1/2 の生存胎児は内臓検査用としてブアン液で、残り約 1/2 の生存胎児は骨格検査用としてエチルアルコールで固定した。

9.11.2.2 内臓検査

ブアン液で固定した全胎児を、Wilson の Free hand blade 法、Barrow らの方法及び西村法（心臓）により、頭部、腹部及び胸部器官の異常を実体顕微鏡下で検査した。また、対照群及び高用量群の各 3 例の妊娠動物（動物番号の若い順）について雌雄各 1 例の胎児（個体番号の若い順）を選び、肝臓の H.E. 染色標本作製し、病理組織学的検査を行った。被験物質投与の影響と考えられる肉眼的異常所見がみられなかったので、写真撮影は行わなかった。

9.11.2.3 骨格検査

エチルアルコールで固定した全胎児を Dawson の方法に準じて Alizarin red S 染色を施し、骨格の異常、変異、骨化の状況を観察した。骨化数は胸骨分節、仙尾椎について調べた。被験物質投与の影響と考えられる肉眼的異常所見がみられなかったので、写真撮影は行わなかった。

9.12 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）を用いて検定を行った。計量データ（妊娠動物の体重、体重増加量、摂餌量、黄体数、着床数、着床率、器官重量（卵巣及び子宮）、生存胎児数、胎児生存率、死亡胚・胎児数、胚・胎児死亡率（着床前胚死亡率及び胚・胎児死亡率）、胎児体重、胎児及び胎盤の形態異常頻度、性比、胎児の内臓及び骨格検査を含む）は、妊娠動物ごとに得られた値、あるいは 1 腹ごと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樣性の検定を行った。その結果、分散が一樣の場合には 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。分散が一樣でない場合には、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。有意水準は Bartlett 検定では 5%とし、その他の検定は 5%及び 1%とした。一般状態、剖検所見（黄体数、着床数を除く）については統計学的解析は行わなかった。不妊動物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。

9.13 予見することができなかっ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ったこと

予見することができなかっ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ったことはなかった。

10. 結果

10.1 妊娠動物の観察

10.1.1 一般状態 (Table 1, Appendix 1)

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被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

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

体重及び体重増加量についてはいずれの測定時においても、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。

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

いずれの測定時においても、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 剖検所見 (Tables 4, 6, Appendices 4, 6-1~6-4)

いずれの群においても、異常所見はみられなかった。

黄体数、着床数及び着床率については、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。

10.1.5 器官重量 (Table 5, Appendices 5-1~5-3)

卵巣及び子宮（頸部を含む）重量について、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 胎児の観察

10.2.1 生存胎児数、胎児生存率、死亡胚・胎児数及び胚・胎児死亡率 (Table 6, Appendices 6-1~6-4)

生存胎児数、胎児生存率、死亡胚・胎児数及び着床前及び着床後胚・胎児死亡率のいずれにおいても、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。

10.2.2 生存胎児の体重及び性比 (Table 6, Appendices 6-5, 6-6)

生存胎児の体重及び性比に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。

10.2.3 外形及び胎盤所見 (Table 7, Appendices 7-1~7-4)

胎児の外形及び胎盤観察において、いずれの群においても異常はみられなかった。

10.2.4 内臓所見 (Table 8, Appendices 8-1~8-4)

いずれの群においても内臓異常はみられなかった。

内臓変異については対照群（1.58%）と被験物質群（3.87%~7.51%）との間に有意な差はみ

られなかった。個々の所見としては胸腺の頸部残留、腎盂の拡張、尿管の拡張あるいは蛇行尿管が対照群を含めた全群にみられたが、いずれの頻度も対照群と被験物質群との間に有意な差はみられず、偶発的な変化であると判断した。

10.2.5 骨格所見 (Table 9, Appendices 9-1～9-4)

いずれの群においても骨格異常はみられなかった。

骨格変異については対照群 (13.13%) と被験物質群 (7.97%～13.25%) との間に有意な差はみられなかった。認められた変異は胸骨分節の非対称、胸椎椎体のダンベル型、胸椎椎体の分離、13 肋骨の短小、痕跡状 14 肋骨あるいは腰肋が対照群を含めた全群にみられた。いずれの変異の発現頻度も対照群と被験物質群との間に有意な差はみられず、偶発的な変化であると判断した。

骨化数では胸骨分節数及び仙尾椎数がともに対照群 (胸骨分節数：5.35, 仙尾椎数：7.98) と被験物質群 (胸骨分節数：5.43～5.69, 仙尾椎数：7.99～8.21) との間に有意な差はみられなかった。

10.2.6 病理組織学的検査 (Tables 10-1, 10-2)

1000 mg/kg 群においても、肝臓に病理組織学的変化は認められなかった。

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 (DBHCB) の 0 (対照) , 62.5, 250 及び 1000 mg/kg/日を 1 群 17~18 例の妊娠 Crj:CD (SD) IGS ラットの妊娠 5 日から 19 日の間に強制経口投与し, 妊娠動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を調べた. 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.

いずれの群においても母動物の死亡はみられなかった. 一般状態, 体重, 摂餌量, 剖検, 卵巣及び子宮重量に被験物質投与による変化は認められなかった.

生存胎児数, 胎児生存率, 死亡胚・胎児数, 着床前及び着床後胚・胎児死亡率, 胎児体重, 性比, 外形及び胎盤に被験物質の影響は認められなかった. 胎児の内臓及び骨格検査の結果, いずれの群においても被験物質投与による異常あるいは変異の増加はみられなかった.

以上のように, 本試験条件下では, DBHCB の妊娠動物への生殖機能及び胚・胎児に対する無毒性量は, 1000 mg/kg/日であると判断した.

別添 A

被験物質に関する資料

試験成績表 (TINUVIN327)	21
調製液中の DBHCB 濃度測定法	22
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-2	25
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7531-3	26
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7532-1	27
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7532-2	28
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7532-3	29
CERTIFICATE OF ANALYSIS Certificate No.: 7532-4	30

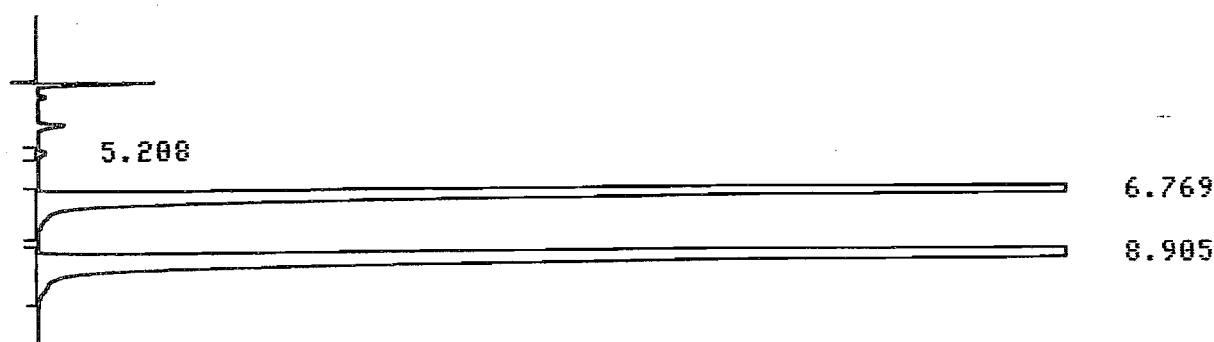
試験成績表

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	5.200	1640				
2	6.769	514494	R	1		1010
3	8.905	765875		2	99.9389	327
TOTAL		1282009			99.9389	

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

検印省略

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

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
メタノール	HPLC 用	和光純薬工業株式会社	KLR6024 KLN6056 KLP6043
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	: 設定 50℃
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 6.25 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, 2 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 5 mL とした (50 μg/mL).

7.2 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).

7.3 100 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 100 mL とした. この液 1 mL を正確に量り, DMF で正確に 20 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, 試料溶液中の DBHCB 濃度を求めた. 調製液中の DBHCB 濃度は以下の計算式に従って算出した.

調製液中の DBHCB 濃度 (mg/mL)

$$= \text{試料溶液中の DBHCB 濃度 } (\mu\text{g/mL}) \times \text{希釈倍率} \times 10^{-3}$$

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

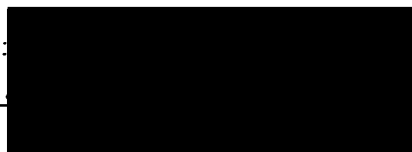
Storage Conditions		Stability(%)*	
		Homogeneity(%)**	
Container	Temperature and Duration	Conc. of Analyte (mg/mL)	
		0.25	25
Tight, light-resistant container	Initial	100.0	100.0
	After 7 days under refrigeration	1.5	0.4
		100.6	100.5
		2.1	1.0

* 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

Storage Conditions		Stability(%)*	
		Homogeneity(%)**	
Container	Temperature and Duration	Conc. of Analyte (mg/mL)	
		0.25	25
Tight, light-resistant container	Initial	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 : 2 mL

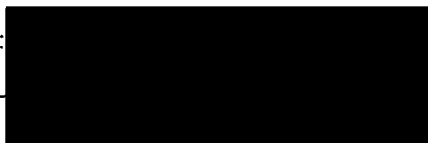
(3) Results

Date of Preparation	Date of Analysis	Target Conc. (mg/mL)	Found Conc. (mg/mL)	Found/Target* (%)
		6.25	6.4660	103.5
June 28, 2004	June 28, 2004	25	26.004	104.0
		100	102.51	102.5

Data are the mean values of 2 determinations.

*Acceptable range: $100 \pm 10\%$.

Analytical Supervisor:



Date:

June 29, 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

Storage Conditions		Stability(%)*
		Homogeneity(%)**
Container	Temperature and Duration	Conc. of Analyte (mg/mL)
Tight, light-resistant container		100
	Initial	100.0
		0.7
	After 7 days under refrigeration	100.1
		0.5

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

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

Date of analysis: June 28, 2004 to July 5, 2004

Analytical Supervisor:



Date:

July 5, 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

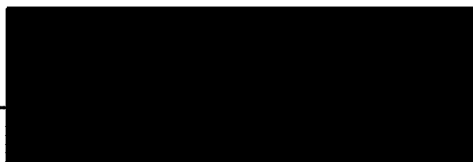
Storage Conditions		Stability(%)*
		Homogeneity(%)**
Container	Temperature and Duration	Conc. of Analyte (mg/mL)
Tight, light-resistant container		100
	Initial	100.0
		0.7
	After 14 days under refrigeration	97.3
		0.2

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

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

Date of analysis: June 28, 2004 to July 12, 2004

Analytical Supervisor:



Date:

July 12, 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 : 2 mL

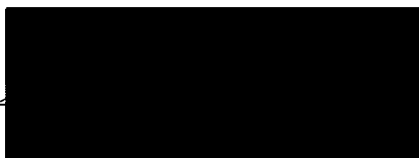
(3) Results

Date of Preparation	Date of Analysis	Target Conc. (mg/mL)	Found Conc. (mg/mL)	Found/Target* (%)
		6.25	6.4701	103.5
July 20, 2004	July 20, 2004	25	25.231	100.9
		100	102.72	102.7

Data are the mean values of 2 determinations.

*Acceptable range: $100 \pm 10\%$.

Analytical Supervisor:



Date:

July 20, 2004

別添 B

Tables

1	Clinical signs in dams	32
2-1	Body weight of dams	33
2-2	Body weight gain of dams	34
3	Food consumption in dams	35
4	Gross pathological findings in dams	36
5	Organ weight of dams	37
6	Gross pathological findings in dams and fetal findings	38
7	External findings in fetuses and placental findings	39
8	Visceral findings in fetuses	40
9	Skeletal findings in fetuses	41
10-1	Histopathological findings in male rat fetus [H.E. staining]	42
10-2	Histopathological findings in female rat fetus [H.E. staining]	43

Table 1 Clinical signs in dams

Study No. : SBL75-32

Dose (mg/kg)	Control	62.5	250	1000
No. of dams	17	18	17	18
No. of death	0	0	0	0
Normal	17	18	17	18

Table 2-1

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

Study No. : SBL75-32

Dose (mg/kg) Days of pregnancy	Control		62.5		250		1000	
0	285.6 $\pm$ 10.6	(17)	280.3 $\pm$ 12.4	(18)	284.5 $\pm$ 17.9	(17)	288.1 $\pm$ 11.2	(18)
5	315.4 $\pm$ 12.8	(17)	313.2 $\pm$ 13.0	(18)	315.4 $\pm$ 16.5	(17)	318.0 $\pm$ 12.4	(18)
8	326.1 $\pm$ 13.0	(17)	322.7 $\pm$ 13.2	(18)	328.4 $\pm$ 21.0	(17)	330.1 $\pm$ 15.5	(18)
11	343.3 $\pm$ 13.7	(17)	339.4 $\pm$ 15.5	(18)	345.6 $\pm$ 17.1	(17)	346.8 $\pm$ 15.6	(18)
14	361.9 $\pm$ 14.6	(17)	356.9 $\pm$ 17.7	(18)	364.8 $\pm$ 17.6	(17)	361.3 $\pm$ 15.7	(18)
17	393.9 $\pm$ 15.4	(17)	386.6 $\pm$ 21.9	(18)	394.9 $\pm$ 20.8	(17)	390.9 $\pm$ 18.3	(18)
19	432.5 $\pm$ 17.7	(17)	422.2 $\pm$ 25.1	(18)	431.4 $\pm$ 23.6	(17)	424.4 $\pm$ 20.0	(18)
20	448.9 $\pm$ 17.7	(17)	439.4 $\pm$ 26.5	(18)	451.6 $\pm$ 23.0	(17)	442.5 $\pm$ 23.4	(18)

() : No. of dams

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

Table 2-2

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

Study No. : SBL75-32

Dose (mg/kg) Days of pregnancy	Control		62.5		250		1000	
0- 5	29.8 $\pm$ 8.2	(17)	32.9 $\pm$ 4.9	(18)	30.9 $\pm$ 6.4	(17)	29.9 $\pm$ 6.3	(18)
5-14	46.5 $\pm$ 6.6	(17)	43.7 $\pm$ 7.4	(18)	49.4 $\pm$ 5.3	(17)	43.3 $\pm$ 9.3	(18)
14-19	70.6 $\pm$ 8.6	(17)	65.3 $\pm$ 9.7	(18)	66.6 $\pm$ 10.0	(17)	63.1 $\pm$ 12.0	(18)
5-19	117.1 $\pm$ 11.6	(17)	109.1 $\pm$ 14.8	(18)	116.0 $\pm$ 9.5	(17)	106.4 $\pm$ 16.7	(18)
19-20	16.4 $\pm$ 5.5	(17)	17.2 $\pm$ 3.6	(18)	20.2 $\pm$ 5.0	(17)	18.1 $\pm$ 4.6	(18)
0-20	163.2 $\pm$ 16.9	(17)	159.2 $\pm$ 18.9	(18)	167.1 $\pm$ 13.6	(17)	154.4 $\pm$ 20.4	(18)

() : No. of dams

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

Table 3 Food consumption in dams (mean $\pm$ S.D. , g/day)

Study No. : SBL75-32

Dose (mg/kg) Days of pregnancy	Control		62.5		250		1000	
0- 1	23.7 $\pm$ 3.3	(17)	23.2 $\pm$ 2.8	(18)	22.8 $\pm$ 2.5	(17)	23.9 $\pm$ 3.8	(18)
5- 6	27.1 $\pm$ 2.5	(17)	26.9 $\pm$ 3.1	(18)	27.2 $\pm$ 2.7	(17)	26.8 $\pm$ 3.0	(18)
8- 9	28.1 $\pm$ 3.6	(17)	27.8 $\pm$ 2.8	(18)	28.0 $\pm$ 2.8	(17)	28.2 $\pm$ 2.4	(18)
11-12	29.1 $\pm$ 3.7	(17)	28.9 $\pm$ 2.8	(18)	28.3 $\pm$ 2.2	(17)	28.8 $\pm$ 2.7	(18)
14-15	27.8 $\pm$ 3.6	(17)	27.6 $\pm$ 2.8	(18)	28.1 $\pm$ 2.5	(17)	28.1 $\pm$ 3.0	(18)
17-18	32.2 $\pm$ 3.7	(17)	29.6 $\pm$ 3.7	(18)	30.9 $\pm$ 3.2	(17)	30.8 $\pm$ 3.5	(18)
19-20	29.3 $\pm$ 3.8	(17)	28.5 $\pm$ 2.9	(18)	31.4 $\pm$ 4.0	(17)	29.5 $\pm$ 3.4	(18)

() : No. of dams

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

Table 4 Gross pathological findings in dams

Study No. : SBL75-32

Dose (mg/kg)	Control	62.5	250	1000
No. of dams	17	18	17	18
Normal	17	18	17	18

Table 5 Organ weight of dams (mean $\pm$ S.D.)

Study No.: SBL75-32

Dose (mg/kg)	Control	62.5	250	1000
No. of animals	17	18	17	18
Absolute weight				
Gravid uterus (g)	88.10 $\pm$ 8.64	87.51 $\pm$ 10.17	90.78 $\pm$ 10.38	82.09 $\pm$ 18.25
Ovary-Right (mg)	74.2 $\pm$ 14.7	68.3 $\pm$ 10.4	76.2 $\pm$ 15.6	72.8 $\pm$ 12.4
Ovary-Left (mg)	74.9 $\pm$ 17.3	68.7 $\pm$ 12.1	72.5 $\pm$ 10.6	65.8 $\pm$ 14.2
Relative weight				
B.W. (g)	448.9 $\pm$ 17.7	439.4 $\pm$ 26.5	451.6 $\pm$ 23.0	442.5 $\pm$ 23.4
Gravid uterus (g/100 g B.W.)	19.68 $\pm$ 2.13	19.88 $\pm$ 1.74	20.07 $\pm$ 1.83	18.48 $\pm$ 3.76
Ovary-Right (mg/100 g B.W.)	16.51 $\pm$ 3.01	15.65 $\pm$ 2.89	16.85 $\pm$ 3.26	16.54 $\pm$ 3.13
Ovary-Left (mg/100 g B.W.)	16.69 $\pm$ 3.79	15.63 $\pm$ 2.49	16.05 $\pm$ 2.13	14.89 $\pm$ 3.25

B.W.: Final body weight

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

Table 6 Gross pathological findings in dams and fetal findings (mean $\pm$ S.D.)

Study No. : SBL75-32

Dose (mg/kg) No. of dams	Control 17	62.5 18	250 17	1000 18
No. of corpora lutea (A)	16.9 $\pm$ 2.0	16.3 $\pm$ 1.1	17.1 $\pm$ 1.7	16.6 $\pm$ 1.9
No. of implantations (B)	16.2 $\pm$ 1.4	15.8 $\pm$ 1.1	16.6 $\pm$ 1.6	15.1 $\pm$ 3.4
Implantation rate (%) (B/A)	96.2 $\pm$ 6.1	97.0 $\pm$ 3.7	97.7 $\pm$ 2.8	90.6 $\pm$ 15.8
Preimplantation loss % [(A-B)/A]	3.8 $\pm$ 6.1	3.0 $\pm$ 3.7	2.3 $\pm$ 2.8	9.4 $\pm$ 15.8
Embryo/Fetus death				
No. of Embryo/Fetus death (D)	0.8 $\pm$ 1.2	0.5 $\pm$ 0.7	0.6 $\pm$ 0.9	0.9 $\pm$ 1.7
Embryo/Fetus mortality (%) (D/B)	4.9 $\pm$ 7.0	3.3 $\pm$ 4.7	4.0 $\pm$ 5.9	6.3 $\pm$ 11.0
Implantation site (%)	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Placental remnant (%)	4.9 $\pm$ 7.0	3.3 $\pm$ 4.7	4.0 $\pm$ 5.9	6.3 $\pm$ 11.0
Dead fetus (%)	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0	0.0 $\pm$ 0.0
Live fetus				
No. of live fetuses (C)	15.4 $\pm$ 1.5	15.3 $\pm$ 1.3	16.0 $\pm$ 1.8	14.2 $\pm$ 3.6
Fetal viability (%) (C/B)	95.1 $\pm$ 7.0	96.8 $\pm$ 4.4	96.1 $\pm$ 5.8	93.7 $\pm$ 11.0
Sex ratio (Female/Total)	0.494 $\pm$ 0.141	0.532 $\pm$ 0.099	0.516 $\pm$ 0.117	0.522 $\pm$ 0.121
Body weight of fetus (g)				
Male	3.884 $\pm$ 0.216	3.873 $\pm$ 0.298	3.917 $\pm$ 0.189	3.998 $\pm$ 0.255
Female	3.682 $\pm$ 0.187	3.687 $\pm$ 0.312	3.696 $\pm$ 0.137	3.791 $\pm$ 0.285
Total	3.791 $\pm$ 0.192	3.777 $\pm$ 0.300	3.801 $\pm$ 0.163	3.898 $\pm$ 0.253

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

Table 7 External findings in fetuses and placental findings

Study No. : SBL75-32

Dose (mg/kg)	Control	62.5	250	1000
No. of dams	17	18	17	18
No. of fetuses	262	275	272	255
External findings in fetuses				
Malformations (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
No. of placentae	262	275	272	255
Placental findings				
Abnormalities (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00

(%) : Litter - basis analysis

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

Table 8 Visceral findings in fetuses

Study No. : SBL75-32

Dose (mg/kg)	Control	62.5	250	1000
No. of dams	17	18	17	18
No. of fetuses	126	134	131	123
Malformations				
Mean frequencies (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Variations				
Mean frequencies (%)	1.58 ± 4.46	3.87 ± 8.09	5.76 ± 9.32	7.51 ± 13.48
Type and frequency (%)				
Thymic remnant in neck	0.74	1.59	1.58	2.11
Dilatation of renal pelvis	0.00	0.00	2.04	2.08
Dilatation of ureter	0.84	2.28	4.19	5.40
Convolutated ureter	0.00	0.00	0.00	0.62

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

Table 9 Skeletal findings in fetuses

Study No. : SBL75-32

Dose (mg/kg)	Control	62.5	250	1000
No. of dams	17	18	17	18
No. of fetuses	136	141	141	132
Malformations				
Mean frequencies (%)	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
Variations				
Mean frequencies (%)	13.13 ± 20.34	8.52 ± 9.13	7.97 ± 10.12	13.25 ± 13.29
Type and frequency (%)				
Asymmetry of sternebrae	0.74	0.62	0.00	0.00
Dumbbell-shaped thoracic centrum	0.84	2.18	1.47	1.23
Splitting of thoracic centrum	0.00	0.00	0.00	0.62
Shortening of 13th rib	0.00	0.00	0.00	1.11
Rudimentary 14th rib	1.58	2.03	4.46	5.66
Lumbar rib	9.98	3.69	4.08	5.24
No. of ossified				
Sternae	5.35 ± 0.49	5.51 ± 0.55	5.69 ± 0.31	5.43 ± 0.54
Sacral and caudal vertebrae	7.98 ± 0.38	7.99 ± 0.48	8.22 ± 0.39	8.11 ± 0.28

(%): Litter - basis analysis

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

Table 10-1 Histopathological findings in male rat fetus [H.E. staining]

Study No. : SBL75-32

Findings	Dose(mg/kg)	Control			1000		
	Animal No.	M10001-1	M10002-1	M10004-1	M10301-1	M10302-2	M10303-6
Liver		-	-	-	-	-	-
Grade: -: No abnormal changes							

Table 10-2 Histopathological findings in female rat fetus [H.E. staining]

Study No. : SBL75-32

Findings	Dose(mg/kg) Animal No.	Control			1000		
		F10001-5	F10002-3	F10004-2	F10301-2	F10302-1	F10303-1
Liver		-	-	-	-	-	-
Grade: -: No abnormal changes							

別添 C

Appendices

1	Clinical signs in dams	45
2-1～2-4	Body weight of dams	46
2-5～2-8	Body weight gain of dams	50
3-1～3-4	Food consumption in dams	54
4	Gross pathological findings in dams	58
5-1	Absolute organ weight of dams	59
5-2, 5-3	Relative organ weight of dams	60
6-1～6-4	Gross pathological findings in dams and fetal findings	62
6-5, 6-6	Body weight of fetuses / Litter	66
7-1～7-4	External findings in fetuses and placental findings	68
8-1～8-4	Visceral findings in fetuses	72
9-1～9-4	Skeletal findings in fetuses	76

Appendix 1 Clinical signs in dams

Study No. : SBL75-32

Dose: Control			Dose: 62.5 mg/kg			Dose: 250 mg/kg			Dose: 1000 mg/kg		
Animal No.	CS-Pre	CS-1	Animal No.	CS-Pre	CS-1	Animal No.	CS-Pre	CS-1	Animal No.	CS-Pre	CS-1
10001	Normal	Normal	10101	Normal	Normal	10201	Normal	Normal	10301	Normal	Normal
10002	Normal	Normal	10103	Normal	Normal	10202	Normal	Normal	10302	Normal	Normal
10004	Normal	Normal	10104	Normal	Normal	10203	Normal	Normal	10303	Normal	Normal
10005	Normal	Normal	10105	Normal	Normal	10204	Normal	Normal	10304	Normal	Normal
10006	Normal	Normal	10106	Normal	Normal	10205	Normal	Normal	10305	Normal	Normal
10007	Normal	Normal	10107	Normal	Normal	10206	Normal	Normal	10308	Normal	Normal
10008	Normal	Normal	10108	Normal	Normal	10207	Normal	Normal	10309	Normal	Normal
10009	Normal	Normal	10109	Normal	Normal	10208	Normal	Normal	10310	Normal	Normal
10010	Normal	Normal	10110	Normal	Normal	10209	Normal	Normal	10311	Normal	Normal
10011	Normal	Normal	10111	Normal	Normal	10210	Normal	Normal	10312	Normal	Normal
10012	Normal	Normal	10112	Normal	Normal	10211	Normal	Normal	10313	Normal	Normal
10014	Normal	Normal	10113	Normal	Normal	10212	Normal	Normal	10314	Normal	Normal
10015	Normal	Normal	10114	Normal	Normal	10213	Normal	Normal	10315	Normal	Normal
10016	Normal	Normal	10115	Normal	Normal	10215	Normal	Normal	10316	Normal	Normal
10017	Normal	Normal	10116	Normal	Normal	10216	Normal	Normal	10317	Normal	Normal
10019	Normal	Normal	10117	Normal	Normal	10217	Normal	Normal	10318	Normal	Normal
10020	Normal	Normal	10118	Normal	Normal	10219	Normal	Normal	10319	Normal	Normal
			10120	Normal	Normal				10320	Normal	Normal

CS-Pre: Clinical signs prior to administration

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

Nos. 10003,10013,10018,10102,10119,10214,10218,10220,10306,10307: Non-pregnant animal

Appendix 2-1 Body weight of dams (g)

Study No. : SBL75-32

Dose : Control Animal No.\Day	0	5	8	11	14	17	19	20
10001	279	320	328	350	372	415	457	461
10002	278	303	316	334	352	379	417	429
10004	274	307	313	338	364	389	423	447
10005	288	312	326	345	364	403	446	464
10006	277	314	329	350	359	395	437	463
10007	299	328	334	349	371	401	441	461
10008	272	306	320	337	349	384	418	437
10009	275	312	326	345	368	400	439	455
10010	308	350	363	380	399	427	465	475
10011	288	328	339	358	377	412	456	477
10012	280	313	327	342	364	386	419	437
10014	292	313	319	335	358	394	435	452
10015	280	302	310	322	335	367	400	415
10016	294	323	335	353	368	399	443	460
10017	282	302	313	329	346	381	416	431
10019	287	302	312	325	345	374	422	430
10020	303	327	333	344	361	390	419	437
Mean	285.6	315.4	326.1	343.3	361.9	393.9	432.5	448.9
S.D.	10.6	12.8	13.0	13.7	14.6	15.4	17.7	17.7
n	17	17	17	17	17	17	17	17

Nos. 10003,10013,10018 : Non-pregnant animal

Appendix 2-2 Body weight of dams (g)

Study No. : SBL75-32

Dose : 62.5 mg/kg								
Animal No.\Day	0	5	8	11	14	17	19	20
10101	280	311	322	338	349	380	407	421
10103	290	332	344	365	389	428	473	493
10104	283	313	322	338	358	382	410	429
10105	250	290	301	315	337	364	392	408
10106	266	296	308	324	335	371	410	431
10107	284	316	329	345	366	393	430	445
10108	265	289	302	315	331	353	384	399
10109	298	332	343	366	391	437	475	488
10110	279	315	325	347	361	389	430	450
10111	278	308	317	331	351	382	418	433
10112	281	323	338	357	376	401	438	461
10113	289	324	331	346	364	400	436	459
10114	283	313	318	335	349	383	420	438
10115	290	322	331	348	367	398	438	457
10116	266	298	305	321	335	363	392	401
10117	301	327	335	354	370	397	435	451
10118	279	314	318	332	347	373	403	419
10120	283	314	319	332	348	365	409	427
Mean	280.3	313.2	322.7	339.4	356.9	386.6	422.2	439.4
S.D.	12.4	13.0	13.2	15.5	17.7	21.9	25.1	26.5
n	18	18	18	18	18	18	18	18

Nos. 10102,10119 : Non-pregnant animal

Appendix 2-3 Body weight of dams (g)

Study No. : SBL75-32

Dose : 250 mg/kg Animal No.\Day	0	5	8	11	14	17	19	20
10201	281	313	322	332	355	395	432	448
10202	271	296	305	323	344	368	403	421
10203	273	309	308	330	355	387	420	442
10204	245	291	301	327	344	373	408	435
10205	288	318	333	346	369	403	438	464
10206	276	305	314	334	349	381	417	444
10207	296	335	366	376	390	432	469	484
10208	268	298	307	330	349	375	407	429
10209	293	325	338	353	377	403	443	466
10210	292	323	336	349	364	396	423	437
10211	280	305	316	335	356	384	425	446
10212	277	308	323	339	371	377	411	430
10213	310	339	350	370	392	421	462	482
10215	268	293	309	335	338	365	398	415
10216	314	339	345	364	385	417	463	472
10217	293	333	368	368	383	417	452	477
10219	311	332	341	364	381	419	463	485
Mean	284.5	315.4	328.4	345.6	364.8	394.9	431.4	451.6
S.D.	17.9	16.5	21.0	17.1	17.6	20.8	23.6	23.0
n	17	17	17	17	17	17	17	17

Nos. 10214,10218,10220 : Non-pregnant animal

Appendix 2-4 Body weight of dams (g)

Study No. : SBL75-32

Dose : 1000 mg/kg									
Animal No.	Day	0	5	8	11	14	17	19	20
10301	271		305	315	330	349	379	415	434
10302	273		297	304	324	339	372	405	420
10303	298		337	353	369	385	421	460	481
10304	286		319	331	346	356	376	401	414
10305	272		302	308	326	342	376	417	442
10308	296		327	341	361	369	397	420	432
10309	279		314	326	340	350	390	425	441
10310	289		315	327	344	363	388	424	444
10311	308		321	358	373	391	415	446	468
10312	277		304	328	335	361	395	438	461
10313	296		325	332	348	372	420	452	479
10314	291		321	327	348	356	384	419	437
10315	282		310	317	338	355	384	422	437
10316	287		314	322	335	346	367	401	417
10317	294		326	336	350	359	377	400	410
10318	308		347	360	378	393	428	465	486
10319	285		322	333	356	365	382	410	425
10320	294		318	324	341	352	385	419	437
Mean	288.1		318.0	330.1	346.8	361.3	390.9	424.4	442.5
S.D.	11.2		12.4	15.5	15.6	15.7	18.3	20.0	23.4
n	18		18	18	18	18	18	18	18

Nos. 10306,10307 : Non-pregnant animal

Appendix 2-5

Body weight gain of dams (g)

Study No. : SBL75-32

Dose : Control Animal No.\Day	0- 5	5-14	14-19	5-19	19-20	0-20
10001	41	52	85	137	4	182
10002	25	49	65	114	12	151
10004	33	57	59	116	24	173
10005	24	52	82	134	18	176
10006	37	45	78	123	26	186
10007	29	43	70	113	20	162
10008	34	43	69	112	19	165
10009	37	56	71	127	16	180
10010	42	49	66	115	10	167
10011	40	49	79	128	21	189
10012	33	51	55	106	18	157
10014	21	45	77	122	17	160
10015	22	33	65	98	15	135
10016	29	45	75	120	17	166
10017	20	44	70	114	15	149
10019	15	43	77	120	8	143
10020	24	34	58	92	18	134
Mean	29.8	46.5	70.6	117.1	16.4	163.2
S.D.	8.2	6.6	8.6	11.6	5.5	16.9
n	17	17	17	17	17	17

Nos. 10003,10013,10018 : Non-pregnant animal

Appendix 2-6

Body weight gain of dams (g)

Study No. : SBL75-32

Dose : 62.5 mg/kg

Animal No.\Day	0- 5	5-14	14-19	5-19	19-20	0-20
10101	31	38	58	96	14	141
10103	42	57	84	141	20	203
10104	30	45	52	97	19	146
10105	40	47	55	102	16	158
10106	30	39	75	114	21	165
10107	32	50	64	114	15	161
10108	24	42	53	95	15	134
10109	34	59	84	143	13	190
10110	36	46	69	115	20	171
10111	30	43	67	110	15	155
10112	42	53	62	115	23	180
10113	35	40	72	112	23	170
10114	30	36	71	107	18	155
10115	32	45	71	116	19	167
10116	32	37	57	94	9	135
10117	26	43	65	108	16	150
10118	35	33	56	89	16	140
10120	31	34	61	95	18	144
Mean	32.9	43.7	65.3	109.1	17.2	159.2
S.D.	4.9	7.4	9.7	14.8	3.6	18.9
n	18	18	18	18	18	18

Nos. 10102,10119 : Non-pregnant animal

Appendix 2-7

Body weight gain of dams (g)

Study No. : SBL75-32

Dose : 250 mg/kg
Animal No.\Day

	0- 5	5-14	14-19	5-19	19-20	0-20
10201	32	42	77	119	16	167
10202	25	48	59	107	18	150
10203	36	46	65	111	22	169
10204	46	53	64	117	27	190
10205	30	51	69	120	26	176
10206	29	44	68	112	27	168
10207	39	55	79	134	15	188
10208	30	51	58	109	22	161
10209	32	52	66	118	23	173
10210	31	41	59	100	14	145
10211	25	51	69	120	21	166
10212	31	63	40	103	19	153
10213	29	53	70	123	20	172
10215	25	45	60	105	17	147
10216	25	46	78	124	9	158
10217	40	50	69	119	25	184
10219	21	49	82	131	22	174
Mean	30.9	49.4	66.6	116.0	20.2	167.1
S.D.	6.4	5.3	10.0	9.5	5.0	13.6
n	17	17	17	17	17	17

Nos. 10214,10218,10220 : Non-pregnant animal

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

Study No. : SBL75-32

Dose : Control

Animal No.\Day	0- 1	5- 6	8- 9	11-12	14-15	17-18	19-20
10001	24	28	26	33	30	33	24
10002	20	29	25	27	23	30	27
10004	23	26	32	32	28	34	34
10005	21	31	33	35	31	37	32
10006	22	30	32	30	33	37	33
10007	30	27	29	25	22	29	29
10008	26	29	29	26	32	35	33
10009	20	25	27	24	30	32	27
10010	31	32	37	38	32	38	34
10011	25	28	29	28	28	31	33
10012	23	27	24	28	27	30	33
10014	22	25	24	28	31	34	31
10015	20	25	26	25	24	27	24
10016	26	24	27	30	27	35	28
10017	22	26	26	30	22	29	24
10019	22	23	26	27	26	31	24
10020	26	26	26	29	26	25	28
Mean	23.7	27.1	28.1	29.1	27.8	32.2	29.3
S.D.	3.3	2.5	3.6	3.7	3.6	3.7	3.8
n	17	17	17	17	17	17	17

Nos. 10003,10013,10018 : Non-pregnant animal

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

Study No. : SBL75-32

Dose : 62.5 mg/kg

Animal No.\Day	0- 1	5- 6	8- 9	11-12	14-15	17-18	19-20
10101	19	25	27	27	27	30	27
10103	25	28	28	30	30	33	29
10104	24	27	28	28	25	28	29
10105	21	23	24	30	26	30	31
10106	23	27	27	28	28	32	30
10107	24	27	32	26	28	32	29
10108	23	25	25	25	26	24	25
10109	25	35	35	36	33	33	27
10110	26	30	29	28	29	33	32
10111	22	24	26	29	28	29	29
10112	23	31	30	30	33	35	36
10113	22	29	30	28	30	31	31
10114	22	24	25	28	28	30	24
10115	22	26	26	29	28	28	27
10116	20	23	25	26	24	25	24
10117	32	29	30	35	25	32	28
10118	21	25	26	28	22	28	28
10120	23	27	27	29	27	20	27
Mean	23.2	26.9	27.8	28.9	27.6	29.6	28.5
S.D.	2.8	3.1	2.8	2.8	2.8	3.7	2.9
n	18	18	18	18	18	18	18

Nos. 10102,10119 : Non-pregnant animal

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

Study No. : SBL75-32

Dose : 250 mg/kg							
Animal No.\Day	0- 1	5- 6	8- 9	11-12	14-15	17-18	19-20
10201	26	28	27	30	26	29	25
10202	23	26	23	28	25	28	29
10203	22	23	26	27	25	34	30
10204	20	23	30	27	27	31	32
10205	22	31	31	26	29	34	35
10206	20	26	26	27	29	31	42
10207	27	29	28	28	29	35	33
10208	25	25	31	27	26	30	31
10209	20	29	29	30	31	36	34
10210	25	28	29	30	30	30	33
10211	24	26	25	27	26	29	31
10212	19	25	25	27	26	30	31
10213	22	30	32	34	33	33	33
10215	22	26	25	25	27	26	27
10216	25	26	27	27	27	30	25
10217	26	32	32	30	33	35	34
10219	20	30	30	31	28	25	29
Mean	22.8	27.2	28.0	28.3	28.1	30.9	31.4
S.D.	2.5	2.7	2.8	2.2	2.5	3.2	4.0
n	17	17	17	17	17	17	17

Nos. 10214,10218,10220 : Non-pregnant animal

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

Study No. : SBL75-32

Dose : 1000 mg/kg								
Animal No.	Day	0- 1	5- 6	8- 9	11-12	14-15	17-18	19-20
10301		24	29	27	29	27	35	30
10302		20	25	24	26	24	26	25
10303		24	33	33	33	31	34	31
10304		23	31	29	28	24	33	27
10305		23	23	28	29	27	33	32
10308		27	27	31	28	31	34	31
10309		23	26	28	29	31	33	34
10310		22	29	28	29	28	32	28
10311		21	31	27	28	30	32	35
10312		21	29	27	26	27	31	34
10313		23	24	27	33	35	29	34
10314		23	27	29	29	27	29	25
10315		23	24	26	26	29	33	27
10316		22	26	26	26	25	27	26
10317		27	24	31	33	29	29	28
10318		26	24	29	33	30	32	31
10319		21	28	32	30	27	32	28
10320		37	23	25	24	23	21	25
Mean		23.9	26.8	28.2	28.8	28.1	30.8	29.5
S.D.		3.8	3.0	2.4	2.7	3.0	3.5	3.4
n		18	18	18	18	18	18	18

Nos. 10306,10307 : Non-pregnant animal

Appendix 4 Gross pathological findings in dams

Study No. : SBL75-32

Dose: Control		Dose: 62.5 mg/kg		Dose: 250 mg/kg		Dose: 1000 mg/kg	
Animal No.	Findings	Animal No.	Findings	Animal No.	Findings	Animal No.	Findings
10001	Normal	10101	Normal	10201	Normal	10301	Normal
10002	Normal	10103	Normal	10202	Normal	10302	Normal
10004	Normal	10104	Normal	10203	Normal	10303	Normal
10005	Normal	10105	Normal	10204	Normal	10304	Normal
10006	Normal	10106	Normal	10205	Normal	10305	Normal
10007	Normal	10107	Normal	10206	Normal	10308	Normal
10008	Normal	10108	Normal	10207	Normal	10309	Normal
10009	Normal	10109	Normal	10208	Normal	10310	Normal
10010	Normal	10110	Normal	10209	Normal	10311	Normal
10011	Normal	10111	Normal	10210	Normal	10312	Normal
10012	Normal	10112	Normal	10211	Normal	10313	Normal
10014	Normal	10113	Normal	10212	Normal	10314	Normal
10015	Normal	10114	Normal	10213	Normal	10315	Normal
10016	Normal	10115	Normal	10215	Normal	10316	Normal
10017	Normal	10116	Normal	10216	Normal	10317	Normal
10019	Normal	10117	Normal	10217	Normal	10318	Normal
10020	Normal	10118	Normal	10219	Normal	10319	Normal
		10120	Normal			10320	Normal

Nos. 10003,10013,10018,10102,10119,10214,10218,10220,10306,10307: Non-pregnant animal

Appendix 5-1 Absolute organ weight of dams

Study No.: SBL75-32

Dose: Control				Dose: 62.5 mg/kg				Dose: 250 mg/kg				Dose: 1000 mg/kg			
Animal	Gravid	Ovary		Animal	Gravid	Ovary		Animal	Gravid	Ovary		Animal	Gravid	Ovary	
No.	Uterus	Right	Left	No.	Uterus	Right	Left	No.	Uterus	Right	Left	No.	Uterus	Right	Left
	(g)	(mg)	(mg)		(g)	(mg)	(mg)		(g)	(mg)	(mg)		(g)	(mg)	(mg)
10001	77.3	107	100	10101	81.7	82	54	10201	101.2	80	67	10301	90.7	69	62
10002	96.7	80	63	10103	98.6	71	95	10202	86.7	69	76	10302	82.2	85	43
10004	89.3	84	102	10104	77.3	72	78	10203	84.1	105	66	10303	89.6	61	68
10005	89.6	82	71	10105	63.3	69	64	10204	86.4	66	77	10304	58.9	80	67
10006	84.1	72	68	10106	97.0	63	77	10205	92.1	72	87	10305	92.7	99	82
10007	89.7	72	74	10107	90.9	62	57	10206	86.8	101	69	10308	55.9	85	54
10008	86.6	73	51	10108	82.5	85	64	10207	97.2	81	55	10309	78.1	79	40
10009	88.5	67	80	10109	100.9	68	84	10208	85.2	51	64	10310	96.6	60	83
10010	69.2	66	93	10110	94.7	73	69	10209	91.8	74	67	10311	78.0	56	92
10011	95.4	103	55	10111	88.1	45	70	10210	64.8	61	66	10312	98.3	79	56
10012	81.6	52	89	10112	80.0	59	76	10211	98.3	82	78	10313	104.1	56	57
10014	102.9	58	83	10113	94.3	51	61	10212	81.8	51	65	10314	89.2	72	65
10015	79.5	60	72	10114	88.9	64	74	10213	96.3	78	93	10315	99.1	74	67
10016	93.3	78	67	10115	98.2	62	67	10215	83.5	74	64	10316	83.6	56	79
10017	100.8	69	53	10116	82.9	75	68	10216	110.0	68	80	10317	39.3	81	55
10019	91.1	79	53	10117	98.4	82	41	10217	93.0	82	91	10318	93.2	83	60
10020	82.1	60	99	10118	74.3	72	76	10219	104.0	100	67	10319	54.3	76	71
				10120	83.2	75	61					10320	93.8	60	84
Mean	88.10	74.2	74.9		87.51	68.3	68.7		90.78	76.2	72.5		82.09	72.8	65.8
S.D.	8.64	14.7	17.3		10.17	10.4	12.1		10.38	15.6	10.6		18.25	12.4	14.2
n	17	17	17		18	18	18		17	17	17		18	18	18

Nos. 10003,10013,10018,10102,10119,10214,10218,10220,10306,10307: Non-pregnant animal

Appendix 5-2 Relative organ weight of dams

Study No.: SBL75-32

Dose: Control

Animal No.	Final B.W. (g)	Gravid Uterus (g/100g B.W.)	Ovary Right (mg/100g B.W.)	Ovary Left (mg/100g B.W.)
10001	461	16.8	23.2	21.7
10002	429	22.5	18.6	14.7
10004	447	20.0	18.8	22.8
10005	464	19.3	17.7	15.3
10006	463	18.2	15.6	14.7
10007	461	19.5	15.6	16.1
10008	437	19.8	16.7	11.7
10009	455	19.5	14.7	17.6
10010	475	14.6	13.9	19.6
10011	477	20.0	21.6	11.5
10012	437	18.7	11.9	20.4
10014	452	22.8	12.8	18.4
10015	415	19.2	14.5	17.3
10016	460	20.3	17.0	14.6
10017	431	23.4	16.0	12.3
10019	430	21.2	18.4	12.3
10020	437	18.8	13.7	22.7
Mean	448.9	19.68	16.51	16.69
S.D.	17.7	2.13	3.01	3.79
n	17	17	17	17

Nos. 10003,10013,10018,10102,10119: Non-pregnant animal

Dose: 62.5 mg/kg

Animal No.	Final B.W. (g)	Gravid Uterus (g/100g B.W.)	Ovary Right (mg/100g B.W.)	Ovary Left (mg/100g B.W.)
10101	421	19.4	19.5	12.8
10103	493	20.0	14.4	19.3
10104	429	18.0	16.8	18.2
10105	408	15.5	16.9	15.7
10106	431	22.5	14.6	17.9
10107	445	20.4	13.9	12.8
10108	399	20.7	21.3	16.0
10109	488	20.7	13.9	17.2
10110	450	21.0	16.2	15.3
10111	433	20.3	10.4	16.2
10112	461	17.4	12.8	16.5
10113	459	20.5	11.1	13.3
10114	438	20.3	14.6	16.9
10115	457	21.5	13.6	14.7
10116	401	20.7	18.7	17.0
10117	451	21.8	18.2	9.1
10118	419	17.7	17.2	18.1
10120	427	19.5	17.6	14.3
Mean	439.4	19.88	15.65	15.63
S.D.	26.5	1.74	2.89	2.49
n	18	18	18	18

Appendix 5-3 Relative organ weight of dams

Study No.: SBL75-32

Dose: 250 mg/kg

Animal No.	Final B.W. (g)	Gravid Uterus (g/100g B.W.)	Ovary Right (mg/100g B.W.)	Ovary Left (mg/100g B.W.)
10201	448	22.6	17.9	15.0
10202	421	20.6	16.4	18.1
10203	442	19.0	23.8	14.9
10204	435	19.9	15.2	17.7
10205	464	19.8	15.5	18.8
10206	444	19.5	22.7	15.5
10207	484	20.1	16.7	11.4
10208	429	19.9	11.9	14.9
10209	466	19.7	15.9	14.4
10210	437	14.8	14.0	15.1
10211	446	22.0	18.4	17.5
10212	430	19.0	11.9	15.1
10213	482	20.0	16.2	19.3
10215	415	20.1	17.8	15.4
10216	472	23.3	14.4	16.9
10217	477	19.5	17.2	19.1
10219	485	21.4	20.6	13.8
Mean	451.6	20.07	16.85	16.05
S.D.	23.0	1.83	3.26	2.13
n	17	17	17	17

Dose: 1000 mg/kg

Animal No.	Final B.W. (g)	Gravid Uterus (g/100g B.W.)	Ovary Right (mg/100g B.W.)	Ovary Left (mg/100g B.W.)
10301	434	20.9	15.9	14.3
10302	420	19.6	20.2	10.2
10303	481	18.6	12.7	14.1
10304	414	14.2	19.3	16.2
10305	442	21.0	22.4	18.6
10308	432	12.9	19.7	12.5
10309	441	17.7	17.9	9.1
10310	444	21.8	13.5	18.7
10311	468	16.7	12.0	19.7
10312	461	21.3	17.1	12.1
10313	479	21.7	11.7	11.9
10314	437	20.4	16.5	14.9
10315	437	22.7	16.9	15.3
10316	417	20.0	13.4	18.9
10317	410	9.6	19.8	13.4
10318	486	19.2	17.1	12.3
10319	425	12.8	17.9	16.7
10320	437	21.5	13.7	19.2
Mean	442.5	18.48	16.54	14.89
S.D.	23.4	3.76	3.13	3.25
n	18	18	18	18

Nos. 10214, 10218, 10220, 10306, 10307: Non-pregnant animal

Appendix 6-1 Gross pathological findings in dams and fetal findings

Study No. : SBL75-32

Dose: Control

Maternal No.	Corpora lutea (A)	Implantation (B) (B/A)	Preimplantation loss [(A-B)/A]	Live fetus Total (C) (C/B)	Male	Female	Sex ratio (Female/C)	Embryo/Fetus death Implantation site	Placental remnant	Dead fetus	Total (D) (D/B)
10001	14	13 (93%)	(7%)	13 (100%)	8	5	0.38	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10002	17	17 (100%)	(0%)	16 (94%)	7	9	0.56	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
10004	18	18 (100%)	(0%)	15 (83%)	10	5	0.33	0 (0%)	3 (17%)	0 (0%)	3 (17%)
10005	16	16 (100%)	(0%)	16 (100%)	10	6	0.38	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10006	17	16 (94%)	(6%)	15 (94%)	8	7	0.47	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
10007	17	17 (100%)	(0%)	16 (94%)	7	9	0.56	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
10008	15	15 (100%)	(0%)	14 (93%)	8	6	0.43	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
10009	17	16 (94%)	(6%)	16 (100%)	10	6	0.38	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10010	22	17 (77%)	(23%)	13 (76%)	2	11	0.85	0 (0%)	4 (24%)	0 (0%)	4 (24%)
10011	19	17 (89%)	(11%)	17 (100%)	11	6	0.35	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10012	18	17 (94%)	(6%)	15 (88%)	6	9	0.6	0 (0%)	2 (12%)	0 (0%)	2 (12%)
10014	17	17 (100%)	(0%)	17 (100%)	10	7	0.41	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10015	14	14 (100%)	(0%)	14 (100%)	8	6	0.43	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10016	16	16 (100%)	(0%)	15 (94%)	5	10	0.67	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
10017	19	19 (100%)	(0%)	19 (100%)	6	13	0.68	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10019	17	16 (94%)	(6%)	16 (100%)	9	7	0.44	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10020	15	15 (100%)	(0%)	15 (100%)	8	7	0.47	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	288	276		262	133	129		0	14	0	14
Mean	16.9	16.2 (96.2%)	(3.8%)	15.4 (95.1%)	7.8	7.6	0.494	0.0 (0.0%)	0.8 (4.9%)	0.0 (0.0%)	0.8 (4.9%)
S.D.	2.0	1.4 (6.1%)	(6.1%)	1.5 (7.0%)	2.2	2.2	0.141	0.0 (0.0%)	1.2 (7.0%)	0.0 (0.0%)	1.2 (7.0%)
n	17	17		17	17	17	17	17	17	17	17

Nos. 10003, 10013, 10018: Non-pregnant animal

Appendix 6-2 Gross pathological findings in dams and fetal findings

Study No. : SBL75-32

Dose: 62.5 mg/kg

Maternal No.	Corpora lutea (A)	Implantation (B) (B/A)	Preimplantation loss [(A-B)/A]	Live fetus Total (C) (C/B)	Male	Female	Sex ratio (Female/C)	Embryo/Fetus death Implantation site	Placental remnant	Dead fetus	Total (D) (D/B)
10101	14	14 (100%)	(0%)	13 (93%)	6	7	0.54	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
10103	18	17 (94%)	(6%)	17 (100%)	9	8	0.47	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10104	17	15 (88%)	(12%)	14 (93%)	7	7	0.5	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
10105	16	15 (94%)	(6%)	14 (93%)	6	8	0.57	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
10106	16	16 (100%)	(0%)	16 (100%)	6	10	0.63	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10107	16	16 (100%)	(0%)	16 (100%)	6	10	0.63	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10108	16	15 (94%)	(6%)	15 (100%)	8	7	0.47	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10109	18	17 (94%)	(6%)	17 (100%)	10	7	0.41	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10110	16	16 (100%)	(0%)	16 (100%)	7	9	0.56	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10111	16	15 (94%)	(6%)	15 (100%)	7	8	0.53	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10112	14	14 (100%)	(0%)	14 (100%)	8	6	0.43	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10113	16	16 (100%)	(0%)	16 (100%)	9	7	0.44	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10114	16	16 (100%)	(0%)	16 (100%)	5	11	0.69	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10115	17	17 (100%)	(0%)	17 (100%)	7	10	0.59	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10116	16	15 (94%)	(6%)	14 (93%)	7	7	0.5	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
10117	18	18 (100%)	(0%)	17 (94%)	4	13	0.76	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
10118	16	16 (100%)	(0%)	14 (88%)	8	6	0.43	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	2 (13%)
10120	17	16 (94%)	(6%)	14 (88%)	8	6	0.43	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	2 (13%)
Total	293	284		275	128	147		0	9	0	9
Mean	16.3	15.8 (97.0%)	(3.0%)	15.3 (96.8%)	7.1	8.2	0.532	0.0 (0.0%)	0.5 (3.3%)	0.0 (0.0%)	0.5 (3.3%)
S.D.	1.1	1.1 (3.7%)	(3.7%)	1.3 (4.4%)	1.5	1.9	0.099	0.0 (0.0%)	0.7 (4.7%)	0.0 (0.0%)	0.7 (4.7%)
n	18	18		18	18	18	18	18	18	18	18

Nos. 10102, 10119: Non-pregnant animal

Appendix 6-3 Gross pathological findings in dams and fetal findings

Study No. : SBL75-32

Dose: 250 mg/kg

Maternal No.	Corpora lutea (A)	Implantation (B) (B/A)	Preimplantation loss [(A-B)/A]	Live fetus Total (C) (C/B)	Male	Female	Sex ratio (Female/C)	Embryo/Fetus death Implantation site	Placental remnant	Dead fetus	Total (D) (D/B)
10201	18	18 (100%)	(0%)	18 (100%)	7	11	0.61	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10202	15	15 (100%)	(0%)	15 (100%)	8	7	0.47	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10203	16	15 (94%)	(6%)	15 (100%)	9	6	0.4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10204	15	15 (100%)	(0%)	15 (100%)	8	7	0.47	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10205	19	18 (95%)	(5%)	17 (94%)	8	9	0.53	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
10206	15	15 (100%)	(0%)	15 (100%)	6	9	0.6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10207	17	17 (100%)	(0%)	17 (100%)	7	10	0.59	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10208	16	15 (94%)	(6%)	15 (100%)	10	5	0.33	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10209	18	17 (94%)	(6%)	17 (100%)	4	13	0.76	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10210	16	15 (94%)	(6%)	12 (80%)	6	6	0.5	0 (0%)	3 (20%)	0 (0%)	3 (20%)
10211	18	18 (100%)	(0%)	18 (100%)	12	6	0.33	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10212	16	16 (100%)	(0%)	14 (88%)	8	6	0.43	0 (0%)	2 (13%)	0 (0%)	2 (13%)
10213	18	18 (100%)	(0%)	16 (89%)	8	8	0.5	0 (0%)	2 (11%)	0 (0%)	2 (11%)
10215	15	15 (100%)	(0%)	14 (93%)	5	9	0.64	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
10216	19	19 (100%)	(0%)	19 (100%)	10	9	0.47	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10217	19	18 (95%)	(5%)	17 (94%)	9	8	0.47	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
10219	20	19 (95%)	(5%)	18 (95%)	6	12	0.67	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)
Total	290	283		272	131	141		0	11	0	11
Mean	17.1	16.6 (97.7%)	(2.3%)	16.0 (96.1%)	7.7	8.3	0.516	0.0 (0.0%)	0.6 (4.0%)	0.0 (0.0%)	0.6 (4.0%)
S.D.	1.7	1.6 (2.8%)	(2.8%)	1.8 (5.8%)	2.0	2.3	0.117	0.0 (0.0%)	0.9 (5.9%)	0.0 (0.0%)	0.9 (5.9%)
n	17	17		17	17	17	17	17	17	17	17

Nos. 10214, 10218, 10220: Non-pregnant animal

Appendix 6-4 Gross pathological findings in dams and fetal findings

Study No. : SBL75-32

Dose: 1000 mg/kg

Maternal Corpora No.	lutea (A)	Implantation (B) (B/A)	Preimplantation loss [(A-B)/A]	Live fetus Total (C) (C/B)	Male	Female	Sex ratio (Female/C)	Embryo/Fetus death Implantation site	Placental remnant	Dead fetus	Total (D) (D/B)
10301	15	15 (100%)	(0%)	15 (100%)	6	9	0.6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10302	16	14 (88%)	(13%)	14 (100%)	9	5	0.36	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10303	16	15 (94%)	(6%)	15 (100%)	4	11	0.73	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10304	14	11 (79%)	(21%)	9 (82%)	4	5	0.56	0 (0%)	2 (18%)	0 (0%)	2 (18%)
10305	21	18 (86%)	(14%)	18 (100%)	10	8	0.44	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10308	17	15 (88%)	(12%)	9 (60%)	5	4	0.44	0 (0%)	6 (40%)	0 (0%)	6 (40%)
10309	15	15 (100%)	(0%)	14 (93%)	6	8	0.57	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
10310	17	17 (100%)	(0%)	17 (100%)	12	5	0.29	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10311	17	17 (100%)	(0%)	13 (76%)	4	9	0.69	0 (0%)	4 (24%)	0 (0%)	4 (24%)
10312	18	18 (100%)	(0%)	18 (100%)	9	9	0.5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10313	18	18 (100%)	(0%)	18 (100%)	8	10	0.56	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10314	16	16 (100%)	(0%)	16 (100%)	8	8	0.5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10315	18	18 (100%)	(0%)	17 (94%)	6	11	0.65	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	1 (6%)
10316	15	15 (100%)	(0%)	14 (93%)	9	5	0.36	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
10317	13	6 (46%)	(54%)	6 (100%)	2	4	0.67	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10318	18	18 (100%)	(0%)	16 (89%)	8	8	0.5	0 (0%)	2 (11%)	0 (0%)	2 (11%)
10319	16	9 (56%)	(44%)	9 (100%)	5	4	0.44	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
10320	18	17 (94%)	(6%)	17 (100%)	8	9	0.53	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	298	272		255	123	132		0	17	0	17
Mean	16.6	15.1 (90.6%)	(9.4%)	14.2 (93.7%)	6.8	7.3	0.522	0.0 (0.0%)	0.9 (6.3%)	0.0 (0.0%)	0.9 (6.3%)
S.D.	1.9	3.4 (15.8%)	(15.8%)	3.6 (11.0%)	2.6	2.4	0.121	0.0 (0.0%)	1.7 (11.0%)	0.0 (0.0%)	1.7 (11.0%)
n	18	18		18	18	18	18	18	18	18	18

Nos. 10306, 10307: Non-pregnant animal

Appendix 6-5 Body weight of fetuses / Litter (mean, g)

Study No. : SBL75-32

Dose: Control

Maternal

No.	Male		Female		Total	
	Mean	n	Mean	n	Mean	n
10001	4.01	8	3.86	5	3.95	13
10002	3.96	7	3.80	9	3.87	16
10004	3.94	10	3.86	5	3.91	15
10005	3.87	10	3.67	6	3.79	16
10006	3.98	8	3.73	7	3.86	15
10007	3.71	7	3.64	9	3.68	16
10008	4.23	8	3.88	6	4.08	14
10009	3.64	10	3.60	6	3.63	16
10010	3.30	2	3.38	11	3.37	13
10011	3.91	11	3.52	6	3.77	17
10012	3.75	6	3.27	9	3.46	15
10014	4.15	10	3.76	7	3.99	17
10015	3.81	8	3.53	6	3.69	14
10016	4.14	5	4.02	10	4.06	15
10017	3.87	6	3.65	13	3.72	19
10019	3.90	9	3.73	7	3.83	16
10020	3.86	8	3.69	7	3.78	15

Mean 3.884 3.682 3.791
 S.D. 0.216 0.187 0.192
 n 17 17 17

Dose: 62.5 mg/kg

Maternal

No.	Male		Female		Total	
	Mean	n	Mean	n	Mean	n
10101	4.23	6	4.04	7	4.13	13
10103	3.89	9	3.66	8	3.78	17
10104	3.76	7	3.63	7	3.69	14
10105	3.08	6	2.78	8	2.91	14
10106	4.12	6	4.23	10	4.19	16
10107	3.83	6	3.65	10	3.72	16
10108	3.66	8	3.67	7	3.67	15
10109	4.12	10	3.90	7	4.03	17
10110	3.93	7	3.77	9	3.84	16
10111	4.16	7	3.78	8	3.95	15
10112	3.94	8	3.63	6	3.81	14
10113	4.18	9	3.91	7	4.06	16
10114	3.56	5	3.51	11	3.53	16
10115	3.94	7	3.80	10	3.86	17
10116	3.99	7	3.80	7	3.89	14
10117	4.15	4	3.85	13	3.92	17
10118	3.46	8	3.28	6	3.39	14
10120	3.71	8	3.48	6	3.61	14

3.873 3.687 3.777
 0.298 0.312 0.300
 18 18 18

Nos. 10003,10013,10018,10102,10119: Non-pregnant animal

Appendix 6-6 Body weight of fetuses / Litter (mean, g)

Study No. : SBL75-32

Dose: 250 mg/kg

Maternal

No.	Male		Female		Total	
	Mean	n	Mean	n	Mean	n
10201	3.96	7	3.77	11	3.84	18
10202	4.03	8	3.73	7	3.89	15
10203	3.84	9	3.60	6	3.75	15
10204	4.04	8	3.86	7	3.95	15
10205	3.54	8	3.43	9	3.48	17
10206	3.95	6	3.71	9	3.81	15
10207	4.01	7	3.74	10	3.85	17
10208	3.91	10	3.66	5	3.83	15
10209	3.90	4	3.54	13	3.62	17
10210	3.62	6	3.47	6	3.54	12
10211	3.58	12	3.53	6	3.57	18
10212	4.08	8	3.78	6	3.95	14
10213	4.11	8	3.79	8	3.95	16
10215	4.02	5	3.83	9	3.90	14
10216	4.21	10	3.87	9	4.05	19
10217	3.79	9	3.69	8	3.74	17
10219	4.00	6	3.83	12	3.89	18

Mean	3.917	3.696	3.801
S.D.	0.189	0.137	0.163
n	17	17	17

Dose: 1000 mg/kg

Maternal

No.	Male		Female		Total	
	Mean	n	Mean	n	Mean	n
10301	4.15	6	3.93	9	4.02	15
10302	3.80	9	3.66	5	3.75	14
10303	3.90	4	4.05	11	4.01	15
10304	4.40	4	4.16	5	4.27	9
10305	3.39	10	3.16	8	3.29	18
10308	4.00	5	3.90	4	3.96	9
10309	3.77	6	3.40	8	3.56	14
10310	4.01	12	3.66	5	3.91	17
10311	4.38	4	4.03	9	4.14	13
10312	3.64	9	3.47	9	3.56	18
10313	4.10	8	3.88	10	3.98	18
10314	4.06	8	3.95	8	4.01	16
10315	3.93	6	3.85	11	3.88	17
10316	4.09	9	3.96	5	4.04	14
10317	4.25	2	4.28	4	4.27	6
10318	4.13	8	3.66	8	3.89	16
10319	4.16	5	3.70	4	3.96	9
10320	3.80	8	3.53	9	3.66	17

3.998	3.791	3.898
0.255	0.285	0.253
18	18	18

Nos. 10214,10218,10220,10306,10307: Non-pregnant animal

Appendix 7-1 External findings in fetuses and placental findings

Study No. : SBL75-32

Dose: Control

Maternal No.	No. of fetuses	External findings		No. of placentae	Placental findings	
		Malformations			Abnormalities	
		No. of fetuses	% Type and number (%)		No. of placentae	% Type and number (%)
10001	13	0	0.0	13	0	0.0
10002	16	0	0.0	16	0	0.0
10004	15	0	0.0	15	0	0.0
10005	16	0	0.0	16	0	0.0
10006	15	0	0.0	15	0	0.0
10007	16	0	0.0	16	0	0.0
10008	14	0	0.0	14	0	0.0
10009	16	0	0.0	16	0	0.0
10010	13	0	0.0	13	0	0.0
10011	17	0	0.0	17	0	0.0
10012	15	0	0.0	15	0	0.0
10014	17	0	0.0	17	0	0.0
10015	14	0	0.0	14	0	0.0
10016	15	0	0.0	15	0	0.0
10017	19	0	0.0	19	0	0.0
10019	16	0	0.0	16	0	0.0
10020	15	0	0.0	15	0	0.0
Total	262	0		262	0	
Mean		0.0	0.00		0.0	0.00
S.D.		0.0	0.00		0.0	0.00
n		17	17		17	17

Nos. 10003,10013,10018: Non-pregnant animal

Appendix 7-2 External findings in fetuses and placental findings

Study No. : SBL75-32

Dose: 62.5 mg/kg

Maternal No.	No. of fetuses	External findings		No. of placentae	Placental findings	
		Malformations			Abnormalities	
		No. of fetuses	% Type and number (%)		No. of placentae	% Type and number (%)
10101	13	0	0.0	13	0	0.0
10103	17	0	0.0	17	0	0.0
10104	14	0	0.0	14	0	0.0
10105	14	0	0.0	14	0	0.0
10106	16	0	0.0	16	0	0.0
10107	16	0	0.0	16	0	0.0
10108	15	0	0.0	15	0	0.0
10109	17	0	0.0	17	0	0.0
10110	16	0	0.0	16	0	0.0
10111	15	0	0.0	15	0	0.0
10112	14	0	0.0	14	0	0.0
10113	16	0	0.0	16	0	0.0
10114	16	0	0.0	16	0	0.0
10115	17	0	0.0	17	0	0.0
10116	14	0	0.0	14	0	0.0
10117	17	0	0.0	17	0	0.0
10118	14	0	0.0	14	0	0.0
10120	14	0	0.0	14	0	0.0
Total	275	0		275	0	
Mean		0.0	0.00		0.0	0.00
S.D.		0.0	0.00		0.0	0.00
n		18	18		18	18

Nos. 10102,10119: Non-pregnant animal

Appendix 7-3 External findings in fetuses and placental findings

Study No. : SBL75-32

Dose: 250 mg/kg

Maternal No.	No. of fetuses	External findings		No. of placentae	Placental findings	
		Malformations			Abnormalities	
		No. of fetuses	%		Type and number (%)	No. of placentae
10201	18	0	0.0	18	0	0.0
10202	15	0	0.0	15	0	0.0
10203	15	0	0.0	15	0	0.0
10204	15	0	0.0	15	0	0.0
10205	17	0	0.0	17	0	0.0
10206	15	0	0.0	15	0	0.0
10207	17	0	0.0	17	0	0.0
10208	15	0	0.0	15	0	0.0
10209	17	0	0.0	17	0	0.0
10210	12	0	0.0	12	0	0.0
10211	18	0	0.0	18	0	0.0
10212	14	0	0.0	14	0	0.0
10213	16	0	0.0	16	0	0.0
10215	14	0	0.0	14	0	0.0
10216	19	0	0.0	19	0	0.0
10217	17	0	0.0	17	0	0.0
10219	18	0	0.0	18	0	0.0
Total	272	0		272	0	
Mean		0.0	0.00		0.0	0.00
S.D.		0.0	0.00		0.0	0.00
n		17	17		17	17

Nos. 10214,10218,10220: Non-pregnant animal

Appendix 7-4 External findings in fetuses and placental findings

Study No. : SBL75-32

Dose: 1000 mg/kg

Maternal No.	No. of fetuses	External findings		No. of placentae	Placental findings	
		Malformations			Abnormalities	
		No. of fetuses	% Type and number (%)		No. of placentae	% Type and number (%)
10301	15	0	0.0	15	0	0.0
10302	14	0	0.0	14	0	0.0
10303	15	0	0.0	15	0	0.0
10304	9	0	0.0	9	0	0.0
10305	18	0	0.0	18	0	0.0
10308	9	0	0.0	9	0	0.0
10309	14	0	0.0	14	0	0.0
10310	17	0	0.0	17	0	0.0
10311	13	0	0.0	13	0	0.0
10312	18	0	0.0	18	0	0.0
10313	18	0	0.0	18	0	0.0
10314	16	0	0.0	16	0	0.0
10315	17	0	0.0	17	0	0.0
10316	14	0	0.0	14	0	0.0
10317	6	0	0.0	6	0	0.0
10318	16	0	0.0	16	0	0.0
10319	9	0	0.0	9	0	0.0
10320	17	0	0.0	17	0	0.0
Total	255	0		255	0	
Mean		0.0	0.00		0.0	0.00
S.D.		0.0	0.00		0.0	0.00
n		18	18		18	18

Nos. 10306,10307: Non-pregnant animal

Appendix 8-1 Visceral findings in fetuses

Study No. : SBL75-32

Dose : Control

Maternal No.	No. of fetuses	Malformations		Variations			
		No. of fetuses	%	Type and number (%)	No. of fetuses	%	Type and number (%)
10001	6	0	0.0	0	0.0		
10002	8	0	0.0	0	0.0		
10004	7	0	0.0	0	0.0		
10005	8	0	0.0	0	0.0		
10006	7	0	0.0	0	0.0		
10007	8	0	0.0	0	0.0		
10008	7	0	0.0	0	0.0		
10009	8	0	0.0	0	0.0		
10010	6	0	0.0	0	0.0		
10011	8	0	0.0	0	0.0		
10012	7	0	0.0	0	0.0		
10014	8	0	0.0	0	0.0		
10015	7	0	0.0	0	0.0		
10016	7	0	0.0	1	14.3	Dilatation of ureter	: 1 (14.3%)
10017	9	0	0.0	0	0.0		
10019	8	0	0.0	1	12.5	Thymic remnant in neck	: 1 (12.5%)
10020	7	0	0.0	0	0.0		
Total	126	0		2			
Mean		0.0	0.00	0.1	1.58	Thymic remnant in neck	: 1 (0.74%)
S.D.		0.0	0.00	0.3	4.46	Dilatation of ureter	: 1 (0.84%)
n		17	17	17	17		

Nos. 10003,10013,10018: Non-pregnant animal

Appendix 8-2 Visceral findings in fetuses

Study No. : SBL75-32

Dose : 62.5 mg/kg

Maternal No.	No. of fetuses	Malformations		Variations		
		No. of fetuses	%	Type and number (%)	No. of fetuses	% Type and number (%)
10101	6	0	0.0		0	0.0
10103	8	0	0.0		0	0.0
10104	7	0	0.0		0	0.0
10105	7	0	0.0		0	0.0
10106	8	0	0.0		0	0.0
10107	8	0	0.0		0	0.0
10108	7	0	0.0		0	0.0
10109	8	0	0.0		0	0.0
10110	8	0	0.0		0	0.0
10111	7	0	0.0		1	14.3 Thymic remnant in neck : 1 (14.3%)
10112	7	0	0.0		2	28.6 Dilatation of ureter : 2 (28.6%)
10113	8	0	0.0		1	12.5 Dilatation of ureter : 1 (12.5%)
10114	8	0	0.0		0	0.0
10115	8	0	0.0		0	0.0
10116	7	0	0.0		1	14.3 Thymic remnant in neck : 1 (14.3%)
10117	8	0	0.0		0	0.0
10118	7	0	0.0		0	0.0
10120	7	0	0.0		0	0.0
Total	134	0			5	
Mean		0.0	0.00		0.3	3.87 Thymic remnant in neck : 2 (1.59%)
S.D.		0.0	0.00		0.6	8.09 Dilatation of ureter : 3 (2.28%)
n		18	18		18	18

Nos. 10102,10119: Non-pregnant animal

Appendix 8-3 Visceral findings in fetuses

Study No. : SBL75-32

Dose : 250 mg/kg

Maternal No.	No. of fetuses	Malformations		Variations			
		No. of fetuses	%	Type and number (%)	No. of fetuses	%	Type and number (%)
10201	9	0	0.0		0	0.0	
10202	7	0	0.0		0	0.0	
10203	7	0	0.0		1	14.3	Thymic remnant in neck : 1 (14.3%)
10204	7	0	0.0		0	0.0	
10205	8	0	0.0		0	0.0	
10206	7	0	0.0		0	0.0	
10207	8	0	0.0		0	0.0	
10208	7	0	0.0		1	14.3	Dilatation of ureter : 1 (14.3%)
10209	8	0	0.0		1	12.5	Dilatation of renal pelvis : 1 (12.5%) Dilatation of ureter : 1 (12.5%)
10210	6	0	0.0		0	0.0	
10211	9	0	0.0		0	0.0	
10212	7	0	0.0		0	0.0	
10213	8	0	0.0		0	0.0	
10215	7	0	0.0		0	0.0	
10216	9	0	0.0		1	11.1	Dilatation of ureter : 1 (11.1%)
10217	8	0	0.0		1	12.5	Thymic remnant in neck : 1 (12.5%)
10219	9	0	0.0		3	33.3	Dilatation of renal pelvis : 2 (22.2%) Dilatation of ureter : 3 (33.3%)
Total	131	0			8		
Mean		0.0	0.00		0.5	5.76	Thymic remnant in neck : 2 (1.58%)
S.D.		0.0	0.00		0.8	9.32	Dilatation of renal pelvis : 3 (2.04%)
n		17	17		17	17	Dilatation of ureter : 6 (4.19%)

Nos. 10214,10218,10220: Non-pregnant animal

Appendix 8-4 Visceral findings in fetuses

Study No. : SBL75-32

Dose : 1000 mg/kg

Maternal No.	No. of fetuses	Malformations		Variations			
		No. of fetuses	%	Type and number (%)	No. of fetuses	%	Type and number (%)
10301	7	0	0.0		0	0.0	
10302	7	0	0.0		0	0.0	
10303	7	0	0.0		1	14.3	Thymic remnant in neck : 1 (14.3%)
10304	4	0	0.0		0	0.0	
10305	9	0	0.0		0	0.0	
10308	4	0	0.0		1	25.0	Dilatation of ureter : 1 (25.0%)
10309	7	0	0.0		0	0.0	
10310	8	0	0.0		0	0.0	
10311	6	0	0.0		0	0.0	
10312	9	0	0.0		1	11.1	Thymic remnant in neck : 1 (11.1%)
10313	9	0	0.0		2	22.2	Dilatation of ureter : 2 (22.2%)
							Convolutured ureter : 1 (11.1%)
10314	8	0	0.0		1	12.5	Dilatation of renal pelvis : 1 (12.5%)
							Dilatation of ureter : 1 (12.5%)
10315	8	0	0.0		0	0.0	
10316	7	0	0.0		0	0.0	
10317	3	0	0.0		0	0.0	
10318	8	0	0.0		4	50.0	Thymic remnant in neck : 1 (12.5%)
							Dilatation of renal pelvis : 2 (25.0%)
							Dilatation of ureter : 3 (37.5%)
10319	4	0	0.0		0	0.0	
10320	8	0	0.0		0	0.0	
Total	123	0			10		
Mean		0.0	0.00		0.6	7.51	Thymic remnant in neck : 3 (2.11%)
S.D.		0.0	0.00		1.0	13.48	Dilatation of renal pelvis : 3 (2.08%)
n		18	18		18	18	Dilatation of ureter : 7 (5.40%)
							Convolutured ureter : 1 (0.62%)

Nos. 10306,10307: Non-pregnant animal

Study No. : SBL75-32

Maternal No.	No. of fetuses
-----------------	-------------------

DSTC: Dumbbell-shaped thoracic centrum
Nos. 10003,10013,10018: Non-pregnant animal

76

Study No. : SBL75-32

Maternal No.	No. of fetuses	Malformations		Variations			No. of ossified		
		No. of fetuses	% Type and number(%)	No. of fetuses	% Type and number(%)	sternebrae	sacral and caudal vertebrae		
10101	7	0	0.0	0	0.0			5.6	8.0
10103	9	0	0.0	0	0.0			5.4	7.4
10104	7	0	0.0	1	14.3	Lumbar rib	: 1 (14.3%)	5.4	8.0
10105	7	0	0.0	1	14.3	Lumbar rib	: 1 (14.3%)	4.0	6.9
10106	8	0	0.0	1	12.5	DSTC	: 1 (12.5%)	5.9	7.9
10107	8	0	0.0	1	12.5	Lumbar rib	: 1 (12.5%)	6.0	8.5
10108	8	0	0.0	0	0.0			5.8	8.1
10109	9	0	0.0	0	0.0			5.7	8.1
10110	8	0	0.0	0	0.0			6.0	8.9
10111	8	0	0.0	0	0.0			5.6	7.8
10112	7	0	0.0	1	14.3	Rudimentary 14th rib	: 1 (14.3%)	5.4	8.0
10113	8	0	0.0	0	0.0			5.8	8.4
10114	8	0	0.0	1	12.5	DSTC	: 1 (12.5%)	5.5	8.0
10115	9	0	0.0	3	33.3	Rudimentary 14th rib	: 2 (22.2%)	5.6	8.1
						Lumbar rib	: 1 (11.1%)		
10116	7	0	0.0	1	14.3	DSTC	: 1 (14.3%)	5.3	8.0
10117	9	0	0.0	1	11.1	Asymmetry of sternebrae	: 1 (11.1%)	6.0	8.2
10118	7	0	0.0	1	14.3	Lumbar rib	: 1 (14.3%)	4.3	7.1
10120	7	0	0.0	0	0.0			5.9	8.4
Total	141	0		12					
Mean		0.0	0.00	0.7	8.52	Asymmetry of sternebrae	: 1 (0.62%)	5.51	7.99
S.D.		0.0	0.00	0.8	9.13	DSTC	: 3 (2.18%)	0.55	0.48
n		18	18	18	18	Rudimentary 14th rib	: 3 (2.03%)	18	18
						Lumbar rib	: 5 (3.69%)		

Nos. 10102,10119: Non-pregnant animal

Appendix 9-3 Skeletal findings in fetuses

Study No. : SBL75-32

Dose : 250 mg/kg

Maternal No.	No. of fetuses	Malformations		Variations				No. of ossified	
		No. of fetuses	%	Type and number(%)	No. of fetuses	%	Type and number(%)	sternabrae	sacral and caudal vertebrae
10201	9	0	0.0		1	11.1	Rudimentary 14th rib : 1 (11.1%) Lumbar rib : 1 (11.1%)	5.9	8.3
10202	8	0	0.0		0	0.0		6.0	8.6
10203	8	0	0.0		2	25.0	DSTC : 2 (25.0%)	5.3	7.9
10204	8	0	0.0		0	0.0		6.0	8.6
10205	9	0	0.0		1	11.1	Lumbar rib : 1 (11.1%)	5.0	8.3
10206	8	0	0.0		1	12.5	Lumbar rib : 1 (12.5%)	5.9	8.4
10207	9	0	0.0		1	11.1	Lumbar rib : 1 (11.1%)	5.8	8.3
10208	8	0	0.0		0	0.0		5.8	8.0
10209	9	0	0.0		1	11.1	Rudimentary 14th rib : 1 (11.1%) Lumbar rib : 1 (11.1%)	5.8	8.3
10210	6	0	0.0		0	0.0		5.5	7.8
10211	9	0	0.0		0	0.0		5.7	8.6
10212	7	0	0.0		2	28.6	Rudimentary 14th rib : 2 (28.6%)	6.0	9.1
10213	8	0	0.0		2	25.0	Rudimentary 14th rib : 2 (25.0%) Lumbar rib : 1 (12.5%)	5.4	8.1
10215	7	0	0.0		0	0.0		5.9	7.4
10216	10	0	0.0		0	0.0		5.7	7.9
10217	9	0	0.0		0	0.0		5.2	8.0
10219	9	0	0.0		0	0.0		5.9	8.2
Total	141	0			11				
Mean		0.0	0.00		0.6	7.97	DSTC : 2 (1.47%)	5.69	8.22
S.D.		0.0	0.00		0.8	10.12	Rudimentary 14th rib : 6 (4.46%)	0.31	0.39
n		17	17		17	17	Lumbar rib : 6 (4.08%)	17	17

DSTC: Dumbbell-shaped thoracic centrum

Nos. 10214,10218,10220: Non-pregnant animal

Study No. : SBL75-32

Maternal

DSTC: Dumbbell-shaped thoracic centrum
STC: Splitting of thoracic centrum
Nos. 10306,10307: Non-pregnant animal