


受理番号 D04-2817

試験コード番号 E16-0033

## 最 終 報 告 書

TMAH の生殖/発生毒性スクリーニング試験(OECD テストガイドライン 421)

2005 年 4 月

化学物  究機構

# 陳 述 書

財団法人 化学物質評価研究機構  
日田事業所

試験委託者



試験の表題

TMAH の生殖/発生毒性スクリーニング試験(OECD テストガイドライン 421)

試験コード番号 E16-0033

上記試験は、「OECD Principles of Good Laboratory Practice」(November 26, 1997)に従って実施したものである。

また、本最終報告書は生データを正確に反映しており、試験データが有効であることを確認した。

2005年4月28日

試験責任者



# 信頼性保証書

財団法人 化学物質評価研究機構  
日田事業所

試験委託者: 

試験の表題: TMAHの生殖/発生毒性スクリーニング試験(OECDテストガイドライン421)


試験コード番号: E16-0033

当試験は財団法人 化学物質評価研究機構日田事業所のQA室が監査又は査察を実施しており、監査又は査察を行った日付、試験責任者及び運営管理者に報告を行った日付は以下の通りである。

監査又は査察項目	監査又は査察実施日	監査又は査察結果報告日
試験計画書	2004年11月2、4日	2004年11月9日
動物入荷	2004年11月2、8日	2004年11月8日
試験計画書の変更	2004年11月9日	2004年11月9日
性周期検査	2004年11月10、11日	2004年11月12日
群分けの記録	2004年11月15日	2004年11月16日
被験物質の調製	2004年11月15日	2004年11月16日
投与	2004年11月16日	2004年11月16日
試験計画書の変更(No.2)	2004年11月17日	2004年11月17日
試験計画書の変更(No.3)	2004年11月24日	2004年11月24日
試験計画書の変更(No.4)	2004年11月24日	2004年11月24日
調製物の安定性試験	2004年11月26日	2004年11月30日
交配及び交尾確認	2004年11月29、30日	2004年11月30日
試験計画書の変更(No.5)	2004年11月26日	2004年11月30日
試験計画書の変更(No.6)	2004年12月3日	2004年12月3日
解剖(P動物、雄)	2004年12月15日	2004年12月17日
切り出し	2004年12月16日	2004年12月17日
解剖(P動物、雌)	2004年12月22日	2004年12月24日
病理検査結果	2005年3月17日	2005年3月18日
理化学試験データ及び報告書草案	2005年3月20日	2005年3月20日
動物試験結果	2005年3月29日	2005年3月29日
被験物質、飼育条件の記録	2005年3月29日	2005年3月29日
最終報告書草案	2005年3月29日	2005年3月29日
動物試験結果再査察	2005年3月30日	2005年3月31日
最終報告書草案再査察	2005年3月30日	2005年3月31日
最終報告書草案(2回目)	2005年4月27日	2005年4月27日
理化学試験データ及び報告書草案再査察	2005年4月27日	2005年4月27日
最終報告書草案(2回目)再査察	2005年4月28日	2005年4月28日
最終報告書	2005年4月28日	2005年4月28日

本報告書には、試験で使用した方法、手順が正確に記載されており報告結果は試験の生データを正確に反映している。

2005年4月28日

信頼性保証責任者 

試験コード番号: E16-0033

被験物質コード番号: HR5818

委託者コード番号: T-0030

表 題 TMAH の生殖/発生毒性スクリーニング試験(OECD テストガイドライン 421)

試験委託者

[REDACTED]

試験施設

財団法人 化学物質評価研究機構 日田事業所  
〒877-0061 大分県日田市石井町 3 丁目 822 番地

試験目的

被験物質を動物の交配前から分娩後まで投与し、雌雄動物の生殖腺機能、交尾行動、着床、受胎産物の発達及び分娩へ及ぼす影響についての情報を得ることを目的とする。

試験法

「OECD GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS」に定める TG 421, Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test (Adopted by the Council on 27<sup>th</sup> July 1995)に準拠した。

適用 G L P

「OECD Principles of Good Laboratory Practice」(November 26, 1997)を適用した。

試験日程

試験開始日	2004年10月28日
動物入荷日	2004年11月 2日
検疫終了日	2004年11月 8日
性周期検査	2004年11月 8日-12日
群分け	2004年11月12日
P 動物投与開始日	2004年11月13日
交配開始日(同居開始日)	2004年11月26日
P 雄動物解剖日	2004年12月15日
P 雌動物分娩開始日	2004年12月18日
P 雌動物解剖開始日	2004年12月22日
最終報告書草案作成日	2005年 3月23日
試験終了日	2005年 4月28日

#### 資料の保管場所及び保管期間

生データ、試験計画書及び変更書、試験委託書、被験物質調査票、最終報告書、その他の記録文書、標本は当機構日田事業所の資料保管室で、また被験物質は試験物質保管室で試験終了日から5年間保管する。保管期限後の処置は試験委託者の承認を得る。ただし保管中に品質が著しく変化する標本などの保管期間は、その品質が評価に耐えうる期間とし、廃棄に際しては試験委託者の承認を得る。

#### 正本の保管

試験計画書及び変更書の正本は1部とし、当機構日田事業所で保管する。また、その写しは試験委託者が保管する。

最終報告書の正本は1部とし、当機構日田事業所で保管する。また、その写しには当機構日田事業所の運営管理者が発行する陳述書(正本と相違ないことの証明書)を添付し、試験委託者が保管する。

試験責任者、その他の試験に従事した者の氏名及び業務分担

試験責任者:

(試験の計画、試験業務の管理、結果の総合的な解析・評価及び報告書作成などの業務を行い、試験業務全般に対して責任を負う)

試験担当者:

(動物の検疫・馴化及び飼育管理、被験物質の調製、投与、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定などの業務を行い、動物試験業務に対して責任を持つ)

病理検査責任者:

(剖検、組織採取及び器官重量測定、病理組織学的検査などの業務を行い、病理形態学的業務に対して責任を持つ)

分析責任者:

(被験物質の安定性、被験物質調製液の安定性・均一性の確認に関連した業務を行い、分析業務に対して責任を持つ)

最終報告書作成者の承認

試験責任者:

2005年4月28日

所 属: 日田事業所 試験第二課

## 目 次

	頁
要 約	1
試験材料及び試験方法	
1. 被験物質	2
2. 使用動物	2
3. 飼育環境	3
4. 群構成	4
5. 被験物質の安定性	4
6. 投与液の調製	4
7. 投 与	5
8. 交 配	5
9. 観察・検査	5
10. 統計学的方法	7
試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因	7
試験成績	
1. P 動物	7
1.1 一般状態及び哺育状態	7
1.2 体 重	8
1.3 摂餌量	8
1.4 生殖能力に関する検査	8
1.5 器官重量	9
1.6 剖検所見	9
1.7 病理組織学的検査	9
2. F <sub>1</sub> 動物	9
2.1 出生日及び哺育期の検査	9
2.2 一般状態	9
2.3 体 重	9
考 察	10

## Figures

1	Body weights: P	1
2	Food consumption: P	5
3	Body weights: F <sub>1</sub>	8

## Tables

1	Clinical signs: P	1
2	Body weights: P	2
3	Food consumption: P	6
4	Mating and fertility findings: P	10
5	Absolute organ weights: P	11
6	Relative organ weights: P	12
7	Macroscopic findings: P	13
8	Histopathological findings: P	14
9	Postnatal courses: F <sub>1</sub>	16
10	External findings: F <sub>1</sub>	19
11	Clinical signs: F <sub>1</sub>	20
12	Body weights: F <sub>1</sub>	21

## Addenda

1	Clinical signs of individual animals: P	1
2	Body weights of individual animals: P	55
3	Food consumption of individual animals: P	59
4	Mating and fertility findings of individual animals: P	63
5	Absolute organ weights of individual animals: P	68
6	Relative organ weights of individual animals: P	70
7	Pathological findings of individual animals: P	72
8	Postnatal courses per dam: F <sub>1</sub>	80
9	External findings per dam: F <sub>1</sub>	96
10	Clinical signs per dam: F <sub>1</sub>	100
11	Body weights per dam: F <sub>1</sub>	104



## 要 約

TMAH の生殖/発生毒性スクリーニング試験(OECD テストガイドライン 421)を 10 週齢の雌雄各群 10 匹の Crj: CD (SD) IGS ラットを用いて 0、1、5 及び 20 mg/kg/day の用量で行った。媒体対照群には精製水のみを投与した。P 雄動物は交配前 2 週間から交配期間を通し解剖前日までの 32 日間、P 雌動物は交配前 2 週間、交配期間、妊娠期間及び分娩 3 日まで強制経口投与した。

P 動物では 20 mg/kg/day の雌で死亡が 2 例みられた。死亡動物には自発運動低下、呼吸数減少、閉瞼、半眼、蒼白、鼻・口周囲の汚れがみられた。剖検では、肺の黒色化、心臓の心房拡張、膀胱の尿による膨満、胸腺の小型化がみられた。

P 動物の生存例では 5 mg/kg/day 以上の雌雄で散発的な流涎がみられた。このうち 5 及び 20 mg/kg/day の雄の各 1 例で投与 1 時間後まで流涎が観察された。20 mg/kg/day の雄で投与 3 日に有意な摂餌量低値がみられた。雌では妊娠 20 日に有意な摂餌量低値、自発運動低下、呼吸数減少、閉瞼、半眼がみられた。哺育期間には削瘦、分娩 0 及び 4 日に有意な体重低値がみられた。病理学的検査では 20 mg/kg/day の雌で胸腺の小型化、副腎の腫大がみられた。P 動物の交尾所要日数、交尾率、妊娠期間、出産率、受胎率及び授精率、未着床率のいずれにも TMAH の影響を示唆する変化は認められなかった。

F<sub>1</sub> 動物に対しては、20 mg/kg/day で分娩 0 及び 4 日に P 雌動物の全身症状悪化による有意な体重低値がみられた。このほかの検査項目に TMAH の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下における TMAH の P 動物に対する無毒性量(NOAEL)は、5 mg/kg/day 以上で流涎がみられたことから 1 mg/kg/day、P 動物の生殖能力に対しては、TMAH の影響を示唆する変化が認められないことから NOAEL は 20 mg/kg/day、F<sub>1</sub> 動物に対しては、TMAH の直接の影響がみられないことから NOAEL は 20 mg/kg/day と推定される。



匹購入し、6日間検疫・馴化した。検疫・馴化期間中一般状態を観察し、雌については性周期を検査した。検疫終了時に体重を測定しすべての動物に異常がみられなかったため、投与開始前日に体重層別無作為抽出法により10匹/群になるよう群分けした。投与に用いなかった動物は試験から除外した。投与開始時の動物の週齢は10週齢で、体重範囲は雄が346.1-395.9g、雌が234.7-259.7gであった。P動物の識別には群分け前は尾部への油性インク塗布、群分け後は耳鉤を用いた。F<sub>1</sub>動物の個体識別は行わなかった。

### 3. 飼育環境

動物は、検疫・馴化期間中を含む全飼育期間を通して、温度21-25℃、相対湿度40-70%、換気回数10-15回/時間、明暗サイクル12時間間隔(7時点灯-19時消灯)に設定したバイオロン棟(1)バリアーシステムの飼育室9(検疫・馴化期間)及び飼育室6(検疫終了後)で飼育した。温度及び相対湿度の実測値は、それぞれ22.1-24.6及び48.5-67.3%であった。

群分け前はステンレス製金網床ケージ(260W×380D×180H mm、トキワ科学器械株式会社)に5匹/ケージ、群分け後はステンレス製金網床ケージ(260W×380D×180H mm、トキワ科学器械株式会社)に個別飼育した。P雌動物は妊娠17日から分娩4日までポリカーボネイト製平床ケージ(265W×426D×150H mm)に床敷(サンフレーク、ロット番号040907、日本チャールス・リバー株式会社)を入れ個別飼育した。トレイは、群分け前は週1回、群分け後は週2回交換した。給餌器、ステンレス製金網床ケージ及びラックは群分け時に交換した。ポリカーボネイト製平床ケージは妊娠17及び20日に交換した。

ケージには試験コード番号、動物番号、被験物質コード番号、試験責任者、試験担当者、種、系統、性別、飼育期間、試験群を記載したラベルを付した。

飼料は固型飼料(MF、ロット番号040903、オリエンタル酵母工業株式会社)を、飲料水は日田市上水道水(塩素添加水)を自動給水装置により自由に摂取させた。飼料及び飼育用器材は、オートクレーブ滅菌(121℃、30分間)したものを使用した。飼料は、財団法人日本食品分析センターで実施した分析データを製造元から入手し、その項目が米国環境保護庁有害物質規制法の「飼料及び媒体の汚染物質限度」(1979)を参考にして当機構日田事業所で定めた基準値内であることを確認できた飼料を使用した。飲料水の混入物については、年2回、当機構東京事業所において測定し、厚生労働省の水質基準に関する省令(厚生労働省令第101号)に記載されている水質基準を参考にして、当機構日田事業所で定めた項目を検査し、そのデータが基準値内であることを確認している。床敷は、財団法人日本食品分析センターで実施した分析データを製造元から入手し、その項目が米国環境保護庁有害物質規制法の「飼料及び媒体の汚染物質限度」(1979)を参考にして当機構日田事業所で定めた基準値内であることを確認した床敷を用いた。

## 4. 群構成

群構成は下表のように設定した。

試験群	投与用量 (mg/kg/day)	投与容量 (mL/kg)	投与濃度 (%)	P 雄動物数		P 雌動物数	
				匹数(動物番号)		匹数(動物番号)	
媒体対照群	0	5	0	10( 1 - 10 )		10( 41 - 50 )	
低用量群	1	5	0.02	10( 11 - 20 )		10( 51 - 60 )	
中用量群	5	5	0.1	10( 21 - 30 )		10( 61 - 70 )	
高用量群	20	5	0.4	10( 31 - 40 )		10( 71 - 80 )	

投与用量設定理由: 化学物質毒性データベース、化学物質毒性試験報告書、試験報告一覧<sup>1)</sup>、テトラメチルアンモニウムヒドロキシド(75-59-2)より、10、15、23、34 及び 50 mg/kg で行ったラットの単回経口投与毒性試験では、34 mg/kg 以上で死亡している。50 mg/kg では自発運動低下、体温低下、閉眼がみられ、さらに死亡例には歩行失調、間代性痙攣、流涎、緩徐呼吸がみられている。また、23 及び 34 mg/kg においても閉眼がみられている。34 mg/kg 以上の生存例では、投与翌日に体重減少あるいは増加抑制がみられている。5、10 及び 20 mg/kg/day で行ったラットの 28 日間反復経口投与毒性試験では、10 mg/kg/day 以上で投与後一過性の流涎、5 mg/kg/day 以上で、組織変化を伴わない心臓の重量減少がみられている。これらの結果から、本試験の最高用量を 20 mg/kg/day とし、以下 5 及び 1 mg/kg/day を設定した。

## 5. 被験物質の安定性

投与開始前及び投与期間終了後に測定し、投与期間中被験物質は安定であることを確認した(理化学試験報告書参照)。

## 6. 投与液の調製

## 6.1 媒体

精製水(ロット番号 A226、高杉製薬株式会社)

## 6.2 調製法

試験に用いる被験物質の濃度が 20.0% であることから、濃度を補正した後に被験物質を正確に秤量し、精製水を加えて 0.4 w/v% 液を調製した。0.1 及び 0.02 w/v% は 0.4 w/v% から希釈した。調製液の安定性が得られるまでは用時に調製し、7 日間の安定性が確認された後は 7 日に 1 回、14 日間の安定性が確認された後は 13 及び 12 日に 1 回の頻度で調製し室温保管した。

## 6.3 安定性試験

0.4 及び 0.02 w/v% について測定し、室温で 14 日間安定であることを確認した(理化学試験報告書参照)。

## 7. 投与

ネラトンカテテル(テルモ株式会社)を接続した注射筒(テルモ株式会社)を用い、毎日午前中(9:05-11:40)に強制経口投与した。P 雄動物は交配前 2 週間から交配期間を通し解剖前日までの 32 日間、P 雌動物は交配前 2 週間から交配期間、妊娠期間及び分娩 3 日まで投与した。なお、分娩途中の P 雌動物は分娩完了後に投与した。

## 8. 交配及び交尾確認

同群内の雌雄を 1:1 で 14 日間を限度として交配させた。交配当日午後の膣垢像が発情前期又は発情期の状態にある雌を雄のケージに入れて一晩同居させた。翌朝の膣栓又は膣垢中の精子の存在をもって交尾が成立したものとみなし、その日を妊娠 0 日とした。なお、14 日間の交配期間において交尾が成立しなかった雌について、同群内の交配の確認された別の雄と再度交配を行った。

## 9. 観察・検査

### 9.1 P 動物

#### 1) 一般状態及び哺育状態

全例について投与開始日から、P 雄動物については解剖前日まで、P 雌動物については分娩状況、哺育状態も含めて分娩後 3 日まで 1 日 2 回、毎日観察した。また雌雄ともに解剖日に 1 回観察した。

#### 2) 体重測定

P 雄動物については、投与開始日、投与 3 日、その後は解剖日まで週 1 回及び搬出時に測定した。P 雌動物については、投与開始日、交配前は投与 3、7 及び 14 日、妊娠期間は妊娠 0、7、14、17 及び 20 日、分娩後は分娩 0 及び 4 日に測定した。

#### 3) 摂餌量測定

P 雄動物については、投与開始日、投与 3 日、その後は解剖日まで週 1 回、残餌量を測定した。P 雌動物については、交配前は投与開始日、投与 7 及び 14 日、妊娠期間は妊娠 7、14、17 及び 20 日、分娩 4 日に残餌量を測定した。雌雄ともに前回の給餌量測定から残餌量測定までの日数で除して 1 日あたりの摂餌量を算出した。なお、交配期間中は雌雄ともに測定しなかった。

#### 4) 分娩日の検査

妊娠動物を自然分娩させ、午後 3 時まで完了した例について分娩 0 日とした。分娩完了の確認は授乳及び膣周囲の状態を観察し腹部を触診することで行った。1 匹以上の生存児を分娩したものを出産とした。出産児がすべて死亡した場合、生存児を出産したものであっても難産などの分娩異常がみられた場合及び分娩完了の確認ができない場合は異常出産とした。交尾を認めた日から分娩完了までの日数を妊娠期間とし、交尾所要日数、交尾数(率)、授精数(率)、出産数(率)を求めた。分娩及び解剖時の子宮内着床痕の有無によって妊娠を確認

し受胎率を求めた。

## 5) 病理学的検査

### (1) 剖 検

P 雄動物については交配期間終了後にエーテル麻酔下で放血、安楽死させた後、肉眼的観察を行った。

P 雌動物については分娩 4 日にエーテル麻酔下で放血、安楽死させた後、肉眼的観察を行った。死亡例及び同腹児のすべてが死亡した P 雌動物は発見時に剖検した。全ての P 雌動物について子宮を切開して 10% 硫化アンモニウム液に浸透し着床痕数を算定した。また、妊娠黄体数を算定し、未着床率を求めた。

### (2) 組織採取及び器官重量測定

全例について心臓、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢(凝固腺を含む)、卵巢、子宮、膣、乳腺及び肉眼的病変部を採取し、心臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巢及び子宮の重量を測定した。精嚢は起始部を糸で結紮し内容物を含んだ状態で測定した。搬出時の体重をもとに器官の相対重量を算出した。

### (3) 病理組織学的検査

採取した器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定した。精巣及び精巣上体はブアン液で固定した。媒体対照群、5 及び 20 mg/kg 群の P 雄動物の精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢、P 雌動物の心臓、卵巢、子宮及び膣についてパラフィン包埋薄切切片をつくり、ヘマトキシリン・エオジン染色後、光学顕微鏡的に検査した。乳腺及び雄の心臓については肉眼的異常が認められなかったため、病理組織学的検査は実施しなかった。

## 9.2 F<sub>1</sub> 出生児

### 1) 出生日及び哺育期の検査

出生日(生後 0 日と起算)から剖検日まで、以下の項目について観察した。F<sub>1</sub> 動物は保管せず殺処分した。

#### (1) 出生日

産児数、死産児数、出産生児数、出産生児性比、出産生児外表

#### (2) P 雌動物剖検日

生児数、死亡児数、4 日生存率

### 2) 一般状態観察

出生日から剖検日まで、外表異常を含め毎日 1 回観察した。

### 3) 体重測定

出生日及び生後 4 日に腹単位で雌雄ごとに測定した。

## 10. 統計学的方法

P 動物の体重、摂餌量、器官重量、交尾所要日数、妊娠期間、妊娠黄体数及び着床痕数、未着床率、F<sub>1</sub> 動物の産児数、死産率、出産生児数、体重については、Bartlett 法による検定を行い、5%有意水準で等分散が認められた場合、一元配置分散分析を行った。分散分析において有意差が認められた場合は、媒体対照群と各用量群の間において、Dunnett 法による検定を行った。等分散が認められない場合は Kruskal-Wallis の順位和検定法で全群の有意性を検定した後、Dunnett の多重比較検定法で媒体対照群との間の有意差検定を行った。P 雌動物の交尾率、受胎率及び授精率、出産率、F<sub>1</sub> 出生児の出産生児性比についてはカイ二乗検定(ただし、いずれかの周辺度数が 10 以下なら Fisher の直接確率検定)で媒体対照群との間で有意差検定を行った。F<sub>1</sub> 動物の出生率、外表異常率、4 日生存率の各項目については、Kruskal-Wallis の順位和検定法で全群の有意性を検定した後、Dunnett の多重比較検定法で媒体対照群との間で有意差検定を行った。F<sub>1</sub> 動物に関するすべての項目は一腹を標本単位とした。また、体重は腹単位で雌雄ごとに処理した。

### 試験成績の信頼性に影響を及ぼしたと思われる環境要因

常温における性状及び被験物質の純度について、試験計画書ではそれぞれ無色透明の液体(約 20%の水溶液)及び 20 w/w%としていたが、被験物質は TMAH(純度 99.9%以上)の 20.0%水溶液であることから、無色透明の液体(20.0%の水溶液)及び 99.9%以上とした。また、これに関連する投与液調製法の記載も変更した。

P 動物の検査について、試験計画書では着床率を求めるとしていたが、未着床率とした。

F<sub>1</sub> 動物の検査について、試験計画書での記載を以下のようにした。未着床率、胎児死亡率及び吸収胚率は算出しない。出産生児・矮小児数は出産生児数、外表奇形は外表異常、生児数及び死亡児数の検査は分娩 0 日及び 4 日のみ。

F<sub>1</sub> 動物の統計処理について、試験計画書では死産児数をカイ二乗検定で行うとしていたが、死産率として産児数、出産生児数と同様の方法で統計処理を行った。

これらによる試験成績の信頼性に対する影響は認められなかった。

## 試験成績

### 1. P 動物

#### 1.1 一般状態(Table 1、Addendum 1)

雄:5 mg/kg/day で投与 6 日から投与終了時まで散発的な流涎が全例でみられた。流涎はほとんどの動物で投与直前又は直後の発現であったが、1 例(No. 24)で投与約 1 時間後まで観察された。20 mg/kg/day で投与 4 日から投与終了時まで散発的な流涎が 9 例で投与直前又は投与直後にみられたが、1 例(No.

36)で投与約1時間後まで観察された。同群の1例で投与17日に軟便がみられた。

雌: 1 mg/kg/day の1例で脱毛がみられた。同群の1例(No. 56)が妊娠21日目に分娩を開始したが、翌日すべてのF<sub>1</sub>動物が食殺により死亡したため剖検に処した。この母動物に一般状態の異常は認められなかった。5 mg/kg/day で妊娠16日のみに投与直後の流涎が2例(No. 62及び68)でみられた。同群で脱毛が1例、創傷及び痂皮形成が1例みられた。20 mg/kg/day で交配前の投与5日から投与終了時まで投与直後に散発的な流涎が全例でみられた。同群の1例(No. 73)で妊娠21日から自発運動低下、半眼、鼻・口周囲の汚れがみられ、妊娠22日に死亡した。別の1例(No. 76)で妊娠22日から自発運動低下、呼吸数減少、半眼、蒼白、鼻・口周囲の汚れ、さらに妊娠23日には閉瞼がみられ分娩を開始したが、翌日分娩途中で死亡した。

20 mg/kg/day の生存例(8例)で交配前からの流涎に加えて、1例(No. 78)で妊娠20日から自発運動低下、閉瞼、半眼、別の1例(No. 79)で妊娠20日から自発運動低下、呼吸数減少、閉瞼、半眼がみられた。この2例に分娩0日以降異常はみられなかった。また別の1例(No. 75)で妊娠15日から分娩4日まで脱毛、分娩4日に消瘦がみられた。

## 1.2 体重(Fig.1, Table 2、Addendum 2)

雄: 異常は認められなかった。

雌: 5 mg/kg/day で分娩0日に有意な高値、20 mg/kg/day で分娩0及び4日に有意な低値がみられた。

## 1.3 摂餌量(Fig.2, Table 3、Addendum 3)

雄: 20 mg/kg/day で投与3日に有意な低値がみられた。

雌: 5 mg/kg/day で交配前の投与7日に有意な高値がみられた。20 mg/kg/day で妊娠期間の投与20日に有意な低値がみられた。

## 1.4 生殖能力に関する検査(Table 4及び9、Addendum 4及び8)

交尾所要日数、交尾率、妊娠期間、受胎率、授精率、未着床率、出産率に有意な差は認められなかった。なお、14日間の交配期間において20 mg/kg/day のP雌動物の1例(No. 80)で交尾が成立しなかったため、同群内の交配の確認された別の雄(No. 31)と再交配させ3日目に交配を確認した。このP雌動物の交配所要日数は17日とした。

1 mg/kg/day の分娩途中でF<sub>1</sub>動物が全例死亡のため剖検に処したNo. 56、20 mg/kg/day の妊娠22日で死亡したNo. 73及び分娩途中で死亡したNo. 76については、妊娠期間を確定できなかった。



### 1.5 器官重量(Table 5 及び 6、 Addendum 5 及び 6)

雌雄ともに異常は認められなかった。

### 1.6 剖検所見(Table 7、 Addendum 7)

雄: 1 mg/kg/day の 1 例で腎盂拡張、精巣上体の白色部、20 mg/kg/day の 1 例(No. 31)で精巣、精巣上体及び精嚢の小型化がみられた。この他の動物に異常は認められなかった。

雌: 1 mg/kg/day で脱毛が 2 例、5 mg/kg/day で脱毛が 1 例、20 mg/kg/day の死亡した 2 例のうち 1 例(No. 73)で肺の黒色化、心臓の心房拡張、別の 1 例(No. 76)で膀胱の尿による膨満、胸腺の小型化がみられた。20 mg/kg/day の生存例(8 例)のうち 2 例(No. 74 及び 77)で消瘦、胸腺の小型化、別の 1 例(No. 79)で前胃の粘膜陥凹部、胸腺の小型化、副腎の腫大、同腹児にミルクスポットのみられなかった 1 例(No. 75)で消瘦、胸腺の小型化、脱毛がみられた。この他の器官及び組織に異常は認められなかった。

### 1.7 病理組織学的検査(Table 8、 Addendum 7)

雄: 媒体対照群で前立腺の円形細胞浸潤(+)が 2 例、5 mg/kg/day で精巣上体の精子肉芽腫が 3 例(+, 1 例; ++, 2 例)、前立腺の円形細胞浸潤が 3 例(+, 2 例; ++, 1 例)、20 mg/kg/day で前立腺の円形細胞浸潤が 4 例(+, 3 例; ++, 1 例)、同群の 1 例(No. 31)で精巣の精細管のびまん性萎縮(+++), 精細管の限局性萎縮(+)及びライディッヒ細胞過形成(+), 精巣上体の管腔内精子減少(+++), 管腔内精細胞残渣(+), 精嚢の細胞浸潤を伴う限局性繊維化(+), 別の 1 例で精巣上体の精子肉芽腫(+)がみられた。

雌: 20 mg/kg/day の死亡した 1 例(No. 76)に子宮の自己融解がみられた。このほか卵巣及び膣について検査を行ったが、異常は認められなかった。

## 2. F<sub>1</sub> 動物

### 2.1 出生日及び哺育期の検査(Table 9 及び 10、 Addendum 8 及び 9)

産児数、出産児数、死産率、出生率、外表異常率、4 日生存率に有意な差は認められなかった。

### 2.2 一般状態(Table 11、 Addendum 10)

20 mg/kg/day における P 雌動物の 1 例(No. 75)で同腹児にミルクスポットがみられなかった。このほかの F<sub>1</sub> 動物に異常は認められなかった。

### 2.3 体 重(Table 12、 Addendum 11)

20 mg/kg/day で雌雄ともに分娩 0 及び 4 日に有意な低値がみられた。

## 考 察

TMAH の 0、1、5 及び 20 mg/kg/day を Crj: CD (SD) IGS ラットに、P 雄動物は交配前 2 週間から交配期間を通し解剖前日までの 32 日間、P 雌動物は交配前 2 週間から交配期間、妊娠期間及び分娩 3 日まで強制経口投与し、生殖発生に及ぼす影響について検討した。

P 動物では、20 mg/kg/day の雌で妊娠期間及び分娩途中にそれぞれ 1 例が死亡した。妊娠期間の死亡例では、妊娠 21 日から自発運動低下、半眼、鼻・口周囲の汚れがみられ、妊娠 22 日に死亡した。剖検では肺の黒色化、心房拡張がみられた。肺の黒色化は死亡に関連した変化と考えられ TMAH による直接の影響ではないと判断した。心房拡張は用量設定の根拠とした 28 日間反復経口投与毒性試験<sup>1)</sup>においても、心臓重量が増加しており、TMAH のムスカリン様作用によるものと考えられた。分娩途中の死亡例では、妊娠 22 日から自発運動低下、呼吸数減少、半眼、蒼白、鼻・口周囲の汚れ、さらに妊娠 23 日には閉瞼がみられ分娩を開始したものの、翌日分娩途中で死亡した。剖検では膀胱の尿による膨満、胸腺の小型化がみられた。

P 雌動物の生存例では、20 mg/kg/day で妊娠 20 日から自発運動低下、呼吸数減少、閉瞼、半眼がみられた。1 例で妊娠 15 日から脱毛、分娩 4 日に削瘦がみられた。この P 雌動物には他の P 雌動物のような一般状態の悪化はみられなかったが、同腹児にミルクスポットが観察されなかった。また、剖検で胸腺の小型化がみられていることから、TMAH 投与の二次的影響として授乳行動が欠如したものと考えられる。

TMAH の P 雌動物に対する影響は、一般状態観察で流涎のみがみられた個体と、妊娠後期から急激に一般状態が悪化し死に至ったもの、妊娠中に状態悪化はみられたが分娩後は回復したものに分けられる。死亡に至るまでの状態及び病理組織学的検査から、死因として全身状態悪化による衰弱が疑われるが、生存 P 雌動物のうち症状の悪化した P 雌動物と死亡した P 雌動物に間に、一般状態及び体重変化の明らかな差が認められないことから、TMAH の分娩に対する影響を必ずしも否定できない。なお、1 mg/kg/day の P 雌動物の 1 例で同腹児が全例食殺のため剖検に処したが、同様の変化が高用量群にみられていないことから、TMAH の影響とは考えられなかった。また、この動物に病理学的な異常は認められなかった。

このほかに TMAH の影響として P 動物の 5 mg/kg/day 以上の群の雌雄で散発的な流涎がみられた。5 及び 20 mg/kg/day の雄の各 1 例においては流涎が投与後 1 時間までみられ、TMAH のムスカリン様作用によるものと考えられた。20 mg/kg/day の P 雄動物で投与 3 日に有意な摂餌量低値、P 雌動物では妊娠 20 日に有意な摂餌量低値、分娩 0 及び 4 日に有意な体重低値がみられた。

病理学的検査では、20 mg/kg/day の生存 P 雌動物で副腎の腫大、胸腺の小型化がみられ、衰弱による変化と考えられた。媒体対照群、5 及び 20 mg/kg/day の P 雄動物で前立腺の円形細胞浸潤がみられたが、用量依存性に乏しいことから偶発性の変化と考えられた。また、20 mg/kg/day の P 雄動物の 1 例で精細管の萎縮、精巣上体の精子減少などが

みられたが、この動物の交配成績に異常は認められないこと、他の P 雄動物において同様な変化がみられないことから、偶発的变化と考えられた。

P 動物の交尾所要日数、交尾率、妊娠期間、出産率、受胎率及び授精率、未着床率のいずれにも TMAH の影響を示唆する変化は認められなかった。

F<sub>1</sub> 動物に対しては、20 mg/kg/day の P 雌動物の 1 例で授乳行動の欠如によると考えられるミルクスポットのない児動物がみられた。また、同群で分娩 0 及び 4 日に体重の有意な低値がみられたが P 雌動物の全身症状悪化によるものと考えられ、F<sub>1</sub> 動物に対する TMAH の直接の影響ではないと判断した。出生日の産児数、死産率、出産生児数、出産生児性比、出生率、外表異常率、4 日生存率のいずれにも TMAH の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下における TMAH の P 動物に対する無毒性量(NOEL)は、5 mg/kg/day 以上で流涎がみられたことから 1 mg/kg/day、P 動物の生殖能力に対しては、TMAH の影響を示唆する変化が認められないことから NOEL は 20 mg/kg/day、F<sub>1</sub> 動物に対しては、TMAH の直接の影響がみられないことから NOEL は 20 mg/kg/day と推定される。

#### 参考文献

- 1) 化学物質毒性試験報告書、<http://wwwdb.mhlw.go.jp/ginc/html/db1-j.html>.

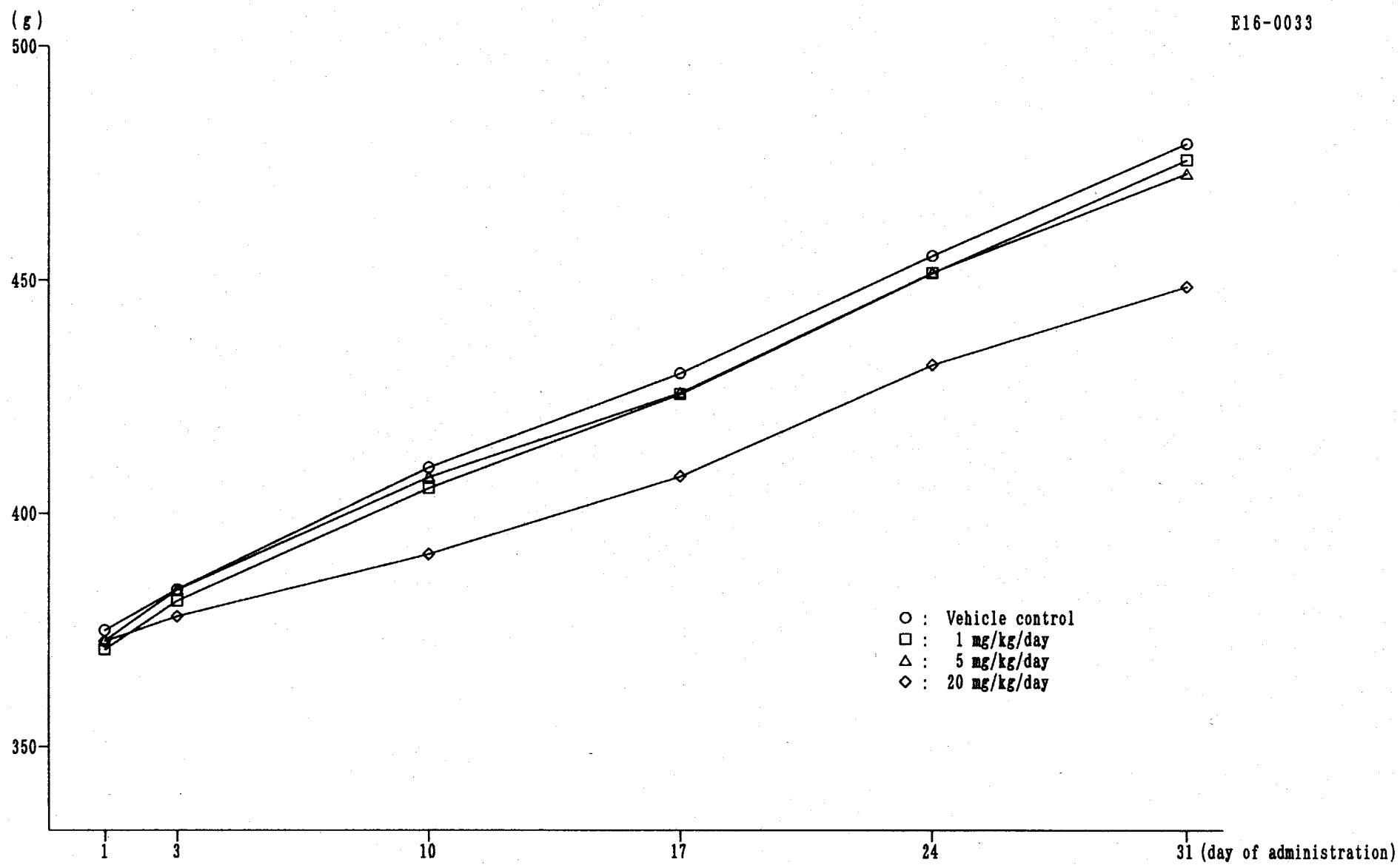


Fig. 1-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Body weights : P male

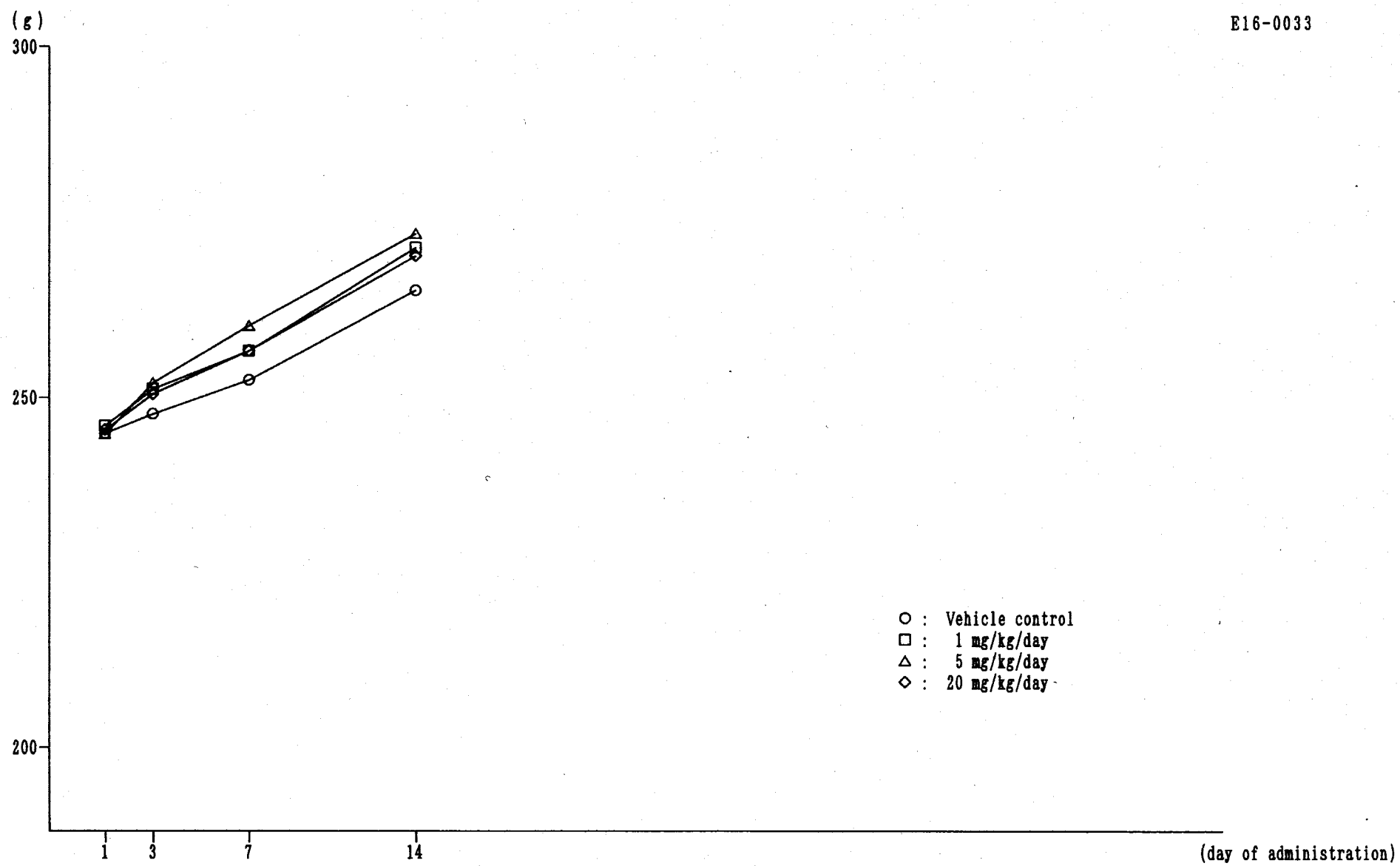


Fig. 1-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Body weights : P female (before mating)

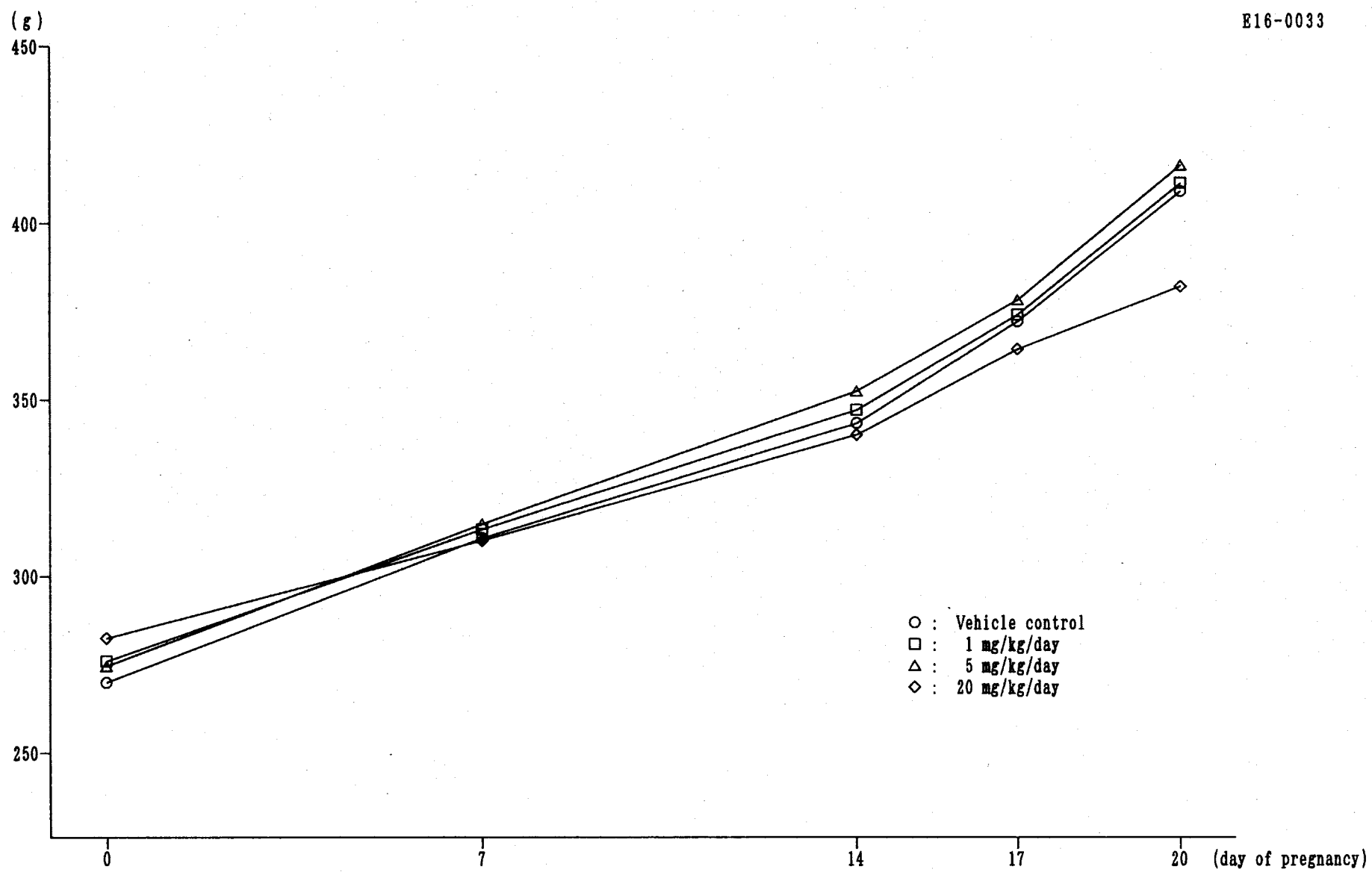


Fig. 1-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Body weights : P female (pregnant period)

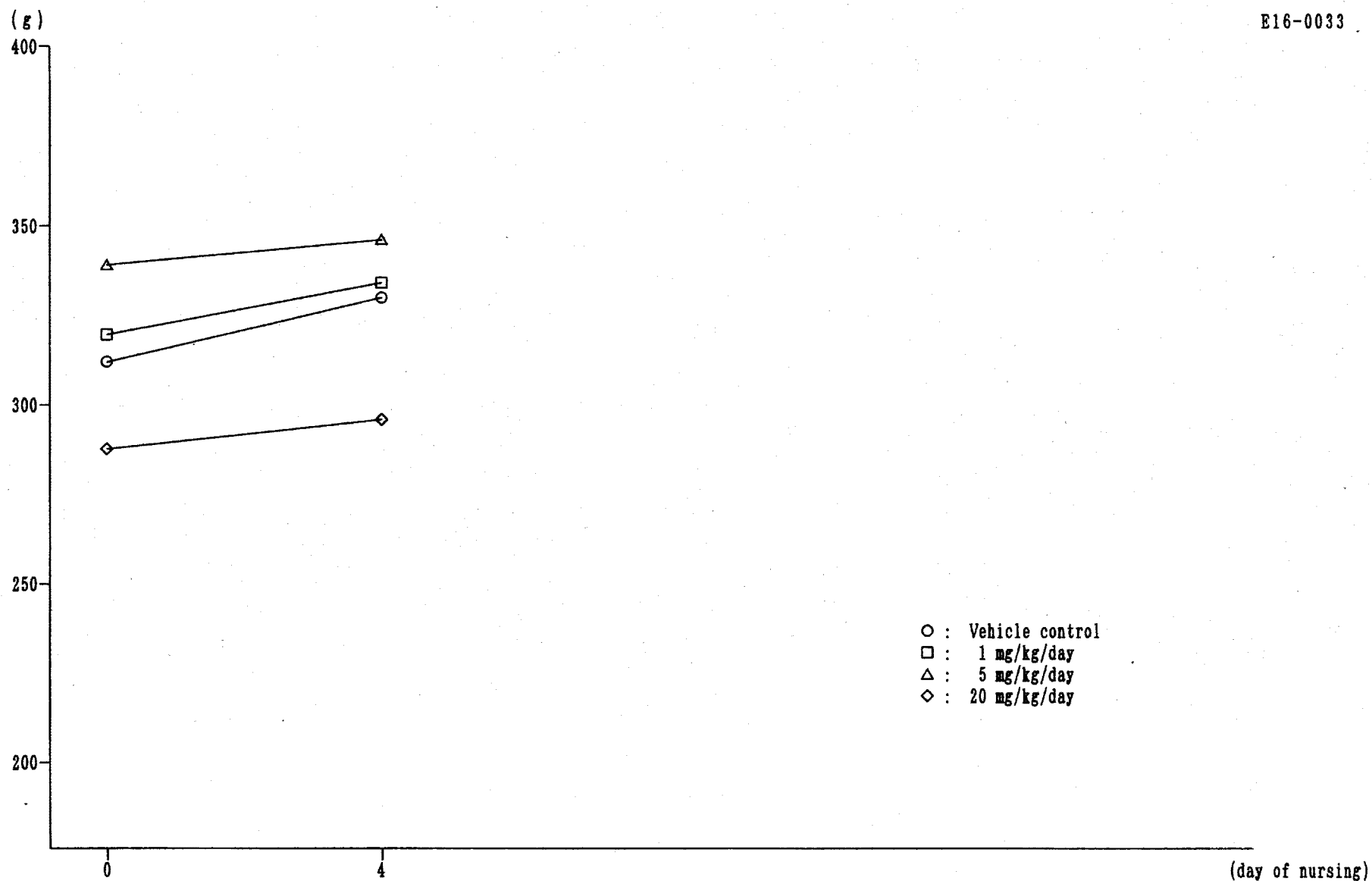


Fig. 1-4 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Body weights : P female (nursing period)

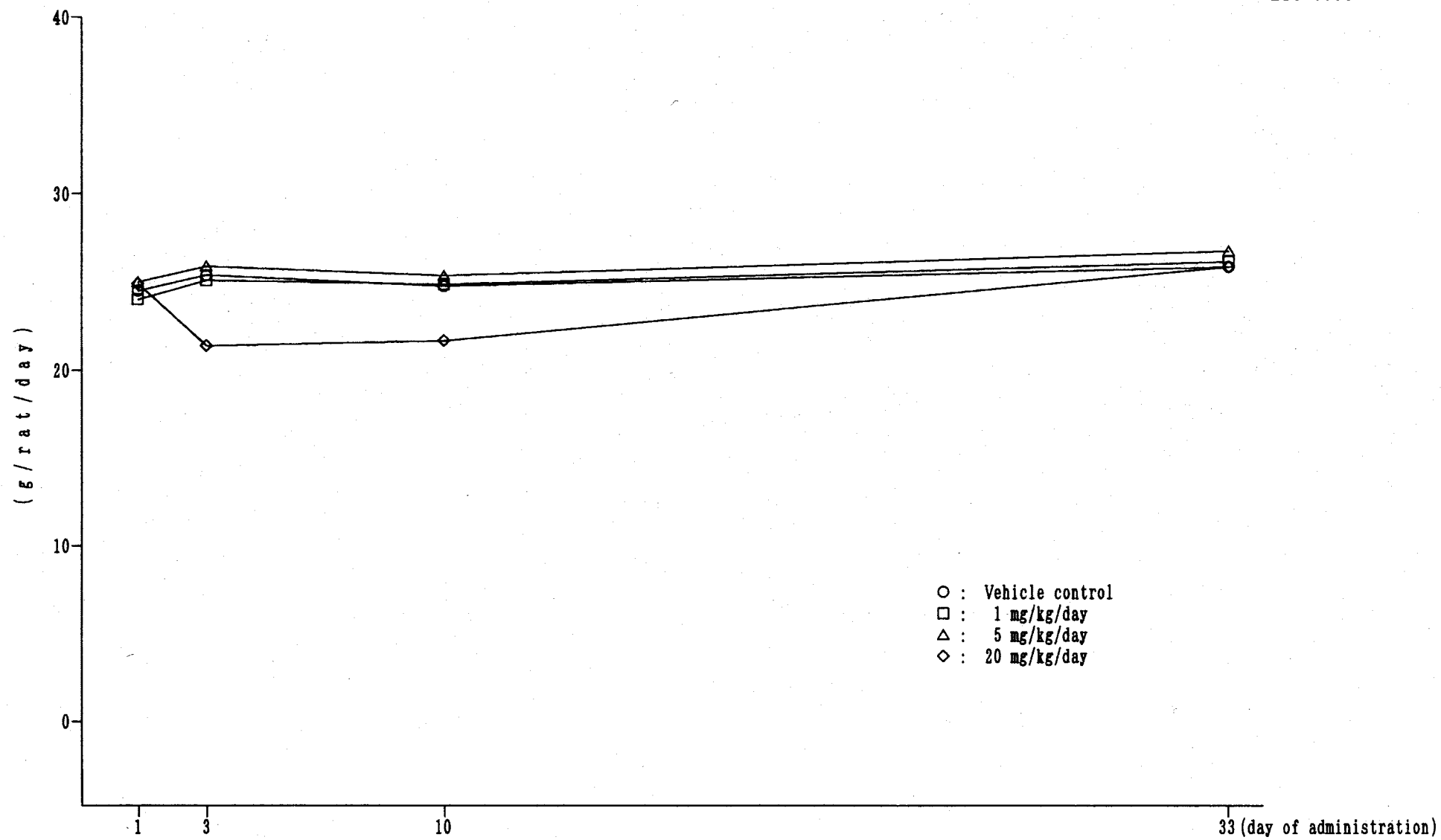


Fig. 2-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Food consumption : P male



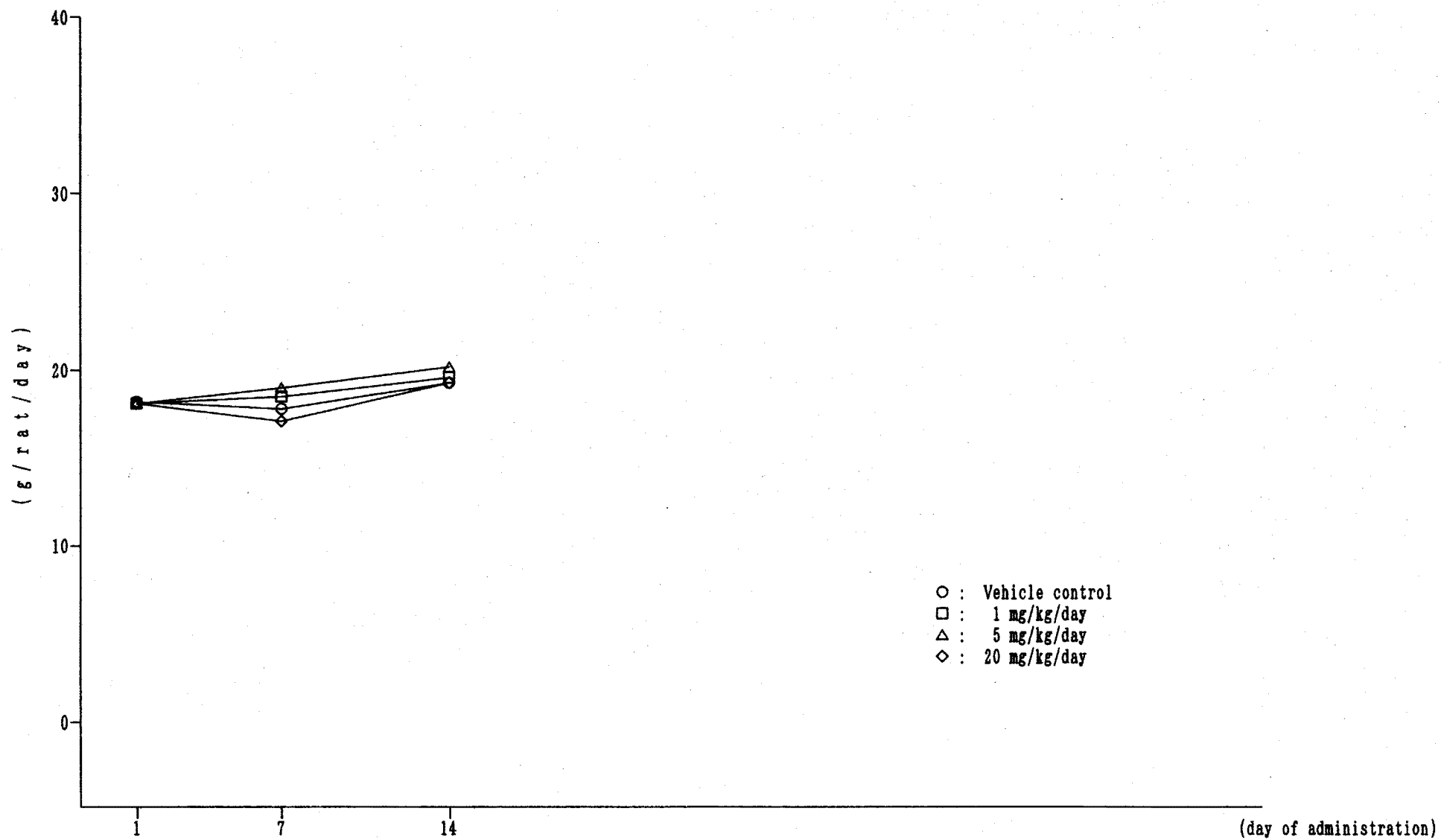


Fig. 2-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Food consumption : P female (before mating)

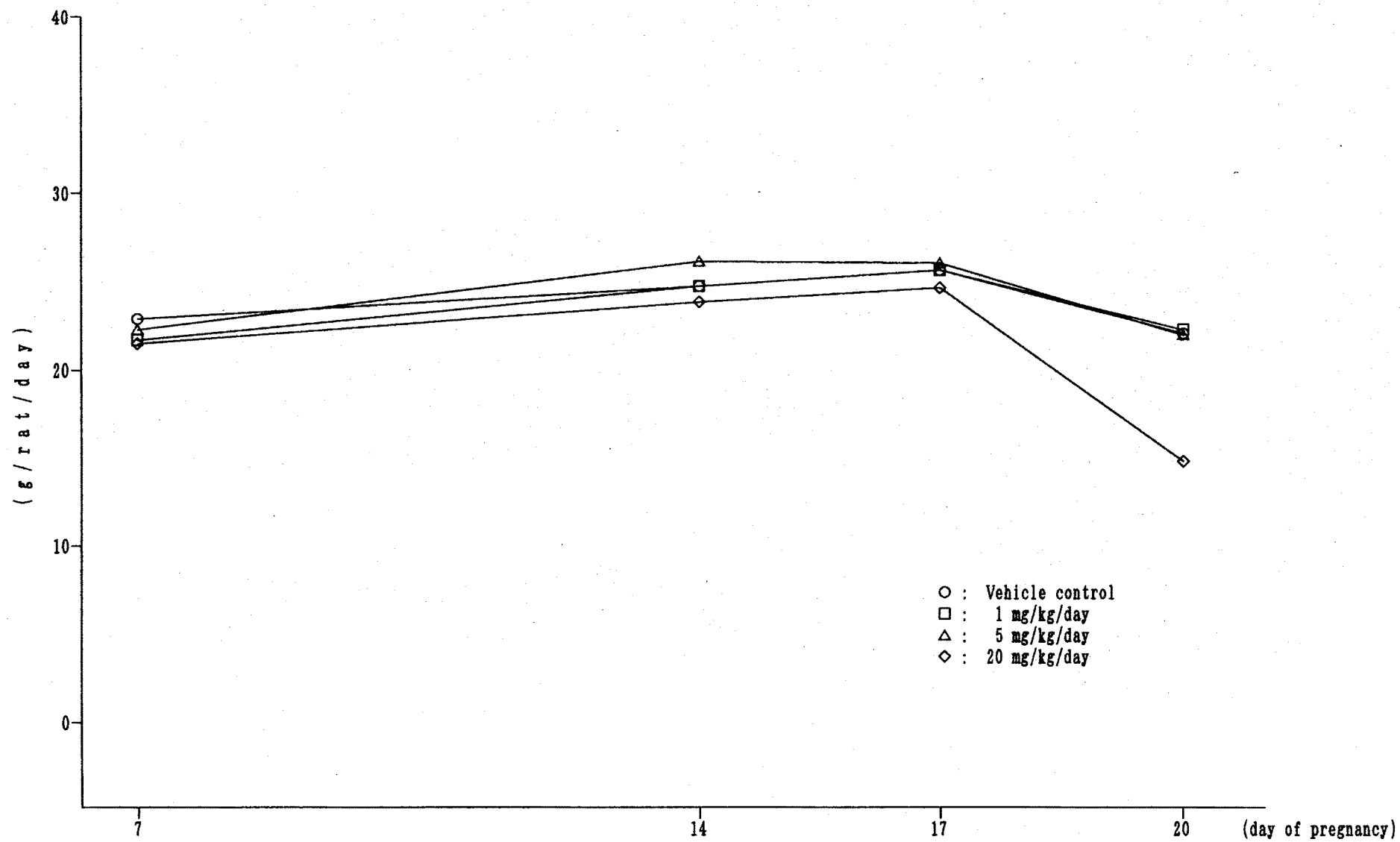


Fig. 2-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Food consumption : P female (pregnant period)

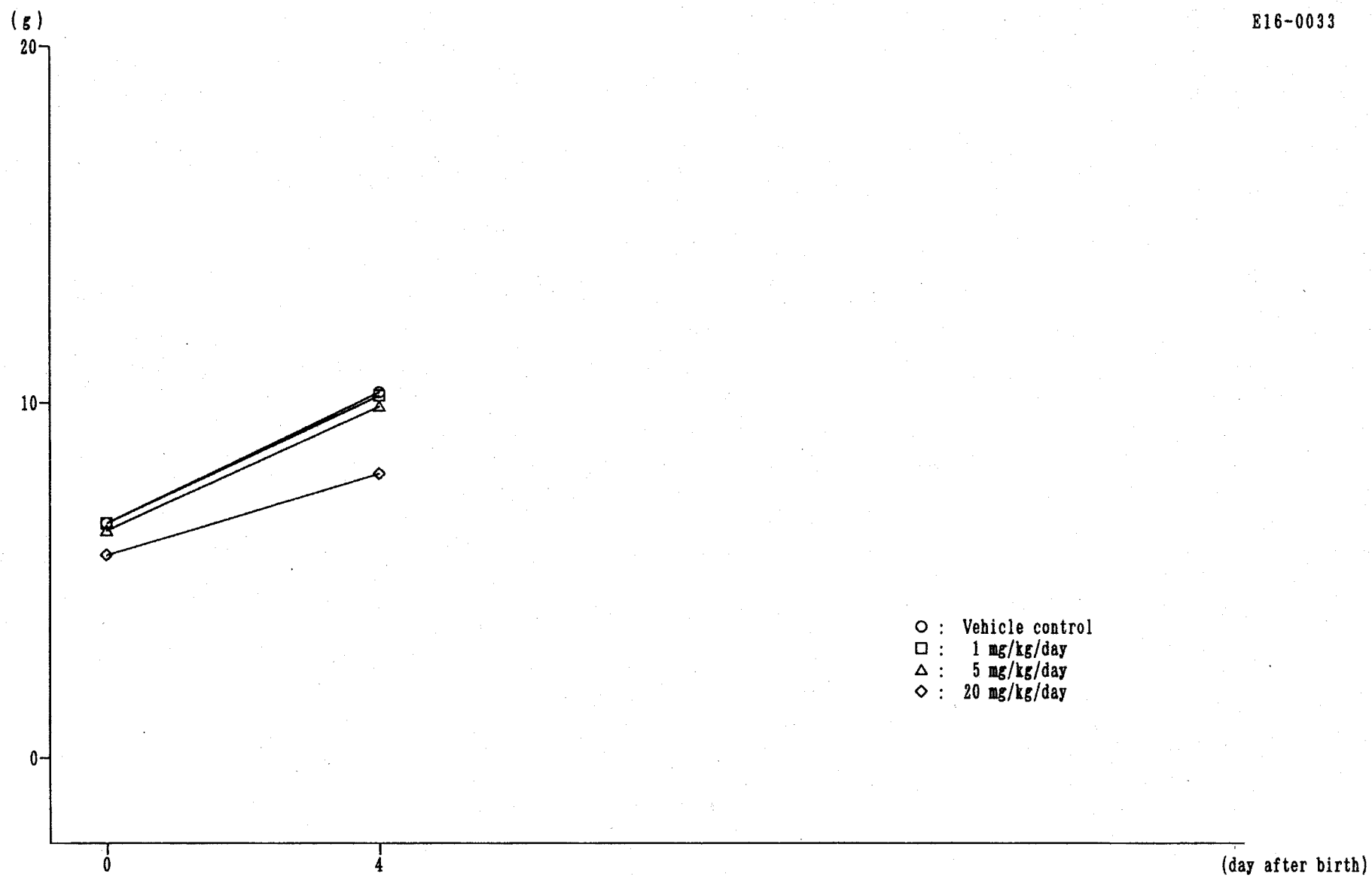


Fig. 3-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Body weights : F<sub>1</sub> newborn male

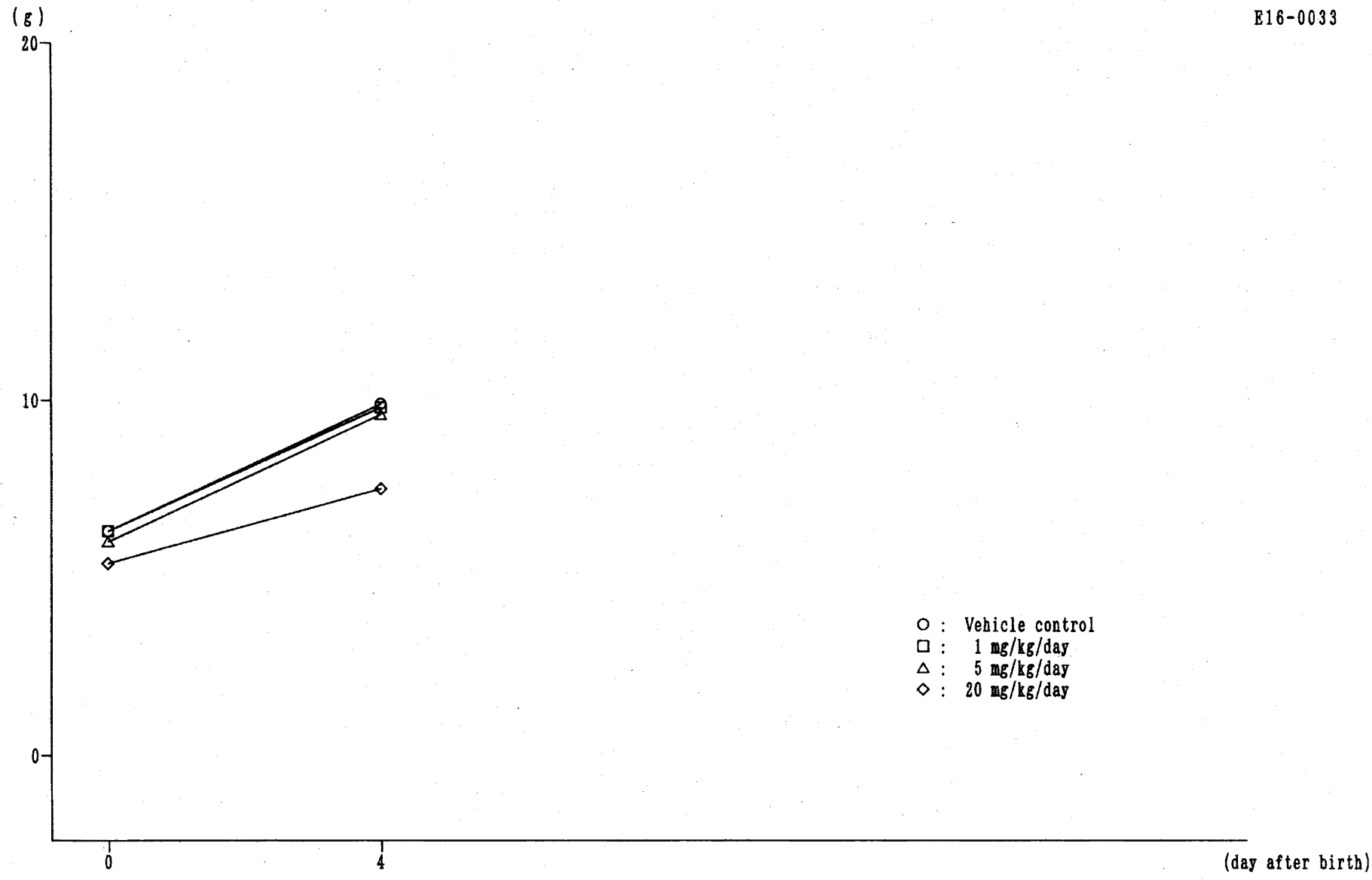


Fig. 3-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Body weights : F<sub>1</sub> newborn female

Table 1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs: P

Sex	Signs	mg/kg/day	VC	1	5	20		
Male			ta	ta	ta	ta		
			10	10	10	10		
	No abnormalities detected		10 <sup>a)</sup>	10		1		
	Salivation				10	9		
	Soft stool					1		
Female			ta	ta	sa	ta	ta	fd
			10	9	1	10	8	2
	No abnormalities detected		10	8	1	7		
	Salivation					2	8	2
	Decreased spontaneous locomotion						2	2
	Decreased respiratory rate						1	1
	Eyelid closure						2	1
	Incomplete eyelid opening						2	2
	Emaciation						3	
	Paleness							1
	Staining around nose and mouth						1	2
	Loss of hair				1	1	1	
	Wound					1		
	Scab formation					1		
	Death							2

a) Number of animals examined.

VC, Vehicle control

ta, terminal autopsy; sa, sacrificed; fd, found dead.

Table 2-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Body weights(g) : P male

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Day of administration					
	1	3	10	17	24	31
Vehicle control	374.9 (10) ± 12.7	383.7 (10) ± 12.2	410.0 (10) ± 21.2	430.4 (10) ± 23.8	455.5 (10) ± 23.7	479.5 (10) ± 29.1
1	370.8 (10) ± 15.3	381.2 (10) ± 16.6	405.5 (10) ± 21.0	425.9 (10) ± 24.1	451.8 (10) ± 28.2	476.0 (10) ± 31.3
5	372.7 (10) ± 12.0	383.6 (10) ± 12.7	407.9 (10) ± 15.9	426.2 (10) ± 17.9	451.9 (10) ± 24.3	473.1 (10) ± 28.0
20	372.6 (10) ± 12.2	377.9 (10) ± 13.9	381.3 (10) ± 27.6	408.1 (10) ± 27.2	432.2 (10) ± 23.6	448.9 (10) ± 27.9

Mean±S.D.

# : Number of animals examined.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 2-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Body weights(g) : ♀ female (before mating)

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Day of administration			
	1	3	7	14
Vehicle control	244.8 (10)# ± 6.0	247.6 (10) ± 8.7	252.5 (10) ± 11.8	265.4 (10) ± 12.9
1	245.9 (10) ± 6.6	251.2 (10) ± 6.9	256.7 (10) ± 8.6	271.5 (10) ± 9.2
5	244.7 (10) ± 8.1	252.1 (10) ± 8.4	260.3 (10) ± 9.8	273.5 (10) ± 14.4
20	245.3 (10) ± 6.7	250.5 (10) ± 8.2	256.7 (10) ± 8.6	270.3 (10) ± 8.8

Mean±S.D.

# : Number of animals examined.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 2-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Body weights(g) : p female (pregnant period)

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Day of pregnancy				
	0	7	14	17	20
Vehicle control	270.0 (10) <sup>#</sup> ± 14.6	310.8 (10) ± 13.3	343.3 (10) ± 15.5	372.4 (10) ± 20.1	409.3 (10) ± 26.4
1	276.0 (10) ± 9.2	313.3 (10) ± 12.1	347.1 (10) ± 12.6	374.3 (10) ± 14.8	411.6 (10) ± 21.2
5	274.6 (10) ± 13.3	314.8 (10) ± 17.3	352.5 (10) ± 19.8	378.5 (10) ± 22.5	416.7 (10) ± 25.5
20	282.5 (10) ± 11.1	310.1 (10) ± 13.2	340.0 (10) ± 14.7	364.5 (10) ± 18.3	382.3 (10) ± 32.0

Mean±S.D.

<sup>#</sup> : Number of animals examined.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.



Table 2-4 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Body weights(g) : P female (nursing period)

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Day of nursing	
	0	4
Vehicle control	312.0 (10)# ± 24.9	330.1 (10) ± 23.6
1	319.7 (9) ± 15.5	334.3 (9) ± 19.3
5	339.2 (10)* ± 21.9	346.3 (10) ± 15.8
20	287.7 (8)* ± 16.0	296.0 (8)** ± 25.6

Mean±S.D.

# : Number of animals examined.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 3-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Food consumption(g/rat/day) : P male

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Day of administration			
	1	3	10	33
Vehicle control	24.5 (10)# ± 2.01	25.4 (10) ± 2.60	24.8 (10) ± 2.22	25.9 (10) ± 1.62
1	24.0 (10) ± 2.47	25.1 (10) ± 2.47	24.9 (10) ± 2.11	26.2 (10) ± 1.73
5	25.0 (10) ± 1.38	25.9 (10) ± 1.18	25.4 (10) ± 0.98	26.8 (10) ± 1.69
20	24.9 (10) ± 1.61	21.4 (10)** ± 3.15	21.7 (10) ± 4.63	25.9 (10) ± 1.94

Mean±S.D.

# : Number of animals examined.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 3-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Food consumption(g/rat/day) : p female (before mating)

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Day of administration		
	1	7	14
Vehicle control	18.2 (10)# ± 3.10	17.8 (10) ± 1.05	19.3 (10) ± 1.63
1	18.1 (10) ± 2.77	18.5 (10) ± 0.94	19.6 (10) ± 1.53
5	18.1 (10) ± 2.65	19.0 (10)* ± 1.45	20.2 (10) ± 1.94
20	18.1 (10) ± 2.11	17.1 (10) ± 0.74	19.3 (10) ± 0.77

Mean±S.D.

# : Number of animals examined.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 3-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Food consumption(g/rat/day) : p female (pregnant period)

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Day of pregnancy			
	7	14	17	20
Vehicle control	22.9 (10)# ± 1.28	24.8 (10) ± 1.72	25.7 (10) ± 2.29	22.1 (10) ± 2.57
1	21.7 (10) ± 3.36	24.8 (10) ± 1.50	25.7 (10) ± 1.60	22.3 (10) ± 2.06
5	22.3 (10) ± 2.71	26.2 (10) ± 2.51	26.1 (10) ± 2.41	22.0 (10) ± 1.93
20	21.5 (10) ± 1.78	23.9 (10) ± 2.21	24.7 (10) ± 3.43	14.8 (10)** ± 5.29

Mean±S.D.

# : Number of animals examined.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 3-4 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Food consumption(g/rat/day) : P female (nursing period)

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Day of nursing	
	4	
Vehicle control		26.2 (10)# ± 7.13
1		26.8 (9) ± 6.92
5		29.3 (10) ± 6.29
20		18.9 (8) ± 9.59

Mean±S.D.

# : Number of animals examined.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 4 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Mating and fertility findings: P

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Vehicle control	1	5	20
	Number of animals mated	10	10	10	11
Male	Number of animals that copulated <sup>a)</sup>	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (91)
	Number of animals that produced pregnant female <sup>b)</sup>	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
	Number of animals mated	10	10	10	10
Female	Number of animals that copulated <sup>a)</sup>	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
	Number of pregnant animals <sup>c)</sup>	10 (100)	10 (100)	10 (100)	10 (100)
	Duration of mating (days required for successful copulation) <sup>d)</sup>	3.0 ± 1.49	2.7 ± 1.42	3.2 ± 1.03	4.7 ± 5.44

a): Value in parentheses is percentage of the number of animals mated.

b): Value in parentheses is percentage of the number of animals that produced pregnant female/number of males that copulated.

c): Value in parentheses is percentage of the number of animals that copulated.

d): Mean ± S.D.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 5 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Absolute organ weights: P

E16-0033

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Heart (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Prostate (g)	Seminal vesicle (g)	Ovary (mg)	Uterus (g)	Body weight <sup>a)</sup> (g)
Male	Vehicle control	10	1.41 ± 0.11	3.41 ± 0.26	1.31 ± 0.09	1.16 ± 0.11	1.78 ± 0.28	- -	- -	484.5 ± 28.9
	1	10	1.38 ± 0.12	3.22 ± 0.35	1.26 ± 0.14	1.22 ± 0.09	1.79 ± 0.18	- -	- -	480.6 ± 33.6
	5	10	1.40 ± 0.08	3.46 ± 0.23	1.31 ± 0.09	1.09 ± 0.19	1.78 ± 0.22	- -	- -	480.0 ± 28.0
	20	10	1.32 ± 0.14	3.29 ± 0.51	1.28 ± 0.19	1.02 ± 0.21	1.52 ± 0.33	- -	- -	454.6 ± 28.9
	Vehicle control	10	0.97 ± 0.10	- -	- -	- -	- -	101.8 ± 8.0	0.71 ± 0.11	330.1 ± 23.6
Female	1	9	0.98 ± 0.11	- -	- -	- -	- -	98.1 ± 13.1	0.67 ± 0.12	334.3 ± 19.3
	5	10	1.04 ± 0.08	- -	- -	- -	- -	111.6 ± 16.5	0.67 ± 0.10	346.3 ± 15.8
	20	8	0.86 ± 0.14	- -	- -	- -	- -	104.6 ± 11.6	0.63 ± 0.10	296.0 ± 25.6
	Vehicle control	10	0.97 ± 0.10	- -	- -	- -	- -	101.8 ± 8.0	0.71 ± 0.11	330.1 ± 23.6

Mean ± S.D.

a) Statistical analysis was not applied.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 6 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Relative organ weights: P

E16-0033

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Number of animals	Heart (g/100g)	Testis (g/100g)	Epididymis (g/100g)	Prostate (g/100g)	Seminal vesicle (g/100g)	Ovary (mg/100g)	Uterus (g/100g)	Body weight <sup>a)</sup> (g)
Male	Vehicle control	10	0.29 ±0.02	0.70 ±0.05	0.27 ±0.02	0.24 ±0.02	0.37 ±0.06	-	-	484.5 ± 28.9
	1	10	0.29 ±0.02	0.67 ±0.08	0.26 ±0.04	0.25 ±0.02	0.38 ±0.04	-	-	480.6 ± 33.6
	5	10	0.29 ±0.02	0.72 ±0.05	0.27 ±0.01	0.23 ±0.04	0.37 ±0.06	-	-	480.0 ± 28.0
	20	10	0.29 ±0.02	0.73 ±0.11	0.28 ±0.04	0.22 ±0.04	0.33 ±0.06	-	-	454.6 ± 28.9
	Vehicle control	10	0.29 ±0.02	-	-	-	-	30.9 ± 3.0	0.21 ±0.04	330.1 ± 23.6
Female	1	9	0.29 ±0.02	-	-	-	29.5 ± 4.9	0.20 ±0.04	334.3 ± 19.3	
	5	10	0.30 ±0.02	-	-	-	32.2 ± 4.8	0.19 ±0.03	346.3 ± 15.8	
	20	8	0.29 ±0.03	-	-	-	35.7 ± 5.8	0.21 ±0.03	296.0 ± 25.6	
	Vehicle control	10	0.29 ±0.02	-	-	-	-	-	-	330.1 ± 23.6

Mean ±S.D.

a) Statistical analysis was not applied.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.



Table 7 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Macroscopic findings: P

Findings	Male				Female					
	Vehicle control	1	5	20	Vehicle control	1	5	20	(mg/kg/day)	
	ta	ta	ta	ta	ta	ta	ia-pd	ta	ta	fd
	10 <sup>a)</sup>	10	10	10	10	9	1	10	8	2
No abnormalities detected	10	9	10	9	10	7	1	9	4	0
Emaciation	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Lung										
Blackish change	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Forestomach										
Recessed region of mucosa	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Heart										
Distention of atrium	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Kidney										
Pelvic dilatation	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Urinary bladder										
Distended with urine	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Testis										
Small	0	0	0	1						
Epididymis										
Whitish region	0	1	0	0						
Small	0	0	0	1						
Seminal vesicle										
Small	0	0	0	1						
Thymus										
Small	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1
Adrenal										
Enlargement	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Skin										
Loss of hair	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0

ta, terminal autopsy; ia-pd, dam all her pups were dead; fd, found dead.

a) Number of animals examined.

Table 8-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Histopathological findings: P

Findings	Grade	Male				Female					
		Vehicle control	1	5	20	Vehicle control	1	5	20	(mg/kg/day)	
		ta	ta	ta	ta	ta	ta	ia-pd	ta	ta	fd
		10 <sup>a)</sup>	10	10	10	10	9	1	10	8	2
<b>Heart</b>											
No abnormalities detected		—	—	—	—	10/10 <sup>b)</sup>	—	—	—	8/8	2/2
<b>Testis</b>											
No abnormalities detected		10/10	—	10/10	9/10						
Diffuse atrophy of seminiferous tubules	+++	0/10	—	0/10	1/10						
Focal atrophy of seminiferous tubules	+	0/10	—	0/10	1/10						
Leydig cell hyperplasia	+	0/10	—	0/10	1/10						
<b>Epididymis</b>											
No abnormalities detected		10/10	—	7/10	8/10						
Decreased spermatozoa in lumen	+++	0/10	—	0/10	1/10						
Germ cell debris in lumen	+	0/10	—	0/10	1/10						
Spermatic granuloma	+	0/10	—	1/10	1/10						
	++	0/10	—	2/10	0/10						
<b>Prostate</b>											
No abnormalities detected		8/10	—	7/10	6/10						
Round cell infiltration	+	2/10	—	2/10	3/10						
	++	0/10	—	1/10	1/10						

ta, terminal autopsy; ia-pd, dam all her pups were dead; fd, found dead.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

—, Not examined.

+, slight; ++, moderate; +++, severe.

Table 8-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Histopathological findings: P

Findings	Grade	Male				Female					
		Vehicle control	1	5	20	Vehicle control	1	5	20	(mg/kg/day)	
		ta	ta	ta	ta	ta	ta	ia-pd	ta	ta	fd
		10 <sup>a)</sup>	10	10	10	10	9	1	10	8	2
<b>Seminal vesicle</b>											
No abnormalities detected		10/10 <sup>b)</sup>	—	10/10	9/10						
Focal fibrosis with cell infiltration	+	0/10	—	0/10	1/10						
<b>Ovary</b>											
No abnormalities detected						10/10	—	—	—	8/8	2/2
<b>Uterus</b>											
Autolysis						0/10	—	—	—	0/8	1/2
No abnormalities detected						10/10	—	—	—	8/8	1/1
<b>Vagina</b>											
No abnormalities detected						10/10	—	—	—	8/8	2/2

ta, terminal autopsy; ia-pd, dam all her pups were dead; fd, found dead.

a) Number of animals autopsied.

b) Number of animals affected / Number of animals examined.

—, Not examined.

Table 9-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Postnatal courses : F<sub>1</sub>

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Vehicle control			1			
<b>Dam</b>							
Number of dams	10			10			
Number of dams delivered live newborns a)	10 (100)			9 (90.0)			
Duration of pregnancy (day) b)	22.0± 0.00			22.0± 0.50			
Number of implantation sites c)	141 [14.1± 1.79]			147 [14.7± 1.25]			
<b>Newborns</b>							
	<b>S e x</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
Number of newborns c)		61 [ 6.1± 2.42]	71 [ 7.1± 1.97]	132 [13.2± 1.93]	65 [ 7.2± 3.07]	61 [ 6.8± 2.95]	126 [14.0± 1.12]
Number of stillborns		0	0	0	0	0	0
Number of live newborns at birth c) d)		61 [ 6.1± 2.42]	71 [ 7.1± 1.97]	132 (93.8) [13.2± 1.93]	65 [ 7.2± 3.07]	61 [ 6.8± 2.95]	126 (85.7) [14.0± 1.12]
Sex ratio of live newborns at birth (male/female)				61/71			65/61
Number of deads e)		3 ( 4.9)	0	3 ( 2.3)	1 ( 1.5)	1 ( 1.6)	2 ( 1.6)
Number of live newborns on day 4 e)		58 (95.1)	71 (100)	129 (97.7)	64 (98.5)	60 (98.4)	124 (98.4)

a) Value in parentheses is percentage of the number of dams.

b) Mean±S.D.

c) Value in brackets is mean±S.D.

d) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.

e) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 9-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Postnatal courses : F1

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	5			20			
<b>Dam</b>							
Number of dams	10			9			
Number of dams delivered live newborns a)	10 (100)			8 (88.9)			
Duration of pregnancy (day) b)	21.8± 0.42			22.3± 0.46			
Number of implantation sites c)	148 [14.8± 2.53]			123 [13.7± 3.81]			
<b>Newborns</b>							
	<b>S e x</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
Number of newborns c)		71 [ 7.1± 2.33]	64 [ 6.4± 1.90]	135 [13.5± 2.37]	45 [ 5.6± 1.51]	52 [ 6.5± 2.51]	98 [12.3± 3.54]
Number of stillborns d)		0	0	0	1	0	1 ( 0.8)
Number of live newborns at birth c) d)		71 [ 7.1± 2.33]	64 [ 6.4± 1.90]	135 (91.2) [13.5± 2.37]	44 [ 5.5± 1.41]	52 [ 6.5± 2.51]	96 (78.0) [12.0± 3.38]
Sex ratio of live newborns at birth (male/female)				71/64			44/52
Number of deads e)		0	0	0	7 (15.9)	7 (13.5)	14 (14.6)
Number of live newborns on day 4 e)		71 (100)	64 (100)	135 (100)	37 (84.1)	45 (86.5)	82 (85.4)

a) Value in parentheses is percentage of the number of dams.

b) Mean±S.D.

c) Value in brackets is mean±S.D.

d) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.

e) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 9-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Postnatal courses per dam : F<sub>1</sub>

	Exp. group (mg/kg/day)			
	Vehicle control	1	5	20
Number of dams	10	10	10	10
Number of corpora lutea a)	148 (14.8±1.14)	156 (15.6±1.84)	165 (16.5±1.65)	155 (15.5±1.96)
Pre-implantation loss b)	4.82±8.900	5.08±8.835	10.45±13.262	13.88±20.350

a) Value in parentheses is mean ± S.D.

b) Value is mean ± S.D.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

Table 10 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

External findings : F<sub>1</sub>

	Exp. group (mg/kg/day)			
	Vehicle control	1	5	20
Number of dams	10	9	10	8
External findings on day 0				
Number of newborns examined	132	126	135	96
Number of newborns with abnormalities	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
External findings on day 4				
Number of newborns examined	129	124	135	82
Number of newborns with abnormalities	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Value in parentheses is percentage of abnormalities.

\* Significantly different from vehicle control at P&lt;0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P&lt;0.01.

Table 11 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
Clinical signs: F<sub>1</sub>

Signs	mg/kg/day	VC	1	5	20
		ta	ta	ta	ta
		10 <sup>a)</sup>	9	10	8
No abnormalities detected		10	9	10	7
No milk spot					1

a) Number of dams examined.

VC, Vehicle control

ta, terminal autopsy.



Table 12 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH E16-0033  
 Body weights: F<sub>1</sub> (g) : F<sub>1</sub> newborn

Sex	Exp. group (mg/kg/day)	Day after birth	
		0	4
Male	Vehicle control	6.6 (61)# ± 0.4	10.3 (58) ± 1.1
	1	6.6 (65) ± 0.3	10.2 (64) ± 1.1
	5	6.4 (71) ± 0.5	9.9 (71) ± 1.3
	20	5.7 (44)* ± 0.9	8.0 (37)** ± 2.1
	Vehicle control	6.3 (71) ± 0.4	9.9 (71) ± 1.3
Female	1	6.3 (61) ± 0.5	9.8 (60) ± 1.3
	5	6.0 (64) ± 0.4	9.6 (64) ± 1.1
	20	5.4 (52)** ± 0.8	7.5 (45)** ± 1.8
	Vehicle control	6.3 (71) ± 0.4	9.9 (71) ± 1.3

Mean±S.D.

# : Number of animals examined.

\* Significantly different from vehicle control at P<0.05.

\*\* Significantly different from vehicle control at P<0.01.

## Addendum 1-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

Vehicle control

Animal No.	Signs	week 1							(day)
		1	2	3	4	5	6	7	
1	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
2	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
3	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
4	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
5	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
6	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
7	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
8	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
9	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
10	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 1							(day)
		1	2	3	4	5	6	7	
11	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
12	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
13	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
14	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
15	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
16	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
17	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
18	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
19	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
20	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 1							(day)
		1	2	3	4	5	6	7	
21	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
22	No abnormalities detected	○	○	○	○	○			○
	Salivation						○		
23	No abnormalities detected	○	○	○	○	○			○
	Salivation						○		
24	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
25	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
26	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
27	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
28	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
29	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
30	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-4 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 1							(day)
		1	2	3	4	5	6	7	
31	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
32	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
33	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Salivation								<input type="radio"/>
34	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Salivation								<input type="radio"/>
35	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
36	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
	Salivation				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
37	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
38	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		
	Salivation					<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
39	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Salivation					<input type="radio"/>			
40	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			<input type="radio"/>		
	Salivation				<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	

## Addendum 1-5 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

Vehicle control

Animal No.	Signs	week 2							(day)
		8	9	10	11	12	13	14	
1	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
2	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
3	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
4	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
5	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
6	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
7	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
8	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
9	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
10	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-6 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 2						
		8	9	10	11	12	13	14 (day)
11	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
12	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
13	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
14	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
15	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
16	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
17	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
18	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
19	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
20	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-7 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 2							(day)
		8	9	10	11	12	13	14	
21	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
22	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
23	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
24	No abnormalities detected		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Salivation	<input type="radio"/>							
25	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
26	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
27	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
28	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
29	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
30	No abnormalities detected		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Salivation	<input type="radio"/>							



## Addendum 1-8 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 2							(day)
		8	9	10	11	12	13	14	
31	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
32	No abnormalities detected	○						○	
	Salivation		○	○	○	○			○
33	No abnormalities detected	○							
	Salivation		○	○	○	○	○	○	○
34	No abnormalities detected	○	○	○				○	
	Salivation				○	○			○
35	No abnormalities detected		○	○	○	○	○	○	○
	Salivation	○							
36	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	○
37	No abnormalities detected	○	○	○	○			○	
	Salivation						○		○
38	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	○
39	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○		
	Salivation								○
40	No abnormalities detected		○				○	○	○
	Salivation	○		○	○				

## Addendum 1-9 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

Vehicle control

Animal No.	Signs	week 3							(day)
		15	16	17	18	19	20	21	
1	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
2	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
3	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
4	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
5	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
6	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
7	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
8	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
9	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
10	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-10 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 3							(day)
		15	16	17	18	19	20	21	
11	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
12	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
13	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
14	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
15	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
16	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
17	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
18	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
19	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
20	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-11 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 3							(day)
		15	16	17	18	19	20	21	
21	No abnormalities detected	○	○	○		○	○	○	
	Salivation				○				
22	No abnormalities detected	○	○	○					
	Salivation				○	○	○	○	
23	No abnormalities detected	○	○	○					○
	Salivation				○	○	○		
24	No abnormalities detected	○	○	○	○				
	Salivation					○	○	○	
25	No abnormalities detected	○	○	○		○	○	○	
	Salivation				○				
26	No abnormalities detected	○	○	○	○				
	Salivation					○	○	○	
27	No abnormalities detected	○	○	○	○	○			○
	Salivation						○		
28	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○		
	Salivation								○
29	No abnormalities detected	○	○	○	○		○	○	
	Salivation					○			
30	No abnormalities detected	○	○	○					
	Slivation				○	○	○	○	

## Addendum 1-12 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 3							(day)
		15	16	17	18	19	20	21	
31	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
32	Slivation	○	○	○	○	○	○	○	
33	No abnormalities detected					○		○	
	Slivation	○	○	○	○		○		
34	No abnormalities detected		○			○			
	Slivation	○		○	○		○	○	
35	No abnormalities detected	○	○		○				
	Slivation			○		○	○	○	
36	Slivation	○	○	○	○	○	○	○	
37	No abnormalities detected	○	○						
	Slivation			○	○	○	○	○	
	Soft stool			○					
38	Slivation	○	○	○	○	○	○	○	
39	No abnormalities detected		○	○	○				
	Slivation	○				○	○	○	
40	No abnormalities detected		○		○				
	Slivation	○		○		○	○	○	

## Addendum 1-13 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

Vehicle control

Animal No.	Signs	week 4							(day)
		22	23	24	25	26	27	28	
1	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
2	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
3	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
4	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
5	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
6	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
7	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
8	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
9	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
10	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-14 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 4						
		22	23	24	25	26	27	28 (day)
11	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
12	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
13	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
14	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
15	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
16	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
17	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
18	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
19	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
20	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-15 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 4							(day)
		22	23	24	25	26	27	28	
21	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
22	No abnormalities detected	○				○			
	Salivation		○	○	○		○	○	
23	No abnormalities detected		○		○				
	Salivation	○		○		○	○	○	
24	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	
25	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
26	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	
27	No abnormalities detected			○	○	○	○	○	
	Salivation	○	○						
28	No abnormalities detected		○		○	○	○	○	
	Salivation	○		○					
29	No abnormalities detected	○			○	○	○		
	Salivation		○	○				○	
30	Slivation	○	○	○	○	○	○	○	



## Addendum 1-16 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 4						
		22	23	24	25	26	27	28 (day)
31	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○
32	Slivation	○	○	○	○	○	○	○
33	No abnormalities detected				○			
	Slivation	○	○	○		○	○	○
34	Slivation	○	○	○	○	○	○	○
35	No abnormalities detected		○					
	Slivation	○		○	○	○	○	○
36	Slivation	○	○	○	○	○	○	○
37	Slivation	○	○	○	○	○	○	○
38	No abnormalities detected				○			
	Slivation	○	○	○		○	○	○
39	No abnormalities detected					○		○
	Slivation	○	○	○	○		○	
40	Slivation	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-17 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

Vehicle control

Animal No.	Signs	week 5					(day)
		29	30	31	32	33	
1	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
2	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
3	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
4	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
5	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
6	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
7	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
8	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
9	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
10	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-18 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 5					(day)
		29	30	31	32	33	
11	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
12	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
13	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
14	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
15	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
16	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
17	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
18	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
19	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
20	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-19 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 5					(day)
		29	30	31	32	33	
21	No abnormalities detected		○	○	○	○	
	Salivation	○					
22	No abnormalities detected						○
	Salivation	○	○	○	○		
23	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
24	No abnormalities detected						○
	Salivation	○	○	○	○		
25	No abnormalities detected	○		○	○	○	
	Salivation		○				
26	No abnormalities detected		○				○
	Salivation	○		○	○		
27	No abnormalities detected	○			○	○	
	Salivation		○	○			
28	No abnormalities detected		○	○	○	○	
	Salivation	○					
29	No abnormalities detected	○					○
	Salivation		○	○	○		
30	No abnormalities detected				○	○	
	Slivation	○	○	○			

## Addendum 1-20 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P male

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	week 5					(day)
		29	30	31	32	33	
31	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
32	No abnormalities detected						○
	Slivation	○	○	○	○		
33	No abnormalities detected						○
	Slivation	○	○	○	○		
34	No abnormalities detected						○
	Slivation	○	○	○	○		
35	No abnormalities detected						○
	Slivation	○	○	○	○		
36	No abnormalities detected						○
	Slivation	○	○	○	○		
37	No abnormalities detected						○
	Slivation	○	○	○	○		
38	No abnormalities detected			○			○
	Slivation	○	○		○		
39	No abnormalities detected						○
	Slivation	○	○	○	○		
40	No abnormalities detected			○			○
	Slivation	○	○		○		

## Addendum 1-21 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

Vehicle control

Animal No.	Signs	Before mating							(day)
		1	2	3	4	5	6	7	
41	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
42	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
43	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
44	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
45	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
46	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
47	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
48	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
49	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
50	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-22 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Before mating							(day)
		1	2	3	4	5	6	7	
51	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
52	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
53	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
54	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
55	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
56	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
57	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
58	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
59	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
60	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-23 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Before mating							(day)
		1	2	3	4	5	6	7	
61	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
62	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
63	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
64	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
65	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
66	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
67	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
68	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
69	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
70	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	



## Addendum 1-24 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Before mating							(day)
		1	2	3	4	5	6	7	
71	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
72	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
73	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
74	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
75	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
76	No abnormalities detected	○	○	○	○	○			
	Salivation						○	○	
77	No abnormalities detected	○	○	○	○		○	○	
	Salivation					○			
78	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
79	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
80	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
	Salivation								○

## Addendum 1-25 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

Vehicle control

Animal No.	Signs	Before mating							(day)
		8	9	10	11	12	13	14	
41	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
42	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
43	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
44	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
45	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
46	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
47	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
48	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
49	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
50	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-26 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Before mating							(day)
		8	9	10	11	12	13	14	
51	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
52	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
53	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
54	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
55	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
56	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
57	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
58	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
59	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
60	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-27 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Before mating							(day)
		8	9	10	11	12	13	14	
61	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
62	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
63	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
64	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
65	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
66	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
67	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
68	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
69	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
70	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-28 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Before mating							(day)
		8	9	10	11	12	13	14	
71	No abnormalities detected	○	○						○
	Salivation			○	○	○	○		
72	No abnormalities detected	○		○					○
	Salivation		○		○	○	○		
73	No abnormalities detected	○						○	
	Salivation		○	○	○	○			○
74	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
75	No abnormalities detected	○							
	Salivation		○	○	○	○	○	○	○
76	No abnormalities detected								○
	Salivation	○	○	○	○	○	○		
77	No abnormalities detected	○			○				
	Salivation		○	○		○	○	○	
78	No abnormalities detected	○	○	○	○			○	○
	Salivation					○			
79	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
80	No abnormalities detected	○		○					○
	Salivation		○		○	○	○		

## Addendum 1-29 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

Vehicle control

Animal No.	Signs	Mating Period (first mating)				(day)
		1	2	3	4	
41	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
42	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
43 <sup>a)</sup>						
44 <sup>a)</sup>						
45	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
46 <sup>a)</sup>						
47	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
48	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
49	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
50	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

a) Signs were stated in the pregnant period since copulation was confirmed on day 1 of mating period.

## Addendum 1-30 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Mating Period (first mating)				(day)
		1	2	3	4	
51	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
52	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
53	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
54	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
55 <sup>a)</sup>						
56	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
57	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
58	No abnormalities detected	<input type="radio"/>				
59 <sup>a)</sup>						
60 <sup>a)</sup>						

a) Signs were stated in the pregnant period since copulation was confirmed on day 1 of mating period.

## Addendum 1-31 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Mating Period (first mating)			(day)
		1	2	3	
61	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
62	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
63	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
64	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
65	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
66	Wound (chest)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
	Wound (between vagina and anus)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
	Scab formation (chest)			<input type="radio"/>	
	Scab formation (between vagina and anus)			<input type="radio"/>	
67	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
68	No abnormalities detected	<input type="radio"/>			
69 <sup>a)</sup>					
70	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		

a) Signs were stated in the pregnant period since copulation was confirmed on day 1 of mating period.



## Addendum 1-32 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Mating Period (first mating)							(day)
		1	2	3	4	5	6	7	
71	Salivation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
72	Salivation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>					
73 <sup>a)</sup>									
74	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
75 <sup>a)</sup>									
76 <sup>a)</sup>									
77 <sup>a)</sup>									
78	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
79	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>						
80	No abnormalities detected		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>				<input type="radio"/>
	Salivation	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

a) Signs were stated in the pregnant period since copulation was confirmed on day 1 of mating period.

## Addendum 1-33 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Mating Period (first mating)							(day)
		8	9	10	11	12	13	14	
74	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>				
80	Salivation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

## Addendum 1-34 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Mating Period (second mating)			(day)
		1	2	3	
80	No abnormalities detected			○	
	Salivation	○	○		

## Addendum 1-35 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

Vehicle control

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		0	1	2	3	4	5	6	
41	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
42	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
43	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
44	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
45	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
46	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
47	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
48	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
49	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
50	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-36 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		0	1	2	3	4	5	6	
51	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
52	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
53	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
54	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
55	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
	Loss of hair (forelimb)								○
56	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
57	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
58	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
59	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
60	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-37 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		0	1	2	3	4	5	6	
61	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
62	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
63	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
64	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
65	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
66	No abnormalities detected				○	○	○	○	
	Scab formation (chest)	○	○	○					
	Scab formation (between vagina and anus)	○	○	○					
67	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
68	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
69	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
70	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-38 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		0	1	2	3	4	5	6	
71	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	
72	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	
73	No abnormalities detected			○	○				
	Salivation	○	○			○	○	○	
74	No abnormalities detected			○	○	○	○	○	
	Salivation	○	○						
75	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	
76	No abnormalities detected		○	○					
	Salivation	○			○	○	○	○	
77	No abnormalities detected				○				
	Salivation	○	○	○		○	○	○	
78	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	
79	No abnormalities detected	○	○	○	○	○			
	Salivation						○	○	
80	No abnormalities detected	○					○	○	
	Salivation		○	○	○				○

## Addendum 1-39 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

Vehicle control

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		7	8	9	10	11	12	13	
41	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
42	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
43	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
44	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
45	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
46	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
47	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
48	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
49	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
50	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	



## Addendum 1-40 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		7	8	9	10	11	12	13	
51	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
52	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
53	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
54	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
55	Loss of hair (forelimb)	○	○	○	○	○	○	○	○
56	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
57	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
58	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
59	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
60	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-41 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		7	8	9	10	11	12	13	
61	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
62	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
63	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
64	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
65	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
66	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
67	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
68	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
69	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	
70	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-42 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		7	8	9	10	11	12	13	
71	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	
72	No abnormalities detected								○
	Salivation	○	○	○	○	○	○		
73	No abnormalities detected	○							
	Salivation		○	○	○	○	○	○	
74	No abnormalities detected	○	○	○	○	○			○
	Salivation							○	
75	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	
76	No abnormalities detected						○		
	Salivation	○	○	○	○			○	○
77	No abnormalities detected						○		
	Salivation	○	○	○	○			○	○
78	No abnormalities detected			○					
	Salivation	○	○		○	○	○	○	
79	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	
80	No abnormalities detected	○	○	○	○			○	○
	Salivation						○		

## Addendum 1-43 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

Vehicle control

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		14	15	16	17	18	19	20	
41	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
42	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
43	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
44	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
45	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
46	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
47	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
48	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
49	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
50	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-44 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		14	15	16	17	18	19	20	
51	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
52	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
53	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
54	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
55	Loss of hair (forelimb)	○	○	○	○	○	○	○	○
56	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
57	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
58	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
59	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
60	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-45 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		14	15	16	17	18	19	20	
61	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
62	No abnormalities detected	○	○		○	○	○	○	○
	Salivation			○					
63	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
64	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
65	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
66	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
67	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
68	No abnormalities detected	○	○		○	○	○	○	○
	Salivation			○					
69	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○
70	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	○

## Addendum 1-46 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period							(day)
		14	15	16	17	18	19	20	
71	No abnormalities detected		○	○	○	○	○	○	
	Salivation	○							
72	No abnormalities detected		○		○		○	○	
	Salivation	○		○		○			
73	No abnormalities detected					○		○	
	Salivation	○	○	○	○		○		
74	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○		
	Salivation								○
75	Salivation	○	○	○	○		○	○	
	Loss of hair (lumbus)		○	○	○	○	○	○	
76	No abnormalities detected				○				
	Salivation	○	○	○		○	○	○	
77	Salivation	○	○	○	○	○	○	○	
78	No abnormalities detected	○			○		○		
	Salivation		○	○		○			
	Decreased spontaneous locomotion								○
	Eyelid closure								○
	Incomplete eyelid opening								○
79	No abnormalities detected	○				○	○		
	Salivation		○	○	○				
	Decreased spontaneous locomotion								○
	Decreased respiratory rate								○
	Eyelid closure								○
	Incomplete eyelid opening								○
80	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-47 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

Vehicle control

Animal No.	Signs	Pregnant period	
		21	(day)
41	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
42	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
43	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
44	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
45	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
46	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
47	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
48	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
49	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
50	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	



## Addendum 1-48 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period		(day)
		21	22	
51	No abnormalities detected	<input type="radio"/>		
52	No abnormalities detected	<input type="radio"/>		
53	No abnormalities detected	<input type="radio"/>		
54	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
55	Loss of hair (forelimb)	<input type="radio"/>		
56	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
57	No abnormalities detected	<input type="radio"/>		
58	No abnormalities detected	<input type="radio"/>		
60	No abnormalities detected	<input type="radio"/>		

## Addendum 1-49 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period	
		21	(day)
61	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
63	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
64	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
65	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
66	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
67	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	
68	Loss of hair (forelimb)	<input type="radio"/>	
69	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	

## Addendum 1-50 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Pregnant period		(day)
		21	22	
71	No abnormalities detected		○	
	Salivation	○		
72	Salivation	○		
73	Salivation	○		
	Decreased spontaneous locomotion	○		
	Incomplete eyelid opening	○		
	Staining around nose and mouth	○		
	Death		○	
74	No abnormalities detected	○	○	
75	Salivation	○		
	Loss of hair (lumbus)	○		
76	No abnormalities detected	○		
	Salivation		○	
	Decreased spontaneous locomotion		○	
	Decreased respiratory rate		○	
	Incomplete eyelid opening		○	
	Paleness		○	
	Staining around nose and mouth		○	
77	No abnormalities detected	○		
78	Salivation	○		
	Decreased spontaneous locomotion	○		
	Eyelid closure	○		
79	Salivation	○		
	Decreased spontaneous locomotion	○		
80	No abnormalities detected	○		

## Addendum 1-51 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

Vehicle control

Animal No.	Signs	Nursing period					(day)
		0	1	2	3	4	
41	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
42	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
43	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
44	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
45	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
46	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
47	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
48	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
49	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
50	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-52 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

1 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Nursing period					(day)
		0	1	2	3	4	
51	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
52	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
53	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
54	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
55	Loss of hair (forelimb)	○	○	○	○	○	
56	Sacrifice <sup>a)</sup>	○					
57	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
58	Loss of hair (forelimb)	○	○	○	○	○	
59	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
60	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	

a) Sacrificed because all her pups were cannibalized.

## Addendum 1-53 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

5 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Nursing period					(day)
		0	1	2	3	4	
61	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
62	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
63	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
64	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
65	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
66	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
67	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
68	Loss of hair (forelimb)	○	○	○	○	○	
69	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	
70	No abnormalities detected	○	○	○	○	○	

## Addendum 1-54 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs of individual animals:P female

20 mg/kg/day

Animal No.	Signs	Nursing period					(day)
		0	1	2	3	4	
71	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
72	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
74	No abnormalities detected	<input type="radio"/>					
	Salivation		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		
	Staining around nose and mouth		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Emaciation			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
75	Salivation		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
	Loss of hair (lumbus)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
	Emaciation					<input type="radio"/>	
	Decreased spontaneous locomotion	<input type="radio"/>					
	Decreased respiratory rate	<input type="radio"/>					
	Eyelid closure	<input type="radio"/>					
76	Incomplete eyelid opening	<input type="radio"/>					
	Paleness	<input type="radio"/>					
	Staining around nose and mouth	<input type="radio"/>					
	Death		<input type="radio"/>				
77	Salivation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
	Emaciation					<input type="radio"/>	
78	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
79	No abnormalities detected		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>	
	Salivation	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
80	No abnormalities detected	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Day of administration					
		1	3	10	17	24	31
Vehicle control	1	383.8	391.0	413.5	445.0	473.3	506.8
	2	360.2	371.2	391.9	403.1	436.9	460.1
	3	361.3	373.3	383.8	397.5	420.7	439.0
	4	359.2	364.6	383.5	402.4	428.2	443.5
	5	390.9	391.9	416.5	436.4	455.4	472.0
	6	375.5	382.2	410.2	440.7	472.1	497.2
	7	380.8	391.3	413.3	429.7	449.5	471.9
	8	366.1	377.6	407.2	425.9	445.1	468.1
	9	393.4	405.4	455.2	471.0	492.1	523.4
	10	377.5	388.5	424.8	452.1	481.5	512.8
1	11	362.6	370.2	396.2	414.4	434.4	464.8
	12	386.8	396.4	425.2	440.0	468.8	488.9
	13	356.7	369.6	399.1	410.6	438.6	457.2
	14	354.9	360.6	375.9	390.4	410.2	430.3
	15	346.1	356.0	370.1	391.2	412.8	433.8
	16	379.1	390.7	419.7	450.1	472.5	507.7
	17	378.4	387.1	409.2	430.8	467.8	491.8
	18	393.3	406.6	435.5	458.1	495.0	526.9
	19	370.1	380.1	403.8	424.1	443.4	464.9
	20	379.9	394.2	420.3	449.1	474.8	494.0
5	21	384.1	395.3	429.7	457.0	489.1	512.1
	22	375.4	386.3	412.8	417.0	447.8	466.9
	23	374.3	385.8	408.7	433.2	459.7	483.5
	24	395.9	408.7	434.1	446.2	491.5	524.8
	25	363.2	373.4	399.2	410.9	427.7	448.7
	26	377.2	388.3	409.0	424.3	445.3	463.1
	27	367.0	376.0	395.3	418.6	442.8	461.9
	28	374.3	385.0	414.7	442.7	464.1	482.8
	29	355.5	364.5	385.5	406.8	422.1	437.6
	30	359.7	372.6	390.4	404.8	428.4	449.8
20	31	365.1	375.3	380.2	389.5	411.9	427.9
	32	363.2	374.3	397.3	411.6	425.1	439.9
	33	386.1	384.9	400.1	417.3	443.2	450.9
	34	392.6	399.6	432.2	453.4	464.7	484.3
	35	367.1	353.4	324.8	349.8	383.1	388.0
	36	383.4	392.1	406.5	426.3	450.8	474.9
	37	375.1	383.3	395.4	412.2	444.7	467.9
	38	359.9	368.4	390.6	401.3	423.0	442.9
	39	356.3	362.8	381.5	396.4	425.0	443.6
	40	377.4	385.0	404.8	423.6	450.5	469.0



Addendum 2-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Body weights of individual animals(g) : P female (before mating)

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Day of administration			
		1	3	7	14
Vehicle control	41	245.7	242.5	250.0	262.1
	42	245.3	262.7	270.0	282.1
	43	241.6	239.3	242.8	247.1
	44	249.7	244.6	249.2	264.6
	45	253.8	247.9	246.2	275.9
	46	240.1	232.9	231.0	244.9
	47	237.7	248.3	253.1	259.2
	48	237.7	252.3	259.2	273.1
	49	243.0	247.5	254.4	263.7
	50	253.7	258.4	269.5	280.9
1	51	243.0	253.6	265.3	272.1
	52	250.5	243.4	250.9	273.1
	53	239.7	243.0	243.1	252.5
	54	244.9	258.4	263.2	267.6
	55	259.7	260.2	264.9	282.8
	56	241.7	253.1	260.1	271.3
	57	246.9	259.8	263.7	274.2
	58	240.0	247.7	253.0	276.2
	59	240.4	241.8	243.4	261.8
	60	252.6	252.8	259.8	283.2
5	61	241.2	242.6	250.1	259.3
	62	243.0	257.0	266.3	281.6
	63	234.7	238.6	243.3	251.0
	64	247.8	250.4	260.0	270.2
	65	250.3	258.8	264.9	276.6
	66	238.0	245.0	252.0	266.0
	67	240.1	255.5	271.7	284.9
	68	258.1	266.7	272.7	288.2
	69	256.4	256.3	266.7	296.3
	70	237.8	250.3	255.2	261.2
20	71	243.2	247.3	251.7	261.4
	72	251.0	251.6	260.7	268.7
	73	256.2	265.6	272.0	280.2
	74	238.4	245.7	251.8	264.7
	75	241.1	239.5	247.8	264.3
	76	253.1	252.6	253.3	272.0
	77	245.0	241.8	248.8	265.0
	78	237.3	252.6	257.5	271.1
	79	249.0	261.4	270.8	290.2
	80	239.1	246.7	252.4	265.5

Addendum 2-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Body weights of individual animals(g) : P female (pregnant period)

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Day of pregnancy				
		0	7	14	17	20
Vehicle control	41	269.5	305.9	333.4	358.5	383.6
	42	287.4	323.0	360.5	395.7	445.0
	43	248.7	294.8	329.0	352.8	375.3
	44	267.2	302.0	335.0	357.1	392.4
	45	278.5	311.9	341.3	373.9	411.2
	46	244.4	288.8	318.6	346.8	378.9
	47	270.2	312.2	339.4	365.6	407.4
	48	273.2	320.8	353.5	378.0	425.7
	49	275.3	315.6	352.5	385.8	426.5
	50	287.6	332.6	369.5	409.3	446.8
1	51	286.0	325.0	359.5	382.7	422.9
	52	271.9	315.5	348.7	380.4	427.0
	53	263.5	300.1	335.9	356.9	393.9
	54	273.9	300.9	330.7	380.2	389.0
	55	290.9	336.8	372.8	404.2	449.3
	56	272.9	298.5	334.7	355.1	376.1
	57	279.9	314.5	353.1	381.7	424.0
	58	275.0	313.1	342.3	389.8	416.1
	59	262.7	308.4	346.6	373.5	408.6
	60	283.3	320.4	346.6	378.6	409.5
5	61	263.2	291.9	315.5	329.2	356.3
	62	283.1	324.5	364.3	392.4	428.9
	63	260.0	296.5	332.3	361.8	397.4
	64	281.5	307.1	352.7	380.5	423.3
	65	281.7	311.5	347.3	378.2	423.5
	66	261.8	304.6	340.5	368.8	411.5
	67	261.6	323.1	363.3	392.1	430.8
	68	284.5	328.7	370.2	392.8	431.6
	69	299.3	350.4	384.4	411.9	450.2
	70	269.1	310.1	354.3	379.2	413.3
20	71	276.8	324.9	347.2	371.8	388.7
	72	281.6	321.2	354.7	379.3	394.7
	73	283.5	300.4	328.9	353.3	354.3
	74	297.3	329.6	351.8	379.6	423.7
	75	270.6	292.0	311.3	321.3	313.4
	76	272.1	297.8	336.6	370.3	415.1
	77	267.5	294.9	329.8	356.8	368.7
	78	284.2	310.3	330.9	356.3	372.2
	79	293.2	314.0	355.2	379.8	393.7
	80	298.5	315.9	353.2	376.4	398.4

Addendum 2-4 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH E16-0033  
 Body weights of individual animals(g) : P female (nursing period)

Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Day of nursing	
		0	4
Vehicle control	41	305.8	312.7
	42	336.7	383.5
	43	301.7	308.9
	44	308.2	333.5
	45	280.9	329.1
	46	280.2	314.1
	47	319.0	323.5
	48	315.9	344.1
	49	307.3	299.8
	50	364.6	371.8
1	51	321.7	336.6
	52	330.4	357.8
	53	322.3	331.3
	54	290.3	329.2
	55	312.2	335.2
	57	342.8	389.0
	58	304.1	309.0
	59	328.0	329.5
	60	325.3	311.2
	5	61	308.4
62		351.9	383.2
63		322.7	326.5
64		321.0	356.3
65		330.6	353.8
66		317.8	348.2
67		349.7	360.9
68		366.4	359.9
69		372.4	335.9
70		350.8	341.9
20	71	273.0	300.2
	72	282.6	302.9
	74	296.4	295.5
	75	265.1	246.8
	77	275.9	274.4
	78	299.8	327.0
	79	296.0	299.8
	80	312.4	321.5

Addendum 3-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Food consumption of individual animals(g/rat/day) : p male

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Day of administration			
		1	3	10	33
Vehicle control	1	23.3	24.6	24.0	26.6
	2	23.4	23.4	22.6	26.5
	3	21.1	27.3	24.1	24.8
	4	25.5	22.7	23.0	23.7
	5	28.2	23.3	23.6	23.3
	6	24.7	23.8	23.8	25.7
	7	25.2	26.5	25.0	26.7
	8	23.9	24.6	25.1	25.1
	9	26.4	31.3	30.2	28.4
	10	22.8	26.6	26.6	27.6
1	11	22.3	21.9	23.0	26.2
	12	22.5	26.0	25.2	25.1
	13	20.7	22.8	23.9	24.5
	14	24.3	23.6	23.7	25.6
	15	20.9	22.2	21.0	25.8
	16	25.8	28.1	27.2	26.6
	17	26.9	27.1	25.2	26.9
	18	27.8	28.3	27.9	30.2
	19	23.3	23.8	25.1	23.9
	20	25.6	26.9	26.9	26.8
5	21	24.8	25.0	26.1	28.4
	22	25.0	26.0	24.7	25.4
	23	25.5	27.5	25.8	26.4
	24	28.1	27.5	27.2	30.7
	25	25.6	26.3	26.3	26.1
	26	23.7	25.4	24.0	27.1
	27	24.6	26.3	24.7	27.0
	28	23.0	24.4	24.6	26.0
	29	25.3	24.1	24.8	24.9
	30	24.0	26.6	25.5	25.9
20	31	25.4	21.3	21.8	27.4
	32	23.1	23.7	23.0	24.6
	33	25.5	17.6	20.3	26.5
	34	25.5	24.4	27.2	27.5
	35	23.7	14.7	10.0	21.2
	36	26.4	23.1	22.9	27.4
	37	24.6	19.5	19.7	25.8
	38	22.5	22.8	24.0	25.5
	39	27.9	23.1	23.6	25.7
	40	24.1	23.6	24.3	27.3

Addendum 3-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH E16-0033  
 Food consumption of individual animals(g/rat/day) : p female (before mating)

Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Day of administration		
		1	7	14
Vehicle control	41	18.2	17.1	20.3
	42	13.4	19.5	19.9
	43	19.3	17.0	17.5
	44	21.0	17.0	19.0
	45	20.9	18.5	20.9
	46	20.3	18.4	17.0
	47	17.8	17.6	18.1
	48	14.0	18.0	18.9
	49	15.0	17.2	19.1
	50	22.0	19.4	22.4
1	51	17.2	18.8	19.1
	52	21.6	17.8	20.3
	53	18.0	18.1	19.4
	54	15.3	18.9	17.8
	55	21.4	20.8	22.3
	56	13.4	17.3	17.7
	57	15.4	17.8	18.3
	58	20.2	18.8	19.5
	59	18.3	17.7	19.5
	60	20.0	19.1	21.8
5	61	19.9	17.2	17.9
	62	13.2	18.3	19.5
	63	18.0	17.1	18.8
	64	19.4	18.8	19.8
	65	21.4	20.8	22.0
	66	16.8	17.7	19.1
	67	15.8	21.1	21.5
	68	18.2	20.0	20.5
	69	21.7	20.2	24.2
	70	16.3	18.7	18.3
20	71	18.1	18.1	18.0
	72	17.6	18.8	18.8
	73	18.5	17.9	18.9
	74	15.4	18.4	18.4
	75	18.8	18.9	19.4
	76	21.0	17.7	19.8
	77	21.2	18.3	19.2
	78	14.6	18.0	19.5
	79	17.1	17.9	20.7
	80	18.8	17.3	19.8

Addendum 3-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH E16-0033  
 Food consumption of individual animals(g/rat/day) : p female (pregnant period)

Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Day of pregnancy			
		7	14	17	20
Vehicle control	41	23.6	24.3	23.1	17.7
	42	21.9	26.6	29.0	25.7
	43	23.1	25.6	26.5	21.0
	44	20.6	22.6	23.7	20.5
	45	22.1	22.6	25.0	21.0
	46	23.2	24.4	25.4	21.1
	47	22.6	23.4	24.0	22.8
	48	24.0	25.8	25.6	26.2
	49	22.4	24.6	24.3	21.4
	50	25.3	27.9	30.1	23.9
1	51	15.1	24.6	23.4	22.7
	52	23.4	24.2	26.7	24.1
	53	21.1	24.4	25.1	21.2
	54	20.8	22.4	25.0	21.1
	55	27.1	27.7	28.0	21.4
	56	18.0	24.0	25.2	24.9
	57	21.4	24.5	26.0	25.8
	58	22.6	23.8	23.4	21.5
	59	23.6	26.5	27.9	20.0
	60	24.3	25.8	26.1	19.8
5	61	19.4	21.7	21.3	19.4
	62	23.7	28.4	27.3	23.2
	63	21.7	24.2	26.5	22.7
	64	17.5	25.1	24.1	18.5
	65	21.7	26.6	27.9	20.6
	66	21.4	24.4	25.3	22.9
	67	23.5	27.9	29.1	24.0
	68	23.1	26.2	25.5	23.3
	69	27.6	30.7	29.1	21.4
	70	23.3	26.5	25.0	23.9
20	71	24.7	25.0	29.0	19.1
	72	22.9	26.2	27.0	16.4
	73	20.4	21.0	22.3	10.4
	74	22.1	24.3	26.3	22.7
	75	19.1	21.3	19.5	7.3
	76	21.3	25.8	29.1	18.7
	77	20.1	24.3	22.2	11.1
	78	20.5	20.4	24.6	12.4
	79	23.6	26.3	20.4	9.5
	80	20.2	24.3	26.3	20.3

Addendum 3-4    Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH    E16-0033  
 Food consumption of individual animals(g/rat/day) : p female (nursing period)

Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Day of nursing
		4
Vehicle control	41	19.7
	42	31.8
	43	21.8
	44	34.2
	45	27.2
	46	25.6
	47	21.6
	48	28.5
	49	13.9
	50	37.2
1	51	23.4
	52	31.5
	53	28.7
	54	35.2
	55	28.5
	57	35.7
	58	18.4
	59	23.9
	60	16.1
	5	61
62		30.7
63		32.8
64		35.2
65		34.1
66		36.4
67		31.0
68		27.9
69		15.8
70		25.4
20	71	32.4
	72	18.7
	74	14.3
	75	3.8
	77	14.7
	78	28.8
	79	12.3
	80	26.2

Addendum 4-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Mating and fertility findings of individual animals (first mating): P

Exp.group (mg/kg/day)	Mating couple		Copulation <sup>#</sup> confirmation	Duration of <sup>a)</sup> mating (day)	Pregnancy <sup>#</sup> confirmation
	Female No.	Male No.			
Vehicle control	41	1	○	4	○
	42	2	○	3	○
	43	3	○	1	○
	44	4	○	1	○
	45	5	○	5	○
	46	6	○	1	○
	47	7	○	4	○
	48	8	○	3	○
	49	9	○	4	○
	50	10	○	4	○

#: ○; Confirmed, ×; Not confirmed.

a): Value represents the days required for successful copulation.



Addendum 4-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Mating and fertility findings of individual animals (first mating): P

Exp.group (mg/kg/day)	Mating couple		Copulation <sup>#</sup> confirmation	Duration of <sup>a)</sup> mating (day)	Pregnancy <sup>#</sup> confirmation
	Female No.	Male No.			
1	51	11	○	4	○
	52	12	○	5	○
	53	13	○	4	○
	54	14	○	3	○
	55	15	○	1	○
	56	16	○	3	○
	57	17	○	3	○
	58	18	○	2	○
	59	19	○	1	○
	60	20	○	1	○

#: ○; Confirmed, ×; Not confirmed.

a): Value represents the days required for successful copulation.

Addendum 4-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Mating and fertility findings of individual animals (first mating): P

Exp.group (mg/kg/day)	Mating couple		Copulation <sup>#</sup> confirmation	Duration of <sup>a)</sup> mating (day)	Pregnancy <sup>#</sup> confirmation
	Female No.	Male No.			
5	61	21	○	4	○
	62	22	○	3	○
	63	23	○	4	○
	64	24	○	4	○
	65	25	○	3	○
	66	26	○	4	○
	67	27	○	4	○
	68	28	○	2	○
	69	29	○	1	○
	70	30	○	3	○

#: ○; Confirmed, ×; Not confirmed.

a): Value represents the days required for successful copulation.

Addendum 4-4 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Mating and fertility findings of individual animals (first mating): P

Exp.group (mg/kg/day)	Mating couple		Copulation <sup>#</sup> confirmation	Duration of <sup>a)</sup> mating (day)	Pregnancy <sup>#</sup> confirmation
	Female No.	Male No.			
20	71	31	○	4	○
	72	32	○	4	○
	73	33	○	1	○ <sup>b)</sup>
	74	34	○	12	○
	75	35	○	1	○
	76	36	○	1	○
	77	37	○	1	○
	78	38	○	3	○
	79	39	○	3	○
	80	40	×	-	-

#: ○; Confirmed, ×; Not confirmed.

a): Value represents the days required for successful copulation.

b): Death at pregnant on day 22.

Addendum 4-5 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Mating and fertility findings of individual animals (second mating): P

Exp.group (mg/kg/day)	Mating couple		Copulation <sup>#</sup> confirmation	Duration of <sup>a)</sup> mating (day)	Pregnancy <sup>#</sup> confirmation
	Female No.	Male No.			
20	80	31	○	3 <sup>b)</sup>	○

#: ○; Confirmed, ×; Not confirmed.

a): Value represents the days required for successful copulation.

b): Total mating period is 17 days of 14 days(first mating) and 3 days(second mating).

Addendum 5-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Absolute organ weights of individual animals: P

E16-0033

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Heart (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Prostate (g)	Seminal vesicle (g)	Ovary (mg)	Uterus (g)	Body weight (g)
Male	Vehicle control	1	1.37	3.59	1.41	1.10	1.85	-	-	506.6
		2	1.45	3.30	1.25	0.91	1.24	-	-	464.3
		3	1.39	3.33	1.28	1.24	1.81	-	-	444.6
		4	1.31	3.19	1.39	1.13	2.09	-	-	447.8
		5	1.50	3.64	1.35	1.13	1.53	-	-	478.6
		6	1.28	3.37	1.29	1.33	1.89	-	-	502.1
		7	1.55	2.89	1.19	1.24	1.61	-	-	477.9
		8	1.35	3.57	1.26	1.19	1.62	-	-	474.2
		9	1.36	3.44	1.47	1.18	1.71	-	-	529.4
		10	1.59	3.78	1.20	1.17	2.23	-	-	519.1
	1	11	1.33	2.65	0.93	1.20	1.56	-	-	464.9
		12	1.52	3.69	1.43	1.42	1.87	-	-	497.6
		13	1.29	3.17	1.27	1.24	1.83	-	-	461.1
		14	1.27	2.76	1.25	1.17	1.87	-	-	431.3
		15	1.27	3.75	1.39	1.11	1.82	-	-	439.0
		16	1.31	2.99	1.39	1.13	1.73	-	-	508.5
		17	1.50	3.35	1.25	1.14	1.55	-	-	496.1
		18	1.43	3.28	1.19	1.29	1.77	-	-	537.9
		19	1.25	3.17	1.26	1.23	1.74	-	-	465.6
		20	1.58	3.34	1.28	1.23	2.20	-	-	504.4
	5	21	1.39	3.40	1.38	1.00	1.58	-	-	520.3
		22	1.36	3.02	1.25	0.96	1.43	-	-	469.9
		23	1.41	3.29	1.25	1.26	1.98	-	-	489.1
		24	1.39	3.82	1.37	1.34	1.72	-	-	529.1
		25	1.29	3.50	1.38	0.90	1.88	-	-	455.2
		26	1.48	3.62	1.31	0.74	1.48	-	-	471.9
		27	1.48	3.57	1.36	1.26	1.88	-	-	477.6
		28	1.43	3.70	1.38	1.09	1.87	-	-	488.7
		29	1.39	3.34	1.10	1.20	1.84	-	-	440.6
		30	1.35	3.34	1.29	1.11	2.12	-	-	457.1
	20	31	1.25	2.02	0.84	0.90	0.86	-	-	433.2
		32	1.22	3.02	1.21	1.06	1.56	-	-	445.8
		33	1.43	3.16	1.24	1.03	1.55	-	-	459.6
		34	1.42	3.52	1.34	1.13	1.88	-	-	486.1
		35	1.04	3.34	1.20	0.77	1.18	-	-	390.7
		36	1.48	3.89	1.58	0.89	1.84	-	-	482.3
		37	1.31	3.53	1.36	1.13	1.42	-	-	473.5
		38	1.31	3.52	1.33	0.65	1.36	-	-	444.1
		39	1.48	3.60	1.35	1.30	1.70	-	-	450.4
		40	1.28	3.30	1.31	1.29	1.85	-	-	480.0

Addendum 5-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Absolute organ weights of individual animals: P

E16-0033

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Heart (g)	Testis (g)	Epididymis (g)	Prostate (g)	Seminal vesicle (g)	Ovary (mg)	Uterus (g)	Body weight (g)
Female	Vehicle control	41	0.86	-	-	-	-	90.9	0.78	312.7
		42	1.18	-	-	-	-	100.7	0.81	363.5
		43	1.00	-	-	-	-	115.0	0.56	308.9
		44	0.95	-	-	-	-	96.0	0.61	333.5
		45	0.87	-	-	-	-	101.0	0.61	329.1
		46	0.88	-	-	-	-	104.1	0.83	314.1
		47	0.98	-	-	-	-	96.9	0.62	323.5
		48	1.10	-	-	-	-	96.1	0.70	344.1
		49	0.91	-	-	-	-	101.6	0.88	299.8
		50	1.01	-	-	-	-	115.4	0.65	371.8
	1	51	0.95	-	-	-	-	93.5	0.67	336.6
		52	1.05	-	-	-	-	109.8	0.64	357.8
		53	0.96	-	-	-	-	102.6	0.73	331.3
		54	0.93	-	-	-	-	78.3	0.48	329.2
		55	1.01	-	-	-	-	106.3	0.86	335.2
		56 a)	1.09	-	-	-	-	105.1	1.96	332.7
		57	1.16	-	-	-	-	80.7	0.51	369.0
		58	0.79	-	-	-	-	107.5	0.69	309.0
		59	1.05	-	-	-	-	89.4	0.78	329.5
		60	0.89	-	-	-	-	114.7	0.71	311.2
	5	61	0.94	-	-	-	-	91.3	0.54	316.4
		62	1.16	-	-	-	-	101.1	0.74	363.2
		63	0.95	-	-	-	-	138.5	0.80	326.5
		64	1.07	-	-	-	-	132.9	0.74	356.3
		65	1.08	-	-	-	-	100.6	0.67	353.8
		66	1.08	-	-	-	-	103.7	0.54	348.2
		67	1.07	-	-	-	-	128.1	0.69	360.9
		68	1.00	-	-	-	-	117.7	0.80	359.9
		69	0.91	-	-	-	-	97.3	0.58	335.9
		70	1.12	-	-	-	-	104.7	0.63	341.9
	20	71	1.05	-	-	-	-	122.3	0.68	300.2
		72	0.85	-	-	-	-	98.1	0.76	302.9
73 b)		1.24	-	-	-	-	108.3	4.75	340.6	
74		0.73	-	-	-	-	90.6	0.65	295.5	
75		0.66	-	-	-	-	107.4	0.52	246.8	
76 b)		1.66	-	-	-	-	115.4	7.41	372.4	
77		0.73	-	-	-	-	113.7	0.51	274.4	
78		0.99	-	-	-	-	102.0	0.53	327.0	
79		0.91	-	-	-	-	113.1	0.75	299.8	
80		0.92	-	-	-	-	89.9	0.64	321.5	

a) Dam all her pups were dead.  
 b) Dead animal.

Addendum 6-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Relative organ weights of individual animals: P : Male

E16-0033

Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Heart (g/100g)	Testis (g/100g)	Epididymis (g/100g)	Prostate (g/100g)	Seminal vesicle (g/100g)	Ovary (mg/100g)	Uterus (g/100g)	Body weight (g)
Vehicle control	1	0.27	0.71	0.28	0.22	0.37	-	-	506.6
	2	0.31	0.71	0.27	0.20	0.27	-	-	464.3
	3	0.31	0.75	0.29	0.28	0.41	-	-	444.6
	4	0.29	0.71	0.31	0.25	0.47	-	-	447.8
	5	0.31	0.76	0.28	0.24	0.32	-	-	478.6
	6	0.25	0.67	0.26	0.26	0.38	-	-	502.1
	7	0.32	0.60	0.25	0.26	0.34	-	-	477.9
	8	0.28	0.75	0.27	0.25	0.34	-	-	474.2
	9	0.26	0.65	0.28	0.22	0.32	-	-	529.4
	10	0.31	0.73	0.23	0.23	0.43	-	-	519.1
1	11	0.29	0.57	0.20	0.26	0.34	-	-	464.9
	12	0.31	0.74	0.29	0.29	0.38	-	-	497.6
	13	0.28	0.69	0.28	0.27	0.40	-	-	461.1
	14	0.29	0.64	0.29	0.27	0.43	-	-	431.3
	15	0.29	0.85	0.32	0.25	0.41	-	-	439.0
	16	0.26	0.59	0.27	0.22	0.34	-	-	508.5
	17	0.30	0.68	0.25	0.23	0.31	-	-	496.1
	18	0.27	0.61	0.22	0.24	0.33	-	-	537.9
	19	0.27	0.68	0.27	0.26	0.37	-	-	465.6
	20	0.31	0.66	0.25	0.24	0.44	-	-	504.4
5	21	0.27	0.65	0.27	0.19	0.30	-	-	520.3
	22	0.29	0.64	0.27	0.20	0.30	-	-	469.9
	23	0.29	0.67	0.26	0.26	0.40	-	-	489.1
	24	0.28	0.72	0.26	0.25	0.33	-	-	529.1
	25	0.28	0.77	0.30	0.20	0.41	-	-	455.2
	26	0.31	0.77	0.28	0.16	0.31	-	-	471.9
	27	0.31	0.75	0.28	0.26	0.39	-	-	477.6
	28	0.29	0.76	0.28	0.22	0.38	-	-	488.7
	29	0.32	0.76	0.25	0.27	0.42	-	-	440.6
	30	0.30	0.73	0.28	0.24	0.46	-	-	457.1
20	31	0.29	0.47	0.19	0.21	0.20	-	-	433.2
	32	0.27	0.68	0.27	0.24	0.35	-	-	445.8
	33	0.31	0.69	0.27	0.22	0.34	-	-	459.6
	34	0.29	0.72	0.28	0.23	0.39	-	-	486.1
	35	0.27	0.85	0.31	0.20	0.30	-	-	390.7
	36	0.31	0.81	0.33	0.18	0.38	-	-	482.3
	37	0.28	0.75	0.29	0.24	0.30	-	-	473.5
	38	0.29	0.79	0.30	0.15	0.31	-	-	444.1
	39	0.33	0.80	0.30	0.29	0.38	-	-	450.4
	40	0.27	0.69	0.27	0.27	0.39	-	-	480.0

Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Heart (g/100g)	Testis (g/100g)	Epididymis (g/100g)	Prostate (g/100g)	Seminal vesicle (g/100g)	Ovary (mg/100g)	Uterus (g/100g)	Body weight (g)
Vehicle control	41	0.28	-	-	-	-	29.1	0.25	312.7
	42	0.32	-	-	-	-	27.7	0.22	363.5
	43	0.32	-	-	-	-	37.2	0.18	308.9
	44	0.28	-	-	-	-	28.8	0.18	333.5
	45	0.26	-	-	-	-	30.7	0.19	329.1
	46	0.28	-	-	-	-	33.1	0.26	314.1
	47	0.30	-	-	-	-	30.0	0.19	323.5
	48	0.32	-	-	-	-	27.9	0.20	344.1
	49	0.30	-	-	-	-	33.9	0.29	299.8
	50	0.27	-	-	-	-	31.0	0.17	371.8
1	51	0.28	-	-	-	-	27.8	0.20	336.6
	52	0.29	-	-	-	-	30.7	0.18	357.8
	53	0.29	-	-	-	-	31.0	0.22	331.3
	54	0.28	-	-	-	-	23.8	0.15	329.2
	55	0.30	-	-	-	-	31.7	0.26	335.2
	56 a)	0.33	-	-	-	-	31.6	0.59	332.7
	57	0.31	-	-	-	-	21.9	0.14	369.0
	58	0.26	-	-	-	-	34.8	0.22	309.0
	59	0.32	-	-	-	-	27.1	0.24	329.5
	60	0.29	-	-	-	-	36.9	0.23	311.2
5	61	0.30	-	-	-	-	28.9	0.17	316.4
	62	0.32	-	-	-	-	27.8	0.20	363.2
	63	0.29	-	-	-	-	42.4	0.25	326.5
	64	0.30	-	-	-	-	37.3	0.21	356.3
	65	0.31	-	-	-	-	28.4	0.19	353.8
	66	0.31	-	-	-	-	29.8	0.16	348.2
	67	0.30	-	-	-	-	35.5	0.19	360.9
	68	0.28	-	-	-	-	32.7	0.22	359.9
	69	0.27	-	-	-	-	29.0	0.17	335.9
	70	0.33	-	-	-	-	30.6	0.18	341.9
20	71	0.35	-	-	-	-	40.7	0.23	300.2
	72	0.28	-	-	-	-	32.4	0.25	302.9
	73 b)	0.36	-	-	-	-	31.8	1.39	340.6
	74	0.25	-	-	-	-	30.7	0.22	295.5
	75	0.27	-	-	-	-	43.5	0.21	246.8
	76 b)	0.45	-	-	-	-	31.0	1.99	372.4
	77	0.27	-	-	-	-	41.4	0.19	274.4
	78	0.30	-	-	-	-	31.2	0.16	327.0
	79	0.30	-	-	-	-	37.7	0.25	299.8
	80	0.29	-	-	-	-	28.0	0.20	321.5

a) Dam all her pups were dead.

b) Dead animal.



Addendum 7-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Pathological findings of individual animals: P

Sex	Exp.group	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings <sup>a)</sup>
Male	Vehicle control	1	ta	No abnormalities detected	Prostate Round cell infiltration +
		2	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		3	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		4	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		5	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		6	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		7	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		8	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		9	ta	No abnormalities detected	Prostate Round cell infiltration +
		10	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: testes, epididymides, prostate and seminal vesicle.

ta, terminal autopsy.

+, slight.

## Addendum 7-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

## Pathological findings of individual animals: P

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings
		11	ta	No abnormalities detected	Not examined
		12	ta	No abnormalities detected	Not examined
		13	ta	No abnormalities detected	Not examined
		14	ta	No abnormalities detected	Not examined
		15	ta	Kidney Pelvic dilatation (right) Epididymis Whitish region (left, cauda, $\phi$ 4 mm)	Not examined
Male	1	16	ta	No abnormalities detected	Not examined
		17	ta	No abnormalities detected	Not examined
		18	ta	No abnormalities detected	Not examined
		19	ta	No abnormalities detected	Not examined
		20	ta	No abnormalities detected	Not examined

ta, terminal autopsy.

## Addendum 7-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

## Pathological findings of individual animals: P

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings <sup>a)</sup>
Male	5	21	ta	No abnormalities detected	Epididymis Spermatic granuloma ++
		22	ta	No abnormalities detected	Prostate Round cell infiltration ++
		23	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		24	ta	No abnormalities detected	Epididymis Spermatic granuloma +
		25	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		26	ta	No abnormalities detected	Prostate Round cell infiltration +
		27	ta	No abnormalities detected	Epididymis Spermatic granuloma ++
		28	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		29	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		30	ta	No abnormalities detected	Prostate Round cell infiltration +

a) Organs/tissues examined as follows: testes, epididymides, prostate and seminal vesicle.

ta, terminal autopsy.

+, slight; ++, moderate.

## Addendum 7-4 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

## Pathological findings of individual animals: P

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings <sup>a)</sup>
Male	20	31	ta	Testis Small (left) Epididymis Small (left) Seminal vesicle Small	Testis Diffuse atrophy of seminiferous tubules +++ Focal atrophy of seminiferous tubules + Leydig cell hyperplasia + Epididymis Decreased spermatozoa in lumen +++ Germ cell debris in lumen + Seminal vesicle Focal fibrosis with cell infiltration +
		32	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		33	ta	No abnormalities detected	Prostate Round cell infiltration +
		34	ta	No abnormalities detected	Epididymis Spermatic granuloma +
		35	ta	No abnormalities detected	Prostate Round cell infiltration +
		36	ta	No abnormalities detected	Prostate Round cell infiltration ++
		37	ta	No abnormalities detected	Prostate Round cell infiltration +
		38	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		39	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		40	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: testes, epididymides, prostate and seminal vesicle.

ta, terminal autopsy.

+, slight; ++, moderate; +++, severe.

## Addendum 7-5 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

## Pathological findings of individual animals: P

Sex	Exp.group	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings <sup>a)</sup>
Female	Vehicle control	41	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		42	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		43	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		44	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		45	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		46	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		47	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		48	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		49	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		50	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: heart, ovaries, uterus and vagina.

ta, terminal autopsy.

## Addendum 7-6 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

## Pathological findings of individual animals: P

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings
		51	ta	No abnormalities detected	Not examined
		52	ta	No abnormalities detected	Not examined
		53	ta	No abnormalities detected	Not examined
		54	ta	No abnormalities detected	Not examined
		55	ta	Skin	Not examined
				Loss of hair (forelimb)	
Female	1	56	ia-pd	No abnormalities detected	Not examined
		57	ta	No abnormalities detected	Not examined
		58	ta	Skin	Not examined
				Loss of hair (forelimb)	
		59	ta	No abnormalities detected	Not examined
		60	ta	No abnormalities detected	Not examined

ta, terminal autopsy; ia-pd, dam all her pups were dead.

## Addendum 7-7 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

## Pathological findings of individual animals: P

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings
Female	5	61	ta	No abnormalities detected	Not examined
		62	ta	No abnormalities detected	Not examined
		63	ta	No abnormalities detected	Not examined
		64	ta	No abnormalities detected	Not examined
		65	ta	No abnormalities detected	Not examined
		66	ta	No abnormalities detected	Not examined
		67	ta	No abnormalities detected	Not examined
		68	ta	Skin Loss of hair (forelimbs)	Not examined
		69	ta	No abnormalities detected	Not examined
		70	ta	No abnormalities detected	Not examined

ta, terminal autopsy.

Addendum 7-8 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH  
 Pathological findings of individual animals: P

Sex	Exp.group (mg/kg/day)	Animal No.	Fate	Macroscopic findings	Histopathological findings <sup>a)</sup>
Female	20	71	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		72	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		73	fd	Lung Blackish change (cranial lobe and middle lobe of right lung) Heart Distention of atrium	Lung Not examined
		74	ta	Emaciation Thymus Small	No abnormalities detected Thymus Not examined
		75	ta	Emaciation Thymus Small Skin Loss of hair (lumbar)	No abnormalities detected Thymus Not examined Skin Not examined
		76	fd	Urinary bladder Distended with urine Thymus Small	No abnormalities detected Urinary bladder Not examined Uterus Autolysis Thymus Not examined
		77	ta	Emaciation Thymus Small	No abnormalities detected Thymus Not examined
		78	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected
		79	ta	Forestomach Recessed region of mucosa (multiple, $\phi$ 1 mm-2×5 mm) Thymus Small Adrenal Enlargement (bilateral)	No abnormalities detected Forestomach Not examined Thymus Not examined Adrenal Not examined
		80	ta	No abnormalities detected	No abnormalities detected

a) Organs/tissues examined as follows: heart, ovaries, uterus and vagina.  
 ta, terminal autopsy; fd, found dead.



Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	41			42			43			44		
Dam													
	Duration of pregnancy (day)	22			22			22			22		
	Number of implantation sites	14			15			10			13		
Newborns													
		S e x			Male			Female			Total		
Vehicle	Number of newborns	8	4	12	7	7	14	2	7	9	3	9	12
control	Number of stillborns	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	8	4	12	7	7	14	2	7	9	3	9	12
				(85.7)			(93.3)			(90.0)			(92.3)
	Number of deads	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns on day 4 b)	7	4	11	7	7	14	2	7	9	3	9	12
		(87.5)	(100)	(91.7)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.

b) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.

Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	45			46			47			48		
Dam													
	Duration of pregnancy (day)	22			22			22			22		
	Number of implantation sites	16			13			14			15		
Newborns													
	S e x	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Vehicle control	Number of newborns	8	8	16	7	6	13	3	11	14	7	7	14
	Number of stillborns	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	8	8	16 (100)	7	6	13 (100)	3	11	14 (100)	7	7	14 (93.3)
	Number of deads b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	Number of live newborns on day 4 c)	8 (100)	8 (100)	16 (100)	7 (100)	6 (100)	13 (100)	3 (100)	11 (100)	14 (100)	6 (85.7)	7 (100)	13 (92.9)

- a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.  
 b) Value in brackets is the number of cannibalism.  
 c) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.

Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	49			50		
<b>Dam</b>							
	Duration of pregnancy (day)	22			22		
	Number of implantation sites	15			16		
<b>Newborns</b>							
	<b>S e x</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
Vehicle	Number of newborns	8	5	13	8	7	15
control	Number of stillborns	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	8	5	13	8	7	15
				(86.7)			(93.8)
	Number of deads	0	0	0	1	0	1
	Number of live newborns on day 4 b)	8	5	13	7	7	14
		(100)	(100)	(100)	(87.5)	(100)	(93.3)

a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.  
 b) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.

Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	51			52			53			54		
Dam													
	Duration of pregnancy (day)	22			22			22			23		
	Number of implantation sites	14			16			13			15		
Newborns													
		S e x			Male			Female			Total		
		Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
	Number of newborns	9	5	14	8	8	14	5	7	12	9	5	14
1	Number of stillborns	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	9	5	14	8	8	14	5	7	12	9	5	14
				(100)			(87.5)			(92.3)			(93.3)
	Number of deads	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	Number of live newborns on day 4 b)	9	5	14	6	8	14	5	6	11	9	5	14
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(85.7)	(91.7)	(100)	(100)	(100)

a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.  
 b) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.

Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	55			56 c)			57			58		
Dam													
	Duration of pregnancy (day)	22			-			22			22		
	Number of implantation sites	17			14			13			15		
Newborns													
	Sex	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
	Number of newborns	12	4	16	-	-	-	11	2	13	4	10	14
1	Number of stillborns	0	0	0	-	-	-	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	12	4	16	-	-	-	11	2	13	4	10	14
				(94.1)						(100)			(93.3)
	Number of deads	1	0	1	-	-	-	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns on day 4 b)	11	4	15	-	-	-	11	2	13	4	10	14
		(91.7)	(100)	(93.8)				(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

- a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.  
 b) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.  
 c) Sacrificed because of cannibalism of all pups during the delivery.

Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	59			60		
<b>Dam</b>							
	Duration of pregnancy (day)	21			22		
	Number of implantation sites	15			15		
<b>Newborns</b>							
	<b>S e x</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
	Number of newborns	4	10	14	5	10	15
1	Number of stillborns	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	4	10	14	5	10	15
				(93.3)			(100)
	Number of deads	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns on day 4 b)	4	10	14	5	10	15
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.

b) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.

Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	61			62			63			64		
<b>Dam</b>													
	Duration of pregnancy (day)	22			21			22			22		
	Number of implantation sites	8			16			16			16		
<b>Newborns</b>													
	<b>S e x</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
	Number of newborns	4	4	8	9	7	16	8	7	15	11	3	14
5	Number of stillborns	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	4	4	8	9	7	16	8	7	15	11	3	14
				(100)			(100)			(93.8)			(87.5)
	Number of deads	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns on day 4 b)	4	4	8	9	7	16	8	7	15	11	3	14
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.  
 b) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.

Exp. group (mg/kg/day)	Dam No.	65			66			67			68		
<b>Dam</b>													
	Duration of pregnancy (day)	22			22			22			22		
	Number of implantation sites	15			15			16			15		
<b>Newborns</b>													
	<b>S e x</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
	Number of newborns	6	9	15	4	9	13	9	6	15	7	7	14
5	Number of stillborns	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	6	9	15	4	9	13	9	6	15	7	7	14
				(100)			(86.7)			(93.8)			(93.3)
	Number of deads	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns on day 4 b)	6	9	15	4	9	13	9	6	15	7	7	14
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.

b) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.



Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	69			70		
Dam							
	Duration of pregnancy (day)	22			21		
	Number of implantation sites	14			17		
Newborns							
	S e x	Male	Female	Total	Male	Female	Total
	Number of newborns	8	6	14	5	6	11
5	Number of stillborns	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	8	6	14	5	6	11
				(100)			(84.7)
	Number of deads	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns on day 4 b)	8	6	14	5	6	11
		(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)

a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.

b) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.

Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	71			72			74			75		
Dam													
Duration of pregnancy (day)		23			22			23			22		
Number of implantation sites		15			14			15			4		
Newborns													
	Sex	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
20	Number of newborns	6	7	13	6	7	13	4	9	14	3	1	4
										[ 1 ] d)			
	Number of stillborns	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	6	7	13	6	7	13	4	9	13	3	1	4
				(86.7)			(92.9)			(86.7)			(100)
	Number of deads b)	0	0	0	1	2	3	0	0	0	1	0	1
											[ 1 ]		[ 1 ]
	Number of live newborns on day 4 c)	6	7	13	5	5	10	4	9	13	2	1	3
		(100)	(100)	(100)	(83.3)	(71.4)	(76.9)	(100)	(100)	(100)	(66.7)	(100)	(75.0)

- a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.
- b) Value in brackets is the number of cannibalism.
- c) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.
- d) Owing to cannibalism, sex and death could not be discriminated.

Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	76			77			78			79		
Dam													
Duration of pregnancy (day)		-			22			22			22		
Number of implantation sites		15			16			13			17		
Newborns													
	Sex	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
20	Number of newborns	-	-	-	7	8	15	7	5	12	7	8	15
				[ 1 ] d)									
	Number of stillborns a)	-	-	-	0	0	0	0	0	0	1	0	1
													( 5.9)
	Number of live newborns at birth a)	-	-	-	7	8	15	7	5	12	6	8	14
							(93.8)			(92.3)			(82.4)
	Number of deads b)	-	-	-	0	0	0	0	0	0	5	5	10
											[ 5 ]	[ 5 ]	[10]
	Number of live newborns on day 4 c)	-	-	-	7	8	15	7	5	12	1	3	4
					(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(100)	(16.7)	(37.5)	(28.6)

- a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.
- b) Value in brackets is the number of cannibalism.
- c) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.
- d) Owing to cannibalism, sex and death could not be discriminated.

Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	80		
<b>Dam</b>				
	Duration of pregnancy (day)	22		
	Number of implantation sites	14		
<b>Newborns</b>				
	<b>S e x</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
	Number of newborns	5	7	12
20	Number of stillborns	0	0	0
	Number of live newborns at birth a)	5	7	12 (85.7)
	Number of deads	0	0	0
	Number of live newborns on day 4 b)	5 (100)	7 (100)	12 (100)

a) Value in parentheses is percentage of the number of implantation sites.  
 b) Value in parentheses is percentage of the number of live newborns at birth.

## Addendum 8-13      Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Postnatal courses per dam : F<sub>1</sub>

Exp. group (mg/kg/day)	Dam No.									
	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Vehicle control	Number of corpora lutea									
	14	16	14	13	16	14	14	15	16	16
	Pre-implantation loss a)									
	0	6.25	28.57	0	0	7.14	0	0	6.25	0

a) value is (Number of corpora lutea - Number of implantation sites) / Number of corpora lutea × 100.

## Addendum 8-14      Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Postnatal courses per dam : F<sub>1</sub>

Exp. group (mg/kg/day)	Dam No.									
	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
1	Number of corpora lutea									
	14	16	18	15	19	14	13	15	16	16
	Pre-implantation loss a)									
	0	0	27.78	0	10.53	0	0	0	6.25	6.25

a) value is (Number of corpora lutea - Number of implantation sites) / Number of corpora lutea × 100.

## Addendum 8-15      Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Postnatal courses per dam : F<sub>1</sub>

Exp. group (mg/kg/day)	Dam No.										
	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	
5	Number of corpora lutea										
	14	16	16	19	15	15	18	18	16	18	
	Pre-implantation loss a)										
	42.86	0	0	15.79	0	0	11.11	16.67	12.50	5.56	

a) value is (Number of corpora lutea - Number of implantation sites) / Number of corpora lutea × 100.

## Addendum 8-16      Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Postnatal courses per dam : F<sub>1</sub>

Exp. group (mg/kg/day)		Dam No.									
		71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
20	Number of corpora lutea	18	14	14	17	12	15	17	17	17	14
	Pre-implantation loss a)	16.67	0	14.29	11.76	66.67	0	5.88	23.53	0	0

a) value is (Number of corpora lutea - Number of implantation sites) / Number of corpora lutea × 100.



## Addendum 9-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

External findings : F<sub>1</sub>

Exp. group (mg/kg/day)	Dam No.										
	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	
on day 0											
Vehicle control	Number of newborns examined	12	14	9	12	16	13	14	14	13	15
	Number of newborns with abnormalities	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
on day 4											
Vehicle control	Number of newborns examined	11	14	9	12	16	13	14	13	13	14
	Number of newborns with abnormalities	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## Addendum 9-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

External findings : F<sub>1</sub>

Exp. group (mg/kg/day)	Dam No.									
	51	52	53	54	55	57	58	59	60	
	on day 0									
	Number of newborns examined	14	14	12	14	16	13	14	14	15
	Number of newborns with abnormalities	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	on day 4									
	Number of newborns examined	14	14	11	14	15	13	14	14	15
	Number of newborns with abnormalities	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## Addendum 9-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

External findings : F<sub>1</sub>

Exp. group (mg/kg/day)	Dam No.										
	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	
	on day 0										
	Number of newborns examined	8	16	15	14	15	13	15	14	14	11
	Number of newborns with abnormalities	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	on day 4										
	Number of newborns examined	8	16	15	14	15	13	15	14	14	11
	Number of newborns with abnormalities	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## Addendum 9-4 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

External findings : F<sub>1</sub>

Exp. group (mg/kg/day)	Dam No.								
	71	72	74	75	77	78	79	80	
	on day 0								
	Number of newborns examined	13	13	13	4	15	12	14	12
	Number of newborns with abnormalities	0	0	0	0	0	0	0	0
20	on day 4								
	Number of newborns examined	13	10	13	3	15	12	4	12
	Number of newborns with abnormalities	0	0	0	0	0	0	0	0

## Addendum 10-1 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs per dam:F<sub>1</sub>

Vehicle control

Dam No.	Signs	Nursing period					(day)
		0	1	2	3	4	
41	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
42	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
43	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
44	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
45	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
46	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
47	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
48	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
49	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
50	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	

## Addendum 10-2 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs per dam:F<sub>1</sub>

1 mg/kg

Dam No.	Signs	Nursing period					(day)
		0	1	2	3	4	
51	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
52	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
53	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
54	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
55	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
57	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
58	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
59	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
60	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	

## Addendum 10-3 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs per dam:F<sub>1</sub>

5 mg/kg

Dam No.	Signs	Nursing period					(day)
		0	1	2	3	4	
61	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
62	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
63	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
64	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
65	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
66	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
67	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
68	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
69	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
70	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	

## Addendum 10-4 Reproduction/developmental toxicity screening test of TMAH

Clinical signs per dam:F<sub>1</sub>

20 mg/kg

Dam No.	Signs	Nursing period					(day)
		0	1	2	3	4	
71	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
72	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
74	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
75	No milk spot	+	+	+	+	+	
77	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
78	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
79	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	
80	No abnormalities detected	+	+	+	+	+	




Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	Sex	Day after birth	
			0	4
Vehicle control	41	Male	6.53 ( 8)	10.27 ( 7)
		Female	6.17 ( 4)	10.00 ( 4)
	42	Male	6.69 ( 7)	10.30 ( 7)
		Female	6.53 ( 7)	10.07 ( 7)
	43	Male	7.00 ( 2)	11.60 ( 2)
		Female	6.67 ( 7)	11.66 ( 7)
	44	Male	6.90 ( 3)	12.10 ( 3)
		Female	6.58 ( 9)	11.50 ( 9)
	45	Male	6.01 ( 8)	9.35 ( 8)
		Female	5.39 ( 8)	7.39 ( 8)
	46	Male	6.63 ( 7)	9.03 ( 7)
		Female	6.43 ( 6)	8.82 ( 6)
	47	Male	7.13 ( 3)	9.37 ( 3)
		Female	6.58 (11)	9.19 (11)
	48	Male	6.70 ( 7)	11.02 ( 6)
		Female	6.24 ( 7)	10.37 ( 7)
	49	Male	6.72 ( 8)	8.93 ( 8)
		Female	6.52 ( 5)	9.10 ( 5)
	50	Male	6.06 ( 8)	11.13 ( 7)
		Female	5.84 ( 7)	10.77 ( 7)
51	Male	6.69 ( 9)	10.31 ( 9)	
	Female	6.52 ( 5)	10.16 ( 5)	
52	Male	6.70 ( 6)	9.83 ( 6)	
	Female	6.38 ( 8)	9.50 ( 8)	
53	Male	6.98 ( 5)	12.34 ( 5)	
	Female	6.63 ( 7)	11.93 ( 6)	
54	Male	6.86 ( 9)	10.81 ( 9)	
	Female	6.68 ( 5)	10.22 ( 5)	
55	Male	6.88 (12)	10.02 (11)	
	Female	6.78 ( 4)	9.83 ( 4)	
56 a)		-	-	
	57	Male	6.53 (11)	11.38 (11)
Female		6.30 ( 2)	11.20 ( 2)	
58	Male	6.70 ( 4)	9.25 ( 4)	
	Female	5.96 (10)	8.39 (10)	
59	Male	5.97 ( 4)	8.95 ( 4)	
	Female	5.44 (10)	8.07 (10)	
60	Male	6.18 ( 5)	8.96 ( 5)	
	Female	5.80 (10)	8.62 (10)	

a) Sacrificed because of cannibalism of all pups during the delivery.

Exp.group (mg/kg/day)	Dam No.	Sex	Day after birth	
			0	4
5	61	Male	6.91 ( 4)	12.83 ( 4)
		Female	6.01 ( 4)	11.33 ( 4)
	62	Male	5.12 ( 9)	7.81 ( 9)
		Female	5.07 ( 7)	8.23 ( 7)
	63	Male	6.50 ( 8)	8.53 ( 8)
		Female	6.23 ( 7)	7.90 ( 7)
	64	Male	6.71 (11)	10.55 (11)
		Female	6.23 ( 3)	10.23 ( 3)
	65	Male	6.30 ( 6)	9.85 ( 6)
		Female	5.94 ( 9)	9.37 ( 9)
	66	Male	6.53 ( 4)	10.55 ( 4)
		Female	6.32 ( 9)	10.51 ( 9)
	67	Male	5.96 ( 9)	9.78 ( 9)
		Female	5.82 ( 6)	10.42 ( 6)
	68	Male	6.66 ( 7)	9.93 ( 7)
		Female	6.14 ( 7)	9.31 ( 7)
	69	Male	6.39 ( 8)	9.41 ( 8)
		Female	6.15 ( 6)	9.27 ( 6)
	70	Male	6.44 ( 5)	9.88 ( 5)
		Female	5.68 ( 6)	9.20 ( 6)
71	Male	6.25 ( 6)	9.73 ( 6)	
	Female	6.04 ( 7)	9.29 ( 7)	
72	Male	6.11 ( 6)	9.86 ( 5)	
	Female	5.52 ( 7)	8.68 ( 5)	
74	Male	5.48 ( 4)	7.05 ( 4)	
	Female	5.28 ( 9)	6.83 ( 9)	
75	Male	6.70 ( 3)	5.05 ( 2)	
	Female	6.20 ( 1)	4.90 ( 1)	
77	Male	4.51 ( 7)	5.74 ( 7)	
	Female	4.33 ( 8)	5.40 ( 8)	
78	Male	5.84 ( 7)	9.24 ( 7)	
	Female	5.78 ( 5)	8.92 ( 5)	
79	Male	4.37 ( 6)	6.90 ( 1)	
	Female	3.98 ( 8)	6.53 ( 3)	
80	Male	6.50 ( 5)	10.44 ( 5)	
	Female	6.01 ( 7)	9.56 ( 7)	

添付資料

理化学試験報告書

日付 2005年4月28日 分析責任者：

- 試験目的 「TMAH の生殖/発生毒性スクリーニング試験(OECD テストガイドライン 421)(E16-0033)」における被験物質の投与期間中の安定性を確認する。また、調製液中の被験物質の安定性を確認する。
- 試験項目 被験物質の安定性試験  
調製液中の被験物質の安定性試験
- 測定日 被験物質の安定性試験 2004年11月12日(投与開始前)  
2005年 1月13日(投与期間終了後)  
調製液中の被験物質の安定性試験 2004年11月12日  
-2004年11月26日
- 試験結果 「TMAH の生殖/発生毒性スクリーニング試験(OECD テストガイドライン 421)(E16-0033)」における被験物質は投与期間中安定であった。  
0.4 及び 0.02 w/v%調製液中の被験物質は調製後 14 日間安定であった。



調製直後	標準溶液濃度: 40.4 µg/mL
調製 7 日後	標準溶液濃度: 40.2 µg/mL
調製 14 日後	標準溶液濃度: 40.4 µg/mL

## 2.4 前処理法

### 1) 被験物質の安定性試験

投与開始前には 2.3 項で調製した調製直後の標準溶液を HPLC 試料とした。投与期間終了後には被験物質を 0.5193 g(純度補正後 0.1039 g)を量り取った。これに精製水を加え 100 mL に定容した。この溶液を 1 mL 分取後、精製水を加え 25 mL に定容した。これを HPLC 試料とした。

### 2) 調製液中の被験物質の均一性及び安定性試験

0.4 及び 0.02 w/v%調製液について以下のような前処理操作を行った。

#### (1) 0.4 w/v%調製液

調製液 1 mL を正確にとり、精製水を加え、正確に 10 mL とした。これより 1 mL を正確にとり、精製水を加え、正確に 10 mL とした。これを HPLC 試料(希釈倍率 100)とした。

#### (2) 0.02 w/v%調製液

調製液 2 mL を正確にとり、精製水を加え、正確に 10 mL とした。これを HPLC 試料(希釈倍率 5)とした。

## 2.5 分析法の概要

### 1) HPLC 分析条件

#### (1) 使用機器 LC-93

ポンプ:	CCPS(東ソー(株))
検出器:	CM-8020(東ソー(株))
カラムオープン:	CO-8020(東ソー(株))

#### (2) 測定条件

カラム:	TSKgel IC-Cation I / II HR 10 cm×4.6 mm I.D. ステンレス製
カラム温度:	40°C
移動相:	2 mmol/L 硝酸
流量:	0.5 mL/min
注入量:	10 µL

### 2) 分析法バリデーション

#### (1) 特異性

2.3 項で調製した調製直後の 40.4 µg/mL の標準溶液及び精製水を HPLC で測定し、被験物質のピーク位置に妨害が無いことを確認した。

#### (2) 直線性

2.3 項で調製した調製直後の標準原液を精製水で希釈して 20.2、40.4 及び 80.7 µg/mL の標準溶液を調製した。この標準溶液を HPLC により測定した。

横軸に被験物質濃度( $\mu\text{g/mL}$ )、縦軸に被験物質のピーク面積とした検量線を作成した。最小二乗法により得られた回帰直線の相関係数が 0.999 以上であることを確認した。

(3) 併行精度(日内再現性)

2.3 項で調製した調製直後の標準原液を精製水で希釈して 20.2、40.4 及び 80.7  $\mu\text{g/mL}$  の標準溶液を調製した(各濃度  $n=3$ )。これらの標準溶液を HPLC で各 1 回測定し、2.5 2) (2)項で作成した検量線より被験物質濃度を算出し、下記の式により真度及び精度を求めた。真度は 20.2  $\mu\text{g/mL}$  の標準溶液において-1.3、3.3 及び 2.3%、40.4  $\mu\text{g/mL}$  の標準溶液において 0.2、4.9 及び 3.4%、80.7  $\mu\text{g/mL}$  の標準溶液において-0.1、0.2 及び 2.4%であった。また、精度は 20.2  $\mu\text{g/mL}$  の標準溶液において 2.4%、40.4  $\mu\text{g/mL}$  の標準溶液において 2.3%、80.7  $\mu\text{g/mL}$  の標準溶液において 1.3%であった。真度が $\pm 10\%$ 以内であり、かつ、精度が 5%以下であることを確認した。なお、真度及び精度は、四捨五入により小数点以下第 1 位まで表示した。

$$\text{真度}(\%) = \frac{\text{測定濃度} - \text{設定濃度}}{\text{設定濃度}} \times 100$$

$$\text{精度}(\%) = \frac{\text{測定濃度の標準偏差}}{\text{測定濃度の平均値}} \times 100$$

3. 調製液中の被験物質の安定性試験におけるデータ処理

3.1 検出値

ピーク面積を検出値とした。

3.2 定量分析法

約 40  $\mu\text{g/mL}$  の標準溶液を用いて 1 点検量で行った。

3.3 分析試料中の被験物質濃度の算出

下記の計算式に従って被験物質濃度(C: w/v%)を算出し、計算結果は有効数字 3 桁に丸めて表示した。

$$C = \frac{C_s \times A \times D}{A_s \times 10,000}$$

$C_s$ : 標準溶液中の被験物質濃度( $\mu\text{g/mL}$ )

$A_s$ : 標準溶液中の被験物質ピーク面積

$A$ : 各 HPLC 試料中の被験物質ピーク面積

$D$ : 各 HPLC 試料の希釈倍率

## 4. 試験成績

## 4.1 被験物質の安定性試験

投与開始前及び投与期間終了後に測定したクロマトグラムを Fig.1 及び Fig.2 に示した。

投与期間終了後に測定したクロマトグラムは投与開始前のクロマトグラムと比較してピーク形状及び保持時間に変化はみられなかった。

## 4.2 調製液中の被験物質の安定性試験

Table 1 に調製液中の被験物質の安定性試験結果を示した。

0.4 及び 0.02 w/v%調製液について調製直後の被験物質濃度は設定値に対し 100±10%の範囲にあった。また、7日後及び14日後の調製液中の被験物質濃度は調製直後の被験物質濃度に対し 100±10%の範囲にあった。

Table 1 Chemical stability of the test substance in dose formulations

Nominal conc. (w/v%)	Time point of measurement	Actual conc (w/v%)	R.N. (%)	R.P. (%)
0.4	Immediately after preparation	0.398	99.5	-
	7 day after preparation	0.397	99.3	99.7
	14 day after preparation	0.403	101	101
0.02	Immediately after preparation	0.0194	97.0	-
	7 day after preparation	0.0201	101	104
	14 day after preparation	0.0193	96.5	99.5

R.N.: Rate of the nominal concentration

R.P.: Rate of the final concentration to the concentration measured immediately  
after preparation



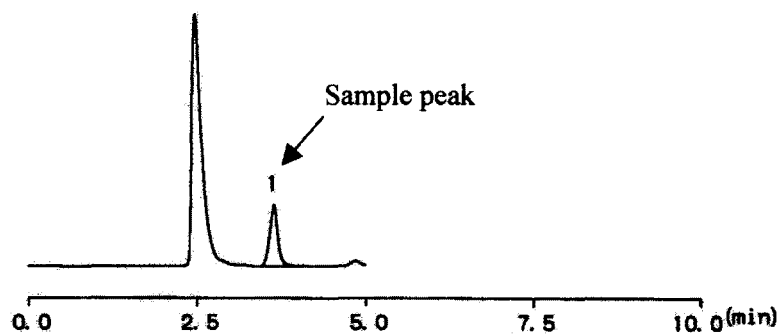


Fig.1 Chromatogram measured prior to the administration period

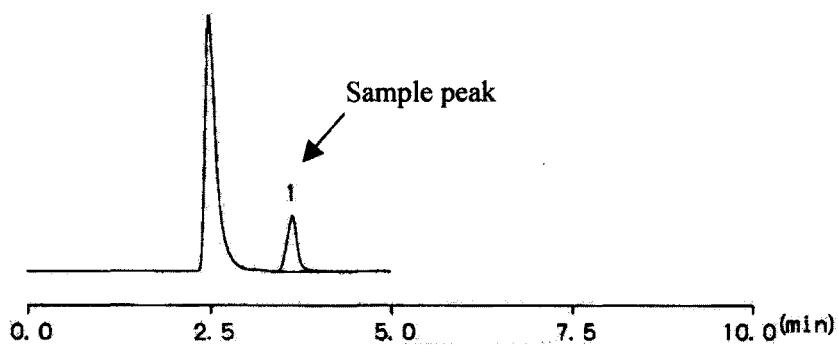


Fig.2 Chromatogram measured after the end of the administration period