

平成 23 年度

内分泌かく乱化学物質
スクリーニング試験

Triphenylsilanol の卵巣摘出マウスにおける
皮下投与子宮肥大試験

機 関 名 株式会社 化合物安全性研究所

研究責任者名

(契約者)

代表取締役社長

信 賴 性 保 証 書

表題 : Triphenylsilanol の卵巣摘出マウスにおける皮下投与子宮肥大試験

試験番号 : S R 1 1 1 3 4

本試験は、株式会社 化合物安全性研究所 QAUによって、下記のとおり査察された。

査 察 段 階	査 察 日	試 験 責 任 者 へ の 報 告 日	運 営 管 理 者 へ の 報 告 日
試験計画書	2011年12月5日	2011年12月5日	2011年12月5日
試験計画書変更書(No. 1)	2011年12月12日	2011年12月12日	2011年12月12日
試験計画書変更書(No. 2)	2012年1月17日	2012年1月17日	2012年1月17日
試験計画書変更書(No. 3)	2012年1月23日	2012年1月24日	2012年1月24日
被験物質の受入・表示・保存	2011年12月5日	2011年12月5日	2011年12月5日
投与液の調製	2011年12月14日	2011年12月14日	2011年12月14日
動物受入・検疫・馴化	2011年12月7日	2011年12月7日	2011年12月7日
群分け	2011年12月13日	2011年12月13日	2011年12月13日
投与	2011年12月14日	2011年12月14日	2011年12月14日
一般状態観察	2011年12月14日	2011年12月14日	2011年12月14日
体重測定	2011年12月14日	2011年12月14日	2011年12月14日
剖検・器官重量測定	2011年12月21日	2011年12月21日	2011年12月21日
病理組織学的検査(標本作製)	2012年1月16日 2012年1月18日 2012年1月19日	2012年1月19日	2012年1月19日
病理組織学的検査(鏡検)	2012年2月24日	2012年2月24日	2012年2月24日
生データ	2012年3月13日 2012年3月14日	2012年3月14日	2012年3月14日
最終報告書(草案) : 図表	2012年3月13日 2012年3月14日	2012年3月14日	2012年3月14日
最終報告書(草案) : 本文	2012年3月13日 2012年3月14日	2012年3月14日	2012年3月14日
最終報告書	2012年3月16日	2012年3月16日	2012年3月16日

1. 本試験は、「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成23年3月31日 薬食発0331第8号・平成23・03・29 製局第6号・環保企発第110331010号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知) および経済協力開発機構の「OECD Guideline for the testing of chemicals: Uterotrophic Bioassay in Rodents: A short-term screening test for oestrogenic properties (440), Adopted 16 October 2007」に従い実施された。
2. 本試験は、試験計画書に従って実施され、また、本報告書には当該試験に使用した方法および手順が正確に記載されており、試験成績には当該試験の実施過程において得られた生データが正確に反映していることを確認した。

株式会社 化合物安全性研究所

QAU

2012年3月16日

目 次

	頁
表題、試験番号、試験目的、試験実施基準および試験法ガイドライン、動物愛護、試験委託者	1
試験施設、試験責任者、試験従事者およびその業務分担、試験期間	2
要約	3
緒言	4
材料および方法	4
成績	12
考察	14
結論	16
参考資料	16
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	17
資料の保存	17
試験責任者の記名なつ印	17

Figures and Tables -----添付

- Figure 1 Body weight of ovariectomized female mice for detection of estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)
- Figure 2 Body weight of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)
- Table 1 General appearance of ovariectomized female mice for detection of estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)
- Table 2 General appearance of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)
- Table 3 Body weight of ovariectomized female mice for detection of estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)
- Table 4 Body weight of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)
- Table 5 Autopsy findings of ovariectomized female mice for detection of estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)
- Table 6 Autopsy findings of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

- Table 7 Absolute and relative organ weights of ovariectomized female mice for detection of estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)
- Table 8 Absolute and relative organ weights of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)
- Table 9 Histopathological findings of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

Individual data ----- 添付

Symbols and process for statistical analysis in INDIVIDUAL DATA

- 1-1-1～1-2-5 General appearance
2-1-1～2-2-5 Body weight
3-1-1～3-2-5 Autopsy findings
4-1-1～4-2-5 Absolute and relative organ weights
5-1～5-5 Histopathological findings

Appendices ----- 添付

- 1 試験成績書(2011年09月21日)
2 報告書(2012年03月14日)
3 Certificate of analysis(10006486)

表題

Triphenylsilanol の卵巢摘出マウスにおける皮下投与子宮肥大試験

試験番号

S R 1 1 1 3 4

試験目的

Triphenylsilanol を卵巢摘出マウスに 7 日間反復皮下投与し、子宮重量の変化からエストロゲン作用および抗エストロゲン作用の有無を評価した。

試験実施基準および試験法ガイドライン

試験実施基準(GLP) : 「新規化学物質等に係る試験を実施する試験施設に関する基準について」(平成 23 年 3 月 31 日 薬食発 0331 第 8 号・平成 23・03・29 製局第 6 号・環保企発第 110331010 号 厚生労働省医薬食品局長・経済産業省製造産業局長・環境省総合環境政策局長連名通知)

試験法ガイドライン : 経済協力開発機構の「OECD Guideline for the testing of chemicals; Uterotrophic Bioassay in Rodents: A short-term screening test for oestrogenic properties (440), Adopted 16 October 2007」

動物愛護

本試験は、試験施設の動物実験倫理委員会の承認を得、かつ、標準操作手順書(動物実験倫理規定)に準拠した。

法規および基準等 : 「動物の愛護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日 法律第 105 号、最終改正 平成 23 年 8 月 30 日 法律第 105 号)
 「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」(平成 18 年 4 月 28 日 環境省告示第 88 号)
 「動物実験に関する指針」(昭和 62 年 5 月 22 日承認 社団法人日本実験動物学会)

試験委託者

名称 : 国立医薬品食品衛生研究所
 所在地 : 東京都世田谷区上用賀 1-18-1 (〒158-8501)
 担当者 : 安全性生物試験研究センター 総合評価研究室 [REDACTED]

試験施設

名称 : 株式会社 化合物安全性研究所
所在地 : 札幌市清田区真栄 363 番 24 (〒004-0839)
運営管理者 : [REDACTED]

試験責任者

氏名 : [REDACTED]
所属 : 株式会社 化合物安全性研究所 安全性研究部

試験従事者およびその業務分担

被験物質管理 : [REDACTED]
動物管理 : [REDACTED]
検疫・馴化 : [REDACTED]
投与・観察・測定 : [REDACTED]
病理検査 : [REDACTED]

試験期間

試験開始日 : 2011 年 12 月 5 日
被験物質受入 : 2011 年 9 月 21 日
動物受入 : 2011 年 12 月 7 日
群分け : 2011 年 12 月 13 日
実験開始日 : 2011 年 12 月 14 日
投与開始 : 2011 年 12 月 14 日
投与終了 : 2011 年 12 月 20 日
剖検(生存例) : 2011 年 12 月 21 日
実験終了日 : 2012 年 3 月 2 日
試験終了日 : 2012 年 3 月 16 日

要 約

Triphenylsilanol の 30、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群につき 6 匹の卵巣摘出雌性マウスに 7 日間反復皮下投与し、子宮重量の変化からエストロゲン作用の有無について検討した。さらに、Ethynodiol Estradiol を併用投与した際の子宮重量の変化から、抗エストロゲン作用の有無についても検討し、以下の成績を得た。

1. 一般状態では、エストロゲン作用検出群および抗エストロゲン作用検出群のいずれにも被験物質投与の影響は認められなかった。
2. 体重推移では、エストロゲン作用検出群および抗エストロゲン作用検出群の 1000 mg/kg 群で投与 6 あるいは 7 日以降に有意な低値が認められた。
3. 剖検では、エストロゲン作用検出群および抗エストロゲン作用検出群の 1000 mg/kg 群で肝臓の肥大および小葉構造の明瞭化ならびに胸腺の萎縮が認められた。
4. 器官重量では、エストロゲン作用検出群の被験物質投与各群の子宮重量に被験物質投与の影響は認められなかった。一方、抗エストロゲン作用検出群では、30 mg/kg 以上の群で子宮重量の低値あるいは低値傾向が認められた。
他に、エストロゲン作用検出群の 1000 mg/kg 群で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値、副腎の絶対重量に有意な低値、抗エストロゲン作用検出群の 300 mg/kg 群で肝臓の相対重量に有意な高値、1000 mg/kg 群で肝臓の絶対および相対重量、腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。
5. 抗エストロゲン作用検出群について実施した病理組織学的検査では、EE 群に認められているエストロゲン様作用と考えられる変化のうち、子宮角部の内膜上皮の空胞化および筋層の肥大、子宮頸部の粘膜上皮の肥大にそれぞれ例数減少あるいはグレード低下が 30 mg/kg 以上の群で認められた。また、子宮角部の内膜上皮の核分裂の例数減少および子宮頸部の粘膜上皮の好中球浸潤の消失が 100 mg/kg 以上の群で認められ、1000 mg/kg 群では子宮角部の内膜上皮の好中球浸潤および子宮頸部の粘膜上皮の角化に例数減少が認められた。

以上のことから、本試験条件下では、Triphenylsilanol のエストロゲン作用は陰性、抗エストロゲン作用は陽性と結論された。

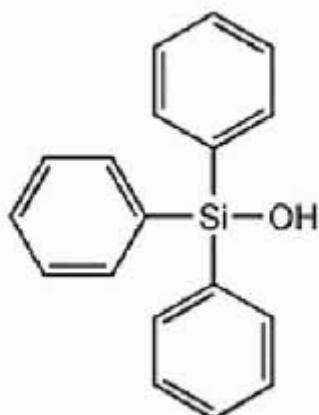
緒 言

Triphenylsilanol の 30、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群につき 6 匹の卵巣摘出雌性マウスに 7 日間反復皮下投与し、子宮重量の変化からエストロゲン作用の有無について検討した。さらに、Ethynodiol Estradiol を併用投与した際の子宮重量の変化から、抗エストロゲン作用の有無についても検討した。

材料および方法

1. 被験物質

名称	: Triphenylsilanol
別名 ^{1, 2)}	: ヒドロキシトリフェニルシラン
CAS 番号	: 791-31-1
官報公示整理番号	: 化審法 ; (3)-2638
分子式 ^{1, 2)}	: C ₁₈ H ₁₆ OSi
構造式	



分子量	: 276.40 ¹⁾
物理化学的性質	: 外観 ; 固体、結晶～粉末、白色～ほとんど白色、僅かな臭い ¹⁾
融点	; 154.4°C (Appendix 1)
溶解性	; アセトンに可溶、水に不溶
ロット番号	: [REDACTED]
純度	: 99.9% (GC, Appendix 1)
製造者	: [REDACTED]

入手量	: 25 g×2 本 (関連試験と共に)
安定性	: 適切な条件下においては安定 ¹⁾ 。不活性ガスを充填しなかったため、実験終了後に純度の分析を行い、純度の低下がないことを確認した(Appendix 2)。
保存条件	: 容器を密栓して冷暗所に保管した ¹⁾ 。不活性ガスは充填して保存することになっていたが ¹⁾ 、本試験では充填しなかった。湿気を避けた ¹⁾ 。酸化剤などの混触危険物質から離して保管した ¹⁾ 。
保存場所	: 被験物質保存室の冷蔵室 (実測範囲 2~10°C、受入から 2011 年 12 月 7 日まで 6.7~7.5°C、2011 年 12 月 8 日から投与終了日まで)
取り扱い上の注意	: 適切な保護具を着用し、吸い込んだり、眼、皮膚および衣類に触れないようにした。
毒性情報	: 急性毒性 静脈内 マウス LD50: 180 mg/kg ¹⁾ 。 皮膚刺激 ¹⁾ 。強い眼刺激 ¹⁾ 。
サンプリング	: 適用しなかった。
残余被験物質	: 関連試験の投与操作終了後、焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

2. 比較対照物質

名称	: Ethynodiol Estradiol (以下、EE)
CAS 番号	: 57-63-6
分子量	: 296. 40
製造業者	: Cayman Chemical Company
販売業者	: 和光純薬工業株式会社
Batch number	: 0422603
純度	: 99. 5% (HPLC) (Appendix 3)
保存条件	: 冷凍
保存場所	: 被験物質保存室の冷凍庫 [実測範囲 -28~-24°C、2011 年 9 月 29 日(受入)から投与終了日まで]
使用期限	: 2012 年 8 月 17 日

3. 対照物質

名称	: 日本薬局方オリブ油
製造業者	: ヤクハン製薬株式会社
ロット番号	: 109043
保存条件	: 室温
使用期限	: 2014 年 9 月

4. 投与液の調製

(1) 被験物質

調製方法	: 被験物質を精秤し、日本薬局方オリブ油に所定の濃度になるよう溶解または懸濁させた。
調製頻度	: 用時調製
調製上の注意	: クリーンベンチを使用し、マスク、保護手袋および保護眼鏡等を着用した。
残余投与液の処置	: 焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

(2) 比較対照物質

調製方法	: 比較対照物質を精秤し、99.5%エタノールに溶解後、日本薬局方オリブ油を加えてメスアップした。エタノールの量は全調製量の 5%以内とした。
調製頻度	: 投与開始日までに 1 回調製した。
投与液の保存条件	: 遮光気密容器に入れ、室温保存した。
投与液の保存場所	: 試験施設の被験物質保存室 [実測範囲 21.5~24.2°C、2011 年 12 月 13 日(調製日)から投与終了日まで]
投与液の使用期限	: 2 週間
調製上の注意	: クリーンベンチを使用し、マスク、保護手袋および保護眼鏡を着用した。
残余投与液の処置	: 焼却処分するために、産業廃棄物として回収した。

5. 試験方法

(1) 試験系

種・系統	: マウス、C57BL/6JJmsSlc
微生物統御	: SPF
生産業者	: 日本エスエルシー株式会社

微生物モニタリング	: 動物生産業者よりデータを入手した。
動物選択理由	: マウスは毒性試験等で通常用いられている動物種であり、すでに実施された試験において使用されていることからこの系統を選定した。
発注動物数	: 卵巣摘出雌 72 匹
卵巣摘出時週齢	: 6 週齢
受入時週齢	: 7 週齢
出荷時体重基準	: 15~20 g
受入時体重範囲	: 15.0~18.2 g
投与開始時週齢	: 8 週齢
群数	: 11 群
各群動物数	: 6 匹

(2) 検疫および馴化

検疫方法	: 一般状態観察を 1 日 1 回観察し、体重を受入時および群分け時（投与開始前日）に測定した。
期間	: 馴化 7 日までの 6 日間

検疫および馴化期間中に、異常は認められなかった。

(3) 群分け

検疫および馴化期間中に実施した一般状態観察および体重測定の結果を参考にして、動物の使用の適否を決定した。すなわち、全 72 匹を対象に、検疫および馴化期間終了日の体重に基づいて、投与開始前日に層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行い、試験に使用する 66 匹を選抜した。これらの動物の体重範囲は、17.5~20.1 g であり、平均体重(18.66 g)の±20%以内であることを確認した。選抜から外れた動物 6 匹は投与開始日に試験から除外し、標準操作手順書に従って安樂死させた。

(4) 動物およびケージの識別

動物	: 油性フェルトペンで尾部に印を付け、個体識別を行った。
飼育ケージ	: 群分け前はラベルに試験番号および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。 群分け後はラベルに試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

飼育室番号 : 301 号室

温度・湿度 : 22±3°C(実測範囲 20~23°C), 50±20%(実測範囲 47~56%)

換気回数 : 10~15 回／時間

照明時間 : 人工照明 12 時間(8:00~20:00)

動物飼育室の温度および湿度を毎日監視し、異常が認められないことを確認した。

2) 飼育器材および飼育方法

ケージの種類 : プラケット式金属製金網床ケージ(260W×380D×180H, mm)

1 ケージあたりの収容動物数

: 檢疫および馴化期間中は 2 または 5 匹、群分け後は 3 匹とした。

ケージ交換 : 群分け時に 1 回実施した。

受皿交換 : 週 2 回実施した。

給餌器交換 : 群分け時に 1 回実施した。

自動給水装置の水抜き

: 週 1 回実施した。

室内の清掃 : 1 日 1 回実施した。

室内の消毒 : 塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を 1 週間単位で交互に使用する清拭消毒を 1 日 1 回実施した。

3) 飼料

種類・名称 : 固型飼料、CRF-1

ロット番号 : 111011

製造業者 : オリエンタル酵母工業株式会社

給餌方法 : 金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

汚染物質および微生物検査

: 試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロットの飼料について分析した。汚染物質の分析は Eurofins Analytics 社(分析報告書 : AR-11-JP-002889-01)が、微生物検査は飼料製造業者(分析試験報告書 : No. 11G03-148)がそれぞれ行った。分析データを飼料製造業者から入手した。分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった。

4) 飲料水

種類 : 札幌市水道水

給水方法 : 自動給水装置を用いて自由に摂取させた。

汚染物質検査 : 試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2011年10月3日および2012年1月5日に当該飼育室の配管の最末端から試料を採取して分析した。分析は日本衛生株式会社(水質検査結果表:No. A233146およびA234348)が行い、分析項目と許容値は株式会社 化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容値を超える値は認められなかった。

(6) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

投与量 : 0 (対照群)、30、100、300 および 1000 mg/kg とした。
設定理由 : Triphenylsilanol の 40、200 および 1000 mg/kg を雌性マウスに 7 日間反復皮下投与した予備試験(試験番号:SR11134P)では、1000 mg/kg 群の剖検所見で肝臓に被験物質投与による毒性変化(肥大ならびに小葉構造の明瞭化)が認められたが、肝臓の肥大は体重変化や死亡例の発現に至る程の変化ではなかった。200 mg/kg 以下の群には被験物質投与の影響は認められなかつた。これらのことから、卵巣摘出マウスにおける皮下投与子宮肥大試験のエストロゲン作用検出群としては、高用量を 1000 mg/kg とし、以下公比約 3 で除した 300、100 および 30 mg/kg をそれぞれ中高用量群、中低用量群および低用量群として設定し、対照物質のみを皮下投与する陰性対照群および EE 0.2 µg/kg を皮下投与する陽性対照群を加えた計 6 群を設けた。抗エストロゲン作用検出群としては、上記と同様に 1000、300、100 および 30 mg/kg の被験物質(皮下投与)に加えて EE 0.6 µg/kg(皮下投与)を同時に投与する 4 群を設定し、対照物質(皮下投与)に加えて EE 0.6 µg/kg(皮下投与)を同時に投与する陰性対照群(EE 群)を加えた計 5 群を設けた。

試験群の構成

試験群	EE		被験物質		動物数(動物番号) 雌
	投与量 (µg/kg)	濃度 (µg/mL)	投与量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL)	
<エストロゲン作用検出群>					
陰性対照群* ¹	-	-	0	0	6 (151~156)
低用量群	-	-	30	6	6 (251~256)
中低用量群	-	-	100	20	6 (351~356)
中高用量群	-	-	300	60	6 (451~456)
高用量群	-	-	1000	200	6 (551~556)
陽性対照群* ²	0.2	0.4	-	-	6 (651~656)

 <抗エストロゲン作用検出群>

EE 群 ^{*3}	0.6	1.2	0	0	6 (161～166)
低用量+EE 群 ^{*4}	0.6	1.2	30	6	6 (261～266)
中低用量+EE 群 ^{*4}	0.6	1.2	100	20	6 (361～366)
中高用量+EE 群 ^{*4}	0.6	1.2	300	60	6 (461～466)
高用量+EE 群 ^{*4}	0.6	1.2	1000	200	6 (561～566)

*1：対照物質(日本薬局方オリブ油)を皮下投与した。

*2：EE を皮下投与した。

*3：対照物質(日本薬局方オリブ油)を皮下投与後、EE を皮下投与した。

*4：被験物質投与液を皮下投与後、EE を皮下投与した。

2) 投与

① 被験物質および対照物質

投与方法および投与経路

：背部肩甲骨の間を 70%エタノールで消毒後、ディスポーザブル注射針およびディスポーザブルシリンジを用いて背部に皮下投与した。

投与回数 : 1 日 1 回、7 日間連続投与した。

投与方法、投与経路および投与回数の選定理由

：「試験法ガイドライン」を参考とした。

投与時刻 : 13 : 03～15 : 12

投与容量 : 5 mL/kg とした。各個体の投与液量は投与日の体重に基づいて算出した。

② 比較対照物質

投与方法および投与経路

エストロゲン作用検出群

：背部肩甲骨の間を 70%エタノールで消毒後、ディスポーザブル注射針およびマイクロシリンジを用いて皮下投与した。

抗エストロゲン作用検出群

；対照物質(日本薬局方オリブ油)あるいは被験物質を皮下投与した後に、背部肩甲骨の間を 70%エタノールで消毒し、ディスポーザブル注射針およびマイクロシリンジを用いて皮下投与した。

投与回数 : 1 日 1 回、7 日間連続投与した。

投与方法、投与経路および投与回数の選定理由

：「試験法ガイドライン」を参考とした。

投与時刻 : 13 : 50～15 : 59

投与容量 : 0.5 mL/kg とした。各個体の投与液量は投与日の体重に基づい

て算出した。

(7) 観察、測定および検査項目

以下の項目について実施した。投与日数は投与開始日を投与 1 日として起算した。

1) 一般状態観察

例数	: 全例
期間	: 投与 1 日から投与 7 日の翌日の剖検日まで。
頻度	: 毎日の投与前(午前)、投与後(夕刻)の計 2 回。ただし、剖検日は午前中に 1 回。
観察方法	: 個々の動物の生死、外観、行動等について観察した。

2) 体重測定

例数	: 全例
測定日	: 投与 1 日から投与 7 日までの毎日の投与前ならびに剖検日の午前中に測定した。
測定方法	: 電子式上皿天秤(GX-2000、株式会社 エー・アンド・デイ)を用いて測定し、0.1 g 単位で記録した。

3) 剖検

例数	: 全例
検査時期	: 最終投与の 23~25 時間後に実施した。
検査方法	: 体外表を観察し、エーテル麻酔下で放血により安樂死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。子宮については実体顕微鏡下で余分な脂肪を除去した。子宮および臍を 10% 中性緩衝ホルマリン液に固定・保存した。

4) 器官重量測定

例数	: 全例
検査時期	: 剖検時
測定方法	: 電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社 エー・アンド・デイ)を用いて子宮重量を 0.1 mg 単位で測定した。 子宮重量は子宮内液を含んだ重量(wet weight)および子宮壁の一部を切開して子宮内液を除いた重量(botted weight)について測定した。
相対重量の算出	: 以下の式から相対重量を算出した。

$$\text{相対重量 (10}^{-3}\%) = \frac{\text{絶対重量 (mg)}}{\text{剖検日体重 (g)}} \times 100$$

5) 病理組織学的検査

例数	: 器官重量測定の結果、抗エストロゲン作用検出群の子宮重量
----	-------------------------------

に、30 mg/kg 以上の群で低値傾向が認められ、30 mg/kg 群の wet weight の絶対および相対重量、1000 mg/kg 群の wet weight の絶対重量に統計学的な有意差が認められたため、抗エストロゲン作用検出群について全例で実施した。

検査方法 : パラフィン包埋後薄切り、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製して鏡検した。

器官・組織名 : 子宮および臍

6. 統計学的方法

体重および器官重量の成績について平均値および標準偏差を算出し、Bartlett の検定法を行い、等分散性を解析した。等分散($p > 0.05$)の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散($p \leq 0.05$)の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合($p \leq 0.10$)は Dunnett の検定法を用いて陰性対照群あるいは EE 群との比較を行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合($p \leq 0.10$)は Steel の検定法を用い陰性対照群あるいは EE 群との比較を行った。

陰性対照群あるいは EE 群との比較検定については、有意水準を 5%とした。

成 績

1. 一般状態

一般状態の成績を Table 1 および 2、INDIVIDUAL DATA 1-1-1～1-2-5 に示す。

(1) エストロゲン作用検出群

いずれの投与群でも異常は認められなかった。

(2) 抗エストロゲン作用検出群

いずれの投与群でも異常は認められなかった。

2. 体重

体重の成績を Figure 1 および 2、Table 3 および 4、INDIVIDUAL DATA 2-1-1～2-2-5 に示す。

(1) エストロゲン作用検出群

30、100 および 300 mg/kg 群ならびに陽性対照群では、陰性対照群と比較して有意な差は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、投与 7 日および剖検日に統計学的に有意な低値が認められた。

(2) 抗エストロゲン作用検出群

30、100 および 300 mg/kg 群では、EE 群と比較して有意な差は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、投与 6、7 日および剖検日に統計学的に有意な低値が認められた。

3. 剖検

剖検所見を Table 5 および 6、INDIVIDUAL DATA 3-1-1～3-2-5 に示す。

(1) エストロゲン作用検出群

陰性対照群ならびに 30、100 および 300 mg/kg 群では、異常所見は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、肝臓の肥大が 2 例ならびに小葉構造の明瞭化が 5 例で認められた。また、胸腺の萎縮が 2 例、投与部位である背部皮膚に微細白色顆粒が 6 例(全例)で認められた。

陽性対照群では、異常所見は認められなかった。

(2) 抗エストロゲン作用検出群

EE 群ならびに 30、100 および 300 mg/kg 群では、異常所見は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、肝臓の肥大が 4 例ならびに小葉構造の明瞭化が 6 例で認められた。また、胸腺の萎縮が 2 例、投与部位である背部皮膚に微細白色顆粒が 6 例で認められた。

4. 器官重量

器官の絶対および相対重量を Table 7 および 8、INDIVIDUAL DATA 4-1-1～4-2-5 に示す。

(1) エストロゲン作用検出群

30、100 および 300 mg/kg 群では、陰性対照群と比較して有意な差は認められなかった。

1000 mg/kg 群では、肝臓の絶対および相対重量に有意な高値、副腎の絶対重量に有意な低値が認められた。

陽性対照群では、子宮の wet weight および blotted weight の絶対および相対重量に有意な高値が認められた。

(2) 抗エストロゲン作用検出群

30 mg/kg 群では、子宮の wet weight の絶対および相対重量に EE 群と比較して有意な低値、blotted weight に低値傾向が認められた。

100 および 300 mg/kg 群では、子宮の wet weight および blotted weight の重量に統計学的な有意差を伴わない低値傾向が認められた。他に、300 mg/kg 群の肝臓の相対重量に有意な高値が認められた。

1000 mg/kg 群では、子宮の wet weight の絶対重量に有意な低値、blotted weight に低値傾向、肝臓の絶対および相対重量、腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。

5. 病理組織学的検査

抗エストロゲン作用検出群の病理組織学的所見を Table 9、INDIVIDUAL DATA 5-1～5-5 に示す。

EE 群では、子宮角部に内膜上皮の肥大(中等度 6 例：全例)、空胞化(軽度 4 例)および核分裂(軽度 4 例)、内膜の増殖(中等度 6 例)および好中球浸潤(軽度 5 例、中等度 1 例)ならびに筋層の肥大(軽度 3 例、中等度 3 例)、子宮頸部に粘膜上皮の肥大(中等度 2 例、重度 4 例)、角化(軽度 2 例、中等度 2 例)および好中球浸潤(軽度 1 例)、腔に粘膜上皮の肥厚(重度 6 例)および角化(重度 6 例)が認められた。

30 mg/kg 群では、子宮角部に内膜上皮の肥大(中等度 6 例)、空胞化(軽度 1 例)および核分裂(軽度 5 例)、内膜の増殖(中等度 6 例)および好中球浸潤(軽度 6 例)ならびに筋層の肥大(軽度 5 例、中等度 1 例)、子宮頸部に粘膜上皮の肥大(中等度 3 例、重度 3 例)、角化(軽度 3 例)および好中球浸潤(軽度 1 例)、腔に粘膜上皮の肥厚(重度 6 例)および角化(重度 6 例)が認められた。

100 mg/kg 群では、子宮角部に内膜上皮の肥大(中等度 6 例)、空胞化(軽度 1 例)および核分裂(軽度 2 例)、内膜の増殖(中等度 6 例)および好中球浸潤(軽度 5 例、中等度 1 例)ならびに筋層の肥大(軽度 5 例、中等度 1 例)、子宮頸部に粘膜上皮の肥大(中等度 4 例、重度 2 例)および角化(軽度 2 例、中等度 1 例)、腔に粘膜上皮の肥厚(重度 6 例)、角化(重度 6 例)および好中球浸潤(軽度 1 例)が認められた。

300 mg/kg 群では、子宮角部に内膜上皮の肥大(中等度 6 例)、空胞化(軽度 2 例)および核分裂(軽度 1 例)、内膜の増殖(中等度 6 例)および好中球浸潤(軽度 6 例)ならびに筋層の肥大(軽度 5 例、中等度 1 例)、子宮頸部に粘膜上皮の肥大(中等度 5 例、重度 1 例)および角化(軽度 3 例)、腔に粘膜上皮の肥厚(重度 6 例)および角化(重度 6 例)が認められた。

1000 mg/kg 群では、子宮角部に内膜上皮の肥大(中等度 6 例)、空胞化(軽度 1 例)および核分裂(軽度 1 例)、内膜の増殖(中等度 6 例)および好中球浸潤(軽度 4 例)ならびに筋層の肥大(軽度 5 例、中等度 1 例)、子宮頸部に粘膜上皮の肥大(中等度 6 例)および角化(軽度 1 例)、腔に粘膜上皮の肥厚(重度 6 例)および角化(重度 6 例)が認められた。

考 察

Triphenylsilanol の 30、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群につき 6 匹の卵巢摘出雌性マウスに 7 日間反復皮下投与し、子宮重量の変化からエストロゲン作用の有無について検討した。さらに、Ethynodiol Estradiol を併用投与した際の子宮重量の変化から、抗エストロゲン作用の有無についても検討した。

その結果、被験物質投与各群の一般状態にはエストロゲン作用検出群および抗エストロゲン作用検出群のいずれにも被験物質投与の影響は認められなかった。

体重では、エストロゲン作用検出群および抗エストロゲン作用検出群の 1000 mg/kg 群で投与 6 あるいは 7 日以降に有意な低値が認められ、剖検所見ではエストロゲン作用検出群および抗エストロゲン作用検出群のいずれにも肝臓の肥大および小葉構造の明瞭化、胸腺の萎縮ならびに投与部位である背部皮膚に微細白色顆粒が認められた。

体重の低値ならびに肝臓の肥大および小葉構造の明瞭化、胸腺の萎縮については、エストロゲン作用検出群および抗エストロゲン作用検出群のいずれも 1000 mg/kg 群でみられ、被験物質投与の影響と考えられた。

剖検所見でみられた微細白色顆粒については、被験物質が投与部位に残留したものと推察され、毒性学的な意義はないと考えられた。

器官重量では、エストロゲン作用検出群の被験物質投与各群の子宮重量に被験物質投与の影響はなく、本被験物質にエストロゲン作用はないと判断した。

一方、陽性対照群には子宮重量の有意な高値が認められ、この変化は EE を投与したことによるエストロゲン作用の陽性反応と判断した。

抗エストロゲン作用検出群では、30 mg/kg 以上の群で子宮重量の低値あるいは低値傾向が認められた。この変化から本被験物質の抗エストロゲン作用が示唆されたため、抗エストロゲン作用検出群について病理組織学的検査を実施した結果、EE 群に認められているエストロゲン様作用と考えられる変化のうち、子宮角部の内膜上皮の空胞化および筋層の肥大、子宮頸部の粘膜上皮の肥大にそれぞれ例数減少あるいはグレード低下が 30 mg/kg 以上の群で認められた。また、子宮角部の内膜上皮の核分裂の例数減少および子宮頸部の粘膜上皮の好中球浸潤の消失が 100 mg/kg 以上の群で認められ、1000 mg/kg 群では子宮角部の内膜上皮の好中球浸潤および子宮頸部の粘膜上皮の角化に例数減少が認められた。これらの変化は、被験物質によるエストロゲン様作用の阻害を示唆するものと考えられた。

他に、エストロゲン作用検出群の 1000 mg/kg 群で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値、副腎の絶対重量に有意な低値、抗エストロゲン作用検出群の 300 mg/kg 群で肝臓の相対重量に有意な高値、1000 mg/kg 群で肝臓の絶対および相対重量、腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。これらの変化は、被験物質投与に関連して発現した毒性変化と考えられた。

結論

Triphenylsilanol の 30、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群につき 6 匹の卵巣摘出雌性マウスに 7 日間反復皮下投与し、子宮重量の変化からエストロゲン作用の有無について検討した。さらに、Ethynodiol を併用投与した際の子宮重量の変化から、抗エストロゲン作用の有無についても検討した。

その結果、エストロゲン作用検出群では子宮重量に被験物質投与の影響はなく、本被験物質のエストロゲン作用は陰性と判断した。一方、抗エストロゲン作用検出群では、30 mg/kg 以上の群で子宮重量の低値あるいは低値傾向が認められ、病理組織学的検査でエストロゲン様作用と考えられる変化(子宮角部の内膜上皮の空胞化および筋層の肥大ならびに内膜上皮の核分裂、子宮頸部の粘膜上皮の肥大および粘膜上皮の好中球浸潤)に例数減少あるいはグレード低下または消失が認められ、本被験物質の抗エストロゲン作用は陽性と結論された。

他に、エストロゲン作用検出群および抗エストロゲン作用検出群の 1000 mg/kg 群で投与 6 あるいは 7 日以降に体重の有意な低値、肝臓の肥大および小葉構造の明瞭化ならびに胸腺の萎縮が認められ、エストロゲン作用検出群の 1000 mg/kg 群で肝臓の絶対および相対重量に有意な高値、副腎の絶対重量に有意な低値、抗エストロゲン作用検出群の 300 mg/kg 群で肝臓の相対重量に有意な高値、1000 mg/kg 群で肝臓の絶対および相対重量、腎臓の相対重量に有意な高値が認められた。これらの変化は、被験物質投与に関連して発現した毒性変化と考えられた。

参考資料

- 1) [REDACTED] オンラインカタログおよび製品安全データシート
- 2) 日化辞 Web : JST の有機化合物辞書 DB 「日本化学物質辞書」検索サービス。

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

被験物質の保存条件である不活性ガスの充填を、不注意から実施していなかった。被験物質は吸湿により分解する可能性があることから、被験物質の純度分析を行い、純度の低下がないことを確認した。その結果、被験物質に純度の低下ではなく、試験成績の信頼性に影響はなかったと判断した。

他には、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はなかった。

資料の保存

下記の資料を試験終了後 10 年間、株式会社 化合物安全性研究所 資料保存室に保存する。
その後の保存については試験委託者との協議により決定する。

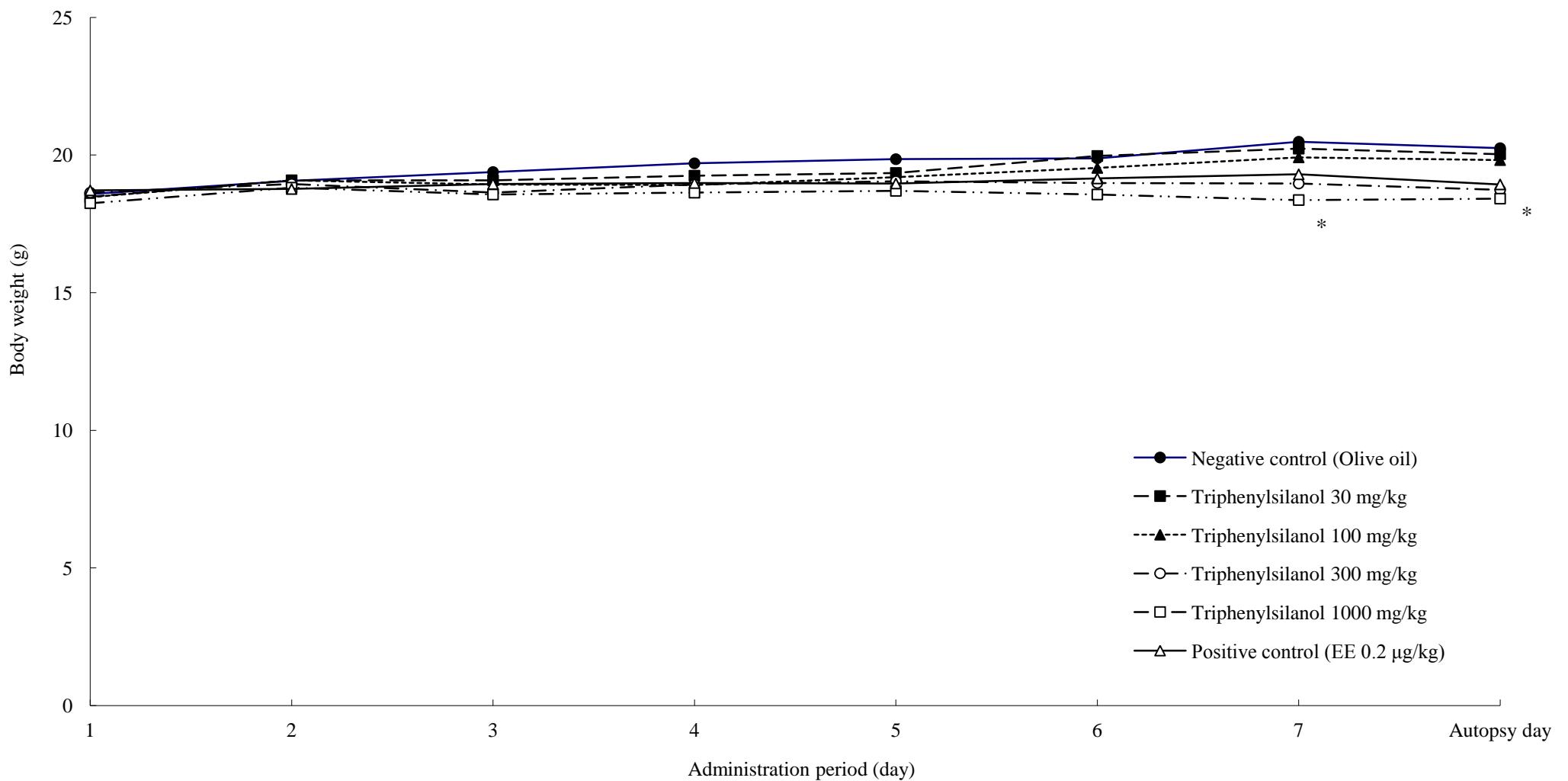
- ① 試験計画書および試験計画書変更書
- ② 生データその他の記録文書
- ③ 最終報告書
- ④ 標本 1) 固定器官・組織
 2) 光顯標本(パラフィン包埋標本および薄切標本)

試験責任者の記名なつ印

試験施設：株式会社 化合物安全性研究所

試験責任者

2012年3月16日

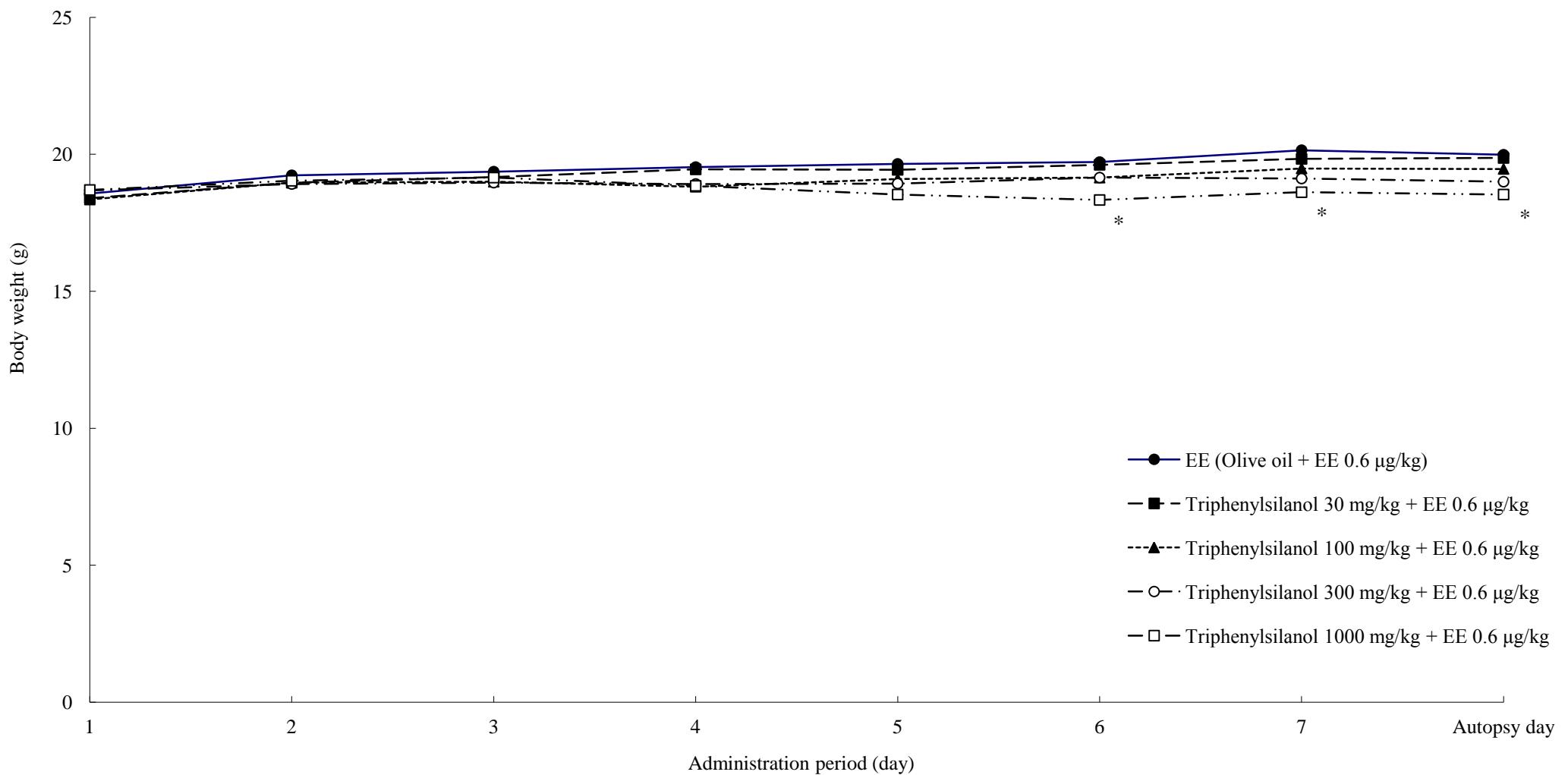


EE: Ethynodiol.

Figure 1

Body weight of ovariectomized female mice for detection of estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

*: Significantly different from the negative control (Olive oil) group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).



EE: Ethynodiol.

Figure 2

Body weight of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

*: Significantly different from the EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg) group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 1

General appearance of ovariectomized female mice for detection of estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

Group	Findings	<u>Administration period (day)</u>	
		1-7	Autopsy day
Negative control (Olive oil)	Number of animals examined	6	6
	No abnormal findings	6	6
Triphenylsilanol 30 mg/kg	Number of animals examined	6	6
	No abnormal findings	6	6
Triphenylsilanol 100 mg/kg	Number of animals examined	6	6
	No abnormal findings	6	6
Triphenylsilanol 300 mg/kg	Number of animals examined	6	6
	No abnormal findings	6	6
Triphenylsilanol 1000 mg/kg	Number of animals examined	6	6
	No abnormal findings	6	6
Positive control (EE 0.2 µg/kg)	Number of animals examined	6	6
	No abnormal findings	6	6

Values are number of animals with findings.

EE: Ethynodiol.

Table 2

General appearance of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

Group	Findings	<u>Administration period (day)</u>		Autopsy day
		1-7		
EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg)	Number of animals examined	6		6
	No abnormal findings	6		6
Triphenylsilanol 30 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	Number of animals examined	6		6
	No abnormal findings	6		6
Triphenylsilanol 100 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	Number of animals examined	6		6
	No abnormal findings	6		6
Triphenylsilanol 300 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	Number of animals examined	6		6
	No abnormal findings	6		6
Triphenylsilanol 1000 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	Number of animals examined	6		6
	No abnormal findings	6		6

Values are number of animals with findings.

EE: Ethynodiol.

Table 3

Body weight of ovariectomized female mice for detection of estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

Group	Number of animals	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day	
		1	2	3	4	5	6	7		
Negative control (Olive oil)	6	MEAN	18.58	19.07	19.38	19.70	19.85	19.88	20.48	20.25
		S.D.	0.94	0.96	0.99	0.84	0.85	1.10	1.23	1.14
Triphenylsilanol 30 mg/kg	6	MEAN	18.48	19.08	19.08	19.25	19.35	19.97	20.23	20.03
		S.D.	0.65	0.79	0.86	0.99	1.04	1.13	0.99	1.20
Triphenylsilanol 100 mg/kg	6	MEAN	18.47	19.08	18.93	18.92	19.20	19.53	19.92	19.82
		S.D.	0.81	0.88	0.78	0.67	0.80	0.94	1.09	0.97
Triphenylsilanol 300 mg/kg	6	MEAN	18.63	18.95	18.63	18.93	19.05	18.98	18.97	18.73
		S.D.	0.75	0.69	0.71	0.76	0.86	0.99	1.03	1.09
Triphenylsilanol 1000 mg/kg	6	MEAN	18.25	18.82	18.57	18.63	18.70	18.57	18.37 *	18.42 *
		S.D.	0.89	0.81	0.77	0.96	0.92	1.12	1.35	1.57
Positive control (EE 0.2 µg/kg)	6	MEAN	18.72	18.77	18.95	18.98	18.97	19.15	19.30	18.93
		S.D.	0.62	0.77	0.77	0.74	0.86	0.94	0.86	0.73

EE: Ethynodiol.

*: Significantly different from the negative control (Olive oil) group at $p \leq 0.05$ (Dunnett's test).

Table 4

Body weight of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

Group	Number of animals	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day	
		1	2	3	4	5	6	7		
EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg)	6	MEAN	18.57	19.23	19.37	19.53	19.65	19.72	20.15	19.98
		S.D.	0.92	0.74	1.00	0.81	0.81	0.95	0.96	1.03
Triphenylsilanol 30 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	6	MEAN	18.40	18.97	19.17	19.45	19.43	19.62	19.83	19.87
		S.D.	0.75	0.74	0.78	0.70	0.69	0.65	0.53	0.48
Triphenylsilanol 100 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	6	MEAN	18.35	18.97	19.00	18.82	19.10	19.15	19.48	19.47
		S.D.	0.67	0.92	1.05	1.11	1.08	0.99	1.09	0.86
Triphenylsilanol 300 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	6	MEAN	18.68	18.92	18.97	18.92	18.93	19.15	19.12	19.00
		S.D.	0.60	0.63	0.59	0.62	0.85	0.57	0.64	0.45
Triphenylsilanol 1000 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	6	MEAN	18.70	19.03	19.15	18.85	18.53	18.33 *	18.62 *	18.53 *
		S.D.	0.74	0.72	0.73	0.89	0.97	1.14	1.17	1.13

EE: Ethynodiol.

*: Significantly different from the EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg) group at p≤0.05 (Dunnett's test).

Table 5

Autopsy findings of ovariectomized female mice for detection of estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

Group	Negative control (Olive oil)	Triphenylsilanol				Positive control (EE 0.2 µg/kg)
		30 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	
Number of animals examined	6	6	6	6	6	6
No abnormal findings	6	6	6	6	0	6
Organ : Findings						
Liver : Hypertrophy	0	0	0	0	2	0
Accentuated lobular pattern	0	0	0	0	5	0
Thymus : Atrophy	0	0	0	0	2	0
Skin of administration site : Fine white granule, subcutis	0	0	0	0	6	0

Values are number of animals with findings.

EE: Ethynodiol.

Table 6

Autopsy findings of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

Group	EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg)	Triphenylsilanol			
		30 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	100 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	300 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	1000 mg/kg + EE 0.6 µg/kg
Number of animals examined	6	6	6	6	6
No abnormal findings	6	6	6	6	0
Organ : Findings					
Liver : Hypertrophy	0	0	0	0	4
Accentuated lobular pattern	0	0	0	0	6
Thymus : Atrophy	0	0	0	0	2
Skin of administration site : Fine white granule, subcutis	0	0	0	0	6

Values are number of animals with findings.

EE: Ethynodiol.

Table 7

Absolute and relative organ weights of ovariectomized female mice for detection of estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

Group	Number of animals	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal		
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
Negative control (Olive oil)	6	MEAN	20.25	12.55	62.345	10.78	53.550	1.017	5.015	238.7	1179.753	7.78	38.580
		S.D.	1.14	2.92	16.138	2.93	15.836	0.090	0.264	9.2	31.068	1.06	6.140
Triphenylsilanol 30 mg/kg	6	MEAN	20.03	14.30	71.572	13.22	66.097	1.013	5.048	237.7	1187.397	7.77	39.120
		S.D.	1.20	1.37	7.929	1.49	7.661	0.103	0.300	14.7	56.350	1.02	7.577
Triphenylsilanol 100 mg/kg	6	MEAN	19.82	12.75	64.220	11.37	57.230	1.072	5.403	238.0	1200.613	7.10	35.880
		S.D.	0.97	1.37	4.399	1.52	5.701	0.099	0.334	22.9	92.759	0.65	3.523
Triphenylsilanol 300 mg/kg	6	MEAN	18.73	14.25	76.027	12.88	68.787	1.180	6.335	238.8	1277.063	6.80	36.388
		S.D.	1.09	1.49	6.072	1.32	6.138	0.101	0.823	12.6	77.175	0.63	3.918
Triphenylsilanol 1000 mg/kg	6	MEAN	18.42 *	12.88	70.680	11.47	62.893	1.420 **	7.792 +	233.7	1276.395	6.02 *	32.698
		S.D.	1.57	1.49	13.062	1.13	10.808	0.177	1.474	6.6	114.085	0.94	4.721
Positive control (EE 0.2 µg/kg)	6	MEAN	18.93	26.50 **	140.340 +	23.68 +	125.383 +	0.910	4.802	225.0	1188.747	8.47	44.767
		S.D.	0.73	3.90	22.784	3.67	20.966	0.070	0.238	12.8	57.793	1.16	6.190

EE: Ethynodiol.

*: Significantly different from the negative control (Olive oil) group at p≤0.05 (Dunnett's test).

**: Significantly different from the negative control (Olive oil) group at p≤0.01 (Dunnett's test).

+: Significantly different from the negative control (Olive oil) group at p≤0.05 (Steel's test).

Table 8

Absolute and relative organ weights of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

Group	Number of animals	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal		
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	
EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg)	6	MEAN	19.98	84.93	425.687	72.58	363.188	0.980	4.893	234.8	1175.600	7.28	36.345
		S.D.	1.03	10.29	53.813	8.69	39.452	0.114	0.325	16.9	70.669	0.98	3.113
Triphenylsilanol 30 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	6	MEAN	19.87	68.42 *	344.372 *	62.72	315.590	1.027	5.170	230.7	1160.315	7.10	35.808
		S.D.	0.48	11.35	57.099	10.06	49.973	0.031	0.138	16.6	64.913	0.61	3.855
Triphenylsilanol 100 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	6	MEAN	19.47	71.88	367.942	64.88	332.777	1.030	5.290	239.2	1230.830	7.52	38.493
		S.D.	0.86	14.52	63.061	8.85	38.037	0.065	0.147	12.1	88.670	1.10	4.057
Triphenylsilanol 300 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	6	MEAN	19.00	70.00	368.755	64.10	337.452	1.232	6.480 +	240.3	1265.147	7.35	38.765
		S.D.	0.45	7.03	40.032	6.82	36.062	0.165	0.853	13.2	68.581	1.46	8.195
Triphenylsilanol 1000 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	6	MEAN	18.53 *	65.52 *	354.002	60.85	328.922	1.542 +	8.337 +	245.8	1328.407 **	7.08	38.365
		S.D.	1.13	5.70	28.687	5.69	30.492	0.152	0.896	14.0	74.180	0.82	5.184

EE: Ethynodiol.

*: Significantly different from the EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg) group at p≤0.05 (Dunnett's test).

**: Significantly different from the EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg) group at p≤0.01 (Dunnett's test).

+: Significantly different from the EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg) group at p≤0.05 (Steel's test).

Table 9 Histopathological findings of ovariectomized female mice for detection of anti-estrogenic activity in subcutaneous uterotrophic bioassay of Triphenylsilanol (SR11134)

Item	Group	EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg)	Triphenylsilanol			
			30 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	100 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	300 mg/kg + EE 0.6 µg/kg	1000 mg/kg + EE 0.6 µg/kg
Number of animals examined			6	6	6	6
Organ: Findings	Grade					
Uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium	++	6	6	6	6	6
Vacuolation, endometrial epithelium	+	4	1	1	2	1
Mitosis, endometrial epithelium	+	4	5	2	1	1
Proliferation, endometrium	++	6	6	6	6	6
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium	+	5	6	5	6	4
	++	1	0	1	0	0
Hypertrophy, myometrium	+	3	5	5	5	5
	++	3	1	1	1	1
Uterine cervix: Hypertrophy, mucosal epithelium	++	2	3	4	5	6
	+++	4	3	2	1	0
Keratinization, mucosal epithelium	+	2	3	2	3	1
	++	2	0	1	0	0
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium	+	1	1	0	0	0
Vagina: Thickening, mucosal epithelium	+++	6	6	6	6	6
Keratinization, mucosal epithelium	+++	6	6	6	6	6
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium	+	0	0	1	0	0

Values are number of animals with findings.

Grade; +: slight change, ++: moderate change, +++: severe change.

EE: Ethynodiol.

Symbols and process for statistical analysis in INDIVIDUAL DATA

M/C: Values for Bartlett's test for homogeneity of variance,

$p \leq 0.05$ ----- > Kruskal-Wallis test

$p > 0.05$ ----- > One way analysis of variance

F : Values for one way analysis of variance,

$p \leq 0.10$ ----- > Dunnett's test

H : Values for Kruskal-Wallis test,

$p \leq 0.10$ ----- > Steel's test

† : Significant difference, $p \leq 0.10$

* : Significant difference, $p \leq 0.05$

** : Significant difference, $p \leq 0.01$

Dunnett's t : Values for Dunnett's test

Steel's t : Values for Steel's test

* : Significant difference, $p \leq 0.05$

** : Significant difference, $p \leq 0.01$

INDIVIDUAL DATA 1-1-1

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Negative control (Olive oil)

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
151	N	N
152	N	N
153	N	N
154	N	N
155	N	N
156	N	N

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-1-2

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 30 mg/kg

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
251	N	N
252	N	N
253	N	N
254	N	N
255	N	N
256	N	N

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-1-3

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 100 mg/kg

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
351	N	N
352	N	N
353	N	N
354	N	N
355	N	N
356	N	N

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-1-4

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 300 mg/kg

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
451	N	N
452	N	N
453	N	N
454	N	N
455	N	N
456	N	N

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-1-5

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 1000 mg/kg

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
551	N	N
552	N	N
553	N	N
554	N	N
555	N	N
556	N	N

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-1-6

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Positive control (EE 0.2 µg/kg)

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
651	N	N
652	N	N
653	N	N
654	N	N
655	N	N
656	N	N

EE: Ethynodiol.

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-2-1

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg)

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
161	N	N
162	N	N
163	N	N
164	N	N
165	N	N
166	N	N

EE: Ethynodiol.

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-2-2

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 30 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
261	N	N
262	N	N
263	N	N
264	N	N
265	N	N
266	N	N

EE: Ethynodiol.

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-2-3

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 100 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
361	N	N
362	N	N
363	N	N
364	N	N
365	N	N
366	N	N

EE: Ethynodiol.

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-2-4

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 300 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
461	N	N
462	N	N
463	N	N
464	N	N
465	N	N
466	N	N

EE: Ethynodiol.

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 1-2-5

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

General appearance ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 1000 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	<u>Administration period (day)</u> 1-7	Autopsy day
561	N	N
562	N	N
563	N	N
564	N	N
565	N	N
566	N	N

EE: Ethynodiol.

N: No abnormal findings.

INDIVIDUAL DATA 2-1-1

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Negative control (Olive oil)

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
151	17.2	18.0	17.9	18.5	18.9	18.4	18.7	19.0
152	18.3	18.8	19.1	19.7	19.8	20.3	20.7	20.1
153	18.2	18.4	19.1	19.4	19.6	19.4	19.9	19.5
154	18.5	18.7	19.2	19.3	19.1	19.1	20.0	19.6
155	19.6	20.4	20.5	20.8	21.0	21.3	22.2	21.7
156	19.7	20.1	20.5	20.5	20.7	20.8	21.4	21.6
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.58	19.07	19.38	19.70	19.85	19.88	20.48	20.25
S.D.	0.94	0.96	0.99	0.84	0.85	1.10	1.23	1.14
S.E.	0.38	0.39	0.40	0.34	0.35	0.45	0.50	0.47
M/C	1.2631	0.5978	0.6792	1.0888	0.3979	0.3633	1.2115	2.8449
F	0.2574	0.1771	0.8075	1.1525	1.1640	1.6529	3.2397 *	2.6700 *

INDIVIDUAL DATA 2-1-2

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 30 mg/kg

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
251	18.3	18.8	18.9	19.7	19.9	20.6	20.9	20.9
252	17.6	17.9	17.7	17.5	17.7	18.1	18.5	18.0
253	18.3	18.9	18.8	19.0	19.4	19.7	20.1	19.6
254	18.5	19.2	19.3	19.4	18.7	19.8	20.4	20.1
255	18.6	19.4	19.5	19.4	19.7	20.1	20.1	20.1
256	19.6	20.3	20.3	20.5	20.7	21.5	21.4	21.5
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.48	19.08	19.08	19.25	19.35	19.97	20.23	20.03
S.D.	0.65	0.79	0.86	0.99	1.04	1.13	0.99	1.20
S.E.	0.27	0.32	0.35	0.41	0.42	0.46	0.40	0.49
Dunnett's t						0.3931	0.3277	

INDIVIDUAL DATA 2-1-3

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 100 mg/kg

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
351	17.5	17.8	17.7	17.9	18.0	18.0	18.2	18.2
352	18.2	19.0	18.8	18.8	19.4	20.3	20.9	21.0
353	17.9	18.6	18.6	18.6	18.7	18.9	19.0	19.4
354	18.5	19.0	19.0	19.0	19.1	19.5	20.2	19.7
355	18.9	19.8	19.6	19.3	19.7	20.3	20.3	20.3
356	19.8	20.3	19.9	19.9	20.3	20.2	20.9	20.3
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.47	19.08	18.93	18.92	19.20	19.53	19.92	19.82
S.D.	0.81	0.88	0.78	0.67	0.80	0.94	1.09	0.97
S.E.	0.33	0.36	0.32	0.27	0.33	0.38	0.45	0.39
Dunnett's t						0.8911	0.6553	

INDIVIDUAL DATA 2-1-4

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 300 mg/kg

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
451	18.0	18.4	18.3	18.6	18.6	19.1	18.3	18.5
452	17.7	18.2	17.5	17.9	17.9	17.9	18.5	18.0
453	18.3	18.4	18.5	18.7	18.9	18.5	18.6	18.2
454	18.9	19.3	18.8	19.1	18.9	18.6	19.0	18.7
455	19.3	19.7	19.5	20.2	20.4	20.8	21.0	20.9
456	19.6	19.7	19.2	19.1	19.6	19.0	18.4	18.1
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.63	18.95	18.63	18.93	19.05	18.98	18.97	18.73
S.D.	0.75	0.69	0.71	0.76	0.86	0.99	1.03	1.09
S.E.	0.31	0.28	0.29	0.31	0.35	0.40	0.42	0.45
Dunnett's t						2.3850	2.2937	

INDIVIDUAL DATA 2-1-5

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 1000 mg/kg

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
551	17.4	17.7	17.6	17.2	17.2	16.5	15.9	15.5
552	17.4	18.2	18.0	18.0	18.0	18.1	18.1	18.0
553	17.9	18.7	18.6	18.8	19.1	18.9	18.5	18.6
554	18.2	18.9	18.3	18.5	19.0	19.3	19.7	19.3
555	19.0	19.5	19.3	19.6	19.7	19.5	19.4	19.9
556	19.6	19.9	19.6	19.7	19.2	19.1	18.6	19.2
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.25	18.82	18.57	18.63	18.70	18.57	18.37	18.42
S.D.	0.89	0.81	0.77	0.96	0.92	1.12	1.35	1.57
S.E.	0.36	0.33	0.31	0.39	0.38	0.46	0.55	0.64
Dunnett's t						3.3285 *	2.7726 *	

INDIVIDUAL DATA 2-1-6

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Positive control (EE 0.2 µg/kg)

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
651	17.8	17.7	17.7	18.0	17.7	17.7	17.9	17.9
652	18.6	18.3	19.0	19.0	19.2	19.8	20.1	19.6
653	18.6	18.8	18.9	18.6	18.6	18.6	18.8	18.3
654	18.6	18.6	18.7	18.7	18.6	18.9	19.2	19.0
655	19.0	19.3	19.4	19.5	19.5	19.6	19.7	19.0
656	19.7	19.9	20.0	20.1	20.2	20.3	20.1	19.8
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.72	18.77	18.95	18.98	18.97	19.15	19.30	18.93
S.D.	0.62	0.77	0.77	0.74	0.86	0.94	0.86	0.73
S.E.	0.25	0.31	0.31	0.30	0.35	0.38	0.35	0.30
Dunnett's t						1.8608	1.9912	

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 2-2-1

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg)

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
161	17.7	18.7	18.7	19.4	19.1	19.1	19.4	19.6
162	17.8	18.4	18.4	18.6	18.7	18.8	19.2	19.0
163	18.2	19.0	18.7	19.2	19.5	19.4	19.8	19.3
164	18.7	19.2	19.3	19.1	19.5	19.8	20.0	19.9
165	18.8	19.6	20.1	20.0	20.1	19.7	20.7	20.2
166	20.2	20.5	21.0	20.9	21.0	21.5	21.8	21.9
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.57	19.23	19.37	19.53	19.65	19.72	20.15	19.98
S.D.	0.92	0.74	1.00	0.81	0.81	0.95	0.96	1.03
S.E.	0.37	0.30	0.41	0.33	0.33	0.39	0.39	0.42
M/C	0.9227	0.7191	1.9786	1.9434	1.0618	3.0275	3.9169	5.9846
F	0.2783	0.1619	0.2114	1.0257	1.4389	2.2868 †	2.5976 †	3.1323 *

EE: Ethynodiol Estradiol.

INDIVIDUAL DATA 2-2-2

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 30 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
261	17.2	18.1	18.1	18.7	18.7	18.9	19.7	19.7
262	18.0	18.2	18.5	19.0	19.0	19.1	19.6	20.0
263	18.4	18.8	19.1	19.0	19.0	19.4	19.1	19.1
264	18.6	19.2	19.8	20.2	20.0	20.3	20.0	19.9
265	18.8	19.5	19.3	19.4	19.4	19.5	19.9	19.9
266	19.4	20.0	20.2	20.4	20.5	20.5	20.7	20.6
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.40	18.97	19.17	19.45	19.43	19.62	19.83	19.87
S.D.	0.75	0.74	0.78	0.70	0.69	0.65	0.53	0.48
S.E.	0.31	0.30	0.32	0.28	0.28	0.26	0.22	0.20
Dunnett's t					0.1955	0.6008	0.2409	

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 2-2-3

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 100 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
361	17.4	17.6	17.5	17.6	18.4	18.4	18.4	18.6
362	18.0	18.7	18.7	18.4	18.6	19.0	18.9	19.2
363	18.2	18.6	18.4	18.2	18.5	18.3	18.8	18.9
364	18.4	19.0	19.2	18.3	18.2	18.5	19.1	19.0
365	18.7	19.6	19.7	20.0	20.1	20.0	20.7	20.5
366	19.4	20.3	20.5	20.4	20.8	20.7	21.0	20.6
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.35	18.97	19.00	18.82	19.10	19.15	19.48	19.47
S.D.	0.67	0.92	1.05	1.11	1.08	0.99	1.09	0.86
S.E.	0.28	0.38	0.43	0.45	0.44	0.40	0.44	0.35
Dunnett's t					1.1079	1.2649	1.0669	

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 2-2-4

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 300 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
461	18.2	18.4	18.4	18.3	17.8	18.6	18.7	18.3
462	17.8	18.2	18.2	18.1	18.0	18.5	18.4	19.0
463	18.8	19.2	19.5	19.4	19.9	20.0	20.2	19.7
464	18.8	18.5	18.9	18.8	19.1	19.0	18.9	19.1
465	19.0	19.5	19.1	19.3	19.2	19.3	19.0	19.0
466	19.5	19.7	19.7	19.6	19.6	19.5	19.5	18.9
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.68	18.92	18.97	18.92	18.93	19.15	19.12	19.00
S.D.	0.60	0.63	0.59	0.62	0.85	0.57	0.64	0.45
S.E.	0.25	0.26	0.24	0.25	0.35	0.23	0.26	0.18
Dunnett's t					1.1079	1.9606	2.0306	

EE: Ethynodiol Estradiol.

INDIVIDUAL DATA 2-2-5

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Body weight ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 1000 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Body weight (g) on administration period (day)							Autopsy day
	1	2	3	4	5	6	7	
561	18.0	18.6	18.7	18.0	17.7	17.0	17.0	17.1
562	18.0	18.8	19.1	18.9	19.0	19.3	19.5	19.7
563	18.4	18.2	18.1	17.7	17.3	17.2	17.9	17.6
564	18.6	18.8	19.1	18.9	18.8	18.8	19.0	19.0
565	19.5	19.7	19.8	19.6	18.4	17.9	18.1	18.0
566	19.7	20.1	20.1	20.0	20.0	19.8	20.2	19.8
N	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.70	19.03	19.15	18.85	18.53	18.33	18.62	18.53
S.D.	0.74	0.72	0.73	0.89	0.97	1.14	1.17	1.13
S.E.	0.30	0.29	0.30	0.36	0.39	0.47	0.48	0.46
Dunnett's t					2.7046 *	2.9093 *	2.9942 *	

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 3-1-1

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Negative control (Olive oil)

Animal No.	Findings
151	No abnormal findings
152	No abnormal findings
153	No abnormal findings
154	No abnormal findings
155	No abnormal findings
156	No abnormal findings

INDIVIDUAL DATA 3-1-2

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 30 mg/kg

Animal No.	Findings
251	No abnormal findings
252	No abnormal findings
253	No abnormal findings
254	No abnormal findings
255	No abnormal findings
256	No abnormal findings

INDIVIDUAL DATA 3-1-3

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 100 mg/kg

Animal No.	Findings
351	No abnormal findings
352	No abnormal findings
353	No abnormal findings
354	No abnormal findings
355	No abnormal findings
356	No abnormal findings

INDIVIDUAL DATA 3-1-4

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 300 mg/kg

Animal No.	Findings
451	No abnormal findings
452	No abnormal findings
453	No abnormal findings
454	No abnormal findings
455	No abnormal findings
456	No abnormal findings

INDIVIDUAL DATA 3-1-5

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 1000 mg/kg

Animal No.	Organ: Findings
551	Liver : Hypertrophy Accentuated lobular pattern Thymus : Atrophy
	Skin of administration site : Fine white granule, subcutis
552	Skin of administration site : Fine white granule, subcutis
553	Liver : Accentuated lobular pattern Skin of administration site : Fine white granule, subcutis
554	Liver : Accentuated lobular pattern Skin of administration site : Fine white granule, subcutis
555	Liver : Accentuated lobular pattern Skin of administration site : Fine white granule, subcutis
556	Liver : Hypertrophy Accentuated lobular pattern Thymus : Atrophy Skin of administration site : Fine white granule, subcutis

INDIVIDUAL DATA 3-1-6

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Positive control (EE 0.2 µg/kg)

Animal No.	Findings
651	No abnormal findings
652	No abnormal findings
653	No abnormal findings
654	No abnormal findings
655	No abnormal findings
656	No abnormal findings

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 3-2-1

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg)

Animal No.	Findings
161	No abnormal findings
162	No abnormal findings
163	No abnormal findings
164	No abnormal findings
165	No abnormal findings
166	No abnormal findings

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 3-2-2

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 30 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Findings
261	No abnormal findings
262	No abnormal findings
263	No abnormal findings
264	No abnormal findings
265	No abnormal findings
266	No abnormal findings

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 3-2-3

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 100 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Findings
361	No abnormal findings
362	No abnormal findings
363	No abnormal findings
364	No abnormal findings
365	No abnormal findings
366	No abnormal findings

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 3-2-4

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 300 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Findings
461	No abnormal findings
462	No abnormal findings
463	No abnormal findings
464	No abnormal findings
465	No abnormal findings
466	No abnormal findings

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 3-2-5

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Autopsy findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 1000 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Organ: Findings
561	Liver : Hypertrophy Accentuated lobular pattern Thymus : Atrophy Skin of administration site : Fine white granule, subcutis
562	Liver : Hypertrophy Accentuated lobular pattern Skin of administration site : Fine white granule, subcutis
563	Liver : Accentuated lobular pattern Thymus : Atrophy Skin of administration site : Fine white granule, subcutis
564	Liver : Accentuated lobular pattern Skin of administration site : Fine white granule, subcutis
565	Liver : Hypertrophy Accentuated lobular pattern Skin of administration site : Fine white granule, subcutis
566	Liver : Hypertrophy Accentuated lobular pattern Skin of administration site : Fine white granule, subcutis

EE: Ethynodiol Estradiol.

INDIVIDUAL DATA 4-1-1

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Negative control (Olive oil)

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
151	19.0	12.6	66.32	11.0	57.89	0.93	4.89	230	1210.53	9.0	47.37
152	20.1	12.4	61.69	10.2	50.75	1.03	5.12	235	1169.15	6.2	30.85
153	19.5	9.8	50.26	7.6	38.97	1.02	5.23	239	1225.64	7.1	36.41
154	19.6	18.1	92.35	16.3	83.16	0.91	4.64	229	1168.37	8.6	43.88
155	21.7	11.8	54.38	9.7	44.70	1.16	5.35	251	1156.68	8.4	38.71
156	21.6	10.6	49.07	9.9	45.83	1.05	4.86	248	1148.15	7.4	34.26
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	20.25	12.55	62.345	10.78	53.550	1.017	5.015	238.7	1179.753	7.78	38.580
S.D.	1.14	2.92	16.138	2.93	15.836	0.090	0.264	9.2	31.068	1.06	6.140
S.E.	0.47	1.19	6.588	1.20	6.465	0.037	0.108	3.7	12.683	0.43	2.507
M/C	2.8449	10.7777	15.9243 **	11.1477 *	12.7394 *	4.8887	27.5351 **	8.0605	8.1761	2.8677	3.9070
F	2.6700 *	33.1457 **				15.3016 **		0.8800	2.1473 †	5.1590 **	3.2383 *
H			21.4139 **	21.5228 **	21.6006 **		24.1454 **				

INDIVIDUAL DATA 4-1-2

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 30 mg/kg

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
251	20.9	14.2	67.94	13.0	62.20	1.01	4.83	233	1114.83	6.6	31.58
252	18.0	15.2	84.44	13.8	76.67	0.82	4.56	217	1205.56	9.5	52.78
253	19.6	12.8	65.31	11.9	60.71	1.00	5.10	251	1280.61	7.3	37.24
254	20.1	12.6	62.69	11.3	56.22	1.07	5.32	232	1154.23	7.9	39.30
255	20.1	15.0	74.63	13.9	69.15	1.07	5.32	235	1169.15	8.2	40.80
256	21.5	16.0	74.42	15.4	71.63	1.11	5.16	258	1200.00	7.1	33.02
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	20.03	14.30	71.572	13.22	66.097	1.013	5.048	237.7	1187.397	7.77	39.120
S.D.	1.20	1.37	7.929	1.49	7.661	0.103	0.300	14.7	56.350	1.02	7.577
S.E.	0.49	0.56	3.237	0.61	3.128	0.042	0.122	6.0	23.005	0.42	3.093
Dunnett's t	0.3277	1.3134				0.0515			0.1732	0.0309	0.1691
Steel's t			1.6013	1.9215	1.7614		0.0000				

INDIVIDUAL DATA 4-1-3

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 100 mg/kg

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
351	18.2	11.1	60.99	10.0	54.95	0.99	5.44	218	1197.80	7.4	40.66
352	21.0	14.0	66.67	12.8	60.95	1.22	5.81	239	1138.10	7.3	34.76
353	19.4	11.9	61.34	10.5	54.12	1.04	5.36	232	1195.88	6.4	32.99
354	19.7	11.6	58.88	9.6	48.73	0.95	4.82	210	1065.99	6.4	32.49
355	20.3	13.7	67.49	12.2	60.10	1.14	5.62	265	1305.42	7.0	34.48
356	20.3	14.2	69.95	13.1	64.53	1.09	5.37	264	1300.49	8.1	39.90
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	19.82	12.75	64.220	11.37	57.230	1.072	5.403	238.0	1200.613	7.10	35.880
S.D.	0.97	1.37	4.399	1.52	5.701	0.099	0.334	22.9	92.759	0.65	3.523
S.E.	0.39	0.56	1.796	0.62	2.327	0.041	0.136	9.4	37.869	0.27	1.438
Dunnett's t	0.6553	0.1501				0.8501			0.4727	1.2679	0.8457
Steel's t			0.9608	0.8006	1.2810		2.0817				

INDIVIDUAL DATA 4-1-4

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 300 mg/kg

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
451	18.5	13.2	71.35	11.4	61.62	1.14	6.16	250	1351.35	7.0	37.84
452	18.0	15.2	84.44	13.5	75.00	1.31	7.28	238	1322.22	7.2	40.00
453	18.2	12.2	67.03	11.1	60.99	1.18	6.48	217	1192.31	5.8	31.87
454	18.7	14.6	78.07	13.6	72.73	1.24	6.63	233	1245.99	6.3	33.69
455	20.9	16.4	78.47	14.4	68.90	1.01	4.83	249	1191.39	7.0	33.49
456	18.1	13.9	76.80	13.3	73.48	1.20	6.63	246	1359.12	7.5	41.44
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.73	14.25	76.027	12.88	68.787	1.180	6.335	238.8	1277.063	6.80	36.388
S.D.	1.09	1.49	6.072	1.32	6.138	0.101	0.823	12.6	77.175	0.63	3.918
S.E.	0.45	0.61	2.479	0.54	2.506	0.041	0.336	5.1	31.506	0.26	1.600
Dunnett's t	2.2937	1.2759				2.5245			2.2050	1.8245	0.6865
Steel's t			1.9215	1.9215	1.9215		2.0853				

INDIVIDUAL DATA 4-1-5

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Triphenylsilanol 1000 mg/kg

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
551	15.5	14.8	95.48	13.0	83.87	1.61	10.39	233	1503.23	4.6	29.68
552	18.0	11.1	61.67	10.3	57.22	1.21	6.72	226	1255.56	7.5	41.67
553	18.6	11.5	61.83	10.4	55.91	1.39	7.47	226	1215.05	6.3	33.87
554	19.3	14.4	74.61	12.6	65.28	1.31	6.79	238	1233.16	5.8	30.05
555	19.9	12.7	63.82	11.5	57.79	1.34	6.73	237	1190.95	5.8	29.15
556	19.2	12.8	66.67	11.0	57.29	1.66	8.65	242	1260.42	6.1	31.77
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.42	12.88	70.680	11.47	62.893	1.420	7.792	233.7	1276.395	6.02	32.698
S.D.	1.57	1.49	13.062	1.13	10.808	0.177	1.474	6.6	114.085	0.94	4.721
S.E.	0.64	0.61	5.333	0.46	4.413	0.072	0.602	2.7	46.575	0.38	1.927
Dunnett's t	2.7726 *	0.2502				6.2339 **			2.1899	3.2779 *	1.8422
Steel's t			1.4412	1.5239	1.4412		2.8823 *				

INDIVIDUAL DATA 4-1-6

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of estrogenic activity ; Positive control (EE 0.2 µg/kg)

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
651	17.9	27.0	150.84	23.0	128.49	0.82	4.58	215	1201.12	8.7	48.60
652	19.6	22.0	112.24	19.2	97.96	0.90	4.59	212	1081.63	7.2	36.73
653	18.3	30.7	167.76	28.3	154.64	0.84	4.59	214	1169.40	8.7	47.54
654	19.0	28.9	152.11	25.3	133.16	0.94	4.95	236	1242.11	7.1	37.37
655	19.0	21.4	112.63	19.8	104.21	0.96	5.05	232	1221.05	8.9	46.84
656	19.8	29.0	146.46	26.5	133.84	1.00	5.05	241	1217.17	10.2	51.52
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.93	26.50	140.340	23.68	125.383	0.910	4.802	225.0	1188.747	8.47	44.767
S.D.	0.73	3.90	22.784	3.67	20.966	0.070	0.238	12.8	57.793	1.16	6.190
S.E.	0.30	1.59	9.302	1.50	8.559	0.029	0.097	5.2	23.594	0.48	2.527
Dunnett's t	1.9912	10.4699 **		2.8823 *		1.6486		0.2038		1.2679	1.9377
Steel's t											

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 4-2-1

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg)

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
161	19.6	71.6	365.31	66.4	338.78	0.96	4.90	208	1061.22	7.4	37.76
162	19.0	84.4	444.21	64.6	340.00	0.91	4.79	224	1178.95	6.7	35.26
163	19.3	82.2	425.91	69.8	361.66	0.91	4.72	247	1279.79	6.6	34.20
164	19.9	103.4	519.60	87.9	441.71	0.90	4.52	233	1170.85	7.0	35.18
165	20.2	83.2	411.88	69.4	343.56	1.00	4.95	243	1202.97	6.8	33.66
166	21.9	84.8	387.21	77.4	353.42	1.20	5.48	254	1159.82	9.2	42.01
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	19.98	84.93	425.687	72.58	363.188	0.980	4.893	234.8	1175.600	7.28	36.345
S.D.	1.03	10.29	53.813	8.69	39.452	0.114	0.325	16.9	70.669	0.98	3.113
S.E.	0.42	4.20	21.969	3.55	16.106	0.047	0.133	6.9	28.850	0.40	1.271
M/C	5.9846	4.8171	3.2520	1.7927	1.2129	12.2306 *	23.7046 **	0.7720	0.5588	3.8110	5.6123
F	3.1323 *	3.2142 *	2.3867 †	1.8142	1.1812			0.9194	5.1457 **	0.1841	0.4174
H						19.5928 **	21.3080 **				

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 4-2-2

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 30 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
261	19.7	86.7	440.10	79.0	401.02	1.02	5.18	220	1116.75	7.0	35.53
262	20.0	64.7	323.50	59.8	299.00	1.07	5.35	228	1140.00	6.4	32.00
263	19.1	56.0	293.19	50.7	265.45	1.01	5.29	204	1068.06	8.1	42.41
264	19.9	60.7	305.03	55.7	279.90	1.01	5.08	245	1231.16	7.4	37.19
265	19.9	77.0	386.93	68.9	346.23	0.99	4.97	245	1231.16	7.1	35.68
266	20.6	65.4	317.48	62.2	301.94	1.06	5.15	242	1174.76	6.6	32.04
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	19.87	68.42	344.372	62.72	315.590	1.027	5.170	230.7	1160.315	7.10	35.808
S.D.	0.48	11.35	57.099	10.06	49.973	0.031	0.138	16.6	64.913	0.61	3.855
S.E.	0.20	4.64	23.310	4.11	20.401	0.013	0.056	6.8	26.500	0.25	1.574
Dunnett's t	0.2409	2.7853 *	2.8103 *						0.3584		
Steel's t						1.7676	1.9215				

EE: Ethynodiol Estradiol.

INDIVIDUAL DATA 4-2-3

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 100 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
361	18.6	54.7	294.09	52.7	283.33	0.97	5.22	261	1403.23	7.2	38.71
362	19.2	60.5	315.10	57.2	297.92	1.04	5.42	236	1229.17	7.0	36.46
363	18.9	71.4	377.78	65.3	345.50	0.99	5.24	225	1190.48	6.7	35.45
364	19.0	76.1	400.53	71.0	373.68	0.97	5.11	233	1226.32	6.5	34.21
365	20.5	72.0	351.22	66.2	322.93	1.13	5.51	240	1170.73	8.4	40.98
366	20.6	96.6	468.93	76.9	373.30	1.08	5.24	240	1165.05	9.3	45.15
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	19.47	71.88	367.942	64.88	332.777	1.030	5.290	239.2	1230.830	7.52	38.493
S.D.	0.86	14.52	63.061	8.85	38.037	0.065	0.147	12.1	88.670	1.10	4.057
S.E.	0.35	5.93	25.744	3.61	15.528	0.027	0.060	4.9	36.199	0.45	1.656
Dunnett's t	1.0669	2.2007	1.9957						1.2952		
Steel's t						1.4462	2.0853				

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 4-2-4

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 300 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
461	18.3	72.7	397.27	62.4	340.98	1.30	7.10	234	1278.69	9.1	49.73
462	19.0	69.9	367.89	64.0	336.84	1.23	6.47	224	1178.95	5.5	28.95
463	19.7	69.5	352.79	66.3	336.55	1.37	6.95	248	1258.88	7.1	36.04
464	19.1	68.0	356.02	63.5	332.46	1.19	6.23	240	1256.54	8.7	45.55
465	19.0	59.1	311.05	53.6	282.11	1.37	7.21	234	1231.58	5.9	31.05
466	18.9	80.8	427.51	74.8	395.77	0.93	4.92	262	1386.24	7.8	41.27
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	19.00	70.00	368.755	64.10	337.452	1.232	6.480	240.3	1265.147	7.35	38.765
S.D.	0.45	7.03	40.032	6.82	36.062	0.165	0.853	13.2	68.581	1.46	8.195
S.E.	0.18	2.87	16.343	2.79	14.722	0.067	0.348	5.4	27.998	0.60	3.346
Dunnett's t	2.0306	2.5183	1.9676						2.0999		
Steel's t						2.2497	2.5621 *				

EE: Ethynodiol Estradiol.

INDIVIDUAL DATA 4-2-5

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Absolute and relative organ weights ANIMAL : Mouse, C57BL/6JmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP : Group for detection of anti-estrogenic activity ; Triphenylsilanol 1000 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

Animal No.	Body weight g	Uterus (wet weight)		Uterus (blotted weight)		Liver		Kidney		Adrenal	
		mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %	g	%	mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
561	17.1	62.6	366.08	60.0	350.88	1.46	8.54	227	1327.49	6.4	37.43
562	19.7	61.2	310.66	57.5	291.88	1.58	8.02	262	1329.95	7.6	38.58
563	17.6	62.6	355.68	58.7	333.52	1.41	8.01	236	1340.91	8.1	46.02
564	19.0	62.6	329.47	55.2	290.53	1.40	7.37	244	1284.21	7.5	39.47
565	18.0	68.0	377.78	62.3	346.11	1.80	10.00	262	1455.56	7.0	38.89
566	19.8	76.1	384.34	71.4	360.61	1.60	8.08	244	1232.32	5.9	29.80
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
MEAN	18.53	65.52	354.002	60.85	328.922	1.542	8.337	245.8	1328.407	7.08	38.365
S.D.	1.13	5.70	28.687	5.69	30.492	0.152	0.896	14.0	74.180	0.82	5.184
S.E.	0.46	2.33	11.712	2.32	12.448	0.062	0.366	5.7	30.284	0.33	2.116
Dunnett's t	2.9942 *	3.2744 *	2.4775						3.5834 **		
Steel's t						2.8874 *	2.8823 *				

EE: Ethynodiol.

INDIVIDUAL DATA 5-1

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Histopathological findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP: Group for detection of anti-estrogenic activity; EE (Olive oil + EE 0.6 µg/kg)

	Animal No.	161	162	163	164	165	166
Organ: Findings							
Right uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium		++	++	++	++	++	++
Vacuolation, endometrial epithelium		-	-	+	-	-	-
Mitosis, endometrial epithelium		+	-	+	-	-	+
Proliferation, endometrium		++	++	++	++	++	++
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium		+	+	+	++	+	+
Hypertrophy, myometrium		++	+	+	++	++	+
Left uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium		++	++	++	++	++	++
Vacuolation, endometrial epithelium		-	-	-	+	+	+
Mitosis, endometrial epithelium		+	-	-	-	+	-
Proliferation, endometrium		++	++	++	++	++	++
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium		+	+	+	++	+	+
Hypertrophy, myometrium		++	+	+	++	++	+
Uterine cervix: Hypertrophy, mucosal epithelium		++	+++	+++	+++	++	+++
Keratinization, mucosal epithelium		-	++	++	+	-	+
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium		-	+	-	-	-	-
Vagina: Thickening, mucosal epithelium		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Keratinization, mucosal epithelium		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium		-	-	-	-	-	-

-: Normal, +: slight change, ++: moderate change, +++: severe change.

EE: Ethynodiol Estradiol.

INDIVIDUAL DATA 5-2

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Histopathological findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP: Group for detection of anti-estrogenic activity; Triphenylsilanol 30 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

	Animal No.	261	262	263	264	265	266
Organ: Findings							
Right uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium		++	++	++	++	++	++
Vacuolation, endometrial epithelium		-	-	-	+	-	-
Mitosis, endometrial epithelium		+	-	+	-	+	-
Proliferation, endometrium		++	++	++	++	++	++
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium		+	+	+	+	+	+
Hypertrophy, myometrium		+	+	+	++	+	+
Left uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium		++	++	++	++	++	++
Vacuolation, endometrial epithelium		-	-	-	+	-	-
Mitosis, endometrial epithelium		-	+	+	-	-	+
Proliferation, endometrium		++	++	++	++	++	++
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium		+	+	+	+	+	+
Hypertrophy, myometrium		+	+	+	++	+	+
Uterine cervix: Hypertrophy, mucosal epithelium		+++	++	+++	++	+++	++
Keratinization, mucosal epithelium		+	-	+	-	+	-
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium		+	-	-	-	-	-
Vagina: Thickening, mucosal epithelium		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Keratinization, mucosal epithelium		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium		-	-	-	-	-	-

-: Normal, +: slight change, ++: moderate change, +++: severe change.

EE: Ethynodiol Estradiol.

INDIVIDUAL DATA 5-3

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Histopathological findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP: Group for detection of anti-estrogenic activity; Triphenylsilanol 100 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

	Animal No.	361	362	363	364	365	366
Organ: Findings							
Right uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium		++	++	++	++	++	++
Vacuolation, endometrial epithelium		-	-	-	-	-	-
Mitosis, endometrial epithelium		-	-	-	+	-	-
Proliferation, endometrium		++	++	++	++	++	++
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium		+	+	+	+	+	++
Hypertrophy, myometrium		+	+	+	+	+	++
Left uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium		++	++	++	++	++	++
Vacuolation, endometrial epithelium		-	+	-	-	-	-
Mitosis, endometrial epithelium		+	-	-	+	-	-
Proliferation, endometrium		++	++	++	++	++	++
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium		+	+	+	+	+	++
Hypertrophy, myometrium		+	+	+	+	+	++
Uterine cervix: Hypertrophy, mucosal epithelium		++	++	++	++	+++	+++
Keratinization, mucosal epithelium		-	-	+	-	+	++
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium		-	-	-	-	-	-
Vagina: Thickening, mucosal epithelium		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Keratinization, mucosal epithelium		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium		+	-	-	-	-	-

-: Normal, +: slight change, ++: moderate change, +++: severe change.

EE: Ethynodiol Estradiol.

INDIVIDUAL DATA 5-4

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Histopathological findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP: Group for detection of anti-estrogenic activity; Triphenylsilanol 300 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

	Animal No.	461	462	463	464	465	466
Organ: Findings							
Right uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium		++	++	++	++	++	++
Vacuolation, endometrial epithelium		-	-	-	+	+	-
Mitosis, endometrial epithelium		-	-	-	-	-	-
Proliferation, endometrium		++	++	++	++	++	++
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium		+	+	+	+	+	+
Hypertrophy, myometrium		+	+	++	+	+	+
Left uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium		++	++	++	++	++	++
Vacuolation, endometrial epithelium		-	-	-	-	+	-
Mitosis, endometrial epithelium		-	-	+	-	-	-
Proliferation, endometrium		++	++	++	++	++	++
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium		+	+	+	+	+	+
Hypertrophy, myometrium		+	+	++	+	+	+
Uterine cervix: Hypertrophy, mucosal epithelium		+++	++	++	++	++	++
Keratinization, mucosal epithelium		+	-	+	-	+	-
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium		-	-	-	-	-	-
Vagina: Thickening, mucosal epithelium		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Keratinization, mucosal epithelium		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium		-	-	-	-	-	-

-: Normal, +: slight change, ++: moderate change, +++: severe change.

EE: Ethynodiol Estradiol.

INDIVIDUAL DATA 5-5

STUDY NO. SR11134 TITLE : Triphenylsilanol Uterotrophic bioassay (s.c.)

Histopathological findings ANIMAL : Mouse, C57BL/6JJmsSlc SEX : Ovariectomized female

GROUP: Group for detection of anti-estrogenic activity; Triphenylsilanol 1000 mg/kg + EE 0.6 µg/kg

	Animal No.	561	562	563	564	565	566
Organ: Findings							
Right uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium		++	++	++	++	++	++
Vacuolation, endometrial epithelium		-	-	+	-	-	-
Mitosis, endometrial epithelium		-	-	-	-	-	-
Proliferation, endometrium		++	++	++	++	++	++
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium		+	+	+	-	-	+
Hypertrophy, myometrium		+	++	+	+	+	+
Left uterine horn: Hypertrophy, endometrial epithelium		++	++	++	++	++	++
Vacuolation, endometrial epithelium		-	-	+	-	-	-
Mitosis, endometrial epithelium		-	+	-	-	-	-
Proliferation, endometrium		++	++	++	++	++	++
Cellular infiltration, neutrophil, endometrium		+	+	+	-	-	+
Hypertrophy, myometrium		+	++	+	+	+	+
Uterine cervix: Hypertrophy, mucosal epithelium		++	++	++	++	++	++
Keratinization, mucosal epithelium		+	-	-	-	-	-
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium		-	-	-	-	-	-
Vagina: Thickening, mucosal epithelium		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Keratinization, mucosal epithelium		+++	+++	+++	+++	+++	+++
Cellular infiltration, neutrophil, mucosal epithelium		-	-	-	-	-	-

-: Normal, +: slight change, ++: moderate change, +++: severe change.

EE: Ethynodiol Estradiol.

[REDACTED] | 試験成績書

1/1 ページ

試験成績書

2011年09月21日

製品名: Triphenylsilanol

製品コード: [REDACTED] | 等級: [REDACTED] | 製品ロット: [REDACTED] | 判定: 合格

項目	結果	規格値
純度(GC)	99.9 %	95.0 %以上
融点	154.4 deg-C	151.0 ~ 155.0 deg-C

[REDACTED] | 2011/09/21

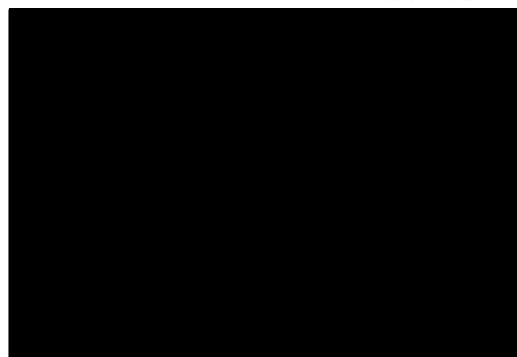
報 告 書

整理 No.W0122

(株)化合物安全性研究所

2012年 03月 14日

安全性研究部



試料名 Triphenylsilanol の分析につきましてご報告致します。

分析試料

T0945 Triphenylsilanol Lot. [REDACTED] 製] 2 サンプル

1. 純度(GC)

(1) 分析条件

カラム : (50%-Phenyl)-Methylpolysiloxane

0.15 μm × 15m × 0.25mm

カラム 温度 : 最初 220°Cで 10 分間保ち、その後 20°C/min で 300°Cまで昇温し、
その温度に 6 分間保つ。

気化室温度 : 300°C

検出器温度 : 300°C

キャリアガス : ヘリウム 線速度 30cm/sec.

検出器 : FID

注入法 : スプリット法 スプリット比 (1 : 150)

注入量 : 試料 50mg + トルエン 1mL, 1.0 μL

定量法 : 未補正面積百分率法

機器 : HP6890

(2) 結果 (未補正面積百分率) 添付データ 5 枚

① i), 99.91% ii), 99.92% 平均 99.9%

② i), 99.93% ii), 99.93% 平均 99.9%

2. 融点

JIS K0064 化学製品の融点及び溶融範囲測定方法に準じて測定

機器 BUCH B-545

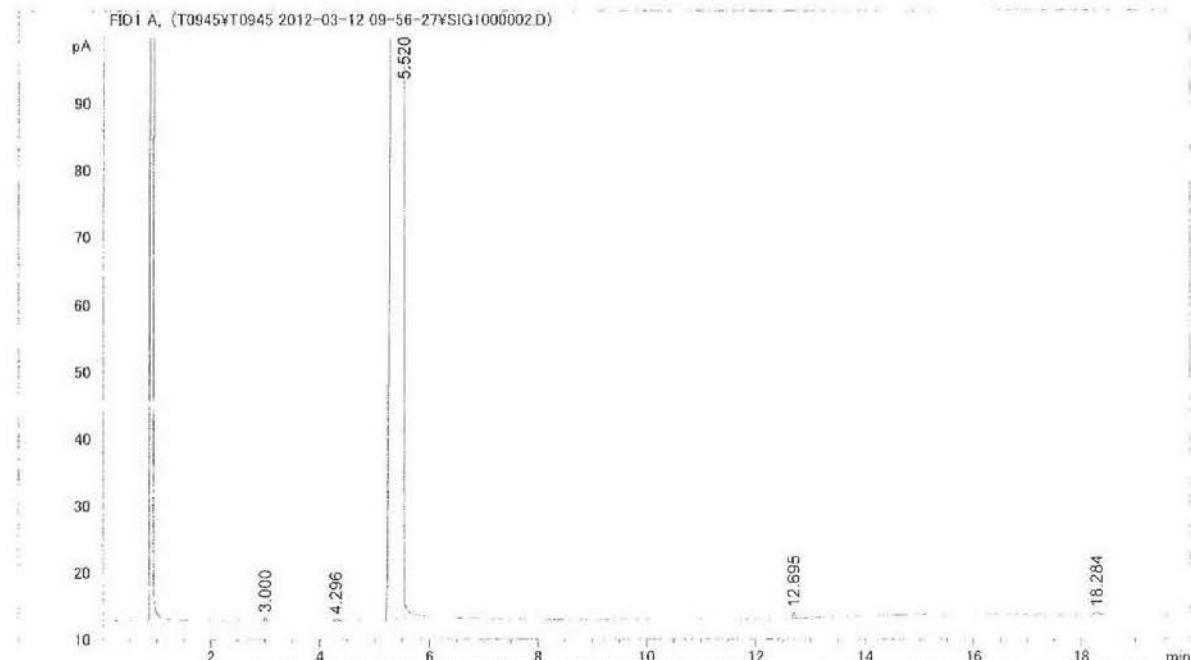
結果 ① 153.3-154.9°C

② 153.3-154.9°C

この報告書に関するご質問は [REDACTED] までお問い合わせ下さい。

データ ファイル D:\\$DATA2\T0945\T0945 2012-03-12 09-56-27\\$IG100002.D
サンプル名 : [REDACTED]

```
=====
測定オペレータ : Seq-ライン : 1
分析機器 : 機器2 ロケーション : バイアル 101
注入日 : 12-Mar-12, 10:27:00 注入 : 2
          注入量 : マニュアル
分析メソッド : D:\$DATA2\T0945\T0945 2012-03-12 09-56-27\$T0945.M
最終変更 : 2012/03/12 8:54:08
解析メソッド : C:\CHEM32\2\METHODS\T0945.M
最終変更 : 2012/03/12 13:07:36
          (読み込み後変更)
サンプル情報 : Sample 1
```



面積パーセント レポート

表示順 : シグナル
倍率: : 1.0000
希釈率: : 1.0000
ISTD に対し倍率と希釈率ファクタを使用

シグナル 1: FID1 A,

ビーカー #	RT [min]	タイプ	ビーカー幅 [min]	面積 [pA*s]	高さ [pA]	面積 %
1	3.000	BB	0.0333	1.05116	4.84700e-1	0.01724
2	4.296	BB	0.0503	8.12945e-1	2.41368e-1	0.01334
3	5.520	BB	0.1126	6089.98779	666.81268	99.90650
4	12.695	BB	0.0333	1.95133	9.01590e-1	0.03201
5	18.284	BB	0.0582	1.88418	4.13292e-1	0.03091

トータル : 6095.68741 668.85363

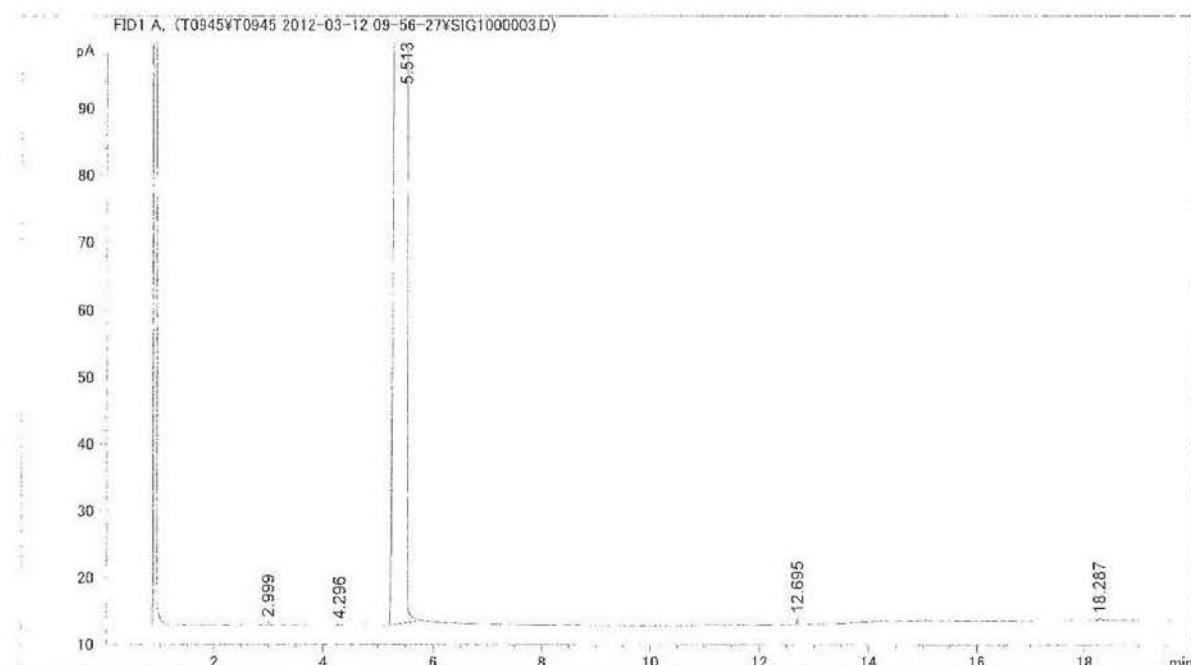
*** レポート終了 ***

データ ファイル D:\YDATA2\T0945\T0945 2012-03-12 09-56-27\SIG1000003.D
サンプル名 : [REDACTED]

=====

測定オペレータ : 機器2 Seq-ライン : 1
分析機器 : 機器2 ロケーション : バイアル 101
注入日 : 12-Mar-12, 10:53:05 注入 : 3
注入量 : マニュアル

分析メソッド : D:\YDATA2\T0945\T0945 2012-03-12 09-56-27\T0945.M
最終変更 : 2012/03/12 8:54:08
解析メソッド : C:\CHEM32\2\METHODS\T0945.M
最終変更 : 2012/03/12 13:07:36
(読み込み後変更)
サンプル情報 : Sample 1



=====

面積パーセント レポート

=====

表示順 : シグナル
倍率 : 1.0000
希釈率 : 1.0000
ISTD に対し倍率と希釈率ファクタを使用

シグナル 1: FID1 A.

#	RT [min]	タイフ #	ビーグ幅 [min]	面積 [pA*s]	高さ [pA]	面積 %
1	2.999	BB	0.0307	9.90129e-1	4.86675e-1	0.01680
2	4.296	BB	0.0456	7.97098e-1	2.40696e-1	0.01352
3	5.513	BB	0.1125	5889.79053	657.75958	99.91844
4	12.695	BB	0.0313	1.89300	9.47335e-1	0.03211
5	18.287	BB	0.0583	1.12728	2.46674e-1	0.01912

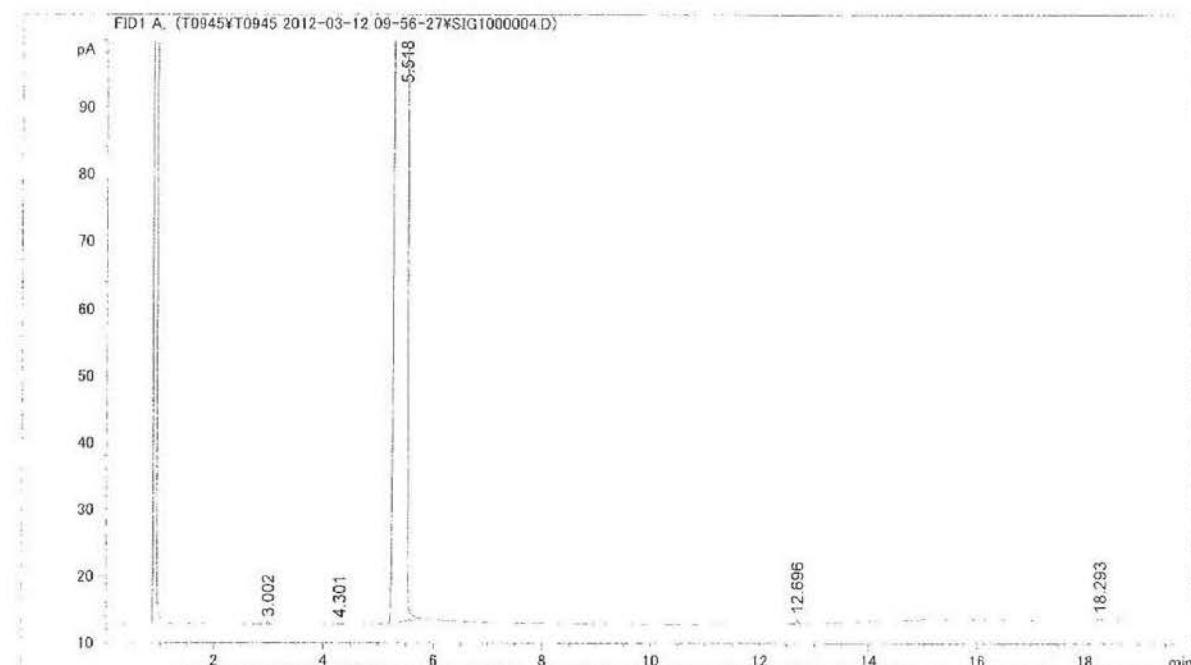
トータル : 5894.59803 659.68096

=====

*** レポート終了 ***

データ ファイル D:\YDATA2\T0945\T0945_2012-03-12_09-56-27\SIG100004.D
サンプル名 : [REDACTED]

測定オペレータ	:	Seq-ライン	:	2
分析機器	:	ロケーション	:	バイアル 102
注入日	:	注入	:	1
		注入量	:	マニュアル
分析メソッド	:	D:\YDATA2\T0945\T0945_2012-03-12_09-56-27\T0945.M		
最終変更	:	2012/03/12 8:54:08		
解析メソッド	:	C:\CHEM32\2\METHODS\T0945.M		
最終変更	:	2012/03/12 13:07:36		
		(読み込み後変更)		
サンプル情報	:	Sample 2		



面積パーセント レポート

表示順	:	シグナル
倍率:	:	1.0000
希釈率:	:	1.0000
ISTD に対し倍率と希釈率ファクタを使用		

シグナル 1: FID1 A.

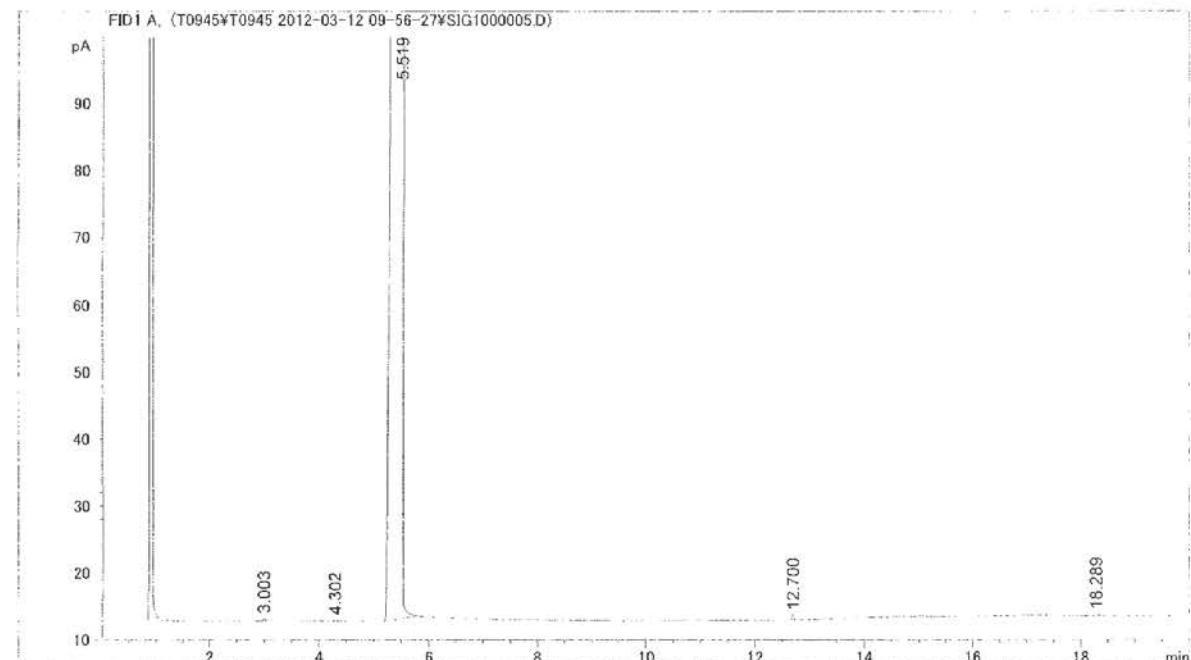
#	RT [min]	タイプ	ビーグ幅 [min]	面積 [pA*s]	高さ [pA]	面積 %
1	3.002	BB	0.0343	8.48235e-1	3.91242e-1	0.01447
2	4.301	BB	0.0493	7.52606e-1	2.28997e-1	0.01284
3	5.518	BB	0.1114	5858.50439	654.70795	99.93009
4	12.696	BB	0.0340	1.57576	7.34363e-1	0.02688
5	18.293	BB	0.0621	9.21724e-1	2.10484e-1	0.01572

トータル : 5862.60272 656.27303

*** レポート終了 ***

データ ファイル D:\DATA2\T0945\T0945 2012-03-12 09-56-27\SG100005.D
サンプル名 : [REDACTED]

```
=====
測定オペレータ : Seq-ライン : 2
分析機器 : 機器2 ロケーション : バイアル 102
注入日 : 12-Mar-12, 11:45:17 注入 : 2
          注入量 : マニュアル
分析メソッド : D:\DATA2\T0945\T0945 2012-03-12 09-56-27\T0945.M
最終変更 : 2012/03/12 8:54:08
解析メソッド : C:\CHEM32\2\METHODS\T0945.M
最終変更 : 2012/03/12 13:07:36
          (読み込み後変更)
サンプル情報 : Sample 2
```



===== 面積パーセント レポート =====

```
表示順 : シグナル
倍率: : 1.0000
希釈率: : 1.0000
ISTD に対し倍率と希釈率ファクタを使用
```

シグナル 1: FID1 A.

ピーカ #	RT [min]	タイプ	ピーカ幅 [min]	面積 [pA*s]	高さ [pA]	面積 %
1	3.003	BB	0.0322	8.22693e-1	3.96616e-1	0.01406
2	4.302	BB	0.0489	7.95006e-1	2.27000e-1	0.01359
3	5.519	BB	0.1105	5847.55859	652.98480	99.92799
4	12.700	BB	0.0319	1.53953	7.51528e-1	0.02631
5	18.289	BB	0.0595	1.05670	2.39189e-1	0.01806

トータル : 5851.77252 654.59913

===== *** レポート終了 ***

データ ファイル D:\DATA2\T0945\T0945 2012-03-12 09-56-27\SIG100007.D
サンプル名 : blank

```
=====
測定オペレータ : Seq-ライン : 3
分析機器 : 機器2 ロケーション : バイアル 103
注入日 : 12-Mar-12, 12:37:26 注入 : 1
                                                注入量 : マニュアル
分析メソッド : D:\DATA2\T0945\T0945 2012-03-12 09-56-27\T0945.M
最終変更 : 2012/03/12 8:54:08
解析メソッド : C:\CHEM32\2\METHODS\T0945.M
最終変更 : 2012/03/12 13:06:22
(読み込み後変更)
=====
```



面積パーセント レポート

```
=====
表示順 : シグナル
倍率 : 1.0000
希釈率: 1.0000
ISTD に対し倍率と希釈率ファクタを使用
=====
```

シグナル 1: FID1 A.

ピーカー #	RT [min]	タイプ	ピーカ幅 [min]	面積 [pA*s]	高さ [pA]	面積 %
1	0.890	BB S	0.0175	1.38801e5	1.40907e5	1.000e2

トータル : 1.38801e5 1.40907e5

=====
*** レポート終了 ***

Certificate of analysis**Ethylyn Estradiol**
19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17.alpha.-diolItem number... [REDACTED]
Batch number [REDACTED]
Purity Specification>98%Molecular Formula: C₂₀H₂₄O₂
CAS Number: 57-63-6Formula Weight: 296.40
Expiry date.....: 8/17/2012

Tests	Specifications	Results	
HPLC	Column: C18, 5 μ , 4.6 X 250 mm Mob. Phase.....: Methanol:Water:Acetic acid (70:30:0.1) Flow Rate.....: 1.00 mL/min Detector UV: 210 nm	Retention Time Actual.: 6.50 min Purity: 99.5 %	
Mass	Source Type.....: ESI M-H ⁺	Expected 295.4	Actual 295.5
Melting Point	165 - 192 °C		165 - 189 °C
TLC	Mob. Phase.....: Hexane:Ethyl Acetate:Acetic Acid (70:30:1) Stationary Phase: Silica Gel Visualized With ..: Sulfuric Acid	Rf.....: 0.49 Purity %.....: 100.00	
UV	λ max: 281 nm	λ max: 282 nm	