

R-1131



## 最 終 報 告 書

ベンゼンスルホンアミドのラットを用いた  
経口投与による簡易生殖発生毒性試験

試験番号 : R-1131

試験期間 : 2013年10月9日-2014年3月28日

試験実施施設  
株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所  
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

試験委託者  
厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室  
〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

株式会社ボゾリサーチセンター  
〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

## 1. 目次

1. 目次 .....	2
2. 試験実施概要 .....	5
2.1 試験番号 .....	5
2.2 試験表題 .....	5
2.3 試験目的 .....	5
2.4 試験委託者 .....	5
2.5 試験受託者 .....	5
2.6 試験施設 .....	5
2.7 被験物質 .....	5
2.8 試験日程 .....	6
2.9 試験責任者 .....	6
2.10 試験担当者 .....	6
2.11 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あるいは 予期し得ぬ事態並びに試験計画書に従わなかつたこと .....	6
2.12 資料保存 .....	6
2.13 試験責任者の記名・なつ印 .....	7
3. 要約 .....	8
3.1 雌雄動物に対する影響 .....	8
3.2 生殖発生に対する影響 .....	8
4. 緒言 .....	9
4.1 GLP基準 .....	9
4.2 試験方法等に関する通知 .....	9
4.3 動物の福祉 .....	9
5. 試験材料及び方法 .....	10
5.1 被験物質及び対照物質（媒体） .....	10
5.1.1 被験物質 .....	10
5.1.2 対照物質（媒体）1 .....	11
5.1.3 対照物質（媒体）2 .....	11
5.2 投与液 .....	11
5.2.1 媒体の調製 .....	11
5.2.2 調製 .....	11
5.2.3 保存 .....	11
5.2.4 安定性及び均一性 .....	12
5.2.5 濃度及び均一性の確認 .....	12
5.3 試験動物種及び系統の選択理由 .....	13
5.4 試験動物 .....	13

5.5	群分け .....	13
5.6	飼育条件.....	14
5.7	飼料、飲料水及び床敷中の混入物質 .....	14
5.8	動物の識別 .....	14
5.9	投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由.....	14
5.10	投与方法.....	15
5.11	投与量及び群構成 .....	15
5.12	投与量の設定根拠 .....	15
5.13	観察及び検査の方法.....	16
5.13.1	一般状態 .....	16
5.13.2	体重 .....	16
5.13.3	摂餌量.....	16
5.13.4	膣垢検査 .....	16
5.13.5	交配 .....	16
5.13.6	分娩及び哺育.....	16
5.13.7	出生児.....	17
5.13.8	病理学検査 .....	17
5.14	統計解析.....	17
5.14.1	パラメータの算出 .....	17
5.14.2	検定 .....	19
6.	試験結果 .....	20
6.1	一般状態 (Table 1-1~1-5、Appendix 1-1~1-20) .....	20
6.2	体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16) .....	20
6.3	摂餌量 (Fig. 3、4、Table 3-1~3-4、Appendix 3-1~3-16) .....	20
6.4	器官重量 (Table 4-1、4-2、Appendix 4-1~4-12) .....	20
6.5	剖検所見 (Table 5-1~5-3、Appendix 5-1~5-96) .....	20
6.6	病理組織学所見 (Table 6-1~6-3、Appendix 5-1~5-96) .....	20
6.7	性周期 (Table 7、Appendix 6-1~6-4) .....	21
6.8	交配成績 (Table 8、Appendix 7-1~7-4) .....	21
6.9	分娩成績 (Table 9、Appendix 8-1~8-4) .....	21
6.10	出生児の生存性 (Table 10、Appendix 9-1~9-4) .....	21
6.11	出生児の性比 (Table 11、Appendix 10-1~10-4) .....	21
6.12	出生児の体重 (Table 12、Appendix 11-1~11-4) .....	21
6.13	死亡児の外表所見 (Table 13、Appendix 12-1~12-4) .....	21
6.14	出生児の生後 4 日外表所見 (Table 14、Appendix 13-1~13-4) .....	21
7.	考察 .....	22
7.1	雌雄動物に対する影響 .....	22
7.2	生殖発生に対する影響 .....	22

8. 文献.....	24
------------	----

**図**

Fig. 1、2	体重.....	25
Fig. 3、4	摂餌量 .....	27

**表**

Table 1-1~1-5	一般状態 .....	29
Table 2-1~2-4	体重.....	34
Table 3-1~3-4	摂餌量 .....	38
Table 4-1、4-2	器官重量 .....	42
Table 5-1~5-3	剖検所見 .....	44
Table 6-1~6-3	病理組織学所見.....	47
Table 7	性周期 .....	50
Table 8	交配成績 .....	51
Table 9	分娩成績 .....	52
Table 10	出生児の生存性.....	53
Table 11	出生児の性比 .....	54
Table 12	出生児の体重 .....	55
Table 13	死亡児の外表所見 .....	56
Table 14	出生児の生後 4 日外表所見 .....	57

**個体別表**

Appendix 1-1~1-20	一般状態 .....	58
Appendix 2-1~2-16	体重.....	78
Appendix 3-1~3-16	摂餌量 .....	94
Appendix 4-1~4-12	器官重量 .....	110
Appendix 5-1~5-96	剖検所見及び病理組織学所見.....	122
Appendix 6-1~6-4	性周期 .....	218
Appendix 7-1~7-4	交配成績 .....	222
Appendix 8-1~8-4	分娩成績 .....	226
Appendix 9-1~9-4	出生児の生存性.....	230
Appendix 10-1~10-4	出生児の性比 .....	234
Appendix 11-1~11-4	出生児の体重 .....	238
Appendix 12-1~12-4	死亡児の外表所見 .....	242
Appendix 13-1~13-4	出生児の生後 4 日外表所見 .....	246

信頼性保証書 .....	250
--------------	-----

R-1131

## 2. 試験実施概要

### 2.1 試験番号

R-1131

### 2.2 試験表題

ベンゼンスルホンアミドのラットを用いた経口投与による簡易生殖発生毒性試験

[英文表題 : A reproduction/developmental toxicity screening test of  
Benzenesulfonamide by oral administration in rats]

### 2.3 試験目的

ベンゼンスルホンアミドを、雄ラットに交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで、雌ラットには交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して授乳 3 日まで投与し、雌雄ラットに対する影響、特に性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖発生に及ぼす影響を概略的に検討することを目的とした。

### 2.4 試験委託者

厚生労働省 医薬食品局 審査管理課 化学物質安全対策室

〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

### 2.5 試験受託者

株式会社ボゾリサーチセンター

〒151-0065 東京都渋谷区大山町 36-7

### 2.6 試験施設

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284

### 2.7 被験物質

名称 : ベンゼンスルホンアミド

CAS 番号 : 98-10-2

官報公示整理番号 : (3)-3120 (化審法)

入手日 : 2013 年 6 月 20 日

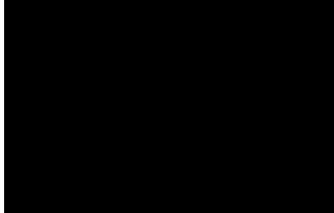
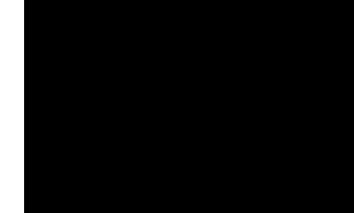
## 2.8 試験日程

試験開始日 : 2013年 10月 7日  
動物入荷日 : 2013年 10月 16日  
被験物質出庫日 : 2013年 10月 30日  
実験開始日（投与開始日） : 2013年 11月 4日  
交配開始日 : 2013年 11月 18日  
雄動物剖検日 : 2013年 12月 2日  
分娩開始日 : 2013年 12月 10日  
母動物剖検開始日 : 2013年 12月 14日  
動物試験終了日 : 2013年 12月 27日  
実験終了日（病理組織学検査終了日） : 2014年 2月 14日  
試験終了日 : 2014年 3月 28日

## 2.9 試験責任者

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所 研究部  


## 2.10 試験担当者

試験主担当者 :   
被験物質保存責任者 :  
化学分析責任者 :  
病理検査責任者 :  
統計解析責任者 : 

## 2.11 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あるいは予期し得ぬ事態並びに試験計画書に従わなかつたこと

本試験において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あるいは予期し得ぬ事態は発生せず、試験は試験計画書に従って実施された。

## 2.12 資料保存

試験計画書原本（試験計画書変更書を含む）、記録文書、生データ、報告書類（最終報告書の原本を含む）及び標本（被験物質保存試料を含む）は株式会社ボゾリサーチセンター御殿場研究所の資料保存施設に最終報告書提出後5年間保存する。期間終了後の保存については、厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室と株式会社ボゾリサーチセンター間で協議し、その処置を決定する。なお、長期保存に耐えられない腔垢標本は廃棄した。

R-1131

2.13 試験責任者の記名・なつ印

[REDACTED] 2014年3月28日 [REDACTED]

---

### 3. 要約

ベンゼンスルホンアミドを 1w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、3、10 及び 30 mg/kg/day の投与量で、1 群雌雄各 12 匹の Sprague-Dawley 系 SPF ラットに、雄には交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで 28 日間、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して分娩後 3 日まで（40~53 日間）1 日 1 回経口投与し、雌雄動物に対する影響、特に生殖発生毒性について概略的に検討した。なお、対照群には媒体である 1w/v%メチルセルロース水溶液を投与した。

#### 3.1 雌雄動物に対する影響

雄では 10 mg/kg 以上の投与により体重増加及び膀胱の移行上皮細胞の過形成/肥大が認められ、30 mg/kg 投与では更に摂餌量の低下が認められた。雌では、3 mg/kg 投与により膀胱の移行上皮細胞の過形成/肥大が認められ、30 mg/kg 投与では体重増加抑制及び卵巣重量の増加が認められた。一方、一般状態及び剖検所見には、被験物質投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

#### 3.2 生殖発生に対する影響

30 mg/kg 投与群により出生日あるいは更に生後 4 日の出生児体重が低値を示した。一方、雌雄の生殖機能に関して性周期、交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率並びに雌雄の生殖腺及び副生殖器に関する病理組織学検査では、被験物質投与の影響を示唆する変化は認められなかった。更に、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、分娩率、死産児率、出生児数、出生率及び性比に被験物質投与の影響を示唆する変化は認められず、哺育状態に異常はみられなかった。

これらの結果から、本試験条件下におけるベンゼンスルホンアミドの無影響量及び無毒性量はいずれも、雄については 3 mg/kg/day、雌については 3 mg/kg/day を下回り、雌雄動物の生殖機能並びに母体機能については 30 mg/kg/day、出生児については 10 mg/kg/day と推定された。

#### 4. 緒言

厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室の委託により、ベンゼンスルホンアミドのラットを用いた経口投与による簡易生殖発生毒性試験を実施したので、その成績を報告する。なお、本試験は以下の基準を遵守し、ガイドライン等に準拠して実施した。

##### 4.1 GLP 基準

- ・ 「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」  
(平成 23 年 3 月 31 日付け、薬食発第 0331008 号厚生労働省医薬食品局長、平成 23・03・29 製局第 6 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331010 号環境省総合環境政策局長通知)

##### 4.2 試験方法等に関する通知

- ・ 「新規化学物質等に係る試験の方法について」  
(平成 23 年 3 月 31 日付け、薬食発第 0331007 号厚生労働省医薬食品局長、平成 23・03・29 製局第 5 号、経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331009 号環境省総合環境政策局長通知)

##### 4.3 動物の福祉

- ・ 「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)
- ・ 「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)
- ・ 「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」  
(日本学術会議 平成 18 年 6 月 1 日)

なお、本試験は試験施設の動物実験委員会の承認（承認番号：G130299）を経て、試験施設が定める実験動物の管理及び福祉に関する指針（株式会社ボゾリサーチセンター動物実験指針）に従って実施した。

## 5. 試験材料及び方法

### 5.1 被験物質及び対照物質（媒体）

#### 5.1.1 被験物質

以下に示す被験物質を試験に使用した。なお、使用した被験物質については試験施設において本試験開始前に赤外吸収スペクトルの測定により特性が確認されている[1]。

名称 : ベンゼンスルホンアミド(製品名:Benzenesulfonamide)

CAS 番号 : 98-10-2

官報公示整理番号 : (3)-3120 (化審法)

製造者 : 東京化成工業株式会社

ロット番号 : FQ2GG

分子式 : C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>S

構造式 :



分子量 : 157.19

純度 (N より) : 99.9%\*

物理的状態 (20°C) : 固体\*\*

形状 : 結晶~粉末\*\*

色 : 白色~ほとんど白色\*\*

臭い : 無臭\*\*

安定性 : 製品安全データシートによれば特別な反応性は報告されておらず、適切な条件下においては安定とされている。投与期間終了後、残余被験物質の赤外吸収スペクトルを測定した結果、試験開始前の特性試験とほぼ同様なスペクトルを示し、投与期間を通して安定であったと判断した。

保存方法 : 製品安全データシートでは、適切な保管条件として容器を密栓し冷暗所としており、これを満たすためガラス瓶に入れて（入手時収容形態）冷蔵庫内（管理温度：1~10°C、実測温度：3~8°C\*\*\*）に保存した。

保存場所 : 御殿場研究所被験物質保存室、第2研究棟4階被験物質調製室及び生化学部標準物質保存場所

取扱い上の注意 : 皮膚、眼及び衣類との接触を避ける。\*\*

残余被験物質の処理 : 被験物質 1 g を保存試料として保存し、動物試験及び分析終了後の残余は全て廃棄した。

- \* : 製造元試験成績書に基づく
- \*\* : 製造元製品安全データーシートに基づく
- \*\*\* : 入手から動物試験終了までの間

### 5.1.2 対照物質（媒体）1

名称	:	メチルセルロース 400
規格	:	化学用
製造元	:	和光純薬工業株式会社
ロット番号	:	LAQ6274
保存方法	:	室温
保存場所	:	御殿場研究所第2研究棟4階被験物質調製室

### 5.1.3 対照物質（媒体）2

名称	:	注射用水
規格	:	日本薬局方
製造者	:	株式会社大塚製薬工場
ロット番号	:	2L88、3A87、2G85
保存方法	:	室温
保存場所	:	御殿場研究所第2研究棟4階被験物質調製室

なお、対照物質については、先に実施された「ベンゼンスルホンアミドのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験」[2]において投与液の媒体として用いられた1w/v%メチルセルロース水溶液を陰性対照物質として選択した。

## 5.2 投与液

### 5.2.1 媒体の調製

必要量のメチルセルロース400を秤取りし、加温した注射用水に溶解させた後、メスシリンダーに移し、ビーカーを注射用水で共洗いし、更に1w/v%濃度となるよう注射用水を加えて転倒混和した。

### 5.2.2 調製

濃度ごとに必要量の被験物質を磁製乳鉢に秤取り、乳棒で磨碎した後、媒体を少量ずつ加え懸濁させてメスシリンダーに移し、乳鉢と乳棒を媒体で共洗いし、更に規定濃度となるように媒体を加えて転倒混和した。

### 5.2.3 保存

調製した被験物質投与液はマグネチックスターラーで攪拌しながら1日使用分ごと褐色ガラス瓶に小分けした。また、対照群の投与に使用する1w/v%メチルセルロース

水溶液も 1 日使用分ごと褐色ガラス瓶に小分けした。これら小分けした投与液は冷所（冷蔵庫内、管理温度：1~10°C、実測温度：3~6°C）に保存し、調製日を 0 日として調製後 7 日以内に使用した。

#### 5.2.4 安定性及び均一性

1 w/v%メチルセルロース液を媒体とする本被験物質の 0.5 及び 200 mg/mL 濃度の懸濁液について、褐色ガラス瓶に入れ、冷所（冷蔵庫内、管理温度：1~10°C）で 8 日間、更に室温で 24 時間保存した後、マグネチックスターラーで攪拌したとき、安定且つ均一であることが試験施設において確認されている。[1]

#### 5.2.5 濃度及び均一性の確認

初回投与と雄の最終投与に用いる各濃度の被験物質投与液の上、中、下層より採取したサンプルについて HPLC により濃度を測定した。その結果、表示濃度に対する各サンプルの測定濃度の百分率は 96.7~101.8%、変動係数は 0.3~1.7% であり、いずれも許容範囲内（対表示濃度百分率：100.0±10.0%、変動係数：10%以内）であった。用いた標準物質、HPLC システム及び測定条件は以下の如くであった。

##### [標準物質]

被験物質の一部を標準物質として使用した。（保存場所：御殿場研究所生化学部標準物質保存場所及び被験物質保存室：実測温度：3~8°C）

##### [HPLC システム]

機器名及び型式		メーカー
HPLC	2690 セパレーションモジュール	Waters Corporation
検出器	2487 デュアル λUV/VIS 検出器	
データ処理装置	ミニアム <sup>32</sup> クロマトグラフィーマネジャー	

##### [HPLC 測定条件]

カラム	:	COSMOSIL 5C18-MS-II (4.6 mm I.D. × 150 mm、粒子径 5 µm、ナカライトスク株式会社)
カラム恒温槽設定温度	:	30°C
移動相	:	精製水/メタノール/リン酸混液 (800:200:1 v/v/v)
流量	:	1.0 mL/min
検出	:	UV (波長 264 nm)
注入量	:	10 µL
サンプル設定温度	:	10°C
測定時間	:	8 分間

### 測定順序 :

測定順序	測定回数	測定内容
1	3	標準溶液（システム適合性用）
2	3	標準溶液（定量用）
3	1	測定実測試料 : 0.6 mg/mL 測定試料-上層
4	1	測定実測試料 : 0.6 mg/mL 測定試料-中層
5	1	測定実測試料 : 0.6 mg/mL 測定試料-下層
6	1	測定実測試料 : 2 mg/mL 測定試料-上層
7	1	測定実測試料 : 2 mg/mL 測定試料-中層
8	1	測定実測試料 : 2 mg/mL 測定試料-下層
9	1	測定実測試料 : 6 mg/mL 測定試料-上層
10	1	測定実測試料 : 6 mg/mL 測定試料-中層
11	1	測定実測試料 : 6 mg/mL 測定試料-下層

### 5.3 試験動物種及び系統の選択理由

毒性試験法ガイドラインによりげつ歯類を用いた試験が必要とされており、また、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験に広く用いられ、特性が良く知られており背景資料が豊富である系統を選択した。また、「ベンゼンスルホンアミドのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験」 [2]においても同系統のラットが使用されている。

### 5.4 試験動物

Sprague-Dawley 系 SPF ラット [Crl:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社、厚木飼育センター] の雌雄各 62 匹をそれぞれ 8 週齢で入手<sup>注)</sup>し、入荷日を馴化 1 日として、3 日間の検疫期間を含む 20 日間、馴化飼育した。その間、一般状態を毎日 1 回観察し、体重を馴化 1、3、6、13 及び 20 日に測定した。更に、雄について馴化終了日に陰嚢内の精巣を触診して陰茎亀頭を観察し、雌については膣垢を馴化 4~17 日の間採取し、多数の角化上皮細胞から成る膣垢像を発情の指標として 4~5 日の周期で回帰するものを正常とし、性周期異常の有無を調べた。その結果、一般状態及び体重推移に異常はみられず、馴化終了日の体重は、雄が 374~509 g (平均 : 442 g) 、雌が 228~286 g (平均 : 260 g) であり、雌雄とも平均値±20%以内の体重範囲であった。また、雄の精巣の触診では異常はみられず、全個体が性成熟に達した陰茎亀頭であった。しかし、雌 1 匹の性周期に異常がみられたため、これを除く個体より雌雄各 48 匹をそれぞれ選択して 10 週齢で試験に使用した。

注) : 試験計画書に従い、動物発注数は雌雄各 60 匹であったが、実際には各 62 匹が納入された。

### 5.5 群分け

前項に記載された馴化中の観察、検査結果に基づいて選抜された雌雄各 48 匹は、群分け当日（投与開始日）の体重を基に各群の平均体重ができるだけ均等となるよう各群に割付けた。個体の割付けはコンピュータを用いたブロック配置法及び無作為抽出法の組み合わせ（ブロック配置法で必要な群を構成し、試験群及び群内の個体番号

を無作為に割当てた)で行った。群分けから除外された雄 14 匹と性周期異常の雌 1 匹は、群分け当日、動物管理責任者に移管して試験から除外した。残りの雌 13 匹は交配用予備動物として継続飼育したが交配に用いなかったため、交配終了後、動物管理責任者に移管して試験から除外した。

## 5.6 飼育条件

動物は、温度 22~24°C(許容範囲:23±3°C)、相対湿度 49~61%(許容範囲:50±20%)、換気回数 10~15 回/1 時間、照明 1 日 12 時間 (07:00~19:00) に維持した動物飼育室(飼育室番号:907 号室)で、プラケット式ステンレス製網ケージ (W 254 × D 350 × H 170 mm: リードエンジニアリング株式会社) に交配中を除いて個別に収容した。なお、妊娠 17 日以降は、床敷(ホワイトフレーク:日本チャールス・リバー株式会社、ロット番号:2013-3)を入れたプラスチック製エコンケージ (W340 × D400 × H185 mm: 日本クリア株式会社) に 1 腹ごと収容した。飼料及び飲料水については、固形飼料 NMF(放射線滅菌、オリエンタル酵母工業株式会社、ロット番号:130718、130822、130913) 及び水道水(御殿場市営水道水)をステンレス製給餌器、自動給水装置あるいは給水瓶を用いてそれぞれ自由に摂取させた。

## 5.7 飼料、飲料水及び床敷中の混入物質

飼料及び床敷中の混入物質については、使用したロットについて Eurofins Scientific Analytics で実施された分析結果を入手し、飲料水については、水道法に準拠した水質の分析を芝浦セムテック株式会社に定期的(年 4 回)に依頼し、分析結果を入手した。これらの検査結果より飼料、飲料水及び床敷中の混入物質が試験成績に影響を与える可能性のないことを確認し、分析報告書の写しを保存した。

## 5.8 動物の識別

動物は、入荷時に固有の番号が刻印された小動物用耳標を装着して個体識別し、群分け後は、1000 の位が群、100 の位が性、10 と 1 の位が個体番号を示す 4 枠の動物番号を設定した。飼育ケージには群ごとに色分けされ、試験番号、投与経路、投与量、性、動物番号、耳標番号、剖検予定日(雄)、交尾成立日(雌雄)及び分娩日(雌)を明記したラベルを表示した。

## 5.9 投与経路、投与期間及び投与回数とそれらの選択理由

投与経路は、ガイドラインに準じ経口投与を選択した。投与期間は、雄では交配前 14 日間、交配期間を通して剖検前日までの 28 日間、雌では交配前 14 日間、交配期間及び妊娠期間を通して分娩後 3 日までとした。なお、本試験において分娩後 3 日まで投与し得た母動物の投与期間は 40~53 日間となった。投与回数は反復投与試験で一般的に行われている 1 日 1 回とした。

## 5.10 投与方法

投与方法は、げっ歯類において一般的に行われる強制経口投与とし、投与液を 5 mL/kg 体重の投与容量で、胃ゾンデを用いて 1 日 1 回、08:04~11:58 の間に投与した。ただし、投与時に分娩中であった動物は分娩終了を待って、14:26~15:24 の間に投与した。対照群には媒体のみを同様に投与した。個体ごとの投与液量は、最近時の体重を基に算出した。なお、投与に際し、被験物質投与液はマグネチックスターラーで攪拌しながら採取した。

## 5.11 投与量及び群構成

投与量は 3、10 及び 30 mg/kg/day の 3 用量とし、対照群を加え 4 群構成とした。1 群当たりの動物数は雌雄各 12 匹とした。群構成表を次に示した。

**群構成表**

試験群	投与量 (mg/kg)	被験液濃度 (mg/mL)	投与容量 (mL/kg)	性	動物数	動物番号
対照群	0	0	5	雄	12	1001~1012
				雌	12	1101~1112
低用量群	3	0.6	5	雄	12	2001~2012
				雌	12	2101~2112
中用量群	10	2	5	雄	12	3001~3012
				雌	12	3101~3112
高用量群	30	6	5	雄	12	4001~4012
				雌	12	4101~4112

## 5.12 投与量の設定根拠

投与量は、先に実施された 28 日間反復経口投与毒性試験 [2] の結果に基づいて設定した。即ち、ベンゼンスルホンアミドを 6、30 及び 150 mg/kg/day の投与量でラットに反復投与した結果、30 及び 150 mg/kg 投与群の雌雄において体重及び摂餌量の低値が認められ、病理組織学検査では膀胱の移行上皮の単純性過形成が認められた。

150 mg/kg 投与群では更に雌雄において自発運動低下及び流涎がみられ、雄 1 例が死亡したほか、肝臓及び腎臓の相対重量の増加、肺の肺胞中隔及び腎臓の腎乳頭・腎孟上皮の鉱質沈着並びに肝臓の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。一方、雌雄の生殖腺及び副生殖器には被験物質投与に起因した組織学的变化は認められなかった。したがって、簡易生殖毒性試験における投与量は、先の試験において死亡が発現した用量を下回り、且つ、体重及び摂餌量の低下並びに膀胱の器質変化を主とする明らかな毒性影響が予想される 30 mg/kg を高用量とし、以下、公比約 3 で減じて 10 及び 3 mg/kg をそれぞれ中及び低用量に設定した。

### 5.13 観察及び検査の方法

試験日の起算は、投与開始日を投与 1 日、投与 1 日から 7 日を投与 1 週、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を哺育 0 日（生後 0 日）とした。

#### 5.13.1 一般状態

全個体について、投与期間中は毎日 3 回（投与前、投与直後及び投与 1~3 時間後）、剖検日は午前中に 1 回、体外表、栄養状態、姿勢、行動及び排泄物の異常の有無を観察した。

#### 5.13.2 体重

全個体について、雌雄ともに交配前及び交配期間中は投与 1、8、15 及び 22 日、更に雄は剖検日、雌は妊娠 0、7、14 及び 20 日、哺育 0 及び 4 日に体重を測定した。測定は、午後に分娩終了が確認された個体の哺育 0 日の体重を除いて、午前中の投与前に行なった。なお、妊娠 25 日の午前までに分娩を開始せず、5.9 項に記された投与期間を満たさなかった個体については器官相対重量算出のため当日の体重を測定した。

#### 5.13.3 摂餌量

全個体について、雌雄ともに交配前の投与 2、8 及び 15 日、更に雌は妊娠 1、7、14 及び 20 日並びに哺育 2 及び 4 日に残餌量を測定し、前日の給餌量との差を 1 日摂餌量として算出した。給餌量及び残餌量とともに午前中の投与前に測定した。

#### 5.13.4 膨壸検査

雌の全個体について、投与開始日から交尾が認められるまで毎日午前に膨壸を採取し、交配前投与期間中は多数の角化上皮細胞から成る膨壸像を発情の指標とし、発情回数及び発情期から次の発情期までの日数（性周期）を調べた。交配期間中は膨壸内の精子の有無を調べた。

#### 5.13.5 交配

交配前投与期間終了後、同一群内の雌雄を 1:1 で終夜同居させ、翌朝、膣栓形成あるいは膨壸中に精子を確認したものを交尾成立とみなした。交配開始日を 0 日と起算して交尾までに要した日数を求めた。同居期間は最長 14 日間とした。

#### 5.13.6 分娩及び哺育

交尾が成立した雌動物は、妊娠 21 日から妊娠 25 日の午前まで 1 日 2 回（午前、午後）分娩の有無を確認し、交尾成立日より分娩終了までの日数を妊娠期間とした。分娩が終了した母動物については、胎盤及び羊膜の処理及び出産児の状態を指標として分娩状態を観察した後、出生児を哺育させ、哺育 4 日に病理学検査に供した。授乳期間中は児集め、嘔吐及び授乳の状態等を指標として哺育状態を観察した。なお、妊娠

25日の午前までに分娩を開始しなかった高用量群の1例（動物番号：4111）は当日病理学検査に供し、着床が認められなかつたため不妊とみなした。

### 5.13.7 出生児

生後0日に出生児数及び死産児数を数え、合わせて出産児数とした。出産児は口腔内を含む外表異常の有無を肉眼的に観察し、性別を判定して体重を測定した。死産児はブアン液で固定して保存した。哺育期間中は毎日1回、死亡児の有無を観察した。なお、死亡児は外表異常の有無を観察した後、ブアン液で固定して保存した。生存児は生後4日に性別を判定し、外表異常の有無を観察して体重を測定した後、炭酸ガスにより安楽死させた。なお、出生児の体重は個別に測定し、雌雄別に各腹の平均値を算出した。

### 5.13.8 病理学検査

#### 1) 剖検及び器官重量

雌雄全個体について、最終投与翌日にイソフルラン麻酔下で腹大動脈切断により放血致死させた後、体外表並びに頭部、胸部及び腹部の器官・組織を肉眼的に検査するとともに母動物の黄体数及び着床痕数を数えた。更に、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢（凝固腺含む）及び卵巣を摘出して重量（絶対重量）を測定し、剖検日の体重から体重100g当たりの相対重量を算出した。なお、両側性の器官は左右別々に重量を測定した。

#### 2) 病理組織学検査

全ての個体の膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢（凝固腺含む）、卵巣、子宮及び腎並びに肉眼的異常部位を個体識別部（耳標を装着した耳介）とともにリン酸緩衝10vol%ホルマリン液で固定した（ただし、精巣及び精巣上体はブアン液で固定した後、リン酸緩衝10vol%ホルマリン液に置換した）。個体識別部を除くこれらの器官は、パラフィン包埋した後、切片とし、ヘマトキシリン・エオジン（H・E）染色標本を作製し、膀胱については雌雄全例、生殖腺及び副生殖器については対照群と高用量群を対象とし鏡検した。

## 5.14 統計解析

### 5.14.1 パラメータの算出

以下の式により交尾率、授精率、受胎率及び出産率を群ごとに、分娩率、着床率、死産児率、外表異常率、出生率、生後4日生存率、生後0及び4日の性比を母動物ごとに算出した。

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

$$\text{授精率}(\%) = (\text{雌を妊娠させた雄の数}/\text{交尾した雄の数}) \times 100$$

受胎率(%) = (妊娠した雌の数/交尾した雌の数) ×100

出産率(%) = (出生児出産雌数/妊娠雌数) ×100

着床率(%) = (着床痕数/黄体数) ×100

分娩率(%) = (出産児数/着床痕数) ×100

死産児率(%) = (死産児数/出産児数) ×100

外表異常率(%) = (外表異常児数/出産児数) ×100

出生率(%) = (出生児数/出産児数) ×100

生後 4 日生存率(%) = (生後 4 日の生存児数/出生児数) ×100

生後 0 日（死産児含む）の性比 = 雄出産児数/出産児数

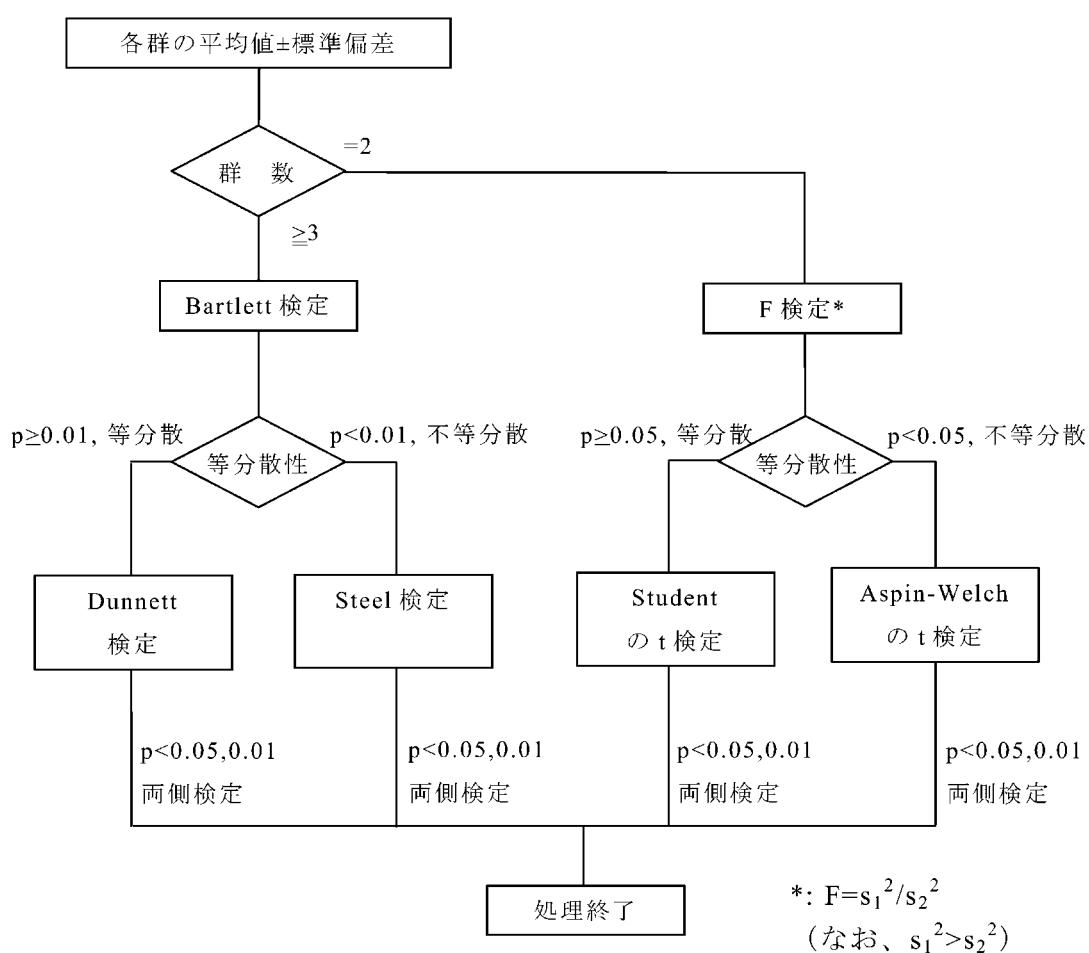
生後 0 日（出生児）の性比 = 雄出生児数/出生児数

生後 4 日の性比 = 生後 4 日の雄生存児数/生後 4 日の生存児数

### 5.14.2 検定

対照群と各用量群との差について統計学的有意性を以下の手順により検定した。

体重、体重増加量（雄：投与1日～剖検日、雌：投与1～15日、妊娠0～20日、哺育0～4日）、摂餌量、発情期像発現回数、性周期（発情周期）、交尾までに要した日数、妊娠期間、黄体数、着床痕数、生存児数、性比（生後0及び4日）及び器官重量は、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、次に示す模式図の方法に従って検定した。なお、両側性の器官重量については左右の合計値で統計解析を行い、交配期間中の雌の体重（投与22日）及び5.9項に記された投与期間を満たさなかった個体の器官重量は統計解析より除外した。



着床率、分娩率、出生率、死産児率、外表異常率及び生後4日生存率については、群ごとに平均値及び標準偏差を求め、Wilcoxonの順位和検定（有意水準0.05及び0.01、両側）を行った。

交尾率、授精率、受胎率及び出産率は、各群の交尾動物数、雌を妊娠させた雄動物数、妊娠雌動物数、出生児出産雌動物数より算出し、Fisherの直接確率計算法により検定（有意水準0.05及び0.01、両側）を行った。

## 6. 試験結果

### 6.1 一般状態 (Table 1-1~1-5、Appendix 1-1~1-20)

雌雄とも投与期間を通して死亡はなく、一般状態に異常は認められなかった。

### 6.2 体重 (Fig. 1、2、Table 2-1~2-4、Appendix 2-1~2-16)

雄では 10 mg/kg 以上の投与群において投与期間中の体重増加量、30 mg/kg 投与群において更に投与 15 日以降の体重が対照群に比べ低値を示した。3 mg/kg 投与群の体重及び体重増加量には対照群と比べ顕著な差はなかった。雌では 3 及び 30 mg/kg 投与群において交配前投与期間中の体重増加量が対照群と比べ有意な低値を示した。3 mg/kg 投与群の体重増加量の低値は、30 mg/kg 投与群より軽度であり、且つ 10 mg/kg 投与群では対照群と顕著な差がないことから、用量と関連しない偶発的変動と判断した。妊娠期間中の体重及び体重増加量には対照群と各用量群との間に顕著な差はみられず、10 mg/kg 投与群において哺育 4 日の体重及び哺育期間中の体重増加量が対照群と比べ有意な低値を示したが、30 mg/kg 投与群の哺育期間中の体重及び体重増加量に顕著な差はなく、用量と相關しない変動であった。

### 6.3 摂餌量 (Fig. 3、4、Table 3-1~3-4、Appendix 3-1~3-16)

雄では 30 mg/kg 投与群において投与 2、8 及び 15 日の摂餌量が対照群に比べ有意な低値を示した。なお、3 mg/kg 投与群の投与 15 日の摂餌量が有意な低値を示したが、10 mg/kg 投与群では対照群と顕著な差がなく、用量と相關しない変動であった。雌では、交配前、妊娠期間及び分娩後のいずれの摂餌量にも対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

### 6.4 器官重量 (Table 4-1、4-2、Appendix 4-1~4-12)

雄では 10 mg/kg 投与群において精巣の相対重量が対照群と比べ有意な高値を示した。しかし、絶対重量は有意な差は認められず、30 mg/kg 投与群の精巣重量には対照群と顕著な差がなく用量と相關しない変動であった。精巣上体、精嚢及び前立腺の絶対及び相対重量は対照群と各用量群との間に顕著な差がなかった。雌では 30 mg/kg 投与群において卵巣の絶対及び相対重量が対照群と比べ有意な高値を示した。

### 6.5 剖検所見 (Table 5-1~5-3、Appendix 5-1~5-96)

肉眼的異常は 10 mg/kg 投与群の雄 1 例に精巣上体の白色巣が認められたのみであり、雌では異常は認められなかった。

### 6.6 病理組織学所見 (Table 6-1~6-3、Appendix 5-1~5-96)

各群について検査した膀胱については、移行上皮細胞の過形成/肥大が雄では 10 及び 30 mg/kg 投与群において 1 及び 8 例、雌では 3、10 及び 30 mg/kg 投与群において

4、2及び8例に認められた。対照群及び30 mg/kg 投与群について検査した生殖腺及び副生殖器については、前立腺の細胞浸潤が6及び10例に認められた他は、精巢の精細管萎縮が対照群1例に認められたのみであり、生殖腺及び副生殖器に認められたこれらの所見はいずれもその発生状況から偶發性変化と判断した。

#### 6.7 性周期 (Table 7、Appendix 6-1~6-4)

対照群を含め各群の全例に2週間の観察期間中、3又は4回の発情がみられ、発情回数及び性周期ともに対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

#### 6.8 交配成績 (Table 8、Appendix 7-1~7-4)

対照群を含め各群全例の雌雄で交尾が認められ、30 mg/kg 投与群の1例を除く雌が妊娠し、交尾に要した日数にも対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

#### 6.9 分娩成績 (Table 9、Appendix 8-1~8-4)

対照群を含め各群の妊娠動物全例が正常に分娩し、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、分娩率、死産児率及び出生児数に対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。また、いずれの群においても出産児の外表に異常は認められなかった。

#### 6.10 出生児の生存性 (Table 10、Appendix 9-1~9-4)

出生率及び生後4日生存率ともに対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

#### 6.11 出生児の性比 (Table 11、Appendix 10-1~10-4)

出産児、出生児及び生後4日生存児の性比には対照群と各用量群との間に有意な差は認められなかった。

#### 6.12 出生児の体重 (Table 12、Appendix 11-1~11-4)

30 mg/kg 投与群において出生日の雌雄体重及び生後4日の雄の体重が対照群と比べ有意な低値を示した。10 mg/kg 以下の投与群では雌雄とも出生日及び生後4日の体重に有意な差は認められなかった。

#### 6.13 死亡児の外表所見 (Table 13、Appendix 12-1~12-4)

いずれの死亡児の外表にも異常は認められなかった。

#### 6.14 出生児の生後4日外表所見 (Table 14、Appendix 13-1~13-4)

対照群を含む各群とも出生児の外表に異常はみられなかった。

## 7. 考察

ベンゼンスルホンアミドを 1w/v%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、3、10 及び 30 mg/kg/day の投与量で、Sprague-Dawley 系 SPF ラットの雄に交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで、雌には交配前 14 日間及び交配期間並びに妊娠期間を通して分娩後 3 日まで経口投与し、雌雄動物に対する影響、特に、雌雄動物の性腺機能、交尾行動、受胎及び分娩などの生殖発生に及ぼす影響を検討した。なお、対照群には媒体である 1w/v%メチルセルロース水溶液を投与した。

### 7.1 雌雄動物に対する影響

投与期間を通して死亡動物は発現せず、一般状態に異常は認められなかった。10 mg/kg投与群の雄及び 30 mg/kg投与群の雌雄において体重増加抑制が認められ、30 mg/kg投与群の雄では摂餌低下も認められた。病理学検査では、剖検時の肉眼所見において被験物質投与の影響を疑う変化は認められなかった。器官重量については 30 mg/kg投与群において卵巣重量が高値を示した。一方、卵巣には組織学的な変化はなく、28 日間反復経口投与毒性試験 [2]では被験物質投与による卵巣重量の変動は認められず、妊娠及び分娩を経た母体において認められた変化であったが、後述の如く、30 mg/kg投与群では出生児体重が低値を示したことから、妊娠の維持に関わる黄体機能への影響の可能性は否定し得ないと考えられた。一方、膀胱に関しては、先の 28 日間反復経口投与毒性試験 [2]においてみられた移行上皮の単純性過形成と同質の変化と考えられる移行上皮細胞の過形成/肥大が、雄では 10 mg/kg以上の投与群で、雌では 3 mg/kg と投与群から認められた。膀胱の組織学的变化について、28 日間反復経口投与毒性試験 [2]において 6 mg/kg投与では認められておらず、本試験の雌にはこれを下回る投与で認められた。両試験間におけるこの差は妊娠、分娩及び授乳に伴う投与期間の延長あるいは生理的な背景の相違若しくは試験使用動物の週齢の相違によると考えられた。

### 7.2 生殖発生に対する影響

雌の性周期並びに雌雄動物の交尾までに要した日数、交尾率、授精率及び受胎率に被験物質投与の影響を示唆する変化は認められなかった。これら交配成績に加え、生殖器及び副生殖器に関する病理組織学検査では、被験物質投与に起因した変化は認められなかつたことから、ベンゼンスルホンアミドの 30 mg/kg/day 投与は、精子形成及び排卵などの性腺機能、交尾から受胎に至る雌雄動物の生殖機能に影響を及ぼさないと判断した。

妊娠動物はいずれの群においても正常に分娩し、出産率、妊娠期間、黄体数、着床痕数、着床率、分娩率、死産児率、出生児数、出生率及び性比に被験物質投与の影響を示唆する変化は認められず、哺育状態に異常はみられなかった。一方、出生児に関し、30 mg/kg 投与群では雌雄ともに出生日あるいは更に生後 4 日の体重が低値を示し、

R-1131

胎児期の発育に対する影響が示唆された。生後 4 日生存率には被験物質投与の影響は認められず、出生児の外表に異常は認められなかった。

これらの結果から、本試験条件下におけるベンゼンスルホンアミドの無影響量及び無毒性量はいずれも、雄については 3 mg/kg/day、雌については 3 mg/kg/day を下回り、雌雄動物の生殖機能並びに母体機能については 30 mg/kg/day、出生児については 10 mg/kg/day と推定された。

## 8. 文献

- [1] [REDACTED] ベンゼンスルホンアミドの IR を用いた特性試験及び安定性試験並びに HPLC を用いた被験液（媒体：1 w/v% メチルセルロース水溶液）中濃度測定法バリデーション及び安定性・均一性試験（株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、試験番号：A-2581、2013 年）
- [2] ベンゼンスルホンアミドのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験（財団法人畜産生物科学安全研究所、試験番号：06-088）

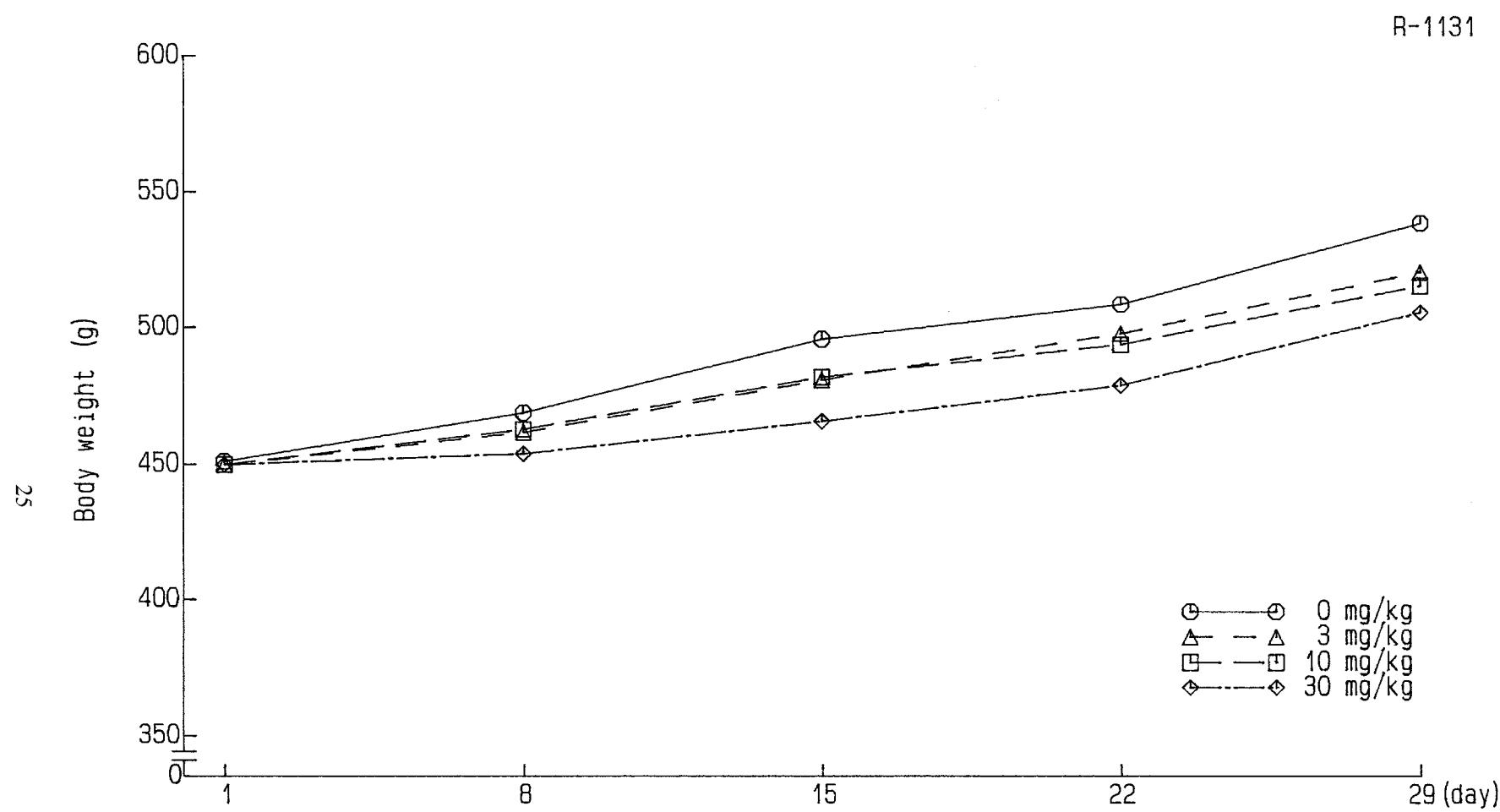


Fig.1 A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Body weight of male rats

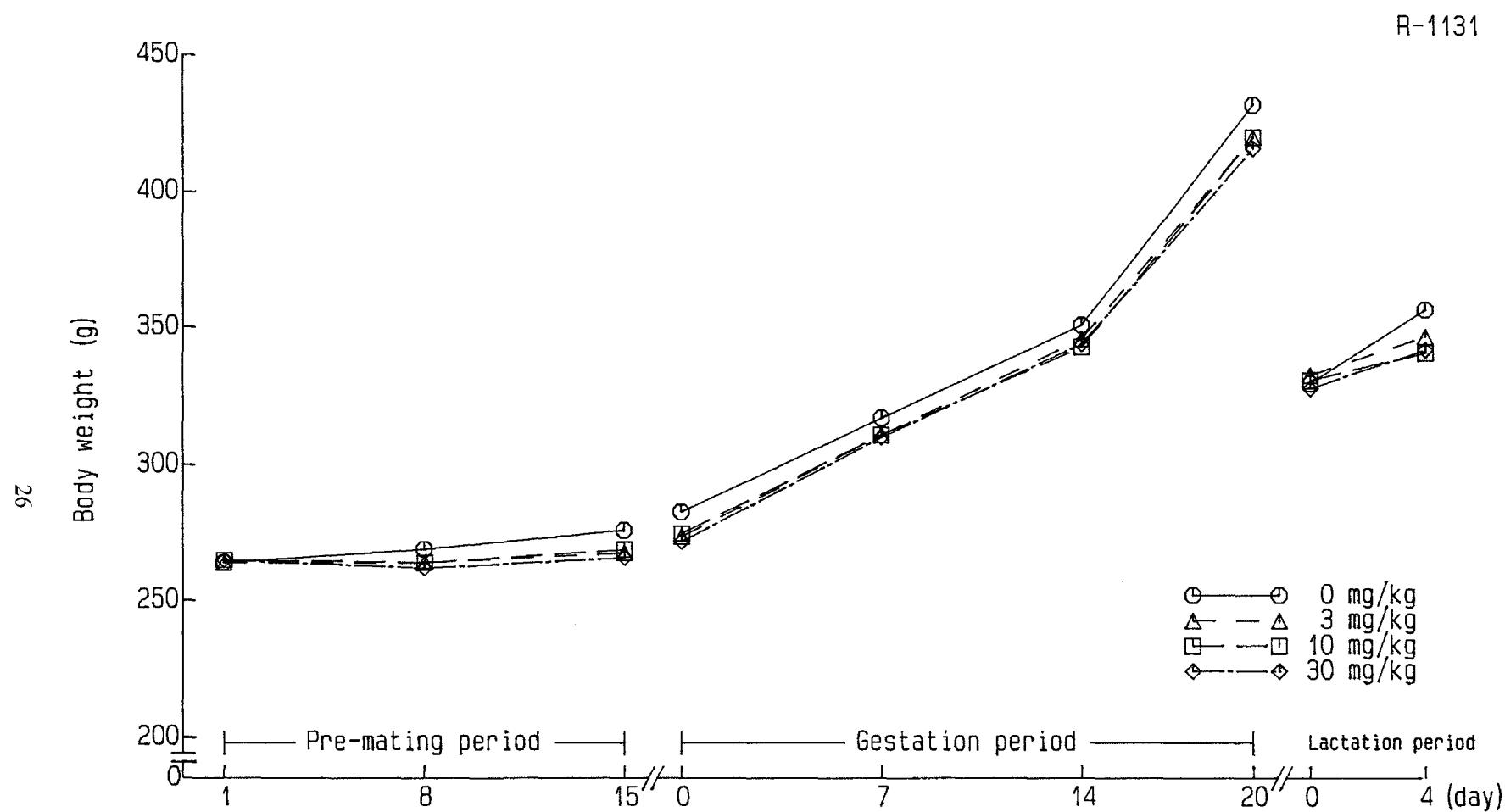


Fig.2 A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Body weight of female rats

R-1131

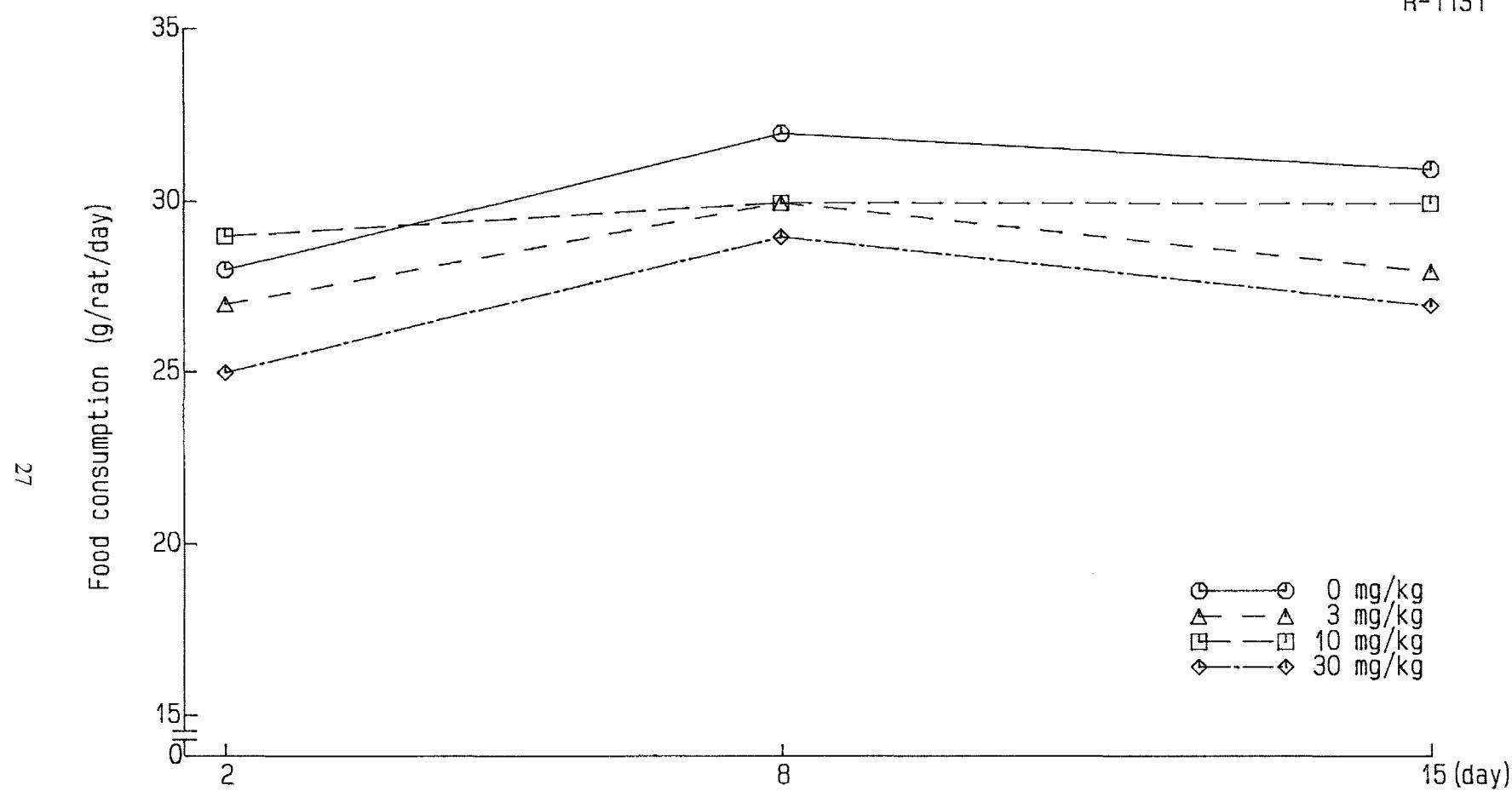


Fig.3 A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Food consumption of male rats

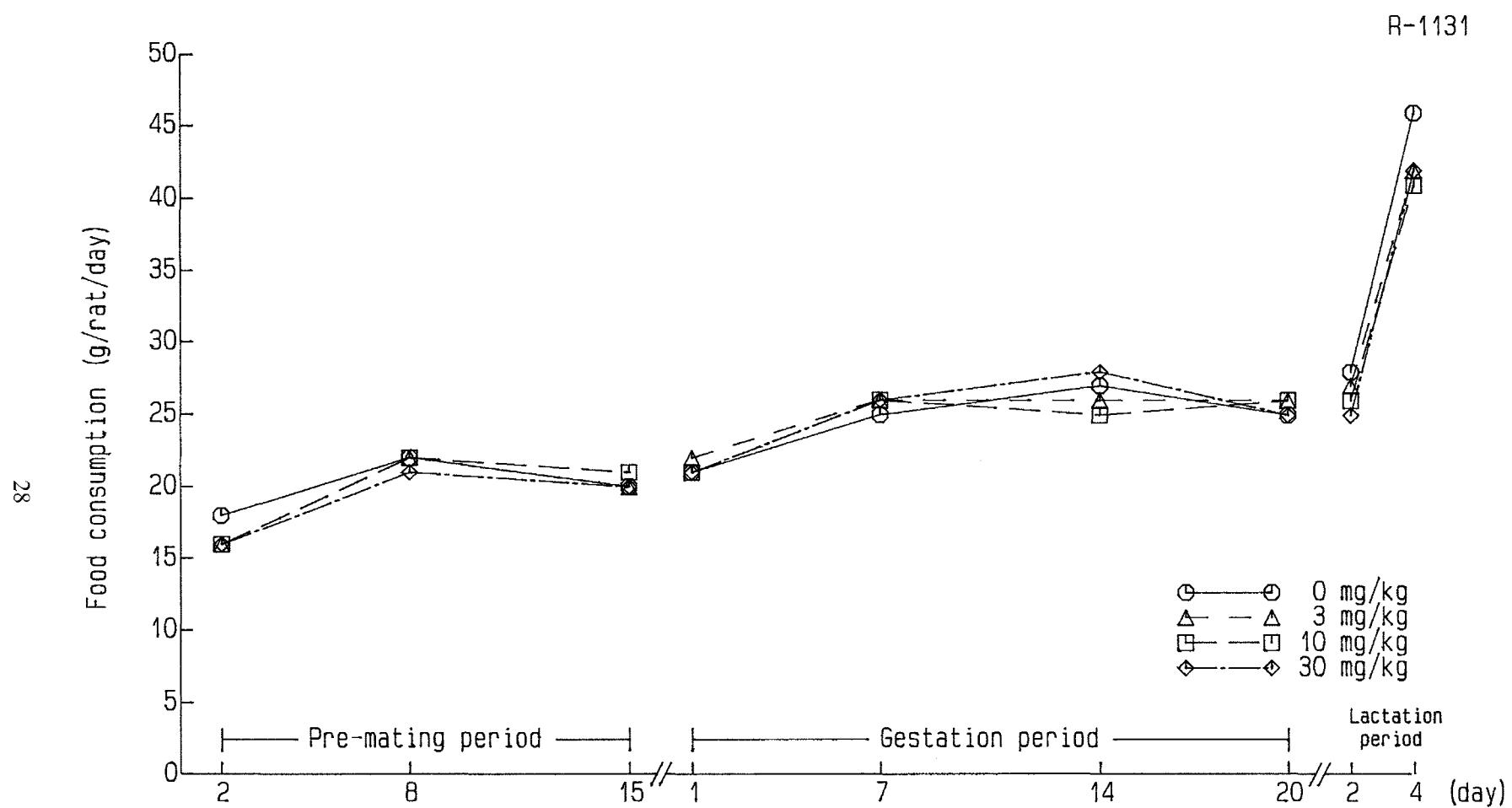


Fig.4 A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats  
Food consumption of female rats

Table 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Clinical signs in male rats

Dose mg/kg	Signs	Day of administration													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Clinical signs in male rats

Dose mg/kg	Signs	Day of administration														
		15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29a)
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a): Day of necropsy

Table 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Clinical signs in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Signs	Day of administration														
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
0	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	No. of animals	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	No. of animals with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Clinical signs in dams during the gestation period

Dose mg/kg	Signs	Administration																						
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22a)
0	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	0
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	4
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	No. of dams	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	3
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	No. of dams	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

32

a): Gestation day

Table 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Clinical signs in dams during the lactation period

Dose mg/kg	Signs	Administration				
		0	1	2	3	4a)
0	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
3	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
10	No. of dams	12	12	12	12	12
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0
30	No. of dams	11	11	11	11	11
	No. of dams with abnormal findings	0	0	0	0	0

33

a): Lactation day

Table 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Body weight of male rats

Dose mg/kg	Day of administration					Gain 1-29
	1	8	15	22	29a)	
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	451	469	496	509	539
	S.D.	15	17	21	22	16
3	No.	12	12	12	12	12
	Mean	450	462	481	498	521
	S.D.	17	18	19	23	21
10	No.	12	12	12	12	12
	Mean	450	463	482	494	516
	S.D.	16	16	20	22	27
34	No.	12	12	12	12	12
	Mean	450	454	466**	479**	506**
	S.D.	16	18	22D	25D	29D
18D						

Unit: g

No.: No. of animals

a): Day of necropsy

\*: p&lt;0.05; \*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Body weight of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration			
	1	8	15	Gain 1-15
0	No.	12	12	12
	Mean	264	269	276
	S.D.	10	12	15
3	No.	12	12	12
	Mean	264	264	268
	S.D.	9	11	9
10	No.	12	12	12
	Mean	265	264	269
	S.D.	10	10	10
35	No.	12	12	12
	Mean	265	262	266
	S.D.	11	12	12

Unit: g

No.: No. of animals

\*: p&lt;0.05; \*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Body weight of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration					Gain 0-20
	0	7	14	20a)		
0	No.	12	12	12	12	12
	Mean	283	317	351	432	149
	S.D.	11	16	16	16	8
3	No.	12	12	12	12	12
	Mean	274	311	346	420	147
	S.D.	16	13	15	24	23
10	No.	12	12	12	12	12
	Mean	275	311	343	420	145
	S.D.	14	12	17	20	12
36	No.	11	11	11	11	11
	Mean	272	310	344	416	144
	S.D.	8	13	13	21	20

Unit: g

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Body weight of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
0	No.	12	12
	Mean	330	357
	S.D.	19	27
3	No.	12	12
	Mean	333	347
	S.D.	16	14
10	No.	12	12
	Mean	331	341*
	S.D.	21	17D
30	No.	11	11
	Mean	328	342
	S.D.	22	15

Unit: g

No.: No. of dams

a): Lactation day

\*: p&lt;0.05 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Food consumption of male rats

Dose mg/kg	Day of administration			
	2	8	15	
0	No. Mean S.D.	12 28 3	12 32 2	12 31 3
3	No. Mean S.D.	12 27 3	12 30 3	28** 2D
10	No. Mean S.D.	12 29 2	12 30 2	12 30 2
38	No. Mean S.D.	12 25* 3D	12 29* 2D	12 27** 2D

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

\*: p&lt;0.05; \*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Food consumption of female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	Day of administration		
	2	8	15
0	No.	12	12
	Mean	18	22
	S.D.	4	3
3	No.	12	12
	Mean	16	22
	S.D.	3	2
10	No.	12	12
	Mean	16	22
	S.D.	4	3
30	No.	12	12
	Mean	16	21
	S.D.	2	7

Unit: g/rat/day

No.: No. of animals

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Food consumption of dams during the gestation period

Dose mg/kg	Administration			
	1	7	14	20a)
0	No.	12	12	12
	Mean	21	25	27
	S.D.	2	3	2
3	No.	12	12	12
	Mean	22	26	26
	S.D.	2	2	3
10	No.	12	12	12
	Mean	21	26	25
	S.D.	3	3	2
30 <sup>#</sup>	No.	11	11	11
	Mean	21	26	28
	S.D.	3	4	2

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Gestation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Food consumption of dams during the lactation period

Dose mg/kg	Administration	
	2	4a)
0	No.	12
0	Mean	28
0	S.D.	8
3	No.	12
3	Mean	27
3	S.D.	5
10	No.	12
10	Mean	26
10	S.D.	6
30	No.	11
30	Mean	25
30	S.D.	5

Unit: g/rat/day

No.: No. of dams

a): Lactation day

No significant difference in any treated groups from control group

Table 4-1  
A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Organ weight of male rats

	Dose mg/kg	Body weight g	Testis (R+L) g(g/100g BW)	Epididymis (R+L) mg(mg/100g BW)	Seminal vesicle g(g/100g BW)	Prostate g(g/100g BW)
Absolute	0	No.	12	12	12	12
		Mean	539	3.27	1247	1.83
		S.D.	23	0.22	95	0.33
	3	No.	12	12	12	12
		Mean	521	3.31	1224	1.68
		S.D.	23	0.16	94	0.37
	10	No.	12	12	12	12
		Mean	516	3.42	1255	1.84
		S.D.	27	0.24	119	0.29
	30	No.	12	12	12	12
		Mean	506**	3.22	1238	1.99
		S.D.	29D	0.17	74	0.38
Relative	0	No.	12	12	12	12
		Mean	0.61	232	0.34	0.24
		S.D.	0.06	25	0.07	0.03
	3	No.	12	12	12	12
		Mean	0.63	235	0.32	0.24
		S.D.	0.03	15	0.08	0.05
	10	No.	12	12	12	12
		Mean	0.67*	244	0.36	0.26
		S.D.	0.06D	29	0.06	0.04
	30	No.	12	12	12	12
		Mean	0.64	246	0.39	0.26
		S.D.	0.06	22	0.07	0.02

No.: No. of animals

\*: p<0.05; \*\*: p<0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Organ weight of female rats

	Dose mg/kg	No.	Body weight g	Ovary (R+L) mg (mg/100g BW)
Absolute	0	No.	12	12
		Mean	357	101.6
		S.D.	16	8.1
	3	No.	12	12
		Mean	347	103.5
		S.D.	15	8.5
	10	No.	12	12
		Mean	341*	101.4
		S.D.	17D	10.0
C4	30	No.	11	11
		Mean	342	117.9**
		S.D.	15	13.7D
	Relative	No.	12	
Relative	0	Mean	28.5	
		S.D.	3.0	
		No.	12	
	3	Mean	29.9	
		S.D.	2.6	
		No.	12	
	10	Mean	29.8	
		S.D.	2.8	
		No.	11	
Relative	30	Mean	34.6**	
		S.D.	4.0D	

No.: No. of animals

\*: p&lt;0.05; \*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

R-1131

Table 5-1      A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats

## Gross pathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M
	Dose (mg/kg):	0	3	10	30
Findings	Number:	12	12	12	12
Epididymis					
Focus,white		0	0	1	0

M : Male

R-1131

Table 5-2      A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats

## Gross pathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	F	F	F	F
	Dose (mg/kg):	0	3	10	30
Findings	Number:	12	12	12	11
All tissues					
Not remarkable		12	12	12	11

F : Female

R-1131

Table 5-3      A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Gross pathological findings (Undelivered)

Organs	Sex:	F
	Dose (mg/kg) :	30
Findings	Number:	1
All tissues		
Not remarkable		1

F : Female

Table 6-1 A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats  
Histopathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	M	M	M	M
	Dose (mg/kg):	0	3	10	30
Findings	Number:	12	12	12	12
<b>Epididymis</b>					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
<b>Prostate</b>					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		6	0	0	2
Cell infiltration		6	0	0	10
minimal		4	0	0	9
mild		2	0	0	1
<b>Seminal vesicle (coagulating gland)</b>					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		12	0	0	12
<b>Testis</b>					
Number examined		12	0	0	12
Not remarkable		11	0	0	12
Atrophy, seminiferous tubular		1	0	0	0
minimal		1	0	0	0
<b>Urinary bladder</b>					
Number examined		12	12	12	12
Not remarkable		12	12	11	4
Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell	0	0	1	8	
minimal	0	0	1	4	
mild	0	0	0	4	

M : Male

Table 6-2 A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats  
Histopathological findings (End of administration period)

Organs	Sex:	F	F	F	F
	Dose (mg/kg):	0	3	10	30
Findings	Number:	12	12	12	11
Ovary					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Urinary bladder					
Number examined		12	12	12	11
Not remarkable		12	8	10	3
Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell	0	4	2	8	
minimal	0	3	2	7	
mild	0	1	0	1	
Uterus					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11
Vagina					
Number examined		12	0	0	11
Not remarkable		12	0	0	11

F : Female

R-1131

Table 6-3      A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Histopathological findings (Undelivered)

Organs	Sex:	F
	Dose (mg/kg):	30
Findings	Number:	1
Ovary		
Number examined		1
Not remarkable		1
Urinary bladder		
Number examined		1
Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell mild		1
Uterus		
Number examined		1
Not remarkable		1
Vagina		
Number examined		1
Not remarkable		1

F : Female

Table 7

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose mg/kg	No. of animals	Count of estrus					Mean duration of cycles Mean+S.D.	
		0	1	2	3	4		
0	12	0	0	0	2	10	3.8+0.4	4.1+0.3
3	12	0	0	0	3	9	3.8+0.5	4.1+0.2
10	12	0	0	0	5	7	3.6+0.5	4.2+0.5
30	12	0	0	0	2	10	3.8+0.4	4.1+0.2

No significant difference in any treated groups from control group

Table 8

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Mating and fertility of animals

Dose mg/kg	No. of males	Male			Female			
		Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Insemination index (%) b)	No. of females	Days until copulation Mean+S.D.	Copulation index (%) a)	Fertility index (%) c)
0	12	2.8+0.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	2.8+0.9	12/12(100.0)	12/12(100.0)
3	12	3.6+3.5	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.6+3.5	12/12(100.0)	12/12(100.0)
10	12	3.2+1.6	12/12(100.0)	12/12(100.0)	12	3.2+1.6	12/12(100.0)	12/12(100.0)
30	12	2.7+1.8	12/12(100.0)	11/12( 91.7)	12	2.7+1.8	12/12(100.0)	11/12( 91.7)

a): (No. of copulated animals / No. of mated animals)×100

b): (No. of males which impregnated females / No. of copulated males)×100

c): (No. of pregnant females / No. of copulated females)×100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 9

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Delivery data on dams

Dose mg/kg		No. of pregnant females	No. of females with liveborns	Gestation index % a)	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implan- tation sites	Implan- tation index % b)	Delivery index % c)	No. of still- borns (%)d)	No. of live- borns	External e) abnor- malities(%f)
0	Total	12	12	100.0		192	187			0	175	0
0	Mean				21.8	16.0	15.6	97.2	93.8	( 0.0)	14.6	( 0.0)
0	S.D.				0.5	1.5	1.9	4.7	7.4	( 0.0)	2.0	( 0.0)
3	Total	12	12	100.0		179	175			1	164	0
3	Mean				21.7	14.9	14.6	97.2	94.3	( 0.6)	13.7	( 0.0)
3	S.D.				0.5	2.6	3.0	5.6	7.5	( 1.9)	3.0	( 0.0)
10	Total	12	12	100.0		185	183			1	171	0
10	Mean				21.9	15.4	15.3	99.0	94.0	( 0.7)	14.3	( 0.0)
10	S.D.				0.3	0.9	0.9	2.4	7.0	( 2.4)	1.4	( 0.0)
30	Total	11	11	100.0		180	174			1	163	0
30	Mean				21.9	16.4	15.8	95.9	94.7	( 0.5)	14.8	( 0.0)
30	S.D.				0.3	2.8	3.2	9.1	6.0	( 1.8)	2.9	( 0.0)

a): (No. of females which delivered liveborns / No. of pregnant females)×100

b): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea)×100

c): (No. of delivered pups / No. of implantation sites)×100

d): (No. of stillborns / No. of delivered pups)×100

e): No. of delivered pups with external abnormalities

f): (No. of delivered pups with external abnormalities / No. of delivered pups)×100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 10

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Viability index of pups

Dose mg/kg	No. of dams	No. of live- borns	No. of delivered pups	Live birth index % a)		No. of dams	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % b)
				Day 0	Day 4		-----	-----	
0	Total	12	175	175		12	175	173	
	Mean		14.6	14.6	100.0		14.6	14.4	99.0
	S.D.		2.0	2.0	0.0		2.0	1.9	2.5
3	Total	12	164	165		12	164	160	
	Mean		13.7	13.8	99.4		13.7	13.3	97.2
	S.D.		3.0	3.0	1.9		3.0	3.3	5.2
10	Total	12	171	172		12	171	170	
	Mean		14.3	14.3	99.3		14.3	14.2	99.4
	S.D.		1.4	1.2	2.4		1.4	1.4	1.9
30	Total	11	163	164		11	163	150	
	Mean		14.8	14.9	99.5		14.8	13.6	92.8
	S.D.		2.9	2.9	1.8		2.9	2.7	10.9

a) : (No. of liveborns / No. of delivered pups)×100

b) : (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns)×100

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 11

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Sex ratio of pups

Dose mg/kg	No. of dams	Liveborns		Stillborns		Sex ratio of delivered pups a)	Sex ratio of liveborns b)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 c)
		No. of males	No. of females	No. of males	No. of females			No. of dams	No. of males	
0	12	Total	87	88	0	0			86	87
		Mean	7.3	7.3	0.0	0.0	0.50	0.50	12	7.2
		S.D.	3.0	3.2	0.0	0.0	0.19	0.19		2.9
3	12	Total	86	78	1	0			85	75
		Mean	7.2	6.5	0.1	0.0	0.53	0.53	12	7.1
		S.D.	2.2	2.5	0.3	0.0	0.12	0.13		2.2
10	12	Total	87	84	1	0			87	83
		Mean	7.3	7.0	0.1	0.0	0.51	0.52	12	7.3
		S.D.	1.1	1.8	0.3	0.0	0.09	0.09		1.1
30	11	Total	89	74	1	0			84	66
		Mean	8.1	6.7	0.1	0.0	0.54	0.54	11	7.6
		S.D.	2.4	1.9	0.3	0.0	0.11	0.11		2.4

a): No. of delivered males / No. of delivered pups

b): No. of liveborn males / No. of liveborns

c): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

No significant difference in any treated groups from control group.

Table 12

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Body weight of pups

Dose mg/kg	Male		Female	
	0	4a)	0	4a)
0	No.	12	12	12
0	Mean	6.6	10.1	6.3
0	S.D.	0.5	0.9	0.4
3	No.	12	12	12
3	Mean	6.6	10.0	6.1
3	S.D.	0.4	1.1	0.4
10	No.	12	12	12
10	Mean	6.6	10.0	6.1
10	S.D.	0.4	0.9	0.3
30	No.	11	11	11
30	Mean	6.1*	9.0*	5.7**
30	S.D.	0.4D	0.8D	0.5D
				8.7
				1.0

Unit: g

No.: No. of dams

a): Postnatal day

\*: p&lt;0.05; \*\*: p&lt;0.01 (Significant difference from control group)

D: Dunnett's test

Table 13

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Externally for gross abnormalities in dead pups

	Dose (mg/kg)	0	3	10	30
<b>Male</b>					
No. of pups examined		1	1	0	1
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
<b>Female</b>					
No. of pups examined		0	1	1	1
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0

Table 14

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4

	Dose (mg/kg)	0	3	10	30
<b>Male</b>					
No. of pups examined		86	85	87	84
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0
<b>Female</b>					
No. of pups examined		87	75	83	66
No. of pups with abnormal findings		0	0	0	0

## Appendix 1-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in male rats  
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : No abnormal findings

## Appendix 1-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in male rats  
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration														
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29a)
1001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormal findings

## Appendix 1-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in male rats  
 Dose (mg/kg): 3

Animal number	Day of administration													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : No abnormal findings

## Appendix 1-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in male rats  
 Dose (mg/kg): 3

Animal number	Day of administration														
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29a)
2001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy  
 -: No abnormal findings

## Appendix 1-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in male rats  
 Dose (mg/kg): 10

Animal number	Day of administration													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

62

- : No abnormal findings

## Appendix 1-6

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in male rats  
 Dose (mg/kg): 10

Animal number	Day of administration														
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29a)
3001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormal findings

## Appendix 1-7

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in male rats  
 Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
4001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- : No abnormal findings

## Appendix 1-8

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in male rats  
 Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration														
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29a)
4001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4002	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4003	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4005	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4009	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4010	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a): Day of necropsy

-: No abnormal findings

## Appendix 1-9

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period  
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

99

- : No abnormal findings

## Appendix 1-10

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period  
 Dose (mg/kg) : 3

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

69

- : No abnormal findings

## Appendix 1-11

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period  
 Dose (mg/kg): 10

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

89

- : No abnormal findings

## Appendix 1-12

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in female rats during the pre-mating period  
 Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

69

- : No abnormal findings

## Appendix 1-13

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in dams during the gestation period  
 Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration																					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
1111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
1112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d

70

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

## Appendix 1-14

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in dams during the gestation period  
 Dose (mg/kg): 3

Dam number	Administration																					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
2111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d
2112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-/d

71

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

## Appendix 1-15

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in dams during the gestation period  
 Dose (mg/kg): 10

Dam number	Administration																					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
3101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d
3111	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d
3112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d

72

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

## Appendix 1-16

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual clinical signs in dams during the gestation period  
 Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration																						
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22a)
4101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4102	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
4103	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
4104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4105	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
4106	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4107	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	/d	
4109	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	
4111	Non-pregnant																						
4112	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	d	

73

a): Gestation day

-: No abnormal findings

d: Delivery

/d: Found delivery after the observation of general conditions.

## Appendix 1-17

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual clinical signs in dams during the lactation period  
Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
1101	-	-	-	-	-
1102	-	-	-	-	-
1103	-	-	-	-	-
1104	-	-	-	-	-
1105	-	-	-	-	-
1106	-	-	-	-	-
1107	-	-	-	-	-
1108	-	-	-	-	-
1109	-	-	-	-	-
1110	-	-	-	-	-
1111	-	-	-	-	-
1112	-	-	-	-	-

74

a): Lactation day  
-: No abnormal findings

## Appendix 1-18

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual clinical signs in dams during the lactation period  
Dose (mg/kg) : 3

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
2101	-	-	-	-	-
2102	-	-	-	-	-
2103	-	-	-	-	-
2104	-	-	-	-	-
2105	-	-	-	-	-
2106	-	-	-	-	-
2107	-	-	-	-	-
2108	-	-	-	-	-
2109	-	-	-	-	-
2110	-	-	-	-	-
2111	-	-	-	-	-
2112	-	-	-	-	-

75

a): Lactation day  
-: No abnormal findings

## Appendix 1-19

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual clinical signs in dams during the lactation period  
Dose (mg/kg): 10

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
3101	-	-	-	-	-
3102	-	-	-	-	-
3103	-	-	-	-	-
3104	-	-	-	-	-
3105	-	-	-	-	-
3106	-	-	-	-	-
3107	-	-	-	-	-
3108	-	-	-	-	-
3109	-	-	-	-	-
3110	-	-	-	-	-
3111	-	-	-	-	-
3112	-	-	-	-	-

a): Lactation day

-: No abnormal findings

## Appendix 1-20

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual clinical signs in dams during the lactation period  
Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration				
	0	1	2	3	4a)
4101	-	-	-	-	-
4102	-	-	-	-	-
4103	-	-	-	-	-
4104	-	-	-	-	-
4105	-	-	-	-	-
4106	-	-	-	-	-
4107	-	-	-	-	-
4108	-	-	-	-	-
4109	-	-	-	-	-
4110	-	-	-	-	-
4111	Not delivered				
4112	-	-	-	-	-

77

a): Lactation day

-: No abnormal findings

## Appendix 2-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of male rats  
 Dose (mg/kg) : 0

Animal number	Day of administration					Gain 1-29
	1	8	15	22	29a)	
1001	441	460	491	502	542	101
1002	427	438	458	466	498	71
1003	449	465	495	511	536	87
1004	455	458	474	492	516	61
1005	474	497	528	528	556	82
1006	449	468	490	500	528	79
1007	426	446	477	485	510	84
1008	441	469	497	522	551	110
1009	471	481	518	524	556	85
1010	461	484	508	534	563	102
1011	455	466	498	506	534	79
1012	461	491	521	543	574	113
Mean	451	469	496	509	539	88
S.D.	15	17	21	22	23	16

Unit: g

a): Day of necropsy

## Appendix 2-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of male rats  
 Dose (mg/kg): 3

Animal number	Day of administration					Gain 1-29
	1	8	15	22	29a)	
2001	456	474	486	499	522	66
2002	450	465	491	514	537	87
2003	428	435	446	463	492	64
2004	457	477	494	510	543	86
2005	444	452	473	487	504	60
2006	482	476	490	477	505	23
2007	465	482	513	539	561	96
2008	451	471	500	526	554	103
2009	433	452	465	489	510	77
2010	467	476	490	505	525	58
2011	424	428	455	469	501	77
2012	443	453	471	492	500	57
Mean	450	462	481	498	521	71
S.D.	17	18	19	23	23	21

Unit: g

a): Day of necropsy

## Appendix 2-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of male rats  
 Dose (mg/kg): 10

Animal number	Day of administration					Gain 1-29
	1	8	15	22	29a)	
3001	467	483	518	535	569	102
3002	425	449	460	475	492	67
3003	442	444	452	456	480	38
3004	428	440	456	464	474	46
3005	450	464	488	510	525	75
3006	464	471	490	495	536	72
3007	452	477	500	505	532	80
3008	480	487	505	518	539	59
3009	434	444	468	484	501	67
3010	456	471	486	497	521	65
3011	446	460	480	492	500	54
3012	459	464	483	497	522	63
Mean	450	463	482	494	516	66
S.D.	16	16	20	22	27	17

Unit: g

a): Day of necropsy

## Appendix 2-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of male rats  
 Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration					Gain 1-29
	1	8	15	22	29a)	
4001	449	445	451	460	483	34
4002	447	460	476	488	510	63
4003	469	476	488	503	529	60
4004	460	449	469	487	530	70
4005	455	453	457	462	494	39
4006	425	428	439	445	469	44
4007	439	447	462	475	506	67
4008	454	465	491	508	536	82
4009	476	486	502	517	547	71
4010	461	467	481	495	513	52
4011	427	422	428	435	449	22
4012	442	450	449	472	503	61
Mean	450	454	466	479	506	55
S.D.	16	18	22	25	29	18

Unit: g

a): Day of necropsy

## Appendix 2-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of female rats during the pre-mating period  
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration			Gain 1-15
	1	8	15	
1101	274	277	281	7
1102	257	268	264	7
1103	266	274	280	14
1104	271	275	286	15
1105	282	288	303	21
1106	276	277	281	5
1107	255	252	252	-3
1108	269	271	273	4
1109	259	275	291	32
1110	253	245	264	11
1111	264	269	278	14
1112	247	255	257	10
Mean	264	269	276	11
S.D.	10	12	15	9

## Appendix 2-6

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of female rats during the pre-mating period  
 Dose (mg/kg): 3

Animal number	Day of administration			Gain 1-15
	1	8	15	
2101	277	263	258	-19
2102	251	257	260	9
2103	272	269	269	-3
2104	268	272	273	5
2105	256	253	261	5
2106	263	269	264	1
2107	273	279	285	12
2108	260	256	259	-1
2109	277	281	285	8
2110	251	253	266	15
2111	256	249	264	8
2112	267	268	266	-1
Mean	264	264	268	3
S.D.	9	11	9	9

58

Unit: g

## Appendix 2-7

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of female rats during the pre-mating period  
 Dose (mg/kg): 10

Animal number	Day of administration			Gain 1-15
	1	8	15	
3101	249	256	261	12
3102	257	253	255	-2
3103	264	266	263	-1
3104	274	281	282	8
3105	280	278	284	4
3106	252	250	259	7
3107	267	267	276	9
3108	276	272	272	-4
3109	272	270	270	-2
3110	256	262	270	14
3111	269	267	278	9
3112	260	251	261	1
Mean	265	264	269	5
S.D.	10	10	10	6

## Appendix 2-8

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of female rats during the pre-mating period  
 Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration			Gain 1-15
	1	8	15	
4101	258	261	264	6
4102	284	283	285	1
4103	276	274	279	3
4104	271	257	269	-2
4105	265	268	264	-1
4106	257	259	262	5
4107	271	261	259	-12
4108	276	278	281	5
4109	247	248	253	6
4110	265	268	274	9
4111	254	247	245	-9
4112	254	245	260	6
Mean	265	262	266	1
S.D.	11	12	12	6

S8

Unit: g

## Appendix 2-9

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of dams during the gestation period  
 Dose (mg/kg) : 0

Dam number	Administration				Gain 0-20
	0	7	14	20a)	
1101	283	329	354	421	138
1102	280	310	337	433	153
1103	284	316	351	449	165
1104	289	323	360	435	146
1105	293	338	371	434	141
1106	287	322	358	436	149
1107	282	310	358	441	159
1108	295	340	369	450	155
1109	293	324	361	444	151
1110	256	294	327	400	144
1111	283	311	348	435	152
1112	266	287	320	405	139
Mean	283	317	351	432	149
S.D.	11	16	16	16	8

Unit: g

a): Gestation day

## Appendix 2-10

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of dams during the gestation period  
 Dose (mg/kg): 3

Dam number	Administration				Gain 0-20
	0	7	14	20a)	
2101	281	319	351	429	148
2102	267	300	329	406	139
2103	273	314	354	434	161
2104	275	315	350	425	150
2105	262	293	318	367	105
2106	282	315	356	431	149
2107	284	317	348	413	129
2108	260	298	334	433	173
2109	267	326	369	449	182
2110	257	300	334	428	171
2111	259	303	338	385	126
2112	315	336	367	444	129
Mean	274	311	346	420	147
S.D.	16	13	15	24	23

Unit: g

a): Gestation day

## Appendix 2-11

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of dams during the gestation period  
 Dose (mg/kg): 10

Dam number	Administration				Gain 0-20
	0	7	14	20a)	
3101	274	311	336	422	148
3102	254	281	306	373	119
3103	287	318	363	441	154
3104	295	329	347	428	133
3105	284	318	359	445	161
3106	253	299	321	397	144
3107	280	315	349	431	151
3108	282	314	343	422	140
3109	279	313	353	423	144
3110	271	305	335	407	136
3111	283	321	357	431	148
3112	258	309	348	418	160
Mean	275	311	343	420	145
S.D.	14	12	17	20	12

88

Unit: g

a): Gestation day

## Appendix 2-12

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of dams during the gestation period  
 Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration				Gain 0-20
	0	7	14	20a)	
4101	270	295	330	392	122
4102	281	324	359	439	158
4103	276	322	358	434	158
4104	264	319	354	428	164
4105	274	308	333	376	102
4106	276	309	341	405	129
4107	279	309	339	424	145
4108	281	320	355	418	137
4109	253	283	321	395	142
4110	274	299	337	424	150
4111	Non-pregnant				
4112	267	320	354	439	172
Mean	272	310	344	416	144
S.D.	8	13	13	21	20

Unit: g

a): Gestation day

## Appendix 2-13

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of dams during the lactation period  
 Dose (mg/kg) : 0

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
1101	352	355	3
1102	337	340	3
1103	304	353	49
1104	332	374	42
1105	368	371	3
1106	311	357	46
1107	316	361	45
1108	355	370	15
1109	321	377	56
1110	330	339	9
1111	321	366	45
1112	317	326	9
Mean	330	357	27
S.D.	19	16	21

06

Unit: g

a): Lactation day

## Appendix 2-14

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of dams during the lactation period  
 Dose (mg/kg): 3

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
2101	338	347	9
2102	304	342	38
2103	325	354	29
2104	332	341	9
2105	313	325	12
2106	327	351	24
2107	348	361	13
2108	328	348	20
2109	340	366	26
2110	335	324	-11
2111	334	333	-1
2112	369	373	4
Mean	333	347	14
S.D.	16	15	14

16

Unit: g

a): Lactation day

## Appendix 2-15

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of dams during the lactation period  
 Dose (mg/kg): 10

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
3101	328	349	21
3102	281	301	20
3103	344	358	14
3104	348	351	3
3105	365	352	-13
3106	313	335	22
3107	344	352	8
3108	339	325	-14
3109	321	325	4
3110	330	354	24
3111	335	343	8
3112	329	349	20
Mean	331	341	10
S.D.	21	17	13

92

Unit: g

a): Lactation day

## Appendix 2-16

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual body weight of dams during the lactation period  
Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration		Gain 0-4
	0	4a)	
4101	304	322	18
4102	362	352	-10
4103	348	360	12
4104	344	351	7
4105	325	332	7
4106	338	353	15
4107	327	334	7
4108	345	342	-3
4109	299	311	12
4110	291	351	60
4111	Non-pregnant		
4112	323	350	27
Mean	328	342	14
S.D.	22	15	18

63

Unit: g

a): Lactation day

## Appendix 3-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of male rats  
Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
1001	25	33	36
1002	25	27	25
1003	26	31	33
1004	25	30	27
1005	31	34	34
1006	31	34	31
1007	28	33	33
1008	32	33	32
1009	25	28	31
1010	30	34	31
1011	31	31	31
1012	29	33	30
Mean	28	32	31
S.D.	3	2	3

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of male rats  
Dose (mg/kg): 3

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
2001	28	28	25
2002	24	28	29
2003	29	29	26
2004	26	30	28
2005	24	24	25
2006	30	30	26
2007	32	35	32
2008	30	30	30
2009	27	32	29
2010	29	32	26
2011	23	31	29
2012	27	28	29
Mean	27	30	28
S.D.	3	3	2

S6

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of male rats  
Dose (mg/kg): 10

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
3001	27	31	27
3002	32	29	27
3003	27	29	28
3004	27	27	28
3005	27	28	31
3006	28	30	30
3007	28	29	32
3008	30	30	32
3009	29	31	27
3010	31	32	31
3011	28	32	32
3012	29	31	30
Mean	29	30	30
S.D.	2	2	2

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of male rats  
Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
4001	25	27	22
4002	25	33	29
4003	22	27	26
4004	27	29	26
4005	22	29	25
4006	25	28	25
4007	27	29	29
4008	28	32	27
4009	31	29	25
4010	26	32	30
4011	25	26	27
4012	21	30	27
Mean	25	29	27
S.D.	3	2	2

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of female rats during the pre-mating period  
Dose (mg/kg): 0

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
1101	20	23	21
1102	15	22	19
1103	12	24	20
1104	15	22	24
1105	23	26	26
1106	14	23	21
1107	19	20	12
1108	19	22	15
1109	20	23	24
1110	15	15	22
1111	16	23	21
1112	25	23	20
Mean	18	22	20
S.D.	4	3	4

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-6

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of female rats during the pre-mating period  
Dose (mg/kg): 3

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
2101	18	23	15
2102	17	21	18
2103	11	24	22
2104	17	23	22
2105	15	21	19
2106	15	22	15
2107	19	21	23
2108	13	24	21
2109	13	23	24
2110	19	18	21
2111	17	16	19
2112	19	22	16
Mean	16	22	20
S.D.	3	2	3

## Appendix 3-7

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of female rats during the pre-mating period  
Dose (mg/kg): 10

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
3101	20	22	21
3102	10	20	20
3103	17	23	16
3104	18	26	21
3105	10	24	24
3106	20	17	22
3107	17	20	21
3108	14	26	21
3109	20	24	19
3110	18	22	25
3111	18	22	21
3112	15	17	21
Mean	16	22	21
S.D.	4	3	2

100

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-8

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of female rats during the pre-mating period  
Dose (mg/kg): 30

Animal number	Day of administration		
	2	8	15
4101	16	23	20
4102	17	23	21
4103	13	17	23
4104	18	33	23
4105	18	25	17
4106	15	13	18
4107	12	20	16
4108	14	31	22
4109	15	16	20
4110	15	14	20
4111	17	19	16
4112	19	14	23
Mean	16	21	20
S.D.	2	7	3

101

Unit: g/rat/day

## Appendix 3-9

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of dams during the gestation period  
Dose (mg/kg) : 0

Dam number	Administration			
	1	7	14	20a)
1101	21	30	26	20
1102	20	25	24	25
1103	20	25	27	28
1104	21	28	31	25
1105	24	26	31	26
1106	24	25	29	26
1107	21	25	29	26
1108	24	30	24	26
1109	23	25	27	23
1110	18	22	26	26
1111	21	19	29	26
1112	18	22	26	22
Mean	21	25	27	25
S.D.	2	3	2	2

Unit: g/rat/day  
a): Gestation day

## Appendix 3-10

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of dams during the gestation period  
Dose (mg/kg): 3

Dam number	Administration			
	1	7	14	20a)
2101	23	27	28	26
2102	22	27	23	25
2103	24	25	27	28
2104	24	26	27	26
2105	21	24	28	22
2106	20	24	22	25
2107	21	24	23	25
2108	22	26	27	29
2109	19	31	31	25
2110	22	27	25	32
2111	22	26	28	27
2112	19	25	28	24
Mean	22	26	26	26
S.D.	2	2	3	3

103

Unit: g/rat/day  
a): Gestation day

## Appendix 3-11

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of dams during the gestation period  
Dose (mg/kg): 10

104

Dam number	Administration			
	1	7	14	20a)
3101	24	25	23	28
3102	18	20	21	22
3103	22	26	27	25
3104	20	30	21	24
3105	24	29	31	27
3106	23	29	24	25
3107	18	25	25	28
3108	23	26	31	28
3109	15	26	27	26
3110	22	23	23	26
3111	23	27	26	25
3112	16	27	25	26
Mean	21	26	25	26
S.D.	3	3	3	2

Unit: g/rat/day  
a): Gestation day

## Appendix 3-12

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of dams during the gestation period  
Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration			
	1	7	14	20a)
4101	19	24	27	24
4102	19	30	30	27
4103	22	30	33	28
4104	27	31	28	28
4105	17	26	28	26
4106	18	24	27	22
4107	17	21	25	26
4108	26	27	28	21
4109	19	23	25	23
4110	20	20	26	24
4111	Non-pregnant			
4112	23	30	26	23
Mean	21	26	28	25
S.D.	3	4	2	2

Unit: g/rat/day  
a): Gestation day

## Appendix 3-13

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of dams during the lactation period  
Dose (mg/kg): 0

Dam number	Administration	
	2	4a)
1101	23	39
1102	16	43
1103	39	50
1104	32	50
1105	26	48
1106	38	43
1107	39	51
1108	18	49
1109	33	52
1110	22	38
1111	27	47
1112	26	40
Mean	28	46
S.D.	8	5

Unit: g/rat/day  
a): Lactation day

## Appendix 3-14

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of dams during the lactation period  
Dose (mg/kg): 3

Dam number	Administration	
	2	4a)
2101	28	40
2102	30	49
2103	22	44
2104	28	32
2105	31	30
2106	20	47
2107	26	47
2108	27	47
2109	37	52
2110	25	38
2111	22	34
2112	23	45
Mean	27	42
S.D.	5	7

Unit: g/rat/day  
a): Lactation day

## Appendix 3-15

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of dams during the lactation period  
Dose (mg/kg): 10

108

Dam number	Administration	
	2	4a)
3101	33	48
3102	24	34
3103	35	46
3104	24	34
3105	19	29
3106	31	44
3107	31	47
3108	18	26
3109	16	39
3110	23	53
3111	23	45
3112	29	43
Mean	26	41
S.D.	6	8

Unit: g/rat/day  
a): Lactation day

## Appendix 3-16

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual food consumption of dams during the lactation period  
Dose (mg/kg): 30

Dam number	Administration	
	2	4a)
4101	31	41
4102	20	35
4103	22	40
4104	29	46
4105	23	31
4106	19	44
4107	24	36
4108	29	41
4109	17	52
4110	29	48
4111	Non-pregnant	
4112	30	43
Mean	25	42
S.D.	5	6

Unit: g/rat/day  
a): Lactation day

## Appendix 4-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual organ weight of male rats  
Dose (mg/kg): 0

Animal number	Body weight	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)
	g	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	1001	542	1.65	1.64	3.29	642	632
	1002	498	1.77	1.79	3.56	639	657
	1003	536	1.76	1.78	3.54	673	656
	1004	516	1.62	1.64	3.26	668	663
	1005	556	1.44	1.53	2.97	551	531
	1006	528	1.64	1.61	3.25	596	576
	1007	510	1.72	1.77	3.49	714	684
	1008	551	1.48	1.51	2.99	551	560
	1009	556	1.59	1.57	3.16	646	575
	1010	563	1.75	1.76	3.51	646	665
	1011	534	1.65	1.66	3.31	623	629
	1012	574	1.51	1.44	2.95	597	585
<hr/>							
Mean		539	1.63	1.64	3.27	629	618
S.D.		23	0.11	0.12	0.22	48	50
<hr/>							
Relative	1001		0.30	0.30	0.61	118	117
	1002		0.36	0.36	0.71	128	132
	1003		0.33	0.33	0.66	126	122
	1004		0.31	0.32	0.63	129	128
	1005		0.26	0.28	0.53	99	96
	1006		0.31	0.30	0.62	113	109
	1007		0.34	0.35	0.68	140	134
	1008		0.27	0.27	0.54	100	102
	1009		0.29	0.28	0.57	116	103
	1010		0.31	0.31	0.62	115	118
	1011		0.31	0.31	0.62	117	118
	1012		0.26	0.25	0.51	104	102
<hr/>							
Mean			0.30	0.31	0.61	117	115
S.D.			0.03	0.03	0.06	12	13
<hr/>							

## Appendix 4-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of male rats  
 Dose (mg/kg): 0

III

Animal number	Seminal vesicle	Prostate
	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
1001	1.54	1.11
1002	2.09	1.40
1003	1.65	1.21
1004	1.58	1.22
1005	1.56	1.17
1006	2.04	1.21
1007	2.58	1.18
Absolute	1.83	1.24
	1.60	1.20
	1.47	1.43
	2.07	1.21
	1.95	1.64
	-----	-----
	Mean	1.83
	S.D.	0.33
	-----	-----
	0.28	0.20
	0.42	0.28
	0.31	0.23
Relative	0.31	0.24
	0.28	0.21
	0.39	0.23
	0.51	0.23
	0.33	0.23
	0.29	0.22
	0.26	0.25
	0.39	0.23
	0.34	0.29
	-----	-----
	Mean	0.34
	S.D.	0.07

## Appendix 4-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of male rats  
 Dose (mg/kg): 3

Animal number	Body weight	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)
	g	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	2001	522	1.62	1.58	3.20	587	549
	2002	537	1.77	1.77	3.54	703	709
	2003	492	1.61	1.51	3.12	598	598
	2004	543	1.62	1.65	3.27	646	624
	2005	504	1.64	1.65	3.29	671	637
	2006	505	1.56	1.52	3.08	558	561
	2007	561	1.72	1.71	3.43	629	609
	2008	554	1.82	1.77	3.59	673	640
	2009	510	1.61	1.64	3.25	608	612
	2010	525	1.58	1.58	3.16	634	608
	2011	501	1.63	1.68	3.31	566	557
	2012	500	1.79	1.67	3.46	560	546
<hr/>							
Mean		521	1.66	1.64	3.31	619	604
S.D.		23	0.09	0.09	0.16	48	47
<hr/>							
Relative	2001		0.31	0.30	0.61	112	105
	2002		0.33	0.33	0.66	131	132
	2003		0.33	0.31	0.63	122	122
	2004		0.30	0.30	0.60	119	115
	2005		0.33	0.33	0.65	133	126
	2006		0.31	0.30	0.61	110	111
	2007		0.31	0.30	0.61	112	109
	2008		0.33	0.32	0.65	121	116
	2009		0.32	0.32	0.64	119	120
	2010		0.30	0.30	0.60	121	116
	2011		0.33	0.34	0.66	113	111
	2012		0.36	0.33	0.69	112	109
<hr/>							
Mean			0.32	0.32	0.63	119	116
S.D.			0.02	0.02	0.03	8	8
<hr/>							

## Appendix 4-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of male rats  
 Dose (mg/kg): 3

Animal number	Seminal vesicle	Prostate
	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
2001	1.60	1.60
2002	1.77	1.17
2003	1.66	1.08
2004	1.46	1.15
2005	2.09	1.55
2006	2.19	1.20
2007	1.42	0.89
Absolute	1.61	1.41
	2.08	1.42
	1.57	0.99
	1.86	1.34
	0.80	1.05
	-----	-----
	Mean	1.68
	S.D.	0.37
	-----	-----
	0.31	0.31
	0.33	0.22
	0.34	0.22
Relative	0.27	0.21
	0.41	0.31
	0.43	0.24
	0.25	0.16
	0.29	0.25
	0.41	0.28
	0.30	0.19
	0.37	0.27
	0.16	0.21
	-----	-----
	Mean	0.32
	S.D.	0.08

## Appendix 4-5

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of male rats  
 Dose (mg/kg): 10

Animal number	Body weight	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)
	g	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	3001	569	1.56	1.54	3.10	579	577
	3002	492	1.65	1.65	3.30	625	633
	3003	480	1.78	1.86	3.64	671	648
	3004	474	1.66	1.70	3.36	668	693
	3005	525	1.61	1.52	3.13	619	591
	3006	536	1.98	1.92	3.90	647	632
	3007	532	1.75	1.73	3.48	752	751
	3008	539	1.78	1.74	3.52	662	638
	3009	501	1.75	1.70	3.45	556	551
	3010	521	1.75	1.76	3.51	621	614
	3011	500	1.77	1.80	3.57	644	640
	3012	522	1.48	1.65	3.13	522	528
<hr/>							
		Mean	516	1.71	3.42	631	625
		S.D.	27	0.13	0.12	60	60
<hr/>							
Relative	3001		0.27	0.27	0.54	102	101
	3002		0.34	0.34	0.67	127	129
	3003		0.37	0.39	0.76	140	135
	3004		0.35	0.36	0.71	141	146
	3005		0.31	0.29	0.60	118	113
	3006		0.37	0.36	0.73	121	118
	3007		0.33	0.33	0.65	141	141
	3008		0.33	0.32	0.65	123	118
	3009		0.35	0.34	0.69	111	110
	3010		0.34	0.34	0.67	119	118
	3011		0.35	0.36	0.71	129	128
	3012		0.28	0.32	0.60	100	101
<hr/>							
		Mean	0.33	0.34	0.67	123	122
		S.D.	0.03	0.03	0.06	14	15
<hr/>							

## Appendix 4-6

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of male rats  
 Dose (mg/kg): 10

Animal number	Seminal vesicle	Prostate
	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
3001	2.00	1.19
3002	1.18	1.11
3003	2.15	1.45
3004	1.82	1.45
3005	1.60	1.40
3006	1.94	1.27
3007	1.98	1.47
Absolute	3008	2.09
	3009	2.01
	3010	1.69
	3011	1.51
	3012	2.08
	Mean	1.84
	S.D.	0.29
	3001	0.35
	3002	0.24
	3003	0.45
	3004	0.38
	3005	0.30
Relative	3006	0.36
	3007	0.37
	3008	0.39
	3009	0.40
	3010	0.32
	3011	0.30
	3012	0.40
	Mean	0.36
	S.D.	0.06

## Appendix 4-7

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of male rats  
 Dose (mg/kg): 30

Animal number	Body weight	Testis (R)	Testis (L)	Testis (R+L)	Epididymis (R)	Epididymis (L)	Epididymis (R+L)
	g	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)	mg(mg/100g BW)
Absolute	4001	483	1.73	1.65	3.38	628	599
	4002	510	1.68	1.72	3.40	636	626
	4003	529	1.56	1.59	3.15	656	665
	4004	530	1.62	1.70	3.32	629	633
	4005	494	1.64	1.55	3.19	604	605
	4006	469	1.53	1.53	3.06	565	592
	4007	506	1.56	1.53	3.09	595	582
	4008	536	1.62	1.61	3.23	664	655
	4009	547	1.44	1.49	2.93	561	517
	4010	513	1.52	1.56	3.08	633	642
	4011	449	1.66	1.67	3.33	661	663
	4012	503	1.78	1.75	3.53	613	637
<hr/>							
Mean		506	1.61	1.61	3.22	620	618
S.D.		29	0.10	0.08	0.17	34	42
<hr/>							
Relative	4001		0.36	0.34	0.70	130	124
	4002		0.33	0.34	0.67	125	123
	4003		0.29	0.30	0.60	124	126
	4004		0.31	0.32	0.63	119	119
	4005		0.33	0.31	0.65	122	122
	4006		0.33	0.33	0.65	120	126
	4007		0.31	0.30	0.61	118	115
	4008		0.30	0.30	0.60	124	122
	4009		0.26	0.27	0.54	103	95
	4010		0.30	0.30	0.60	123	125
	4011		0.37	0.37	0.74	147	148
	4012		0.35	0.35	0.70	122	127
<hr/>							
Mean			0.32	0.32	0.64	123	123
S.D.			0.03	0.03	0.06	10	12
<hr/>							

## Appendix 4-8

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of male rats  
 Dose (mg/kg): 30

Animal number	Seminal vesicle	Prostate
	g(g/100g BW)	g(g/100g BW)
4001	1.59	1.23
4002	1.77	1.14
4003	2.26	1.50
4004	2.44	1.31
4005	1.89	1.37
4006	2.34	1.30
4007	1.87	1.25
Absolute	2.24	1.63
	1.44	1.29
	2.30	1.30
	1.36	1.22
	2.36	1.53
	-----	-----
	Mean	1.99
	S.D.	0.38
	-----	-----
	0.33	0.25
	0.35	0.22
	0.43	0.28
Relative	0.46	0.25
	0.38	0.28
	0.50	0.28
	0.37	0.25
	0.42	0.30
	0.26	0.24
	0.45	0.25
	0.30	0.27
	0.47	0.30
	-----	-----
	Mean	0.39
	S.D.	0.07

## Appendix 4-9

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of female rats  
 Dose (mg/kg): 0

Animal number	Body weight	Ovary (R)	Ovary (L)	Ovary (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)
Absolute	1101	355	48.2	40.7
	1102	340	60.1	45.2
	1103	353	46.6	62.9
	1104	374	41.1	44.6
	1105	371	62.7	42.1
	1106	357	60.5	43.1
	1107	361	65.2	44.0
	1108	370	54.1	50.5
	1109	377	57.6	47.7
	1110	339	47.2	51.5
	1111	366	55.3	38.4
	1112	326	56.2	53.9
118	Mean	357	54.6	47.1
	S.D.	16	7.4	6.8
				101.6
Relative	1101		13.6	11.5
	1102		17.7	13.3
	1103		13.2	17.8
	1104		11.0	11.9
	1105		16.9	11.3
	1106		16.9	12.1
	1107		18.1	12.2
	1108		14.6	13.6
	1109		15.3	12.7
	1110		13.9	15.2
	1111		15.1	10.5
	1112		17.2	16.5
	Mean		15.3	13.2
	S.D.		2.1	2.2
				28.5
				3.0

## Appendix 4-10

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of female rats  
 Dose (mg/kg): 3

Animal number	Body weight	Ovary (R)	Ovary (L)	Ovary (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)
Absolute	2101	347	50.3	47.0
	2102	342	34.2	58.2
	2103	354	55.3	45.7
	2104	341	49.3	41.3
	2105	325	49.6	57.6
	2106	351	58.7	60.5
	2107	361	54.2	47.8
	2108	348	57.9	57.7
	2109	366	46.9	59.1
	2110	324	64.0	33.9
	2111	333	61.5	45.2
	2112	373	60.6	45.7
<hr/>				
Mean		347	53.5	50.0
S.D.		15	8.2	8.5
<hr/>				
Relative	2101		14.5	13.5
	2102		10.0	17.0
	2103		15.6	12.9
	2104		14.5	12.1
	2105		15.3	17.7
	2106		16.7	17.2
	2107		15.0	13.2
	2108		16.6	16.6
	2109		12.8	16.1
	2110		19.8	10.5
	2111		18.5	13.6
	2112		16.2	12.3
<hr/>				
Mean		15.5	14.4	29.9
S.D.		2.5	2.4	2.6

## Appendix 4-11

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of female rats  
 Dose (mg/kg): 10

Animal number	Body weight	Ovary (R)	Ovary (L)	Ovary (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)
Absolute	3101	349	56.5	51.4
	3102	301	43.1	49.9
	3103	358	43.7	50.8
	3104	351	48.4	52.3
	3105	352	51.4	34.0
	3106	335	55.6	51.7
	3107	352	47.8	49.2
	3108	325	51.6	44.0
	3109	325	43.8	49.3
	3110	354	65.7	47.7
	3111	343	61.8	56.6
	3112	349	47.2	63.3
<hr/>				
Mean		341	51.4	50.0
S.D.		17	7.3	6.9
<hr/>				
Relative	3101		16.2	14.7
	3102		14.3	16.6
	3103		12.2	14.2
	3104		13.8	14.9
	3105		14.6	9.7
	3106		16.6	15.4
	3107		13.6	14.0
	3108		15.9	13.5
	3109		13.5	15.2
	3110		18.6	13.5
	3111		18.0	16.5
	3112		13.5	18.1
<hr/>				
Mean		15.1	14.7	29.8
S.D.		2.0	2.1	2.8
<hr/>				

## Appendix 4-12

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual organ weight of female rats  
 Dose (mg/kg): 30

Animal number	Body weight	Ovary (R)	Ovary (L)	Ovary (R+L)
	g	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)	mg (mg/100g BW)
Absolute	4101	322	55.6	63.5
	4102	352	84.1	54.5
	4103	360	55.5	37.0
	4104	351	78.3	49.6
	4105	332	75.4	51.5
	4106	353	55.0	57.9
	4107	334	48.0	65.5
	4108	342	63.3	61.8
	4109	311	53.7	49.1
	4110	351	63.6	67.6
	4111a)	298Z	60.2Z	41.0Z
	4112	350	55.2	51.5
<hr/>				
		Mean	62.5	55.4
		S.D.	11.7	9.0
<hr/>				
Relative	4101		17.3	19.7
	4102		23.9	15.5
	4103		15.4	10.3
	4104		22.3	14.1
	4105		22.7	15.5
	4106		15.6	16.4
	4107		14.4	19.6
	4108		18.5	18.1
	4109		17.3	15.8
	4110		18.1	19.3
	4111a)		20.2Z	13.8Z
	4112		15.8	14.7
<hr/>				
		Mean	18.3	16.3
		S.D.	3.3	2.8
<hr/>				

a): Non-pregnant

Z: Data was excluded from statistical analysis.

Appendix 5-1(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1001 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-2(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1002 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-3(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1003 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear  
ventral, lumen

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-4(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1004 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, mononuclear ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-5(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1005 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-6(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1006 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, mononuclear ventral

Testis Atrophy, seminiferous tubular: minimal, bilateral, focal

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Urinary bladder

Appendix 5-7(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1007 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-8(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1008 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-9(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1009 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-10(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1010 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-11(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1011 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-12(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1012 Male 0 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-13(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2001 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-14(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2002 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-15(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2003 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-16(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2004 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-17(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2005 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-18(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2006 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-19(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2007 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-20(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2008 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-21(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2009 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-22(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2010 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-23(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2011 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-24(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2012 Male 3 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-25(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3001 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

R-1131

Appendix 5-26(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3002 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

R-1131

Appendix 5-27(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3003 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-28(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3004 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

Epididymis Focus, white: 1 present, left  
5x3mm, cauda

Other tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-29(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3005 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-30(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3006 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-31(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3007 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-32(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3008 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-33(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3009 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-34(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3010 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-35(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3011 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-36(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3012 Male 10 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-37(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4001 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy,transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 5-38(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4002 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy,transitional cell: mild

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 5-39(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4003 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy,transitional cell: mild

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 5-40(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4004 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-41(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4005 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-42(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4006 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy,transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 5-43(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4007 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy,transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 5-44(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4008 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy,transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 5-45(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4009 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: mild

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Prostate, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 5-46(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4010 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy,transitional cell: mild

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis

Appendix 5-47(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4011 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: minimal, mononuclear ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-48(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4012 Male 30 mg/kg Day 29 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Prostate Cell infiltration: mild, mononuclear ventral

Following tissues : Not remarkable

Epididymis, Seminal vesicle(coagulating gland), Testis, Urinary bladder

Appendix 5-49(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1101 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-50(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1102 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-51(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1103 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-52(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1104 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-53(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1105 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-54(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1106 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-55(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1107 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-56(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1108 Female 0 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-57(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1109 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-58(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1110 Female 0 mg/kg Day 41 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-59(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1111 Female 0 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-60(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 1112 Female 0 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-61(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2101 Female 3 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Appendix 5-62(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2102 Female 3 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-63(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2103 Female 3 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-64(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2104 Female 3 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-65(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2105 Female 3 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: mild

Appendix 5-66(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2106 Female 3 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-67(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2107 Female 3 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-68(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2108 Female 3 mg/kg Day 41 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-69(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2109 Female 3 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Appendix 5-70(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2110 Female 3 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Appendix 5-71(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2111 Female 3 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-72(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 2112 Female 3 mg/kg Day 54 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-73(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3101 Female 10 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-74(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3102 Female 10 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Appendix 5-75(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3103 Female 10 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-76(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3104 Female 10 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-77(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3105 Female 10 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

R-1131

Appendix 5-78(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3106 Female 10 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

R-1131

Appendix 5-79(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3107 Female 10 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

R-1131

Appendix 5-80(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3108 Female 10 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

R-1131

Appendix 5-81(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3109 Female 10 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

Appendix 5-82(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3110 Female 10 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

R-1131

Appendix 5-83(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3111 Female 10 mg/kg Day 48 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

R-1131

Appendix 5-84(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 3112 Female 10 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Urinary bladder

R-1131

Appendix 5-85(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4101 Female 30 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-86(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4102 Female 30 mg/kg Day 41 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: mild

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-87(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4103 Female 30 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-88(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4104 Female 30 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-89(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4105 Female 30 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-90(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4106 Female 30 mg/kg Day 48 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-91(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4107 Female 30 mg/kg Day 45 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-92(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4108 Female 30 mg/kg Day 44 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Urinary bladder, Uterus, Vagina

Appendix 5-93(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4109 Female 30 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-94(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4110 Female 30 mg/kg Day 43 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-95(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4111 Female 30 mg/kg Day 41 Undelivered

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: mild

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

Appendix 5-96(1/1) A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide by oral administration in rats

Individual gross and histopathological findings

Animal No. 4112 Female 30 mg/kg Day 42 End of administration period

Gross pathology:

All tissues Not remarkable

Histopathology:

Urinary bladder Hyperplasia/hypertrophy, transitional cell: minimal

Following tissues : Not remarkable

Ovary, Uterus, Vagina

## Appendix 6-1

## A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide

by oral administration in rats

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 0

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
1101	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
1102	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1103	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1104	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1105	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
1106	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1107	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1108	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
1109	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
1110	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
1111	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
1112	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	3	5.0
															Mean	3.8	4.1
															S.D.	0.4	0.3

P: Proestrus      E: Estrus      M: Metestrus      D: Diestrus

a): Day of sampling

## Appendix 6-2

## A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide

by oral administration in rats

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 3

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
2101	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2102	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
2103	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2104	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2105	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2106	P	E	M	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.3
2107	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
2108	P	E	M	D	D	P	E	M	D	P	E	M	D	D	P	3	4.5
2109	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
2110	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
2111	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
2112	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
Mean																3.8	4.1
S.D.																0.5	0.2

P: Proestrus      E: Estrus      M: Metestrus      D: Diestrus

a): Day of sampling

## Appendix 6-3

## A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide

by oral administration in rats

Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period

Dose (mg/kg): 10

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
3101	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	E	M	3	4.5
3102	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3103	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3104	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3105	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3106	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
3107	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
3108	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
3109	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
3110	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
3111	D	P	E	M	D	D	P	E	E	M	D	D	P	E	M	3	5.5
3112	D	P	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	D	3	4.5
Mean																3.6	4.2
S.D.																0.5	0.5

P: Proestrus      E: Estrus      M: Metestrus      D: Diestrus

a): Day of sampling

## Appendix 6-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual estrous cycle in female rats during the pre-mating period  
Dose (mg/kg): 30

Animal number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15a)	Count of estrus	Mean duration of cycles
4101	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.3
4102	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	4	4.7
4103	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
4104	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
4105	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
4106	E	M	D	P	E	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.3
4107	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
4108	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	4	4.0
4109	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
4110	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	4	4.0
4111	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	4	4.0
4112	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	E	M	D	P	3	4.0
															Mean	3.8	4.1
															S.D.	0.4	0.2

P: Proestrus      E: Estrus      M: Metestrus      D: Diestrus  
a): Day of sampling

## Appendix 7-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual mating and fertility of animals  
Dose (mg/kg): 0

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
1001	1101	C	2	P
1002	1102	C	3	P
1003	1103	C	3	P
1004	1104	C	3	P
1005	1105	C	2	P
1006	1106	C	3	P
1007	1107	C	4	P
1008	1108	C	4	P
1009	1109	C	2	P
1010	1110	C	1	P
1011	1111	C	3	P
1012	1112	C	3	P

222

C: Copulated      P: Pregnant

## Appendix 7-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual mating and fertility of animals  
 Dose (mg/kg): 3

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
2001	2101	C	4	P
2002	2102	C	4	P
2003	2103	C	3	P
2004	2104	C	3	P
2005	2105	C	3	P
2006	2106	C	4	P
2007	2107	C	2	P
2008	2108	C	1	P
2009	2109	C	3	P
2010	2110	C	1	P
2011	2111	C	1	P
2012	2112	C	14	P

223

C: Copulated      P: Pregnant

## Appendix 7-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual mating and fertility of animals  
Dose (mg/kg): 10

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
3001	3101	C	4	P
3002	3102	C	3	P
3003	3103	C	4	P
3004	3104	C	4	P
3005	3105	C	3	P
3006	3106	C	1	P
3007	3107	C	1	P
3008	3108	C	3	P
3009	3109	C	4	P
3010	3110	C	2	P
3011	3111	C	7	P
3012	3112	C	2	P

C: Copulated      P: Pregnant

## Appendix 7-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual mating and fertility of animals  
 Dose (mg/kg): 30

Pairing number Male	Female	Copulated or not copulated	Days until copulation	Pregnant or non-pregnant
4001	4101	C	3	P
4002	4102	C	1	P
4003	4103	C	3	P
4004	4104	C	1	P
4005	4105	C	4	P
4006	4106	C	7	P
4007	4107	C	4	P
4008	4108	C	3	P
4009	4109	C	2	P
4010	4110	C	2	P
4011	4111	C	1	NP
4012	4112	C	1	P

## Appendix 8-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual delivery data on dams  
Dose (mg/kg): 0

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	Delivery index % b)	No. of stillborns (%c)	No. of liveborns	External d) abnormalities (%)e)
1101	22	13	12	92.3	100.0	0( 0.0)	12	0( 0.0)
1102	21	17	17	100.0	94.1	0( 0.0)	16	0( 0.0)
1103	22	17	17	100.0	100.0	0( 0.0)	17	0( 0.0)
1104	22	15	15	100.0	93.3	0( 0.0)	14	0( 0.0)
1105	22	16	16	100.0	75.0	0( 0.0)	12	0( 0.0)
1106	22	17	17	100.0	100.0	0( 0.0)	17	0( 0.0)
1107	22	18	18	100.0	88.9	0( 0.0)	16	0( 0.0)
1108	22	18	17	94.4	88.2	0( 0.0)	15	0( 0.0)
1109	22	16	16	100.0	93.8	0( 0.0)	15	0( 0.0)
1110	21	14	12	85.7	91.7	0( 0.0)	11	0( 0.0)
1111	22	15	15	100.0	100.0	0( 0.0)	15	0( 0.0)
1112	21	16	15	93.8	100.0	0( 0.0)	15	0( 0.0)
Total		192	187		0	175	0	
Mean	21.8	16.0	15.6	97.2	93.8	( 0.0)	14.6	( 0.0)
S.D.	0.5	1.5	1.9	4.7	7.4	( 0.0)	2.0	( 0.0)

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea)×100

b): (No. of delivered pups / No. of implantation sites)×100

c): (No. of stillborns / No. of delivered pups)×100

d): No. of delivered pups with external abnormalities

e): (No. of delivered pups with external abnormalities / No. of delivered pups)×100

## Appendix 8-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual delivery data on dams  
Dose (mg/kg): 3

227

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	Delivery index % b)	No. of stillborns (%c)	No. of liveborns	External d) abnormalities (%)e)
2101	21	17	17	100.0	94.1	0( 0.0)	16	0( 0.0)
2102	22	14	14	100.0	100.0	0( 0.0)	14	0( 0.0)
2103	22	17	16	94.1	100.0	0( 0.0)	16	0( 0.0)
2104	22	15	15	100.0	100.0	1( 6.7)	14	0( 0.0)
2105	22	12	10	83.3	90.0	0( 0.0)	9	0( 0.0)
2106	22	16	16	100.0	93.8	0( 0.0)	15	0( 0.0)
2107	21	15	15	100.0	73.3	0( 0.0)	11	0( 0.0)
2108	21	17	17	100.0	100.0	0( 0.0)	17	0( 0.0)
2109	22	18	18	100.0	94.4	0( 0.0)	17	0( 0.0)
2110	22	16	16	100.0	93.8	0( 0.0)	15	0( 0.0)
2111	22	9	8	88.9	100.0	0( 0.0)	8	0( 0.0)
2112	21	13	13	100.0	92.3	0( 0.0)	12	0( 0.0)
Total		179	175		1	164	0	
Mean	21.7	14.9	14.6	97.2	94.3	( 0.6)	13.7	( 0.0)
S.D.	0.5	2.6	3.0	5.6	7.5	( 1.9)	3.0	( 0.0)

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea)×100

b): (No. of delivered pups / No. of implantation sites)×100

c): (No. of stillborns / No. of delivered pups)×100

d): No. of delivered pups with external abnormalities

e): (No. of delivered pups with external abnormalities / No. of delivered pups)×100

## Appendix 8-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual delivery data on dams  
Dose (mg/kg): 10

228

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	Delivery index % b)	No. of stillborns (%c)	No. of liveborns	External d) abnormalities (%)e)
3101	22	16	16	100.0	100.0	0( 0.0)	16	0( 0.0)
3102	22	15	15	100.0	100.0	0( 0.0)	15	0( 0.0)
3103	22	16	16	100.0	100.0	0( 0.0)	16	0( 0.0)
3104	21	16	15	93.8	100.0	0( 0.0)	15	0( 0.0)
3105	22	14	14	100.0	85.7	1( 8.3)	11	0( 0.0)
3106	22	14	14	100.0	100.0	0( 0.0)	14	0( 0.0)
3107	22	15	15	100.0	93.3	0( 0.0)	14	0( 0.0)
3108	22	15	15	100.0	93.3	0( 0.0)	14	0( 0.0)
3109	22	15	15	100.0	100.0	0( 0.0)	15	0( 0.0)
3110	22	16	15	93.8	86.7	0( 0.0)	13	0( 0.0)
3111	22	17	17	100.0	88.2	0( 0.0)	15	0( 0.0)
3112	22	16	16	100.0	81.3	0( 0.0)	13	0( 0.0)
Total		185	183		1	171	0	
Mean	21.9	15.4	15.3	99.0	94.0	( 0.7)	14.3	( 0.0)
S.D.	0.3	0.9	0.9	2.4	7.0	( 2.4)	1.4	( 0.0)

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea)×100

b): (No. of delivered pups / No. of implantation sites)×100

c): (No. of stillborns / No. of delivered pups)×100

d): No. of delivered pups with external abnormalities

e): (No. of delivered pups with external abnormalities / No. of delivered pups)×100

## Appendix 8-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual delivery data on dams  
Dose (mg/kg): 30

Dam number	Gestation length in days	No. of corpora lutea	No. of implantation sites	Implantation index % a)	Delivery index % b)	No. of stillborns (%c)	No. of liveborns	External d) abnormalities (%)e)
4101	22	18	17	94.4	94.1	0( 0.0)	16	0( 0.0)
4102	21	15	15	100.0	100.0	0( 0.0)	15	0( 0.0)
4103	22	18	18	100.0	83.3	0( 0.0)	15	0( 0.0)
4104	22	17	17	100.0	94.1	0( 0.0)	16	0( 0.0)
4105	22	10	7	70.0	100.0	0( 0.0)	7	0( 0.0)
4106	22	15	15	100.0	86.7	0( 0.0)	13	0( 0.0)
4107	22	16	16	100.0	93.8	0( 0.0)	15	0( 0.0)
4108	22	21	19	90.5	89.5	0( 0.0)	17	0( 0.0)
4109	22	15	15	100.0	100.0	0( 0.0)	15	0( 0.0)
4110	22	18	18	100.0	100.0	0( 0.0)	18	0( 0.0)
4111	Non-pregnant							
4112	22	17	17	100.0	100.0	1( 5.9)	16	0( 0.0)
Total		180	174		1	163	0	
Mean	21.9	16.4	15.8	95.9	94.7	( 0.5)	14.8	( 0.0)
S.D.	0.3	2.8	3.2	9.1	6.0	( 1.8)	2.9	( 0.0)

a): (No. of implantation sites / No. of corpora lutea)×100

b): (No. of delivered pups / No. of implantation sites)×100

c): (No. of stillborns / No. of delivered pups)×100

d): No. of delivered pups with external abnormalities

e): (No. of delivered pups with external abnormalities / No. of delivered pups)×100

## Appendix 9-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual viability index of pups  
Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of liveborns	No. of delivered pups	Live birth index % a)	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % b)
				Day 0	Day 4	
1101	12	12	100.0	12	12	100.0
1102	16	16	100.0	16	16	100.0
1103	17	17	100.0	17	16	94.1
1104	14	14	100.0	14	14	100.0
1105	12	12	100.0	12	12	100.0
1106	17	17	100.0	17	17	100.0
1107	16	16	100.0	16	16	100.0
1108	15	15	100.0	15	15	100.0
1109	15	15	100.0	15	15	100.0
1110	11	11	100.0	11	11	100.0
1111	15	15	100.0	15	14	93.3
1112	15	15	100.0	15	15	100.0
Total	175	175		175	173	
Mean	14.6	14.6	100.0	14.6	14.4	99.0
S.D.	2.0	2.0	0.0	2.0	1.9	2.5

a): (No. of liveborns / No. of delivered pups)×100

b): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns)×100

## Appendix 9-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual viability index of pups  
Dose (mg/kg): 3

Dam number	No. of liveborns	No. of delivered pups	Live birth index % a)	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % b)
	Day 0	Day 4				
2101	16	16	100.0	16	16	100.0
2102	14	14	100.0	14	14	100.0
2103	16	16	100.0	16	16	100.0
2104	14	15	93.3	14	12	85.7
2105	9	9	100.0	9	8	88.9
2106	15	15	100.0	15	15	100.0
2107	11	11	100.0	11	11	100.0
2108	17	17	100.0	17	17	100.0
2109	17	17	100.0	17	17	100.0
2110	15	15	100.0	15	15	100.0
2111	8	8	100.0	8	8	100.0
2112	12	12	100.0	12	11	91.7
Total	164	165		164	160	
Mean	13.7	13.8	99.4	13.7	13.3	97.2
S.D.	3.0	3.0	1.9	3.0	3.3	5.2

a): (No. of liveborns / No. of delivered pups)×100

b): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns)×100

## Appendix 9-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual viability index of pups  
Dose (mg/kg): 10

Dam number	No. of liveborns	No. of delivered pups	Live birth index % a)	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % b)
	Day 0	Day 4				
3101	16	16	100.0	16	16	100.0
3102	15	15	100.0	15	15	100.0
3103	16	16	100.0	16	16	100.0
3104	15	15	100.0	15	15	100.0
3105	11	12	91.7	11	11	100.0
3106	14	14	100.0	14	14	100.0
3107	14	14	100.0	14	14	100.0
3108	14	14	100.0	14	14	100.0
3109	15	15	100.0	15	15	100.0
3110	13	13	100.0	13	13	100.0
3111	15	15	100.0	15	14	93.3
3112	13	13	100.0	13	13	100.0
Total	171	172		171	170	
Mean	14.3	14.3	99.3	14.3	14.2	99.4
S.D.	1.4	1.2	2.4	1.4	1.4	1.9

a) : (No. of liveborns / No. of delivered pups)×100

b) : (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns)×100

## Appendix 9-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual viability index of pups  
Dose (mg/kg): 30

Dam number	No. of liveborns	No. of delivered pups	Live birth index % a)	No. of live pups		Viability index on postnatal day 4 % b)
				Day 0	Day 4	
4101	16	16	100.0	16	16	100.0
4102	15	15	100.0	15	14	93.3
4103	15	15	100.0	15	15	100.0
4104	16	16	100.0	16	15	93.8
4105	7	7	100.0	7	7	100.0
4106	13	13	100.0	13	13	100.0
4107	15	15	100.0	15	12	80.0
4108	17	17	100.0	17	17	100.0
4109	15	15	100.0	15	15	100.0
4110	18	18	100.0	18	12	66.7
4111	Non-pregnant					
4112	16	17	94.1	16	14	87.5
Total	163	164		163	150	
Mean	14.8	14.9	99.5	14.8	13.6	92.8
S.D.	2.9	2.9	1.8	2.9	2.7	10.9

a): (No. of liveborns / No. of delivered pups)×100

b): (No. of live pups on postnatal day 4 / No. of liveborns)×100

## Appendix 10-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual sex ratio of pups  
Dose (mg/kg): 0

Dam number	Liveborns		Stillborns		Sex ratio of delivered pups a)	Sex ratio of liveborns b)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 c)
	No. of males	No. of females	No. of males	No. of females			No. of males	No. of females	
1101	4	8	0	0	0.33	0.33	4	8	0.33
1102	14	2	0	0	0.88	0.88	14	2	0.88
1103	5	12	0	0	0.29	0.29	5	11	0.31
1104	8	6	0	0	0.57	0.57	8	6	0.57
1105	6	6	0	0	0.50	0.50	6	6	0.50
1106	3	14	0	0	0.18	0.18	3	14	0.18
1107	8	8	0	0	0.50	0.50	8	8	0.50
1108	9	6	0	0	0.60	0.60	9	6	0.60
1109	6	9	0	0	0.40	0.40	6	9	0.40
1110	6	5	0	0	0.55	0.55	6	5	0.55
1111	8	7	0	0	0.53	0.53	7	7	0.50
1112	10	5	0	0	0.67	0.67	10	5	0.67
Total	87	88	0	0			86	87	
Mean	7.3	7.3	0.0	0.0	0.50	0.50	7.2	7.3	0.50
S.D.	3.0	3.2	0.0	0.0	0.19	0.19	2.9	3.1	0.18

a): No. of delivered males / No. of delivered pups

b): No. of liveborn males / No. of liveborns

c): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

## Appendix 10-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual sex ratio of pups  
Dose (mg/kg): 3

235

Dam number	Liveborns		Stillborns		Sex ratio of delivered pups a)	Sex ratio of liveborns b)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 c)
	No. of males	No. of females	No. of males	No. of females			No. of males	No. of females	
2101	10	6	0	0	0.63	0.63	10	6	0.63
2102	9	5	0	0	0.64	0.64	9	5	0.64
2103	7	9	0	0	0.44	0.44	7	9	0.44
2104	6	8	1	0	0.47	0.43	6	6	0.50
2105	5	4	0	0	0.56	0.56	5	3	0.63
2106	7	8	0	0	0.47	0.47	7	8	0.47
2107	5	6	0	0	0.45	0.45	5	6	0.45
2108	5	12	0	0	0.29	0.29	5	12	0.29
2109	11	6	0	0	0.65	0.65	11	6	0.65
2110	8	7	0	0	0.53	0.53	8	7	0.53
2111	4	4	0	0	0.50	0.50	4	4	0.50
2112	9	3	0	0	0.75	0.75	8	3	0.73
Total	86	78	1	0			85	75	
Mean	7.2	6.5	0.1	0.0	0.53	0.53	7.1	6.3	0.54
S.D.	2.2	2.5	0.3	0.0	0.12	0.13	2.2	2.6	0.12

a): No. of delivered males / No. of delivered pups

b): No. of liveborn males / No. of liveborns

c): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

## Appendix 10-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual sex ratio of pups  
Dose (mg/kg): 10

Dam number	Liveborns		Stillborns		Sex ratio of delivered pups a)	Sex ratio of liveborns b)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 c)
	No. of males	No. of females	No. of males	No. of females			No. of males	No. of females	
3101	6	10	0	0	0.38	0.38	6	10	0.38
3102	9	6	0	0	0.60	0.60	9	6	0.60
3103	6	10	0	0	0.38	0.38	6	10	0.38
3104	7	8	0	0	0.47	0.47	7	8	0.47
3105	7	4	1	0	0.62	0.64	7	4	0.64
3106	9	5	0	0	0.64	0.64	9	5	0.64
3107	7	7	0	0	0.50	0.50	7	7	0.50
3108	7	7	0	0	0.50	0.50	7	7	0.50
3109	7	8	0	0	0.47	0.47	7	8	0.47
3110	6	7	0	0	0.46	0.46	6	7	0.46
3111	9	6	0	0	0.60	0.60	9	5	0.64
3112	7	6	0	0	0.54	0.54	7	6	0.54
Total	87	84	1	0			87	83	
Mean	7.3	7.0	0.1	0.0	0.51	0.52	7.3	6.9	0.52
S.D.	1.1	1.8	0.3	0.0	0.09	0.09	1.1	1.9	0.09

a): No. of delivered males / No. of delivered pups

b): No. of liveborn males / No. of liveborns

c): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

## Appendix 10-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual sex ratio of pups  
Dose (mg/kg): 30

Dam number	Liveborns		Stillborns		Sex ratio of delivered pups a)	Sex ratio of liveborns b)	Postnatal day 4		Sex ratio of live pups on day 4 c)
	No. of males	No. of females	No. of males	No. of females			No. of males	No. of females	
4101	11	5	0	0	0.69	0.69	11	5	0.69
4102	9	6	0	0	0.60	0.60	8	6	0.57
4103	9	6	0	0	0.60	0.60	9	6	0.60
4104	7	9	0	0	0.44	0.44	7	8	0.47
4105	3	4	0	0	0.43	0.43	3	4	0.43
4106	6	7	0	0	0.46	0.46	6	7	0.46
4107	10	5	0	0	0.67	0.67	8	4	0.67
4108	11	6	0	0	0.65	0.65	11	6	0.65
4109	6	9	0	0	0.40	0.40	6	9	0.40
4110	8	10	0	0	0.44	0.44	6	6	0.50
4111	Non-pregnant								
4112	9	7	1	0	0.56	0.56	9	5	0.64
Total	89	74	1	0			84	66	
Mean	8.1	6.7	0.1	0.0	0.54	0.54	7.6	6.0	0.55
S.D.	2.4	1.9	0.3	0.0	0.11	0.11	2.4	1.5	0.10

a): No. of delivered males / No. of delivered pups

b): No. of liveborn males / No. of liveborns

c): No. of live males on day 4 / No. of live pups on day 4

## Appendix 11-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of pups  
 Dose (mg/kg): 0

Dam number	Male		Female	
	0	4a)	0	4a)
1101	7.8	11.3	7.1	10.4
1102	6.1	8.0	6.0	8.2
1103	6.7	10.1	6.2	9.5
1104	7.0	10.6	6.6	10.4
1105	6.5	10.9	6.3	10.6
1106	6.0	9.2	6.1	9.2
1107	6.9	11.0	6.4	9.7
1108	6.8	10.1	6.3	9.9
1109	6.4	10.0	6.3	9.9
1110	6.5	9.8	6.0	9.3
1111	6.8	10.8	6.3	10.2
1112	5.9	9.9	5.5	8.7
Mean	6.6	10.1	6.3	9.7
S.D.	0.5	0.9	0.4	0.7

238

Unit: g

a): Postnatal day

## Appendix 11-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of pups  
 Dose (mg/kg): 3

Dam number	Male		Female	
	0	4a)	0	4a)
2101	5.7	8.3	5.2	7.6
2102	7.2	10.3	6.6	9.4
2103	6.8	10.0	6.4	9.4
2104	6.6	11.3	5.9	11.1
2105	6.9	10.8	6.4	10.5
2106	6.4	9.6	6.0	9.2
2107	6.8	10.0	6.3	9.4
2108	6.1	8.2	5.6	7.6
2109	6.2	9.5	6.1	9.3
2110	6.5	9.8	6.1	9.2
2111	7.1	12.2	6.8	12.1
2112	6.3	9.9	5.9	9.1
Mean	6.6	10.0	6.1	9.5
S.D.	0.4	1.1	0.4	1.3

239

Unit: g

a): Postnatal day

## Appendix 11-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of pups  
 Dose (mg/kg): 10

Dam number	Male		Female	
	0	4a)	0	4a)
3101	6.3	9.6	6.1	9.3
3102	6.0	8.3	5.7	8.3
3103	6.5	9.7	6.1	8.9
3104	6.0	8.7	5.5	8.0
3105	7.1	11.6	6.6	11.2
3106	6.7	10.0	6.2	10.1
3107	6.8	10.9	6.3	9.9
3108	6.9	10.2	6.0	9.3
3109	6.5	9.5	6.0	9.1
3110	7.0	10.3	6.5	9.5
3111	6.7	10.4	6.4	10.3
3112	6.6	10.9	6.3	10.3
Mean	6.6	10.0	6.1	9.5
S.D.	0.4	0.9	0.3	0.9

240

Unit: g

a): Postnatal day

## Appendix 11-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual body weight of pups  
 Dose (mg/kg): 30

Dam number	Male		Female	
	0	4a)	0	4a)
4101	6.3	8.4	6.2	8.2
4102	5.3	7.7	5.1	7.4
4103	6.3	9.1	5.9	8.6
4104	6.0	9.2	5.9	8.6
4105	6.3	9.5	6.2	10.8
4106	6.3	10.2	5.8	9.3
4107	6.3	9.9	5.8	9.5
4108	6.4	8.8	5.9	8.5
4109	6.3	9.3	5.7	8.5
4110	5.3	8.0	4.7	7.4
4111	Non-pregnant			
4112	6.3	9.3	5.5	8.8
Mean	6.1	9.0	5.7	8.7
S.D.	0.4	0.8	0.5	1.0

Unit: g

a): Postnatal day

## Appendix 12-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual externally for gross abnormalities in dead pups  
Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of pups examined Total ( Male + Female )	Findings
1101	0	
1102	0	
1103	0	
1104	0	
1105	0	
1106	0	
1107	0	
1108	0	
1109	0	
1110	0	
1111	1 ( 1 + 0 )	NAF
1112	0	

## Appendix 12-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual externally for gross abnormalities in dead pups  
Dose (mg/kg): 3

Dam number	No. of pups examined Total ( Male + Female )	Findings
2101	0	
2102	0	
2103	0	
2104	1 ( 0 + 1 )	NAF
2105	0	
2106	0	
2107	0	
2108	0	
2109	0	
2110	0	
2111	0	
2112	1 ( 1 + 0 )	NAF

## Appendix 12-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual externally for gross abnormalities in dead pups  
Dose (mg/kg): 10

Dam number	No. of pups examined Total ( Male + Female )	Findings
3101	0	
3102	0	
3103	0	
3104	0	
3105	0	
3106	0	
3107	0	
3108	0	
3109	0	
3110	0	
3111	1 ( 0 + 1 )	NAF
3112	0	

R-1131

Appendix 12-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual externally for gross abnormalities in dead pups  
Dose (mg/kg): 30

Dam number	No. of pups examined Total ( Male + Female )	Findings
4101	0	
4102	0	
4103	0	
4104	0	
4105	0	
4106	0	
4107	0	
4108	0	
4109	0	
4110	2 ( 1 + 1 )	NAF
4111	Non-pregnant	
4112	0	

245

NAF: No abnormal findings

## Appendix 13-1

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
by oral administration in rats  
Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4  
Dose (mg/kg): 0

Dam number	No. of pups examined	Findings
	Total ( Male + Female )	
1101	12 ( 4 + 8 )	NAF
1102	16 ( 14 + 2 )	NAF
1103	16 ( 5 + 11 )	NAF
1104	14 ( 8 + 6 )	NAF
1105	12 ( 6 + 6 )	NAF
1106	17 ( 3 + 14 )	NAF
1107	16 ( 8 + 8 )	NAF
1108	15 ( 9 + 6 )	NAF
1109	15 ( 6 + 9 )	NAF
1110	11 ( 6 + 5 )	NAF
1111	14 ( 7 + 7 )	NAF
1112	15 ( 10 + 5 )	NAF

## Appendix 13-2

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4  
 Dose (mg/kg): 3

Dam number	No. of pups examined	Findings
	Total ( Male + Female )	
2101	16 ( 10 + 6 )	NAF
2102	14 ( 9 + 5 )	NAF
2103	16 ( 7 + 9 )	NAF
2104	12 ( 6 + 6 )	NAF
2105	8 ( 5 + 3 )	NAF
2106	15 ( 7 + 8 )	NAF
2107	11 ( 5 + 6 )	NAF
2108	17 ( 5 + 12 )	NAF
2109	17 ( 11 + 6 )	NAF
2110	15 ( 8 + 7 )	NAF
2111	8 ( 4 + 4 )	NAF
2112	11 ( 8 + 3 )	NAF

## Appendix 13-3

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4  
 Dose (mg/kg): 10

Dam number	No. of pups examined	Findings
	Total ( Male + Female )	
3101	16 ( 6 + 10 )	NAF
3102	15 ( 9 + 6 )	NAF
3103	16 ( 6 + 10 )	NAF
3104	15 ( 7 + 8 )	NAF
3105	11 ( 7 + 4 )	NAF
3106	14 ( 9 + 5 )	NAF
3107	14 ( 7 + 7 )	NAF
3108	14 ( 7 + 7 )	NAF
3109	15 ( 7 + 8 )	NAF
3110	13 ( 6 + 7 )	NAF
3111	14 ( 9 + 5 )	NAF
3112	13 ( 7 + 6 )	NAF

## Appendix 13-4

A reproduction/developmental toxicity screening test of Benzenesulfonamide  
 by oral administration in rats  
 Individual externally for gross abnormalities in pups on postnatal day 4  
 Dose (mg/kg): 30

Dam number	No. of pups examined	Findings
	Total ( Male + Female )	
4101	16 ( 11 + 5 )	NAF
4102	14 ( 8 + 6 )	NAF
4103	15 ( 9 + 6 )	NAF
4104	15 ( 7 + 8 )	NAF
4105	7 ( 3 + 4 )	NAF
4106	13 ( 6 + 7 )	NAF
4107	12 ( 8 + 4 )	NAF
4108	17 ( 11 + 6 )	NAF
4109	15 ( 6 + 9 )	NAF
4110	12 ( 6 + 6 )	NAF
4111	Non-pregnant	
4112	14 ( 9 + 5 )	NAF

## 信頼性保証書（1/3）

試験番号 : R-1131

試験表題 : ベンゼルスルホンアミドのラットを用いた経口投与による簡易生殖発生毒性試験

本試験は以下に示す基準を遵守して実施されたことを保証致します。

- 「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」  
(平成 23 年 3 月 31 日付け、薬食発第 0331008 号厚生労働省医薬食品局長、平成 23・03・29 製局第 6 号経済産業省製造産業局長、環保企発第 110331010 号環境省総合環境政策局長通知)

なお、調査は下記の通り実施致しました。

2014年3月28日  
株式会社ボゾリサーチセンター  
信頼性保証部門

## 試験における調査

項目	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
試験計画書		2013年10月7日	2013年10月7日
試験計画書変更書（1）		2013年10月15日	2013年10月16日
作業予定表・コンピュータプロトコール		2013年10月29日	2013年10月29日
調製・保存（被験物質）		2013年10月31日	2013年11月1日
被験液の濃度・均一性確認		2013年10月31日	2013年11月1日

## 信頼性保証書（2/3）

項目	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
検疫・馴化・群分け・体重・摂餌量測定・投与・一般状態の観察・腔塞性検査		2013年11月4日	2013年11月5日
交配		2013年11月19日	2013年11月19日
剖検（雄）		2013年12月2日	2013年12月2日
病理組織学検査（切り出し）		2013年12月6日	2013年12月9日
分娩・哺育観察・体重測定		2013年12月10日	2013年12月11日
剖検（母動物）		2013年12月14日	2013年12月14日
被験物質の安定性		2013年12月27日	2013年12月27日
最終報告書草案・図・表・付表		2014年3月7日 2014年3月10日 2014年3月11日 2014年3月12日	2014年3月12日
改善確認		2014年3月14日	2014年3月14日
測定レポート (被験液の濃度・均一性確認、被験物質の安定性：案)		2014年3月12日	2014年3月12日
測定レポート (被験液の濃度・均一性確認、被験物質の安定性)		2014年3月13日	2014年3月13日
生データ		2014年3月19日 2014年3月20日 2014年3月24日 2014年3月25日	2014年3月26日
最終報告書		2014年3月28日	2014年3月28日

## 信頼性保証書（3/3）

## プロセス調査

項目	試験番号	担当者	調査日	試験責任者及び運営管理者への報告日
動物入荷	B-7496	[REDACTED]	2013年 8月 5日	2013年 8月 5日
検疫	B-7496	[REDACTED]	2013年 8月 5日	2013年 8月 5日
病理組織学検査 (包埋・薄切・染色)	B-7437 B-7437 B-7014	[REDACTED]	2013年 10月 7日 2013年 10月 8日 2013年 10月 11日	2013年 10月 7日 2013年 10月 8日 2013年 10月 11日