

## 成績概要表 (続き)

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

試験系		ラット, 雌:5 週齢				
被験物質		対照 <sup>a)</sup>	DBHCB			
投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	25	250	
動物数		10	10	10	10	
交尾率		90.0	100.0	100.0	100.0	
交尾までの日数		4.9	3.4	2.7	2.8	
受胎率		100.0	100.0	100.0	100.0	
妊娠期間		21.89	21.94	21.95	22.00	
出産率		100.0	100.0	100.0	100.0	
黄体数		16.1	15.7	15.3	16.0	
着床数		15.3	14.8	14.1	14.2	
着床率		95.36	94.91	92.54	90.72	
出産児数		14.1	14.0	12.8	14.0	
出生率		91.07	93.80	91.01	96.45	
一般状態		-	-	-	-	
外形所見		-	-	-	-	
性比 (生後 0 日)		0.53	0.50	0.53	0.61	
生存率	生後 0 日	99.21	99.29	98.82	98.80	
	生後 4 日	100.00	98.79	97.55	97.73	
体重	生後 0 日	雄	6.5	6.5	6.8	6.5
		雌	6.0	6.2	6.3	6.1
	生後 4 日	雄	9.3	9.4	10.2	9.6
		雌	8.9	9.0	9.7	9.1
剖検		-	-	-	-	

- : 対照群との間に有意な差なし, あるいは異常所見なし.

a : 5 w/v%アラビアゴム水溶液.

## 8.2 要約

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

### 親動物に対する影響

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

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

投与期間終了時の血液生化学的検査では, 雄の 25 mg/kg 群以上で, アルブミンが高値を示し, A/G 比が増加し,  $\alpha_2$ -グロブリン比率及び $\beta$ -グロブリン比率が減少した. その他にクレアチニンの低値がみられた. 250 mg/kg 群では ALP が増加し総ビリルビンが減少した. また, 雄ではすべての被験物質投与群の $\beta$ -グロブリン比率が減少した. 25 mg/kg 群では ALAT, 総蛋白及び Ca が増加した. 雌では 2.5 及び 25 mg/kg 群で総コレステロールが減少したが, 250 mg/kg 群ではいずれの測定項目においても被験物質投与の影響はみられなかった. 休業期間終了時の血液生化学的検査では雄の 250 mg/kg 群で総蛋白, アルブミン及び総コレステロールが高値を示し, クレアチニン及び $\alpha_2$ -グロブリン比率が減少した. アルブミンの高値及びクレアチニンの低値は投与期間終了時と同様であった. 雌では 250 mg/kg においても, いずれの測定項目にも被験物質投与の影響はみられなかった.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 出生児への影響

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

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

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

## 10. 結果

### 10.1 親動物に対する影響

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

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

妊娠期間及び出産率には対照群と被験物質群の間に有意な差はみられなかった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

着床痕数については、対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

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

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

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

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

投与期間終了時の雄ではすべての被験物質投与群で対照群と比べて $\beta$ -グロブリン比率が有意に減少した。25及び250 mg/kg群では対照群に比べてアルブミン及びA/G比が有意に増加し、クレアチニン及び $\alpha_2$ -グロブリン比率が有意に減少した。また、250 mg/kg群では対照群と比べてALPが有意に増加し、総ビリルビンが有意に減少した。25 mg/kg群では対照群と比べてALAT、総蛋白及びCaが有意に増加した。雌では25及び2.5 mg/kg群で対照群と比べて総コレステロールが有意に減少したが、250 mg/kg群ではいずれの測定項目においても対照群との間に有意な差はみられなかった。

休業期間終了時には雄で対照群と比べて250 mg/kg群の総蛋白、アルブミン及び総コレステロールが有意に増加し、クレアチニン及び $\alpha_2$ -グロブリン比率が有意に減少した。雌では、いずれの測定項目でも250 mg/kg群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 10.2 出生児 (F1) の観察

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

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

性比は対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

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

生後4日生存率は、対照群と被験物質群との間に有意な差はなかった。

いずれの群においても一般状態に異常は認められなかった。

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

対照群と被験物質群との間に有意な差はみられなかった。

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

いずれの群においても異常はみられなかった。

## 11. 考察

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

### 親動物に対する影響

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

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

投与期間終了時の血液生化学的検査では, 雄の 25 mg/kg 群以上で, アルブミンが高値を示し, A/G 比が増加し,  $\alpha_2$ -グロブリン比率及び $\beta$ -グロブリン比率が減少した. その他にクレアチニンの低値がみられた. 250 mg/kg 群では ALP が増加し総ビリルビンが減少した. また, 25 mg/kg 群では ALAT, 総蛋白及び Ca が増加した. 雌では 2.5 及び 25 mg/kg 群で総コレステロールが減少したが, 250 mg/kg 群ではいずれの測定項目においても対照群との間に有意な差はみられなかった. 休薬期間終了時の血液生化学的検査では雄の 250 mg/kg 群で総蛋白, アルブミン及び総コレステロールが高値を示し,  $\alpha_2$ -グロブリン比率が減少した. また, クレアチニンが低値を示した. アルブミンの高値及びクレアチニンの低値は投与期間終了時と同様であった. 雌では, いずれの測定項目にも被験物質投与の影響はみられなかった.

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

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

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

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

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

胞の泡沫細胞蓄積，血管周囲の炎症性細胞浸潤がみられた。

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

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

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

#### 出生児への影響

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

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

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



## 別添 B

## Tables

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

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

Table 1-1 Clinical signs in males

Study No. : SBL75-31

( Administration period )

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

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

Study No. : SBL75-31

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

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

Table 1-3 Clinical signs in males

Study No. : SBL75-31

( Recovery period )

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

Table 1-4 Clinical signs in females

Study No. : SBL75-31

( Recovery period )

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

Table 2-1 Body weight of males ( mean  $\pm$  S.D. , g )

Study No. : SBL75-31

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

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

Day 70 : Animals that were fasted

Table 2-2

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

Study No. : SBL75-31

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

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

Day 70 : Animals that were fasted



Table 2-3

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

Study No. : SBL75-31

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

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

Day 70 : Animals that were fasted

Table 2-4

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

Study No. : SBL75-31

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

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

Day 70 : Animals that were fasted

Table 2-5

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

Study No. : SBL75-31

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

( ) : No. of dams

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

Table 2-6

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

Study No. : SBL75-31

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

( ) : No. of dams

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

Table 2-7

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

Study No. : SBL75-31

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

( ) : No. of dams

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

Day 4 : Animals that were fasted

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

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

( ) : No. of dams

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

Day 4 : Animal that were fasted

Table 3-1 Food consumption in males ( mean  $\pm$  S.D. , g/day )

Study No. : SBL75-31

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

( ) : No. of animals

\* P&lt;0.05 : Significantly different from the control group by Dunnet's type test / Dunnet's test.

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