



平成 15 年度

既存添加物の安全性に関する試験

(90 日間反復投与毒性試験)

エレミ樹脂のラットを用いる
90 日間反復経口投与毒性試験

国立医薬品食品衛生研究所 委託

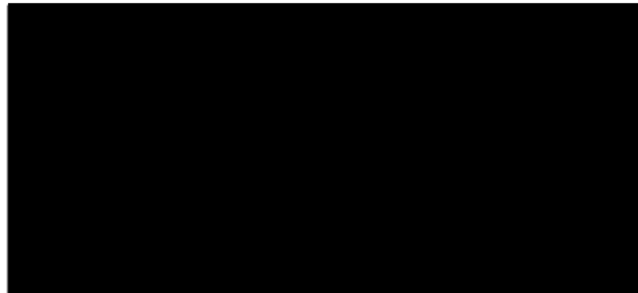




表 題 エレミ樹脂のラットを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験

試験委託者 国立医薬品食品衛生研究所
東京都世田谷区上用賀 1-18-1

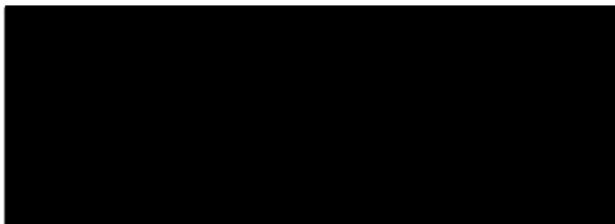
被験物質名 エレミ樹脂

試験項目 ラットを用いる 90 日間反復投与毒性試験

試験実施施設



請負契約者



試験責任者

要旨

エレミ樹脂をF344/DuCrj, SPF雌雄ラットにそれぞれ0 (対照), 30, 200及び1000 mg/kgの用量で13週間反復経口投与し, その毒性について検討した. なお, 対照として, 0.5w/v%メチルセルロース400cP溶液を被験物質混合物と同容量の10 mL/kgで投与する群を設けた.

1. 投与期間を通してエレミ樹脂各群の動物で死亡の発生はなく, 一般状態, 体重, 摂餌量, 眼科的検査, 尿検査及び剖検では, 被験物質投与に関連した変化は認められなかった.

2. 血液学的検査では, 200 mg/kg以上の群の雄でPT及びAPTTの延長または延長傾向が認められた.

3. 血液生化学的検査では, 200 mg/kg群の雌及び1000 mg/kg群の雌雄で γ -GTPの高値がみられ, 30 mg/kg以上の群の雌及び1000 mg/kg群の雄で総コレステロールの高値, 並びに30 mg/kg以上の群の雌雄でリン脂質の高値が認められた. また, 200 mg/kg以上の群の雌で総蛋白質量の高値, 並びに30 mg/kg群の雄及び200 mg/kg以上の群の雌雄でアルブミン比の低値, 200 mg/kg群の雄及び1000 mg/kg群の雌雄で α_1 -グロブリン比の高値, 30 mg/kg以上の群の雄で α_2 -グロブリン比の高値, 200 mg/kg以上の群の雌雄で β -グロブリン比の高値, 並びに30 mg/kg群の雄及び200 mg/kg以上の群の雌雄でA/G比の低値が認められた.

4. 器官重量では, 200 mg/kg以上の群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の高値, 並びに200 mg/kg群の雌雄で副腎の絶対重量の高値, 1000 mg/kg群の雌雄で副腎の絶対及び相対重量の高値が認められた.

5. 病理組織学的検査では, 200 mg/kg以上の群の雌で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が認められ, 200 mg/kg以上の群の雌雄で副腎束状帯の皮質細胞の脂肪変性が認められた.

以上のように, エレミ樹脂投与による肝臓への影響が30 mg/kg以上の群の雌雄で認められ, 副腎への影響が200 mg/kg以上の群の雌雄で認められた. 肝臓への影響については, 脂質系及び蛋白系パラメータの変動に加え, 肝臓の重量増加及び脂肪変性が認められた. 上述の変化のうち, 30 mg/kg群では, 雌雄でリン脂質の高値, 雄でアルブミン比の低値, α_2 -グロブリン比の高値及びA/G比の低値, 並びに雌で総コレステロールの高値が認められた. しかし, 30 mg/kg群でみられたこれらの変化は, いずれも生理学的範囲内の変動であり, 肝臓重量に変化はなく, 肝臓の器質的な変化も認められていないことを考慮すると, その毒性学的意義は乏しいと考えられた. したがって, 本試験条件下における無影響量(NOEL)は, 雌雄とも30 mg/kg未満, 無毒性量(NOAEL)は雌雄とも30 mg/kgと考えられた.

A. 目的

既存添加物, エレミ樹脂のラットを用いる 90 日間経口投与毒性試験を行い, 安全性評価の資料を得ることを目的とした。

B. 方法

1 被験物質および媒体

日本食品添加物協会より提供されたエレミ樹脂(ロット番号 ████████) を被験物質として使用した。本被験物質は褐色を帯びた黄色固体であり, ガムベース, 増粘安定剤として使用されている。媒体には, 0.5w/v% メチルセルロース 400cP (MC 400cP) 溶液(原末のロット番号 ████████, 和光純薬工業株式会社) を使用した。MC 400cP を精製水に溶解して 0.5w/v% 溶液とした。調製は週 1 回の頻度で行い, 調製後の残余の媒体はその都度廃棄した。被験物質は低温室の保管庫に冷暗所で密封保存(実測温度範囲 2.4~6.4 °C) し, 媒体の原末は室温保存(実測温度範囲 18~25 °C) した。

2 使用動物及び飼育条件

4 週齢の F344/DuCrj, SPF ラット(供給源: 日本チャールス・リバー株式会社, 生産場: 厚木飼育センター) を雌雄各 45 匹購入し, 雄で 12 日間, 雌で 13 日間の検疫馴化を行った。この間に, 全例について一般状態の観察を毎日 1 回(群分け日は 2 回)の頻度で, 入荷時を含め体重測定を 4 回行い, 異常がないことを確認したのち, 健康な動物のみそれぞれ雌雄各 40 匹を選

んで 6 週齢で試験に使用した。投与時の体重は, 雄が 116.7~139.9 g, 雌が 96.7~110.9 g であった。動物は, 温度 24°C (許容範囲 21~27°C), 湿度 55% (許容範囲 35~75%), 照明 12 時間(午前 7 時~午後 7 時) 及び換気回数 13~15 回/時に設定した飼育室(12 番) でステンレススチール製ケージ(260W×200H×380D mm) に個別に収容して飼育した。ただし, 検疫馴化期間中は, 1 ケージ当たり 3 匹収容した。なお, 試験期間中の温度の実測値は最高 27°C, 最低 22°C, 湿度の実測値は最高 59%, 最低 20% であった。飼料は高圧蒸気滅菌処理した固型飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社) を, 飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加(約 2 ppm) した井戸水を自動給水装置又は給水瓶(尿採取時) によりそれぞれ自由に摂取させた。飼料は財団法人 日本食品分析センターにて, また, 飲水については株式会社鶴城にて分析を行い, いずれも許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用した。ケージ架台は 4 週間に 1 回, ケージは 2 週間に 1 回, 受皿は週 2 回の頻度でそれぞれ交換するとともに, 飼育室は毎日清掃し, 消毒薬を浸したモップで清拭した。消毒薬は次亜塩素酸ナトリウム及び逆性石けん(2 種類) を 1 週間ごとに交換して用いた。

3 試験群構成, 投与量設定の根拠及び群分け

試験群構成を次表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (w/v%)	投与容量 (mL/kg)	性別	使用 動物数	動物番号
対照群	0	0	10	♂	10	201～210
				♀	10	251～260
低用量群	30	0.3	10	♂	10	211～220
				♀	10	261～270
中用量群	200	2	10	♂	10	221～230
				♀	10	271～280
高用量群	1000	10	10	♂	10	231～240
				♀	10	281～290

本試験の投与量は先に実施したエレミ樹脂の2週間反復経口投与毒性予備試験(投与量:100, 300及び1000 mg/kg, 各群雄3匹, No. [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED])の結果から設定した。100 mg/kg以上の群の動物で総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。その他, 投与期間を通して, 各群の動物で死亡の発生はなく, 一般状態の観察, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 剖検及び器官重量のいずれの検査においても, エレミ樹脂投与に関連する毒性徴候は認められなかった。したがって, エレミ樹脂投与による毒性変化を求めることが可能と考えられる1000 mg/kgを高用量に, また, 無影響量(NOEL)の推定が可能と考えられる30 mg/kgを低用量に設定し, 中用量として200 mg/kg(公比約5.5)を設定した。

群分けは, 投与開始の前日に, その日の体重を基に層別連続無作為化法で行い, 群分け後の動物には動物番号を刻印した耳標により個体識別するとともに, 各ケージには試験番号, 動物番号, 投与量及び性別を表示したラベルを付けた。群分けで除外した残余の動物は試験系から除外した。

4 投与経路, 投与方法及び投与期間

投与経路は「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」で指定されていること, 飼料(飲水)中の被験物質の分析が困難であることから, 強制経口投与を選択した。動物には胃管(RZ-1, テフロン製, 日本クレア株式会社)を用いて1日1回, 週7日投与で13週間, 毎日午前中に強制経口投与した。投与の際, 被験物質混合物をスターラーで攪拌しながら使用した。投与容量は10 mL/kgとし, 個体ごとの投与液量は最新体重を基に算出した。対照群には0.5 w/v% MC 400cP溶液のみを同様に投与した。なお, 投与開始日を投与1日として, 投与開始週を投与1週目として起算した。

5 被験物質と媒体との混合物調製法及び調製頻度

0.5 w/v%メチルセルロース 400cP溶液に必要な被験物質を徐々に加え, 0.3, 2及び10w/v%になるように懸濁して調製した。調製は用時に行った。なお, 本試験の有効成分の分析が不可能なことから, 混合物中での安定性及び濃度分析は実施しなかった。

6 観察, 検査及び測定 of 頻度並びに方法

1) 一般状態の観察

投与期間中は毎日投与前, 投与後 1~2 時間の 2 回, 一般状態の観察及び生死の確認を行った。

2) 体重測定

週 1 回の頻度で測定し, 最終投与日にも測定した。なお, 剖検日については最終体重を測定した。

3) 摂餌量の測定

週 1 回の頻度で測定し, 最終投与日にも測定した。飼料を入れた給餌器を秤量してケージにセットし, 翌日の約 24 時間後に給餌器をケージから取り出して残量を秤量した。この差し引きを 1 日当たりの摂餌量とした。なお, 摂餌量の表示は残量の測定日とし, 残量測定日と体重測定日は同一日に実施した。

4) 眼科的検査

投与開始前並びに投与 13 週目に実施した。投与開始前の検査は全例について行い, 投与 13 週目の検査は各群の雌雄とも動物番号の大きいものから 5 例ずつについて行った。なお, 30 mg/kg 群の雄 1 例で,

投与 49 日に一般状態観察で眼の異常が認められたため, 本例の検査を実施した。外観を肉眼的に観察したのち, スリットランプ (SL-5, 興和オプチメド株式会社) を用い, 角膜, 虹彩, 結膜, 水晶体及び硝子体の観察を行った。次いで眼底カメラ (RC-2, 興和オプチメド株式会社) を用いて眼底の観察を行った。なお, 水晶体, 硝子体及び眼底の観察は散瞳剤 (ミドリン P, 参天製薬株式会社) の点眼後に行った。投与 49 日に眼の異常が認められた 30 mg/kg 群の雄 1 例は, 投与 13 週目の検査において眼底写真を撮影した。

5) 尿検査

投与 13 週目に実施した。検査日の投与前の時間帯 (午前 9~11 時) に, すべての動物を代謝ケージに個別に収容し, 絶食・給水下で新鮮尿を採取した。その後, 給餌・給水下で 24 時間蓄積尿を採取した。また, 一部の動物でカリウム値が測定上限を超える値であったため, 2 倍希釈尿を用いてナトリウム, カリウム及びクロールの再測定を行い, いずれも再測定値を採用した。測定項目及び検査方法を次表に示した。

項目	方法	単位又は表示
尿量	メスシリンダー測定	mL
色調	肉眼的観察	
浸透圧	氷点降下法 OSMOMETER OM801, VOGEL 社	Osm/kg
ナトリウム	電極法 PVA- α III, インスツルマンツ 株式会社アナリティカル	mEq/24hr
カリウム	電極法 PVA- α III, インスツルマンツ 株式会社アナリティカル	mEq/24hr

クロール 電量滴定法 PVA- α III, 株式会社アナリティカル・インスツルメンツ mEq/24hr

以上の6項目は24時間蓄積尿を用いて検査した。

PH	試験紙法	5~9
蛋白質	試験紙法	~++++
ブドウ糖	試験紙法	~++++
ケトン体	試験紙法	~+++
ビリルビン	試験紙法	~+++
潜血	試験紙法	~+++
ウロビリノーゲン	試験紙法	<1, 1, 4, 8, 12 mg/dL

以上の7項目は新鮮尿を用いてプレテスト 8aII (和光純薬工業株式会社) により検査した。

尿沈渣：採取した新鮮尿を470×gで5分間遠心分離し、得られた沈渣を鏡検し、以下の基準で判定した。鏡検は、弱拡大(100倍)で全視野を観察し、標本内の有形成分が均等に分布していることを確認した。次いで、強拡大(400倍)で数視野を観察し、有形成分の判別と数量の算定を行った。

	-	+	++	+++
上皮細胞	1視野に3個未満	1視野に3個以上10個未満	1視野に10個以上20個未満	1視野に20個以上
赤血球	1視野に10個未満	1視野に10個以上30個未満	1視野に30個以上100個未満	1視野に赤血球が重なり合ったり過密状態で数の確認が不可能な場合
白血球	1視野に3個未満	1視野に3個以上20個未満	1視野に20個以上40個未満	1視野に40個以上
円柱	すべての視野に皆無	すべての視野で1個以上	-	-
非細胞沈渣*	1視野に10個未満	1視野に10個以上20個未満	1視野に20個以上30個未満	1視野に結晶が重なり合ったり過密状態で数の確認が不可能な場合

倍率: ×400

*: 主に磷酸塩, 蓆酸塩結晶

6) 血液学的検査

投与期間終了後に、すべての動物を18~24時間絶食させたのち、ペントバルビタール・ナトリウム 30 mg/kg を腹腔内投与して麻酔したのち、後大静脈腹部から血液約

2 mL を採取した。血液凝固系検査には、採取した血液の一部 0.9 mL を 3.8%クエン酸ナトリウム 0.1 mL を入れた試験管に分注し、1,870×g で 15 分間遠心分離 (約 4°C) して得られた血漿を用いた。他の検査には、

残りの血液約 1 mL を EDTA-2K 2 mg 加採血
 ビン (SB-41, シスメックス株式会社) に
 分注したものをを用いた. 測定項目及び検査
 方法を次頁の表に示した. なお, EDTA-2K 2
 mg 加血液の一部から血液塗抹標本として,
 網状赤血球率用 (New methylene blue 超

生体染色) 及び白血球百分比用 (好中球,
 好酸球, 好塩基球, リンパ球及び単球,
 May-Grünwald-Giemsa 染色) を各 1 枚作製
 した. 検査結果より, 血液塗抹検査の必要
 性はないと判断したことから, 標本はその
 まま保存した.

項 目	方 法	単 位
白血球数	レーザー光学法	$\times 10^3/\mu\text{L}$
赤血球数 (RBC)	レーザー光学法	$\times 10^4/\mu\text{L}$
ヘモグロビン量 (Hgb)	シアンメトヘモグロビン法	g/dL
ヘマトクリット値	$\frac{\text{RBC} \times \text{MCV}}{10^3}$	%
平均赤血球容積 (MCV)	レーザー光学法	fL
平均赤血球血色素量 (MCH)	$\frac{\text{Hgb}}{\text{RBC}} \times 10^3$	pg
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	$\frac{\text{Hgb}}{\text{RBC} \times \text{MCV}} \times 10^5$	g/dL
網状赤血球率	RNA 染色レーザー光学法	%
血小板数	レーザー光学法	$\times 10^4/\mu\text{L}$
白血球百分率	レーザー光学法・酵素染色吸光 度散乱光量分類法	%

以上の 10 項目は総合血液学検査装置 (ADVIA 120, Bayer Diagnostics
 Manufacturing Ltd.) を用いて測定した.

プロトロンビン時間 (PT)	散乱光検出方式	秒
活性化部分トロンボプラスチン 時間 (APTT)	散乱光検出方式	秒

以上の 2 項目は全自動血液凝固測定装置 (Sysmex CA-5000, シスメック
 ス株式会社) を用いて測定した.

7) 血液生化学的検査

血液学的検査用の採血に引き続き、後大静脈腹部から血液約 3 mL を採取し、室温で約 60 分間放置後、1,870×g で 10 分間

遠心分離 (約 4°C) し、得られた血清を検査に用いた。測定項目及び検査方法を次頁の表に示した。

項目	方 法	単 位
総蛋白質 (T. Protein)	Biuret 法	g/dL
アルブミン	BCG 法	g/dL
総ビリルビン (T. Bilirubin)	Vanadate oxidation 法	mg/dL
AST	UV-rate 法	IU/L
ALT	UV-rate 法	IU/L
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)	L-γ-Glutamyl-3-hydroxymethyl-4-nitroanilide 基質法	IU/L
アルカリ性フォスファターゼ (ALP)	p-Nitrophenylphosphate 基質法	IU/L
総コレステロール (T. Cholesterol)	COD-HDAOS 法	mg/dL
トリグリセライド	GPO-HDAOS 法, glycerol blanking 法	mg/dL
リン脂質	Choline oxidase-DAOS 法	mg/dL
グルコース	Hexokinase-G-6-PDH 法	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-G1DH 法	mg/dL
クレアチニン	Jaffé 法	mg/dL
無機リン (IP)	PNP-XOD 法	mg/dL
カルシウム (Ca)	MXB 法	mg/dL

以上の 15 項目は自動分析装置(7170, 株式会社日立製作所)を用いて測定した。

血清蛋白質分画 A/G 比	Cellulose acetate 膜電気泳動法 血清蛋白質分画より算出	%
------------------	-----------------------------------------	---

以上の 2 項目は全自動電気泳動分析装置(FED-III, コスモ株式会社)を用いて測定した。

ナトリウム (Na)	電極法	mEq/L
カリウム (K)	電極法	mEq/L
クロール (Cl)	電量滴定法	mEq/L

以上の 3 項目は電解質分析装置(PVA-αIII, 株式会社アナリティカル・インスツルメンツ)を用いて測定した。

8) 剖検

投与期間終了時の採血後に、放血致死させ、速やかに解剖してすべての器官及び組織について異常の有無を検査した。動物は、剖検前に 18~24 時間絶食させた。

脳
下垂体
顎下腺(舌下腺を含む)*
甲状腺(上皮小体を含む)
心臓
肺(気管支を含む)

胸腺
肝臓
脾臓
腎臓*
副腎*
精囊

前立腺
精巣*
精巣上部*
卵巣*
子宮

9) 器官重量の測定

剖検後、下記の器官重量を測定し、剖検日の体重を基に体重比器官重量を算出した。アスタリスクマークを付けた両側器官については、左右別々に測定し、その合計の値も算出した。

10) 病理組織学的検査

病理組織標本の作製

剖検後、すべての動物について、下記の各器官・組織を 10%中性緩衝ホルマリン溶液(ただし、眼球、視神経及びハーダー腺は 2.5%グルタルアルデヒド溶液で、精巣及び精巣上部はブアン液でそれぞれ前固定)で固定して保存した。対照群及び 1000 mg/kg 群の各器官・組織についてパラフィン切片としたのち、ヘマトキシリ

ン・エオジン(HE)染色を施した。また、1000 mg/kg 群の雌雄の肝臓及び副腎で、被験物質投与に関連した変化が認められたことから、順次 200 及び 30 mg/kg 群についても HE 染色を施したパラフィン切片を作製した。鏡検の結果、肝臓及び副腎において HE 染色の形態的特徴から脂肪滴であると推定されたため、代表例の動物について Oil red O 染色標本を作製した。

大脳
小脳
延髄
下垂体
脊髄(胸部)
眼球
視神経
ハーダー腺

舌
鼻腔(鼻甲介)
心臓
胸腺
肝臓
脾臓
脾臓
腎臓

腸間膜リンパ節
膀胱
精囊
前立腺
精巣上部
精巣
卵巣及び卵管
子宮

ジンバル腺	副腎	腔
下顎部リンパ節	食道	大腿骨(骨髄を含む)
顎下腺	胃	胸骨(骨髄を含む)
舌下腺	十二指腸	乳腺
耳下腺	空腸	皮膚(下腹部)
甲状腺	回腸	大動脈(胸部)
上皮小体	盲腸	坐骨神経
肺(気管支を含む)	結腸	大腿二頭筋
気管	直腸	

病理組織学的検査

対照群及び1000 mg/kg 群の上記のすべての器官・組織、並びに200及び30 mg/kg 群の雌雄の肝臓及び副腎について、病理組織学的検査を実施した。肝臓及び副腎を除く200及び30 mg/kg 群の他の器官・組織、並びに肉眼所見のみられた器官・組織については、1000 mg/kg 群の検査で被験物質投与の影響が認められなかったことから、病理組織学的検査は実施しなかった。

7 統計学的処理

体重、摂餌量、尿検査(数値データ)、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び体重比器官重量については、群ごとに平均値と標準偏差を求め、Bartlett法により分散の均一性を検定した(有意水準5%)。分散が均一な場合はDunnettの多重比較検定を用いて、分散が不均一な場合はSteelの多重比較検定を用いて対照群との比較を行った。尿検査の試験紙法による結果及び尿色調及び尿沈渣については、グレードを数値に変換したのちSteelの多重比較検定を行った。また、剖検の結果についてはFisherの正確確率検定法により、病理組織学的検査の結果については

Mann-WhitneyのU検定法により検定を行った。比較を行った群は、数値データの場合と同一とした。いずれの場合も有意水準を1及び5%とした。

C. 結果

1 一般状態

一般状態の観察結果をTable 1に示した。投与期間を通して、いずれの群の動物においても死亡は認められず、エレミ樹脂各群の雌雄で被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

なお、偶発性的変化として、30 mg/kg 群の雄1例で投与49日以降、投与期間を通して右眼球に角膜混濁が認められた。

2 体重

体重の推移をFig. 1及びTable 2に示した。

投与期間を通して、エレミ樹脂各群の雌雄で対照群とほぼ同様な体重推移を示した。

3 摂餌量

摂餌量の推移をFig. 2及びTable 3に示

した。

投与期間を通して、エレミ樹脂各群の雌雄で被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

なお、有意な変化として、30 mg/kg 群の雄で投与 71 日、30 mg/kg 群の雌で投与 8 日、200 mg/kg 群の雌で投与 85 日、1000 mg/kg 群の雄で投与 50 日に摂餌量の高値が認められた。しかし、いずれも一過性の軽度な変化であり、体重推移に変化は認められていないことから、本変化の毒性学的意義はないと判断した。

4 眼科的検査

検査結果を Table 4 に示した。

投与開始前の検査では、全例で変化は認められなかった。投与 13 週目の検査では、エレミ樹脂各群の雌雄で被験物質投与による変化は認められなかった。

なお、投与 49 日に右眼球の角膜混濁が認められた 30 mg/kg の雄 1 例では、投与 13 週目の検査においても角膜混濁が認められたが、1 例のみの片側性の変化であり、同様の変化は高用量群で認められていないことから偶発的変化と判断した。

5 尿検査

検査結果を Table 5 に示した。

1000 mg/kg 群の雌でカリウム及びクロール総排泄量の高値が認められたが、生理的変動範囲内の軽度な変化であった。

エレミ樹脂各群の雄、並びに 30 及び 200 mg/kg 群の雌で各検査パラメータに変化は認められなかった。

6 血液学的検査

検査結果を Table 6 に示した。

1000 mg/kg 群の雌雄で好酸球比の高値、同群の雌で血小板数の高値が認められた。また、200 及び 1000 mg/kg 群の雄で PT 及び APTT の延長または延長傾向が認められた。血小板数、PT 及び APTT の変化は、いずれも生理的変動範囲内の軽度な変動であった。

その他、200 mg/kg 群の雄で単球比の高値、同群の雌で網状赤血球率の高値が認められたが、同様の変化は高用量群で認められておらず、生理的変動範囲内の軽度な変化であることから、被験物質投与との関連性はないと判断した。また、1000 mg/kg 群の雄で MCH の低値がみられ、同群の雌で単球比の高値が認められた。MCH の変化については、赤血球数、ヘモグロビン量などのパラメータに変化は認められていないことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。単球比の変化については、投与量の増加に伴って単球比の値が増加していないこと、生理的変動範囲内の軽度な変化であることから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

7 血液生化学的検査

検査結果を Table 7 に示した。

200 mg/kg 群の雌及び 1000 mg/kg 群の雌雄で γ -GTP の高値が認められ、1000 mg/kg 群の雄及びエレミ樹脂各群の雌で総コレステロールの高値、並びにエレミ樹脂各群の雌雄でリン脂質の高値が認められた。また、200 及び 1000 mg/kg 群の雌で総蛋白質量の高値が認められ、血清蛋白質分画において 30 mg/kg 群の雄並びに 200 及び 1000

mg/kg 群の雌雄でアルブミン比の低値, 200 mg/kg 群の雄及び 1000 mg/kg 群の雌雄で α_1 -グロブリン比の高値, エレミ樹脂各群の雄で α_2 -グロブリン比の高値, 200 及び 1000 mg/kg 群の雌雄で β -グロブリン比の高値が認められた. アルブミン比の低値及び各グロブリン画分の高値に伴う変動として, 30 mg/kg 群の雄並びに 200 及び 1000 mg/kg 群の雌雄で A/G 比の低値が認められた. これら蛋白質系パラメータの変化は, いずれも生理的変動範囲内の軽度な変化であった. これらの変化に加えて, エレミ樹脂各群の雄でナトリウムの低値及びカリウムの高値, 並びに 1000 mg/kg 群の雄でクロールの低値が認められたが, いずれも生理的変動範囲内の軽度な変化であった.

その他, 200 mg/kg 群の雄で無機リン及びカルシウムの高値, 1000 mg/kg 群の雄でカルシウムの高値傾向が認められたが, 生理的変動範囲内の軽度な変化であり, 投与量と無機リン及びカルシウム濃度との間に一定の増加傾向を示すものではないことから, 被験物質投与との関連性はないと考えられた.

8 剖検

検査結果を Table 8 に示した.

エレミ樹脂各群の雌雄で被験物質投与に関連した変化は認められなかった.

なお, 肝臓の横隔膜面結節が対照群及び 30 mg/kg 群の雌各 1 例, 200 mg/kg 群の雄 1 例並びに 1000 mg/kg 群の雌 2 例で認められたが, その発現頻度に対照群との差はないことから, 被験物質投与との関連性はないと判断した. また, 右眼球角膜の混濁が

30 mg/kg 群の雄 1 例, 臍粘膜の灰白色小結節が 200 mg/kg 群の雌 1 例で認められたが, いずれも 1 例のみに認められ, 同様の変化は高用量群では認められていないことから, いずれも偶発性的変化と判断した. これらのほか, 卵巣の嚢胞が対照群の雌 1 例に認められた.

9 器官重量

測定結果を Table 9 に示した.

200 及び 1000 mg/kg 群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の高値, 並びに 200 mg/kg 群の雌雄で副腎の絶対重量の高値, 1000 mg/kg 群の雌雄で副腎の絶対及び相対重量の高値が認められた. 更に, 30 及び 1000 mg/kg 群の雄で胸腺の相対重量の高値, 1000 mg/kg 群の雄で顎下腺の相対重量の高値が認められた. 胸腺及び顎下腺重量の変化は, いずれも生理的変動範囲内の軽度なものであった.

10 病理組織学的検査

検査結果を Table 10 及び Photo. 1~4 に示した.

肝臓では, 200 mg/kg 群の雌 1 例及び 1000 mg/kg 群の雌 4 例で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性 (Oil red O 染色陽性) が認められた. 副腎では, 200 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例, 1000 mg/kg 群の雄 6 例及び雌 3 例で副腎束状帯の皮質細胞の脂肪変性 (Oil red O 染色陽性) が認められた. 30 mg/kg 群の雌雄で肝臓及び副腎に変化は認められなかった.

その他, 1000 mg/kg 群の雄 1 例で心臓の組織球性細胞浸潤, 同群の雌 1 例で胸骨骨髓の巣状萎縮がみられたが, 本変化はい

ずれも 1 例のみの軽度な変化であることから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

また、対照群及び 1000 mg/kg 群の動物で以下の変化が認められた。

肺では、肺動脈の鉍質沈着が対照群の雄 1 例、雌 4 例及び 1000 mg/kg 群の雄 2 例、雌 3 例に認められた。

鼻腔では、好中球浸潤が対照群の雄 2 例及び 1000 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。

大腿骨骨髓では、巣状萎縮が対照群の雌 4 例及び 1000 mg/kg 群の雌 3 例に認められた。

ハーダー腺では、リンパ球性細胞浸潤が対照群の雌 3 例及び 1000 mg/kg 群の雌 2 例に認められた。

これらの変化は対照群と 1000 mg/kg 群との間でこれらの出現頻度及びその程度に差異はないことから、被験物質投与との関連性はないと考えられた。その他、対照群の雄で耳下腺の巣状萎縮、膵臓のリンパ球浸潤、下垂体嚢胞及び甲状腺の総後体遺残が 1 または 2 例の頻度でみられ、同群の雌で膵臓の巣状の腺房萎縮、腎臓皮髄境界部の鉍質沈着、膀胱のリンパ球浸潤、卵巣嚢胞、下垂体嚢胞及び大腿二頭筋筋線維の変性/壊死が 1 または 3 例の頻度で認められた。対照群の動物でみられた変化はいずれも軽度なものであった。

D. 考察および結論

エレミ樹脂を F344/DuCrj, SPF 雌雄ラットにそれぞれ 0 (対照), 30, 200 及び 1000 mg/kg の用量で 13 週間反復経口投与し、その毒性について検討した。なお、対照と

して、0.5 w/v% MC 400cP 溶液を被験物質混合物と同容量の 10 mL/kg で投与する群を設けた。

投与期間を通してエレミ樹脂各群の動物で死亡の発生はなく、一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査及び剖検では、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

器官重量では、200 mg/kg 以上の群の雌で肝臓重量の高値、肝臓の病理組織学的検査では 200 mg/kg 以上の群の雌で小葉辺縁部の肝細胞の脂肪変性が認められ、エレミ樹脂投与による肝臓への影響が認められた。肝臓における脂肪変性の主な発生機序として脂質代謝、蛋白質合成などの影響が知られている¹⁾。本試験でも血液生化学的検査において、30 mg/kg 以上の群の雌及び 1000 mg/kg 群の雄で総コレステロールの高値、並びに 30 mg/kg 以上の群の雌雄でリン脂質の高値が認められた。また、200 mg/kg 以上の群の雌では総蛋白質量の高値、30 mg/kg 以上の群の雄及び 200 mg/kg 以上の群の雌でアルブミン比の低値、200 mg/kg 群の雄及び 1000 mg/kg 群の雌雄で α_1 -グロブリン比の高値、30 mg/kg 以上の群の雄で α_2 -グロブリン比の高値、200 mg/kg 以上の群の雌雄で β -グロブリン比の高値、並びに 30 mg/kg 群の雄及び 200 mg/kg 以上の群の雌雄で A/G 比の低値が認められた。これら脂質系及び蛋白系パラメータの変化も被験物質投与による肝臓への影響と考えられた。上述の変化に加え、血液生化学的検査において 200 mg/kg 群の雌及び 1000 mg/kg 群の雌雄で γ -GTP の高値が認められた。 γ -GTP は肝・胆道系疾患のパラメータとして肝細胞や胆汁の排

せつに障害が起こると高値を示すことが知られているが、本試験において脂肪変性のほか、肝細胞の壊死や壊死に伴う組織球浸潤などの直接的な細胞傷害を示唆する変化は認められなかったこと、肝障害時にみられるAST、ALTなどの逸脱酵素の上昇は認められなかったことから、本変化の毒性学的意義は乏しいと考えられた。血液学的検査では200 mg/kg以上の群の雄でPT及びAPTTの延長または延長傾向が認められた。これら凝固系パラメータは生理的変動範囲内の軽度な変化であり、延長する要因となる出血性病変はなく、凝固因子を産生する肝臓に壊死などの障害性変化は認められていないことから、その毒性学的意義は乏しいと考えられた。

上述の肝臓で認められた変化のほか、器官重量では200 mg/kg以上の群の雌雄で副腎重量の高値、副腎の病理組織学的検査では200 mg/kg以上の群の雌雄で副腎束状帯の皮質細胞の脂肪変性が認められ、エレミ樹脂投与による副腎への影響が認められた。副腎の脂肪変性は、肝臓と同様に壊死に至るような直接的な細胞傷害を示唆するものではなかったが、その発生機序、並びに肝臓の脂肪変性との関連は不明であった。尿検査では1000 mg/kg群の雌でカリウム及びクロールの高値が認められ、血液生化学的検査では、30 mg/kg以上の群の雄でナトリウムの低値及びカリウムの高値、並びに1000 mg/kg群の雄でクロールの低値が認められた。体液の水分平衡は、副腎球状帯の皮質細胞から分泌される鉱質コルチコイドが関与しており、副腎皮質が障害を受けると、血中電解質バランスの異常をきたし、腎臓での水・電解質平衡に

も影響を与える²⁾ことが知られている。これら尿中及び血中電解質の変化についてもエレミ樹脂投与との関連性が疑われたが、尿中及び血中電解質の変化は、生理的変動範囲内の軽度な変化であり、副腎皮質球状帯に病理組織学的変化は認められていないこと、他の腎機能に関連するパラメータ(尿量、血清BUN、クレアチニンなど)に変化はなく、腎臓に被験物質投与に関連した器質的な変化も認められていないことから、これら電解質の変化は被験物質投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。

その他、血液学的検査において1000 mg/kg群の雌雄で好酸球比の高値及び同群の雌で血小板数の高値が認められた。好酸球比の高値の程度は1%以下(白血球の各画分100個のうち、好酸球の増加が1個以下の割合)であることから、被験物質投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。血小板数の高値は、生理的変動範囲内の軽度な変動であり、出血性病変は認められず、骨髄にも被験物質投与に関連した器質的な変化が認められていないことから、被験物質投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。器官重量では、30及び1000 mg/kg群の雄で胸腺重量の高値、1000 mg/kg群の雄で顎下腺重量の高値が認められたが、いずれも生理的変動範囲内の軽度な変化であり、胸腺及び顎下腺の病理組織学的検査において器質的な変化が認められていないことから、被験物質投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。

以上のように、エレミ樹脂投与による肝

臓への影響が30 mg/kg以上の群の雌雄で認められ、副腎への影響が200 mg/kg以上の群の雌雄で認められた。肝臓への影響については、脂質系及び蛋白系パラメータの変動に加え、肝臓の重量増加及び脂肪変性が認められた。上述の変化のうち、30 mg/kg群では、雌雄でリン脂質の高値、雄でアルブミン比の低値、 α_2 -グロブリン比の高値及びA/G比の低値、並びに雌で総コレステロールの高値が認められた。しかし、30 mg/kg群でみられたこれらの変化は、いずれも生理学的範囲内の変動であり、肝臓重量に変化はなく、肝臓の器質的な変化も認

められていないことを考慮すると、その毒性学的意義は乏しいと考えられた。したがって、本試験条件下における無影響量(NOEL)は、雌雄とも30 mg/kg未満、無毒性量(NOEL)は雌雄とも30 mg/kgと考えられた。

E. 参考文献

- 1) 日本毒性病理学会編, 毒性病理組織学, 日本毒性病理学会, 名古屋, 2000, pp. 184.
- 2) 伊藤 伸行 編著, 最新 毒性病理学, 中山書店, 東京, 1994, pp. 299-300.

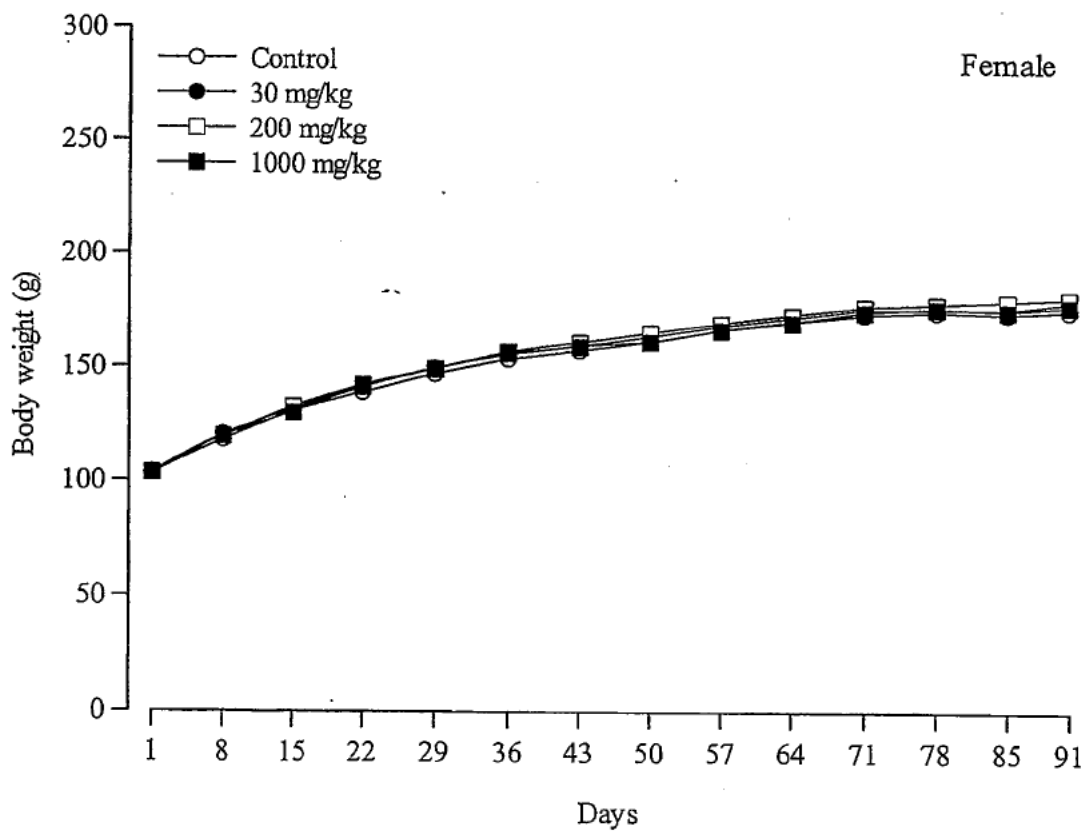
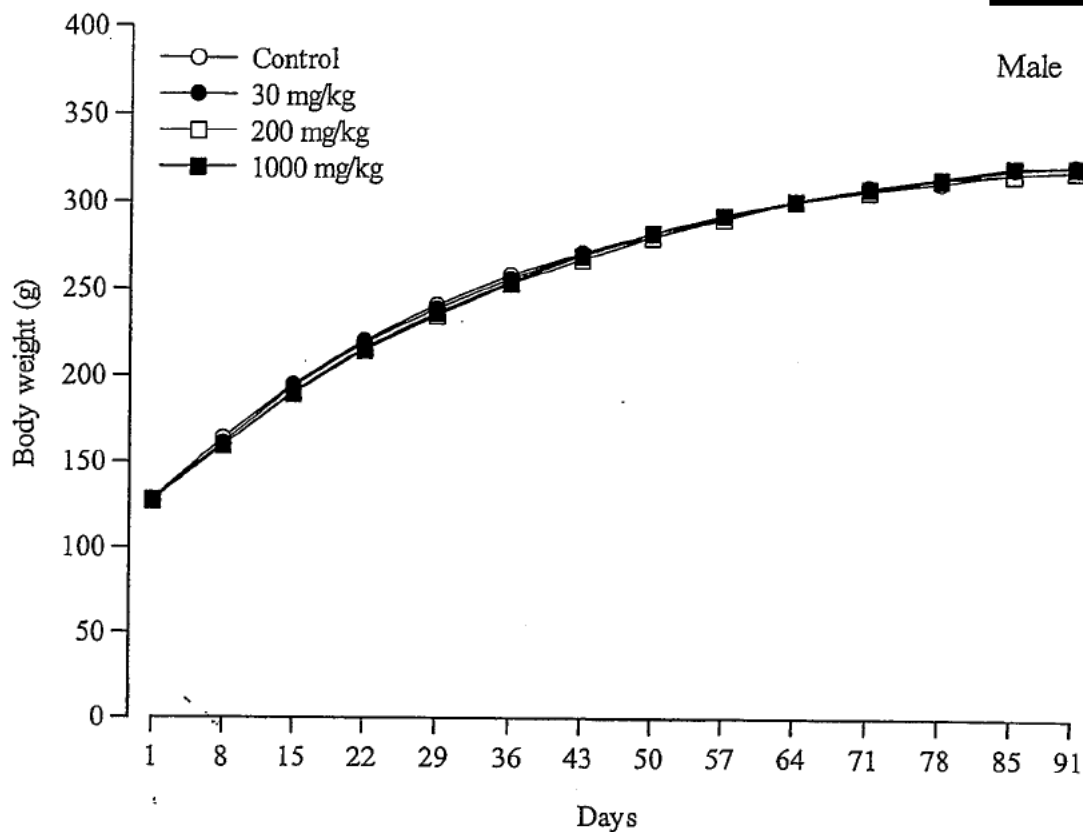


Fig 1. Body weight changes - Male, Female

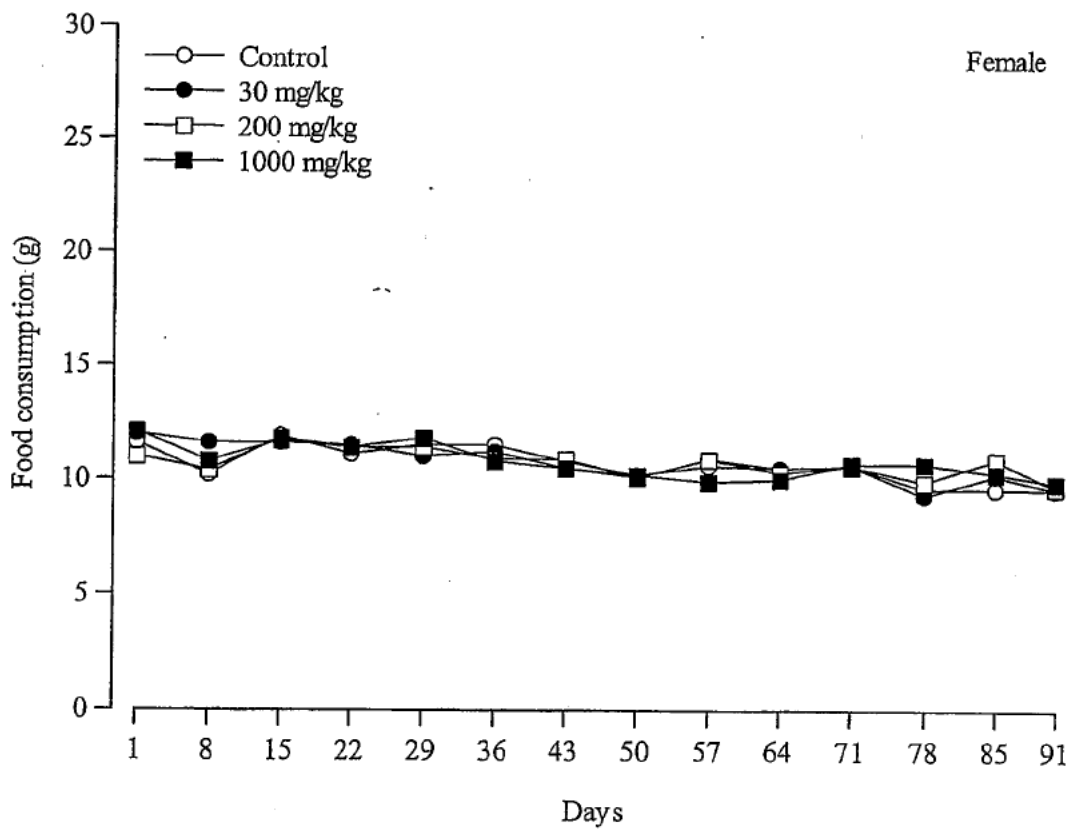
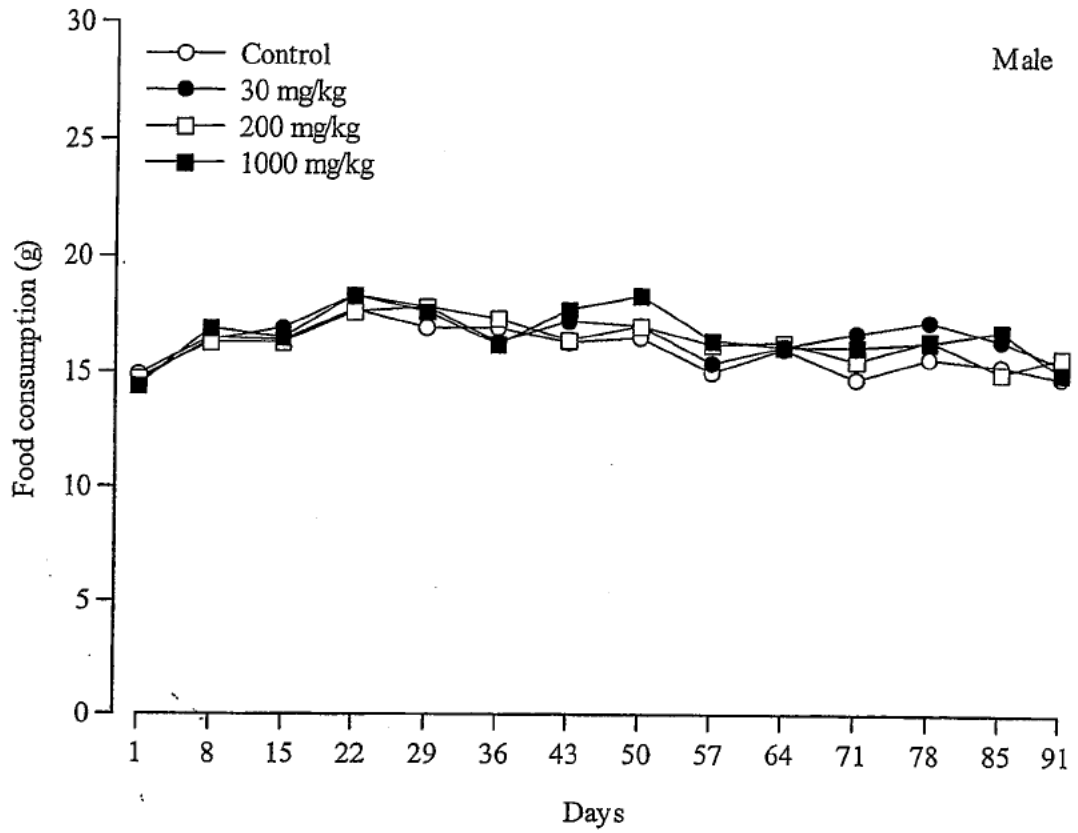


Fig 2. Food consumption - Male, Female

Table 1 Incidence of clinical sign
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corneal opacity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	200 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	1000 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	200 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	1000 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Table 1 - continued
Incidence of clinical sign
Male, Female

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																						
			23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
30 mg/kg	Control	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Corneal opacity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
200 mg/kg	Control	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1000 mg/kg	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
30 mg/kg	Control	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
200 mg/kg	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1000 mg/kg	Control	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Table 1 - continued Incidence of clinical sign
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																							
			46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	30 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9		
		Corneal opacity	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		
	200 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	1000 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	30 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	200 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
	1000 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		

Table 1 - continued
Incidence of clinical sign
Male, Female

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																						
			69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	30 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Table 2 Body weights
Male, Female

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Body weight (g) on day														
		1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	91	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	128.1	163.8	195.0	220.3	240.8	258.3	271.0	282.3	291.2	300.6	306.9	311.3	317.0	318.9
		S.D.	±4.8	±7.2	±7.9	±10.1	±12.9	±12.4	±13.9	±15.3	±15.7	±16.9	±16.1	±15.6	±14.3	±14.8
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	127.4	161.2	193.8	219.0	239.0	256.3	270.3	280.5	290.4	300.4	308.8	313.0	319.4	321.7
		S.D.	±6.3	±8.1	±9.9	±13.0	±14.0	±15.3	±16.7	±18.0	±19.9	±19.5	±19.6	±20.1	±20.6	±21.4
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	128.3	159.6	189.7	214.6	234.8	253.4	267.3	279.9	290.5	300.9	306.6	313.4	316.7	318.9
		S.D.	±4.5	±4.7	±6.3	±6.3	±7.7	±10.1	±10.9	±12.7	±14.1	±14.9	±15.6	±18.7	±18.3	±18.9
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	127.3	159.5	190.6	215.9	236.4	254.6	269.5	282.4	292.7	301.1	308.1	314.0	320.8	321.1
		S.D.	±4.4	±5.3	±7.7	±8.4	±9.9	±10.5	±10.7	±12.3	±12.0	±13.7	±13.8	±14.1	±15.3	±15.2
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	103.3	117.8	130.7	138.7	146.9	153.5	157.3	161.2	166.7	170.1	173.3	174.5	173.8	175.3
		S.D.	±3.4	±3.8	±4.9	±6.2	±7.2	±8.6	±8.6	±9.9	±10.4	±12.0	±10.2	±10.3	±10.9	±11.3
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	103.9	120.4	131.4	141.2	149.6	155.8	159.3	163.7	168.3	171.9	175.8	175.7	175.8	179.0
		S.D.	±3.4	±4.4	±4.7	±5.6	±6.7	±8.1	±8.2	±7.8	±9.6	±9.6	±8.5	±8.5	±7.5	±8.7
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	103.7	119.6	132.5	142.3	149.2	156.9	161.0	165.4	169.5	173.2	176.9	178.1	179.7	181.0
		S.D.	±3.9	±4.8	±4.3	±4.1	±5.7	±5.2	±5.2	±5.3	±6.0	±5.8	±5.3	±6.3	±6.2	±6.2
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	103.7	119.5	129.9	141.3	149.3	156.2	159.3	161.5	166.5	169.9	174.7	176.3	175.3	177.5
		S.D.	±2.8	±4.6	±5.4	±5.2	±4.8	±4.5	±4.4	±5.8	±6.1	±6.5	±7.4	±7.3	±7.0	±6.9

Not significantly different from control.

Table 3 Food consumption
Male, Female

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Food consumption (g) on day														
		1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	91	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.9	16.5	16.4	17.7	16.9	16.9	16.3	16.5	15.0	16.0	14.7	15.6	15.3	14.8
		S.D.	±1.0	±1.0	±1.7	±1.5	±1.9	±1.4	±1.5	±1.3	±1.3	±1.3	±1.5	±0.9	±1.3	±1.3
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.6	16.4	16.9	18.3	17.8	16.3	17.2	17.0	15.4	16.1	16.7**	17.2	16.4	15.4
		S.D.	±1.1	±1.1	±1.0	±1.5	±1.3	±1.2	±1.7	±1.3	±1.4	±1.6	±1.4	±1.6	±1.7	±2.1
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.7	16.3	16.3	17.6	17.8	17.3	16.4	17.0	16.2	16.3	15.5	16.4	15.0	15.7
		S.D.	±1.0	±1.0	±1.2	±1.2	±1.7	±1.0	±1.5	±1.9	±1.8	±1.4	±1.0	±0.7	±1.6	±1.2
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.4	16.9	16.5	18.3	17.6	16.2	17.7	18.3*	16.4	16.1	16.1	16.3	16.8	15.0
		S.D.	±0.5	±1.2	±1.0	±1.0	±1.7	±0.8	±0.9	±0.7	±1.7	±1.6	±1.1	±2.0	±1.6	±1.0
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	11.6	10.2	11.9	11.1	11.5	11.5	10.8	10.2	10.6	10.5	10.6	9.6	9.6	
		S.D.	±0.9	±0.9	±1.0	±0.7	±1.4	±1.3	±1.2	±1.2	±1.4	±1.2	±0.8	±1.1	±1.3	
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	12.0	11.6*	11.6	11.5	11.0	11.2	10.5	10.1	10.9	10.5	10.6	9.3	10.2	9.6
		S.D.	±0.7	±0.8	±1.2	±0.9	±1.4	±1.1	±1.0	±0.9	±1.1	±1.0	±1.1	±1.5	±0.9	±1.1
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	11.0	10.4	11.8	11.4	11.4	10.9	10.9	10.1	10.9	10.3	10.6	9.9	10.9*	9.7
		S.D.	±0.7	±1.1	±0.6	±0.9	±0.9	±0.6	±0.8	±1.3	±0.7	±0.8	±1.0	±0.9	±0.8	±1.7
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	12.1	10.8	11.7	11.4	11.8	10.8	10.5	10.2	9.9	10.0	10.7	10.7	10.3	9.9
		S.D.	±1.1	±1.3	±0.7	±0.5	±1.1	±0.7	±0.8	±1.4	±1.0	±1.0	±1.0	±0.9	±1.5	±0.8

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 4 Ophthalmological findings
Male, Female

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Ophthalmological findings	Time in weeks	
			Before	13w
Male	Control	Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5
	30 mg/kg	Number of examined	10	5
		No abnormality	10	4
		Corneal opacity (right eye)		1
	200 mg/kg	Number of examined	10	5
No abnormality		10	5	
1000 mg/kg	Number of examined	10	5	
	No abnormality	10	5	
Female	Control	Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5
	30 mg/kg	Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5
	200 mg/kg	Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5
1000 mg/kg	Number of examined	10	5	
	No abnormality	10	5	

Table 5 Urinary findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Urine volume (mL/24hr)	Osmotic pressure (Osm/kg)	Na (mEq/24hr)	K (mEq/24hr)	Cl (mEq/24hr)	
Male	Control	N	10	10	10	10	
		Mean	7.8	1.636	0.711	1.726	1.116
	S.D.	±2.6	±0.529	±0.264	±0.331	±0.305	
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	8.7	1.421	0.766	1.694	1.088
	S.D.	±3.1	±0.378	±0.131	±0.286	±0.207	
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	9.0	1.503	0.853	1.849	1.238
	S.D.	±2.7	±0.389	±0.140	±0.221	±0.191	
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	9.3	1.311	0.740	1.758	1.148
	S.D.	±0.9	±0.179	±0.175	±0.166	±0.176	
Female	Control	N	10	10	10	10	
		Mean	5.6	1.542	0.671	1.213	0.886
	S.D.	±1.4	±0.248	±0.145	±0.197	±0.152	
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	6.8	1.411	0.674	1.258	0.921
	S.D.	±2.2	±0.438	±0.118	±0.104	±0.083	
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	6.4	1.605	0.715	1.306	0.949
	S.D.	±2.4	±0.609	±0.101	±0.131	±0.108	
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10
		Mean	7.3	1.373	0.781	1.414*	1.036*
	S.D.	±1.6	±0.245	±0.139	±0.197	±0.148	

*: P<0.05 (significantly different from control).

Table 5 - continued
Urinary findings
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Number of animals	Color		pH			Protein	Glucose	Ketone body	Bilirubin		
			Y		7.5	8.0	8.5						
Male	Control	10	10		0	5	5	2	2	6	+	-	-
	30 mg/kg	10	10		0	4	6	0	2	8		10	10
	200 mg/kg	10	10		0	5	5	2	4	4		10	10
	1000 mg/kg	10	10		0	6	4	3	5	2		10	10
Female	Control	10	10		2	7	1	6	4	0		10	10
	30 mg/kg	10	10		3	6	1	6	2	2		10	10
	200 mg/kg	10	10		2	6	2	5	5	0		10	10
	1000 mg/kg	10	10		1	7	2	5	5	0		10	10

Not significantly different from control.
Abbreviation: Y, yellow.
Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; ++, moderate; +++, severe; +++++, very severe.

Table 5 - continued

Urinary findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Number of animals	Occult blood	Urobilinogen (mg/dL)	
				-	<1
Male	Control	10	10	10	10
	30 mg/kg	10	10	10	10
	200 mg/kg	10	10	10	10
	1000 mg/kg	10	10	10	10
Female	Control	10	10	10	10
	30 mg/kg	10	10	10	10
	200 mg/kg	10	10	10	10
	1000 mg/kg	10	10	10	10

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; ++, moderate; +++, severe; +++++, very severe.

Table 5 - continued Urinary findings
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment					
			Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes	Casts	Crystals	
Male	Control	10	10	10	10	10	8	2
	30 mg/kg	10	10	10	10	10	7	3
	200 mg/kg	10	10	10	10	10	8	2
	1000 mg/kg	10	10	10	10	10	8	2
Female	Control	10	10	10	10	10	8	2
	30 mg/kg	10	10	10	10	10	10	0
	200 mg/kg	10	10	10	10	10	10	0
	1000 mg/kg	10	10	10	10	10	8	2

Not significantly different from control.
Grade signs are as follows.
Epithelial cells: ; < 3/field; +, 3/field ≤ and < 10/field; ++, 10/field ≤ and < 20/field; +++, ≥ 20/field.
Erythrocytes : -; < 10/field; +, 10/field ≤ and < 30/field; ++, 30/field ≤ and < 100/field; +++ countless.
Leukocytes : -; < 3/field; +, 3/field ≤ and < 20/field; ++, 20/field ≤ and < 40/field; +++, ≥ 40/field.
Casts : -; none; +, ≥ 1/all field.
Crystals : -; < 10/field; +, 10/field ≤ and < 20/field; ++, 20/field ≤ and < 30/field; +++ countless.

Table 6 Hematological findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Leukocytes (10 ³ / μL)	Erythrocytes (10 ⁴ / μL)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Reticulocyte (%)	Platelets (10 ⁴ / μL)	PT (sec)	APTT (sec)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	7.42	915	15.6	46.2	50.4	17.0	33.7	2.3	72.7	10	10
		S.D.	±0.67	±17	±0.4	±1.0	±0.6	±0.3	±0.5	±0.2	±5.7	14.2	23.0
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.26	930	15.7	46.6	50.1	16.8	33.6	2.3	75.9	14.8	23.5
		S.D.	±0.79	±24	±0.3	±0.9	±0.7	±0.3	±0.5	±0.4	±7.8	±0.9	±1.1
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.86	917	15.4	45.9	50.1	16.8	33.6	2.5	74.9	15.9	25.1**
		S.D.	±0.93	±24	±0.4	±1.3	±0.5	±0.2	±0.5	±0.2	±6.2	±1.8	±2.0
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.25	930	15.5	46.5	50.0	16.7*	33.4	2.3	74.8	15.9*	25.4**
		S.D.	±0.82	±17	±0.3	±0.7	±0.5	±0.2	±0.2	±0.2	±3.3	±1.8	±1.4
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	5.00	819	14.8	42.9	52.4	18.0	34.4	2.0	79.1	12.8	20.2
		S.D.	±0.61	±24	±0.5	±1.1	±0.3	±0.2	±0.4	±0.2	±5.5	±0.6	±0.9
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.07	818	14.7	43.0	52.5	18.0	34.2	2.2	83.9	13.2	19.3
		S.D.	±0.57	±17	±0.3	±0.9	±0.2	±0.2	±0.3	±0.2	±4.7	±0.6	±1.1
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.41	815	14.6	42.9	52.6	17.9	34.1	2.3*	83.9	12.8	20.0
		S.D.	±0.46	±15	±0.4	±0.8	±0.2	±0.2	±0.5	±0.2	±5.6	±0.5	±0.7
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.29	820	14.7	43.1	52.6	17.9	34.2	2.2	86.4**	12.5	20.0
		S.D.	±0.87	±18	±0.3	±1.0	±0.3	±0.2	±0.4	±0.3	±4.7	±0.4	±1.0

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 6 - continued Hematological findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Differential leukocyte count								
		Eosinophil (%)	Neutrophil (%)	Lymphocyte (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Large unstained cell (%)			
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.2	21.0	74.7	0.2	1.6	1.3		
	S.D.	±0.2	±4.2	±4.9	±0.1	±0.6	±0.4			
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		1.3	21.6	73.9	0.2	1.8	1.2			
S.D.	±0.2	±2.3	±2.3	±0.1	±0.3	±0.5				
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	1.5	23.8	71.0	0.2	2.3**	1.3			
S.D.	±0.3	±3.9	±4.0	±0.1	±0.4	±0.5				
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	1.7*	21.7	73.0	0.2	2.1	1.4			
S.D.	±0.4	±3.8	±4.5	±0.1	±0.5	±0.5				
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.3	18.6	77.7	0.1	1.3	1.1		
	S.D.	±0.3	±4.6	±4.9	±0.1	±0.2	±0.3			
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		1.2	20.6	75.4	0.1	1.6	1.1			
S.D.	±0.2	±3.1	±3.4	±0.1	±0.6	±0.3				
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	1.3	18.2	77.5	0.1	1.7	1.2			
S.D.	±0.4	±4.1	±4.2	±0.1	±0.4	±0.3				
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	1.7**	19.3	76.2	0.1	1.6*	1.2			
S.D.	±0.2	±5.3	±5.3	±0.1	±0.3	±0.3				

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 7 Biochemical findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	T. Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	α_1 -Globulin (%)	α_2 -Globulin (%)	β -Globulin (%)	γ -Globulin (%)	Albumin (%)	T. Bilirubin (mg/dL)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	5.9	3.9	1.34	17.4	8.1	13.7	3.6	57.2	0.0
		S.D.	± 0.2	± 0.1	± 0.05	± 0.6	± 0.6	± 0.4	± 0.6	± 0.9	± 0.0
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.9	3.8	1.26**	17.8	8.8*	14.3	3.6	55.7**	0.0
		S.D.	± 0.2	± 0.1	± 0.05	± 0.5	± 0.3	± 0.7	± 0.5	± 1.0	± 0.0
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.0	3.8	1.20**	18.2*	8.8*	15.0**	3.5	54.5**	0.0
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.06	± 0.6	± 0.4	± 0.7	± 0.8	± 1.3	± 0.0
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.0	3.9	1.19**	18.2*	8.9**	15.3**	3.3	54.3**	0.0
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.04	± 0.9	± 0.2	± 0.4	± 0.4	± 0.7	± 0.0
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	5.4	3.6	1.49	14.2	6.6	14.5	5.1	59.7	0.0
		S.D.	± 0.2	± 0.1	± 0.10	± 0.9	± 0.7	± 0.7	± 0.6	± 1.6	± 0.0
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.6	3.6	1.44	14.4	6.7	14.8	5.1	59.0	0.0
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.10	± 1.1	± 0.5	± 0.5	± 0.7	± 1.7	± 0.0
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.6**	3.7	1.36**	15.1	6.9	15.5**	4.9	57.6**	0.0
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.08	± 0.7	± 0.4	± 0.4	± 0.7	± 1.5	± 0.0
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.7**	3.7	1.36**	15.2*	6.7	15.5**	4.9	57.7**	0.0
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.05	± 1.0	± 0.5	± 0.8	± 0.5	± 0.9	± 0.0

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 7 - continued
Biochemical findings
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T.Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	71	32	0.4	247	76	75	135	131	20.4
	S.D.	± 10	± 4	± 0.3	± 23	± 7	± 26	± 13	± 8	± 1.2	
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	70	34	0.6	240	82	101	149*	135	20.0
	S.D.	± 9	± 4	± 0.2	± 17	± 9	± 26	± 13	± 7	± 1.3	
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	68	34	0.7	246	84	86	153**	132	19.8
	S.D.	± 4	± 5	± 0.2	± 15	± 7	± 24	± 11	± 7	± 1.4	
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	65	31	0.8**	247	89**	89	162**	132	21.5
	S.D.	± 5	± 2	± 0.2	± 22	± 5	± 20	± 10	± 9	± 1.9	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	68	29	1.1	183	81	21	148	129	21.7
	S.D.	± 8	± 6	± 0.2	± 18	± 7	± 5	± 12	± 13	± 3.0	
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	67	31	1.2	172	90*	22	167*	127	22.3
	S.D.	± 6	± 8	± 0.3	± 22	± 6	± 6	± 14	± 12	± 1.2	
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	66	27	2.1**	184	97**	23	178**	125	23.0
	S.D.	± 6	± 4	± 0.4	± 13	± 8	± 11	± 16	± 13	± 1.9	
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	64	27	2.5**	185	102**	19	183**	121	23.9
	S.D.	± 9	± 5	± 0.5	± 19	± 8	± 7	± 13	± 9	± 2.0	

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 7 - continued
Biochemical findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	
		Mean	0.5	6.5	10.4	146.3	3.80	106.4
		S.D.	±0.0	±0.3	±0.2	±0.6	±0.08	±0.8
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.5	6.9	10.3	145.3**	3.99**	105.7
		S.D.	±0.1	±0.4	±0.2	±0.6	±0.12	±0.5
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.5	6.9*	10.6*	145.0**	4.13**	105.6
		S.D.	±0.1	±0.4	±0.2	±0.8	±0.21	±1.0
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.5	6.8	10.6	145.1**	4.08**	105.4*
		S.D.	±0.1	±0.4	±0.1	±0.6	±0.11	±0.7
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.5	7.1	10.2	143.9	4.46	107.6
		S.D.	±0.0	±0.5	±0.3	±0.5	±0.26	±1.3
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.5	7.1	10.0	144.0	4.48	107.9
		S.D.	±0.0	±0.7	±0.2	±0.8	±0.29	±0.9
	200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.5	7.5	10.3	143.9	4.61	107.0
		S.D.	±0.0	±0.4	±0.2	±0.5	±0.28	±0.9
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.5	7.3	10.2	143.6	4.63	107.4
		S.D.	±0.1	±0.7	±0.2	±0.6	±0.34	±1.2

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 8 Necropsy findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Organs and findings	Sex							
	Male			Female				
	Control	30 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg	Control	30 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg
Group and dose	Control	30 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg	Control	30 mg/kg	200 mg/kg	1000 mg/kg
Number of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Digestive system								
Liver								
Nodule, diaphragmatic	0	0	1	0	1	1	0	2
Genital system								
Ovary	NA	NA	NA	NA	1	0	0	0
Cyst, left	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0
Vagina	NA	NA	NA	NA	0	0	1	0
Nodule, mucosa, light gray								
Special sense organs								
Eye	0	1	0	0	0	0	0	0
Opaque, cornea, right								

Not significantly different from control.

NA: not applicable.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 9 Organ weights
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Final body weight		Brain		Pituitary		Submaxillary glands		Submaxillary gland (Right)	
		(g)	(g)	(g/100 gB.W.)	(mg)	(mg/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	297.9	1.98	0.67	8.9	3.0	0.44	0.15	0.22	0.07
	S.D.	±14.7	±0.06	±0.03	±0.7	±0.3	±0.02	±0.01	±0.01	±0.00	
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		300.7	1.99	0.66	8.5	2.8	0.44	0.15	0.22	0.07	
S.D.	±19.6	±0.04	±0.04	±0.5	±0.1	±0.03	±0.01	±0.01	±0.02	±0.01	
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	298.6	2.00	0.67	8.7	2.9	0.44	0.15	0.22	0.08	
S.D.	±16.7	±0.05	±0.03	±0.7	±0.2	±0.03	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	298.6	2.00	0.67	8.6	2.9	0.46	0.16*	0.23	0.08	
S.D.	±13.7	±0.05	±0.02	±0.8	±0.2	±0.03	±0.01	±0.02	±0.02	±0.01	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	161.9	1.81	1.12	10.8	6.7	0.31	0.19	0.16	0.10
	S.D.	±10.6	±0.03	±0.07	±1.1	±0.5	±0.02	±0.01	±0.01	±0.01	
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		164.2	1.82	1.11	10.6	6.5	0.31	0.19	0.16	0.10	
S.D.	±7.5	±0.04	±0.05	±1.2	±0.6	±0.02	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	166.1	1.83	1.10	11.0	6.6	0.31	0.19	0.16	0.09	
S.D.	±5.8	±0.03	±0.03	±1.5	±0.8	±0.02	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	163.5	1.82	1.12	10.9	6.7	0.31	0.19	0.16	0.10	
S.D.	±6.1	±0.03	±0.04	±0.9	±0.5	±0.02	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	

*: P<0.05 (significantly different from control).

Table 9 - continued
Organ weights
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Submaxillary gland (Left)		Thyroids		Heart		Lungs		Thymus	
		(g)	(g/100 gB.W.)	(mg)	(mg/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.22	0.07	13.9	4.7	0.94	0.32	0.99	0.33	0.15
	S.D.	±0.01	±0.00	±2.1	±0.7	±0.08	±0.02	±0.04	±0.02	±0.02	
30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	0.22	0.07	15.2	5.1	0.97	0.32	1.00	0.33	0.17	
S.D.	±0.02	±0.00	±2.6	±0.8	±0.07	±0.02	±0.06	±0.01	±0.01	±0.02	
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	0.22	0.07	14.8	5.0	0.94	0.31	0.97	0.32	0.16	
S.D.	±0.02	±0.00	±1.1	±0.4	±0.03	±0.01	±0.05	±0.01	±0.01	±0.01	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	0.23	0.08	14.7	4.9	0.96	0.32	1.01	0.34	0.16	
S.D.	±0.02	±0.00	±1.3	±0.4	±0.04	±0.01	±0.06	±0.01	±0.01	±0.02	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.15	0.09	9.6	5.9	0.60	0.37	0.71	0.44	0.15
	S.D.	±0.02	±0.01	±0.9	±0.5	±0.04	±0.02	±0.03	±0.03	±0.02	
30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	0.15	0.09	9.2	5.6	0.61	0.37	0.70	0.43	0.15	
S.D.	±0.01	±0.01	±1.5	±0.9	±0.05	±0.03	±0.04	±0.02	±0.02	±0.01	
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	0.16	0.09	9.5	5.7	0.60	0.36	0.71	0.42	0.15	
S.D.	±0.01	±0.01	±1.3	±0.7	±0.03	±0.02	±0.03	±0.02	±0.01	±0.01	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	0.16	0.10	10.5	6.4	0.62	0.38	0.71	0.44	0.15	
S.D.	±0.01	±0.01	±1.2	±0.7	±0.04	±0.02	±0.05	±0.03	±0.02	±0.01	

*: P<0.05 (significantly different from control).

Table 9 - continued Organ weights Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Liver		Spleen		Kidneys		Kidney (Right)		Kidney (Left)	
		(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.90	2.65	0.65	0.22	1.95	0.65	0.96	0.32	0.99
	S.D.	±0.61	±0.11	±0.03	±0.01	±0.11	±0.02	±0.05	±0.01	±0.06	
30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	7.98	2.65	0.64	0.21	1.97	0.65	0.98	0.32	0.99	
S.D.	±0.73	±0.09	±0.04	±0.01	±0.17	±0.02	±0.09	±0.02	±0.01	±0.01	
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	7.78	2.60	0.66	0.22	1.93	0.65	0.96	0.32	0.97	
S.D.	±0.61	±0.08	±0.03	±0.01	±0.09	±0.02	±0.04	±0.01	±0.05	±0.01	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	8.11	2.72	0.67	0.22	1.96	0.66	0.98	0.33	0.98	
S.D.	±0.41	±0.05	±0.05	±0.01	±0.12	±0.02	±0.07	±0.01	±0.05	±0.01	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.12	2.54	0.45	0.28	1.15	0.72	0.58	0.36	0.57
	S.D.	±0.26	±0.05	±0.03	±0.01	±0.06	±0.05	±0.03	±0.02	±0.03	
30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	4.24	2.58	0.46	0.28	1.17	0.72	0.58	0.35	0.59	
S.D.	±0.23	±0.05	±0.02	±0.01	±0.05	±0.02	±0.03	±0.02	±0.03	±0.01	
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	4.45**	2.68**	0.48	0.29	1.16	0.70	0.58	0.35	0.58	
S.D.	±0.17	±0.04	±0.03	±0.01	±0.05	±0.01	±0.03	±0.01	±0.03	±0.01	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	4.54**	2.78**	0.46	0.28	1.16	0.71	0.58	0.35	0.58	
S.D.	±0.16	±0.07	±0.04	±0.02	±0.06	±0.03	±0.03	±0.02	±0.04	±0.02	

** : P<0.01 (significantly different from control).

Table 9 - continued
Organ weights
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Adrenals		Adrenal (Right)		Adrenal (Left)		Seminal vesicle		Prostate	
		(mg)	(mg/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	44.6	15.0	21.1	7.1	23.5	7.9	1.06	0.36	0.54
	S.D.	±2.7	±0.9	±1.5	±0.5	±1.4	±0.5	±0.13	±0.04	±0.07	±0.03
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		46.4	15.5	22.4	7.5	24.0	8.0	1.05	0.35	0.50	
S.D.	±3.0	±1.2	±1.6	±0.6	±1.8	±0.7	±0.10	±0.04	±0.07	±0.02	
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	48.6**	16.3	23.2**	7.8	25.4*	8.5	1.04	0.35	0.50	
S.D.	±2.2	±1.3	±1.2	±0.7	±1.4	±0.7	±0.07	±0.03	±0.05	±0.02	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	50.8**	17.1**	24.1**	8.1**	26.7**	9.0**	1.06	0.36	0.53	
S.D.	±3.1	±1.5	±1.5	±0.7	±1.9	±0.8	±0.12	±0.03	±0.07	±0.02	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	48.1	29.8	23.6	14.6	24.5	15.2	1.06	0.36	0.53
	S.D.	±3.2	±1.8	±1.6	±0.7	±1.8	±1.2	±0.12	±0.03	±0.07	±0.02
	30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		47.9	29.2	23.1	14.1	24.8	15.1	1.06	0.36	0.53	
S.D.	±3.3	±2.0	±1.6	±0.8	±1.9	±1.3	±0.12	±0.03	±0.07	±0.02	
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	52.1**	31.4	24.9	15.0	27.2**	16.4	1.06	0.36	0.53	
S.D.	±2.2	±1.3	±1.3	±0.7	±1.5	±0.9	±0.12	±0.03	±0.07	±0.02	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	53.9**	33.0**	25.8**	15.8**	28.1**	17.2**	1.06	0.36	0.53	
S.D.	±2.4	±2.2	±1.2	±1.1	±1.5	±1.3	±0.12	±0.03	±0.07	±0.02	

*: P<0.05, **: P<0.01 (significantly different from control).

Table 9 - continued

Organ weights
Male, Female, Week 13Study No. XXXXXXXXXX

Sex	Group and dose	Testes		Testis (Right)		Testis (Left)		Epididymides		Epididymis (Right)	
		(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	3.13	1.05	1.57	0.53	1.57	0.53	1.57	0.92	0.46
	S.D.	±0.14	±0.04	±0.07	±0.02	±0.07	±0.03	±0.03	±0.02	±0.02	
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
30 mg/kg	Mean	3.14	1.05	1.55	0.52	1.59	0.53	1.59	0.92	0.45	
	S.D.	±0.13	±0.05	±0.08	±0.02	±0.06	±0.03	±0.06	±0.02	±0.03	
200 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	3.13	1.05	1.55	0.52	1.58	0.53	1.58	0.93	0.46	
1000 mg/kg	S.D.	±0.10	±0.05	±0.06	±0.03	±0.05	±0.03	±0.05	±0.03	±0.02	
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Female	Control	Mean	3.07	1.03	1.52	0.51	1.56	0.52	1.56	0.90	0.45
		S.D.	±0.20	±0.06	±0.11	±0.03	±0.09	±0.03	±0.05	±0.02	±0.03
30 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	3.07	1.03	1.52	0.51	1.56	0.52	1.56	0.90	0.45	
200 mg/kg	S.D.	±0.20	±0.06	±0.11	±0.03	±0.09	±0.03	±0.05	±0.02	±0.03	
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
1000 mg/kg	Mean	3.07	1.03	1.52	0.51	1.56	0.52	1.56	0.90	0.45	
	S.D.	±0.20	±0.06	±0.11	±0.03	±0.09	±0.03	±0.05	±0.02	±0.03	

Not significantly different from control.

Table 9 - continued
Organ weights
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Epididymis (Left)		Ovaries		Ovary (Right)		Ovary (Left)		Uterus	
		(g)	(g/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(mg)	(mg/100 gB. W.)	(g)	(g/100 gB. W.)
Male	Control	N	10								
		Mean	0.46	0.15							
	S.D.	±0.02	±0.01								
	30 mg/kg	N	10	10							
Mean		0.47	0.16								
S.D.	±0.03	±0.01									
200 mg/kg	N	10	10								
	Mean	0.47	0.16								
S.D.	±0.02	±0.01									
1000 mg/kg	N	10	10								
	Mean	0.45	0.15								
S.D.	±0.02	±0.01									
Female	Control	N	10								
		Mean	50.4	31.1	10	24.9	10	15.3	10	15.8	10
	S.D.	±5.4	±2.9	±4.1	±4.1	±2.2	±2.2	±2.2	±3.2	±0.09	±0.05
	30 mg/kg	N	10	10							
Mean		49.0	29.8	10	24.7	10	15.0	10	14.8	10	0.41
S.D.	±4.4	±2.2	±3.4	±3.4	±2.1	±2.1	±1.7	±1.7	±0.07	±0.04	
200 mg/kg	N	10	10								
	Mean	53.8	32.4	10	27.9	10	16.8	10	15.6	10	0.42
S.D.	±4.1	±2.2	±2.1	±2.1	±1.1	±1.1	±2.1	±2.1	±0.04	±0.02	
1000 mg/kg	N	10	10								
	Mean	52.9	32.4	10	28.2	10	17.2	10	15.2	10	0.40
S.D.	±2.8	±2.2	±2.6	±2.6	±1.7	±1.7	±1.5	±1.5	±0.04	±0.03	

Not significantly different from control.

Table 10 Histopathological findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Organs and findings	Sex														
	Male					Female									
	Control		30 mg/kg		200 mg/kg		1000 mg/kg		Total						
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
	10				10	10				10	10				10
Digestive system															
Tongue	NR(10)				(0)										NR(10)
Esophagus	NR(10)				(0)										NR(10)
Stomach	NR(10)				(0)										NR(10)
Duodenum	NR(10)				(0)										NR(10)
Jejunum	NR(10)				(0)										NR(10)
Ileum	NR(10)				(0)										NR(10)
Cecum	NR(10)				(0)										NR(10)
Colon	NR(10)				(0)										NR(10)
Rectum	NR(10)				(0)										NR(10)
Submaxillary gland	NR(10)				(0)										NR(10)
Sublingual gland	NR(10)				(0)										NR(10)
Parotid gland	NR(10)				(0)										NR(10)
Atrophy, focal	(10)				(0)										(10)
Liver	9	1	0	0	1										10
Degeneration, hepatocyte, fatty, periportal	(10)				(10)					(10)					(10)
Pancreas	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Atrophy, acinus, focal	(10)				(0)					(0)					(10)
Cellular infiltration, lymphocyte	10	0	0	0	0										10
	9	1	0	0	1										10
Respiratory system															
Nasal cavity	(10)				(0)										(10)
Cellular infiltration, neutrophil	8	2	0	0	2					(0)					9
Trachea	NR(10)				(0)					(0)					NR(10)
Lung	(10)				(0)					(0)					(10)
Mineralization, artery	9	1	0	0	1										8
Hematopoietic system															
Thymus	NR(10)				(0)										NR(10)
Submaxillary lymph node	NR(10)				(0)					(0)					NR(10)
Mesenteric lymph node	NR(10)				(0)					(0)					NR(10)
Spleen	NR(10)				(0)					(0)					NR(10)
Bone marrow (sternum)	(10)				(0)					(0)					(10)
Atrophy, focal	10	0	0	0	0										10

Not significantly different from control.
Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.
NR: no remarkable changes.
Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 10 - continued

Histopathological findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Organs and findings	Sex		Male									
	Group and dose		30 mg/kg		200 mg/kg		1000 mg/kg					
	Number of animals		-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Nervous system												
Cerebrum			NR(10)									NR(10)
Cerebellum			NR(10)				(0)					NR(10)
Medulla oblongata			NR(10)				(0)					NR(10)
Spinal cord			NR(10)				(0)					NR(10)
Optic nerve			NR(10)				(0)					NR(10)
Sciatic nerve			NR(10)				(0)					NR(10)
Special sense organs												
Eye												
Harderian gland			NR(10)				(0)					NR(10)
Cellular infiltration, lymphocyte			(10)				(0)					(10)
Zymbal's gland			10	0	0	0	0					10
Musculoskeletal system												
M. biceps femoris			(10)				(0)					(10)
Degeneration/necrosis, muscle fiber			10	0	0	0	0					10
Sternum			NR(10)				(0)					NR(10)
Femur			NR(10)				(0)					NR(10)
Integumentary system												
Integument			NR(10)				(0)					NR(10)

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

NR: no remarkable changes.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 10 - continued
 Histopathological findings
 Male, Female, Week 13

Organs and findings	Sex														
	Control					Female									
	Group and dose		30 mg/kg			200 mg/kg			1000 mg/kg						
	Number of animals		10			10			10						
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Nervous system															
Cerebrum					NR(10)										NR(10)
Cerebellum					NR(10)										NR(10)
Medulla oblongata					NR(10)										NR(10)
Spinal cord					NR(10)										NR(10)
Optic nerve					NR(10)										NR(10)
Sciatic nerve					NR(10)										NR(10)
Special sense organs															
Eye					NR(10)										NR(10)
Harderian gland					(0)										(0)
Cellular infiltration, lymphocyte	7	3	0	0	3						8	2	0	0	2
Zymbal's gland					NR(10)										NR(10)
Musculoskeletal system															
M. biceps femoris					(10)										(10)
Degeneration/necrosis, muscle fiber	9	1	0	0	1						10	0	0	0	0
Sternum					NR(10)										NR(10)
Femur					NR(10)										NR(10)
Integumentary system															
Integument					NR(10)										NR(10)

Not significantly different from control.
 Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.
 NR: no remarkable changes.
 Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

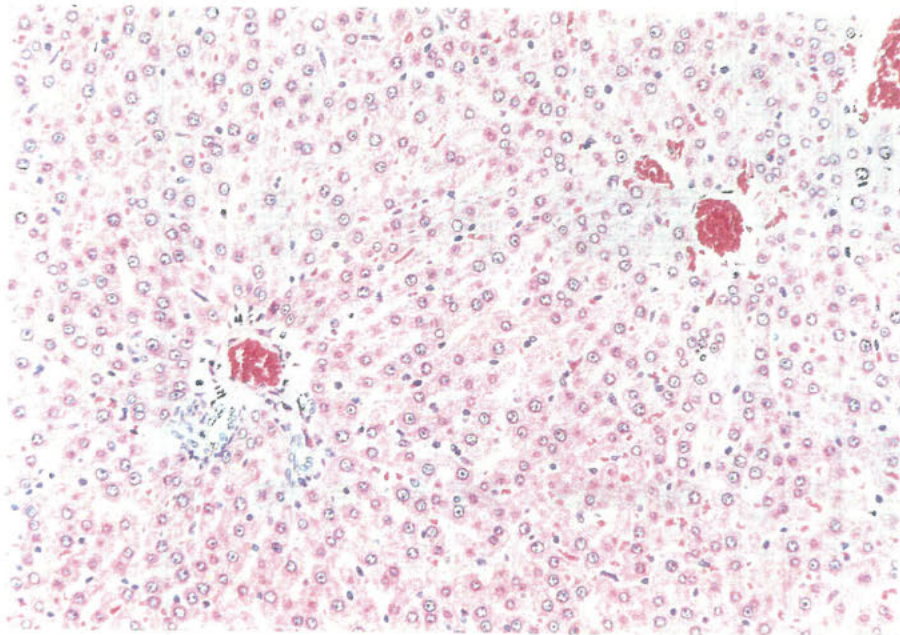


Photo. 1 The liver from a female rat treated orally with vehicle for 13 weeks.
Normal appearance.
Animal No. 251. HE stain. $\times 180$.

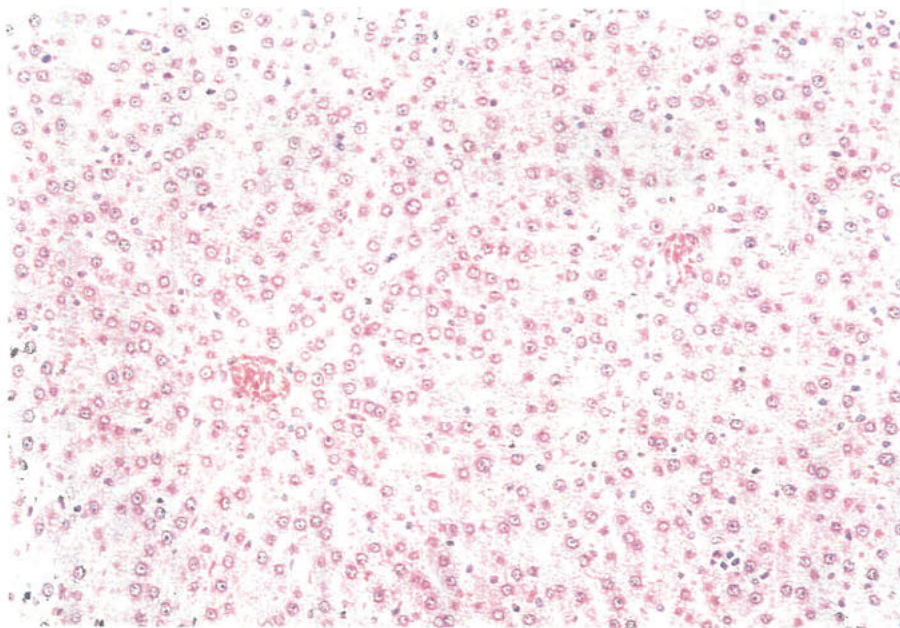


Photo. 2 The liver from a female rat treated orally with 1000 mg/kg of Elemi resin for 13 weeks.
Fatty degeneration of periportal hepatocytes.
Animal No. 289. HE stain. $\times 180$.

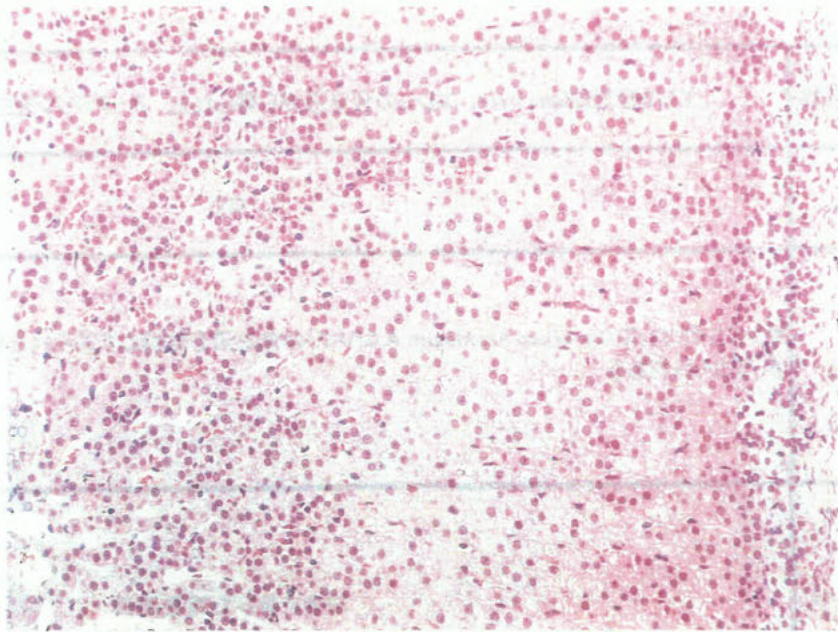


Photo. 3 The adrenal from a male rat treated orally with vehicle for 13 weeks.
Normal appearance.
Animal No. 201. HE stain. $\times 180$.

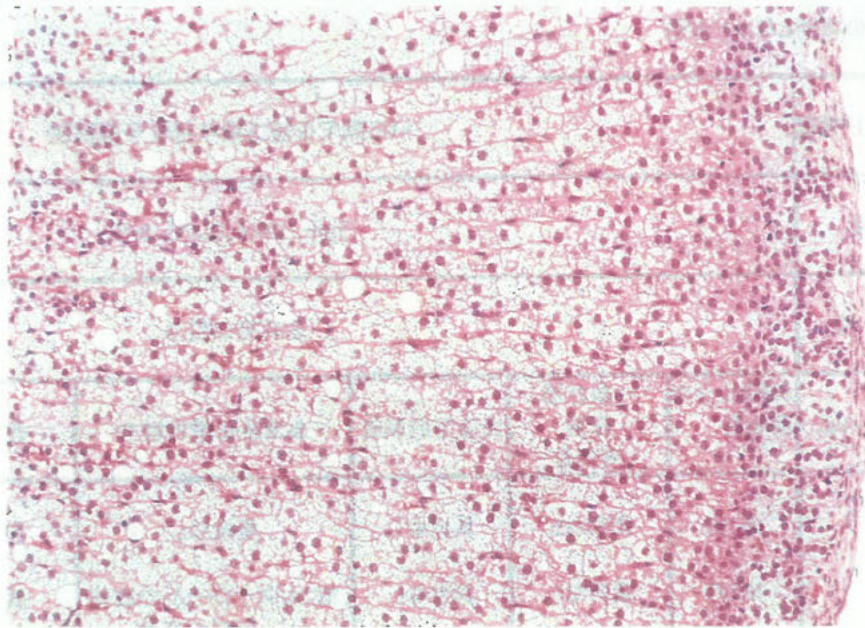


Photo. 4 The adrenal from a male rat treated orally with 1000 mg/kg of Elemi resin for 13 weeks.
Fatty degeneration of cortical cells in zona fasciculata.
Animal No. 237. HE stain. $\times 180$.

食品添加物のラットを用いる90日間反復投与毒性試験結果報告書(平成15年度)

1. 一般的事項

食品添加物の名称	エレミ樹脂(Elemi resin, エレミの分泌液から得られた、 β -アミリンを主成分とするものをいう。)
別名	なし
主成分/成分	カンラン科エレミ(Canarium luzonicum A.GRAY.)の分泌液を乾燥して得られたものである。主成分は β -アミリンである。
常温における性状	褐色を帯びた黄色固体
安定性	実施せず
溶解性	水に不溶, エタノールに一部可溶, メタノール(5 mg/mL)に可溶。

2. 投与量設定の根拠となった試験

試験の種類及び期間	14日間反復経口投与毒性予備試験					
動物種	ラット, F344/DuCrj, SPF					
投与経路	強制経口投与					
投与用量(mg/kg)	1群あたりの動物数	一般状態 体重 摂餌量	血液学的検査	血液生化学的検査	器官重量	剖検
0(対照)	雄3例	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
100	雄3例	異常なし	異常なし	総コレステロールの高値 リン脂質の高値	異常なし	異常なし
300	雄3例	異常なし	異常なし	総コレステロールの高値 リン脂質の高値	異常なし	異常なし
1000	雄3例	異常なし	異常なし	総コレステロールの高値 リン脂質の高値	異常なし	異常なし

3. 90日間反復経口投与毒性試験

試験実施年度		平成15年度							
使用動物・系統		ラット, F344/DuCrj, SPF				1群あたりの動物数			
投与経路		強制経口投与				雄:10 雌:10			
群 投与量(mg/kg) 性		対照 0		低用量 30		中用量 200		高用量 1000	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
体重				—	—	—	—	—	—
摂餌量	1)投与71日, 2)投与8日, 3)投与85日, 4)投与50日			▲1)	△2)	—	△3)	△4)	—
一般状態	角膜混濁(右眼球, 投与49~91日)	—	—	1	—	—	—	—	—
眼科的検査	角膜混濁(右眼球, 投与13週目)	—	—	1	—	—	—	—	—
尿検査	カリウムの高値 クロールの高値			—	—	—	—	—	△ △
血液学検査	MCHの低値 網状赤血球率の高値 血小板数の高値 PTの延長または延長傾向 APTTの延長 好酸球比の高値 単球比の高値			—	—	—	—	▽ — — △ — △ —	— — ▲ — — — △
血液生化学検査	総蛋白質の高値 A/G比の低値 α ₁ -グロブリン比の高値 α ₂ -グロブリン比の高値 β-グロブリン比の高値 アルブミン比の低値 γ-GTPの高値 総コレステロールの高値 リン脂質の高値 無機リンの高値 カルシウムの高値または高値傾向 ナトリウムの低値 カリウムの高値 クロールの低値			— ▼ — △ — ▼ — — △ △ — — ▼ ▲ —	— — — — — — — △ △ — — — — —	— ▼ △ △ ▲ ▼ — — ▲ ▲ △ — ▼ ▲ —	▲ ▼ △ — ▲ ▼ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ — ▲ — —		
剖検時体重				—	—	—	—	—	—
器官重量(絶対重量)	肝臓 副腎			—	—	—	▲	—	▲
器官重量(相対重量)	顎下腺 胸腺 肝臓 副腎			—	—	—	—	△ △ — ▲	— — ▲ ▲
剖検	肝臓 横隔膜面結節 卵巣 嚢胞 膈 膈粘膜 灰白色小結節 眼球 右眼球角膜 混濁	0 * * 0	1 1 0 0	0 * * 1	1 0 0 0	1 * * 0	0 0 1 0	0 * * 0	2 0 0 0

—, 変化なし △, ▽ 5%有意差 ▲, ▼ 1%有意差 ↑, 傾向 数値, 出現例数 *, 当該器官なし **, 検査せず

病理組織学的検査	耳下腺	巣状萎縮(+)	1	0	**	**	**	**	0	0
	肝臓	小葉辺縁部	肝細胞の脂肪変性(+)	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓		リンパ球浸潤(+)	1	0	**	**	**	**	0
			巣状の腺房萎縮(+)	0	1	**	**	**	**	0
	鼻腔		好中球浸潤(+)	2	0	**	**	**	**	1
	肺	肺動脈	鉍質沈着(+)	1	4	**	**	**	**	2
	胸骨	骨髄	巣状萎縮(+)	0	0	**	**	**	**	0
	大腿骨	骨髄	巣状萎縮(+)	0	4	**	**	**	**	0
	心臓		組織球性細胞浸潤(+)	0	0	**	**	**	**	1
	腎臓	皮髄境界部	鉍質沈着(+)	0	3	**	**	**	**	0
	膀胱		リンパ球浸潤(+)	0	1	**	**	**	**	0
	卵巣		嚢胞(+)	*	1	*	**	*	**	*
	下垂体		嚢胞(+)	1	1	**	**	**	**	0
	甲状腺		総後体遺残(+)	2	0	**	**	**	**	0
	副腎	副腎束状帯	皮質細胞の脂肪変性(+、軽度)	0	0	0	0	3	1	6
	ハーダー腺		リンパ球性細胞浸潤(+)	0	3	**	**	**	**	0
	大腿二頭筋	筋線維	変性/壊死(+)	0	1	**	**	**	**	0

NOEL(mg/kg/day)

雄:30 mg/kg未満, 雌:30 mg/kg未満

NOELの推定根拠とした変化

肝臓への影響が30 mg/kg以上の群の雌雄で認められ、副腎への影響が200 mg/kg以上の群の雌雄で認められた。肝臓への影響については、脂質系及び蛋白系パラメータの変動に加え、肝臓の重量増加及び脂肪変性が認められた。上述の変化のうち、30 mg/kg群の動物では、雌雄でリン脂質の高値、雄でアルブミン比の低値、 α_2 -グロブリン比の高値及びA/G比の低値、並びに雌で総コレステロールの高値が認められた。しかし、30 mg/kg群の動物でみられたこれらの変化は、いずれも生理学的範囲内の変動であり、肝臓重量に変化はなく、肝臓の器質的な変化も認められていないことを考慮すると、その毒性学的意義は乏しいと考えられた。したがって、本試験条件下における無影響量(NOEL)は、雌雄とも30 mg/kg未満、無毒性量(NOEL)は雌雄とも30 mg/kgと考えられた。

なお、摂餌量の変化は、いずれも一過性の軽度なものであり、体重推移に変化は認められていないことから、NOELの推定根拠から除外した。その他、尿検査では1000 mg/kg群の雌でカリウム及びクロールの高値が認められ、血液生化学的検査では、30 mg/kg以上の群の雄でナトリウムの低値及びカリウムの高値、並びに1000 mg/kg群の雄でクロールの低値が認められたが、生理的変動範囲内の軽度な変化であった。本変化は、体液の水分平衡に関わる副腎球状帯に変化はなく、腎臓の重量及び病理組織学的検査において器質的な変化が認められていないことから、被験物質投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。器官重量では、30及び1000 mg/kg群の雄で胸腺の相対重量の高値、1000 mg/kg群の雄で顎下腺の相対重量の高値が認められたが、いずれも生理的変動範囲内の軽度な変化であり、投与量の増加に伴う重量の増加が認められていないこと、胸腺及び顎下腺の病理組織学的検査において器質的な変化が認められていないことから、被験物質投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。そのほか、眼科的検査で眼の異常が認められ、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量で有意差が認められるものもあったが、その発現に投与量との関連性がなく、変化の程度は生理的変動範囲内の軽度なものであったため被験物質投与との関連性はないと判断した。

一、変化なし Δ , ∇ 5%有意差 \blacktriangle , \blacktriangledown 1%有意差 数値, 出現例数 *, 当該器官なし **, 検査せず

4. その他

反復投与毒性試験 実施機関	名称	
	所在地	
試験責任者	職氏名	
試験実施年度		