



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)

ゴマ油不けん化物のラットを用いる
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

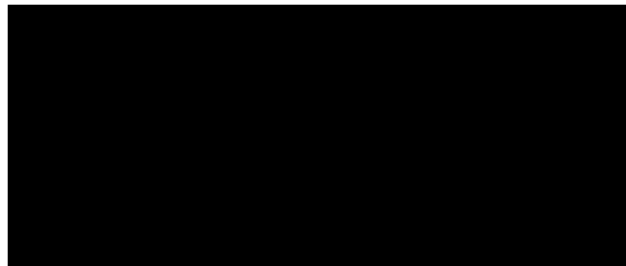




表 題 ゴマ油不けん化物のラットを用いる 90 日間反復経口投与
毒性試験

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 ゴマ油不けん化物

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



○

○

ゴマ油不けん化物のラットを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験

試験責任者

要旨

ゴマ油不けん化物について、雌雄ラットを用いて90日間反復経口投与による毒性試験を実施した。被験物質を0(対照群), 100, 300および1000mg/kgの用量で、1日1回、90日間にわたり反復強制経口投与し、投与期間終了後に剖検した。対照群には媒体である0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を投与した。なお、被験物質には25%(w/w)のエタノールが含まれており、1000mg/kg投与に用いられる被験物質溶液では、その濃度が2.5%になるため、別途、エタノール2.5%添加対照群を設けた。

その結果、血液生化学検査において、1000mg/kg投与群の雄では総コレステロール濃度およびA/G比の増大が、雌では γ -GTP活性の上昇がみられた。器官重量においては、雌雄の1000mg/kg投与群で肝臓の絶対および相対重量に明らかな増加がみられた。

一方、一般状態、体重推移および摂餌量に異常はみられず、尿検査、眼科学的検査、血液学検査、病理組織学検査でも、ゴマ油不けん化物の投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。これらの結果から、ゴマ油不けん化物の90日間反復経口投与時のNOAELは300mg/kgであると結論した。

A. 目的

既存添加物、ゴマ油不けん化物を用いる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

被験物質であるゴマ油不けん化物(日本食品添加物協会よりロット番号 [] のものを [] に受領)は、暗赤褐色で粘稠、特異なにおいのある液体で、エタノールを25%(w/w)含有している。被験物質は使用時まで [] で冷蔵保存した。

被験物質は媒体である0.5%CMCNa(0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液[カルメロースナトリウム, 製造元, 丸石製薬株式会社; ロット番号 [] [注射用水, 製造元, 光製薬株式会社; ロット

番号 [])を加えて攪拌し、10%(w/v)懸濁液を調製した後、媒体で希釈し、各濃度の懸濁液を調製した。投与検体の調製は、投与当日に行った。対照群には媒体を投与した。なお、被験物質は25%(w/w)のエタノールを含有することから1000mg/kg投与群の投与検体は2.5%エタノールを含有している。このため同投与群の対照として、2.5%エタノール(日局無水エタノール, 和光純薬工業(株), ロット番号 [])を媒体に添加して投与する2.5%エタノール添加対照群を別に設けた。

2. 投与方法

投与経路は被験物質の使用方法を考慮して反復経口投与とし、投与容量は10mL/kgとした。投与は各動物とも1日1回、10時00分から15時00分間に胃管を用いて強制的に行った。投与期間は「食

品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」に拠り 90 日とした。なお、解剖日を雌雄別に設定したため、雄では 90 日間、雌では 91 日間の投与とした。投与期間中の日数および週は、投与開始日あるいは週をそれぞれ投与第 1 日、投与第 1 週として起算した。

投与用量は、本試験に先立ち実施した予備試験の結果を基に決定した。すなわち、6 週齢の F344 系雄ラットに、ゴマ油不けん化物の 0(媒体)、100、300 あるいは 1000mg/kg を 14 日間反復経口投与した。その間、一般状態の観察を行い、体重および摂餌量を測定した。さらに、投与 14 日の翌日に剖検および血液学検査を実施した。その結果、14 日間の投与期間中、一般状態の異常は観察されず、体重ならびに摂餌量の推移には、対照群と被験物質投与群との間で差が認められなかった。また、

剖検の結果、肉眼所見に異常はみられず、血液学検査の結果にも異常は認められなかった。以上の結果から、ゴマ油不けん化物は 1000mg/kg までの投与で、強い毒性を示さないものと推定し、ゴマ油不けん化物の 90 日間反復経口投与毒性試験は高用量を 1000mg/kg、以下公比約 3 で、中および低用量をそれぞれ 300 ならびに 100mg/kg に設定した。なお、1000mg/kg 群に用いられる投与検体には 2.5%エタノールが含まれるため、別途、2.5%エタノール添加媒体を与える 2.5%エタノール添加対照群を設けた。

3. 試験群

本試験の群構成および動物番号を以下に示す。

群	投与物質および用量 (mg/kg)	投与容 量 (mL/kg)	動物番号	
			雄	雌
対照群	0.5%CMC Na	10	1~10	51~60
低用量群	ゴマ油不けん化物/100	10	11~20	61~70
中用量群	ゴマ油不けん化物/300	10	21~30	71~80
高用量群	ゴマ油不けん化物/1000	10	31~40	81~90
エタノール添加対照群	2.5%エタノール	10	41~50	91~100

群分けは、眼科学的検査あるいは一般状態の観察で異常が認められた雄2匹、雌5匹を除外し、検疫終了時の体重をもとにそのばらつきが小さくなるように、雄では体重の重い3匹、低い2匹、雌では体重の低い2匹を棄却し、体重別層化無作為抽出法で行った。個体識別は検疫並びに馴化期間中はフェルトペンで尾に入荷動物番号を標識し、飼育ケージには試験計画番号、性および入荷動物番号を表示した。群分け後は耳パンチにより一連の個体番号を標識した。また、飼育ケージには群毎に色彩の異なったカードに試験計画番号、群(投与量)および動物番号を記入して掛け個体識別の補助とした。

4. 動物および飼育方法

日本チャールス・リバー厚木飼育センターより雌雄の Fischer 系ラット (F344/DuCrj, SPF) 各 57 匹を 5 週齢で購入し、検疫と馴化を兼ねて 7 日間にわたり予備飼育した。予備飼育期間中、毎日一般状態を観察し、入荷日ならびに検疫終了日に体重を測定した。また、群分け前に 1 回、眼科学的検査を実施した。試験には、一般状態、体重の推移ならびに眼科学的検査成績に著しい異常の認められなかった雌雄各 50 匹を使用した(入荷日: [REDACTED]; 入荷時体重, 雄: 80.9~92.1g, 雌: 78.5~88.9g; 検疫終了時体重, 雄: 100.1~119.4g, 雌: 92.0~107.7g)。

動物は全飼育期間を通じて、許容湿度 21.0~25.0℃, 許容湿度 40.0~75.0%, 換気回数約 15 回/時, 照明時間 12 時間

(7~19 時点灯)に設定された飼育室内で、金属製金網床ケージ(220W×270D×190Hmm, 日本ケージ)に 1 匹ずつ収容し、固型飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業)および水道水([REDACTED])を自由摂取させて飼育した。

飼料(固型 CRF1)は使用したロット([REDACTED])については混入物の化学分析を日本食品分析センターで、微生物学的検査および組成分析をオリエンタル酵母工業で実施し、その成績を [REDACTED] における標準操作手順書に基づいて検討・確認した結果、試験に支障を来すような異常は認められなかった。また、[REDACTED] で水質検査を定期的に行い(4 回/年)、その成績を水道法に基づく水質基準に従って検討・確認した結果、試験に支障を来すような異常は認められなかった。

5. 検査法

一般状態の観察

全例について投与期間中毎日、投与前および投与後に一般状態を観察した。

体重および摂餌量の測定

全例について投与初日の投与前に体重を測定(投与第 1 週の測定)し、以降毎週 1 回の頻度で体重を測定した。さらに投与期間終了日および剖検日にも体重を測定した。

また、全例について毎週 1 回の体重測定日に給餌器を含む餌の重量を測定し、翌日までの差を摂餌量とした。

眼科学的検査

各群雌雄の動物番号が若い5匹について投与第86日に、双眼倒像鏡（バンテージ，キーラー）ならびに眼底カメラ（ジェネシス，興和）を用いて角膜，虹彩，結膜，硝子体，水晶体および眼底を観察した。

尿検査

各群雌雄の動物番号が若い5匹について、投与第86日に代謝ケージに収容し以下の項目について検査した。ただ

し色調，混濁度，沈査ならびにクリニテック 200+を用いて試験紙を使用し行う半定量的な検査については，代謝ケージ収容後約4時間の時点で排泄された尿を用いて，その他の項目については約24時間の蓄尿によって得られた尿を用いて検査した。

ナトリウムイオン，カリウムイオンおよび塩素イオンについては，求められた濃度に尿量を乗じて排泄量を算出した。

項目	測定法	使用機器
色調・混濁度	視診	クリニテック 200+
pH・潜血・蛋白・糖・ケトン体・ビリルビン・ウロビリノーゲン	試験紙法	(バイエル・メディカル)
沈渣	同上	同上
尿量	鏡検	光学顕微鏡
比重	計量	天秤
ナトリウムイオン濃度	重量法	同上
カリウムイオン濃度	イオン電極法	全自動電解質分析装置 EA05 (エイソトパー)
塩素イオン濃度	同上	同上
	同上	同上

血液学的検査

投与期間終了時に18～24時間の絶食の後，ペントバルビタールナトリウム麻酔下に EDTA-2K で抗凝固処理した注射筒を用いて腹部後大静脈から採血し，以下の項目について検査した。

以下に，測定項目，測定法および使用機器名を示した。白血球分類は，血液自動分析装置により自動的にを行い，検査の補助と

して作製した静脈血塗抹標本 (Wright-Giemsa 染色) の観察は行わなかった。尚，赤血球系の測定結果に被験物質投与による影響は疑われない事から，試験計画の通り網状赤血球比率の測定は行わなかった。

項目	測定法	使用機器
赤血球数(RBC)	自動 (電気抵抗法)	血液自動分析装置 CELL-DYN3500 (ダインボット)
白血球数(WBC)	同上 (フローサイトメリー・レーザー光散乱法/電気抵抗法)	同上
白血球分類	同上 (フローサイトメリー・レーザー光散乱法)	同上
血色素量(Hb)	同上 (吸光度法)	同上

平均赤血球容積 (MCV)	同上 (電気抵抗法)	同上
血小板数	同上 (電気抵抗法)	同上
ヘマトクリット値 (Ht)	計算 (RBC×MCV×0.001)	
平均赤血球色素量 (MCH)	計算 (Hb×1000/RBC)	
平均赤血球色素濃度 (MCHC)	計算 (Hb×100/Ht)	

血液生化学的検査

投与期間終了時にペントバルビタールナトリウム麻酔下に腹部後大静脈から無処置注射筒を用いて採血した血液を遠心分離して得られた血清を用いて、血清蛋白分画を除く以下の項目について検査した。血清蛋白分画の測定用には、無処置注射筒を用いて腹部後大静脈から採取した血液

を遠心分離して得られた血清を準備したが、総蛋白濃度、アルブミン濃度、A/G比のいずれにも被験物質投与の影響が認められなかったため、試験計画書記載の通り測定は実施しなかった。

以下に、測定項目、測定法および使用機器名を示した。

項目	測定法	使用機器
総蛋白質濃度	ビュレット法	生化学自動分析装置 COBAS-MIRA plus (ロシュ)
アルブミン濃度	BCG 法	同上
総コレステロール濃度	コレステロールオキシダーゼ・HDAOS 法	同上
グルコース濃度	ヘキソキナーゼ・G-6-PDH 法	同上
尿素窒素濃度 (BUN)	ウリアーゼ・G.I. DH 法	同上
クレアチニン濃度	Jaffé 法	同上
アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性	GSCC 法	同上
AST (GOT) 活性	IFCC 法	同上
ALT (GPT) 活性	同上	同上
γ-グルタミルトランスアミナーゼ (γ-GTP) 活性	同上	同上
トリグリセリド濃度	GPO・HDAOS (グリセリン消去) 法	同上
総ビリルビン濃度	アゾビリルビン法	同上
無機リン濃度 (Inorg. phos.)	モリブデン酸直接法	同上
カルシウム濃度	OCPC 法	同上
A/G 比	計算	同上
ナトリウムイオン濃度	イオン電極法	全自動電解質分析装置 EA05 (A&T)
カリウムイオン濃度	同上	同上
塩素イオン濃度	同上	同上
血清蛋白分画	電気泳動法	全自動電気泳動分析装置 エハライフ (ヘルテ)

病理学的検査

剖検および器官重量の測定

投与期間終了時生存していた全ての動物は採血後、放血致死させた後、剖検し器官および組織を肉眼的に観察するとともに、以下の器官の重量を測定し併せて各器官の体重に対する相対重量も算出した。

重量測定器官：脳、下垂体、顎下腺および舌下腺、甲状腺および上皮小体、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精囊（凝固腺重量を含む）、精巣上体、前立腺（腹側葉）、卵巣、子宮

病理組織学検査

全例について解剖時に以下の器官・組織を採取し精巣ならびに精巣上体はブアン液で、その他の器官は0.1Mリン酸緩衝10%ホルマリン液で固定した。対照群ならびに1000mg/kg群の全例については、固定器官・組織のうち、鼻腔（鼻甲介）およびジンバル腺を除く全ての器官・組織の組織学的検査を行った。

固定器官・組織名： 脳、脊髄、心臓、気管、気管支、肺、肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺（腹側葉）、精囊（凝固腺を含む）、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、大腿骨および大腿骨骨髄、胸骨および胸骨骨髄、胸腺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、眼球、ハーダー腺、視神経、骨格筋（下腿部）、坐骨神経、鼻腔（鼻甲介）、顎下腺、舌下腺、ジンバル腺、大動脈、皮膚（腹部）、卵巣、卵管、膣、子宮、乳腺および病変部

6. 統計学的処理法

体重、摂餌量、半定量検査を除く尿検査および血液学検査、血液生化学検査の値ならびに器官重量は、群ごとに平均値および標準偏差を求めた。次いで、エタノール添加対照群を除く4群に対してBartlettの方法により分散の一様性について検定（有意水準、5%）し、分散が一様である場合には一元配置型の分散分析を、一様でない場合は、Kruskal-Wallisの順位検定を実施した。一元配置型の分散分析の結果、群間に有意性が認められる（有意水準、5%）場合はDunnnett法により多重比較検定を実施した。一方、Kruskal-Wallisの順位検定の結果、群間に有意性（有意水準、5%）が認められる場合には、数値を順位変換した後、Dunnnett型の検定法で多重比較検定を実施した。ただし、いずれかの群で分散が0となった場合にはBartlettの検定は行わずに、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、その結果、群間に有意性が認められた場合（有意水準、5%）にはDunnnett型の検定法により多重比較を行った。一方、病理組織所見の集計においてグレード分けしたデータについてはMann-WhitneyのU検定により、また、陽性グレードの合計値はFisherの直接確率の片側検定により、対照群と1000mg/kg投与群との間の有意差検定を行った（有意水準、5%）。

C. 結果

1. 死亡状況

雌雄とも投与期間中に死亡は認められなかった。

2. 一般状態 (Table 1, 2)

全投与期間を通して雌雄とも一般状態の異常は観察されなかった。

3. 体重および摂餌量の推移 (Table 3~6)

全投与期間を通して、体重は雌雄とも対照群と被験物質投与各群との間に有意差は認められず、概ね順調な増加傾向を示した。

摂餌量は、雌の投与第 90 日から 91 日で 100 および 300mg/kg に有意な増加が認められたが、その他の期間の雌ならびに全投与期間の雄では、なんら影響がみられなかったことから、この摂餌量の増加は被験物質投与によるものではないものと判断した。

4. 眼科学的検査成績 (Table 7, 8)

眼科学的検査の結果、雌雄とも対照群を含む全例で硝子体動脈遺残が観察された。また、100mg/kg 投与群の雌雄各 1 例およびエタノール添加対照群の雌 2 例で、眼底の反射性亢進が片側性に認められた。なお、眼底の反射性亢進は一般的に網膜萎縮を示唆する所見であるが、この系統の動物でしばしば認められる変化であり、片側性の所見であったことから、被験物質投与による影響ではないと判断した。

5. 尿検査成績 (Table 9, 10)

雌雄とも各検査項目に異常は観察されなかった。

6. 血液学的検査成績 (Table 11, 12)

雌雄とも各検査項目に異常は観察されなかった。

7. 血液生化学的検査成績 (Table 13, 14)

1000mg/kg 投与群の雄では血漿中総コレステロール濃度および A/G 比の有意な増加が、雌では γ -GTP 活性の有意な増加がみられた。その他、各検査項目に異常は観察されなかった。

8. 病理学的所見

器官重量 (Table 15~18)

1000mg/kg 投与群では雌雄の肝臓で絶対重量および相対重量の有意な増加が認められた。300mg/kg 投与群では雌の肝臓で相対重量の有意な増加が認められた。雌の 1000mg/kg 投与群では副腎の絶対重量の増加がみられたが、片側副腎での有意な重量増加に起因した有意差であることから被験物質投与による影響ではないと判断した。その他、被験物質投与各群と対照群の間で各器官重量に差はみられなかった。

剖検所見 (Table 19, 20)

両側精巣および精巣上体の小型化が 100mg/kg 投与群の雄 1 例 (動物番号 17) にみられた。このほかの雌雄被験物質投与群、対照群、エタノール添加対照群の動物に肉眼的変化はみられなかった。

病理組織学的所見 (Table 21, 22)

100mg/kg 投与群の雄 1 例 (動物番号 17) の精巣には、強度の精細管萎縮が両側性に認められ、精巣上体管内に強度の細胞残屑が観察された。しかし、この精巣の変化は低用量群の 1 例のみに観察されたことから偶発的所見と判断した。このほか、Table

に示した所見が雌雄対照群, 1000mg/kg 投与群, エタノール添加対照群に観察された。いずれの所見も, 雌雄対照群と 1000mg/kg 投与群の間で, 発生頻度および変化の程度に有意差はなく, 自然発生性あるいは偶発所見としてしばしば観察される所見であった。

D. 考察および結論

1000mg/kg 投与群では, A/G 比および総コレステロール濃度の増加が雄に, γ -GTP 活性の増加が雌にみられた。A/G 比の有意な増加は, 同群の総蛋白質濃度およびアルブミン濃度に差が認められなかったことからグロブリン濃度の低下にると考えられる。しかし, 雄のみにみられた変化であったこと, 用量に相関した変化ではなかったことから, 被験物質投与に起因する変化である可能性は少ない。 γ -GTP 活性上昇および総コレステロール濃度の増大についても変化の程度が小さいこと, 片性のみに観察された所見であることを考慮すると被験物質投与に起因する変化の可能性

はきわめて低いと考えられる。 γ -GTP 活性はアルコール摂取と関連して増加する酵素であることが知られているが, エタノール添加対照群と対照群間の比較で差がみられなかったことから, 1000mg/kg 投与群においても被験物質に含まれる 2.5% エタノール投与の影響はなかったと推定される。

雌雄 1000mg/kg 投与群の肝臓では, 絶対および相対重量増加が観察された。しかし, 肝臓の病理組織所見では重量増加に対応すると考えられる肝細胞の肥大はなく, 脂肪化を示す空胞化の程度にも増強は認められなかったことから, 重量増加の原因は明らかにできなかった。また, 300mg/kg 投与群では, 雌の肝臓で相対重量増加が認められたが, 片性のみに観察されたこと, 肝機能に関連する血液生化学検査結果に変化が認められなかったことから, 偶発的な有意差と判断した。

以上の結果から, ゴマ油不けん化物投与の 90 日間反復投与時の NOAEL は 300mg/kg/day であると結論した。

Table 1

Clinical signs in male rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	0 ^{a)}	100	300	1000	2.5% ethanol
Number of animals	10	10	10	10	10
Number of dead animals	0	0	0	0	0
Clinical signs					
Abnormality	0	0	0	0	0

Values are number of animals with clinical signs

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

Table 2

Clinical signs in female rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	0 ^{a)}	100	300	1000	2.5% ethanol
Number of animals	10	10	10	10	10
Number of dead animals	0	0	0	0	0
Clinical signs					
Abnormality	0	0	0	0	0

Values are number of animals with clinical signs

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

Table 3

Body weight in male rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	Days of administration														
	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	90	
0 ^{a)}	118.4	146.6	174.7	196.6	214.3	227.3	238.7	247.7	256.1	265.8	271.2	276.6	278.6	280.8	
	±3.2 (10)	±6.7 (10)	±9.8 (10)	±10.5 (10)	±11.5 (10)	±12.2 (10)	±13.5 (10)	±13.5 (10)	±14.1 (10)	±14.4 (10)	±15.8 (10)	±16.6 (10)	±17.3 (10)	±17.0 (10)	
100	116.9	145.3	173.5	194.5	211.5	224.1	235.1	243.2	252.5	259.7	266.5	272.1	275.1	276.7	
	±3.3 (10)	±6.1 (10)	±8.9 (10)	±9.5 (10)	±10.0 (10)	±10.0 (10)	±11.7 (10)	±13.4 (10)	±13.6 (10)	±14.3 (10)	±14.6 (10)	±14.9 (10)	±14.2 (10)	±15.3 (10)	
300	116.6	145.7	174.8	197.9	217.5	231.4	242.7	252.8	261.5	272.1	277.6	284.1	287.0	289.4	
	±3.0 (10)	±6.6 (10)	±8.7 (10)	±9.0 (10)	±8.7 (10)	±8.7 (10)	±8.5 (10)	±9.3 (10)	±10.5 (10)	±12.2 (10)	±11.8 (10)	±12.1 (10)	±14.7 (10)	±14.0 (10)	
1000	116.5	145.2	172.5	194.2	212.5	225.3	235.9	245.3	255.1	264.6	270.8	274.7	278.7	280.7	
	±3.4 (10)	±6.6 (10)	±9.9 (10)	±10.5 (10)	±10.1 (10)	±10.2 (10)	±11.3 (10)	±11.8 (10)	±12.7 (10)	±12.6 (10)	±12.8 (10)	±13.3 (10)	±14.7 (10)	±14.6 (10)	
2.5% ethanol	116.5	147.0	176.9	200.9	218.7	232.2	244.0	254.5	263.2	272.5	279.8	285.3	289.1	290.2	
	±3.8 (10)	±5.9 (10)	±8.1 (10)	±9.3 (10)	±11.4 (10)	±11.7 (10)	±11.8 (10)	±12.1 (10)	±13.8 (10)	±14.3 (10)	±14.7 (10)	±15.1 (10)	±16.9 (10)	±16.3 (10)	

a), vehicle control (0.5% CMC Na)

Values represent as mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 4

Body weight in female rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	Days of administration														
	1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	91	
0 ^{a)}	102.1	115.2	126.0	133.5	140.4	145.0	149.2	152.5	154.7	158.6	160.5	163.0	163.8	165.8	
	±2.2 (10)	±2.6 (10)	±3.2 (10)	±3.5 (10)	±3.5 (10)	±4.8 (10)	±4.8 (10)	±5.1 (10)	±5.6 (10)	±5.4 (10)	±5.1 (10)	±6.1 (10)	±5.6 (10)	±5.8 (10)	
100	102.6	116.2	127.2	134.3	142.0	147.0	151.0	154.2	157.4	159.9	162.1	165.0	164.8	167.0	
	±2.9 (10)	±3.8 (10)	±3.8 (10)	±4.5 (10)	±4.0 (10)	±5.1 (10)	±5.7 (10)	±5.6 (10)	±6.0 (10)	±5.7 (10)	±7.3 (10)	±6.6 (10)	±7.2 (10)	±6.8 (10)	
300	103.0	117.1	127.4	134.7	141.5	147.1	151.0	154.0	156.1	159.9	163.4	165.8	165.3	168.0	
	±3.1 (10)	±4.3 (10)	±5.2 (10)	±5.2 (10)	±5.8 (10)	±6.3 (10)	±6.6 (10)	±6.8 (10)	±7.2 (10)	±7.3 (10)	±7.0 (10)	±7.9 (10)	±7.9 (10)	±7.3 (10)	
1000	102.2	117.4	128.4	136.2	143.5	148.7	153.0	155.7	158.7	163.1	166.0	169.1	169.5	172.0	
	±2.7 (10)	±3.5 (10)	±4.5 (10)	±4.4 (10)	±5.9 (10)	±5.7 (10)	±6.6 (10)	±6.5 (10)	±6.3 (10)	±6.3 (10)	±6.6 (10)	±6.6 (10)	±7.0 (10)	±7.2 (10)	
2.5% ethanol	102.0	114.8	124.5	132.7	141.0	144.8	148.5	152.1	154.1	158.2	160.3	163.4	163.7	165.9	
	±3.0 (10)	±4.3 (10)	±5.0 (10)	±6.7 (10)	±7.4 (10)	±8.3 (10)	±8.2 (10)	±8.6 (10)	±10.5 (10)	±9.9 (10)	±10.6 (10)	±10.7 (10)	±11.0 (10)	±11.5 (10)	

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

Values represent as mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 5

Food intake in male rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	Days of administration														
	1-2	8-9	15-16	22-23	29-30	36-37	43-44	50-51	57-58	64-65	71-72	78-79	85-86	89-90	
0 ^{a)}	12.9 ± 1.2 (10)	13.8 ± 1.2 (10)	14.8 ± 1.3 (10)	15.5 ± 1.5 (10)	14.8 ± 1.0 (10)	15.9 ± 1.2 (10)	13.8 ± 1.7 (10)	14.3 ± 1.4 (10)	13.6 ± 1.7 (10)	14.2 ± 1.8 (10)	13.4 ± 1.1 (10)	14.0 ± 1.2 (10)	14.4 ± 1.7 (10)	13.4 ± 1.0 (10)	
100	13.3 ± 0.6 (10)	13.8 ± 1.0 (10)	14.9 ± 0.9 (10)	16.1 ± 0.9 (10)	14.9 ± 1.3 (10)	15.5 ± 1.2 (10)	13.8 ± 1.4 (10)	14.3 ± 1.5 (10)	12.9 ± 1.0 (10)	13.4 ± 1.6 (10)	13.1 ± 1.5 (10)	13.1 ± 1.3 (10)	14.5 ± 1.9 (10)	13.6 ± 1.2 (10)	
300	13.4 ± 1.1 (10)	14.4 ± 1.1 (10)	15.0 ± 1.1 (10)	16.1 ± 1.7 (10)	15.2 ± 0.9 (10)	15.7 ± 0.6 (10)	14.3 ± 0.9 (10)	15.1 ± 0.9 (10)	14.5 ± 1.6 (10)	13.7 ± 0.7 (10)	14.0 ± 1.2 (10)	12.6 ± 3.4 (10)	14.3 ± 1.1 (10)	13.6 ± 1.5 (10)	
1000	12.9 ± 1.0 (10)	13.1 ± 1.8 (10)	14.2 ± 1.0 (10)	15.7 ± 0.7 (10)	15.0 ± 1.5 (10)	14.9 ± 0.7 (10)	13.3 ± 1.2 (10)	14.4 ± 1.4 (10)	13.6 ± 1.3 (10)	13.5 ± 0.9 (10)	13.2 ± 0.7 (10)	13.9 ± 1.0 (10)	14.5 ± 1.1 (10)	13.7 ± 1.5 (10)	
2.5% ethanol	12.8 ± 0.9 (10)	14.7 ± 1.3 (10)	15.4 ± 1.2 (10)	15.9 ± 1.5 (10)	15.9 ± 1.1 (10)	15.9 ± 1.3 (10)	14.7 ± 1.0 (10)	14.7 ± 1.8 (10)	13.5 ± 0.9 (10)	13.7 ± 1.3 (10)	13.5 ± 1.8 (10)	14.1 ± 1.4 (10)	14.5 ± 1.5 (10)	13.3 ± 1.1 (10)	

a), vehicle control (0.5%CMCNa)

Values represent as mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

Table 6

Food intake in female rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	Days of administration													
	1-2	8-9	15-16	22-23	29-30	36-37	43-44	50-51	57-58	64-65	71-72	78-79	85-86	90-91
0 ^{a)}	10.9 ± 0.7 (10)	10.9 ± 0.4 (10)	10.1 ± 0.9 (10)	10.8 ± 1.1 (10)	10.5 ± 0.8 (10)	10.2 ± 1.1 (10)	9.7 ± 1.0 (10)	9.4 ± 1.3 (10)	9.5 ± 0.9 (10)	9.0 ± 0.9 (10)	8.7 ± 1.3 (10)	9.1 ± 1.0 (10)	8.9 ± 1.2 (10)	8.5 ± 1.3 (10)
100	10.9 ± 0.7 (10)	10.7 ± 0.8 (10)	10.9 ± 0.7 (10)	10.8 ± 0.9 (10)	10.3 ± 0.6 (10)	10.8 ± 1.3 (10)	10.1 ± 1.2 (10)	10.3 ± 1.4 (10)	9.5 ± 1.5 (10)	10.0 ± 0.9 (10)	9.2 ± 0.9 (10)	9.7 ± 0.9 (10)	9.6 ± 1.0 (10)	10.1 ^{**} ± 1.3 (10)
300	11.0 ± 0.8 (10)	10.4 ± 0.7 (10)	10.4 ± 0.8 (10)	10.0 ± 1.0 (10)	10.6 ± 0.8 (10)	10.0 ± 0.8 (10)	9.6 ± 1.4 (10)	9.7 ± 0.8 (10)	9.1 ± 0.9 (10)	9.9 ± 1.1 (10)	9.3 ± 1.1 (10)	9.5 ± 1.0 (10)	9.2 ± 1.2 (10)	9.9 [*] ± 0.9 (10)
1000	11.2 ± 0.7 (10)	10.8 ± 0.9 (10)	10.2 ± 0.6 (10)	11.0 ± 0.9 (10)	10.2 ± 1.1 (10)	10.4 ± 1.1 (10)	10.0 ± 1.0 (10)	10.1 ± 1.2 (10)	9.6 ± 0.8 (10)	9.8 ± 1.3 (10)	9.6 ± 0.8 (10)	10.2 ± 1.1 (10)	9.5 ± 1.2 (10)	9.6 ± 0.6 (10)
2.5% ethanol	10.7 ± 0.7 (10)	10.4 ± 1.0 (10)	10.5 ± 1.2 (10)	10.5 ± 1.0 (10)	10.1 ± 1.5 (10)	9.7 ± 1.6 (10)	9.8 ± 1.4 (10)	9.7 ± 1.3 (10)	9.0 ± 1.1 (10)	9.9 ± 1.5 (10)	8.9 ± 0.5 (10)	10.4 ± 1.4 (10)	9.3 ± 1.7 (10)	9.2 ± 1.0 (10)

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

Values represent as mean ± S.D. in grams

Parentheses indicate the number of animals

*, significant difference from control, p<0.05

**, significant difference from control, p<0.01

Table 7

Ophthalmological findings in male rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 84 days

Dose (mg/kg)	Number of animals	Persistent hyaloid artery		Hyperreflectivity in fundus	
		E	B	E	B
0 ^{a)}	5	0	5	5	0
100	5	0	5	4	0
300	5	0	5	5	0
1000	5	0	5	5	0
2.5% ethanol	5	0	5	5	0

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

-, not observed

E, observed on either right or left eye

B, observed on the both eyes

Table 8

Ophthalmological findings in female rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 84 days

Dose (mg/kg)	Number of animals	Persistent hyaloid artery		Hyperreflectivity in fundus	
		-	E B	-	E B
0 ^{a)}	5	0	0 5	5	0 0
100	5	0	0 5	4	1 0
300	5	0	0 5	5	0 0
1000	5	0	0 5	5	0 0
2.5% ethanol	5	0	0 5	3	2 0

a), vehicle control (0.5%CMC Na)
; not observed

E, observed on either right or left eye

B, observed on the both eyes

Table 10

Urinalysis in female rats administered orally with scirelo gum for 86 days

Dose (mg/kg)	Number of animals	Color		Turbidity ^{b)}	pH			Protein ^{c)}	Glucose ^{d)}		Ketone ^{d)}	Bilirubin ^{d)}		Occult blood ^{d)}		Urobilinogen ^{e)}	
		Light	Yellow		7.5	8.0	8.5		≥9.0	-		+	-	+	-	+	-
0 ^{f)}	5	5	5	5	1	0	0	4	5	0	5	5	0	5	0	5	0
100	5	5	5	5	0	0	0	5	5	0	5	5	0	5	0	5	0
300	5	5	5	5	0	0	1	4	5	0	5	5	0	5	0	5	0
1000	5	5	5	5	0	0	0	5	5	0	5	5	0	5	0	5	0
2.5% ethanol	5	5	5	5	0	0	1	4	4	1	5	4	1	5	5	4	1

Dose (mg/kg)	Number of animals	Urinary sediment ^{g)}			Urine volume ^{h)} (mL/24hr)	Specific gravity ^{h)}	Electrolyte, density ^{h)} (mEq/L)			Electrolyte, gross volume ^{h)} (mEq/24 hr)						
		Red blood cell	White blood cell	Epithelial cell			Cast	N.O.	Crystal	N.O.	N.O.	Na	K	Cl	Na	K
0 ^{f)}	5	5	5	5	5	5	5	5	9.2	1.047	106.5	198.8	134.9	0.96	1.77	1.20
									±2.1	±0.008	±24.8	±36.7	±31.8	±0.24	±0.25	±0.22
100	5	5	5	5	5	5	5	5	9.3	1.042	88.7	180.4	122.4	0.80	1.62	1.09
									±2.5	±0.008	±23.1	±33.3	±28.8	±0.20	±0.22	±0.17
300	5	5	5	5	5	5	5	5	12.8	1.035	76.9	151.1	95.4	0.83	1.67	1.03
									±5.9	±0.012	±35.7	±57.6	±39.4	±0.17	±0.18	±0.20
1000	5	5	5	5	5	5	5	5	9.5	1.040	89.6	181.9	120.2	0.83	1.70	1.11
									±1.7	±0.005	±21.0	±22.7	±21.4	±0.16	±0.20	±0.16
2.5% ethanol	5	5	5	5	5	5	5	5	8.3	1.043	93.7	187.5	124.5	0.79	1.56	1.04
									±1.2	±0.004	±20.6	±26.2	±22.9	±0.25	±0.30	±0.23

a), values represent as number of animals

b), -, negative

c), -, negative; t, trace

d), -, negative; +, slight

e), t, 0.1 ≤ and < 1.0 EU/dL; +, 1.0 ≤ and < 2.0 EU/dL

f), vehicle control (0.5% CMC Na)

g), values represent as mean ± S.D.

N.O., not observed

Table 11

Hematological findings in male rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
0 ^{a)}	946 ± 33 (10)	15.7 ± 0.5 (10)	47.1 ± 1.6 (10)	49.7 ± 0.3 (10)	16.6 ± 0.2 (10)	33.4 ± 0.3 (10)
100	942 ± 18 (10)	15.7 ± 0.3 (10)	47.2 ± 1.0 (10)	50.1 ± 0.4 (10)	16.7 ± 0.1 (10)	33.3 ± 0.3 (10)
300	947 ± 15 (10)	15.8 ± 0.2 (10)	47.3 ± 0.6 (10)	50.0 ± 0.4 (10)	16.6 ± 0.2 (10)	33.3 ± 0.3 (10)
1000	935 ± 12 (10)	15.6 ± 0.3 (10)	46.8 ± 0.8 (10)	50.1 ± 0.3 (10)	16.7 ± 0.1 (10)	33.3 ± 0.2 (10)
2.5% ethanol	957 ± 27 (10)	15.9 ± 0.4 (10)	47.8 ± 1.0 (10)	50.0 ± 0.4 (10)	16.6 ± 0.1 (10)	33.3 ± 0.3 (10)

Dose (mg/kg)	WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	Neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\mu\text{L}$)
0 ^{a)}	47.8 ± 9.3 (10)	24 ± 4 (10)	1 ± 1 (10)	0 ± 0 (10)	4 ± 2 (10)	71 ± 6 (10)	75.3 ± 3.9 (10)
100	43.6 ± 8.6 (10)	26 ± 6 (10)	1 ± 1 (10)	0 ± 0 (10)	4 ± 1 (10)	69 ± 6 (10)	70.6 ± 4.6 (10)
300	40.9 ± 5.7 (10)	28 ± 7 (10)	1 ± 1 (10)	0 ± 0 (10)	5 ± 2 (10)	67 ± 8 (10)	72.9 ± 6.4 (10)
1000	40.9 ± 5.6 (10)	26 ± 6 (10)	1 ± 1 (10)	0 ± 0 (10)	4 ± 2 (10)	68 ± 6 (10)	70.3 ± 7.1 (10)
2.5% ethanol	41.6 ± 4.7 (10)	29 ± 7 (10)	2 ± 1 (10)	0 ± 0 (10)	5 ± 3 (10)	64 ± 8 (10)	73.9 ± 4.7 (10)

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 12

Hematological findings in female rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
0 ^{a)}	852 ± 16 (10)	15.3 ± 0.3 (10)	45.5 ± 0.7 (10)	53.5 ± 0.5 (10)	17.9 ± 0.2 (10)	33.5 ± 0.4 (10)
100	858 ± 21 (10)	15.3 ± 0.4 (10)	45.8 ± 1.3 (10)	53.4 ± 0.3 (10)	17.8 ± 0.1 (10)	33.4 ± 0.2 (10)
300	839 ± 26 (10)	14.9 ± 0.5 (10)	44.8 ± 1.4 (10)	53.4 ± 0.3 (10)	17.8 ± 0.2 (10)	33.3 ± 0.5 (10)
1000	858 ± 22 (10)	15.2 ± 0.4 (10)	45.5 ± 1.1 (10)	53.1 ± 0.3 (10)	17.7 ± 0.2 (10)	33.4 ± 0.4 (10)
2.5% ethanol	856 ± 27 (10)	15.3 ± 0.5 (10)	45.7 ± 1.3 (10)	53.4 ± 0.4 (10)	17.9 ± 0.2 (10)	33.5 ± 0.3 (10)

Dose (mg/kg)	WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	Neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Lymphocyte (%)	Platelet ($\times 10^4/\mu\text{L}$)
0 ^{a)}	39.2 ± 7.0 (10)	21 ± 7 (10)	1 ± 0 (10)	0 ± 0 (10)	4 ± 2 (10)	74 ± 8 (10)	72.4 ± 5.7 (10)
100	37.2 ± 4.1 (10)	22 ± 5 (10)	2 ± 1 (10)	0 ± 0 (10)	4 ± 1 (10)	73 ± 6 (10)	68.6 ± 3.6 (10)
300	37.3 ± 6.1 (10)	20 ± 5 (10)	2 ± 1 (10)	0 ± 0 (10)	4 ± 1 (10)	75 ± 5 (10)	72.7 ± 5.2 (10)
1000	37.0 ± 5.7 (10)	23 ± 4 (10)	1 ± 0 (10)	0 ± 0 (10)	4 ± 2 (10)	72 ± 6 (10)	76.2 ± 5.5 (10)
2.5% ethanol	37.9 ± 6.7 (10)	20 ± 4 (10)	1 ± 1 (10)	0 ± 0 (10)	3 ± 2 (10)	76 ± 5 (10)	74.0 ± 4.6 (10)

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

Table 13
Blood biochemical findings in male rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	Tri-glyceride (mg/dL)
0 ^{a)}	6.1 ±0.2 (10)	3.9 ±0.2 (10)	1.72 ±0.07 (10)	22 ±2 (10)	0.6 ±0.1 (10)	127 ±12 (10)	56 ±5 (10)	49 ±17 (10)
100	6.0 ±0.1 (10)	3.9 ±0.1 (10)	1.80 ±0.07 (10)	22 ±2 (10)	0.6 ±0.1 (10)	131 ±18 (10)	56 ±4 (10)	48 ±12 (10)
300	6.1 ±0.1 (10)	3.8 ±0.1 (10)	1.72 ±0.08 (10)	22 ±2 (10)	0.7 ±0.1 (10)	133 ±13 (10)	59 ±4 (10)	51 ±20 (10)
1000	6.0 ±0.1 (10)	3.9 ±0.1 (10)	1.89 ^{**} ±0.12 (10)	21 ±2 (10)	0.7 ±0.1 (10)	131 ±13 (10)	64 ^{**} ±7 (10)	47 ±15 (10)
2.5% ethanol	6.0 ±0.1 (10)	3.9 ±0.1 (10)	1.77 ±0.07 (10)	22 ±2 (10)	0.6 ±0.1 (10)	128 ±19 (10)	57 ±4 (10)	51 ±12 (10)

Dose (mg/kg)	ALP (U/L)	GPT (ALT) (U/L)	GOT (AST) (U/L)	γ-GTP (U/L)	Total bilirubin (mg/dL)	Inorganic phosphorus (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0 ^{a)}	247 ±16 (10)	42 ±5 (10)	99 ±19 (10)	1 ±1 (10)	0.04 ±0.01 (10)	7.0 ±0.8 (10)	9.7 ±0.3 (10)	145.2 ±1.0 (10)	3.92 ±0.20 (10)	108.3 ±1.9 (10)
100	256 ±22 (10)	44 ±6 (10)	100 ±10 (10)	1 ±1 (10)	0.03 ±0.02 (10)	6.9 ±0.8 (10)	9.7 ±0.2 (10)	145.3 ±0.6 (10)	4.06 ±0.24 (10)	107.8 ±1.3 (10)
300	244 ±24 (10)	43 ±6 (10)	96 ±18 (10)	1 ±1 (10)	0.04 ±0.02 (10)	7.2 ±0.4 (10)	9.7 ±0.2 (10)	145.3 ±0.9 (10)	3.87 ±0.20 (10)	108.1 ±1.8 (10)
1000	232 ±22 (10)	43 ±6 (10)	93 ±11 (10)	1 ±1 (10)	0.04 ±0.01 (10)	7.1 ±0.8 (10)	9.7 ±0.1 (10)	144.5 ±1.1 (10)	3.86 ±0.20 (10)	108.7 ±2.1 (10)
2.5% ethanol	229 ±21 (10)	44 ±5 (10)	96 ±11 (10)	0 ±0 (10)	0.04 ±0.01 (10)	7.0 ±0.5 (10)	9.7 ±0.2 (10)	145.0 ±0.7 (10)	3.94 ±0.24 (10)	108.3 ±1.6 (10)

a), vehicle control (0.5%CMC.Na)
Values represent as mean ± S.D.
Parentheses indicate the number of animals
^{**}, significant difference from control, p<0.01

Table 14

Blood biochemical findings in female rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	Total protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G	BUN (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Total cholesterol (mg/dL)	Tri-glyceride (mg/dL)
0 ^{a)}	6.0 ± 0.2 (10)	3.9 ± 0.1 (10)	1.89 ± 0.11 (10)	24 ± 2 (10)	0.7 ± 0.2 (10)	118 ± 8 (10)	72 ± 7 (10)	19 ± 4 (10)
100	5.8 ± 0.1 (10)	3.8 ± 0.1 (10)	1.93 ± 0.10 (10)	24 ± 3 (10)	0.7 ± 0.1 (10)	109 ± 10 (10)	69 ± 4 (10)	22 ± 5 (10)
300	5.9 ± 0.2 (10)	3.9 ± 0.1 (10)	1.92 ± 0.09 (10)	24 ± 2 (10)	0.8 ± 0.1 (10)	117 ± 12 (10)	72 ± 5 (10)	18 ± 4 (10)
1000	6.0 ± 0.2 (10)	3.9 ± 0.2 (10)	1.91 ± 0.14 (10)	23 ± 2 (10)	0.7 ± 0.1 (10)	115 ± 7 (10)	76 ± 7 (10)	20 ± 4 (10)
2.5% ethanol	5.9 ± 0.1 (10)	3.8 ± 0.1 (10)	1.88 ± 0.11 (10)	24 ± 2 (10)	0.6 ± 0.1 (10)	114 ± 8 (10)	68 ± 3 (10)	19 ± 3 (10)

Dose (mg/kg)	ALP (U/L)	GPT (ALT) (U/L)	GOT (AST) (U/L)	γ-GTP (U/L)	Total bilirubin (mg/dL)	Inorganic phosphorus (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
0 ^{a)}	177 ± 14 (10)	36 ± 4 (10)	89 ± 7 (10)	1 ± 1 (10)	0.04 ± 0.01 (10)	5.4 ± 0.6 (10)	9.4 ± 0.2 (10)	144.9 ± 0.6 (10)	3.61 ± 0.23 (10)	108.3 ± 0.8 (10)
100	173 ± 12 (10)	37 ± 8 (10)	95 ± 16 (10)	1 ± 1 (10)	0.04 ± 0.01 (10)	5.8 ± 0.6 (10)	9.4 ± 0.2 (10)	144.3 ± 0.7 (10)	3.53 ± 0.15 (10)	108.8 ± 0.9 (10)
300	171 ± 15 (10)	36 ± 5 (10)	85 ± 16 (10)	1 ± 1 (10)	0.03 ± 0.01 (10)	5.8 ± 0.7 (10)	9.5 ± 0.1 (10)	144.3 ± 0.7 (10)	3.60 ± 0.22 (10)	108.5 ± 1.4 (10)
1000	163 ± 21 (10)	39 ± 13 (10)	88 ± 14 (10)	2* ± 1 (10)	0.04 ± 0.01 (10)	5.5 ± 0.7 (10)	9.6 ± 0.2 (10)	144.2 ± 0.5 (10)	3.66 ± 0.28 (10)	109.1 ± 1.1 (10)
2.5% ethanol	168 ± 15 (10)	33 ± 3 (10)	88 ± 7 (10)	1 ± 1 (10)	0.02 ± 0.01 (10)	5.6 ± 0.5 (10)	9.4 ± 0.2 (10)	144.0 ± 0.8 (10)	3.61 ± 0.28 (10)	109.1 ± 0.6 (10)

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

*, significant difference from control, p<0.05

Table 15

Absolute organ weight in male rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days.

Dose (mg/kg)	Terminal body weight (g)	Brain (mg)	Thymus (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Liver (mg)	Kidneys (mg)	Spleen (mg)	Submaxillary glands (mg)
0 ^{a)}	261.0	1803.6	123.7	809.8	782.9	6488.7	1630.0	527.0	408.6
	± 16.9 (10)	± 35.1 (10)	± 17.1 (10)	± 52.5 (10)	± 42.1 (10)	± 564.8 (10)	± 82.6 (10)	± 44.9 (10)	± 21.5 (10)
100	256.7	1819.4	121.5	796.4	761.0	6328.4	1601.1	507.3	399.3
	± 14.5 (10)	± 26.2 (10)	± 15.5 (10)	± 38.5 (10)	± 39.8 (10)	± 427.3 (10)	± 94.0 (10)	± 39.7 (10)	± 31.7 (10)
300	269.0	1817.0	125.5	797.7	787.0	6845.1	1638.9	533.5	413.5
	± 13.3 (10)	± 33.9 (10)	± 13.1 (10)	± 38.0 (10)	± 28.4 (10)	± 499.4 (10)	± 117.1 (10)	± 34.5 (10)	± 10.5 (10)
1000	261.5	1826.4	112.3	816.4	791.5	7067.6*	1633.5	531.1	402.9
	± 13.8 (10)	± 44.4 (10)	± 15.5 (10)	± 21.6 (10)	± 35.4 (10)	± 509.4 (10)	± 96.5 (10)	± 31.2 (10)	± 24.7 (10)
2.5% ethanol	270.7	1845.9	122.9	815.4	790.7	6609.2	1660.6	535.3	404.7
	± 16.5 (10)	± 32.1 (10)	± 19.5 (10)	± 52.1 (10)	± 28.2 (10)	± 494.8 (10)	± 77.4 (10)	± 42.3 (10)	± 22.5 (10)

Dose (mg/kg)	Testes (mg)	Epididymides (mg)	Ventral prostate (mg)	Seminal vesicles (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)	Adrenal glands (mg)
0 ^{a)}	2948.7	840.3	210.2	885.1	6.5	10.5	37.6
	± 67.5 (10)	± 38.3 (10)	± 44.0 (10)	± 97.3 (10)	± 0.6 (10)	± 2.1 (10)	± 1.8 (10)
100	2693.6	789.8	214.1	869.7	6.3	11.8	37.7
	± 675.8 (10)	± 132.8 (10)	± 38.6 (10)	± 99.4 (10)	± 1.0 (10)	± 1.5 (10)	± 3.6 (10)
300	2945.9	850.8	212.5	866.2	7.1	11.7	38.9
	± 71.8 (10)	± 35.8 (10)	± 39.9 (10)	± 70.1 (10)	± 1.1 (10)	± 2.9 (10)	± 3.3 (10)
1000	2896.9	848.0	227.3	952.3	6.4	12.7	38.6
	± 111.2 (10)	± 50.7 (10)	± 52.4 (10)	± 144.3 (10)	± 0.5 (10)	± 1.8 (10)	± 2.9 (10)
2.5% ethanol	2955.5	855.0	243.1	890.3	6.9	10.5	38.6
	± 93.2 (10)	± 29.4 (10)	± 68.2 (10)	± 130.1 (10)	± 0.6 (10)	± 1.9 (10)	± 3.7 (10)

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

*, significant difference from control, p<0.05

Table 16

Absolute organ weight in female rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	Terminal body weight (g)	Brain (mg)	Thymus (mg)	Heart (mg)	Lung (mg)	Liver (mg)	Kidneys (mg)	Spleen (mg)	Submaxillary glands (mg)
0 ^{a)}	151.7 ± 5.5 (10)	1739.0 ± 34.1 (10)	115.2 ± 9.3 (10)	532.0 ± 27.5 (10)	598.9 ± 16.4 (10)	3695.7 ± 209.0 (10)	1008.3 ± 37.2 (10)	351.6 ± 11.2 (10)	295.0 ± 13.9 (10)
100	152.4 ± 7.0 (10)	1725.6 ± 22.9 (10)	121.4 ± 8.9 (10)	542.4 ± 19.2 (10)	611.0 ± 18.7 (10)	3711.4 ± 141.4 (10)	1020.6 ± 41.7 (10)	359.5 ± 14.1 (10)	296.2 ± 5.7 (10)
300	153.3 ± 6.6 (10)	1743.0 ± 28.0 (10)	120.1 ± 12.1 (10)	556.6 ± 25.8 (10)	618.9 ± 40.5 (10)	3880.9 ± 165.6 (10)	1038.6 ± 42.3 (10)	358.3 ± 17.9 (10)	294.3 ± 15.0 (10)
1000	157.0 ± 6.8 (10)	1748.5 ± 30.5 (10)	119.8 ± 11.2 (10)	554.0 ± 22.8 (10)	620.6 ± 24.9 (10)	4121.5** ± 194.3 (10)	1055.4 ± 50.2 (10)	372.6 ± 22.4 (10)	293.1 ± 6.8 (10)
2.5% ethanol	151.2 ± 10.5 (10)	1735.7 ± 32.8 (10)	120.9 ± 12.5 (10)	526.2 ± 37.8 (10)	596.8 ± 31.8 (10)	3697.7 ± 265.3 (10)	1031.6 ± 50.3 (10)	358.0 ± 20.2 (10)	285.5 ± 12.6 (10)

Dose (mg/kg)	Uterus (mg)	Ovaries (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)	Adrenal glands (mg)
0 ^{a)}	333.4 ± 47.0 (10)	47.8 ± 3.1 (10)	9.4 ± 1.1 (10)	10.2 ± 1.4 (10)	43.7 ± 2.1 (10)
100	374.2 ± 98.1 (10)	50.7 ± 3.7 (10)	9.4 ± 1.1 (10)	9.5 ± 1.5 (10)	45.5 ± 3.5 (10)
300	354.0 ± 50.4 (10)	50.9 ± 3.9 (10)	10.3 ± 1.2 (10)	9.0 ± 1.5 (10)	44.1 ± 2.9 (10)
1000	348.9 ± 38.7 (10)	48.6 ± 3.0 (10)	9.7 ± 1.6 (10)	9.4 ± 1.6 (10)	47.6* ± 3.4 (10)
2.5% ethanol	361.6 ± 107.6 (10)	45.9 ± 6.5 (10)	9.5 ± 1.2 (10)	8.1 ± 1.1 (10)	42.8 ± 3.6 (10)

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

*, significant difference from control, p<0.05

**, significant difference from control, p<0.01

Table 17

Relative organ weight in male rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	Terminal body weight (g)	Brain (mg/g)	Thymus (mg/g)	Heart (mg/g)	Lung (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Spleen (mg/g)	Submaxillary glands (mg/g)
0 ^{a)}	261.0	6.932	0.473	3.104	3.005	24.852	6.255	2.020	1.569
	±16.9 (10)	±0.376 (10)	±0.055 (10)	±0.086 (10)	±0.153 (10)	±1.177 (10)	±0.227 (10)	±0.122 (10)	±0.096 (10)
100	256.7	7.111	0.473	3.108	2.968	24.646	6.241	1.975	1.555
	±14.5 (10)	±0.451 (10)	±0.055 (10)	±0.156 (10)	±0.132 (10)	±0.470 (10)	±0.228 (10)	±0.080 (10)	±0.069 (10)
300	269.0	6.772	0.467	2.970	2.930	25.439	6.095	1.984	1.540
	±13.3 (10)	±0.390 (10)	±0.047 (10)	±0.149 (10)	±0.123 (10)	±1.080 (10)	±0.350 (10)	±0.083 (10)	±0.057 (10)
1000	261.5	7.000	0.429	3.127	3.031	27.015**	6.248	2.032	1.542
	±13.8 (10)	±0.391 (10)	±0.053 (10)	±0.129 (10)	±0.140 (10)	±1.042 (10)	±0.209 (10)	±0.093 (10)	±0.076 (10)
2.5% ethanol	270.7	6.838	0.456	3.015	2.926	24.400	6.140	1.976	1.498
	±16.5 (10)	±0.372 (10)	±0.083 (10)	±0.140 (10)	±0.122 (10)	±0.572 (10)	±0.166 (10)	±0.081 (10)	±0.084 (10)

Dose (mg/kg)	Testes (mg/g)	Epididymides (mg/g)	Ventral prostate (mg/g)	Seminal vesicles (mg/g)	Pituitary gland (mg/g)	Thyroid gland (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)
0 ^{a)}	11.331	3.226	0.808	3.395	0.025	0.040	0.145
	±0.558 (10)	±0.155 (10)	±0.171 (10)	±0.352 (10)	±0.002 (10)	±0.008 (10)	±0.009 (10)
100	10.514	3.083	0.838	3.389	0.024	0.046	0.148
	±2.674 (10)	±0.532 (10)	±0.160 (10)	±0.342 (10)	±0.004 (10)	±0.007 (10)	±0.015 (10)
300	10.978	3.167	0.789	3.221	0.026	0.044	0.145
	±0.636 (10)	±0.145 (10)	±0.135 (10)	±0.213 (10)	±0.004 (10)	±0.010 (10)	±0.015 (10)
1000	11.092	3.246	0.873	3.654	0.024	0.049	0.148
	±0.444 (10)	±0.180 (10)	±0.207 (10)	±0.597 (10)	±0.001 (10)	±0.008 (10)	±0.015 (10)
2.5% ethanol	10.938	3.165	0.895	3.293	0.025	0.039	0.143
	±0.430 (10)	±0.146 (10)	±0.226 (10)	±0.492 (10)	±0.001 (10)	±0.006 (10)	±0.015 (10)

a), vehicle control (0.5%CMC Na₂)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

**, significant difference from control, p<0.01

Table 18.

Relative organ weight in female rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose (mg/kg)	Terminal body weight (g)	Brain (mg/g)	Thymus (mg/g)	Heart (mg/g)	Lung (mg/g)	Liver (mg/g)	Kidneys (mg/g)	Spleen (mg/g)	Submaxillary glands (mg/g)
0 ^{a)}	151.7 ± 5.5 (10)	11.469 ± 0.318 (10)	0.760 ± 0.066 (10)	3.507 ± 0.158 (10)	3.951 ± 0.156 (10)	24.347 ± 0.793 (10)	6.647 ± 0.191 (10)	2.319 ± 0.094 (10)	1.945 ± 0.074 (10)
100	152.4 ± 7.0 (10)	11.345 ± 0.571 (10)	0.798 ± 0.072 (10)	3.563 ± 0.141 (10)	4.014 ± 0.156 (10)	24.365 ± 0.596 (10)	6.701 ± 0.220 (10)	2.362 ± 0.103 (10)	1.947 ± 0.071 (10)
300	153.3 ± 6.6 (10)	11.384 ± 0.480 (10)	0.783 ± 0.073 (10)	3.636 ± 0.231 (10)	4.040 ± 0.276 (10)	25.322* ± 0.791 (10)	6.781 ± 0.301 (10)	2.338 ± 0.080 (10)	1.920 ± 0.080 (10)
1000	157.0 ± 6.8 (10)	11.154 ± 0.452 (10)	0.765 ± 0.083 (10)	3.532 ± 0.137 (10)	3.956 ± 0.133 (10)	26.269** ± 1.075 (10)	6.726 ± 0.235 (10)	2.375 ± 0.140 (10)	1.870 ± 0.091 (10)
2.5% ethanol	151.2 ± 10.5 (10)	11.524 ± 0.729 (10)	0.800 ± 0.070 (10)	3.482 ± 0.133 (10)	3.954 ± 0.148 (10)	24.467 ± 0.816 (10)	6.839 ± 0.343 (10)	2.372 ± 0.111 (10)	1.892 ± 0.074 (10)

Dose (mg/kg)	Uterus (mg/g)	Ovaries (mg/g)	Pituitary gland (mg/g)	Thyroid gland (mg/g)	Adrenal glands (mg/g)
0 ^{a)}	2.197 ± 0.301 (10)	0.315 ± 0.023 (10)	0.062 ± 0.006 (10)	0.067 ± 0.009 (10)	0.288 ± 0.012 (10)
100	2.447 ± 0.578 (10)	0.333 ± 0.026 (10)	0.062 ± 0.008 (10)	0.062 ± 0.008 (10)	0.298 ± 0.014 (10)
300	2.316 ± 0.369 (10)	0.332 ± 0.020 (10)	0.067 ± 0.009 (10)	0.058 ± 0.009 (10)	0.288 ± 0.017 (10)
1000	2.233 ± 0.324 (10)	0.310 ± 0.026 (10)	0.062 ± 0.012 (10)	0.060 ± 0.011 (10)	0.304 ± 0.024 (10)
2.5% ethanol	2.408 ± 0.776 (10)	0.304 ± 0.033 (10)	0.063 ± 0.006 (10)	0.054 ± 0.007 (10)	0.283 ± 0.019 (10)

a), vehicle control (0.5%CMC Na)

Values represent as mean ± S.D.

Parentheses indicate the number of animals

*, significant difference from control, p<0.05

**, significant difference from control, p<0.01

Table 19

Histopathological findings in male rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose Animal No.	0 mg/kg			100 mg/kg			1000 mg/kg			2.5% ethanol		
	-	+	Pos.	-	+	Pos.	-	+	Pos.	-	+	Pos.
(Brain)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Spinal cord)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Submandibular & Sublingual gland)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Heart)	[10]	8	2 0 0 0 2	[10]	9	1 0 0 0 1	[10]	10	0 0 0 0 0	[10]	10	0 0 0 0 0
Myocardial degeneration/fibrosis												
(Lung & Bronchus)	[10]	9	1 0 0 0 1	[10]	9	1 0 0 0 1	[10]	10	0 0 0 0 0	[10]	10	0 0 0 0 0
Metaplasia, osseous												
Mineralization, artery	[10]	9	1 0 0 0 1	[10]	8	2 0 0 0 2	[10]	7	3 0 0 0 3	[10]	7	3 0 0 0 3
(Trachea)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Pituitary gland)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Thyroid gland)	[10]	10	0 0 0 0 0	[10]	9	0 1 0 0 1	[10]	10	0 0 0 0 0	[10]	10	0 0 0 0 0
Ecotopic thymus												
(Parathyroid gland)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Thymus)	[10]	9	0 1 0 0 1	[10]	9	0 1 0 0 1	[10]	9	1 0 0 0 1	[10]	9	1 0 0 0 1
Atrophy												
(Mandibular lymph node)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Liver)	[10]	9	1 0 0 0 1	[10]	10	0 0 0 0 0	[10]	10	0 0 0 0 0	[10]	10	0 0 0 0 0
Proliferation, bile duct												
Microgranuloma	[10]	9	1 0 0 0 1	[10]	8	2 0 0 0 2	[10]	9	1 0 0 0 1	[10]	9	1 0 0 0 1
(Pancreas)	[10]			[10]			[10]			[10]		
Atrophy, lobular												
Cellular infiltration, lymphocyte	[10]	10	0 0 0 0 0	[10]	9	1 0 0 0 1	[10]	9	1 0 0 0 1	[10]	10	0 0 0 0 0
(Tongue)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Esophagus)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Stomach)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Duodenum)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Jejunum)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Ileum)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Cecum)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Colon)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												
(Rectum)	[10]			[10]			[10]			[10]		
No remarkable change												

-, negative; +, very slight; +, slight; ++, moderate; +++ severe.
Pos., total number of animal bearing positive grades.

Table 19 (continued)

Histopathological findings in male rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose Animal No.	0 mg/kg					100 mg/kg					1000 mg/kg					2.5% ethanol					
	-	i	+	+++	Pos.	-	i	+	+++	Pos.	-	i	+	+++	Pos.	-	i	+	+++	Pos.	
(Mesenteric lymph node)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Spleen)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Hematomatosis, extramedullary		0	3	7	0	0	0	10				0	4	0	0	0	4	6	0	0	10
Deposit, pigment, brown		0	0	10	0	0	10	0			0	1	9	0	0	0	1	9	0	0	10
Congestion		10	0	0	0	0					9	0	1	0	0	1	10	0	0	0	0
(Aorta)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Kidney)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Eosinophilic tubule		2	8	0	0	0	8				0	10	0	0	0	10	2	8	0	0	8
Cast, eosinophilic		10	0	0	0	0					9	1	0	0	1	10	0	0	0	0	0
Eosinophilic body		0	2	8	0	0	10				0	1	9	0	0	10	1	4	5	0	9
Kyaline droplet		6	4	0	0	0	4				7	3	0	0	0	3	5	5	0	0	5
Cellular infiltration, lymphocyte		10	0	0	0	0					9	1	0	0	0	1	9	1	0	0	1
(Urinary bladder)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Adrenal gland)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Vacuolization, zona fasciculata		1	9	0	0	0	9				2	8	0	0	0	8	4	6	0	0	6
(Sciatic nerve)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Skeletal muscle of hindlimb)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Testis)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Atrophy, seminiferous tubule, bilateral		10	0	0	0	0					10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
Atrophy, seminiferous tubule, unilateral		10	0	0	0	0					1	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
(Epididymis)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Cell debris, lumen		10	0	0	0	0					10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
(Prostate: ventral lobe)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Seminal vesicle & Coagulating gland)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Mammary gland)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Eye ball)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Degeneration, retina		10	0	0	0	0					10	0	0	0	0	8	1	1	0	0	2
(Optic nerve)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Degeneration, nerve fiber		10	0	0	0	0					10	0	0	0	0	8	2	0	0	0	2
(Harderian gland)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Cellular infiltration, lymphocyte		9	1	0	0	0	1				7	3	0	0	0	3	9	1	0	0	1
(Femur)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Bone marrow of Femur)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Sternum)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Bone marrow of Sternum)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Skin of abdomen)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					

-, negative; i, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

Pos., total number of animal bearing positive grades.

Table 20

Histopathological findings in female rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose Animal No.	0 mg/kg				1000 mg/kg				2.5% ethanol										
	-	i	+	++	+++	Pos.	-	i	+	++	+++	Pos.	-	i	+	++	+++	Pos.	
(Brain)	[10]	9	1	0	0	0	1	[10]	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Degeneration, optic tract (Spinal cord)	[10]							[10]	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No remarkable change (Submandibular & Sublingual gland)	[10]							[10]											
No remarkable change (Heart)	[10]	10	0	0	0	0	0	[10]	9	1	0	0	0	1	10	0	0	0	0
Mycocardial degeneration/fibrosis (Lung & Bronchus)	[10]	8	2	0	0	0	2	[10]	6	4	0	0	0	4	7	3	0	0	0
Mineralization, artery Metaplasia, osseous	[10]	9	1	0	0	0	1	[10]	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Accumulation, foamy cell, alveolus (Trachea)	[10]	10	0	0	0	0	0	[10]	9	1	0	0	0	1	9	1	0	0	0
No remarkable change (Pituitary gland)	[10]	9	0	1	0	0	1	[10]	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Cyst, colloid (Thyroid gland)	[10]	7	0	3	0	0	3	[10]	8	0	2	0	0	2	8	0	2	0	0
Ectopic thymus Ultimobranchial body (Parathyroid gland)	[10]	9	0	1	0	0	1	[10]	10	0	0	0	0	0	9	0	1	0	0
No remarkable change (Thymus)	[10]							[10]											
No remarkable change (Mandibular lymph node)	[10]							[10]											
No remarkable change (Liver)	[10]	6	4	0	0	0	4	[10]	7	3	0	0	0	3	7	3	0	0	0
Microgranuloma (Pancreas)	[10]	9	1	0	0	0	1	[10]	8	2	0	0	0	2	10	0	0	0	0
Cellular infiltration, lymphocyte (Tongue)	[10]							[10]											
No remarkable change (Esophagus)	[10]							[10]											
No remarkable change (Stomach)	[10]							[10]											
No remarkable change (Duodenum)	[10]							[10]											
No remarkable change (Jejunum)	[10]							[10]											
No remarkable change (Ileum)	[10]							[10]											
No remarkable change (Cecum)	[10]							[10]											
No remarkable change (Colon)	[10]							[10]											

-, negative; i, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

Pos., total number of animal bearing positive grades.

Table 20 (continued)

Histopathological findings in female rats administered orally with sesame seed oil unsaponified matter for 90 days

Dose Animal No.	0 mg/kg					1000 mg/kg					1000 mg/kg										
	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	
(Rectum)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Mesenteric lymph node)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Spleen)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Hematopoiesis, extramedullary	0	9	0	1	0	10	0	8	2	0	0	10	0	7	3	0	0	10	0	0	10
Deposit, pigment, brown	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10	0	0	10
(Aorta)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Kidney)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Mineralization, cortico-medullary junction	0	10	0	0	0	10	1	8	1	0	0	9	4	6	0	0	0	0	0	0	6
Basophilic tubule	10	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	1	9	1	0	0	0	0	0	0	1
(Urinary bladder)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Adrenal gland)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Sciatic nerve)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Skeletal muscle of hindlimb)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Ovary)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Oviduct)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Uterus)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Epidermal cyst	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	9	0	1	0	0	0	0	0	1
(Vagina)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Mammary gland)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Eye ball)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Degeneration, retina	9	0	0	1	0	1	10	0	0	0	0	0	8	0	2	0	0	0	0	0	2
(Optic nerve)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Degeneration, nerve fiber	9	0	0	1	0	1	10	0	0	0	0	0	8	0	2	0	0	0	0	0	2
(Harderian gland)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Cellular infiltration, lymphocyte	7	2	1	0	0	3	5	2	3	0	0	5	4	3	2	1	0	0	0	0	6
(Femur)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Bone marrow of Femur)	[10]					[10]					[10]					[10]					
Microgranuloma	5	2	3	0	0	5	5	2	3	0	0	5	6	1	3	0	0	0	0	0	4
(Sternum)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Bone marrow of Sternum)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					
(Skin of abdomen)	[10]					[10]					[10]					[10]					
No remarkable change																					

-, negative; ±, very slight; +, slight; ++, moderate; +++, severe.
Pos., total number of animal bearing positive grades.

ほ乳類を用いる90日間の反復投与毒性試験結果報告書

1. 一般的事項

新規化学物質の名称 (IUPAC命名法による)	ゴマ油不けん化物			
別名	提供元からのデータなし	分子量	不明	
		常温における性状	暗赤褐色の粘稠な液体(特異なおい)	
構造式又は示性式 (いずれも不明の場合は、その製法の概要)	ゴマ科ゴマ(<i>Sesamum indicum</i> LINNE)の種子または種子の搾油槽より、エタノールで抽出して得られたものである。主成分はセサモリンである。エタノールを25%(w/w)含有	物理化学的性状	安定性	提供元からのデータなし
			凝固点	提供元からのデータなし
			沸点	提供元からのデータなし
			蒸気圧	提供元からのデータなし
			分配係数	提供元からのデータなし
			溶解性	提供元からのデータなし
			試験に供した 新規化学物質の純度	提供元からのデータなし
DMSO	提供元からのデータなし			
アセトン	提供元からのデータなし			
その他	提供元からのデータなし			
不純物の名称及び濃度	提供元からのデータなし			

2. 投与量設定の根拠となった試験

試験No.	試験の種類及び期間	動物種	1群あたりの動物数	投与経路	投与用量(mg/kg)	LD ₅₀ 値またはNOEL(mg/kg)	実験場所
1	投与量設定試験 (14日間反復投与)	ラット	雌雄 各3匹	経口	1000 300 100 0 (2.5%エタノール添加対照群)	一般状態の異常は観察されず、体重ならびに摂餌量の推移に対照群と被験物質投与群との間で差は認められなかった。また、剖検の結果、肉眼的所見に異常はみられず、血液学検査の結果にも異常は認められなかった。以上のことから、ゴマ油不けん化物は1000 mg/kgまでの投与で強い毒性は示さないものと推定し、ゴマ油不けん化物の90日間反復経口投与毒性試験の高用量群の投与量は1000 mg/kg、以下公比約3で、300ならびに100 mg/kg投与群を設定することとした。また、1000 mg/kg投与群の投与検体は2.5%エタノールを含有しているため同投与群の対照として2.5%エタノールを媒体に添加した対照群を別に設けた。	

3. 90日間反復投与毒性試験

被験物質投与期間		自		至		1群あたりの動物数									
使用動物・系統		ラット, F344/DuCrj, SPF													
投与経路		強制経口投与		雄:10匹					雌:10匹						
群投与量 (mg/kg)		性		対照 0		低用量 100		中高用量 300		高用量 1000		2.5%エタノール 添加対照群 ¹⁾			
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀		
死亡例数		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
一般状態		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
体重		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
摂餌量 投与第90日から91日		-	-	-	▲	-	△	-	-	-	-	-	-		
眼科学的検査 (観察数)		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
硝子体動脈遺残		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5		
反射性亢進		0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2		
尿検査				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
血液学検査				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
血液生化学検査 A/G比				-	-	-	-	▲	-	-	-	-	-		
総コレステロール濃度				-	-	-	-	▲	-	-	-	-	-		
γ-GTP				-	-	-	-	-	△	-	-	-	-		
器官重量(実重量) 肝臓				-	-	-	-	△	▲	-	-	-	-		
副腎				-	-	-	-	-	△	-	-	-	-		
器官重量(相対重量) 肝臓				-	-	-	△	▲	▲	-	-	-	-		
剖検所見 (観察数)		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
精巣および精巣上体 小型化		0	*	1	*	0	*	0	*	0	*	0	*		
組織学所見 肝臓 (観察数)		10	10	*	*	*	*	10	10	10	10	10	10		
胆管増生 (±)		1	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0		
(pos)		1	0	*	*	*	*	0	0	0	0	0	0		
微小肉芽腫 (±)		1	4	*	*	*	*	2	3	1	3	3	3		
(pos)		1	4	*	*	*	*	2	3	1	3	3	3		
NOAEL		雌雄: 300 mg/kg/day													
NOAELの推定根拠とした変化		肝臓の重量増加が 1000 mg/kg 投与群で観察されたことによる。													

△, 対照群に比べ有意な増加 (p<0.05) ▽, 対照群に比べ有意な減少 (p<0.05)
 ▲, 対照群に比べ有意な増加 (p<0.01) ▼, 対照群に比べ有意な減少 (p<0.01)
 ↑, 対照群に比べて増加傾向 ↓, 対照群に比べて減少傾向
 -, 変化なし ±~+++ , 陽性 数値, 例数 *, 検査せず
 注) 例数を記載した項目については「↑」および「↓」の記号を省略する
 1) 2.5%エタノール添加対照群は検定を行わなかった。

4. その他

試験実施施設	名称	
	所在地	
試験責任者	職氏名	
	経験年数	
試験番号		
試験期間		

*作成者: [Redacted]