


指定添加物（香料）の安全性に関する試験  
（ヘキサナール プロピレングリコール アセタール  
に関する 90 日間反復投与毒性試験）  
最終報告書

試験番号： 



## 目 次

表題	.....	i
試験目的	.....	i
試験法	.....	i
GLP 対応	.....	i
動物福祉	.....	i
試験委託者	.....	ii
試験施設及び運営管理者	.....	ii
試験日程	.....	ii
試験関係者一覧	.....	iii
試験資料の保管	.....	iii
試験責任者（最終報告書作成者）の署名、捺印及び日付	.....	iii
陳述書	.....	iv
本文	.....	v
TABLES	1 ~ 24	
FIGURES	1 ~ 4	
APPENDICES	1-1 ~ 22	

## 表題

指定添加物（香料）の安全性に関する試験（ヘキサナール プロピレングリコール アセタールに関する 90 日間反復投与毒性試験）

## 試験目的

本試験は、被験物質をラットに 90 日間以上繰り返し投与したときに発現する有害影響に関する情報を得て、有害影響の内容及び有害影響の認められない用量を求めることを目的とした。

## 試験法

本試験は、「指定添加物（香料）の安全性に関する試験（ヘキサナール プロピレングリコール アセタールに関する 90 日間反復投与毒性試験）28 年度及び 29 年度仕様書」に従い、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」（平成 8 年 3 月 22 日 衛化第 29 号：厚生省生活衛生局長通知）に準じて実施した。

## GLP 対応

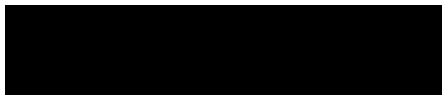
本試験は、非 GLP 試験として実施した。

## 動物福祉

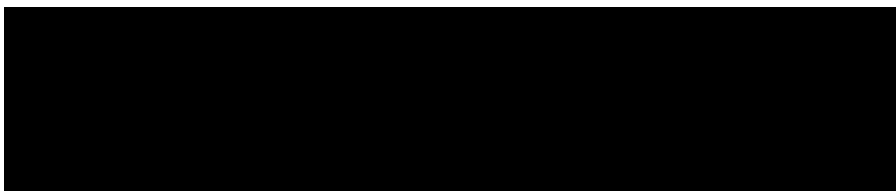
本試験は、「動物の愛護及び管理に関する法律」（昭和 48 年 10 月 1 日 法律第 105 号、最終改正 平成 25 年 6 月 12 日法律第 38 号）、「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」（平成 18 年 4 月 28 日環境省告示第 88 号、最終改正平成 25 年 8 月 30 日環境省告示第 84 号）、「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」（平成 18 年 6 月 1 日 日本学会会議）、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成 18 年 6 月 1 日厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知、最終改正平成 27 年 2 月 20 日厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）及び「[REDACTED]」（平成 24 年 4 月 25 日制定、最終改正平成 28 年 4 月 1 日）を遵守した。また、本試験は「[REDACTED]」の動物実験委員会で審査された（承認番号 0155）。

試験委託者

国立医薬品食品衛生研究所



試験施設及び運営管理者



試験日程

試験開始日

動物導入日

群分け日

被験物質投与開始日

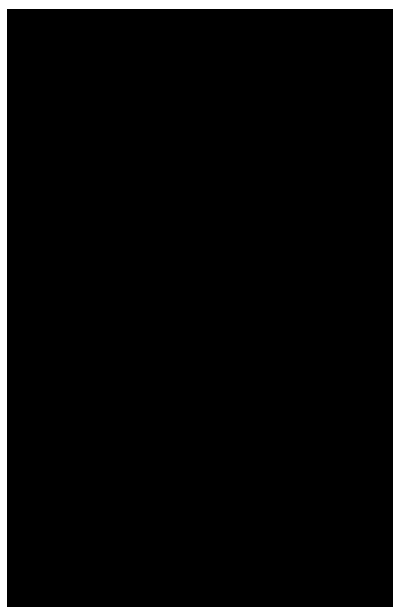
尿検査日

被験物質投与終了日

定期解剖日

平成28年度中間報告書提出日

試験終了日



試験関係者一覧

- 試験責任者 :
- 被験物質の管理・分析 :
- 被験物質投与液の調製 :
- 被験物質の投与 :
- 動物管理 :
- 病理検査等 :
  
- 試験情報管理 :

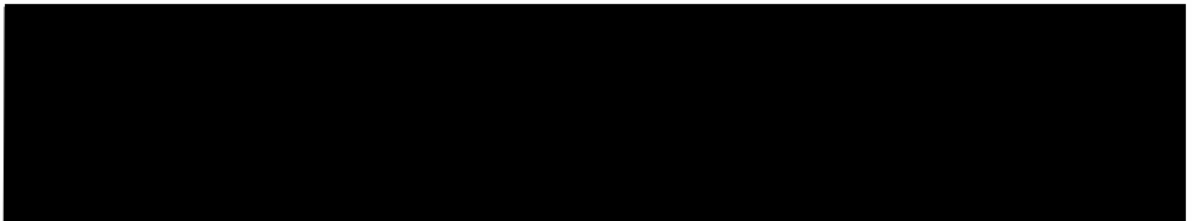


試資料の保管

試験計画書、標本、生データ、被験物質、記録文書、最終報告書、その他本試験に係る試資料は、試資料保管施設に保管する。なお、被験物質は 10 g を保管した。

保管期間は、最終報告書提出後、原則として 10 年間とする。なお、この期間にあっても被験物質及び標本については品質が評価に耐え得る期間保管する。

試験責任者（最終報告書作成者）の署名、捺印及び日付

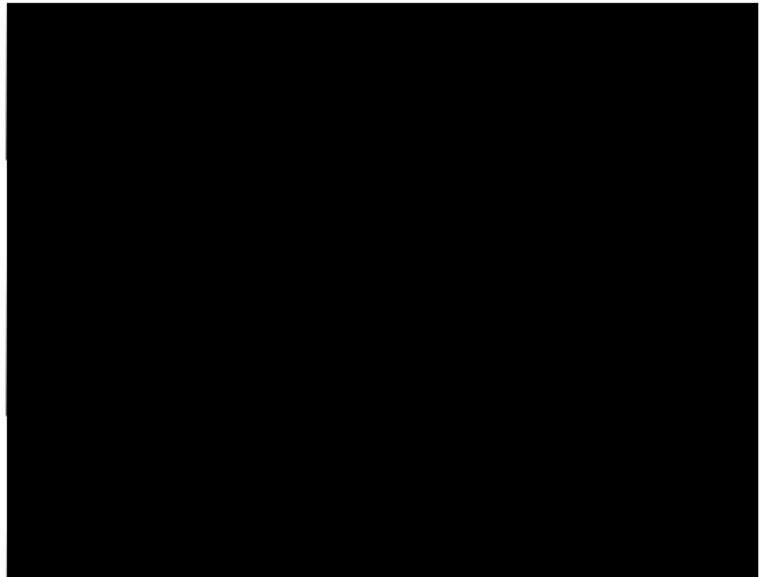


## 陳 述 書


試験名：指定添加物（香料）の安全性に関する試験（ヘキサナール プロピレングリコール アセタールに関する 90 日間反復投与毒性試験）

本試験は、試験計画書に基づき、また、「指定添加物（香料）の安全性に関する試験（ヘキサナール プロピレングリコール アセタールに関する 90 日間反復投与毒性試験）28 年度及び 29 年度仕様書」に従い、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」（平成 8 年 3 月 22 日 衛化第 29 号：厚生省生活衛生局長通知）に準じて実施された。

本報告書はその試験結果に基づいてまとめられたものに相違ありません。



指定添加物（香料）の安全性に関する試験  
（ヘキサナール プロピレングリコール アセタール  
に関する90日間反復投与毒性試験）

試験番号： 

本文

## 本文目次

	頁
本文	
要約 .....	1
I 試験材料 .....	3
I-1 被験物質等 .....	3
I-1-1 被験物質の名称等 .....	3
I-1-2 構造式、分子式及び分子量 .....	3
I-1-3 物理化学的性状等 .....	3
I-1-4 使用被験物質 .....	3
I-1-5 使用媒体 .....	3
I-2 被験物質の同一性・安定性 .....	4
I-2-1 同一性 .....	4
I-2-2 安定性 .....	4
I-3 試験動物 .....	4
II 試験方法 .....	4
II-1 投与 .....	4
II-1-1 投与経路 .....	4
II-1-2 投与方法 .....	5
II-1-3 被験物質の投与方法及び投与用量の設定理由 .....	5
II-1-4 被験物質投与液の調製 .....	5
II-1-5 被験物質調製液中の濃度及び均一性確認 .....	6
II-1-6 被験物質調製液中の濃度安定性確認 .....	6
II-2 動物管理 .....	6
II-2-1 群の構成と動物数 .....	6
II-2-2 群分け方法 .....	6
II-2-3 動物の個体識別 .....	7
II-2-4 使用飼育室及び他試験・異種動物との区別 .....	7
II-2-5 飼育条件 .....	7
II-3 観察・検査 .....	8
II-3-1 動物の生死及び一般状態の観察 .....	8
II-3-2 体重測定 .....	8
II-3-3 摂餌量測定 .....	8
II-3-4 血液学的検査 .....	8
II-3-5 血液生化学的検査 .....	8
II-3-6 尿検査 .....	9
II-3-7 病理学的検査 .....	9
II-4 数値処理と統計方法 .....	10
II-4-1 数値の取扱いと表示 .....	10
II-4-2 統計処理 .....	10

Ⅲ 試験成績	11
Ⅲ-1 生死状況	11
Ⅲ-2 一般状態	11
Ⅲ-3 体重	11
Ⅲ-4 摂餌量	11
Ⅲ-5 血液学的検査	12
Ⅲ-6 血液生化学的検査	12
Ⅲ-7 尿検査	12
Ⅲ-8 病理学的検査	12
Ⅲ-8-1 剖検	12
Ⅲ-8-2 臓器重量	13
Ⅲ-8-3 病理組織学的検査	13
Ⅳ 考察及びまとめ	14
Ⅴ 文献	16
Ⅵ 予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態 及び試験計画書に従わなかつたこと	17

## 要 約

ヘキサナール プロピレングリコール アセタールに関する 90 日間反復投与毒性試験は、媒体対照群 1 群及び被験物質投与群 3 群の計 4 群（各群雌雄 10 匹）を設け、被験物質であるヘキサナール プロピレングリコール アセタールの投与用量は、0（媒体対照群）、25、100 及び 400 mg/kg BW とした。投与は雌雄の F344 ラットにコーン油に溶解した被験物質を 91 日間反復強制経口投与した。投与期間中、動物の一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定を行い、投与最終週に尿検査を行った。最終投与翌日に定期解剖を実施し、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

その結果、雌雄とも全群で動物の死亡及び被験物質投与の影響と考えられる一般状態の異常所見は認められなかった。また、体重と摂餌量に被験物質投与の影響はみられず、媒体対照群と同様の推移を示した。

腎臓に対する影響として、400 mg/kg 群の雌雄で腎臓相対重量（体重比）が増加し、病理組織学的検査では、400 mg/kg 群の雄の全例に好酸体の程度の増強、近位尿細管の再生が認められた。また、尿細管腔内には細胞残屑が貯留したと思われる顆粒状円柱形成の発生が数例に認められた。一方、雌では全投与群で被験物質投与による病理組織学的変化はみられなかった。血液生化学検査では、雄でのみ腎臓への影響と関連する変化がみられた。100 mg/kg 群及び 400 mg/kg 群で尿素窒素の高値、400 mg/kg 群でクレアチニンとカルシウムの高値が認められた。なお、雄に認められた腎臓の好酸体は、雄ラットに特有に認められる  $\alpha_{2u}$ -グロブリンの沈着であることを確認した（PAS 染色陰性、 $\alpha_{2u}$ -グロブリン陽性）。雄の 400 mg/kg 群でみられた近位尿細管の再生、顆粒状円柱形成及び血液生化学的検査での変化は、 $\alpha_{2u}$ -グロブリンの蓄積による腎臓障害に伴う変化であると考えられる。雄ラットにおける  $\alpha_{2u}$ -グロブリンの沈着及びそれに伴う腎臓での変化は、ヒトへの外挿はできない変化であるが、尿細管上皮への傷害が認められている重篤性を考慮し、本試験における雄ラットに対する有害影響であると判断した。

肝臓に対する影響として、400 mg/kg 群で雌雄に肝臓実重量と体重比の高値が認められ、体重比は雄の 100 mg/kg 群でも高値であった。血液生化学的検査では、肝臓の重量増加に関連すると考えられる変化として、400 mg/kg 群の雌雄で総コレステロールとリン脂質の高値、雄でトリグリセライドの低値がみられ、被験物質投与による肝臓での脂質代謝への影響が示唆された。また、雄の 400 mg/kg 群では総蛋白も高値を示した。更に、雌では 100 mg/kg 以上の群で LDH の高値、400 mg/kg 群で  $\gamma$ -GTP の高値がみられ、雌では被験物質投与による有害影響は 100 mg/kg 以上の群で認められた。病理組織学的検査では、肝臓の重量増加及び血液生化学的検査での変化に対応するような、肝細胞肥大などの病理組織学的変化は雌雄とも認められなかったが、上記の血液生化学的変化を伴う肝臓重量の高値は雌雄ラットに対する有害影響であると判断した。

また、血液生化学的検査では、400 mg/kg 群の雌でクレアチンキナーゼ（CK）の高値が認められた。心血管系や骨格筋等に病理組織学的変化は認められなかったものの、投与用量に対応した増加傾向がみられたことから、被験物質投与による有害影響であると判断した。

以上の結果から、ヘキサナール プロピレングリコール アセタールのラットへの 90 日間反復強制経口投与毒性に関する無毒性量 (NOAEL) として、以下の様に結論した。

雄ラットでは、腎臓への障害性変化を示唆する尿素窒素の高値及び肝臓体重比の高値が 100 mg/kg 以上の群で認められたことから、無毒性量 (NOAEL) は 25 mg/kg/day と判断した。雌ラットでは、肝臓への有害影響と考えられる LDH の高値が 100 mg/kg 以上の群で認められたことから、無毒性量 (NOAEL) は 25 mg/kg/day と判断した。



## I-2 被験物質の同一性・安定性

### I-2-1 同一性

被験物質の同一性は、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計（(株)島津製作所 IRAffinity-1）を用いて測定し、文献値（文献4）と比較することにより確認した。

被験物質の赤外吸収スペクトルは文献値と同じ波数にピークを示したことから、被験物質はヘキサナール プロピレングリコール アセタールであると判断した。

その結果は APPENDIX 1-1 に示す。

### I-2-2 安定性

被験物質の安定性は、使用開始前及び使用終了後に、赤外吸収スペクトルを赤外分光光度計（(株)島津製作所 IRAffinity-1）を用いて測定し、それぞれのデータを比較することにより確認した。

使用開始前と使用終了後の赤外吸収スペクトルに差がみられなかったことから、被験物質はこの期間中安定であったと判断した。

その結果は APPENDIX 1-2 に示す。

## I-3 試験動物

動物は日本チャールス・リバー(株) 厚木飼育センター生産の F344/DuCrIcrlj ラット (SPF) の雌雄を使用した。

この動物を使用した理由は、これまでに XXXXXXXXXX で使用した動物種及び系統の中で最も背景データが豊富な動物であることから選択した。

雌雄各 48 匹を 5 週齢で導入し、動物導入日を含む 7 日間を検疫と馴化を兼ねて飼育した。全動物について、動物導入日と検疫・馴化最終日（群分け日）に詳細な状態観察及び体重測定を実施した。その他の日は、ケージ越しに状態を観察した。これらの結果に異常がみられなかった動物のうち、検疫・馴化最終日の体重値の範囲から、中央値に近い雌雄各 40 匹を試験動物として選定した（群分け時体重範囲、雄：113～125 g、雌：91～99 g）。投与開始時週齢は雌雄ともに 6 週齢であった。

## II 試験方法

### II-1 投与

#### II-1-1 投与経路

投与経路は経口投与とした。



確認された期間内（8日間）に使用した。また、調製後の投与液は、投与日まで冷蔵庫（約4℃、遮光）内で保管した。

#### II-1-5 被験物質調製液中の濃度及び均一性確認

被験物質調製液中の被験物質の濃度と均一性は、初回調製日に調製容器内から7点サンプリングし、ガスクロマトグラフ（アジレントテクノロジーズ 5890A）を用いて被験物質濃度を測定することで確認した。被験物質調製液中の濃度は APPENDIX 1-3、均一性は APPENDIX 1-4 に示す。

各群の平均調製濃度は、設定濃度に対して 97.5～99.4%の範囲にあった。また、均一性は各調製濃度ともばらつきが少なかった。したがって、被験物質調製液は設定濃度に対して正確に調製されたことを確認した。

#### II-1-6 被験物質調製液中の濃度安定性確認

被験物質調製液中の濃度安定性は、用量設定試験（28日間反復投与毒性試験：試験番号 [REDACTED]）の最低用量（15 mg/kg BW）と最高用量（1000 mg/kg BW）について、被験物質調製液（3 mg/mL 及び 200 mg/mL）を冷蔵保管（約4℃）し、調製後8日間、濃度は安定であることを確認した（試験番号 [REDACTED]）。本試験の調製濃度は、安定性を確認した範囲内で実施したため、濃度安定性確認は行わなかった。濃度安定性確認の結果（試験番号 [REDACTED]）を APPENDIX 1-5 に示す。

### II-2 動物管理

#### II-2-1 群の構成と動物数

媒体対照群1群及び被験物質投与群3群の計4群を設け、1群当たり雌雄各10匹の動物で構成した。

各群の使用動物数と動物番号

群番号	群名称	雄	雌
		動物数（動物番号）	動物数（動物番号）
0	媒体対照群	10匹（1001～1010）	10匹（2001～2010）
1	25 mg/kg 群	10匹（1101～1110）	10匹（2101～2110）
2	100 mg/kg 群	10匹（1201～1210）	10匹（2201～2210）
3	400 mg/kg 群	10匹（1301～1310）	10匹（2301～2310）

#### II-2-2 群分け方法

群分けは、被験物質投与開始日前日の体重値の範囲から、中央値に近い雌雄各40匹を選定した。群分けは、これらの選定した動物を体重の重い順より各群に1匹ずつ割り当て、

二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して、小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることで、群間の体重の偏りを小さくする群分け方法（適正層別方式）により実施した（文献 5）。

群分けにより除外された動物は、群分けから被験物質投与開始時までの異常動物発生時の補填用として飼育し、投与開始日に異常動物は無かったため本試験系から外し、安楽死させた。

### II-2-3 動物の個体識別

動物の個体識別は、導入時に尾に油性マーカーによる色素塗布をして検疫・馴化期間中の個体を識別し、群分け時には耳パンチをして以降の個体を識別した。また、ケージには個体識別番号を記したラベルを付した。

### II-2-4 使用飼育室及び他試験・異種動物との区別

動物は、全飼育期間バリア区域内の独立した飼育室（■■■）に収容し、飼育室入口の扉に試験番号、試験動物及び飼育期間を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

### II-2-5 飼育条件

#### (1) 飼育環境

飼育室の環境条件及び使用したケージ等を以下に示した。飼育室の温度と湿度は、実測値（平均値±標準偏差）を< >内に示した。

温度：23±2℃ <22.7±0.2℃>

湿度：55±15% <52±2%>

明暗サイクル：12時間点灯(8:00~20:00)/12時間消灯(20:00~8:00)

換気回数：15~17回/時

ケージへの動物の収容方法：2匹/ケージ

ケージの材質・形状・寸法：ステンレス製床敷用ケージ(340(W)×294(D)×176(H) mm)

床敷：ALPHA-dri™ (Shepherd Specialty Papers, Inc.)

試験に使用した床敷の分析は、NP Analytical Laboratories のデータを手し、製造元が規定する保証値と照合して異常のないことを確認した。

飼育器材の滅菌方法：飼育器材（ラック、ケージ、餌箱、給水ノズル、作業台車、トレイ、床敷等）は、オートクレーブを用いて滅菌（約 120℃、15 分以上）した。

#### (2) 飼料

飼料は、オリエンタル酵母工業(株) 千葉工場製造の CRF-1 固型（30kGy-γ 線照射滅菌飼料）を固型飼料給餌器により自由摂取させた。ただし、解剖前日の夕方からは絶食させた。

使用した飼料の栄養成分と夾雑物については、オリエンタル酵母工業(株)の分析データを手し、確認した。

### (3) 飲水

飲水は市水（[REDACTED] 水道局供給）をフィルターろ過した後、紫外線照射し、自動給水ノズルから自由摂取させた。

飲水の水質については、動物試験施設として定期的（年 2 回）に実施している水道水の検査において、水道法に定められている水質基準に適合していることを確認した。

## II-3 観察・検査

### II-3-1 動物の生死及び一般状態の観察

全動物について、毎日、投与前及び投与後に生死及び一般状態を観察した。また、定期解剖日は飼育室からの搬出時に一般状態を観察した。

### II-3-2 体重測定

全動物について、被験物質投与開始日、その後は週に 1 回、午前中に体重を測定した。また、定期解剖動物は、飼育室からの搬出時に体重を測定した（搬出時体重）。

### II-3-3 摂餌量測定

全動物について、週に 1 回摂餌量をケージ単位で測定し、1 匹 1 日当たりの摂餌量を算出した。

### II-3-4 血液学的検査

定期解剖動物について、剖検時に腹大動脈より EDTA-2 カリウム入り採血管に採血した血液を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX 2 に示す。

検査項目：赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板数、網赤血球比、白血球数、白血球分類

### II-3-5 血液生化学的検査

定期解剖動物について、剖検時に腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離し、得られた血漿を用いて、下記の項目について検査を行った。検査方法は APPENDIX 2 に示す。

検査項目：総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、AST、ALT、LDH、ALP、 $\gamma$ -GTP、CK、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン

### II-3-6 尿検査

投与最終週まで生存していた動物について、新鮮尿を採取し、尿試験紙（マルティステックス、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社）を用いて、下記の項目について検査を行った。

検査項目：pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン

### II-3-7 病理学的検査

#### (1) 剖検

定期解剖日に生存していた全動物について、イソフルラン麻酔下で開腹し、腹大動脈から採血した後、動脈を切断し、放血致死（安楽死）させた。安楽死後、速やかに肉眼による病変等の観察を行った。

#### (2) 臓器重量

定期解剖動物について、下記に示した臓器の湿重量（臓器実重量）を測定した。また、各臓器の湿重量の搬出時体重に対する百分率（臓器重量体重比）を算出した。下垂体、前立腺、精囊、甲状腺・上皮小体の重量測定は10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定後に行った。

胸腺、副腎、精巣、卵巣、心臓、肺、腎臓、脾臓、肝臓、脳、子宮、唾液腺、下垂体、前立腺（腹側）、精囊、甲状腺・上皮小体

#### (3) 臓器の採取保存

全動物について、下記の器官、組織を摘出し、精巣と精巣上体はブアン液で、その他の器官・組織は10%中性リン酸緩衝ホルマリン液で固定した。

皮膚、鼻腔、鼻咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む、左肺に固定液を注入）、骨髄（大腿骨、胸骨）、リンパ節（頸部、腸間膜等）、胸腺、脾臓、心臓、大動脈、舌、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸を含む）、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣（卵管を含む）、子宮、膣、乳腺、脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨（大腿骨、胸骨）、耳道腺（ジンバル腺）

#### (4) 病理組織学的検査

全動物について、下記の器官、組織を切り出し、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、光学顕微鏡で病理組織学的に検査した。

皮膚、鼻腔（3箇所を横断）、鼻咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、骨髄（大腿骨、胸骨）、リンパ節（頸部、腸間膜等）、胸腺、脾臓、心臓、大動脈、舌、唾液腺、食道、胃、小腸（十二指腸を含む）、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、卵巣（卵管を含む）、子宮、膣、乳腺、脳、脊髄、末梢神経（坐骨神経）、眼球、ハーダー腺、筋肉、骨（大腿骨、胸骨）、耳道腺（ジンバル腺）、肉眼的に変化のみられた器官及び組織

## II-4 数値処理と統計方法

### II-4-1 数値の取扱いと表示

各数値データは、測定機器の精度に合わせて表示した。

体重は g を単位とし、整数値の 1 の位まで測定し、表示した。

摂餌量は g を単位とし、給餌量及び残餌量を小数点以下第 1 位まで測定し、給餌量値から残餌量値を減じて摂餌量とした。この値を測定期間の日数で除し、さらにケージ内動物数で除して、1 日 1 匹当たりの平均摂餌量を算出し、小数点以下第 2 位を四捨五入して小数点以下第 1 位までを表示した。

臓器実重量は g を単位とし、小数点以下第 3 位まで測定し、表示した。臓器重量体重比は、臓器実重量値を搬出時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第 4 位を四捨五入し、小数点以下第 3 位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査は APPENDIX 2 に示した単位と桁数により表示した。

なお、各数値データの平均値及び標準偏差は、上記に示す桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

### II-4-2 統計処理

各検査及び測定は、実施できた動物数を検査（測定）数とした。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量の測定値は、対照群を基準群として、まず Bartlett 法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合は、Dunnett の多重比較により平均値の検定を行った。また、分散の等しくない場合には、各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallis の順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合には、Dunnett 型の多重比較を行った。

病理組織学的検査の非腫瘍性病変は、所見のみられなかった動物をグレード 0、所見のみられた動物は、その所見の程度及び範囲などを基準にしてグレード 1~4 に分け、 $\chi^2$  検定を行った。また、尿検査についても対照群と各投与群間との  $\chi^2$  検定を行った。

各検定は 5% の有意水準で両側検定を行い、検定結果を表示する場合には 5% 及び 1% の有意水準の表示を行った。

### Ⅲ 試験成績

#### Ⅲ-1 生死状況

生死状況を TABLE 1, 2 に示す。

—雌雄—

全群で動物の死亡は認められなかった。

#### Ⅲ-2 一般状態

一般状態の観察結果を TABLE 3, 4 及び APPENDIX 3, 4 に示す。

—雌雄—

投与期間を通して、被験物質投与の影響と考えられる異常所見は認められなかった。

#### Ⅲ-3 体重

体重の推移を TABLE 5~8、FIGURE 1, 2 及び APPENDIX 5, 6 に示す。

—雄—

全投与群で、投与期間を通して媒体対照群に対して顕著な差は認められなかった。

投与 13 週目の最終体重は媒体対照群に対して、25 mg/kg 群：99 %、100 mg/kg 群：99 %、400 mg/kg 群：101 %であった。

—雌—

全投与群で、投与期間を通して媒体対照群に対して顕著な差は認められなかった。

投与 13 週目の最終体重は媒体対照群に対して、25 mg/kg 群：101 %、100 mg/kg 群：101 %、400 mg/kg 群：99 %であった。

#### Ⅲ-4 摂餌量

摂餌量の推移を TABLE 9, 10、FIGURE 3, 4 及び APPENDIX 7, 8 に示す。

—雄—

全投与群で、投与期間を通して媒体対照群に対して顕著な差は認められなかった。

投与期間を通しての 1 匹当たりの平均摂餌量は、媒体対照群：11.0 g、25 mg/kg 投与群：10.9 g、100 mg/kg 投与群：11.1 g、400 mg/kg 投与群：11.4 g であった。

—雌—

全投与群で、投与期間を通して媒体対照群に対して顕著な差は認められなかった。

投与期間を通しての 1 匹当たりの平均摂餌量は、媒体対照群：7.5 g、25 mg/kg 投与群：7.8 g、100 mg/kg 投与群：7.7 g、400 mg/kg 投与群：7.9 g であった。

### Ⅲ-5 血液学的検査

血液学的検査の結果を TABLE 11, 12 及び APPENDIX 9, 10 に示す。

—雄—

400 mg/kg 群で血小板数の高値が認められた。

—雌—

400 mg/kg 群で白血球数の高値が認められたが、白血球分類比では有意な変動はなかった。

### Ⅲ-6 血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を TABLE 13, 14 及び APPENDIX 11, 12 に示す。

—雄—

100 mg/kg 群及び 400 mg/kg 群で尿素窒素の高値、400 mg/kg 群で総蛋白、総コレステロール、リン脂質、クレアチニン及びカルシウムの高値、並びにトリグリセライドの低値が認められた。

なお、総ビリルビンの高値が 25 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群でみられたが、軽度の変化であり、投与用量に対応した変化でないことから被験物質投与による影響ではないと判断した。また、ALP の低値が 400 mg/kg 群でみられたが、低下性の変化であることから毒性学的意義は乏しいと考えられた。

—雌—

100 mg/kg 群及び 400 mg/kg 群で LDH の高値、400 mg/kg 群で総コレステロール、リン脂質、 $\gamma$ -GTP 及び CK の高値が認められた。

なお、ALT の低値が 400 mg/kg 群でみられたが、低下性の変化であることから毒性学的意義は乏しいと考えられた。

### Ⅲ-7 尿検査

尿検査の結果を TABLE 15, 16 及び APPENDIX 13, 14 に示す。

—雌雄—

被験物質投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

なお、ケトン体の陽性例の減少が雄の 400 mg/kg 群でみられたが、低下性の変化であることから毒性学的意義は乏しいと考えられた。

### Ⅲ-8 病理学的検査

#### Ⅲ-8-1 剖検

定期解剖時の剖検観察所見を TABLE 17, 18 及び APPENDIX 15, 16 に示す。

—雌雄—

被験物質投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

### Ⅲ-8-2 臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量を TABLE 19, 20 及び APPENDIX 17, 18 に、体重比を TABLE 21, 22 及び APPENDIX 19, 20 に示す。

—雄—

100 mg/kg 群で肝臓の体重比の高値、400 mg/kg 群で肝臓及び副腎の実重量と体重比の高値、並びに腎臓の体重比の高値が認められた。

—雌—

25 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群で肝臓の実重量の高値、400 mg/kg 群で肝臓の実重量と体重比の高値、並びに腎臓の体重比の高値が認められた。

### Ⅲ-8-3 病理組織学的検査

病理組織学的検査の結果を TABLE 23, 24 及び APPENDIX 21, 22 に示す。

被験物質投与による影響は雄の腎臓に認められた。

—雄—

400 mg/kg 群の腎臓では、近位尿細管に再生（軽度 10 例）の増加、好酸体の程度の増強（中等度 10 例）が認められ、更に顆粒状円柱形成の発生が 3 例（軽度）にみられた。なお、好酸体の出現は、媒体対照群、25 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群の全例（軽度）にみられた。

—雌—

被験物質投与の影響と考えられる所見の発生増加は認められなかった。

#### IV 考察及びまとめ

本試験は、ヘキサナール プロピレングリコール アセタールをラットに 90 日間以上繰り返し投与したときに発現する有害影響に関する情報を得て、有害影響の内容及び有害影響の認められない用量を求めることを目的として実施した。

ヘキサナール プロピレングリコール アセタールに関する 90 日間反復投与毒性試験は、媒体対照群 1 群及び被験物質投与群 3 群の計 4 群（各群雌雄 10 匹）を設け、被験物質の投与用量は、0（媒体対照群）、25、100 及び 400 mg/kg BW とした。投与は雌雄の F344 ラットにコーン油に溶解した被験物質を 91 日間反復強制経口投与した。投与期間中、動物の一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定を行い、投与最終週に尿検査を行った。最終投与翌日に定期解剖を実施し、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検観察、臓器重量の測定及び病理組織学的検査を行った。

その結果、雌雄とも全群で動物の死亡及び被験物質投与の影響と考えられる一般状態の異常所見は認められなかった。また、体重と摂餌量に被験物質投与の影響はみられず、媒体対照群と同様の推移を示した。

腎臓に対する被験物質の影響として、400 mg/kg 群の雌雄で腎臓相対重量（体重比）が増加し、病理組織学的検査では、400 mg/kg 群の雄の全例に好酸体の程度の増強、近位尿細管の再生が認められた。また、尿細管腔内には細胞残屑が貯留したと思われる顆粒状円柱形成の発生が数例に認められた。一方、雌では全投与群で被験物質投与による病理組織学的変化はみられなかった。血液生化学検査では、雄でのみ腎臓への影響と関連する変化がみられた。100 mg/kg 群及び 400 mg/kg 群で尿素窒素の高値、400 mg/kg 群でクレアチニンとカルシウムの高値が認められた。雄の 400 mg/kg 群の腎臓に好酸体の程度の増強（H&E 染色）が認められたことから、 $\alpha_{2u}$ -グロブリン抗体を用いた免疫組織化学的染色及び Periodic acid-Schiff (PAS) 反応による特殊染色を行った（雄：各群 2 匹、雌：媒体対照群及び 400 mg/kg 群各 1 匹）。その結果、雄の媒体対照群と全投与群にみられた好酸体は PAS 染色陰性、 $\alpha_{2u}$ -グロブリン陽性であり、雌ではともに陰性であったことから、この好酸体は雄ラットに特有に認められる  $\alpha_{2u}$ -グロブリンの沈着であることを確認した（文献 6, 7）。雄の 400 mg/kg 群でみられた近位尿細管の再生、顆粒状円柱形成及び血液生化学的検査での変化は、 $\alpha_{2u}$ -グロブリンの蓄積による腎臓障害に伴う変化であると考えられる。雄ラットにおける  $\alpha_{2u}$ -グロブリンの沈着及びそれに伴う腎臓での変化は、ヒトへの外挿はできない変化である（文献 6）が、尿細管上皮への傷害が認められている重篤性を考慮し、本試験における雄ラットに対する有害影響であると判断した。

肝臓に対する被験物質の影響として、400 mg/kg 群で雌雄に肝臓実重量と体重比の高値が認められ、体重比は雄の 100 mg/kg 群でも高値であった。肝臓の実重量は雌の 25 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群でも統計学的に有意な高値を示したが、本試験における雌の対照群の肝臓実重量は、当センターの背景データと比較すると群内の標準偏差が非常に小さく、体重比では有意な増加が認められなかったことから、雌の 25 mg/kg 群及び 100 mg/kg 群の有意な高値は偶発的な変化であると判断した。血液生化学的検査では、肝臓の重量増加に関連す

ると考えられる変化として、400 mg/kg 群の雌雄で総コレステロールとリン脂質の高値、雄でトリグリセライドの低値がみられ、被験物質投与による肝臓での脂質代謝への影響が示唆された。また、雄の 400 mg/kg 群では総蛋白も高値を示した。更に、雌では 100 mg/kg 以上の群で LDH の高値、400 mg/kg 群で  $\gamma$ -GTP の高値がみられ、雌では被験物質投与による有害影響は 100 mg/kg 以上の群で認められた。病理組織学的検査では、肝臓の重量増加及び血液生化学的検査での変化に対応するような、肝細胞肥大などの病理組織学的変化は雌雄とも認められなかったが、上記の血液生化学的変化を伴う肝臓重量の高値は雌雄ラットに対する有害影響であると判断した。

また、血液生化学的検査では、400 mg/kg 群の雌でクレアチンキナーゼ (CK) の高値が認められた。心血管系や骨格筋等に病理組織学的変化は認められなかったものの、投与用量に対応した増加傾向がみられたことから、被験物質投与による有害影響であると判断した。

副腎においては、400 mg/kg 群の雄でのみ軽度の実重量と体重比の高値が認められ、被験物質投与との関連が示唆された。なお、副腎重量の増加はストレス負荷によってもみられることがある (文献 8)。本試験では、病理組織学的変化は認められなかったことから毒性学的意義は低いと考えられた。

その他、血液学的検査では 400 mg/kg 群の雄で血小板数の高値、雌で白血球数の高値がみられた。本試験の用量設定試験 (28 日間反復投与毒性試験 : 15, 60, 250, 1000 mg/kg) では、いずれの用量でも同様の変化は認められず、これらに関連すると考えられる他の検査項目及び病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

以上の結果から、ヘキサナール プロピレングリコール アセタールのラットへの 90 日間反復強制経口投与毒性に関する無毒性量 (NOAEL) として、以下の様に結論した。

雄ラットでは、腎臓への障害性変化を示唆する尿素窒素の高値及び肝臓体重比の高値が 100 mg/kg 以上の群で認められたことから、無毒性量 (NOAEL) は 25 mg/kg/day と判断した。

雌ラットでは、肝臓への有害影響と考えられる LDH の高値が 100 mg/kg 以上の群で認められたことから、無毒性量 (NOAEL) は 25 mg/kg/day と判断した。

## V 文献

- 1) 日本香料工業会、食品香料化合物参考規格集、ヘキサナール プロピレングリコール アセタール。  
Available: <http://www.jffma-jp.org/doc/flavor/safety/collection/pdf/JFS0073.pdf>  
[accessed 2016/09/13]
- 2) 三栄源エフ・エフ・アイ(株). 試験成績書. 2016/8/29
- 3) The Good Scents Company Information System 2016. Hexanal propylene glycol acetal. Available : <http://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1037171.html>  
[accessed 2016/09/13]
- 4) Food and Agriculture Organization (FAO). 4-Methyl-2-pentyl-1,3-dioxolane (Hexanal propylene glycol cyclic acetal), Online edition: Specifications for Flavourings.  
Available : <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-flav/details/en/c/865/> [accessed 2016/10/07].
- 5) 阿部正信. 1986. 長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの適正層別方式の確立. 薬理と治療 14: 7285-7302.
- 6) 西川秋佳, 山手丈至, 林新茂, 宮田かおり. 2017. 各論 I, 第 4 章 泌尿器系 1.腎臓. 新毒性病理組織学. 日本毒性病理学会編. 東京: 西村書店. 299-334.
- 7) 井上忠志, 津田洋幸. 2013. 標的器官の毒性病理 6.14 腎臓. 伊東毒性病理学. 高橋道人, 福島昭治(編). 東京: 丸善出版. 273-288.
- 8) 玉野静光. 2013. 標的器官の毒性病理 6.25 副腎. 伊東毒性病理学. 高橋道人, 福島昭治(編). 東京: 丸善出版. 396-402.

VI 予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたこと

予見することのできなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかつたことはなかつた。

指定添加物（香料）の安全性に関する試験  
（ヘキサナール プロピレングリコール アセタール  
に関する90日間反復投与毒性試験）

試験番号： XXXXXXXXXX

TABLES

## TABLES

TABLE 1	SURVIVAL ANIMAL NUMBERS: MALE
TABLE 2	SURVIVAL ANIMAL NUMBERS: FEMALE
TABLE 3	CLINICAL OBSERVATION: MALE
TABLE 4	CLINICAL OBSERVATION: FEMALE
TABLE 5	BODY WEIGHT CHANGES AND SURVIVAL ANIMAL NUMBERS : MALE
TABLE 6	BODY WEIGHT CHANGES AND SURVIVAL ANIMAL NUMBERS : FEMALE
TABLE 7	BODY WEIGHT CHANGES: MALE
TABLE 8	BODY WEIGHT CHANGES: FEMALE
TABLE 9	FOOD CONSUMPTION CHANGES: MALE
TABLE 10	FOOD CONSUMPTION CHANGES: FEMALE
TABLE 11	HEMATOLOGY: MALE
TABLE 12	HEMATOLOGY: FEMALE
TABLE 13	BIOCHEMISTRY: MALE
TABLE 14	BIOCHEMISTRY: FEMALE
TABLE 15	URINALYSIS: MALE
TABLE 16	URINALYSIS: FEMALE
TABLE 17	GROSS FINDINGS: MALE
TABLE 18	GROSS FINDINGS: FEMALE
TABLE 19	ORGAN WEIGHT, ABSOLUTE: MALE
TABLE 20	ORGAN WEIGHT, ABSOLUTE: FEMALE
TABLE 21	ORGAN WEIGHT, RELATIVE: MALE
TABLE 22	ORGAN WEIGHT, RELATIVE: FEMALE
TABLE 23	HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS: MALE
TABLE 24	HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS: FEMALE

TABLE 1

SURVIVAL ANIMAL NUMBERS: MALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j [F344/DuCrj]  
 REPORT TYPE : C 13  
 SEX : MALE

SURVIVAL ANIMAL NUMBERS

Group Name	Animals At start	Administration (Weeks)													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Control	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
25 mg/kg	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
100 mg/kg	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
400 mg/kg	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		Number of survival/ Number of effective animals Survival rate(%)													

TABLE 2

SURVIVAL ANIMAL NUMBERS: FEMALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j [F344/DuCrj]  
 REPORT TYPE : C 13  
 SEX : FEMALE

SURVIVAL ANIMAL NUMBERS

Group Name	Animals At start	Administration (Weeks)														
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
Control	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
25 mg/kg	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
100 mg/kg	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
400 mg/kg	10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		Number of survival/ Number of effective animals Survival rate(%)														

TABLE 3

CLINICAL OBSERVATION: MALE

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrj  
SEX : MALE

CLINICAL OBSERVATION (SUMMARY)

Clinical Sign	Control	25 mg/kg	100 mg/kg	400 mg/kg
No. of animals	10	10	10	10
EXOPHTHALMOS	0	0	1	0
NON REMARKABLE	10	10	9	10

TABLE 4

CLINICAL OBSERVATION: FEMALE

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrIOrlj  
SEX : FEMALE

CLINICAL OBSERVATION (SUMMARY)

PAGE: 2

Clinical Sign	Control	25 mg/kg	100 mg/kg	400 mg/kg
No. of animals	10	10	10	10
NON REMARKABLE	10	10	10	10

TABLE 5

BODY WEIGHT CHANGES AND SURVIVAL

ANIMAL NUMBERS: MALE

STUDY NO. ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrIj  
 UNIT : g  
 SEX : MALE

BODY WEIGHT CHANGES AND SURVIVAL ANIMAL NUMBERS

Week-Day on Study	Control			25 mg/kg			100 mg/kg			400 mg/kg					
	Av. Wt. <10>	No. of Surviv. (10)	No. of Surviv. 10/10	Av. Wt. <10>	% of cont. (10)	No. of Surviv. 10/10	Av. Wt. <10>	% of cont. (10)	No. of Surviv. 10/10	Av. Wt. <10>	% of cont. (10)	No. of Surviv. 10/10			
0-0	119	(10)	10/10	119	(10)	100	10/10	119	(10)	100	10/10	119	(10)	100	10/10
1-1	122	(10)	10/10	122	(10)	100	10/10	122	(10)	100	10/10	122	(10)	100	10/10
2-1	153	(10)	10/10	151	(10)	99	10/10	151	(10)	99	10/10	154	(10)	101	10/10
3-1	185	(10)	10/10	180	(10)	97	10/10	183	(10)	99	10/10	189	(10)	102	10/10
4-1	210	(10)	10/10	206	(10)	98	10/10	207	(10)	99	10/10	213	(10)	101	10/10
5-1	229	(10)	10/10	226	(10)	99	10/10	227	(10)	99	10/10	233	(10)	102	10/10
6-1	246	(10)	10/10	243	(10)	99	10/10	244	(10)	99	10/10	251	(10)	102	10/10
7-1	261	(10)	10/10	258	(10)	99	10/10	259	(10)	99	10/10	264	(10)	101	10/10
8-1	272	(10)	10/10	271	(10)	100	10/10	272	(10)	100	10/10	276	(10)	101	10/10
9-1	283	(10)	10/10	281	(10)	99	10/10	281	(10)	99	10/10	286	(10)	101	10/10
10-1	294	(10)	10/10	290	(10)	99	10/10	290	(10)	99	10/10	296	(10)	101	10/10
11-1	303	(10)	10/10	299	(10)	99	10/10	299	(10)	99	10/10	303	(10)	100	10/10
12-1	308	(10)	10/10	306	(10)	99	10/10	306	(10)	99	10/10	309	(10)	100	10/10
13-1	316	(10)	10/10	313	(10)	99	10/10	314	(10)	99	10/10	316	(10)	100	10/10
13-7	318	(10)	10/10	315	(10)	99	10/10	316	(10)	99	10/10	320	(10)	101	10/10

< >: No. of effective animals, ( ): No. of measured animals Av.Wt. : g

TABLE 6

BODY WEIGHT CHANGES AND SURVIVAL

ANIMAL NUMBERS: FEMALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrIj  
 UNIT : g  
 SEX : FEMALE

BODY WEIGHT CHANGES AND SURVIVAL ANIMAL NUMBERS

Week-Day on Study	Control			25 mg/kg			100 mg/kg			400 mg/kg					
	Av. Wt. <10>	No. of Surviv. (10)	No. of Surviv. 10/10	Av. Wt. <10>	% of cont. (10)	No. of Surviv. 10/10	Av. Wt. <10>	% of cont. (10)	No. of Surviv. 10/10	Av. Wt. <10>	% of cont. (10)	No. of Surviv. 10/10			
0-0	96	(10)	10/10	96	(10)	100	10/10	96	(10)	100	10/10	96	(10)	100	10/10
1-1	100	(10)	10/10	100	(10)	100	10/10	101	(10)	101	10/10	101	(10)	101	10/10
2-1	116	(10)	10/10	115	(10)	99	10/10	116	(10)	100	10/10	117	(10)	101	10/10
3-1	130	(10)	10/10	129	(10)	99	10/10	129	(10)	99	10/10	131	(10)	101	10/10
4-1	139	(10)	10/10	138	(10)	99	10/10	139	(10)	100	10/10	138	(10)	99	10/10
5-1	146	(10)	10/10	146	(10)	100	10/10	146	(10)	100	10/10	147	(10)	101	10/10
6-1	153	(10)	10/10	153	(10)	100	10/10	154	(10)	101	10/10	154	(10)	101	10/10
7-1	159	(10)	10/10	159	(10)	100	10/10	160	(10)	101	10/10	159	(10)	100	10/10
8-1	163	(10)	10/10	164	(10)	101	10/10	164	(10)	101	10/10	165	(10)	101	10/10
9-1	166	(10)	10/10	166	(10)	100	10/10	166	(10)	100	10/10	165	(10)	99	10/10
10-1	170	(10)	10/10	169	(10)	99	10/10	171	(10)	101	10/10	171	(10)	101	10/10
11-1	174	(10)	10/10	174	(10)	100	10/10	175	(10)	101	10/10	173	(10)	99	10/10
12-1	177	(10)	10/10	177	(10)	100	10/10	178	(10)	101	10/10	178	(10)	101	10/10
13-1	178	(10)	10/10	180	(10)	101	10/10	179	(10)	101	10/10	179	(10)	101	10/10
13-7	180	(10)	10/10	181	(10)	101	10/10	181	(10)	101	10/10	179	(10)	99	10/10

< >: No. of effective animals, ( ): No. of measured animals Av.Wt. : g

TABLE 7

BODY WEIGHT CHANGES: MALE

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrIj  
UNIT : g  
SEX : MALE

BODY WEIGHT CHANGES (SUMMARY)

PAGE: 1

Group Name	Administration week - day (Study Day)							
	0-0 (Day 0)	1-1 (Day 1)	2-1 (Day 8)	3-1 (Day 15)	4-1 (Day 22)	5-1 (Day 29)	6-1 (Day 36)	7-1 (Day 43)
Control	119 ± 3	122 ± 4	153 ± 6	185 ± 6	210 ± 5	229 ± 6	246 ± 6	261 ± 6
25 mg/kg	119 ± 3	122 ± 4	151 ± 6	180 ± 8	206 ± 10	226 ± 10	243 ± 12	258 ± 12
100 mg/kg	119 ± 3	122 ± 4	151 ± 6	183 ± 7	207 ± 8	227 ± 8	244 ± 9	259 ± 10
400 mg/kg	119 ± 3	122 ± 3	154 ± 5	189 ± 4	213 ± 5	233 ± 5	251 ± 6	264 ± 7

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$  Test of Dunnett

STUDY NO. [REDACTED]  
ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrIj  
UNIT : g  
SEX : MALE

BODY WEIGHT CHANGES (SUMMARY)

Group Name	Administration week - day (Study Day)						
	8-1 (Day 50)	9-1 (Day 57)	10-1 (Day 64)	11-1 (Day 71)	12-1 (Day 78)	13-1 (Day 85)	13-7 (Day 91)
Control	272 ± 8	283 ± 9	294 ± 8	303 ± 10	308 ± 10	316 ± 11	318 ± 11
25 mg/kg	271 ± 12	281 ± 13	290 ± 12	299 ± 12	306 ± 11	313 ± 11	315 ± 11
100 mg/kg	272 ± 9	281 ± 12	290 ± 11	299 ± 12	306 ± 12	314 ± 12	316 ± 12
400 mg/kg	276 ± 7	286 ± 7	296 ± 7	303 ± 7	309 ± 7	316 ± 8	320 ± 8

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$  Test of Dunnett

TABLE 8

BODY WEIGHT CHANGES: FEMALE

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrIj  
UNIT : g  
SEX : FEMALE

BODY WEIGHT CHANGES (SUMMARY)

PAGE: 3

Group Name	Administration week - day (Study Day)							
	0-0 (Day 0)	1-1 (Day 1)	2-1 (Day 8)	3-1 (Day 15)	4-1 (Day 22)	5-1 (Day 29)	6-1 (Day 36)	7-1 (Day 43)
Control	96 ± 2	100 ± 3	116 ± 3	130 ± 3	139 ± 3	146 ± 4	153 ± 4	159 ± 3
25 mg/kg	96 ± 2	100 ± 2	115 ± 4	129 ± 3	138 ± 4	146 ± 4	153 ± 5	159 ± 6
100 mg/kg	96 ± 2	101 ± 3	116 ± 3	129 ± 4	139 ± 4	146 ± 5	154 ± 5	160 ± 5
400 mg/kg	96 ± 2	101 ± 2	117 ± 3	131 ± 5	138 ± 4	147 ± 5	154 ± 6	159 ± 6

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$  Test of Dunnett

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrIj  
UNIT : g  
SEX : FEMALE

BODY WEIGHT CHANGES (SUMMARY)

PAGE: 4

Group Name	Administration week - day (Study Day)						
	8-1 (Day 50)	9-1 (Day 57)	10-1 (Day 64)	11-1 (Day 71)	12-1 (Day 78)	13-1 (Day 85)	13-7 (Day 91)
Control	163 ± 4	166 ± 5	170 ± 5	174 ± 5	177 ± 4	178 ± 5	180 ± 5
25 mg/kg	164 ± 4	166 ± 5	169 ± 6	174 ± 5	177 ± 5	180 ± 6	181 ± 6
100 mg/kg	164 ± 5	166 ± 5	171 ± 5	175 ± 6	178 ± 6	179 ± 7	181 ± 6
400 mg/kg	165 ± 7	165 ± 8	171 ± 8	173 ± 8	178 ± 8	179 ± 7	179 ± 8

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$  Test of Dunnett

TABLE 9

FOOD CONSUMPTION CHANGES: MALE

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrIj  
UNIT : g  
SEX : MALE

FOOD CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)

PAGE: 1

Group Name	Administration week - day (measurement period)							
	2-1 (Day 1-8)	3-1 (Day 8-15)	4-1 (Day 15-22)	5-1 (Day 22-29)	6-1 (Day 29-36)	7-1 (Day 36-43)	8-1 (Day 43-50)	9-1 (Day 50-57)
Control	11.4 ± 0.4	11.9 ± 0.4	11.9 ± 0.3	12.2 ± 0.4	11.8 ± 0.5	11.3 ± 0.1	11.1 ± 0.2	11.2 ± 0.3
25 mg/kg	11.2 ± 0.4	11.4 ± 0.5	11.6 ± 0.5	12.0 ± 0.7	11.8 ± 0.4	11.5 ± 0.5	11.0 ± 0.6	10.8 ± 0.4
100 mg/kg	11.3 ± 0.3	11.6 ± 0.4	11.9 ± 0.2	12.1 ± 0.3	11.9 ± 0.2	11.3 ± 0.4	11.0 ± 0.3	11.0 ± 0.4
400 mg/kg	11.4 ± 0.4	12.3 ± 0.2	12.4 ± 0.2	12.3 ± 0.4	12.0 ± 0.5	11.6 ± 0.7	11.6 ± 0.7	11.3 ± 0.6

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$  Test of Dunnett

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrIj  
UNIT : g  
SEX : MALE

FOOD CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)

PAGE: 2

Group Name	Administration week - day (measurement period)				
	10-1 (Day 57-64)	11-1 (Day 64-71)	12-1 (Day 71-78)	13-1 (Day 78-85)	13-7 (Day 85-91)
Control	10.9 ± 0.5	10.0 ± 0.4	9.8 ± 0.4	9.8 ± 0.2	10.0 ± 0.5
25 mg/kg	10.6 ± 0.4	10.2 ± 0.4	9.8 ± 0.4	9.8 ± 0.5	9.5 ± 0.4
100 mg/kg	11.1 ± 0.3	10.3 ± 0.5	10.0 ± 0.5	10.0 ± 0.3	10.1 ± 0.2
400 mg/kg	11.0 ± 0.5	10.7 ± 0.5	10.5 ± 0.6	10.4 ± 0.7	10.6 ± 0.6

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$  Test of Dunnett

TABLE 10

FOOD CONSUMPTION CHANGES: FEMALE

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrIj  
UNIT : g  
SEX : FEMALE

FOOD CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)

PAGE: 3

Group Name	Administration week - day (measurement period)							
	2-1 (Day 1-8)	3-1 (Day 8-15)	4-1 (Day 15-22)	5-1 (Day 22-29)	6-1 (Day 29-36)	7-1 (Day 36-43)	8-1 (Day 43-50)	9-1 (Day 50-57)
Control	8.6 ± 0.2	8.4 ± 0.3	8.1 ± 0.2	8.0 ± 0.3	8.0 ± 0.3	7.6 ± 0.4	7.3 ± 0.4	7.3 ± 0.4
25 mg/kg	8.6 ± 0.1	8.3 ± 0.2	8.3 ± 0.2	8.1 ± 0.2	8.2 ± 0.3	7.9 ± 0.3	7.6 ± 0.4	7.6 ± 0.3
100 mg/kg	8.5 ± 0.2	8.3 ± 0.2	8.5 ± 0.1	8.0 ± 0.2	8.1 ± 0.3	7.8 ± 0.3	7.4 ± 0.2	7.4 ± 0.4
400 mg/kg	8.6 ± 0.3	8.8 ± 0.4	8.5 ± 0.4	8.3 ± 0.4	8.0 ± 0.2	7.9 ± 0.4	7.7 ± 0.5	7.5 ± 0.5

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$  Test of Dunnett

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrIcrIj  
UNIT : g  
SEX : FEMALE

FOOD CONSUMPTION CHANGES (SUMMARY)

PAGE: 4

Group Name	Administration week - day (measurement period)				
	10-1 (Day 57-64)	11-1 (Day 64-71)	12-1 (Day 71-78)	13-1 (Day 78-85)	13-7 (Day 85-91)
Control	7.0 ± 0.2	7.0 ± 0.2	7.1 ± 0.3	6.8 ± 0.5	6.8 ± 0.6
25 mg/kg	7.4 ± 0.2	7.3 ± 0.4	7.6 ± 0.3	7.5 ± 0.4	7.1 ± 0.5
100 mg/kg	7.2 ± 0.1	7.2 ± 0.3	7.3 ± 0.5	7.0 ± 0.8	6.8 ± 0.4
400 mg/kg	7.6 ± 0.4 <sup>**</sup>	7.4 ± 0.6	7.4 ± 0.5	7.2 ± 0.4	7.1 ± 0.6

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$  Test of Dunnett

TABLE 11

HEMATOLOGY: MALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCrI CrIj [F344/DuCrj]  
 MEASURE TIME : 1  
 SEX : MALE

HEMATOLOGY (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS ( 14W)

REPORT TYPE : A1

PAGE : 1

Group Name	NO. of Animals	RED BLOOD CELL 10 <sup>6</sup> /μl		HEMOGLOBIN g/dl		HEMATOCRIT %		MCV fl		MCH pg		MCHC g/dl		PLATELET 10 <sup>9</sup> /μl	
Control	10	8.66±	0.14	14.5±	0.3	43.4±	0.6	50.1±	0.3	16.8±	0.2	33.5±	0.3	639±	27
25 mg/kg	10	8.65±	0.13	14.5±	0.4	43.3±	0.8	50.1±	0.3	16.8±	0.2	33.5±	0.3	650±	35
100 mg/kg	10	8.71±	0.17	14.7±	0.3	43.6±	0.7	50.1±	0.4	16.9±	0.3	33.7±	0.4	645±	27
400 mg/kg	10	8.67±	0.20	14.4±	0.2	43.2±	0.8	49.8±	0.5	16.6±	0.2	33.4±	0.3	705±	30**

Significant difference ; \* : P ≤ 0.05      \*\* : P ≤ 0.01

Test of Dunnett

(HCL070)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
MEASURE TIME : 1  
SEX : MALE

HEMATOLOGY (SUMMARY)  
ALL ANIMALS ( 14W)

REPORT TYPE : A1

PAGE : 2

---

Group Name	NO. of Animals	RETICULOCYTE %
Control	10	1.7± 0.1
25 mg/kg	10	1.8± 0.2
100 mg/kg	10	1.7± 0.2
400 mg/kg	10	1.8± 0.1

---

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$     \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL070)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE TIME : 1  
 SEX : MALE REPORT TYPE : A1

HEMATOLOGY (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS ( 14W)

Group Name	NO. of Animals	WBC		Differential		WBC (%)		MONO		EOSINO		BASO		OTHER	
		$10^9/\mu\ell$		NEUTRO		LYMPHO									
Control	10	3.54±	0.55	26.2±	5.4	70.5±	5.9	1.9±	0.5	0.9±	0.3	0.1±	0.1	0.5±	0.3
25 mg/kg	10	3.52±	0.81	25.0±	4.7	71.8±	4.9	1.7±	0.4	1.0±	0.2	0.1±	0.1	0.4±	0.2
100 mg/kg	10	4.04±	0.66	23.9±	5.3	72.7±	5.4	2.0±	0.4	0.9±	0.2	0.1±	0.1	0.5±	0.2
400 mg/kg	10	3.86±	0.77	22.7±	4.9	73.4±	5.3	2.1±	0.3	1.2±	0.4	0.1±	0.1	0.5±	0.3

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$

\*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

TABLE 12

HEMATOLOGY: FEMALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE TIME : 1  
 SEX : FEMALE

HEMATOLOGY (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS ( 14W)

REPORT TYPE : A1

Group Name	NO. of Animals	RED BLOOD CELL 10 <sup>6</sup> /μl		HEMOGLOBIN g/dl		HEMATOCRIT %		MCV fl		MCH pg		MCHC g/dl		PLATELET 10 <sup>9</sup> /μl	
Control	10	8.12±	0.20	14.6±	0.3	42.3±	0.9	52.0±	0.3	18.0±	0.3	34.6±	0.6	664±	34
25 mg/kg	10	8.05±	0.14	14.4±	0.4	41.8±	0.9	51.9±	0.5	17.8±	0.4	34.4±	0.5	665±	33
100 mg/kg	10	7.88±	0.37	14.2±	0.7	41.3±	2.0	52.5±	0.4	18.1±	0.4	34.5±	0.5	689±	105
400 mg/kg	10	8.16±	0.34	14.6±	0.7	42.5±	2.0	52.1±	0.5	17.9±	0.3	34.3±	0.4	678±	52

Significant difference ; \* : P ≤ 0.05      \*\* : P ≤ 0.01

Test of Dunnett

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
MEASURE. TIME : 1  
SEX : FEMALE

HEMATOLOGY (SUMMARY)  
ALL ANIMALS ( 14W)

REPORT TYPE : A1

PAGE : 5

---

Group Name	NO. of Animals	RETICULOCYTE %
Control	10	1.6± 0.2
25 mg/kg	10	1.6± 0.1
100 mg/kg	10	1.8± 0.4
400 mg/kg	10	1.6± 0.2

---

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$     \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL070)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE TIME : 1  
 SEX : FEMALE REPORT TYPE : A1

HEMATOLOGY (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS ( 14W)

Group Name	NO. of Animals	WBC		Differential		WBC (%)		MONO		EOSINO		BASO		OTHER	
		$10^9/\mu\ell$		NEUTRO		LYMPHO									
Control	10	2.38±	0.39	19.1±	3.1	77.7±	3.0	1.6±	0.4	1.2±	0.4	0.1±	0.1	0.4±	0.1
25 mg/kg	10	2.47±	0.45	20.9±	3.8	75.8±	3.9	1.9±	0.4	1.0±	0.3	0.1±	0.1	0.5±	0.3
100 mg/kg	10	2.51±	0.52	20.8±	5.1	75.2±	5.7	2.0±	0.5	1.3±	0.7	0.1±	0.1	0.6±	0.2
400 mg/kg	10	3.12±	0.42**	22.3±	7.0	73.8±	7.4	2.1±	0.7	1.1±	0.3	0.1±	0.1	0.5±	0.2

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

TABLE 13

BIOCHEMISTRY: MALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE TIME : 1  
 SEX : MALE

BIOCHEMISTRY (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS ( 14W)

REPORT TYPE : A1

PAGE : 1

Group Name	NO. of Animals	TOTAL PROTEIN g/dl		ALBUMIN g/dl		A/G RATIO		T-BILIRUBIN mg/dl		GLUCOSE mg/dl		T-CHOLESTEROL mg/dl		TRIGLYCERIDE mg/dl	
Control	10	5.9±	0.1	3.3±	0.1	1.3±	0.1	0.03±	0.00	171±	12	50±	4	39±	10
25 mg/kg	10	5.9±	0.1	3.3±	0.1	1.3±	0.1	0.04±	0.00**	171±	16	51±	2	29±	11
100 mg/kg	10	6.0±	0.1	3.4±	0.1	1.3±	0.1	0.04±	0.00*	179±	12	52±	3	33±	15
400 mg/kg	10	6.2±	0.2**	3.4±	0.1	1.2±	0.0	0.03±	0.01	167±	16	60±	6**	22±	8**

Significant difference ; \* : P ≤ 0.05      \*\* : P ≤ 0.01

Test of Dunnett

(HCL074)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE TIME : 1  
 SEX : MALE

BIOCHEMISTRY (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS ( 14W)

REPORT TYPE : A1

PAGE : 2

Group Name	NO. of Animals	PHOSPHOLIPID		AST		ALT		LDH		ALP		G-GTP		CK	
		mg/dℓ		U/L		U/L		U/L		U/L		U/L		U/L	
Control	10	90±	5	76±	13	45±	4	114±	20	410±	24	0.5±	0.3	97±	14
25 mg/kg	10	90±	5	70±	13	42±	7	111±	42	433±	23	0.4±	0.3	94±	20
100 mg/kg	10	94±	8	73±	17	42±	8	136±	32	432±	31	0.6±	0.2	106±	15
400 mg/kg	10	103±	8**	64±	10	37±	5	124±	35	378±	26*	0.8±	0.3	113±	18

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$       \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL074)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE TIME : 1  
 SEX : MALE

BIOCHEMISTRY (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS ( 14W)

REPORT TYPE : A1

Group Name	NO. of Animals	UREA NITROGEN		CREATININE		SODIUM		POTASSIUM		CHLORIDE		CALCIUM		INORGANIC PHOSPHORUS	
		mg/dℓ		mg/dℓ		mEq/ℓ		mEq/ℓ		mEq/ℓ		mg/dℓ		mg/dℓ	
Control	10	14.1±	1.4	0.34±	0.04	143±	2	3.6±	0.1	104±	1	9.9±	0.2	5.2±	0.5
25 mg/kg	10	13.6±	0.9	0.33±	0.02	144±	1	3.6±	0.2	105±	1	9.9±	0.2	5.2±	0.6
100 mg/kg	10	15.3±	0.9*	0.34±	0.04	143±	1	3.6±	0.2	104±	1	10.0±	0.2	5.3±	0.6
400 mg/kg	10	16.4±	1.3**	0.41±	0.05**	143±	1	3.7±	0.3	104±	1	10.3±	0.1**	5.5±	0.4

Significant difference ; \* : P ≤ 0.05

\*\* : P ≤ 0.01

Test of Dunnett

TABLE 14

BIOCHEMISTRY: FEMALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE. TIME : 1  
 SEX : FEMALE

BIOCHEMISTRY (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS ( 14W)

REPORT TYPE : A1

PAGE : 4

Group Name	NO. of Animals	TOTAL PROTEIN g/dℓ		ALBUMIN g/dℓ		A/G RATIO		T-BILIRUBIN mg/dℓ		GLUCOSE mg/dℓ		T-CHOLESTEROL mg/dℓ		TRIGLYCERIDE mg/dℓ	
Control	10	5.4±	0.1	3.2±	0.1	1.5±	0.1	0.04±	0.01	151±	14	58±	7	14±	3
25 mg/kg	10	5.3±	0.2	3.1±	0.1	1.4±	0.1	0.04±	0.01	149±	18	56±	5	14±	3
100 mg/kg	10	5.4±	0.2	3.1±	0.1	1.4±	0.1	0.04±	0.01	147±	12	55±	3	13±	2
400 mg/kg	10	5.6±	0.3	3.3±	0.2	1.4±	0.1	0.04±	0.01	147±	15	71±	6**	14±	3

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$       \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL074)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE TIME : 1  
 SEX : FEMALE

BIOCHEMISTRY (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS ( 14W)

REPORT TYPE : A1

Group Name	NO. of Animals	PHOSPHOLIPID		AST		ALT		LDH		ALP		G-GTP		CK	
		mg/dℓ		U/L		U/L		U/L	U/L		U/L		U/L	U/L	
Control	10	111±	9	75±	15	37±	6	67±	22	314±	30	1.1±	0.4	88±	12
25 mg/kg	10	107±	8	75±	11	36±	4	66±	20	320±	29	1.2±	0.3	88±	12
100 mg/kg	10	107±	4	73±	10	34±	4	93±	20*	330±	50	1.3±	0.4	105±	21
400 mg/kg	10	128±	11**	65±	6	30±	4**	97±	18**	308±	36	1.6±	0.4**	114±	17**

Significant difference ; \* :  $P \leq 0.05$       \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE TIME : 1  
 SEX : FEMALE

BIOCHEMISTRY (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS ( 14W)

REPORT TYPE : A1

PAGE : 6

Group Name	NO. of Animals	UREA NITROGEN mg/dℓ		CREATININE mg/dℓ		SODIUM mEq/ℓ		POTASSIUM mEq/ℓ		CHLORIDE mEq/ℓ		CALCIUM mg/dℓ		INORGANIC PHOSPHORUS mg/dℓ	
Control	10	16.0±	1.4	0.33±	0.02	144±	1	3.7±	0.3	107±	1	9.7±	0.2	4.9±	0.8
25 mg/kg	10	15.4±	1.9	0.30±	0.02	144±	1	3.7±	0.1	107±	1	9.6±	0.3	4.8±	0.6
100 mg/kg	10	16.0±	1.3	0.32±	0.02	144±	1	3.6±	0.2	107±	2	9.7±	0.2	4.9±	0.7
400 mg/kg	10	15.7±	1.2	0.31±	0.03	144±	1	3.8±	0.2	107±	1	9.8±	0.3	5.1±	0.7

Significant difference ; \* : P ≤ 0.05

\*\* : P ≤ 0.01

Test of Dunnett

(HCL074)

BAIS 5

TABLE 15

URINALYSIS: MALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE TIME : 1  
 SEX : MALE

URINALYSIS

REPORT TYPE : C

Group Name	NO. of Animals	pH							CHI	Protein					CHI	Glucose					CHI	Ketone body					CHI	Bilirubin				CHI		
		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5		-	±	+	2+	3+		4+	-	±	+	2+		3+	4+	-	±	+		2+	3+	4+	-		+	2+
Control	10	0	0	0	0	0	1	9		0	1	4	5	0	0		10	0	0	0	0	0		2	7	1	0	0	0		10	0	0	0
25 mg/kg	10	0	0	0	0	1	1	8		0	2	5	3	0	0		10	0	0	0	0	0		1	8	1	0	0	0		10	0	0	0
100 mg/kg	10	0	0	0	0	0	0	10		0	0	6	4	0	0		10	0	0	0	0	0		1	8	1	0	0	0		10	0	0	0
400 mg/kg	10	0	0	0	0	1	2	7		0	0	9	1	0	0		10	0	0	0	0	0		8	2	0	0	0	0	*	10	0	0	0

Significant difference : \* : P ≤ 0.05    \*\* : P ≤ 0.01

Test of CHI SQUARE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE. TIME : 1  
 SEX : MALE

URINALYSIS

REPORT TYPE : C

Group Name	NO. of Animals	Occult blood					CHI	Urobilinogen					CHI
		-	±	+	2+	3+		±	+	2+	3+	4+	
Control	10	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0	
25 mg/kg	10	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0	
100 mg/kg	10	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0	
400 mg/kg	10	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0	

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of CHI SQUARE

TABLE 16

URINALYSIS: FEMALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr | Cr | j [F344/DuCr j]  
 MEASURE. TIME : 1  
 SEX : FEMALE      REPORT TYPE : C

URINALYSIS

Group Name	NO. of Animals	pH							CHI	Protein					CHI	Glucose					CHI	Ketone body					CHI	Bilirubin				CHI		
		5.0	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5		-	±	+	2+	3+		4+	-	±	+	2+		3+	4+	-	±	+		2+	3+	4+	-		+	2+
Control	10	0	0	0	0	0	5	5		1	5	4	0	0	0		10	0	0	0	0	0		10	0	0	0	0	0		10	0	0	0
25 mg/kg	10	0	0	0	0	0	2	8		0	5	5	0	0	0		10	0	0	0	0	0		10	0	0	0	0	0		10	0	0	0
100 mg/kg	10	0	0	0	0	0	3	7		0	7	3	0	0	0		10	0	0	0	0	0		10	0	0	0	0	0		10	0	0	0
400 mg/kg	10	0	0	0	0	1	5	4		2	7	1	0	0	0		10	0	0	0	0	0		10	0	0	0	0	0		10	0	0	0

Significant difference : \* : P ≤ 0.05      \*\* : P ≤ 0.01

Test of CHI SQUARE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 MEASURE. TIME : 1  
 SEX : FEMALE

URINALYSIS

REPORT TYPE : C

PAGE : 4

Group Name	NO. of Animals	Occult blood					CHI	Urobilinogen					CHI
		-	±	+	2+	3+		±	+	2+	3+	4+	
Control	10	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0	
25 mg/kg	10	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0	
100 mg/kg	10	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0	
400 mg/kg	10	10	0	0	0	0		10	0	0	0	0	

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$     \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of CHI SQUARE

TABLE 17

GROSS FINDINGS: MALE

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrI CrIj [F344/DuCr j]  
REPORT TYPE : A1  
SEX : MALE

GROSS FINDINGS (SUMMARY)  
ALL ANIMALS (0- 14W)

---

Organ	Findings	Group Name NO. of Animals	Control 10 (%)	25 mg/kg 10 (%)	100 mg/kg 10 (%)	400 mg/kg 10 (%)
subcutis	mass		1 ( 10)	0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)
thymus	red zone		0 ( 0)	0 ( 0)	0 ( 0)	1 ( 10)
liver	herniation		0 ( 0)	1 ( 10)	0 ( 0)	2 ( 20)

---

TABLE 18

GROSS FINDINGS: FEMALE

STUDY NO. :   
ANIMAL : RAT F344/DuCrI CrI j [F344/DuCr j]  
REPORT TYPE : A1  
SEX : FEMALE

GROSS FINDINGS (SUMMARY)  
ALL ANIMALS (0- 14W)

---

Organ	Findings	Group Name NO. of Animals	Control 10 (%)	25 mg/kg 10 (%)	100 mg/kg 10 (%)	400 mg/kg 10 (%)
liver	adhesion		0 ( 0)	0 ( 0)	1 ( 10)	0 ( 0)
	herniation		0 ( 0)	2 ( 20)	1 ( 10)	0 ( 0)

---

TABLE 19

ORGAN WEIGHT, ABSOLUTE: MALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : MALE  
 UNIT: g

ORGAN WEIGHT: ABSOLUTE (SUMMARY)  
 SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

PAGE : 1

Group Name	NO. of Animals	Body Weight	THYMUS	ADRENALS	TESTES	HEART	LUNGS
Control	10	302± 11	0.239± 0.038	0.049± 0.003	3.095± 0.112	0.955± 0.037	0.965± 0.053
25 mg/kg	10	300± 11	0.228± 0.032	0.050± 0.005	3.111± 0.166	0.911± 0.052	0.953± 0.036
100 mg/kg	10	299± 13	0.228± 0.021	0.053± 0.008	3.072± 0.090	0.914± 0.036	0.951± 0.046
400 mg/kg	10	301± 9	0.230± 0.022	0.057± 0.006**	3.139± 0.107	0.922± 0.040	0.985± 0.060

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$     \*\* :  $P \leq 0.01$     Test of Dunnett

(HCL040)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr | Cr | j [F344/DuCr j]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : MALE  
 UNIT: g

ORGAN WEIGHT: ABSOLUTE (SUMMARY)  
 SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

Group Name	NO. of Animals	KIDNEYS		SPLEEN		LIVER		BRAIN		SALIV GL		PITUITRY	
Control	10	1.810±	0.090	0.549±	0.026	7.186±	0.489	1.971±	0.031	0.419±	0.019	0.013±	0.001
25 mg/kg	10	1.876±	0.076	0.560±	0.026	7.221±	0.365	1.973±	0.039	0.423±	0.020	0.014±	0.003
100 mg/kg	10	1.870±	0.053	0.560±	0.025	7.399±	0.296	1.958±	0.044	0.420±	0.016	0.014±	0.004
400 mg/kg	10	1.907±	0.091	0.567±	0.028	8.084±	0.395**	1.970±	0.034	0.442±	0.025	0.014±	0.003

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$     \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

STUDY NO. :   
ANIMAL : RAT F344/DuCr | Cr | j [F344/DuCr j]  
REPORT TYPE : A1  
SEX : MALE  
UNIT: g

ORGAN WEIGHT: ABSOLUTE (SUMMARY)  
SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

---

Group Name	NO. of Animals	THYROID		PROS:VEN		SEMI VES	
Control	10	0.031 ±	0.005	0.407 ±	0.089	0.871 ±	0.104
25 mg/kg	10	0.032 ±	0.005	0.386 ±	0.082	0.874 ±	0.082
100 mg/kg	10	0.032 ±	0.004	0.407 ±	0.080	0.871 ±	0.147
400 mg/kg	10	0.029 ±	0.008	0.416 ±	0.108	0.912 ±	0.165

---

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$     \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

TABLE 20

ORGAN WEIGHT, ABSOLUTE: FEMALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : FEMALE  
 UNIT: g

ORGAN WEIGHT: ABSOLUTE (SUMMARY)  
 SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

Group Name	NO. of Animals	Body Weight	THYMUS	ADRENALS	OVARIES	HEART	LUNGS
Control	10	167± 6	0.186± 0.012	0.044± 0.003	0.088± 0.006	0.561± 0.024	0.675± 0.025
25 mg/kg	10	168± 6	0.182± 0.010	0.045± 0.004	0.092± 0.009	0.581± 0.030	0.700± 0.040
100 mg/kg	10	168± 5	0.178± 0.018	0.045± 0.003	0.092± 0.012	0.559± 0.033	0.689± 0.037
400 mg/kg	10	165± 7	0.175± 0.015	0.048± 0.006	0.092± 0.013	0.584± 0.040	0.695± 0.037

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr | Cr | j [F344/DuCr j]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : FEMALE  
 UNIT: g

ORGAN WEIGHT: ABSOLUTE (SUMMARY)  
 SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

PAGE : 5

Group Name	NO. of Animals	KIDNEYS		SPLEEN		LIVER		BRAIN		SALIV GL		UTERUS	
Control	10	1.094±	0.065	0.378±	0.013	3.743±	0.119	1.771±	0.025	0.297±	0.015	0.421±	0.146
25 mg/kg	10	1.128±	0.056	0.371±	0.032	3.918±	0.238*	1.780±	0.026	0.303±	0.012	0.395±	0.117
100 mg/kg	10	1.156±	0.066	0.385±	0.021	3.968±	0.205*	1.784±	0.031	0.302±	0.018	0.421±	0.145
400 mg/kg	10	1.174±	0.077	0.371±	0.023	4.374±	0.360**	1.779±	0.032	0.311±	0.018	0.495±	0.339

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$     \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL040)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCr | Cr | j [F344/DuCr j]  
REPORT TYPE : A1  
SEX : FEMALE  
UNIT: g

ORGAN WEIGHT: ABSOLUTE (SUMMARY)  
SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

PAGE : 6

---

Group Name	NO. of Animals	PITUITRY		THYROID	
Control	10	0.018±	0.004	0.032±	0.007
25 mg/kg	10	0.018±	0.005	0.028±	0.008
100 mg/kg	10	0.018±	0.002	0.031±	0.008
400 mg/kg	10	0.020±	0.004	0.026±	0.005

---

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$     \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL040)

BAIS 5

TABLE 21

ORGAN WEIGHT, RELATIVE: MALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCr | Cr | j [F344/DuCr j]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : MALE  
 UNIT : %

ORGAN WEIGHT:RELATIVE (SUMMARY)  
 SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

PAGE : 1

Group Name	NO. of Animals	Body Weight (g)	THYMUS	ADRENALS	TESTES	HEART	LUNGS
Control	10	302± 11	0.079± 0.012	0.016± 0.001	1.028± 0.047	0.317± 0.016	0.320± 0.014
25 mg/kg	10	300± 11	0.076± 0.010	0.017± 0.001	1.037± 0.035	0.304± 0.012	0.318± 0.010
100 mg/kg	10	299± 13	0.076± 0.007	0.018± 0.003	1.028± 0.050	0.306± 0.015	0.318± 0.016
400 mg/kg	10	301± 9	0.077± 0.008	0.019± 0.002**	1.043± 0.037	0.307± 0.010	0.327± 0.014

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$     \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL042)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
REPORT TYPE : A1  
SEX : MALE  
UNIT : %

ORGAN WEIGHT:RELATIVE (SUMMARY)  
SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

PAGE : 2

Group Name	NO. of Animals	KIDNEYS	SPLEEN	LIVER	BRAIN	SALIV GL	PITUITRY
Control	10	0.601 ± 0.027	0.182 ± 0.006	2.382 ± 0.096	0.654 ± 0.022	0.139 ± 0.005	0.004 ± 0.000
25 mg/kg	10	0.626 ± 0.022	0.187 ± 0.007	2.407 ± 0.066	0.659 ± 0.030	0.141 ± 0.007	0.005 ± 0.001
100 mg/kg	10	0.626 ± 0.029	0.187 ± 0.008	2.473 ± 0.082*	0.655 ± 0.025	0.140 ± 0.006	0.005 ± 0.001
400 mg/kg	10	0.634 ± 0.024*	0.189 ± 0.009	2.685 ± 0.079**	0.655 ± 0.017	0.147 ± 0.008	0.004 ± 0.001

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL042)

BAIS 5

STUDY NO. :   
ANIMAL : RAT F344/DuCr | Cr | j [F344/DuCr j]  
REPORT TYPE : A1  
SEX : MALE  
UNIT : %

ORGAN WEIGHT:RELATIVE (SUMMARY)  
SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

PAGE : 3

Group Name	NO. of Animals	THYROID	PROS:VEN	SEMI VES
Control	10	0.011 ± 0.001	0.135 ± 0.028	0.289 ± 0.033
25 mg/kg	10	0.011 ± 0.002	0.129 ± 0.029	0.292 ± 0.027
100 mg/kg	10	0.011 ± 0.001	0.136 ± 0.025	0.291 ± 0.045
400 mg/kg	10	0.010 ± 0.003	0.138 ± 0.034	0.302 ± 0.051

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL042)

BAIS 5

TABLE 22

ORGAN WEIGHT, RELATIVE: FEMALE

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
REPORT TYPE : A1  
SEX : FEMALE  
UNIT : %

ORGAN WEIGHT:RELATIVE (SUMMARY)  
SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

PAGE : 4

Group Name	NO. of Animals	Body Weight (g)	THYMUS	ADRENALS	OVARIES	HEART	LUNGS
Control	10	167± 6	0.112± 0.007	0.027± 0.002	0.053± 0.004	0.336± 0.018	0.405± 0.022
25 mg/kg	10	168± 6	0.108± 0.005	0.026± 0.003	0.055± 0.006	0.345± 0.012	0.416± 0.020
100 mg/kg	10	168± 5	0.106± 0.010	0.027± 0.002	0.055± 0.007	0.333± 0.018	0.410± 0.014
400 mg/kg	10	165± 7	0.106± 0.007	0.029± 0.003	0.056± 0.008	0.354± 0.020	0.421± 0.016

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL042)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCrI CrI j [F344/DuCr j]  
REPORT TYPE : A1  
SEX : FEMALE  
UNIT : %

ORGAN WEIGHT:RELATIVE (SUMMARY)  
SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

PAGE : 5

Group Name	NO. of Animals	KIDNEYS	SPLEEN	LIVER	BRAIN	SALIV GL	UTERUS
Control	10	0.656 ± 0.034	0.227 ± 0.011	2.242 ± 0.065	1.062 ± 0.044	0.178 ± 0.009	0.253 ± 0.088
25 mg/kg	10	0.671 ± 0.033	0.220 ± 0.019	2.328 ± 0.124	1.059 ± 0.034	0.180 ± 0.011	0.234 ± 0.065
100 mg/kg	10	0.689 ± 0.040	0.230 ± 0.011	2.365 ± 0.105	1.064 ± 0.029	0.180 ± 0.010	0.252 ± 0.094
400 mg/kg	10	0.712 ± 0.035**	0.225 ± 0.013	2.651 ± 0.162**	1.080 ± 0.036	0.189 ± 0.010	0.301 ± 0.209

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$     \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL042)

BAIS 5

STUDY NO. : ████  
ANIMAL : RAT F344/DuCr1Cr1j[F344/DuCrj]  
REPORT TYPE : A1  
SEX : FEMALE  
UNIT : %

ORGAN WEIGHT:RELATIVE (SUMMARY)  
SURVIVAL ANIMALS ( 14W)

PAGE : 6

Group Name	NO. of Animals	PITUITRY	THYROID
Control	10	0.011 ± 0.002	0.019 ± 0.004
25 mg/kg	10	0.011 ± 0.003	0.017 ± 0.004
100 mg/kg	10	0.011 ± 0.001	0.019 ± 0.005
400 mg/kg	10	0.012 ± 0.003	0.016 ± 0.003

Significant difference : \* :  $P \leq 0.05$  \*\* :  $P \leq 0.01$

Test of Dunnett

(HCL042)

BAIS 5

TABLE 23

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS: MALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCrI CrIj [F344/DuCrj]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : MALE

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS (0- 14W)

Organ	Findings	Control				25 mg/kg				100 mg/kg				400 mg/kg			
		No. of Animals on Study				10				10				10			
		1+	2+	3+	4+	1+	2+	3+	4+	1+	2+	3+	4+	1+	2+	3+	4+
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
[Respiratory system]																	
nasal cavit	eosinophilic change:respiratory epithelium	<10>				<10>				<10>				<10>			
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)
lung	bronchiolar-alveolar cell hyperplasia	<10>				<10>				<10>				<10>			
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)
[Hematopoietic system]																	
thymus	hemorrhage	<10>				<10>				<10>				<10>			
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)
[Circulatory system]																	
heart	inflammatory cell nest	<10>				<10>				<10>				<10>			
		0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 20)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 20)	( 0)	( 0)	( 0)
[Digestive system]																	
liver	herniation	<10>				<10>				<10>				<10>			
		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 20)	( 0)	( 0)	( 0)

Grade 1+ : Slight 2+ : Moderate 3+ : Marked 4+ : Severe  
 < a > a : Number of animals examined at the site  
 b : Number of animals with lesion  
 ( c ) c : b / a \* 100  
 Significant difference : \* : P ≤ 0.05 \*\* : P ≤ 0.01 Test of Chi Square

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCrI CrIj [F344/DuCrj]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : MALE

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS (0- 14W)

Organ	Findings	Control No. of Animals on Study 10				25 mg/kg 10				100 mg/kg 10				400 mg/kg 10				
		Grade 1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	4+ (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	4+ (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	4+ (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	4+ (%)	
[Digestive system]																		
liver	necrosis:focal	<10>				<10>				<10>				<10>				
		1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
[Urinary system]																		
kidney	eosinophilic body	<10>				<10>				<10>				<10>				
		10 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (**)
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (**)
kidney	regeneration:proximal tubule	<10>				<10>				<10>				<10>				
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (**)
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
kidney	granular cast formation	<10>				<10>				<10>				<10>				
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
[Reproductive system]																		
testis	tubular atrophy	<10>				<10>				<10>				<10>				
		1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Grade 1+ : Slight 2+ : Moderate 3+ : Marked 4+ : Severe  
 < a > a : Number of animals examined at the site  
 b : Number of animals with lesion  
 ( c ) c : b / a \* 100  
 Significant difference ; \* : P ≤ 0.05 \*\* : P ≤ 0.01 Test of Chi Square

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCrI CrI j [F344/DuCr j]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : MALE

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS (0- 14W)

Organ	Findings	Control				25 mg/kg				100 mg/kg				400 mg/kg			
		No. of Animals on Study				10				10				10			
		1+	2+	3+	4+	1+	2+	3+	4+	1+	2+	3+	4+	1+	2+	3+	4+
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
[Reproductive system]																	
prostate	inflammation	<10>				<10>				<10>				<10>			
		0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
		( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)	( 20)	( 0)	( 0)	( 0)
prep/cli gl	hyperplasia	<10>				<10>				<10>				<10>			
		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)

Grade 1+ : Slight      2+ : Moderate      3+ : Marked      4+ : Severe  
 < a >      a : Number of animals examined at the site  
 b      b : Number of animals with lesion  
 ( c )      c : b / a \* 100  
 Significant difference : \* : P ≤ 0.05      \*\* : P ≤ 0.01      Test of Chi Square

TABLE 24

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS: FEMALE

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCrI CrI j [F344/DuCr j]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : FEMALE

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS (0- 14W)

Organ	Findings	Control				25 mg/kg				100 mg/kg				400 mg/kg			
		No. of Animals on Study				10				10				10			
		1+	2+	3+	4+	1+	2+	3+	4+	1+	2+	3+	4+	1+	2+	3+	4+
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
[Hematopoietic system]																	
bone marrow	granulation	<10>				<10>				<10>				<10>			
		0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)
lymph node	granulation	<10>				<10>				<10>				<10>			
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)
[Digestive system]																	
liver	herniation	<10>				<10>				<10>				<10>			
		1	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		( 10)	( 0)	( 0)	( 0)	( 20)	( 0)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)
	necrosis:focal	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)
[Urinary system]																	
kidney	mineralization:cortico-medullary junction	<10>				<10>				<10>				<10>			
		3	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0	0
		( 30)	( 0)	( 0)	( 0)	( 20)	( 0)	( 0)	( 0)	( 20)	( 0)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)

Grade 1+ : Slight 2+ : Moderate 3+ : Marked 4+ : Severe  
 < a > a : Number of animals examined at the site  
 b : Number of animals with lesion  
 ( c ) c : b / a \* 100  
 Significant difference : \* : P ≤ 0.05 \*\* : P ≤ 0.01 Test of Chi Square

STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCrI CrIj [F344/DuCrj]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : FEMALE

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS (0- 14W)

Organ	Findings	Control No. of Animals on Study 10				25 mg/kg 10				100 mg/kg 10				400 mg/kg 10			
		Grade 1+ (%)	Grade 2+ (%)	Grade 3+ (%)	Grade 4+ (%)	Grade 1+ (%)	Grade 2+ (%)	Grade 3+ (%)	Grade 4+ (%)	Grade 1+ (%)	Grade 2+ (%)	Grade 3+ (%)	Grade 4+ (%)	Grade 1+ (%)	Grade 2+ (%)	Grade 3+ (%)	Grade 4+ (%)
[Urinary system]																	
kidney	mineralization: papilla	<10> 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 1 (10) 0 (0) 0 (0) 0 (0)			
[Endocrine system]																	
pituitary	Rathke pouch	<10> 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 1 (10) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 2 (20) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 1 (10) 0 (0) 0 (0) 0 (0)			
thyroid	ultimobranchial body remanet	<10> 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 2 (20) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 1 (10) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)			
[Reproductive system]																	
uterus	cystic endometrial hyperplasia	<10> 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 0 (0) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 1 (10) 0 (0) 0 (0) 0 (0)			
[Special sense organs/appendage]																	
Harder gl	granulation	<10> 1 (10) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 1 (10) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 1 (10) 0 (0) 0 (0) 0 (0)				<10> 1 (10) 0 (0) 0 (0) 0 (0)			

Grade 1+ : Slight 2+ : Moderate 3+ : Marked 4+ : Severe  
 < a > a : Number of animals examined at the site  
 b : Number of animals with lesion  
 ( c ) c : b / a \* 100  
 Significant difference : \* : P ≤ 0.05 \*\* : P ≤ 0.01 Test of Chi Square


STUDY NO. : ████  
 ANIMAL : RAT F344/DuCrI CrI j [F344/DuCr j]  
 REPORT TYPE : A1  
 SEX : FEMALE

HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (SUMMARY)  
 ALL ANIMALS (0- 14W)

Organ	Findings	Control No. of Animals on Study 10				25 mg/kg 10				100 mg/kg 10				400 mg/kg 10			
		Grade 1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	4+ (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	4+ (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	4+ (%)	1+ (%)	2+ (%)	3+ (%)	4+ (%)
[Body cavities]																	
peritoneum	inflammation	<10>				<10>				<10>				<10>			
		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 10)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)	( 0)

Grade 1+ : Slight    2+ : Moderate    3+ : Marked    4+ : Severe  
 < a >    a : Number of animals examined at the site  
 b        b : Number of animals with lesion  
 ( c )    c : b / a \* 100  
 Significant difference ;    \* : P ≤ 0.05    \*\* : P ≤ 0.01    Test of Chi Square

指定添加物（香料）の安全性に関する試験  
（ヘキサナール プロピレングリコール アセタール  
に関する90日間反復投与毒性試験）

試験番号： 

FIGURES

## FIGURES

FIGURE 1 BODY WEIGHT CHANGES : MALE

FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES : FEMALE

FIGURE 3 FOOD CONSUMPTION CHANGES : MALE

FIGURE 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES : FEMALE

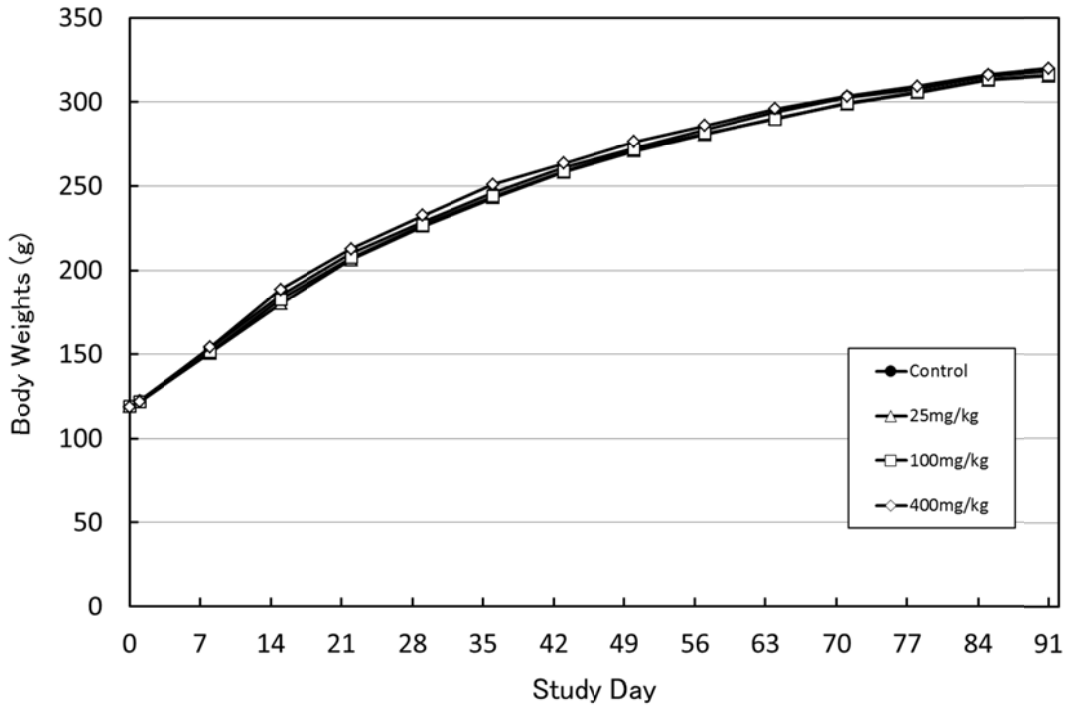


FIGURE 1 BODY WEIGHT CHANGES : MALE

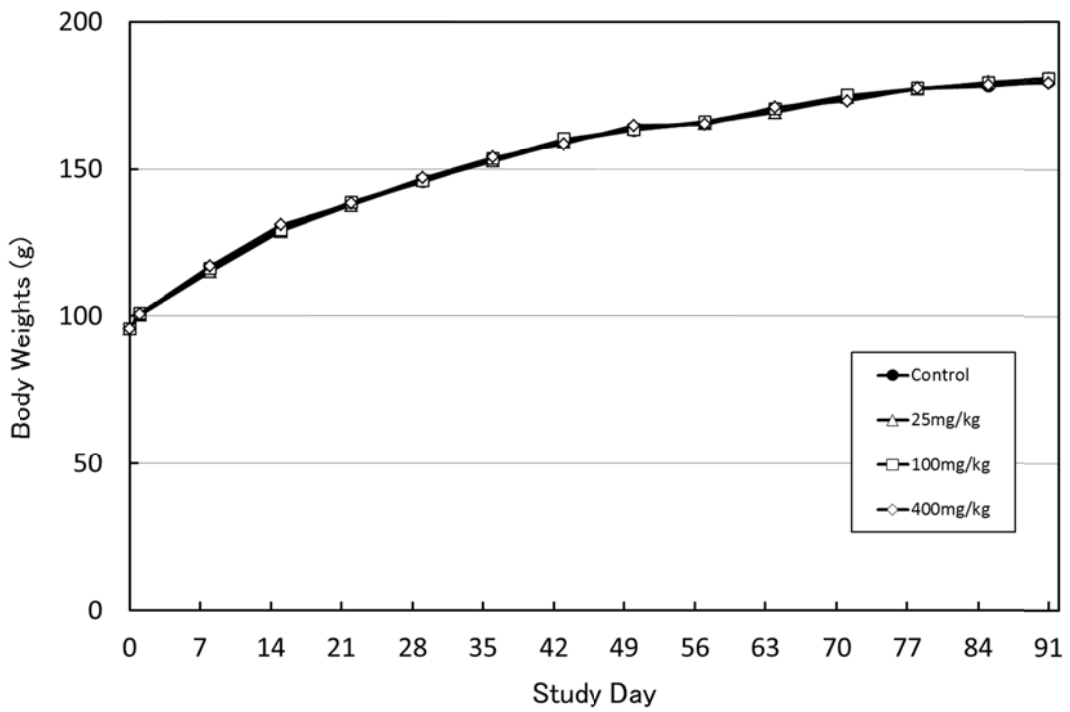


FIGURE 2 BODY WEIGHT CHANGES : FEMALE

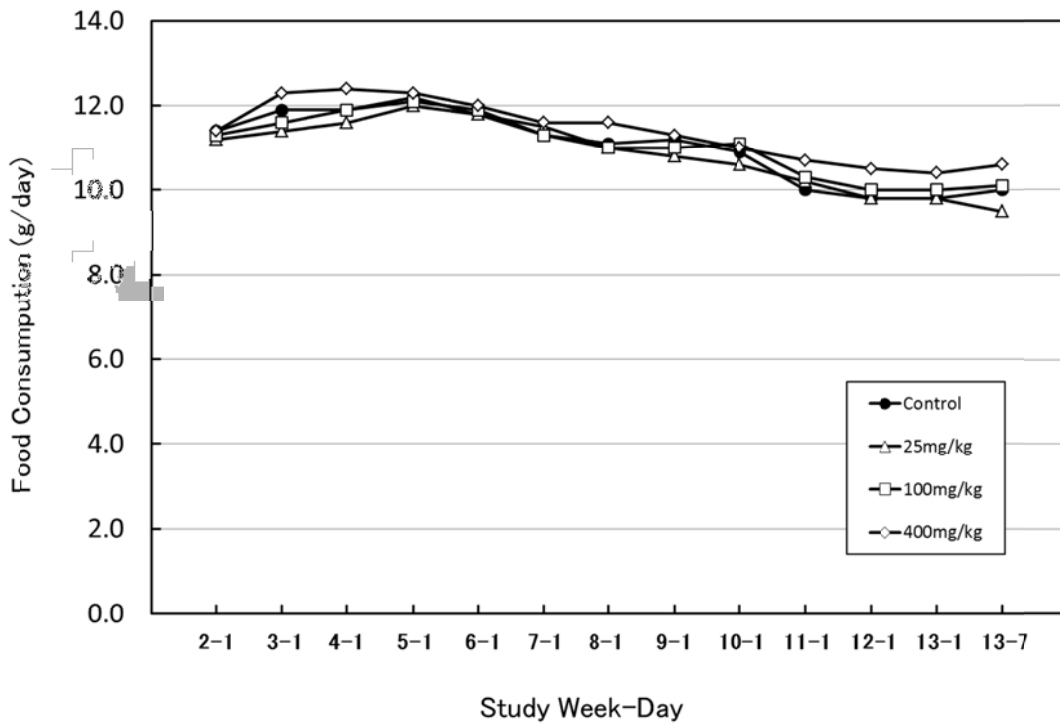


FIGURE 3 FOOD CONSUMPTION CHANGES : MALE

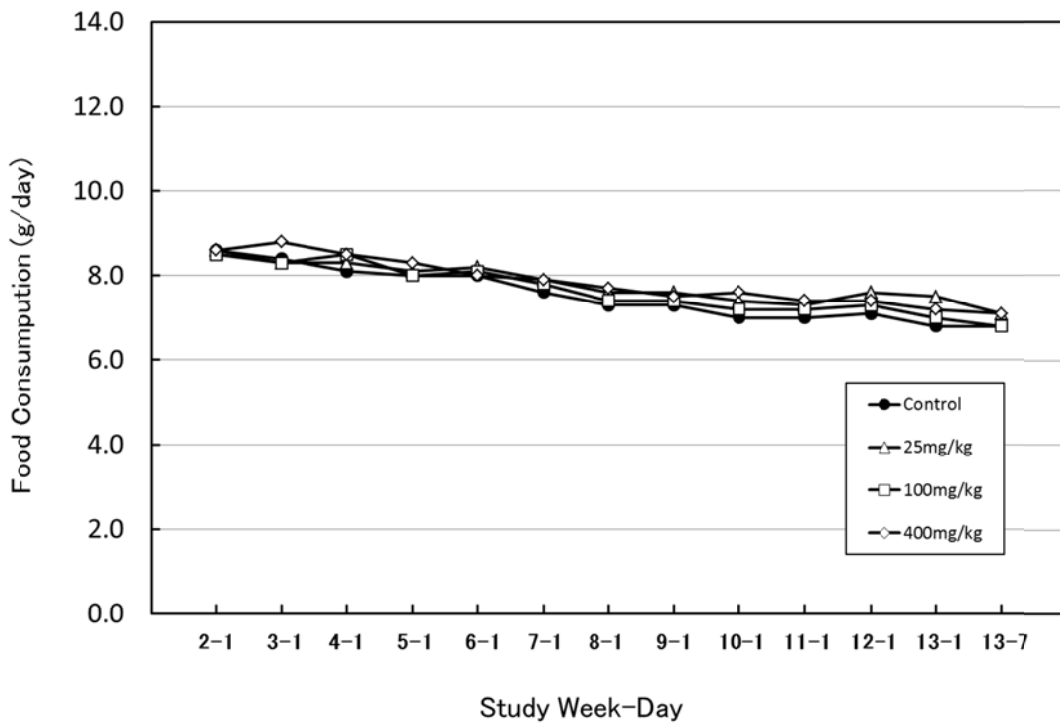


FIGURE 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES : FEMALE

※Study Week-Day (measurement period)  
2-1 (Day 1-8), 3-1 (Day 8-15), 4-1 (Day 15-22), 5-1 (Day 22-29), 6-1 (Day 29-35),  
7-1 (Day 36-43), 8-1 (Day 43-50), 9-1 (Day 50-57), 10-1 (Day 57-64), 11-1 (Day 64-71),  
12-1 (Day 71-78), 13-1 (Day 78-85), 13-7 (Day 85-91)