

試 験 報 告 書

依 頼 者 株式会社 スリーエス

株式会社 NOTIS Lab.

一般財団法人

日本食品分析センター

東京都渋谷区元代々木町52番1号



検 体 BIKOUSEI SAKURA

表 題 ラットを用いる反復投与毒性試験

2021 年 07 月 08 日当センターに提出された上記検体について試験した結果をご報告いたします。

ラットを用いる反復投与毒性試験

要 約

BIKOUSEI SAKURAを検体として、ラットを用いる28日間反復投与毒性試験を行った。

試験群には検体を20 mL/kgの用量で、対照群には溶媒対照として注射用水を1日1回、28日間経口投与した。各群には雌雄ラットを6匹ずつ使用した。

投与期間中は一般状態観察、体重測定及び摂餌量測定を行った。投与期間終了時に尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量測定、全身諸器官の肉眼的検査及び病理組織学的検査を行った。

その結果、いずれの群においても投与期間を通して死亡例及び一般状態の異常は認められず、体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量、全身諸器官の肉眼的検査及び病理組織学的検査において、検体の毒性を示唆する変化は認められなかった。

以上のことから、本試験条件下において、検体は明らかな全身毒性を発現させず、無毒性量(NOEL)は20 mL/kg/日であると判断された。

1 依頼者

株式会社 スリーエス

株式会社 NOTIS Lab.

2 検 体

BIKOUSEI SAKURA

3 試験実施施設

一般財団法人日本食品分析センター 千歳研究所

北海道千歳市文京2丁目3番

4 試験責任者

一般財団法人日本食品分析センター 千歳研究所

安全性試験部 生物科学課

中村 鉄平

5 試験期間

2021年07月08日～2021年11月30日

6 試験目的

検体を雌雄ラットに1日1回、28日間経口投与し、全身への影響を確認する。

7 試験動物及び飼育条件

1) 試験動物

種・系統・性別：ラット・JclBrlHan:WIST・雌雄

微生物制御：SPF

供給源：日本クレア株式会社

週齢：受入時6週齢，投与開始時7週齢

使用動物の選択：4日間以上の予備飼育を行って，一般状態に異常のないことが確認された動物を使用した。

2) 飼育条件

温度：20℃～26℃

相対湿度：30%～80%

照明時間：12時間(午前8時点灯，午後8時消灯)

ケージ：FRPラットブラケットケージに個別収容

飼料：マウス・ラット・ハムスター用ガンマ線照射飼料[CRF-1，オリエンタル酵母工業株式会社]を自由摂取

飲料水：給水瓶により水道水を自由摂取

8 試験方法

1) 群設定(表-1)

雌雄それぞれについて試験群及び対照群を設定し，1群6匹の動物を用いた。

表-1 群設定

群	投与物質	検体投与用量 (mL/kg/日)	投与液量 (mL/kg)	動物数	動物番号
試験群(雄)	検体	20	20	6	M101～M106
対照群(雄)	注射用水	0	20	6	M201～M206
試験群(雌)	検体	20	20	6	F101～F106
対照群(雌)	注射用水	0	20	6	F201～F206

2) 投与

試験群には検体，対照群には注射用水を20 mL/kgの液量で，胃ゾンデを用いて1日1回，28日間経口投与した。なお，投与開始日を「投与0日」とした。個体ごとの投与液量は直近の体重に基づいて算出した。

3) 観察及び検査

① 一般状態観察

毎日2回，投与前と投与後に観察した。ただし，剖検日は1回観察した。

② 体重測定

投与0，2，5，7，9，12，14，16，19，21，23，26，27及び28日に測定した。

③ 摂餌量

週1回，給餌量及び残餌量を測定し，1日当たりの摂餌量を算出した。

④ 尿検査(表-2)

剖検日の前日に自然採尿し、検査した。

表-2 尿検査

検査項目	方法
色調	目視
ウロビリノーゲン	マルティスティックス [シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社] を用いた試験紙法
蛋白	
潜血*	
ケトン体	
ビリルビン	
グルコース	

* 溶血の有無は区別しなかった。

⑤ 血液学的検査及び血液生化学的検査(表-3～5)

剖検日前日(最終投与日)から18時間以上絶食した後、イソフルラン(日局)による吸入麻酔下で、後大静脈よりEDTA-2Na加血液、3.8 w/vクエン酸ナトリウム加血液及びヘパリンナトリウム加血液を得た。

EDTA-2Na加血液についてはそのまま使用し、3.8 w/vクエン酸ナトリウム加血液及びヘパリンナトリウム加血液については遠心分離(3000 r/min, 10分間, 4℃)して得られた血漿を用いて検査を行った。

表-3 EDTA-2Na加血液を用いた血液学的検査

検査項目	方法	使用機器
白血球数(WBC)	半導体レーザを用いたフローサイトメトリー法	多項目自動血球分析装置 (XT-1800i) [シスメックス株式会社]
赤血球数(RBC)	シーフローDC検出法	
血色素量(HGB)	SLSヘモグロビン法	
ヘマトクリット値(HCT)	赤血球パルス波高値検出法	
平均赤血球容積(MCV)	RBC, HGB及びHCTより算出	
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(PLT)	シーフローDC検出法	
白血球型別百分比 好中球(NEUT) リンパ球(LYMPH) 単球(MONO) 好酸球(EO) 好塩基球(BASO)	半導体レーザを用いた フローサイトメトリー法	

表-4 3.8 w/v%クエン酸ナトリウム加血漿を用いた血液学的検査

検査項目	方法	使用機器
プロトロンビン時間 (PT)	凝固法 (光散乱検出方式)	全自動血液凝固測定装置 (CA-620) [シスメックス株式会社]
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)		

表-5 ヘパリンナトリウム加血漿を用いた血液生化学的検査

検査項目	方法	使用機器
グルコース (GLU)	GOD・POD法	臨床化学分析装置 (NX700V) [富士フイルム株式会社]
尿素窒素 (BUN)	ウレアーゼ・BCG指示薬法	
クレアチニン (CRE)	クレアチニンデイミナーゼ・BPB指示薬法	
総コレステロール (TCHO)	COD・POD法	
中性脂肪 (TG)	LPL・GK・GPO・POD法	
総ビリルビン (TBIL)	2, 4-ジクロロベンゼン ジアゾニウム塩法	
カルシウム (Ca)	クロロフォスフォナゾⅢ法	
無機リン (IP)	XOD・POD法	
総タンパク質 (TP)	ビウレット法	
アルブミン (ALB)	BCG法	
アルブミン/ グロブリン比 (A/G)	ALB及びTPより算出	
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ (AST)	オキザロ酢酸デカルボキシラーゼ・ POP・POD・ロイコ色素法	
アラニンアミノトランス フェラーゼ (ALT)	POP・POD・ロイコ色素法	
ナトリウム (Na)	イオン選択電極法	
カリウム (K)		
クロール (Cl)		
γ-グルタミルトランス ペプチダーゼ (GGT)	γ-グルタミル- <i>p</i> -ニトロアニリド基 質法	
アルカリフォスファ ターゼ (ALP)	<i>p</i> -ニトロフェニルリン酸基質法	

⑥ 剖検及び器官重量 (表-6)

採血終了後、腹部大動脈より放血致死させ、全身諸器官を摘出し、肉眼的に観察した。
また、重量測定器官については重量を測定し、体重100 g当たりの比重量を算出した。

表-6 重量測定器官及び肉眼的・病理組織学的検査器官

器官(下線は重量測定器官)
脳, 下垂体, 眼球・視神経, 下顎部リンパ節, 顎下腺(大舌下腺を含む), 甲状腺・上皮小体, 食道, 気管, 大動脈, 胸骨(骨髓含む), <u>胸腺</u> , <u>心臓</u> , 肺(気管支を含む), <u>肝臓</u> , <u>副腎</u> *, <u>腎臓</u> , <u>脾臓</u> , 膵臓, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 腸間膜リンパ節, <u>精巣</u> , <u>精巣上体</u> , 精囊, 前立腺, <u>卵巣</u> , <u>子宮</u> (<u>卵管</u> , <u>子宮頸部</u> を含む), 膣, 膀胱, 坐骨神経・筋肉, 脊髄, 皮膚・乳腺(雌のみ)

* 固定後の重量を測定した。

⑦ 病理組織学的検査

病理組織学的検査器官(表-6)を切り出した後, 10 %中性緩衝ホルマリン液中で固定した。なお, 胸骨については固定後, キレート剤含有の酸性脱灰液で脱灰した。その後, エタノールにて脱水, キシレンに透徹及びパラフィン包埋し, 薄切片を作製した。薄切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施し, 光学顕微鏡を用いて検査した。

4) 統計学的解析

データ分析ソフトウェアSPSS for Windows(Ver. 11.0.1J)[エス・ピー・エス・エス株式会社]を用いて統計学的解析を行った。有意水準は5 %とした。

解析対象は, 体重値, 摂餌量, 尿検査データ, 血液検査データ及び器官重量とした。尿検査で得られたデータは, Mann-Whitney検定により群間の比較を行った(「色調」は統計学的解析の対象外)。尿検査以外のデータは, 等分散性の検定(Leveneの検定)を行った。等分散が棄却されない場合はStudentの t 検定, 棄却される場合はWelchの t 検定により群間の比較を行った。

なお, 血液生化学的検査において, 得られた値が測定範囲を下回った場合, その値を測定範囲の下限として解析した(例: ALTで<10 U/Lという値が得られた場合, その値を10 U/Lとして統計学的解析を実施した。)。

9 試験結果

1) 一般状態観察

全ての試験動物で死亡例はなく, 一般状態に異常は認められなかった。

2) 体重測定(表-7)

試験群(雄)では, 群間で差は認められなかった。

試験群(雌)では, 同性の対照群と比較して投与23, 27及び28日の体重値が有意に低かった。その他の測定日では, 群間で差は認められなかった。

3) 摂餌量(表-8)

雌雄ともに群間で差は認められなかった。

4) 尿検査(表-9)

雌雄ともに群間で差は認められなかった。

5) 血液学的検査(表-10)

試験群(雄)では、同性の対照群と比較してWBCが有意に高かった。その他の検査項目では、群間で差は認められなかった。

試験群(雌)では、群間で差は認められなかった。

6) 血液生化学的検査(表-11)

試験群(雄)では、同性の対照群と比較してALB及びASTが有意に低かった。その他の検査項目では、群間で差は認められなかった。

試験群(雌)では、同性の対照群と比較してNaが有意に高かった。その他の検査項目では、群間で差は認められなかった。

7) 器官重量(表-12及び13)

雌雄ともに群間で差は認められなかった。

8) 全身諸器官の肉眼的検査(表-14)

全ての試験動物で異常は認められなかった。

9) 全身諸器官の病理組織学的検査(表-15)

試験群(雄)では、前立腺の単核細胞浸潤が2例に認められ、腎臓の好塩基性尿細管及び腺性下垂体の嚢胞が各1例に認められた。対照群(雄)では、前立腺の単核細胞浸潤が2例に認められ、腎臓の好塩基性尿細管及び腺性下垂体の嚢胞が各1例に認められた。

試験群(雌)では、腺性下垂体の嚢胞が2例に認められ、腎臓の好塩基性尿細管及び尿細管拡張が各1例に認められた。対照群(雌)では、腺性下垂体の嚢胞が2例に認められた。

10 考察及び結論

検体について、ラットを用いる28日間反復投与毒性試験を実施した。

その結果、いずれの群においても投与期間を通して死亡例及び一般状態の異常は認められず、体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び器官重量では、一部の検査項目で統計学的有意差が認められたものの、軽微な差であり毒性学的な意義はないものと考えられた。全身諸器官の肉眼的検査及び病理組織学的検査の結果、認められた病変は、程度や頻度が低レベルであることから、検体とは関連のない偶発変化と考えられた。このことから、雌雄ともに検体投与に起因すると考えられる異常はないと考えられた。

以上のように、本試験条件下において、検体は明らかな全身毒性を発現させず、無毒性量(NOEL)は20 mL/kg/日であると判断された。

11 参考文献

- ・ OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 407(2008).

表-7 体重

測定日	試験群(雄) (動物数6)	対照群(雄) (動物数6)	試験群(雌) (動物数6)	対照群(雌) (動物数6)
0日 (投与開始日)	219.0 ± 6.3	219.6 ± 5.6	162.2 ± 3.9	162.3 ± 4.6
2日	228.6 ± 7.3	228.2 ± 5.5	166.0 ± 3.2	164.6 ± 2.2
5日	251.8 ± 8.9	253.9 ± 6.4	172.4 ± 6.1	172.3 ± 4.3
7日	264.8 ± 11.3	267.5 ± 7.9	177.8 ± 2.3	179.6 ± 4.0
9日	278.4 ± 10.7	279.4 ± 7.9	181.9 ± 6.5	185.3 ± 2.2
12日	292.5 ± 10.3	297.5 ± 10.3	188.4 ± 3.6	192.5 ± 5.0
14日	303.7 ± 14.2	306.9 ± 11.4	193.5 ± 3.5	198.1 ± 4.1
16日	313.6 ± 13.9	318.3 ± 11.4	197.2 ± 6.0	200.3 ± 7.8
19日	325.0 ± 9.5	329.1 ± 12.0	201.1 ± 4.4	207.9 ± 6.8
21日	334.9 ± 6.5	339.9 ± 12.1	204.0 ± 6.1	209.9 ± 3.2
23日	340.3 ± 9.6	345.1 ± 13.4	206.1 ± 5.7*	216.9 ± 6.4
26日	350.9 ± 8.9	356.2 ± 11.7	212.2 ± 7.4	219.5 ± 7.9
27日	353.2 ± 10.7	359.8 ± 12.4	211.7 ± 7.6*	222.0 ± 8.0
28日 (剖検日)	327.7 ± 8.0	334.8 ± 12.7	195.0 ± 6.8*	203.4 ± 6.0

単位：g

平均値 ± 標準偏差

* 同性の対照群と比較して有意差あり ($p < 0.05$)

表-8 摂餌量

測定日	試験群(雄) (動物数6)	対照群(雄) (動物数6)	試験群(雌) (動物数6)	対照群(雌) (動物数6)
5日	24.9 ± 2.3	23.6 ± 3.1	16.0 ± 1.3	17.1 ± 1.4
12日	23.7 ± 1.9	23.7 ± 1.9	15.7 ± 2.1	17.2 ± 1.8
19日	24.2 ± 1.3	24.5 ± 1.3	17.7 ± 2.4	18.8 ± 1.9
26日	24.4 ± 2.3	25.0 ± 1.5	17.3 ± 1.5	19.1 ± 1.4

単位：g

平均値 ± 標準偏差

投与開始日を0日目とした。

表-9 尿検査

群	動物 番号	色調	ウロビリ ノーゲン	蛋白	潜血	ケトン 体	ビリル ビン	グル コース
試験 群 (雄)	M101	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	M102	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	M103	淡黄色～黄色	0.1	±	—	—	—	—
	M104	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	M105	淡黄色～黄色	0.1	±	—	±	—	—
	M106	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
対 照 群 (雄)	M201	淡黄色～黄色	0.1	—	2+	—	—	—
	M202	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	M203	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	M204	淡黄色～黄色	0.1	±	—	—	—	—
	M205	淡黄色～黄色	0.1	1+	—	±	—	—
	M206	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
試験 群 (雌)	F101	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	F102	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	F103	淡黄色～黄色	0.1	±	—	—	—	—
	F104	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	F105	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	F106	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
対 照 群 (雌)	F201	淡黄色～黄色	0.1	±	—	—	—	—
	F202	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	F203	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	F204	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	F205	淡黄色～黄色	0.1	—	—	—	—	—
	F206	淡黄色～黄色	0.1	±	—	—	—	—

表-10 血液学的検査

検査項目	試験群(雄) (動物数6)	対照群(雄) (動物数6)	試験群(雌) (動物数6)	対照群(雌) (動物数6)
WBC ($\times 10^2/\mu\text{L}$)	61.2 $\pm$ 12.6*	45.7 $\pm$ 5.5	31.6 $\pm$ 12.7	31.6 $\pm$ 11.3
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	831 $\pm$ 53	779 $\pm$ 29	792 $\pm$ 73	780 $\pm$ 39
HGB (g/dL)	15.3 $\pm$ 0.9	14.5 $\pm$ 0.7	14.7 $\pm$ 1.4	14.5 $\pm$ 1.0
HCT (%)	43.9 $\pm$ 2.8	42.2 $\pm$ 1.9	43.1 $\pm$ 4.6	41.9 $\pm$ 2.7
MCV (fL)	52.9 $\pm$ 2.1	54.2 $\pm$ 2.1	54.3 $\pm$ 2.1	53.7 $\pm$ 1.1
MCH (pg)	18.4 $\pm$ 0.6	18.6 $\pm$ 0.7	18.6 $\pm$ 0.5	18.6 $\pm$ 0.4
MCHC (g/dL)	34.8 $\pm$ 0.6	34.4 $\pm$ 1.1	34.2 $\pm$ 0.6	34.6 $\pm$ 0.3
PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	86.9 $\pm$ 9.1	78.7 $\pm$ 6.2	81.2 $\pm$ 13.3	88.5 $\pm$ 8.4
白血球型別百分比				
NEUT (%)	10.1 $\pm$ 2.4	10.0 $\pm$ 2.4	11.7 $\pm$ 4.5	12.2 $\pm$ 3.6
LYMPH (%)	86.5 $\pm$ 2.5	86.7 $\pm$ 2.8	83.6 $\pm$ 4.7	83.1 $\pm$ 3.5
MONO (%)	2.5 $\pm$ 1.0	1.9 $\pm$ 0.5	3.1 $\pm$ 1.3	2.8 $\pm$ 1.0
EO (%)	0.9 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 1.1	2.0 $\pm$ 0.8
BASO (%)	0.1 $\pm$ 0.1	0.0 $\pm$ 0.1	0.0 $\pm$ 0.1	0.0 $\pm$ 0.0
PT (sec)	14.2 $\pm$ 0.8	13.7 $\pm$ 1.7	10.0 $\pm$ 0.5	9.8 $\pm$ 0.4
APTT (sec)	20.0 $\pm$ 1.2	20.0 $\pm$ 1.1	18.1 $\pm$ 1.2	17.2 $\pm$ 1.3

平均値 $\pm$ 標準偏差

* 同性の対照群と比較して有意差あり ($p < 0.05$)

表-11 血液生化学的検査

検査項目	試験群(雄) (動物数6)	対照群(雄) (動物数6)	試験群(雌) (動物数6)	対照群(雌) (動物数6)
GLU (mg/dL)	155 ± 13	147 ± 10	135±13	127±20
BUN (mg/dL)	18.0 ± 3.0	16.8 ± 1.6	18.6±2.4	20.3±2.5
CRE (mg/dL)	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.2±0.0	0.2±0.0
TCHO (mg/dL)	54 ± 5	57 ± 6	58±10	53±5
TG (mg/dL)	45 ± 19	57 ± 10	34±15	25±11
TBIL (mg/dL)	0.2 ± 0.0	0.2 ± 0.0	0.2±0.0	0.2±0.0
Ca (mg/dL)	9.4 ± 0.2	9.5 ± 0.2	10.1±0.7	9.5±0.5
IP (mg/dL)	7.5 ± 1.8	7.0 ± 0.9	6.7±1.4	6.5±1.6
TP (g/dL)	5.8 ± 0.4	5.9 ± 0.3	6.5±0.3	6.2±0.4
ALB (g/dL)	3.1 ± 0.2*	3.4 ± 0.2	4.1±0.4	3.7±0.4
A/G	1.2 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.7±0.3	1.5±0.2
AST (U/L)	54 ± 3*	60 ± 6	65±12	67±5
ALT (U/L)	19 ± 3	19 ± 3	20±3	19±2
Na (mEq/L)	144 ± 1	144 ± 1	145±1*	143±2
K (mEq/L)	4.1 ± 1.4	3.5 ± 0.9	3.7±1.0	3.5±1.0
Cl (mEq/L)	100 ± 2	98 ± 4	102±1	101±2
GGT (U/L)	10 ± 0	10 ± 0	10±0	10±0
ALP (U/L)	404 ± 75	381 ± 39	182±19	177±16

平均値 ± 標準偏差

* 同性の対照群と比較して有意差あり ($p < 0.05$)

表-12 器官重量(雄)

器官		試験群(雄) (動物数6)	対照群(雄) (動物数6)
絶対重量			
肝臓	(g)	10.615 ± 1.184	10.706 ± 0.542
脳	(g)	1.908 ± 0.068	1.880 ± 0.034
腎臓	(g)	2.848 ± 0.236	2.862 ± 0.111
脾臓	(g)	0.654 ± 0.047	0.668 ± 0.061
心臓	(g)	1.028 ± 0.076	1.071 ± 0.051
胸腺	(g)	0.477 ± 0.075	0.510 ± 0.095
精巣	(g)	3.259 ± 0.095	3.317 ± 0.109
精巣上体	(g)	1.051 ± 0.067	1.034 ± 0.037
副腎	(g)	0.070 ± 0.010	0.075 ± 0.011
相対重量			
肝臓	(%)	3.237 ± 0.327	3.197 ± 0.087
脳	(%)	0.583 ± 0.027	0.562 ± 0.017
腎臓	(%)	0.868 ± 0.056	0.855 ± 0.027
脾臓	(%)	0.200 ± 0.015	0.200 ± 0.021
心臓	(%)	0.314 ± 0.023	0.320 ± 0.017
胸腺	(%)	0.146 ± 0.023	0.152 ± 0.028
精巣	(%)	0.995 ± 0.029	0.992 ± 0.052
精巣上体	(%)	0.321 ± 0.020	0.309 ± 0.018
副腎	(%)	0.021 ± 0.003	0.022 ± 0.003

平均値 ± 標準偏差

相対重量(%) = [絶対重量(g)/剖検時体重(g)] × 100

表-13 器官重量(雌)

器官		試験群(雌) (動物数6)	対照群(雌) (動物数6)
絶対重量			
肝臓	(g)	6.322 ± 0.311	6.267 ± 0.483
脳	(g)	1.784 ± 0.066	1.784 ± 0.081
腎臓	(g)	1.704 ± 0.107	1.672 ± 0.111
脾臓	(g)	0.437 ± 0.043	0.429 ± 0.029
心臓	(g)	0.681 ± 0.058	0.738 ± 0.075
胸腺	(g)	0.323 ± 0.025	0.363 ± 0.102
子宮(卵管, 子宮頸部を含む)	(g)	0.670 ± 0.250	0.603 ± 0.152
卵巢	(g)	0.115 ± 0.022	0.105 ± 0.018
副腎	(g)	0.091 ± 0.015	0.090 ± 0.009
相対重量			
肝臓	(%)	3.243 ± 0.147	3.080 ± 0.200
脳	(%)	0.916 ± 0.052	0.878 ± 0.053
腎臓	(%)	0.875 ± 0.062	0.822 ± 0.043
脾臓	(%)	0.224 ± 0.018	0.211 ± 0.015
心臓	(%)	0.349 ± 0.026	0.362 ± 0.030
胸腺	(%)	0.165 ± 0.012	0.178 ± 0.049
子宮(卵管, 子宮頸部を含む)	(%)	0.345 ± 0.129	0.296 ± 0.069
卵巢	(%)	0.059 ± 0.011	0.052 ± 0.009
副腎	(%)	0.047 ± 0.008	0.044 ± 0.005

平均値 ± 標準偏差

相対重量(%) = [絶対重量(g)/剖検時体重(g)] × 100

表-14 全身諸器官の肉眼的検査

群	動物番号	所見
試験群 (雄)	M101	NP
	M102	NP
	M103	NP
	M104	NP
	M105	NP
	M106	NP
対照群 (雄)	M201	NP
	M202	NP
	M203	NP
	M204	NP
	M205	NP
	M206	NP
試験群 (雌)	F101	NP
	F102	NP
	F103	NP
	F104	NP
	F105	NP
	F106	NP
対照群 (雌)	F201	NP
	F202	NP
	F203	NP
	F204	NP
	F205	NP
	F206	NP

NP : 異常なし

表-15 全身諸器官の病理組織学的検査

群	動物番号	器官	所見	程度
試験群 (雄)	M101	腎臓(左)	好塩基性尿細管(局所的)	±
		下垂体	腺性下垂体の嚢胞(ラトケ嚢遺残物)	±
	M102	前立腺	単核細胞浸潤(散在)	±
	M103		NP	
	M104	前立腺	単核細胞浸潤(散在)	±
	M105		NP	
対照群 (雄)	M106		NP	
	M201		NP	
	M202		NP	
	M203		NP	
	M204	前立腺	単核細胞浸潤(局所的)	±
	M205	前立腺	単核細胞浸潤(散在)	±
試験群 (雌)	M206	腎臓(右)	好塩基性尿細管(局所的)	±
		下垂体	腺性下垂体の嚢胞(ラトケ嚢遺残物)	±
	F101		NP	
	F102	下垂体	腺性下垂体の嚢胞(ラトケ嚢遺残物)	±
	F103	腎臓(右)	好塩基性尿細管(局所的)	±
		下垂体	腺性下垂体の嚢胞(ラトケ嚢遺残物)	±
対照群 (雌)	F104		NP	
	F105	腎臓(左)	尿細管拡張(局所的)	±
	F106		NP	
	F201		NP	
	F202	下垂体	腺性下垂体の嚢胞(ラトケ嚢遺残物)	±
	F203		NP	
試験群 (雌)	F204	下垂体	腺性下垂体の嚢胞(ラトケ嚢遺残物)	±
	F205		NP	
	F206		NP	

NP : 異常なし

- : なし, ± : わずか, + : 軽度, ++ : 中程度, +++ : 強度

以 上