

ラットを用いる反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験の 背景データ：媒体対照群の比較

太田 亮¹, 桑形麻樹子², 瀬沼美華³, 立花滋博³, 松本重紀³, 根倉 司³

Historical control data on Combined Repeated Dose and Reproductive/Developmental Toxicity Screening Test in rats: Comparison of vehicle control groups

Ryo OHTA¹, Makiko KUWAGATA², Mika SENUMA³,
Shigehiro TACHIBANA³, Aki MATSUMOTO³, Tsukasa NEGURA³

緒言

トウモロコシ油と注射用水は、動物を用いる化学物質の毒性評価試験で使用されている一般的な媒体であり、経済協力開発機構テストガイドライン(OECD TG)でも強制経口投与の媒体として推奨されている。近年の改訂において、国内の化学物質ガイドライン「新規化学物質等に係る試験の方法について」(平成23年3月31日付け)の「哺乳類を用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験」が「哺乳類を用いる28日間の反復投与毒性試験」と同等以上のものとして明記された。この併合試験は、OECD TG422と整合性がとられており、化学物質の一般毒性と生殖発生毒性の両方を評価する試験法であることは言うまでもない。しかし、併合試験において背景データを使用する場合、従来の28日間反復投与毒性試験に比べて投与期間が長く、投与開始時の週齢も異なることなどから、反復投与毒性試験の背景データを併合試験に使用することは適切ではない。また、併合試験では各群の動物数が少ないことから、評価の上で背景データとの比較はより重要である。そこで筆者らは、平成23年から3年間に当研究所で実施した併合試験¹⁻¹³⁾のうち、トウモロコシ油を用いた媒体対照群(7試験)^{1-3,7,8,10,13)}と注射用水を用いた媒体対照群(6試験)^{4-6,9,11,12)}のデータを統計学的に比較して、背景値とする際に両媒体を区別して集計することの必要性について検証した。

材料と方法

すべての併合試験には日本チャールス・リバー株式会社のSprague-Dawley(SD)系のCrl:CD(SD)ラットが使用された。動物は8週齢または8.5週齢で入手し、入荷から約2週間後、試験に使用された。群分けは体重別層化無作為抽出法により行われ、媒体対照群には12~13匹の雄と12~13匹の交配用雌、さらには10匹の非交配雌が準備された。なお、雌については検疫期間中の性周期に異常のない動物が使われた。

許容温度21.0~25.0℃、許容湿度40.0~75.0%、換気設定約15回/時間、明暗サイクル12時間(7時~19時)点灯、12時間(19時~7時)消灯に設定された飼育室内で、金属製金網床ケージ(220w×270d×190h mm)に個別収容した動物には、固型飼料(CE-2, 日本クレア)と水道水(秦野市水道局給水)が供給された。妊娠18日(陰栓あるいは精子確認日=妊娠0日)以降の母動物はラット用プラスチック製繁殖ケージ(350w×400d×180h mm)に収容し、床敷として紙パルプ製チップ(ペパークリーン, 日本エスエルシー)が供給された。

媒体対照群の動物には、投与物質の媒体に使用されたトウモロコシ油(ナカライテスク, 京都)あるいは日局注射用水(光製薬, 東京)が1日1回、ラット用胃管により強制的に経口投与された。投与期間は、雄は交配前2週間から交配期間を通して42日間、交配雌は交配前2週間から分娩後4日まで、非交配雌は雄と同じ42日間であった。また、投与容量については、トウモロコシ油を媒体とした7試験のうち2試験^{1,2)}は5 mL/kg、5試験^{3,7,8,10,13)}は4 mL/kgで

1 毒性部長

2 毒性部病理学研究室

3 毒性部毒性学研究室

あり、注射用水を媒体とした6試験はすべて5 mL/kgであった。なお、雄および非交配雌の各5匹は投与終了後、回復観察のために14日間、投与せずに飼育された。

体重および摂餌量の測定は週1回の頻度で、握力測定および自発運動量測定は投与最終週に1回実施された。交配雌は交配の2週間前から交尾が確認されるまで性周期を観察し、交配は投与15日から2週間を限度として実施された。交尾が確認された雌は全例とも自然分娩させ、哺育4日まで毎日、児動物数が数えられた。児動物の体重は、哺育0および4日に個別に測定され、腹ごとに雌雄別の平均値が算出された。

尿検査は、投与最終週および回復観察の雄および非交配雌を代謝ケージに収容して、24時間の尿量、屈折法で比重、全自動電解質分析装置EA05(以下、EA05、エイアンドティー、横浜)あるいは自動分析装置JCA-BM6010(以下、JCA-BM6010、日本電子、昭島)を用いてイオン電極法でナトリウム、カリウムおよび塩素イオン濃度が測定された。

雄および非交配雌は投与42日の翌日に、交配雌は哺育4日の翌日に剖検された。雄および非交配雌の回復観察例は回復15日に剖検された。全例とも解剖前18~24時間絶食させ、ペントバルビタールナトリウム麻酔下で放血致死あるいは腹部後大静脈から採血後に放血致死させて、血液学的検査、血液生化学的検査および病理学的検査が実施された。

抗凝固剤としてクエン酸ナトリウムを用いて採取した血液は、血漿を分離し、全自動血液凝固測定装置CA-1000(シスメックス、神戸)を用いて、光散乱検出法によりプロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間が測定された。抗凝固剤としてEDTA-2Kを用いて採取した血液は、多項目自動血球分析装置XT-2000iV(シスメックス、神戸)を用いてフローサイトメトリー法により白血球数、白血球分類および網状赤血球比率、電気抵抗検出法により赤血球数、血小板数およびヘマトクリット値、SLSヘモグロビン法により血色素量が測定され、計算により平均赤血球容積、平均赤血球血色素量および平均赤血球血色素濃度が算出された。

血液生化学的検査では、抗凝固剤としてヘパリンを用いて採取した血液から血漿を分離し、JCA-BM6010を用いたビュレット法で総蛋白濃度、BCG法でアルブミン濃度、ヘキソキナーゼ・G-6-PDH法でグルコース濃度、コレステロールオキシダーゼ・HMPS法で総コレステロール濃度、GPO・HDAOS法あるいはGPO・HMPS法とグリセリン消去法でトリグリセライド濃度、コリンオキシダーゼ・DAOS法でリン脂質濃度、ウレアーゼGIDH法(ウレアーゼ律速法)で尿素窒素濃度、Jaffé法でクレアチニン濃度、GSCC法でALP活性、IFCC法でAST活性、ALT活性および γ -GTP活性および、JSCC標準化対応法でLDH、OCPC法でカルシウム濃度、酵素法で総ビリルビン濃度、モリブデン酸直接法で無機リン濃度、酵素サイクリング法で胆汁酸濃度、計算でA/G比、EA05あるいはJCA-BM6010を用いたイオン電極法でナトリウム、カリウムおよび塩素イオン濃度が測定された。

剖検時には全例について脳、心臓、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺、精巣、精巣上体、前立腺腺葉、凝固腺を含む精嚢、卵巣および子宮の重量(絶対重量)が測定され、最終体重から相対重量が算出された。

各試験における媒体対照群の平均値を集計した13試験分の平均値、標準偏差、最大平均値および最小平均値を求め、さらにトウモロコシ油を用いた媒体対照群(7試験)と注射用水を用いた媒体対照群(6試験)を比較するために、媒体対照群の平均値を一統計単位としてStudent's-*t*検定を行った。有意水準は5%とした。

結果

体重：雄(図1A)および非交配雌(図1B)ともに、投与期間ならびに回復期間を通して、トウモロコシ油投与群と注射用水投与群の体重推移に有意差はなかった。また、交配雌(図1C)の交配前、妊娠期および哺育期の体重推移にもトウモロコシ油投与群と注射用水投与群の間に有意差はなかった。

摂餌量：雄(図2A)および非交配雌(図2B)では、全投与期間を通して、トウモロコシ油投与群の摂餌量が注射用水投与群に比較して有意に減少した。しかし、回復期間の摂餌量には、トウモロ

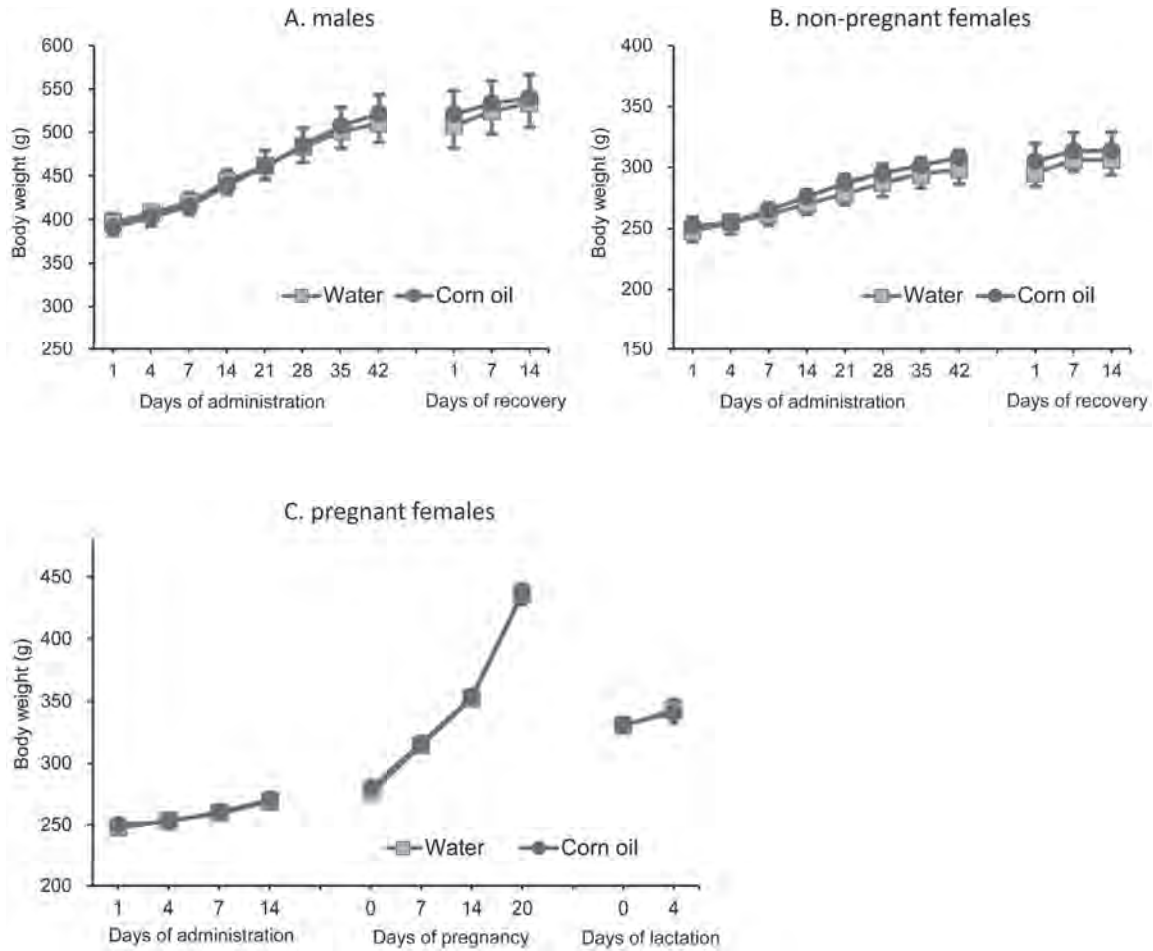


図1 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrl:CD (SD)ラットの体重推移
 Aは雄, Bは非交配雌, Cは交配雌の体重推移を示す。エラーバーは標準偏差を示す。

コシ油投与群と注射用水投与群の間に有意差はなかった。交配雌(図2C)では、交配前、妊娠期および哺育期を通して、トウモロコシ油投与群の摂餌量が注射用水投与群と比較して有意に減少した。

握力測定(表1)：雄、非交配雌および分娩雌の握力には、前肢および後肢ともに、トウモロコシ油投与群と注射用水投与群との間に有意差はなかった。

自発運動量測定(表2)：雄および分娩雌の自発運動量には、いずれの測定時間においてもトウモロコシ油投与群と注射用水投与群との間に有意差はなかった。非交配雌では、トウモロコシ油投与群の開始15~20分の区画移動数および立ち上がり回数が注射用水投与群と比較して有意に減少したが、20分間の総区画移動数および総立ち上がり

り回数に有意差はなかった。

尿検査(表3)：雄では、トウモロコシ油投与群の電解質量が注射用水投与群と比較して有意に減少したが、電解質濃度に有意差はなかった。非交配雌では、トウモロコシ油投与群の尿量が注射用水投与群と比較して有意に減少したが、その他の指標に有意差はなかった。回復期間については、トウモロコシ油投与群の雄で塩素イオンが有意に減少した以外に有意差はなかった。

血液学的検査(表4)：雄では、トウモロコシ油投与群のPTとAPTTが注射用水投与群と比較して有意に短縮し、リンパ球の割合が有意に増加した。回復終了時の雄では、トウモロコシ油投与群の好酸球比率が注射用水投与群と比較して有意に増加した。非交配雌ではトウモロコシ油と注射用水投与群との間に有意差はなかったが、回復終了

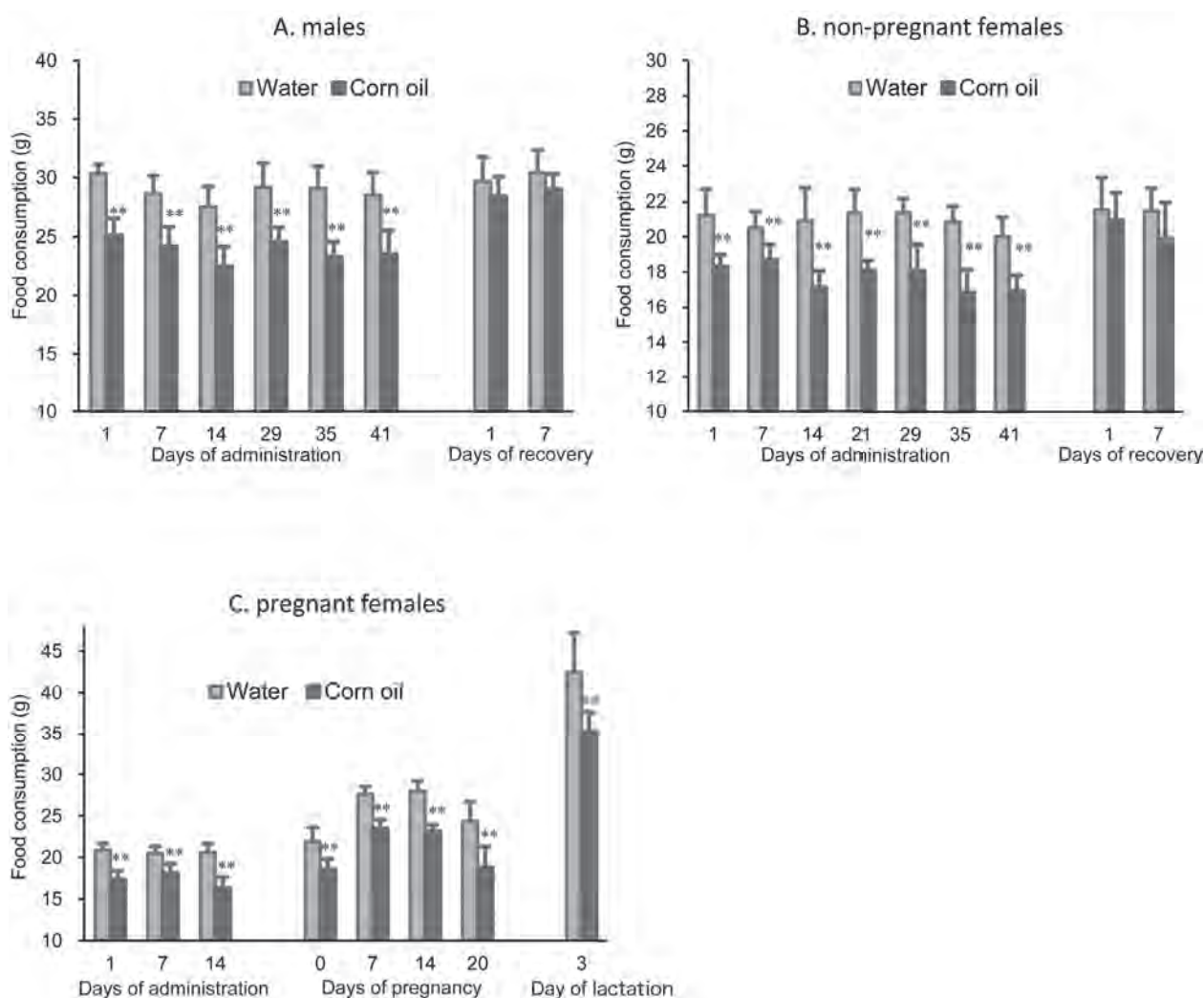


図2 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrl:CD (SD) ラットの摂餌量
 Aは雄, Bは非交配雌, Cは交配雌の摂餌量を示す. エラーバーは標準偏差を示す.
 **は有意差 ($p < 0.01$) を示す.

表1 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrl:CD (SD) ラットにおける握力測定背景値

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test <i>p</i> -value
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	
Males	65					35					30					
Forelimb (kg)		0.928	0.261	0.388	1.195		0.983	0.256	0.434	1.195		0.863	0.275	0.388	1.140	0.435
Hindlimb (kg)		0.610	0.218	0.174	0.871		0.587	0.210	0.174	0.829		0.637	0.244	0.294	0.871	0.698
Non-pregnant females	65					35					30					
Forelimb (kg)		0.956	0.207	0.542	1.144		1.020	0.164	0.683	1.144		0.881	0.240	0.542	1.117	0.242
Hindlimb (kg)		0.552	0.168	0.233	0.786		0.557	0.183	0.233	0.786		0.546	0.166	0.328	0.770	0.918
Dams	65					35					30					
Forelimb (kg)		0.941	0.223	0.454	1.154		1.024	0.169	0.665	1.154		0.844	0.254	0.454	1.117	0.155
Hindlimb (kg)		0.552	0.162	0.291	0.792		0.578	0.162	0.327	0.792		0.522	0.171	0.291	0.770	0.559

Combinedはトウモロコシ油(7試験)と注射用水(6試験)を合計した背景値を示す.
t-testは各試験の平均値を統計単位としてトウモロコシ油と注射用水投与群の間をStudent's-*t*検定で比較した結果を示す.
 Non-pregnant femalesは非交配雌, Damsは分娩雌を示す.

表2 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrl:CD(SD)ラットにおける自発運動量測定の結果

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Males	65					35					30					
Ambulation (counts)																
5min		1120	57	1008	1185	1131	41	1075	1174	1106	74	1008	1185	0.456		
10min		1005	100	814	1155	995	114	814	1127	1016	90	906	1155	0.725		
15min		916	107	721	1065	912	123	721	1065	921	96	764	1040	0.889		
20min		735	119	508	932	759	135	508	932	707	102	550	862	0.454		
Total		3775	318	3127	4273	3797	364	3127	4273	3750	289	3265	4123	0.801		
Rearing (counts)																
5min		33	5	27	40	34	5	27	40	33	5	27	39	0.637		
10min		26	6	19	40	25	4	20	32	28	8	19	40	0.537		
15min		22	5	15	29	22	4	16	26	22	6	15	29	0.838		
20min		15	5	6	24	15	6	6	22	15	5	9	24	0.919		
Total		96	15	69	120	96	13	78	111	97	19	69	120	0.967		
Non-pregnant females	65					35					30					
Ambulation (counts)																
5min		1201	94	1033	1335	1212	122	1033	1335	1189	55	1133	1263	0.682		
10min		1084	72	947	1183	1073	75	947	1179	1097	74	1014	1183	0.584		
15min		1005	101	838	1137	998	94	838	1094	1014	117	867	1137	0.786		
20min		887	99	716	1026	833	82	716	941	950	82	823	1026	0.026 *		
Total		4177	298	3674	4539	4115	308	3674	4459	4250	296	3840	4539	0.442		
Rearing (counts)																
5min		36	6	26	51	37	8	26	51	36	4	32	42	0.948		
10min		31	7	17	41	29	7	17	39	35	5	28	41	0.135		
15min		26	6	14	39	25	7	14	32	28	6	23	39	0.499		
20min		21	5	11	30	18	5	11	24	25	4	20	30	0.015 *		
Total		116	20	79	146	109	23	79	146	124	15	103	144	0.201		
Dams	65					35					30					
Ambulation (counts)																
5min		1106	91	913	1309	1113	49	1058	1198	1098	130	913	1309	0.775		
10min		839	190	516	1192	808	159	598	968	876	231	516	1192	0.544		
15min		648	184	389	1004	616	153	389	805	686	224	406	1004	0.523		
20min		501	150	281	756	487	164	281	756	516	146	331	735	0.746		
Total		3094	564	2166	4241	3025	476	2388	3603	3176	691	2166	4241	0.652		
Rearing (counts)																
5min		29	4	21	36	29	4	24	36	29	5	21	34	0.763		
10min		18	5	12	26	18	5	12	26	18	5	13	25	0.872		
15min		10	5	3	18	10	5	3	18	9	4	5	16	0.810		
20min		6	3	2	13	6	4	2	13	5	2	3	8	0.455		
Total		62	12	47	84	63	13	47	84	61	11	49	79	0.824		

Combinedはトウモロコシ油(7試験)と注射用水(6試験)を合計した背景値を示す。

t-testは各試験の平均値を統計単位としてトウモロコシ油と注射用水投与群の間をStudent's-*t*検定で比較した結果を示し、*は有意差(*p*<0.05)を示す。

Non-pregnant femalesは非交配雌、Damsは分娩雌を示す。

表3 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrI:CD (SD) ラットにおける尿検査の背景値

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Males	65					35					30					
Urine volume(mL/24hr)		15.8	3.3	10.3	21.8		14.8	3.9	10.3	21.8		17.0	2.2	14.0	19.3	0.247
Specific gravity		1.059	0.005	1.050	1.066		1.059	0.006	1.050	1.066		1.059	0.005	1.054	1.066	0.963
Electrolyte, density																
Na(mEq/L)		100.4	15.4	75.8	134.8		97.9	18.3	75.8	134.8		103.2	12.3	89.7	119.5	0.558
K(mEq/L)		204.5	42.8	159.9	281.2		193.3	39.0	159.9	274.5		217.4	46.8	172.5	281.2	0.333
Cl(mEq/L)		122.1	20.3	91.1	159.1		117.8	21.8	91.1	155.5		127.1	19.2	111.1	159.1	0.435
Electrolyte, gross volume																
Na(mEq/24hr)		1.41	0.30	0.89	1.88		1.18	0.16	0.89	1.41		1.68	0.15	1.49	1.88	<0.001 **
K(mEq/24hr)		2.95	0.74	1.87	4.43		2.45	0.49	1.87	3.20		3.54	0.50	2.96	4.43	0.002 **
Cl(mEq/24hr)		1.71	0.39	1.06	2.52		1.42	0.19	1.06	1.69		2.06	0.25	1.83	2.52	<0.001 **
Males at recovery	65					35					30					
Urine volume(mL/24hr)		18.8	4.7	14.2	29.6		18.5	5.3	14.2	29.6		19.2	4.3	14.7	26.1	0.805
Specific gravity		1.059	0.006	1.049	1.069		1.061	0.006	1.054	1.069		1.058	0.007	1.049	1.066	0.420
Electrolyte, density																
Na(mEq/L)		108.1	15.0	89.0	133.6		107.2	17.4	89.0	133.6		109.0	13.3	96.3	130.3	0.838
K(mEq/L)		221.2	43.5	166.1	309.5		221.8	53.0	170.1	309.5		220.6	34.2	166.1	265.2	0.961
Cl(mEq/L)		129.2	16.8	111.0	154.3		126.5	18.6	111.0	154.3		132.4	15.5	112.8	154.0	0.547
Electrolyte, gross volume																
Na(mEq/24hr)		1.83	0.27	1.42	2.30		1.70	0.15	1.42	1.86		1.97	0.33	1.46	2.30	0.076
K(mEq/24hr)		3.81	0.76	2.75	5.42		3.65	0.87	2.75	5.42		3.99	0.64	2.97	4.74	0.442
Cl(mEq/24hr)		2.19	0.28	1.79	2.71		2.03	0.12	1.79	2.12		2.38	0.31	1.92	2.71	0.018 *
Non-pregnant females	65					35					30					
Urine volume(mL/24hr)		11.5	1.5	9.4	13.8		10.7	1.0	9.4	12.0		12.4	1.6	9.6	13.8	0.040 *
Specific gravity		1.054	0.006	1.047	1.064		1.054	0.005	1.047	1.060		1.055	0.007	1.048	1.064	0.693
Electrolyte, density																
Na(mEq/L)		89.9	10.1	79.1	110.6		89.1	8.7	79.1	104.0		90.9	12.2	80.0	110.6	0.766
K(mEq/L)		179.5	37.0	143.0	282.6		172.6	23.4	143.0	194.7		187.6	49.9	146.7	282.6	0.491
Cl(mEq/L)		108.7	17.2	86.4	150.1		110.7	12.3	96.6	130.3		106.4	22.7	86.4	150.1	0.666
Electrolyte, gross volume																
Na(mEq/24hr)		0.98	0.14	0.69	1.28		0.92	0.12	0.69	1.09		1.05	0.13	0.94	1.28	0.082
K(mEq/24hr)		2.00	0.51	1.36	3.24		1.79	0.25	1.36	2.18		2.24	0.64	1.64	3.24	0.109
Cl(mEq/24hr)		1.19	0.20	0.89	1.69		1.14	0.14	0.89	1.31		1.25	0.26	0.98	1.69	0.357
Non-pregnant females at recovery	65					35					30					
Urine volume(mL/24hr)		12.7	2.7	9.2	18.6		12.5	2.5	9.2	15.9		12.8	3.1	9.4	18.6	0.855
Specific gravity		1.057	0.007	1.045	1.068		1.059	0.007	1.053	1.068		1.055	0.006	1.045	1.065	0.231
Electrolyte, density																
Na(mEq/L)		108.3	15.5	83.2	141.6		111.3	10.8	99.1	133.6		104.7	20.2	83.2	141.6	0.470
K(mEq/L)		199.5	33.9	158.9	257.8		201.5	36.7	159.1	257.8		197.1	33.7	158.9	256.3	0.825
Cl(mEq/L)		127.4	20.0	100.6	162.6		131.4	13.5	119.9	154.4		122.7	26.4	100.6	162.6	0.463
Electrolyte, gross volume																
Na(mEq/24hr)		1.29	0.18	0.89	1.53		1.29	0.09	1.19	1.45		1.29	0.26	0.89	1.53	0.963
K(mEq/24hr)		2.40	0.50	1.58	3.27		2.34	0.49	1.58	3.09		2.48	0.56	1.74	3.27	0.662
Cl(mEq/24hr)		1.51	0.27	1.01	1.89		1.51	0.19	1.25	1.81		1.51	0.36	1.01	1.89	0.969

Combinedはトウモロコシ油(7試験)と注射用水(6試験)を合計した背景値を示す。

t-testは各試験の平均値を統計単位としてトウモロコシ油と注射用水投与群の間をStudent's-*t*検定で比較した結果を示し、*は有意差($p<0.05$)を、**は有意差($p<0.01$)を示す。

At recoveryは回復期間の検査結果を示す。Non-pregnant femalesは非交配雌を示す。

表4 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrl:CD (SD) ラットにおける血液学的検査の背景値

	Combined					Corn oil					Water for injection					t-test p-value
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	
Males	65					35					30					
RBC (×10000/μL)		840	25	801	884		835	27	801	869		846	23	821	884	0.428
Hemoglobin (g/dL)		15.2	0.4	14.4	15.8		15.1	0.4	14.4	15.7		15.3	0.3	15.0	15.8	0.252
Hematocrit (%)		43.4	0.9	41.7	44.9		43.3	1.3	41.7	44.9		43.6	0.2	43.2	43.8	0.604
MCV (fL)		51.8	1.0	49.6	53.3		52.0	0.7	51.3	53.3		51.5	1.2	49.6	53.2	0.349
MCH (pg)		18.1	0.3	17.5	18.5		18.1	0.4	17.5	18.5		18.1	0.3	17.8	18.4	0.728
MCHC (g/dL)		35.0	0.7	33.9	36.2		34.8	0.7	33.9	35.7		35.2	0.7	34.6	36.2	0.289
Platelet (×10000/μL)		110.9	5.7	100.7	120.3		113.0	5.7	104.2	120.3		108.4	4.9	100.7	114	0.151
PT (sec)		19.1	2.8	15.3	23.9		17.0	1.8	15.3	20.0		21.5	1.7	19.9	23.9	0.001 **
APTT (sec)		26.2	1.8	23.0	29.5		25.2	1.6	23.0	27.0		27.3	1.3	25.6	29.5	0.025 *
WBC (×100/μL)		91.8	10.9	75.2	112.8		94.3	8.8	79.6	102.6		88.9	13.3	75.2	112.8	0.396
Neutrophil (%)		18.2	2.3	14.6	22.4		17.1	1.7	14.6	18.7		19.4	2.4	16.2	22.4	0.068
Eosinophil (%)		1.6	0.3	1.2	2.0		1.5	0.2	1.2	1.8		1.7	0.3	1.2	2.0	0.286
Basophil (%)		0.0	0.0	0.0	0.1		0.0	0.0	0.0	0.1		0.0	0.0	0.0	0.1	0.915
Monocyte (%)		4.2	0.4	3.3	4.7		4.1	0.5	3.3	4.6		4.4	0.4	3.7	4.7	0.294
Lymphocyte (%)		76.0	2.4	70.9	79.7		77.3	1.6	75.9	79.7		74.5	2.4	70.9	77.2	0.029 *
Reticulocyte count (%)		3.43	1.2	2.57	7.41		3.52	1.7	2.57	7.41		3.33	0.3	2.83	3.72	0.805
Males at recovery	65					35					30					
RBC (×10000/μL)		842	34	775	882		847	24	808	877		836	45	775	882	0.582
Hemoglobin (g/dL)		14.9	0.5	13.7	15.4		15.0	0.3	14.7	15.4		14.7	0.7	13.7	15.4	0.248
Hematocrit (%)		42.6	1.0	40.5	44.3		42.9	0.8	41.9	44.3		42.3	1.3	40.5	43.7	0.285
MCV (fL)		50.7	1.2	48.9	53.2		50.8	1.1	49.7	53.2		50.7	1.4	48.9	52.8	0.868
MCH (pg)		17.7	0.4	17.0	18.3		17.7	0.3	17.2	18.3		17.6	0.4	17.0	18.1	0.411
MCHC (g/dL)		34.8	0.6	33.7	35.7		35.0	0.6	34.0	35.6		34.7	0.7	33.7	35.7	0.444
Platelet (×10000/μL)		108.3	10.0	86.5	118.2		110.0	10.6	86.5	118.1		106.4	9.8	92.8	118.2	0.540
PT (sec)		18.0	2.6	13.0	22.5		17.4	2.9	13.0	20.3		18.7	2.3	16.2	22.5	0.422
APTT (sec)		24.8	2.6	20.5	29.8		24.8	3.2	20.5	29.8		24.9	1.8	22.0	27.4	0.966
WBC (×100/μL)		87.8	20.1	58.7	130.3		79.4	16.7	58.7	103.8		97.7	20.5	67.4	130.3	0.104
Neutrophil (%)		19.2	4.9	12.4	28.9		20.5	5.1	13.7	28.9		17.7	4.6	12.4	25.3	0.326
Eosinophil (%)		1.7	0.4	1.1	2.3		1.9	0.4	1.2	2.3		1.4	0.3	1.1	1.9	0.040 *
Basophil (%)		0.0	0.0	0.0	0.1		0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.1	0.300
Monocyte (%)		3.7	0.3	3.0	4.2		3.7	0.4	3.0	4.2		3.8	0.3	3.2	4.1	0.539
Lymphocyte (%)		75.4	5.2	65.1	82.5		73.9	5.5	65.1	82.0		77.0	4.7	69.3	82.5	0.299
Reticulocyte count (%)		3.43	0.40	2.84	4.32		3.28	0.40	2.84	3.89		3.61	0.36	3.39	4.32	0.154
Non-pregnant females	65					35					30					
RBC (×10000/μL)		778	12	762	806		777	9	763	789		781	15	762	806	0.575
Hemoglobin (g/dL)		14.6	0.3	14.1	15.3		14.5	0.2	14.2	14.8		14.7	0.4	14.1	15.3	0.476
Hematocrit (%)		41.5	1.1	39.4	43.4		41.7	1.1	40.0	43.4		41.2	1.1	39.4	42.1	0.395
MCV (fL)		53.3	1.1	51.2	55.2		53.8	0.9	52.6	55.2		52.8	1.0	51.2	54.2	0.084
MCH (pg)		18.7	0.2	18.3	19.0		18.7	0.3	18.3	19.0		18.8	0.2	18.4	18.9	0.871
MCHC (g/dL)		35.1	0.7	33.9	36.4		34.8	0.6	33.9	35.6		35.5	0.5	34.8	36.4	0.054
Platelet (×10000/μL)		105.7	7.2	95.8	118.4		104.7	7.2	95.8	113.9		106.8	7.6	96.8	118.4	0.620
PT (sec)		11.9	0.5	10.9	12.8		11.7	0.5	10.9	12.3		12.2	0.5	11.5	12.8	0.130
APTT (sec)		19.7	1.1	18.1	21.3		19.4	0.8	18.1	20.2		20.0	1.3	18.3	21.3	0.356
WBC (×100/μL)		63.8	10.9	51.3	82.0		64.2	12.9	51.3	82.0		63.3	9.3	51.5	73.4	0.883
Neutrophil (%)		13.0	2.5	8.7	17.4		12.3	2.7	8.7	15.7		13.8	2.2	11.8	17.4	0.320
Eosinophil (%)		1.6	0.3	1.2	2.0		1.5	0.3	1.2	2.0		1.6	0.3	1.2	1.9	0.663
Basophil (%)		0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	1.000
Monocyte (%)		2.6	0.4	1.8	3.2		2.6	0.4	1.8	3.0		2.7	0.3	2.3	3.2	0.648
Lymphocyte (%)		82.8	2.7	78.1	87.5		83.5	2.8	80.0	87.5		81.9	2.5	78.1	84.6	0.303
Reticulocyte count (%)		3.32	0.41	2.58	3.83		3.33	0.46	2.58	3.82		3.30	0.39	2.91	3.83	0.902

(つづく)

表4 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrl:CD (SD)ラットにおける血液学的検査の背景値 (つづき)

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test <i>p</i> -value
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	
Non-pregnant females at recovery	65					35					30					
RBC (×10000/μL)		793	24	747	828	802	21	774	828	783	25	747	815	0.158		
Hemoglobin (g/dL)		14.6	0.3	14.0	15.0	14.8	0.2	14.5	15.0	14.5	0.3	14.0	14.8	0.078		
Hematocrit (%)		42.1	0.5	41.4	42.9	42.4	0.4	41.8	42.9	41.8	0.4	41.4	42.3	0.040 *		
MCV (fL)		53.2	1.2	51.6	55.5	52.9	1.1	51.6	54.2	53.5	1.3	52.0	55.5	0.412		
MCH (pg)		18.5	0.4	17.7	18.8	18.4	0.4	17.7	18.8	18.5	0.3	18.0	18.8	0.789		
MCHC (g/dL)		34.8	0.5	33.7	35.3	34.9	0.5	33.9	35.3	34.6	0.5	33.7	35.0	0.343		
Platelet (×10000/μL)		104.1	7.4	89.8	122.0	105.7	2.0	101.8	107.9	102.1	10.8	89.8	122.0	0.403		
PT (sec)		11.9	0.6	10.8	13.0	11.6	0.5	10.8	12.4	12.2	0.6	11.3	13.0	0.083		
APTT (sec)		19.6	2.0	16.5	22.6	19.0	2.0	16.5	22.6	20.4	2.0	17.8	22.6	0.217		
WBC (×100/μL)		47.8	12.3	34.5	77.1	50.3	15.5	34.5	77.1	45.0	7.5	38.3	56.2	0.462		
Neutrophil (%)		15.8	2.4	10.2	20.0	15.6	3.0	10.2	20.0	16.0	1.7	14.1	18.1	0.758		
Eosinophil (%)		2.1	0.5	1.4	2.7	2.1	0.5	1.4	2.6	2.2	0.4	1.5	2.7	0.560		
Basophil (%)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.000		
Monocyte (%)		3.6	0.7	2.7	4.6	3.4	0.6	2.7	4.3	3.9	0.6	3.1	4.6	0.172		
Lymphocyte (%)		78.5	2.9	73.7	84.5	79.0	3.3	73.7	84.5	77.9	2.5	75.0	81.3	0.499		
Reticulocyte count (%)		3.06	0.47	2.57	4.22	2.87	0.37	2.57	3.46	3.27	0.51	2.82	4.22	0.135		
Dams	65					35					30					
RBC (×10000/μL)		680	17	657	717	676	13	660	697	684	21	657	717	0.456		
Hemoglobin (g/dL)		13.2	0.4	12.5	13.9	13.0	0.3	12.5	13.4	13.4	0.4	12.9	13.9	0.069		
Hematocrit (%)		39.2	1.3	36.2	41.4	38.5	1.1	36.2	39.3	40.0	1.0	38.6	41.4	0.027 *		
MCV (fL)		57.8	1.5	55.1	61.8	57.1	1.1	55.1	58.1	58.6	1.6	57.4	61.8	0.076		
MCH (pg)		19.5	0.4	19.0	20.5	19.3	0.2	19.0	19.6	19.7	0.5	19.3	20.5	0.081		
MCHC (g/dL)		33.7	0.6	32.7	34.9	33.8	0.7	32.7	34.9	33.6	0.4	33.2	34.2	0.496		
Platelet (×10000/μL)		119.5	10.5	99.8	138.0	117.8	11.4	99.8	138.0	121.6	9.9	111.4	136.9	0.537		
PT (sec)		12.5	0.7	11.3	13.8	12.2	0.6	11.3	12.8	12.9	0.6	12.3	13.8	0.064		
APTT (sec)		19.8	1.5	17.1	21.8	19.3	1.6	17.1	21.6	20.3	1.1	18.5	21.8	0.222		
WBC (×100/μL)		106.2	22.2	59.3	139.6	109.9	13.9	94.0	136.3	101.9	30.2	59.3	139.6	0.541		
Neutrophil (%)		31.0	4.8	23.5	39.3	30.6	4.2	23.5	35.5	31.5	5.8	24.6	39.3	0.765		
Eosinophil (%)		0.8	0.3	0.5	1.4	0.9	0.3	0.5	1.4	0.8	0.2	0.6	1.1	0.335		
Basophil (%)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.000		
Monocyte (%)		4.1	0.7	3.3	5.8	3.8	0.4	3.3	4.6	4.5	0.8	3.5	5.8	0.081		
Lymphocyte (%)		64.0	4.7	55.2	72.4	64.6	4.2	60.6	72.4	63.3	5.6	55.2	70.8	0.619		
Reticulocyte count (%)		7.90	1.48	4.74	11.08	7.35	1.31	4.74	8.47	8.54	1.50	6.46	11.08	0.157		

Combinedはトウモロコシ油(7試験)と注射用水(6試験)を合計した背景値を示す。

t-testは各試験の平均値を統計単位としてトウモロコシ油と注射用水投与群の間をStudent's-*t*検定で比較した結果を示し、*は有意差($p<0.05$)を、**は有意差($p<0.01$)を示す。

At recoveryは回復期間の検査結果を示す。Non-pregnant femalesは非交配雌、Damsは分娩雌を示す。

時のトウモロコシ油投与群でヘマトクリット値が注射用水投与群と比較して有意に上昇した。分娩雌では、トウモロコシ油投与群のヘマトクリット値が注射用水投与群と比較して有意に低下した。

血液生化学的検査(表5)：雄では、トウモロコシ油投与群のグルコース、総コレステロール、リン脂質が注射用水投与群と比較して有意に上昇

し、ASTおよびALTが有意に低下した。回復終了時の雄では、トウモロコシ油投与群の総蛋白が注射用水投与群と比較して有意に増加し、A/G比および総ビリルビンが有意に低下した。非交配雌では、トウモロコシ油投与群のグルコース濃度が注射用水投与群と比較して有意に増加し、AST、ALTおよび尿素窒素が有意に低下した。回復終

表5 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrI:CD (SD)ラットにおける血液生化学的検査の背景値

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Males	65					35					30					
Total protein (g/dL)		5.6	0.2	5.2	5.8		5.5	0.2	5.2	5.8		5.7	0.1	5.6	5.8	0.103
Albumin (g/dL)		3.6	0.1	3.4	3.8		3.5	0.2	3.4	3.8		3.6	0.0	3.5	3.6	0.539
A/G		1.79	0.11	1.62	1.96		1.82	0.13	1.62	1.96		1.75	0.08	1.65	1.86	0.281
Glucose (mg/dL)		139	9	122	155		144	7	137	155		134	8	122	143	0.037 *
Total cholesterol (mg/dL)		48	6	37	55		52	3	48	55		43	5	37	51	0.003 **
Triglyceride (mg/dL)		40	11	26	57		44	10	30	57		35	11	26	54	0.120
Phospholipid (mg/dL)		81	7	70	89		85	4	77	89		76	6	70	84	0.009 **
AST (U/L)		60	6	51	75		56	4	51	63		65	5	61	75	0.009 **
ALT (U/L)		28	3	24	33		26	2	24	30		30	2	28	33	0.003 **
γ -GTP (U/L)		0.1	0.3	0	1		0.1	0.4	0	1		0.0	0.0	0	0	0.377
LDH (U/L)		124	42	65	189		134	40	73	183		112	44	65	189	0.368
Bile acid (mg/dL)		11.8	2.8	6.3	16.5		12.4	2.2	9.2	16.5		11.0	3.3	6.3	15.9	0.363
BUN (mg/dL)		15	2	12	18		14	1	12	15		16	2	14	18	0.093
Creatinine (mg/dL)		0.5	0.0	0.4	0.6		0.5	0.0	0.4	0.5		0.5	0.1	0.4	0.6	0.624
Total bilirubin (mg/dL)		0.06	0.01	0.05	0.10		0.06	0.01	0.05	0.07		0.06	0.02	0.05	0.10	0.435
ALP (U/L)		372	81	296	564		370	75	296	527		374	94	321	564	0.944
Inorganic phosphorus (mg/dL)		5.9	0.3	5.4	6.4		5.9	0.3	5.4	6.4		5.9	0.2	5.6	6.2	1.000
Ca (mg/dL)		9.3	0.3	8.8	9.8		9.4	0.3	9.0	9.8		9.3	0.4	8.8	9.8	0.505
Na (mEq/L)		143.8	1.7	138.9	145.8		143.5	2.0	138.9	144.7		144.3	1.2	142.7	145.8	0.422
K (mEq/L)		3.91	0.12	3.64	4.08		3.87	0.13	3.64	4.04		3.95	0.09	3.82	4.08	0.274
Cl (mEq/L)		106.4	1.5	102.4	107.9		106.4	1.9	102.4	107.9		106.3	0.9	105.2	107.4	0.912
Males at recovery	65					35					30					
Total protein (g/dL)		5.7	0.2	5.4	6.1		5.8	0.2	5.6	6.1		5.6	0.1	5.4	5.7	0.015 *
Albumin (g/dL)		3.6	0.1	3.5	3.8		3.6	0.1	3.5	3.8		3.6	0.1	3.5	3.7	1.000
A/G		1.77	0.17	1.48	2.18		1.67	0.11	1.48	1.79		1.90	0.16	1.73	2.18	0.008 **
Glucose (mg/dL)		141	8	130	155		139	9	130	154		143	7	137	155	0.415
Total cholesterol (mg/dL)		51	9	37	66		55	8	42	66		46	8	37	61	0.087
Triglyceride (mg/dL)		27	12	15	52		29	15	15	52		25	8	18	41	0.543
Phospholipid (mg/dL)		80	9	64	96		83	9	68	96		75	8	64	89	0.122
AST (U/L)		66	6	59	84		66	8	61	84		65	4	59	69	0.853
ALT (U/L)		27	2	24	31		27	2	24	29		28	2	24	31	0.260
γ -GTP (U/L)		0.0	0.0	0	0		0.0	0.0	0	0		0.0	0.0	0	0	0.377
LDH (U/L)		161	52	82	274		149	49	82	241		176	56	120	274	0.381
Bile acid (mg/dL)		15.0	8.6	7.2	35.9		15.0	10.1	7.2	35.9		15.1	7.5	7.4	24.1	0.985
BUN (mg/dL)		15	1	14	18		16	1	14	18		15	0	14	15	0.213
Creatinine (mg/dL)		0.5	0.1	0.5	0.6		0.5	0.1	0.5	0.6		0.5	0.1	0.5	0.6	0.751
Total bilirubin (mg/dL)		0.06	0.01	0.04	0.07		0.05	0.00	0.04	0.05		0.06	0.01	0.05	0.07	0.001 **
ALP (U/L)		306	78	226	464		283	44	226	370		333	104	230	464	0.274
Inorganic phosphorus (mg/dL)		6.0	0.5	5.1	7.1		5.7	0.4	5.1	6.2		6.3	0.5	5.7	7.1	0.062
Ca (mg/dL)		9.1	0.3	8.4	9.4		9.2	0.3	8.6	9.4		9.1	0.4	8.4	9.4	0.681
Na (mEq/L)		144.1	1.1	142.1	145.7		144.3	1.2	142.1	145.7		143.9	1.0	142.9	145.3	0.596
K (mEq/L)		3.87	0.25	3.53	4.61		3.85	0.11	3.66	3.99		3.89	0.37	3.53	4.61	0.777
Cl (mEq/L)		107.0	1.0	105.4	109.0		107.2	0.8	105.8	108.1		106.8	1.2	105.4	109.0	0.419

(つづく)

表5 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrI:CD (SD) ラットにおける血液生化学的検査の背景値 (つづき)

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Non-pregnant females	65					35					30					
Total protein (g/dL)		6.0	0.2	5.7	6.3	6.0	0.2	5.7	6.3	6.0	0.3	5.7	6.3	0.971		
Albumin (g/dL)		4.2	0.2	3.9	4.4	4.2	0.2	3.9	4.4	4.2	0.2	3.9	4.4	0.944		
A/G		2.28	0.16	2.05	2.62	2.32	0.21	2.11	2.62	2.23	0.09	2.05	2.30	0.328		
Glucose (mg/dL)		125	10	102	138	131	5	123	138	118	9	102	129	0.007 **		
Total cholesterol (mg/dL)		64	6	49	71	65	6	56	71	63	7	49	70	0.558		
Triglyceride (mg/dL)		17	4	11	26	17	5	11	26	18	4	14	23	0.800		
Phospholipid (mg/dL)		114	9	93	129	113	6	104	119	115	13	93	129	0.717		
AST (U/L)		65	6	56	76	62	5	56	71	68	5	61	76	0.042 *		
ALT (U/L)		26	5	19	34	23	4	19	31	30	3	25	34	0.009 **		
γ -GTP (U/L)		0.0	0.0	0	0	0.0	0.0	0	0	0.0	0.0	0	0	1.000		
LDH (U/L)		84	18	59	115	85	13	68	98	83	23	59	115	0.894		
Bile acid (mg/dL)		14.2	3.9	9.9	21.0	13.0	3.6	9.9	20.7	15.6	4.0	11.4	21.0	0.249		
BUN (mg/dL)		17	2	13	20	16	1	13	17	19	1	18	20	0.001 **		
Creatinine (mg/dL)		0.6	0.1	0.5	0.7	0.6	0.0	0.6	0.7	0.7	0.1	0.5	0.7	0.577		
Total bilirubin (mg/dL)		0.09	0.03	0.05	0.18	0.08	0.02	0.05	0.11	0.10	0.04	0.08	0.18	0.148		
ALP (U/L)		184	37	110	252	194	32	165	252	173	43	110	238	0.325		
Inorganic phosphorus (mg/dL)		4.7	0.4	4.0	5.2	4.8	0.3	4.3	5.2	4.7	0.5	4.0	5.2	0.741		
Ca (mg/dL)		9.4	0.4	8.5	9.9	9.6	0.3	9.1	9.9	9.2	0.4	8.5	9.6	0.077		
Na (mEq/L)		143.6	1.0	142.1	145.6	143.5	1.0	142.1	144.6	143.7	1.2	142.5	145.6	0.746		
K (mEq/L)		3.65	0.17	3.35	3.91	3.64	0.16	3.44	3.83	3.66	0.19	3.35	3.91	0.850		
Cl (mEq/L)		107.6	0.9	106.1	108.7	108.1	0.8	106.7	108.7	107.1	0.9	106.1	108.4	0.058		
Non-pregnant females at recovery	65					35					30					
Total protein (g/dL)		5.9	0.2	5.4	6.3	6.0	0.2	5.8	6.2	5.8	0.3	5.4	6.3	0.178		
Albumin (g/dL)		4.0	0.2	3.8	4.4	4.0	0.2	3.8	4.2	4.0	0.2	3.8	4.4	0.964		
A/G		2.16	0.21	1.70	2.42	2.04	0.20	1.70	2.30	2.30	0.11	2.09	2.42	0.020 *		
Glucose (mg/dL)		120	11	105	142	122	12	105	142	118	11	106	133	0.528		
Total cholesterol (mg/dL)		62	5	52	70	62	5	55	70	61	6	52	69	0.546		
Triglyceride (mg/dL)		19	10	11	46	22	13	11	46	15	3	11	21	0.251		
Phospholipid (mg/dL)		108	10	89	128	106	10	89	118	111	11	94	128	0.392		
AST (U/L)		63	8	53	81	63	10	53	81	64	6	56	72	0.782		
ALT (U/L)		26	6	19	41	27	7	20	41	26	4	19	29	0.595		
γ -GTP (U/L)		0.0	0.0	0	0	0.0	0.0	0	0	0.0	0.0	0	0	1.000		
LDH (U/L)		78	31	56	175	80	42	56	175	76	9	62	88	0.810		
Bile acid (mg/dL)		14.0	4.5	9.3	24.1	13.7	3.9	10.3	21.0	14.2	5.4	9.3	24.1	0.858		
BUN (mg/dL)		17	2	13	20	16	2	13	19	18	2	16	20	0.207		
Creatinine (mg/dL)		0.6	0.1	0.5	0.7	0.6	0.1	0.5	0.7	0.7	0.1	0.6	0.7	0.577		
Total bilirubin (mg/dL)		0.08	0.01	0.05	0.10	0.08	0.02	0.05	0.10	0.08	0.01	0.07	0.10	0.320		
ALP (U/L)		174	54	118	296	165	62	118	296	184	45	120	233	0.548		
Inorganic phosphorus (mg/dL)		4.3	0.5	3.8	5.4	4.4	0.6	3.8	5.4	4.3	0.4	3.9	5.1	0.801		
Ca (mg/dL)		9.1	0.5	8.2	9.7	9.3	0.4	8.5	9.7	9.0	0.5	8.2	9.6	0.359		
Na (mEq/L)		143.9	1.3	142.1	146.4	143.7	1.4	142.1	146.4	144.1	1.3	142.9	146.1	0.602		
K (mEq/L)		3.58	0.14	3.38	3.80	3.60	0.10	3.43	3.74	3.57	0.18	3.38	3.80	0.708		
Cl (mEq/L)		108.4	1.0	106.8	110.2	108.1	0.7	106.8	108.6	108.8	1.1	106.9	110.2	0.164		

(つづく)

表5 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrI:CD (SD) ラットにおける血液生化学的検査の背景値 (つづき)

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Dams	65					35					30					
Total protein (g/dL)		5.7	0.2	5.2	6.1		5.6	0.2	5.2	5.9		5.9	0.2	5.7	6.1	0.067
Albumin (g/dL)		3.9	0.2	3.6	4.2		3.8	0.1	3.6	4.0		4.0	0.1	3.9	4.2	0.007 **
A/G		2.12	0.13	1.86	2.26		2.07	0.15	1.86	2.23		2.17	0.07	2.08	2.26	0.156
Glucose (mg/dL)		123	9	106	147		121	8	106	127		126	11	119	147	0.418
Total cholesterol (mg/dL)		55	6	47	66		55	8	47	66		55	5	48	61	0.809
Triglyceride (mg/dL)		35	11	22	62		34	7	26	45		36	16	22	62	0.823
Phospholipid (mg/dL)		104	11	91	130		101	8	93	112		108	14	91	130	0.333
AST (U/L)		97	29	67	169		107	36	67	169		86	13	73	105	0.202
ALT (U/L)		49	11	39	84		53	14	39	84		45	3	40	49	0.230
γ -GTP (U/L)		0.0	0.0	0	0		0.0	0.0	0	0		0.0	0.0	0	0	1.000
LDH (U/L)		119	47	68	227		137	55	78	227		99	28	68	133	0.160
Bile acid (mg/dL)		15.6	5.5	9.5	31.8		17.2	6.9	9.5	31.8		13.8	2.6	10.6	17.9	0.278
BUN (mg/dL)		15	2	10	19		13	2	10	15		16	2	14	19	0.019 *
Creatinine (mg/dL)		0.5	0.1	0.5	0.7		0.5	0.0	0.5	0.5		0.6	0.1	0.5	0.7	0.013 *
Total bilirubin (mg/dL)		0.08	0.02	0.05	0.11		0.07	0.02	0.05	0.09		0.09	0.02	0.06	0.11	0.113
ALP (U/L)		184	39	138	262		182	41	138	262		186	40	153	242	0.889
Inorganic phosphorus (mg/dL)		6.5	0.4	6.0	7.3		6.4	0.4	6.0	7.2		6.6	0.4	6.1	7.3	0.463
Ca (mg/dL)		9.5	0.3	8.9	10.0		9.6	0.3	9.0	9.8		9.5	0.4	8.9	10.0	0.673
Na (mEq/L)		142.1	0.8	140.4	143.2		142.0	0.7	141.2	143.2		142.1	1.1	140.4	143.1	0.788
K (mEq/L)		3.72	0.24	3.21	4.03		3.61	0.25	3.21	3.84		3.84	0.16	3.61	4.03	0.074
Cl (mEq/L)		106.1	2.1	101.9	108.5		105.6	2.4	101.9	108.5		106.7	1.6	104.5	108.2	0.360

Combinedはトウモロコシ油(7試験)と注射用水(6試験)を合計した背景値を示す。

t-testは各試験の平均値を統計単位としてトウモロコシ油と注射用水投与群の間をStudent's-*t*検定で比較した結果を示し、*は有意差($p < 0.05$)を、**は有意差($p < 0.01$)を示す。

At recoveryは回復期間の検査結果を示す。Non-pregnant femalesは非交配雌、Damsは分娩雌を示す。

了時の非交配雌では、トウモロコシ油投与群のA/G比が注射用水投与群と比較して有意に低下した。分娩雌では、トウモロコシ油投与群のアルブミン、尿素窒素およびクレアチニンが注射用水投与群と比較して有意に低下した。

器官重量(表6)：雄では、トウモロコシ油投与群の肝臓重量の相対重量が注射用水投与群と比較して有意に増加し、腎臓、精巣および前立腺腹葉の相対重量が有意に低下した。回復期間終了時の雄では、トウモロコシ油投与群の前立腺腹葉の絶対重量と相対重量が注射用水投与群と比較して有意に増加した。非交配雌ではトウモロコシ油投与群の胸腺、腎臓および副腎の相対重量が注射用水投与群と比較して有意に低下した。非交配雌の回復期間終了時では、トウモロコシ油投与群の肝臓の相対重量が有意に低下した。分娩雌ではトウモロコシ油投与群の腎臓重量の絶対重量と相対重量

および心臓の相対重量が注射用水投与群と比較して有意に低下した。

性周期および交配成績：4あるいは5日間隔の性周期が投与開始後に不規則の性周期に変化した動物は、トウモロコシ油投与群では86例中3例みられたが、注射用水投与群では72例中0例であった(表7A)。しかし、平均発情回帰日数には、トウモロコシ投与群と注射用水投与群との間に有意差はなかった(表7A)。また、交尾率および妊娠率(受胎率)にはトウモロコシ投与群と注射用水投与群との間に有意差はなく(表7B)、同居開始日から交尾確認日までの日数(表7B)、その間に回帰した発情期の回数(表7A)にも両媒体間に有意差はなかった。

出産率、妊娠期間、黄体数、着床数および着床率：妊娠期間、黄体数、着床数および着床率には、トウモロコシ油と注射用水投与群との間に有意差は

表6 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrI:CD (SD) ラットにおける器官重量の背景値

		Combined				Corn oil				Water for injection				<i>t</i> -test			
		N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Males		93					51					42					
Body weight	(g)		490.3	23.0	453.3	534.3		498.3	23.4	470.6	534.3		481.0	20.5	453.3	507.7	0.188
Brain	(mg)		2029.0	36.6	1975.4	2088.4		2022.3	24.2	1992.5	2062.4		2036.9	48.8	1975.4	2088.4	0.499
	(mg/g)		4.160	0.179	3.790	4.411		4.078	0.176	3.790	4.310		4.255	0.140	4.028	4.411	0.073
Thymus	(mg)		309.6	26.1	265.6	366.5		315.9	30.5	273.5	366.5		302.2	19.9	265.6	321.0	0.367
	(mg/g)		0.637	0.073	0.515	0.783		0.640	0.088	0.515	0.783		0.634	0.059	0.524	0.693	0.883
Heart	(mg)		1425.7	54.4	1340.2	1533.9		1437.5	40.9	1376.3	1487.3		1411.9	68.3	1340.2	1533.9	0.420
	(mg/g)		2.912	0.081	2.753	3.025		2.891	0.099	2.753	3.020		2.938	0.053	2.881	3.025	0.318
Liver	(mg)		13318.5	989.4	11945.7	15388.4		13800.9	940.8	12516.5	15388.4		12755.7	762.7	11945.7	13950.9	0.052
	(mg/g)		27.110	0.899	25.770	28.658		27.640	0.718	26.619	28.658		26.491	0.684	25.770	27.392	0.014 *
Kidneys	(mg)		3159.9	124.6	2958.0	3372.3		3138.4	149.5	2958.0	3343.0		3185.0	95.0	3120.6	3372.3	0.525
	(mg/g)		6.454	0.274	6.046	6.970		6.296	0.218	6.046	6.689		6.638	0.219	6.320	6.970	0.017 *
Spleen	(mg)		809.6	44.1	758.8	908.8		802.8	51.7	758.8	908.8		817.6	36.5	775.4	866.8	0.570
	(mg/g)		1.654	0.097	1.487	1.818		1.616	0.105	1.487	1.818		1.700	0.069	1.573	1.756	0.125
Testes	(mg)		3305.8	122.8	2983.7	3446.9		3284.6	155.3	2983.7	3446.9		3330.5	76.7	3211.7	3415.2	0.525
	(mg/g)		6.767	0.297	6.300	7.334		6.607	0.201	6.300	6.902		6.953	0.293	6.527	7.334	0.029 *
Epididymides	(mg)		1247.7	55.2	1111.4	1308.8		1238.2	70.2	1111.4	1308.8		1258.8	33.5	1200.8	1294.2	0.526
	(mg/g)		2.555	0.137	2.344	2.863		2.492	0.115	2.344	2.630		2.629	0.131	2.519	2.863	0.070
Prostate, ventral	(mg)		598.4	49.9	492.6	665.2		574.0	49.8	492.6	651.9		626.8	34.6	586.3	665.2	0.052
	(mg/g)		1.228	0.135	1.032	1.430		1.156	0.114	1.032	1.371		1.311	0.113	1.155	1.430	0.032 *
Seminal vesicles	(mg)		1664.3	116.3	1450.5	1840.7		1642.6	133.2	1450.5	1815.1		1689.5	98.8	1564.5	1840.7	0.493
	(mg/g)		3.402	0.249	2.883	3.752		3.301	0.274	2.883	3.636		3.519	0.166	3.315	3.752	0.118
Thyroid gland	(mg)		20.3	2.1	15.7	22.7		20.0	2.4	15.7	22.7		20.7	1.6	17.9	22.4	0.528
	(mg/g)		0.042	0.005	0.033	0.048		0.040	0.005	0.033	0.046		0.043	0.005	0.035	0.048	0.292
Adrenal glands	(mg)		53.7	3.5	47.3	57.8		54.1	3.8	47.3	57.8		53.2	3.4	48.6	57.7	0.637
	(mg/g)		0.110	0.006	0.100	0.127		0.109	0.005	0.100	0.115		0.111	0.008	0.103	0.127	0.510
Males at recovery		65					35					30					
Body weight	(g)		509.4	25.6	466.3	550.3		512.0	25.4	466.3	548.4		506.3	27.9	479.4	550.3	0.709
Brain	(mg)		2040.1	43.6	1965.5	2105.4		2047.1	45.8	1985.0	2105.4		2031.9	43.5	1965.5	2062.0	0.554
	(mg/g)		4.029	0.199	3.645	4.303		4.024	0.212	3.645	4.282		4.035	0.203	3.748	4.303	0.922
Thymus	(mg)		286.9	36.0	223.3	355.9		287.8	35.3	223.3	336.6		285.9	40.2	241.2	355.9	0.929
	(mg/g)		0.566	0.064	0.437	0.646		0.567	0.072	0.437	0.645		0.565	0.059	0.497	0.646	0.967
Heart	(mg)		1445.1	70.9	1284.0	1555.0		1437.9	86.8	1284.0	1542.6		1453.5	53.7	1393.3	1555.0	0.710
	(mg/g)		2.844	0.085	2.696	3.030		2.814	0.070	2.696	2.891		2.879	0.094	2.756	3.030	0.181
Liver	(mg)		13149.8	1235.9	11507.3	15801.4		13515.8	1225.2	11799.3	15801.4		12722.7	1207.5	11507.3	14882.7	0.266
	(mg/g)		25.731	1.314	23.617	28.577		26.275	1.164	25.178	28.577		25.097	1.274	23.617	27.044	0.109
Kidneys	(mg)		3168.3	171.0	2856.7	3461.0		3145.0	187.6	2856.7	3461.0		3195.4	162.2	2961.7	3391.6	0.618
	(mg/g)		6.234	0.230	5.916	6.870		6.156	0.097	5.996	6.320		6.324	0.313	5.916	6.870	0.202
Spleen	(mg)		824.7	54.1	756.7	931.4		820.9	49.5	756.7	882.0		829.2	63.5	778.6	931.4	0.797
	(mg/g)		1.624	0.081	1.437	1.741		1.609	0.090	1.437	1.693		1.642	0.075	1.534	1.741	0.489
Testes	(mg)		3322.8	107.8	3092.0	3525.1		3325.0	52.5	3241.0	3398.0		3320.2	156.7	3092.0	3525.1	0.940
	(mg/g)		6.569	0.444	5.915	7.385		6.535	0.352	6.066	7.095		6.609	0.566	5.915	7.385	0.778
Epididymides	(mg)		1280.6	61.7	1106.7	1361.2		1289.8	35.0	1250.2	1337.6		1270.0	86.1	1106.7	1361.2	0.586
	(mg/g)		2.529	0.166	2.117	2.748		2.534	0.123	2.384	2.748		2.524	0.219	2.117	2.738	0.921
Prostate, ventral	(mg)		606.6	62.5	523.3	735.1		641.5	58.4	583.3	735.1		565.8	39.6	523.3	613.7	0.021 *
	(mg/g)		1.191	0.117	1.029	1.451		1.250	0.120	1.118	1.451		1.121	0.067	1.029	1.235	0.040 *
Seminal vesicles	(mg)		1661.3	181.2	1240.3	1904.3		1705.3	148.5	1517.0	1904.3		1610.0	215.6	1240.3	1854.7	0.367
	(mg/g)		3.266	0.308	2.594	3.592		3.346	0.229	3.019	3.576		3.173	0.382	2.594	3.592	0.335
Thyroid gland	(mg)		20.1	2.7	16.5	26.7		19.9	3.4	16.5	26.7		20.3	1.8	17.9	22.9	0.831
	(mg/g)		0.040	0.005	0.032	0.051		0.039	0.006	0.032	0.051		0.040	0.004	0.036	0.045	0.689
Adrenal glands	(mg)		52.2	4.1	43.3	58.8		52.0	3.1	49.0	57.9		52.4	5.3	43.3	58.8	0.864
	(mg/g)		0.103	0.009	0.083	0.116		0.102	0.007	0.097	0.114		0.104	0.012	0.083	0.116	0.716

(つづく)

表6 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrI:CD (SD) ラットにおける器官重量の背景値 (つづき)

		Combined				Corn oil				Water for injection				<i>t</i> -test			
		N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Non-pregnant females		65				35				30							
Body weight	(g)		289.0	14.0	259.5	315.6		293.4	8.4	282.5	304.8		283.9	18.1	259.5	315.6	0.235
Brain	(mg)		1887.5	48.1	1819.7	1977.8		1885.3	46.5	1819.7	1950.8		1890.0	54.4	1831.9	1977.8	0.872
	(mg/g)		6.567	0.314	5.991	7.079		6.452	0.274	5.991	6.725		6.701	0.327	6.148	7.079	0.162
Thymus	(mg)		297.8	26.5	256.5	345.9		285.2	22.9	256.5	317.0		312.5	23.9	279.2	345.9	0.060
	(mg/g)		1.032	0.099	0.850	1.196		0.973	0.079	0.850	1.083		1.101	0.072	1.006	1.196	0.012 *
Heart	(mg)		905.7	52.4	808.6	992.5		908.0	57.4	808.6	967.3		903.0	51.3	849.4	992.5	0.871
	(mg/g)		3.143	0.127	2.866	3.304		3.101	0.146	2.866	3.266		3.193	0.090	3.056	3.304	0.207
Liver	(mg)		7267.8	391.2	6620.0	7832.1		7444.0	370.0	6907.6	7832.1		7062.3	330.0	6620.0	7598.7	0.078
	(mg/g)		25.169	0.758	24.174	26.380		25.369	0.787	24.500	26.380		24.937	0.718	24.174	25.970	0.326
Kidneys	(mg)		1806.6	62.8	1703.6	1894.3		1791.1	78.1	1703.6	1894.3		1824.6	37.5	1776.7	1890.6	0.360
	(mg/g)		6.268	0.296	5.769	6.871		6.105	0.215	5.769	6.369		6.457	0.273	6.028	6.871	0.025 *
Spleen	(mg)		568.1	32.8	522.8	644.5		563.6	44.2	522.8	644.5		573.5	13.5	557.9	594.1	0.611
	(mg/g)		1.975	0.135	1.760	2.154		1.925	0.142	1.760	2.153		2.032	0.111	1.828	2.154	0.165
Ovaries	(mg)		90.1	9.2	72.4	109.2		88.7	11.1	72.4	109.2		91.8	6.9	83.8	104.3	0.576
	(mg/g)		0.313	0.033	0.254	0.372		0.302	0.036	0.254	0.372		0.325	0.027	0.296	0.369	0.240
Uterus	(mg)		627.6	130.8	470.5	946.9		653.2	162.9	470.5	946.9		597.8	85.0	503.5	739.7	0.471
	(mg/g)		2.185	0.413	1.689	3.171		2.235	0.508	1.689	3.171		2.128	0.303	1.806	2.680	0.660
Thyroid gland	(mg)		15.0	1.5	12.9	17.4		14.9	1.6	12.9	17.2		15.2	1.4	13.3	17.4	0.665
	(mg/g)		0.052	0.005	0.042	0.059		0.051	0.006	0.042	0.059		0.054	0.004	0.047	0.057	0.342
Adrenal glands	(mg)		64.8	4.1	58.4	74.0		63.1	3.9	58.4	70.3		66.9	3.7	64.0	74.0	0.102
	(mg/g)		0.226	0.019	0.205	0.267		0.216	0.010	0.205	0.230		0.238	0.022	0.206	0.267	0.036 *
Non-pregnant females at recovery		65				35				30							
Body weight	(g)		291.9	12.2	270.1	310.1		294.7	14.0	270.1	310.1		288.5	9.8	276.3	301.1	0.386
Brain	(mg)		1893.6	48.3	1814.0	1986.7		1889.9	46.9	1814.0	1930.1		1897.8	54.0	1821.8	1986.7	0.783
	(mg/g)		6.521	0.339	6.060	7.155		6.446	0.384	6.060	7.155		6.609	0.285	6.274	6.982	0.411
Thymus	(mg)		248.6	32.7	205.1	303.8		240.8	26.5	205.1	270.1		257.7	39.1	207.4	303.8	0.373
	(mg/g)		0.853	0.102	0.725	1.055		0.818	0.056	0.747	0.895		0.895	0.132	0.725	1.055	0.183
Heart	(mg)		902.4	37.5	825.2	968.5		902.6	50.2	825.2	968.5		902.2	18.9	883.9	935.9	0.986
	(mg/g)		3.098	0.087	2.910	3.252		3.067	0.093	2.910	3.173		3.134	0.069	3.044	3.252	0.174
Liver	(mg)		7207.1	359.5	6536.7	7754.1		7162.4	408.2	6536.7	7754.1		7259.4	322.8	6643.1	7475.5	0.648
	(mg/g)		24.725	0.824	23.598	26.048		24.318	0.370	23.769	24.983		25.200	0.981	23.598	26.048	0.048 *
Kidneys	(mg)		1801.6	71.8	1646.4	1894.5		1786.8	85.6	1646.4	1878.6		1818.9	54.1	1740.8	1894.5	0.446
	(mg/g)		6.194	0.290	5.819	6.720		6.077	0.225	5.819	6.389		6.331	0.315	5.948	6.720	0.119
Spleen	(mg)		557.0	54.3	498.4	710.2		539.0	32.8	498.4	605.5		578.0	69.3	516.6	710.2	0.210
	(mg/g)		1.917	0.181	1.732	2.413		1.837	0.103	1.732	2.013		2.011	0.215	1.832	2.413	0.081
Ovaries	(mg)		91.1	9.1	75.6	108.4		92.5	10.5	83.2	108.4		89.6	7.9	75.6	97.9	0.587
	(mg/g)		0.313	0.027	0.269	0.359		0.315	0.028	0.283	0.359		0.311	0.030	0.269	0.339	0.827
Uterus	(mg)		572.6	90.4	439.9	743.7		573.5	116.9	439.9	743.7		571.5	56.5	525.1	680.0	0.971
	(mg/g)		1.973	0.311	1.473	2.513		1.962	0.417	1.473	2.513		1.986	0.149	1.877	2.276	0.896
Thyroid gland	(mg)		16.5	3.0	12.4	21.1		16.3	2.7	13.1	20.5		16.6	3.6	12.4	21.1	0.872
	(mg/g)		0.057	0.012	0.041	0.075		0.056	0.011	0.044	0.072		0.058	0.014	0.041	0.075	0.774
Adrenal glands	(mg)		64.3	5.0	55.6	72.8		63.3	5.4	55.6	68.5		65.4	4.7	61.5	72.8	0.472
	(mg/g)		0.221	0.022	0.189	0.265		0.216	0.022	0.189	0.248		0.228	0.022	0.206	0.265	0.338

(つづく)

表6 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrl:CD (SD)ラットにおける器官重量の背景値 (つづき)

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Dams	152					81					71					
Body weight (g)		310.1	9.6	288.2	326.4		311.8	6.8	302.2	322.9		308.1	12.6	288.2	326.4	0.512
Brain (mg)		1899.2	18.5	1870.6	1932.2		1903.8	20.5	1870.6	1932.2		1893.9	15.9	1872.6	1910.4	0.360
Thymus (mg)		6.158	0.173	5.877	6.536		6.141	0.134	5.877	6.242		6.179	0.222	5.877	6.536	0.712
Heart (mg)		194.3	21.5	157.5	221.8		190.9	24.5	157.5	221.8		198.4	18.7	164.8	220.8	0.556
Liver (mg)		0.624	0.066	0.493	0.686		0.609	0.074	0.493	0.686		0.642	0.057	0.529	0.679	0.403
Spleen (mg)		1002.9	40.1	948.1	1098.2		988.5	32.5	948.1	1052.7		1019.8	44.2	981.3	1098.2	0.170
Kidneys (mg)		3.242	0.116	3.053	3.434		3.176	0.090	3.053	3.324		3.318	0.097	3.202	3.434	0.020 *
Ovaries (mg)		9973.0	288.8	9401.3	10478.8		9995.1	243.8	9807.2	10478.8		9947.3	357.0	9401.3	10374.4	0.780
Uterus (mg)		32.211	0.813	30.382	33.572		32.103	1.031	30.382	33.572		32.337	0.525	31.635	32.989	0.627
Thyroid gland (mg)		1993.6	99.3	1892.8	2218.7		1944.7	52.3	1892.8	2020.0		2050.6	114.6	1946.5	2218.7	0.049 *
Adrenal glands (mg)		6.452	0.296	5.959	6.883		6.264	0.190	5.959	6.547		6.671	0.245	6.348	6.883	0.006 **
Body weight (g)		714.3	54.9	635.8	794.7		719.1	63.6	635.8	794.5		708.7	47.9	646.7	794.7	0.748
Brain (mg)		2.301	0.150	2.064	2.473		2.299	0.173	2.064	2.473		2.303	0.136	2.097	2.460	0.970
Thymus (mg)		104.9	3.8	99.6	109.8		105.4	4.0	100.1	109.8		104.4	3.8	99.6	109.0	0.681
Heart (mg)		0.339	0.012	0.321	0.357		0.339	0.015	0.321	0.357		0.340	0.010	0.323	0.352	0.862
Liver (mg)		618.2	36.3	535.8	666.0		617.9	27.0	570.5	652.8		618.7	47.8	535.8	666.0	0.972
Spleen (mg)		2.001	0.129	1.735	2.190		1.989	0.079	1.841	2.081		2.015	0.179	1.735	2.190	0.736
Kidneys (mg)		16.1	1.9	12.9	19.2		15.6	1.9	12.9	17.6		16.7	1.9	14.1	19.2	0.327
Ovaries (mg)		0.052	0.006	0.041	0.061		0.050	0.006	0.041	0.058		0.055	0.005	0.046	0.061	0.211
Uterus (mg)		74.6	4.4	65.0	79.5		74.3	3.7	70.1	78.6		75.1	5.5	65.0	79.5	0.766
Thyroid gland (mg)		0.242	0.016	0.214	0.262		0.239	0.015	0.218	0.262		0.245	0.017	0.214	0.258	0.539

Combinedはトウモロコシ油(7試験)と注射用水(6試験)を合計した背景値を示す。

t-testは各試験の平均値を統計単位としてトウモロコシ油と注射用水投与群の間をStudent's *t*検定で比較した結果を示し、*は有意差($p < 0.05$)を、**は有意差($p < 0.01$)を示す。

At recoveryは回復期間の検査結果を示す。Non-pregnant femalesは非交配雌、Damsは分娩雌を示す。

なく、出産率はすべて100%を示した(表8A)。

児動物の生存率および体重：産児数，出産生児数，分娩率，生児出産率，出生率，哺育0日および哺育4日の性比，新生児生存率にトウモロコシ油と注射用水投与群との間に有意差はなく，哺育0日に産児の外表奇形は観察されなかった(表8A)。哺育0日および哺育4日に測定した児体重には，雌雄ともトウモロコシ油と注射用水投与群との間に有意差はなかった(表8B)。

考察

摂餌量は雌雄とも，全投与期間を通して，トウモロコシ油投与群の値が注射用水投与群に比較して有意に減少した。これは，注射用水に比べて高カロリーのトウモロコシ油を投与したことで，ラットの摂餌量が抑制されたものと推察され，摂餌量の背景データはトウモロコシ油と注射用水を分けて集計する必要があると考えられる。このこ

とは，回復期間の摂餌量では，トウモロコシ油投与群と注射用水投与群の間に有意差はなかったことから裏付けられる。トウモロコシ油投与によって摂餌量が減少したにも関わらず，体重推移にはトウモロコシ油と注射用水投与群との間に有意差はなかった。したがって，体重推移はトウモロコシ油投与による摂餌量減少の影響を受けにくく，両媒体を区別することなく背景値を使用することが可能と考えられる。

雌雄とも，握力および自発運動量測定では，トウモロコシ油投与群と注射用水投与群との間に明確な差はなかった。したがって，機能検査の背景データについては，媒体の違いに影響を受けないものと考えられ，合計した背景値を使用することで問題ないと考えられる。

尿検査では，トウモロコシ油投与群の雄の電解質量と非交配雌の尿量が注射用水投与群と比較して有意に低下した。これらは，媒体の違いによる

表7 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrI:CD (SD) ラットにおける性周期(A)と交配成績(B)の背景値

A. Estrous cycle

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Pre-treatment period	158					86					72					
Number of animals showing type of cycle																
4-day cycle	124					65					59					
4/5-day cycle	14					8					6					
5-day cycle	20					13					7					
Mean length of estrous cycle in days	4.2 0.1 4.0 4.4					4.2 0.1 4.1 4.3					4.2 0.1 4.0 4.4					0.465
Treatment period																
Number of animals showing type of cycle																
4-day cycle	131					69					62					
4/5-day cycle	9					5					4					
5-day cycle	15					9					6					
irregular cycle	3					3					0					
Mean length of estrous cycle in days	4.1 0.1 4.0 4.3					4.2 0.1 4.0 4.3					4.1 0.1 4.0 4.2					0.234
Frequency of animals that show abnormal estrous cycles after the treatment	3					3					0					
Mean times of vaginal estrus during mating period	1.0 0.0 1.0 1.1					1.0 0.0 1.0 1.0					1.0 0.1 1.0 1.1					0.113

B. Mating performance

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Number of mated pairs [A]	158					86					72					
Number of copulated pairs [B]	155					84					71					
Copulation index [(B/A) × 100.%]	98.1 3.6 91.7 100					97.6 4.0 91.7 100					98.6 3.4 91.7 100					0.646
Number of pregnant females [C]	154					83					71					
Fertility index [(C/B) × 100.%]	99.4 2.3 91.7 100					98.8 3.1 91.7 100					100.0 0.0 100 100					0.377
Pairing days until copulation	2.6 0.4 1.8 3.2					2.8 0.5 1.8 3.2					2.4 0.4 1.9 2.9					0.140

Combinedはトウモロコシ油(7試験)と注射用水(6試験)を合計した背景値を示す。

t-testは各試験の平均値を統計単位としてトウモロコシ油と注射用水投与群の間をStudent's *t*検定で比較した結果を示す。

ものと推測され、尿検査については背景データを使用する際に注意が必要と考えられる。しかしながら、血液中の電解質濃度に媒体間の差は認められていないことから、これらは注射用水投与群の尿量増加に伴う相対的な変化と推察される。

血液学的検査では、トウモロコシ油投与群の雄でPTとAPTTが有意に短縮したが、それらの値は、回復期間の値と差が認められないことから、トウモロコシ油投与に起因した変化とは考えにくい。その他、血液学的検査でみられた変化はいずれも媒体の違いを強く示唆するものではないと判断され、血液学的検査に関しては、背景値として両媒体を区別する必要はないと考えられる。

血液生化学的検査では、トウモロコシ油投与群でみられたASTやALTなどの逸脱酵素の有意な

低下、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビンの有意な低下については、異常を示す上昇とは逆の変化であることから媒体の違いに関連した変化ではないと考えられる。一方、トウモロコシ油投与群の雄でみられたグルコース、総コレステロール、リン脂質の有意な上昇は、トウモロコシ油投与に関連した変化が疑われるが、非交配雌ではグルコースの上昇のみがみられ、分娩雌では媒体間に差はみられなかった。したがって、トウモロコシ油を媒体とした場合には雄の遊離脂肪酸とグルコースのわずかな上昇(10~20%程度)を考慮すべきだが、その他の血液生化学的検査でみられた変化はいずれも媒体の違いを示すものではないと考えられる。

器官重量のデータについては、トウモロコシ油

表8 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrI:CD(SD)ラットにおける生殖能力(A)と児体重(B)の背景値

A. Reproduction ability

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
	153					82					71					
Gestation length (days)																
Mean ± S.D. per dam		22.1	0.2	21.9	22.5		22.1	0.2	21.9	22.5		22.0	0.2	21.9	22.3	0.518
Number of corpora lutea																
Total		188	14	165	208		187	15	172	208		189	14	165	204	0.849
Mean ± S.D. per dam		16.0	0.6	15.0	17.0		16.0	0.4	15.5	16.6		16.0	0.8	15.0	17.0	0.872
Number of implantation scars																
Total		183	15	163	201		182	16	166	201		186	13	163	199	0.661
Mean ± S.D. per dam		15.6	0.6	14.8	16.6		15.5	0.4	15.1	16.4		15.7	0.8	14.8	16.6	0.666
Implantation index (%) ^{a)}		97.5	2.0	92.6	100.0		97.0	2.2	92.6	99.0		98.2	1.5	96.4	100.0	0.283
Delivery index (dams,%) ^{b)}		100.0	0.0	100.0	100.0		100.0	0.0	100.0	100.0		100.0	0.0	100.0	100.0	1.000
Number of offspring at birth																
Total		171	14	154	190		168	15	154	186		175	12	160	190	0.423
Mean ± S.D. per dam		14.6	0.6	13.3	15.8		14.4	0.4	14.0	15.3		14.8	0.8	13.3	15.8	0.306
Number of live offspring at birth																
Male		84	7	71	98		82	6	71	88		88	8	77	98	0.155
Female		83	9	70	98		81	11	70	98		85	6	77	93	0.433
Total		168	14	141	186		163	16	141	186		173	11	160	186	0.218
Mean ± S.D. per dam		14.2	0.8	12.8	15.5		13.9	0.7	12.8	14.8		14.6	0.7	13.3	15.5	0.107
Sex ratio ^{c)}																
Mean ± S.D. per dam		0.51	0.02	0.48	0.56		0.51	0.02	0.48	0.53		0.51	0.03	0.48	0.56	0.957
Number of dead offspring																
Total		4	4	0	13		5	5	0	13		2	2	0	4	0.151
Mean ± S.D. per dam		0.3	0.4	0.0	1.2		0.5	0.5	0.0	1.2		0.2	0.1	0.0	0.3	0.127
Delivery index (offspring) ^{d)}																
Mean% ± S.D. per dam		93.7	2.6	90.0	98.7		92.9	1.4	90.7	94.8		94.6	3.4	90.0	98.7	0.241
Birth index ^{e)}																
Mean% ± S.D. per dam		91.6	4.0	84.9	98.0		89.8	3.6	84.9	93.7		93.7	3.6	88.8	98.0	0.079
Live birth index ^{f)}																
Mean% ± S.D. per dam		97.7	2.8	92.1	100.0		96.7	3.4	92.1	100.0		99.0	1.0	97.7	100.0	0.139
Number of offspring on day 4																
Male		82	7	71	97		80	5	71	85		86	8	77	97	0.124
Female		81	8	68	90		79	9	68	89		84	5	77	90	0.242
Sex ratio ^{c)}																
Mean ± S.D. per dam		0.51	0.02	0.48	0.56		0.51	0.02	0.48	0.53		0.50	0.03	0.48	0.56	0.556
Viability index ^{g)}																
Mean% ± S.D. per dam		97.6	2.9	90.2	100.0		97.3	3.2	90.2	99.3		97.9	2.7	92.5	100.0	0.705
Number of external abnormalities ^{h)}		0	0	0	0		0	0	0	0		0	0	0	0	1.000
Mean% ± S.D. per dam		0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	1.000

a) : (Number of implantation scars/Number of corpora lutea) × 100.

b) : (Number of dams with live offspring/number of pregnant dams) × 100.

c) : (Number of male offspring/(number of male offspring + number of female offspring)).

d) : (Number of offspring at birth/Number of implantation scars) × 100.

e) : (Number of live offspring at birth/number of implantation scars) × 100.

f) : (Number of live offspring at birth/number of offspring at birth) × 100.

g) : (Number of live offspring 4 days after birth/number of live offspring at birth) × 100.

h) : Number of external abnormalities in live offspring at birth.

表8 トウモロコシ油または注射用水を投与したCrl:CD(SD)ラットにおける生殖能力(A)と児体重(B)の背景値
B. Pup weight

	Combined					Corn oil					Water for injection					<i>t</i> -test
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	<i>p</i> -value
Male pups	153					82					71					
Days after birth	0	6.7	0.2	6.4	7.0	6.7	0.2	6.4	7.0	6.7	0.2	6.5	7.0	0.700		
	4	10.7	0.5	9.9	11.5	10.8	0.4	9.9	11.1	10.6	0.6	9.9	11.5	0.488		
Female pups	152					82					70					
Days after birth	0	6.4	0.2	6.2	6.7	6.4	0.2	6.2	6.6	6.4	0.2	6.2	6.7	0.960		
	4	10.2	0.5	9.3	11.1	10.3	0.5	9.4	10.7	10.1	0.6	9.3	11.1	0.591		

Each value shows mean pup weight per dam(g).

Combinedはトウモロコシ油(7試験)と注射用水(6試験)を合計した背景値を示す。

t-testは各試験の平均値を統計単位としてトウモロコシ油と注射用水投与群の間をStudent's-*t*検定で比較した結果を示す。

投与群の雄でみられた肝臓の相対重量の増加は媒体の違いに関連した変化と推察されるが、その他の器官重量測定でみられた変化は、いずれも媒体の違いを強く示すものではないと判断される。なお、トウモロコシ油投与群では腎臓の相対重量の低下が雄、非交配雌および分娩雌に共通してみられていることから、媒体あるいは摂餌量の減少との関連が疑われるが、原因は不明である。

投与開始後の性周期、交尾率および妊娠率(受胎率)にはトウモロコシ投与群と注射用水投与群との間に差はなかった。また、妊娠期間、黄体数、着床数および着床率、さらには、産児数、出生児数、分娩率、生児出生率、出生率、哺育0日および哺育4日の性比、新生児生存率、哺育0日および哺育4日の児体重にトウモロコシ油と注射用水投与群との間に有意差はなかった。したがって、生殖発生毒性に関する指標については、両媒体の間で差はないと考えられ、いずれも合計した値を背景データとして使用することで問題はないと判断される。しかしながら、栄養価の高い飼料を供給したSD系の妊娠ラットにトウモロコシ油を10 mL/kgの投与容量で経口投与すると、分娩後に腎障害を誘発し、児動物の生存率を低下させることが報告されていることから¹⁴⁾、生殖発生毒性を評価する際はトウモロコシ油の投与容量をできるだけ少なく設定することが望ましい。

当研究所で実施した併合試験のうち、トウモロコシ油と注射用水を用いた媒体対照群の背景データを比較した結果、摂餌量、尿量、血中の遊離脂

肪酸およびグルコース、さらには肝臓重量については両媒体の間に差がみられたが、それ以外の体重、握力、自発運動量、血液学的検査、生殖毒性学的検査には、媒体による違いは認められず、合計した値を背景データとして使用することで問題はないと判断された。なお、本稿では、媒体対照群を比較するために、各試験の群平均値を用いて解析を行ったが、背景データは個体値を用いて集計することも重要と考えられる。

文献

- 1) 桑形麻樹子：Phenol, 2,4-bis(1,1-dimethylpropyl)のラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-11-003)。食品薬品安全センター報告書、2011
- 2) 桑形麻樹子：1,3-Benzenedicarboxylic acid, dimethyl esterのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-11-005)。食品薬品安全センター報告書、2011
- 3) 太田 亮：4-isopropylbenzaldehydeのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-12-002)。食品薬品安全センター報告書、2012
- 4) 太田 亮：N-[3-(N,N-ジメチルアミノ)プロパン-1-イル]ステアラルアミドのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-12-004)。食品薬品安全センター報告書、2012
- 5) 太田 亮：β-Cyclodextrin, 2-hydroxypropyl ethersのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-12-006)。食品薬品安全センター報告書、2012

- 6) 太田 亮：フッ化リン酸二ナトリウムのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-12-008). 食品薬品安全センター報告書, 2012
- 7) 桑形麻樹子：2-メチルバレルアルデヒドのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-12-010). 食品薬品安全センター報告書, 2012
- 8) 太田 亮：1,2-メチレンジオキシベンゼンのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-12-012). 食品薬品安全センター報告書, 2012
- 9) 太田 亮：2-イソブトキシエタノールのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-12-014). 食品薬品安全センター報告書, 2012
- 10) 桑形麻樹子：2-Decyltetradecanolのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-12-006). 食品薬品安全センター報告書, 2012
- 11) 太田 亮：1-Ethoxy-2-(2-methoxyethoxy)ethaneのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-13-002). 食品薬品安全センター報告書, 2013
- 12) 桑形麻樹子：Methyl 3-methoxypropanoateのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-13-004). 食品薬品安全センター報告書, 2013
- 13) 太田 亮：Undecanalのラットを用いる反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験(試験番号：R-13-006). 食品薬品安全センター報告書, 2013
- 14) Sato M, Wada K, Marumo H, et al.: Influence of corn oil and diet on reproduction and the kidney in female Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 2000; **56**:156-164