

を用いて測定した。また、May-Giemsa 染色血液塗抹標本を作製し、白血球百分比を鏡検法により観察した。

3) 血液生化学的検査

血液学的検査の採血に引き続き、腹大動脈から凝固促進剤入り試験管（ベノジェクトII・オートセップ：テルモ(株)）に採取した血液の血清を用いて、総蛋白（TP）、アルブミン（Alb）、グルコース（Glc）、総コレステロール（T-Cho）、トリグリセリド（TG）、総ビリルビン（T-Bil）、尿素窒素（BUN）、クレアチニン（CRN）、アルカリホスファターゼ（ALP）、ナトリウム（Na）、カリウム（K）、クロール（Cl）、カルシウム（Ca）およびリン（P）の項目を、またヘパリン加試験管（血液1 mL 当り約20単位のヘパリン）に採取した血液の血漿を用いて、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AsT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（γ-GTP）の項目を臨床化学自動分析装置TBA-120FR（株東芝）で測定した。そして、アルブミン/グロブリン比（A/G）をTPとAlbの測定値から算出した。

4) 剖検、臓器重量測定および病理組織学的検査

採血後、腹部大動脈切断により動物を放血致死させた後、剖検を実施した。摘出臓器のうち、脳、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣あるいは卵巣、および副腎については重量測定を行った。また、これらの臓器に加え、下垂体、舌、眼球、唾液腺、甲状腺、骨髄（大腿骨）、気管、大動脈、膵臓、食道、胃、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、リンパ節（腸間膜）、膀胱、大腿骨、骨格筋、脊髄、坐骨神経、精巣上体、精囊、前立腺および子宮は、今後予定してい

る病理組織学的検査に供するためにリン酸緩衝10%ホルマリン液中に浸漬して固定保存した（精巣および精巣上体はブアン液を用いて固定）。

5) 統計解析法

各検査項目のうち数値化した成績（体重、摂餌量、血液学的検査値、血液生化学的検査値および臓器重量）について、まず、Bartlett法により各群の分散の均一性の検定を行った（有意水準：1%）。その結果、分散が均一の場合にはDunnett法を用いて対照群と各投与群との平均値の差の検定（有意水準：5%）を、分散が均一でない場合にはDunnett型の順位和検定法を用いて、対照群と各投与群との平均順位の差の検定（有意水準：5%）を行った^{III-1, 2)}。

C-III. 研究結果（グレープフルーツ種子抽出物）

1. 一般状態

試験期間を通じて、いずれの群でも死亡例は認められず、一般状態にも変化は認められなかった。

2. 体重および摂餌量

雌雄の体重および摂餌量の推移を図III-1に示した。各被験物質投与群の雌雄の体重は対照群とほぼ同様に推移した。摂餌量においても、群間の差は認められなかった。

3. 血液学的検査

雄の結果を表III-1に、雌の結果を表III-2に示した。雌雄ともにいずれの項目においても変化は認められなかった。

4. 血液生化学的検査

雄の結果を表III-3に、雌の結果を表III-4に示した。雌雄ともにいずれの項目においても変化は認められなかった。

5. 臓器重量

雄の結果を表 III-5 に、雌の結果を表 III-6 に示した。雄ではいずれの測定臓器でも変化は認められなかった。雌では、1000 mg 投与群で、脾臓の相対重量の有意な増加が認められた。

D-III. 考察 (グレープフルーツ種子抽出物)

投与期間中、死亡はみられず、一般状態の異常も認められなかった。また、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査および剖検にも被験物質投与によると考えられる変化はみられず、被験物質はこれらの検査項目に対して影響を及ぼさないものと考えられた。

臓器重量では、1000 mg/kg 投与群の雌に脾臓の相対重量の有意な増加がみられたが、絶対重量には差がみられない極軽度な変化 (対照群と比べ4%増) であった。また、血液学的検査を含むその他の検査項目には全く変化がみられないことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

E-III. 結論 (グレープフルーツ種子抽出物)

グレープフルーツ種子抽出物の安全性の評価に必要な情報を得る目的で、グレープフルーツ種子抽出物を 40、200 および 1000 mg/kg/日の用量でラットに 90 日間強制経口投与し、一般状態、体重、血液および臓器重量などに及ぼす影響について検討した。いずれの検査項目でも毒性変化は認められなかった。したがって、病理組織学的検査を実施していない本試験条件における無毒性量を暫定的に求めると、雌雄ともに 1000 mg/kg/日と評価された。

今後、病理組織学的検査を実施することにより、さらに毒性特性を明らかにしたい。

参考文献

- III-1) Shayne C. Gad and Carrol S. Weil (1994) : Chapter 7. Statistics for Toxicologists, In Principles and Methods of Toxicology (A.Wallace Hayes, ed.), 3rd ed., pp.221-274, Raven Press, Ltd., New York.
III-2) 佐久間昭 (1981) : 薬効評価—計画と解析—II, pp.387-389, 東京大学出版会, 東京.

F. 健康危機情報

ジャマイカカクシヤ抽出物とサンダラック樹脂で肝臓影響との関連性が示唆されたが、ヒトでの摂取量とはかけ離れていると思われる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

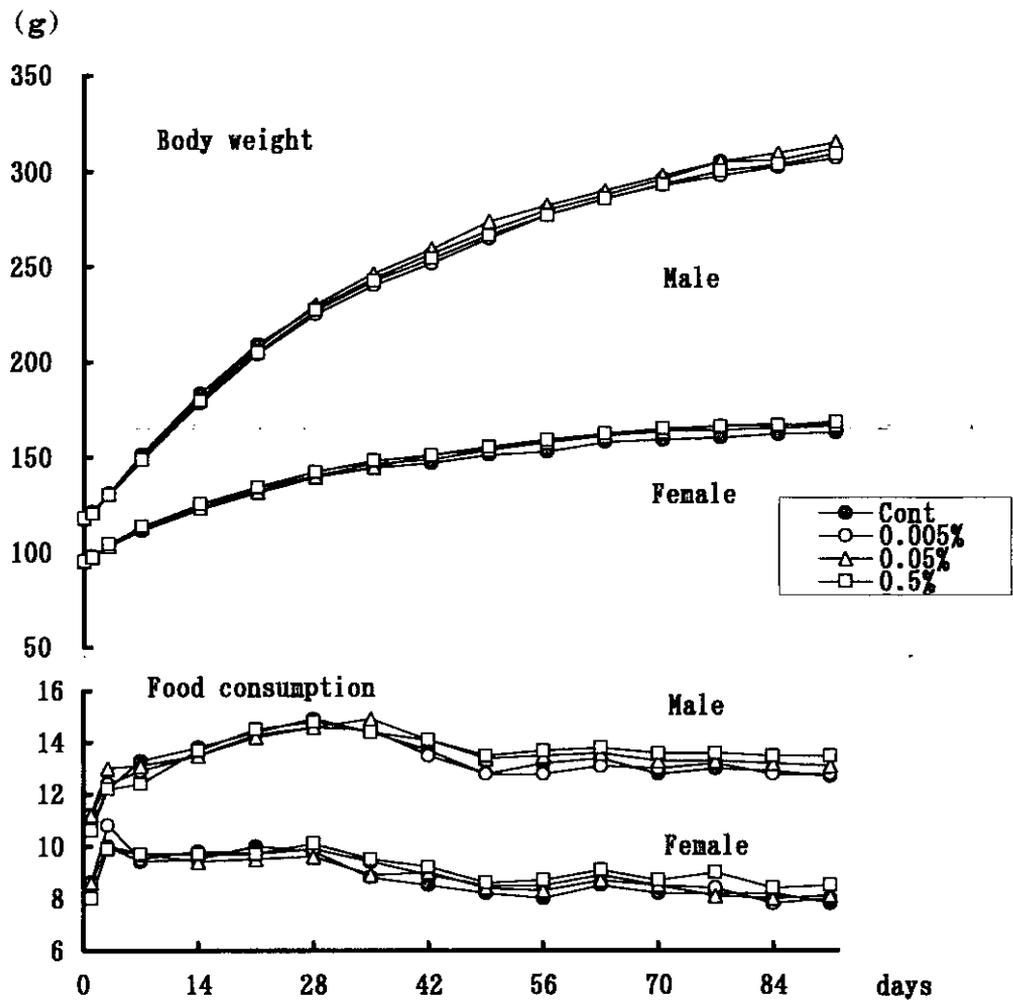


図 I - 1 投与期間中の体重及び摂餌量の推移(ジャマイカカussia抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

表 I - 1 平均摂餌量及び平均被験物質摂取量(ジャマイカカussia抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	0.005 %	0.05 %	0.5 %
Male				
Mean food intake (g/rat/day)	13.5 ± 0.7	13.4 ± 0.7	13.7 ± 0.6	13.8 ± 0.6
Mean jamaica quassia extract intake (mg/kg b.w. /day)	0 ±	2.8 ± 0.7	27.9 ± 0.7	284.2 ± 66.1
Female				
Mean food intake (g/rat/day)	8.7 ± 0.7	8.9 ± 0.7	8.8 ± 0.6	9.1 ± 0.6
Mean jamaica quassia extract intake (mg/kg b.w. /day)	0 ±	3.1 ± 0.6	30.1 ± 6.0	309.8 ± 56.6

Values are mean ± SD.

表 I-2 雄の血液学的検査値(ジャマイカカシア抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.005 %	0.05 %	0.5 %
No. of animals		10	10	10	10
RBC	10 ⁴ /μl	968 ± 23	954 ± 22	968 ± 18	968 ± 24
Hb	g/dl	16.0 ± 0.3	15.8 ± 0.3	16.0 ± 0.4	15.7 ± 0.4
Ht	%	46.2 ± 1.3	45.5 ± 1.1	45.8 ± 0.9	45.2 ± 1.1
MCV	fl	47.8 ± 0.6	47.7 ± 0.5	47.3 ± 0.2	46.7 ± 0.3 **
MCH	pg	16.5 ± 0.2	16.5 ± 0.2	16.5 ± 0.2	16.2 ± 0.2 **
MCHC	g/dl	34.6 ± 0.5	34.7 ± 0.3	34.8 ± 0.4	34.7 ± 0.3
Plt	10 ⁴ /μl	40.1 ± 8.9	41.3 ± 4.6	38.6 ± 8.3	44.0 ± 9.8
WBC	10 ² /μl	76.4 ± 8.9	71.1 ± 11.2	73.4 ± 9.9	72.5 ± 10.2
Differential counts (%)					
Baso.		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Eosino.		1.1 ± 1.1	1.1 ± 0.6	1.7 ± 0.8	1.0 ± 1.1
Neut-B		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Neut-S		20.2 ± 2.0	19.4 ± 5.3	18.6 ± 4.5	19.9 ± 4.6
Lympho.		77.6 ± 2.6	78.5 ± 5.5	78.3 ± 4.9	77.8 ± 5.7
Mono.		1.2 ± 0.6	1.1 ± 0.6	1.5 ± 1.0	1.4 ± 1.4

Each value represents mean ± SD.

Significantly different from the control : ** P<0.01.

RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt: platelet count, WBC: white blood cell count, Baso: basophil, Eosino: eosinophil, Neut-B: band neutrophil, Neut-S: segmented neutrophil, Lympho: lymphocyte, Mono: monocyte.

表 I-3 雌の血液学的検査値(ジャマイカカシア抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.005 %	0.05 %	0.5 %
No. of animals		10	10	10	10
RBC	10 ⁴ /μl	924 ± 34	918 ± 13	915 ± 23	914 ± 26
Hb	g/dl	16.0 ± 0.4	16.0 ± 0.2	16.1 ± 0.2	15.6 ± 0.3 *
Ht	%	46.2 ± 1.7	45.6 ± 0.6	45.8 ± 1.1	45.1 ± 1.1 *
MCV	fl	50.0 ± 0.7	49.7 ± 0.2	50.0 ± 0.2	49.3 ± 0.2
MCH	pg	17.4 ± 0.4	17.5 ± 0.3	17.6 ± 0.3	17.1 ± 0.3
MCHC	g/dl	34.7 ± 0.7	35.1 ± 0.5	35.2 ± 0.6	34.7 ± 0.5
Plt	10 ⁴ /μl	43.7 ± 15.1	45.8 ± 17.8	48.2 ± 11.1	49.7 ± 11.7
WBC	10 ² /μl	59.8 ± 6.7	54.6 ± 13.0	55.6 ± 14.1	61.4 ± 11.6
Differential counts (%)					
Baso.		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Eosino.		0.8 ± 0.6	1.2 ± 0.7	1.1 ± 1.0	1.3 ± 0.8
Neut-B		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Neut-S		13.0 ± 3.5	11.3 ± 3.8	14.5 ± 3.8	12.1 ± 4.2
Lympho.		84.7 ± 3.5	86.2 ± 3.8	82.6 ± 3.9	85.1 ± 4.8
Mono.		1.5 ± 0.6	1.3 ± 0.7	1.8 ± 0.8	1.6 ± 0.9

Each value represents mean ± SD.

Significantly different from the control : * P<0.05.

RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt: platelet count, WBC: white blood cell count, Baso: basophil, Eosino: eosinophil, Neut-B: band neutrophil, Neut-S: segmented neutrophil, Lympho: lymphocyte, Mono: monocyte.

表 I-4 雄の血液生化学的検査値(ジャマイカカッサ抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.005 %	0.05 %	0.5 %
No. of Animals		10	10	10	10
TP	g/dl	6.6 ± 0.2	6.5 ± 0.1	6.6 ± 0.1	7.1 ± 0.21 **
Alb	g/dl	4.0 ± 0.2	3.9 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.4 ± 0.17 **
A/G		1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1
BUN	mg/dl	20.7 ± 1.4	21.0 ± 2.5	19.4 ± 3.0	21.8 ± 1.1
CRN	mg/dl	0.35 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.34 ± 0.02
Glc	mg/dl	123 ± 3	116 ± 9	118 ± 7	120 ± 11
TG	mg/dl	107 ± 34	94 ± 32	81 ± 24	60 ± 24 **
T-Cho	mg/dl	72 ± 5	69 ± 7	69 ± 4	71 ± 9
T-Bil	mg/dl	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.00	0.04 ± 0.01 **	0.03 ± 0.01 **
AIP	mu/ml	318 ± 21	296 ± 23 *	294 ± 18 *	262 ± 14 **
AIT	mu/ml	72 ± 15	64 ± 12	59 ± 9 *	60 ± 6
AsT	mu/ml	94 ± 25	82 ± 9	87 ± 12	73 ± 10 **
γ-GTP	mu/ml	0.93 ± 0.76	0.72 ± 0.42	0.77 ± 0.55	0.71 ± 0.63
Ca	mg/dl	10.0 ± 0.3	10.0 ± 0.2	10.0 ± 0.2	10.4 ± 0.2 *
P	mg/dl	5.5 ± 0.4	5.4 ± 0.3	5.5 ± 0.4	5.8 ± 0.4
Na	mEq/l	141 ± 1	141 ± 1	140 ± 1	141 ± 1
K	mEq/l	4.5 ± 0.4	4.3 ± 0.2	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.3
Cl	mEq/l	95 ± 2	96 ± 2	96 ± 1	94 ± 2

Each value represents mean ± SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

TP: total protein, Alb: albumin, A/G: albumin-globulin ratio, BUN: blood urea nitrogen, CRN: creatinine, Glc: glucose, TG: triglyceride, T-Cho: total cholesterol, T-Bil: total bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, AIT: alanine aminotransferase, AsT: aspartate aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, Ca: calcium, P: inorganic phosphorus, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride.

表 I-5 雌の血液生化学的検査値(ジャマイカカッサ抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.005 %	0.05 %	0.5 %
No. of Animals		10	10	10	10
TP	g/dl	6.1 ± 0.2	6.2 ± 0.2	6.1 ± 0.2	6.7 ± 0.1 **
Alb	g/dl	3.7 ± 0.1	3.8 ± 0.1	3.7 ± 0.1	4.0 ± 0.1 **
A/G		1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.5 ± 0.1
BUN	mg/dl	18.8 ± 3.2	17.8 ± 2.7	17.6 ± 1.3	20.2 ± 2.8
CRN	mg/dl	0.31 ± 0.02	0.32 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.30 ± 0.02
Glc	mg/dl	115 ± 14	108 ± 10	111 ± 9	113 ± 7
TG	mg/dl	77 ± 33	56 ± 24	56 ± 15	52 ± 15
T-Cho	mg/dl	80 ± 5	80 ± 7	78 ± 9	105 ± 7 **
T-Bil	mg/dl	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.00 **
AIP	mu/ml	208 ± 17	201 ± 19	192 ± 13	164 ± 17
AIT	mu/ml	53 ± 4	49 ± 4	53 ± 9	47 ± 6
AsT	mu/ml	80 ± 9	81 ± 11	82 ± 7	72 ± 10
γ-GTP	mu/ml	0.11 ± 0.27	0.09 ± 0.24	0.06 ± 0.13	5.40 ± 1.02 **
Ca	mg/dl	9.6 ± 0.2	9.5 ± 0.2	9.6 ± 0.3	9.9 ± 0.3 *
P	mg/dl	4.0 ± 0.6	3.8 ± 0.5	4.1 ± 0.5	4.6 ± 0.4 *
Na	mEq/l	139 ± 1	139 ± 2	140 ± 1	139 ± 1
K	mEq/l	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.4	4.1 ± 0.2	4.2 ± 0.4
Cl	mEq/l	97 ± 3	98 ± 4	97 ± 2	96 ± 1

Each value represents mean ± SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

TP: total protein, Alb: albumin, A/G: albumin-globulin ratio, BUN: blood urea nitrogen, CRN: creatinine, Glc: glucose, TG: triglyceride, T-Cho: total cholesterol, T-Bil: total bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, AIT: alanine aminotransferase, AsT: aspartate aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, Ca: calcium, P: inorganic phosphorus, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride.

表 I-6 雄の臓器重量(ジャマイカカシヤ抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	0.005 %	0.05 %	0.5 %
No. of Animals	10	10	10	10
Body weight (g)	304.5 ± 11.2	299.5 ± 13.8	306.9 ± 16.9	299.8 ± 10.6
Absolute organ weight				
Brain (g)	1.94 ± 0.05	1.91 ± 0.04	1.95 ± 0.04	1.93 ± 0.03
Heart (g)	0.90 ± 0.05	0.89 ± 0.06	0.91 ± 0.05	0.90 ± 0.04
Lung (g)	0.91 ± 0.07	0.92 ± 0.04	0.91 ± 0.05	0.88 ± 0.05
Liver (g)	7.18 ± 0.53	7.08 ± 0.58	7.20 ± 0.34	8.69 ± 0.51 **
Kidney (g)	1.75 ± 0.13	1.73 ± 0.10	1.82 ± 0.11	1.84 ± 0.11
Spleen (g)	0.61 ± 0.04	0.60 ± 0.03	0.60 ± 0.03	0.61 ± 0.03
Testis (g)	3.00 ± 0.11	2.97 ± 0.17	3.21 ± 0.53	3.09 ± 0.13
Adrenal (mg)	34.0 ± 8.0	35.0 ± 5.0	34.0 ± 3.0	37.0 ± 3.0
Thymus (g)	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.02	0.18 ± 0.02	0.17 ± 0.01 *
Relative organ weight (100g body weight)				
Brain (g)	0.64 ± 0.02	0.64 ± 0.02	0.64 ± 0.04	0.64 ± 0.02
Heart (g)	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.01
Lung (g)	0.30 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.29 ± 0.01
Liver (g)	2.36 ± 0.11	2.36 ± 0.14	2.35 ± 0.08	2.90 ± 0.09 **
Kidney (g)	0.58 ± 0.03	0.58 ± 0.02	0.59 ± 0.02	0.61 ± 0.02 **
Spleen (g)	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01
Testis (g)	0.99 ± 0.04	0.99 ± 0.03	1.05 ± 0.18	1.03 ± 0.03
Adrenal (mg)	11.3 ± 2.3	11.6 ± 1.9	11.0 ± 1.4	12.3 ± 1.2
Thymus (g)	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.00

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

表 I-7 雌の臓器重量(ジャマイカカシヤ抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	0.005 %	0.05 %	0.5 %
No. of Animals	10	10	10	10
Body weight (g)	157.1 ± 5.5	160.8 ± 5.7	162.3 ± 6.0	161.6 ± 8.7
Absolute organ weight				
Brain (g)	1.78 ± 0.03	1.79 ± 0.04	1.79 ± 0.04	1.77 ± 0.02
Heart (g)	0.53 ± 0.03	0.54 ± 0.03	0.54 ± 0.02	0.57 ± 0.04 **
Lung (g)	0.67 ± 0.05	0.67 ± 0.04	0.64 ± 0.03	0.64 ± 0.04
Liver (g)	3.49 ± 0.20	3.41 ± 0.15	3.55 ± 0.26	4.89 ± 0.29 **
Kidney (g)	1.05 ± 0.07	1.04 ± 0.03	1.04 ± 0.05	1.08 ± 0.06
Spleen (g)	0.36 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.36 ± 0.02	0.37 ± 0.03
Ovary (mg)	53.0 ± 7.0	52.0 ± 8.0	55.0 ± 8.0	56.0 ± 12.0
Adrenal (mg)	40.0 ± 5.0	41.0 ± 4.0	39.0 ± 3.0	44.0 ± 4.0
Thymus (g)	0.13 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.15 ± 0.01	0.14 ± 0.02
Relative organ weight (100g body weight)				
Brain (g)	1.13 ± 0.04	1.11 ± 0.04	1.11 ± 0.05	1.10 ± 0.06
Heart (g)	0.33 ± 0.02	0.34 ± 0.02	0.33 ± 0.01	0.35 ± 0.02 *
Lung (g)	0.43 ± 0.03	0.42 ± 0.02	0.39 ± 0.02 **	0.40 ± 0.02 **
Liver (g)	2.22 ± 0.12	2.12 ± 0.07	2.19 ± 0.09	3.03 ± 0.12 **
Kidney (g)	0.67 ± 0.03	0.65 ± 0.03	0.64 ± 0.03	0.67 ± 0.02
Spleen (g)	0.23 ± 0.02	0.22 ± 0.01	0.22 ± 0.01	0.23 ± 0.01
Ovary (mg)	34.0 ± 5.0	32.0 ± 5.0	34.0 ± 5.0	34.0 ± 6.0
Adrenal (mg)	25.6 ± 3.7	25.6 ± 2.6	23.9 ± 1.4	27.3 ± 1.7
Thymus (g)	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.01

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : * P<0.05, ** P<0.01.

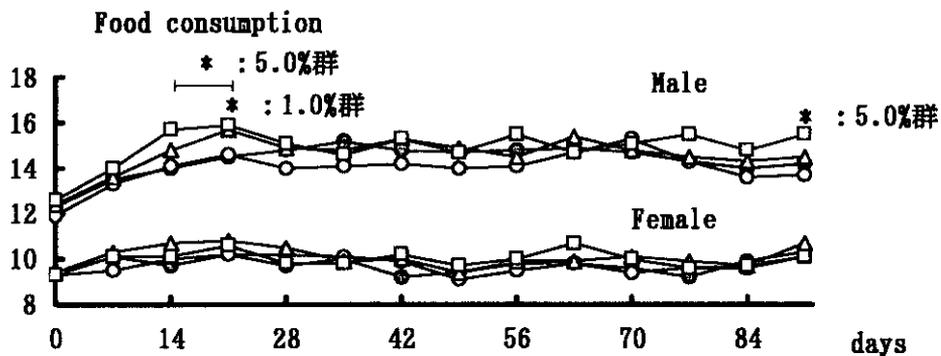
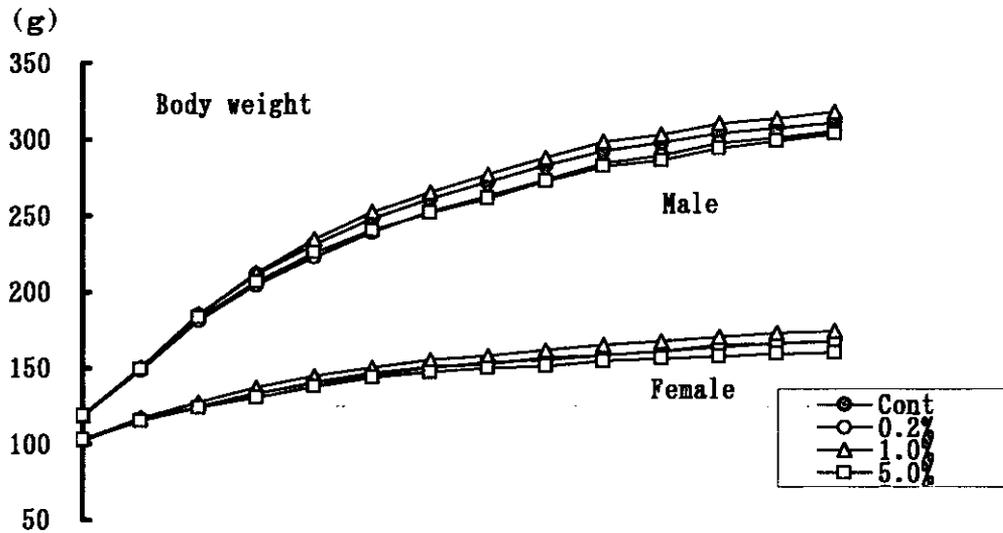


図 II-1 投与期間中の体重及び摂餌量の推移(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)
* 対照群と比較してP<0.05で有意差あり

表 II-1 平均摂餌量及び平均被験物質摂取量(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	0.2%	1.0%	5.0%
Male				
Mean food intake (g/rat/day)	14.3 ± 0.7	14.0 ± 0.8	14.6 ± 0.8	14.9 ± 0.8
Mean sandarac resin intake (mg/kg b.w. /day)	0.0 ± 0.0	123.6 ± 34.0	622.3 ± 182.6	3294.4 ± 893.4
Female				
Mean food intake (g/rat/day)	9.7 ± 0.4	9.7 ± 0.4	10.1 ± 0.5	10.0 ± 0.4
Mean sandarac resin intake (mg/kg b.w. /day)	0.0 ± 0.0	136.2 ± 21.3	686.6 ± 119.5	3564.7 ± 492.9

Values are mean ± SD.

表 II-2 雄の血液学的検査値(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of animals		10	10	10	10
RBC	10 ⁴ /μl	983 ± 35	974 ± 21	968 ± 22	959 ± 27
Hb	g/dl	16.3 ± 0.5	16.3 ± 0.3	16.1 ± 0.4	16.0 ± 0.3
Ht	%	49.2 ± 1.3	48.8 ± 0.8	48.1 ± 1.4	47.5 ± 1.3 *
MCV	fl	50.0 ± 0.6	50.1 ± 0.6	49.7 ± 0.5	49.5 ± 0.3
MCH	pg	16.6 ± 0.2	16.7 ± 0.2	16.6 ± 0.1	16.7 ± 0.2
MCHC	g/dl	33.1 ± 0.4	33.3 ± 0.3	33.4 ± 0.3	33.7 ± 0.4 **
Plt	10 ⁴ /μl	75.6 ± 9.3	78.1 ± 5.4	78.3 ± 5.9	82.1 ± 6.4
WBC	10 ² /μl	58.0 ± 8.4	53.3 ± 10.4	52.2 ± 14.5	46.3 ± 7.7
Differential counts (%)					
Baso.		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Eosino.		1.0 ± 0.0	1.0 ± 1.0	1.0 ± 1.0	1.0 ± 1.0
Neut-B		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Neut-S		21.0 ± 4.0	24.0 ± 6.0	24.0 ± 7.0	24.0 ± 5.0
Lympho.		75.0 ± 4.0	71.0 ± 8.0	71.0 ± 7.0	71.0 ± 6.0
Mono.		3.0 ± 1.0	4.0 ± 1.0	3.0 ± 2.0	5.0 ± 1.0

Each value represents mean ± SD.

Significantly different from the control : * P<0.05, ** P<0.01.

RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt: platelet count, WBC: white blood cell count, Baso: basophil, Eosino: eosinophil, Neut-B: band neutrophil, Neut-S: segmented neutrophil, Lympho: lymphocyte, Mono: monocyte.

表 II-3 雌の血液学的検査値(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of animals		10	10	10	10
RBC	10 ⁴ /μl	901 ± 35	898 ± 19	882 ± 25	872 ± 33
Hb	g/dl	16.0 ± 0.5	15.9 ± 0.4	15.8 ± 0.4	15.5 ± 0.5
Ht	%	47.8 ± 1.6	47.8 ± 0.9	47.0 ± 1.4	46.1 ± 1.5 *
MCV	fl	53.0 ± 0.7	53.2 ± 0.3	53.3 ± 0.4	52.8 ± 0.6
MCH	pg	17.8 ± 0.2	17.7 ± 0.3	17.9 ± 0.1	17.8 ± 0.2
MCHC	g/dl	33.5 ± 0.4	33.3 ± 0.5	33.6 ± 0.4	33.7 ± 0.4
Plt	10 ⁴ /μl	75.7 ± 4.1	76.0 ± 6.0	72.2 ± 4.2	74.8 ± 5.0
WBC	10 ² /μl	44.8 ± 7.9	41.1 ± 8.7	42.6 ± 7.5	37.3 ± 6.2
Differential counts (%)					
Baso.		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Eosino.		1.0 ± 0.0	1.0 ± 1.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 1.0
Neut-B		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Neut-S		14.0 ± 5.0	16.0 ± 3.0	15.0 ± 4.0	18.0 ± 4.0
Lympho.		82.0 ± 4.0	77.0 ± 4.0 *	79.0 ± 3.0	77.0 ± 4.0 *
Mono.		3.0 ± 1.0	6.0 ± 1.0 **	5.0 ± 2.0	5.0 ± 2.0

Each value represents mean ± SD.

Significantly different from the control : * P<0.05, ** P<0.01.

RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt: platelet count, WBC: white blood cell count, Baso: basophil, Eosino: eosinophil, Neut-B: band neutrophil, Neut-S: segmented neutrophil, Lympho: lymphocyte, Mono: monocyte.

表 II-4 雄の血液生化学的検査値(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of Animals		10	10	10	10
TP	g/dl	5.6 ± 0.2	5.5 ± 0.3	5.6 ± 0.2	5.5 ± 0.2
Alb	g/dl	3.0 ± 0.1	3.0 ± 0.1	2.9 ± 0.1	2.9 ± 0.1
A/G		1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1
BUN	mg/dl	20.0 ± 3.0	21.0 ± 1.0	23.0 ± 3.0	24.0 ± 3.0 *
CRN	mg/dl	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.0
Glc	mg/dl	172 ± 21	169 ± 15	172 ± 21	158 ± 15
TG	mg/dl	52 ± 17	46 ± 17	44 ± 20	25 ± 11 **
T-Cho	mg/dl	56 ± 5	54 ± 5	58 ± 5	59 ± 6
T-Bil	mg/dl	0.09 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.09 ± 0.03	0.07 ± 0.02
AIP	mu/ml	250 ± 18	252 ± 15	248 ± 16	258 ± 20
AIT	mu/ml	45 ± 8	45 ± 10	39 ± 4 *	39 ± 4 *
AsT	mu/ml	80 ± 21	81 ± 16	70 ± 12	66 ± 6
γ-GTP	mu/ml	0.0 ± 0.0	1.0 ± 1.0	1.0 ± 1.0	1.0 ± 0.0
Ca	mg/dl	9.2 ± 0.2	9.3 ± 0.3	9.3 ± 0.4	9.3 ± 0.2
P	mg/dl	6.3 ± 0.5	6.6 ± 0.4	6.5 ± 0.4	6.5 ± 0.3
Na	mEq/l	144.3 ± 1.0	144.0 ± 1.1	144.3 ± 0.9	143.7 ± 0.9
K	mEq/l	4.1 ± 0.3	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.2
Cl	mEq/l	105.5 ± 2.0	105.9 ± 1.5	106.1 ± 1.1	106.2 ± 1.8

Each value represents mean ± SD.

Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

TP: total protein, Alb: albumin, A/G: albumin-globulin ratio, BUN: blood urea nitrogen, CRN: creatinine, Glc: glucose, TG: triglyceride, T-Cho: total cholesterol, T-Bil: total bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, AIT: alanine aminotransferase, AsT: aspartate aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, Ca: calcium, P: inorganic phosphorus, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride.

表 II-5 雌の血液生化学的検査値(サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of Animals		10	10	10	10
TP	g/dl	5.3 ± 0.2	5.1 ± 0.2	5.1 ± 0.2	5.2 ± 0.2
Alb	g/dl	2.8 ± 0.2	2.7 ± 0.1	2.7 ± 0.2	2.8 ± 0.1
A/G		1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1
BUN	mg/dl	21.0 ± 2.0	21.0 ± 4.0	22.0 ± 2.0	24.0 ± 4.0
CRN	mg/dl	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1
Glc	mg/dl	148 ± 7	145 ± 11	148 ± 15	145 ± 18
TG	mg/dl	11 ± 5	11 ± 4	9 ± 4	8 ± 3
T-Cho	mg/dl	58 ± 4	59 ± 9	63 ± 12	65 ± 7
T-Bil	mg/dl	0.09 ± 0.02	0.08 ± 0.03	0.09 ± 0.02	0.08 ± 0.03
AIP	mu/ml	199 ± 20	184 ± 22	186 ± 15	202 ± 27
AIT	mu/ml	33 ± 5	35 ± 7	31 ± 2	31 ± 3
AsT	mu/ml	78 ± 14	75 ± 18	66 ± 8	68 ± 10
γ-GTP	mu/ml	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0
Ca	mg/dl	9.0 ± 0.4	8.8 ± 0.3	8.7 ± 0.3	8.8 ± 0.3
P	mg/dl	6.5 ± 1.0	6.4 ± 0.8	6.3 ± 0.7	5.9 ± 0.9
Na	mEq/l	146.3 ± 1.2	146.3 ± 1.0	145.8 ± 0.5	146.0 ± 1.1
K	mEq/l	3.9 ± 0.2	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.4
Cl	mEq/l	108.0 ± 1.7	108.5 ± 1.6	108.8 ± 1.0	109.3 ± 2.1

Each value represents mean ± SD.

TP: total protein, Alb: albumin, A/G: albumin-globulin ratio, BUN: blood urea nitrogen, CRN: creatinine, Glc: glucose, TG: triglyceride, T-Cho: total cholesterol, T-Bil: total bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, AIT: alanine aminotransferase, AsT: aspartate aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, Ca: calcium, P: inorganic phosphorus, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride.

表 II-6 雄の臓器重量 (サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of Animals	10	10	10	10
Body weight (g)	288.9 ± 17.7	282.6 ± 14.3	294.9 ± 10.7	280.4 ± 13.4
Absolute organ weight				
Brain (g)	1.84 ± 0.03	1.84 ± 0.05	1.86 ± 0.03	1.83 ± 0.05
Heart (g)	0.82 ± 0.06	0.81 ± 0.04	0.84 ± 0.04	0.78 ± 0.05
Lung (g)	0.84 ± 0.05	0.83 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.85 ± 0.06
Liver (g)	7.09 ± 0.65	6.93 ± 0.41	7.55 ± 0.26	7.67 ± 0.67
Kidney (g)	1.85 ± 0.14	1.81 ± 0.06	1.86 ± 0.07	1.80 ± 0.12
Spleen (g)	0.57 ± 0.05	0.56 ± 0.04	0.59 ± 0.06	0.55 ± 0.05
Testis (g)	2.94 ± 0.10	2.91 ± 0.09	2.93 ± 0.11	2.78 ± 0.43
Adrenal (mg)	35.9 ± 4.3 (9)	37.0 ± 1.7	36.8 ± 3.2	35.3 ± 3.5
Thymus (g)	0.15 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.01
Relative organ weight (100g body weight)				
Brain (g)	0.64 ± 0.04	0.65 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.65 ± 0.03
Heart (g)	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.28 ± 0.01
Lung (g)	0.29 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.01	0.30 ± 0.01
Liver (g)	2.45 ± 0.11	2.45 ± 0.06	2.56 ± 0.11 *	2.73 ± 0.13 **
Kidney (g)	0.64 ± 0.03	0.64 ± 0.02	0.63 ± 0.02	0.64 ± 0.03
Spleen (g)	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.20 ± 0.01
Testis (g)	1.02 ± 0.05	1.03 ± 0.03	0.99 ± 0.05	0.99 ± 0.17
Adrenal (mg)	12.5 ± 1.7 (9)	13.1 ± 0.6	12.5 ± 1.2	12.6 ± 1.0
Thymus (g)	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.00

Each value represents mean ± SD.

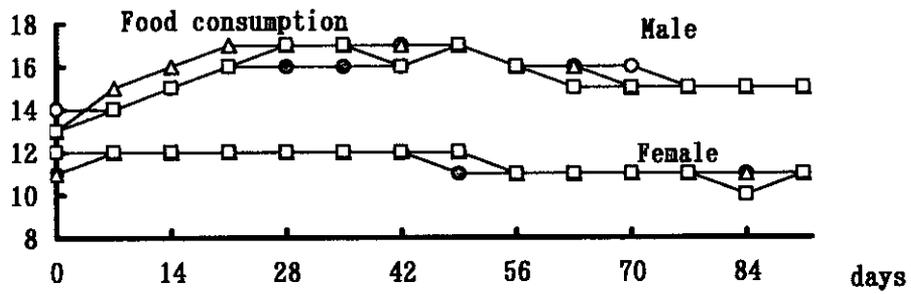
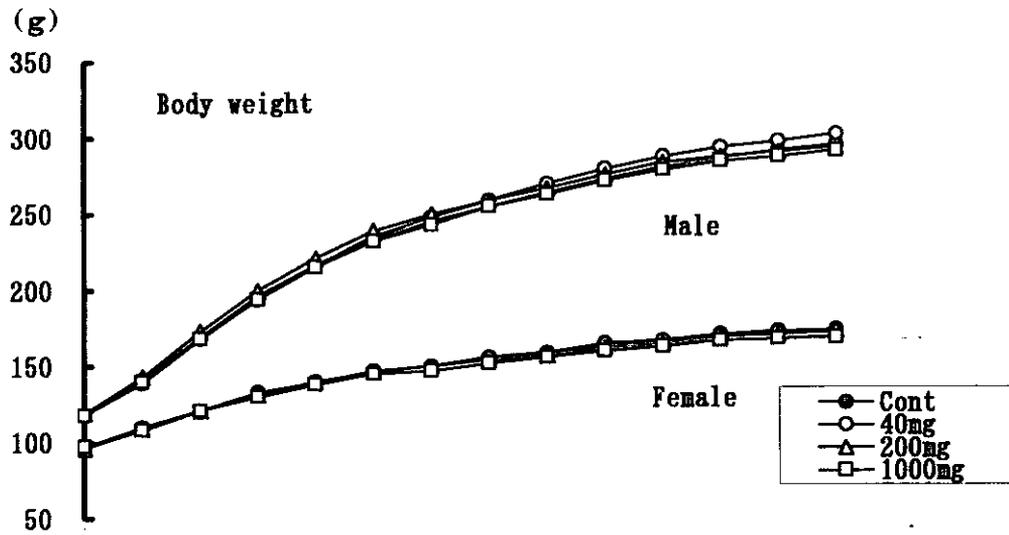
Significantly different from the control : * P<0.05. ** P<0.01.

表 II-7 雌の臓器重量 (サンダラック樹脂のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	0.2 %	1.0 %	5.0 %
No. of Animals	10	10	10	10
Body weight (g)	153.8 ± 9.3	152.8 ± 14.9	160.2 ± 10.9	145.8 ± 11.0
Absolute organ weight				
Brain (g)	1.71 ± 0.04	1.70 ± 0.04	1.72 ± 0.03	1.69 ± 0.02
Heart (g)	0.52 ± 0.03	0.54 ± 0.05	0.54 ± 0.03	0.51 ± 0.03
Lung (g)	0.65 ± 0.03	0.64 ± 0.02	0.67 ± 0.02	0.63 ± 0.03
Liver (g)	3.82 ± 0.29	3.71 ± 0.29	4.01 ± 0.29	3.95 ± 0.30
Kidney (g)	1.12 ± 0.08	1.09 ± 0.06	1.13 ± 0.07	1.06 ± 0.07
Spleen (g)	0.38 ± 0.05	0.38 ± 0.04	0.40 ± 0.03	0.35 ± 0.03
Ovary (mg)	51.1 ± 4.1	46.5 ± 7.3	52.8 ± 5.4	46.5 ± 5.9
Adrenal (mg)	42.7 ± 2.7	42.7 ± 2.8	41.4 ± 5.1	39.5 ± 2.5
Thymus (g)	0.13 ± 0.01	0.13 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.01
Relative organ weight (100g body weight)				
Brain (g)	1.12 ± 0.07	1.12 ± 0.10	1.08 ± 0.07	1.16 ± 0.08
Heart (g)	0.34 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.34 ± 0.01	0.35 ± 0.01
Lung (g)	0.43 ± 0.03	0.42 ± 0.03	0.42 ± 0.03	0.43 ± 0.02
Liver (g)	2.49 ± 0.10	2.44 ± 0.16	2.50 ± 0.11	2.71 ± 0.09 **
Kidney (g)	0.73 ± 0.04	0.72 ± 0.07	0.71 ± 0.04	0.73 ± 0.04
Spleen (g)	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.25 ± 0.02	0.24 ± 0.01
Ovary (mg)	33.2 ± 2.4	30.4 ± 3.9	33.0 ± 3.2	32.0 ± 3.7
Adrenal (mg)	27.8 ± 1.9	28.2 ± 3.4	25.9 ± 3.2	27.2 ± 2.7
Thymus (g)	0.09 ± 0.01	0.08 ± 0.00	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.01

Each value represents mean ± SD.

Significantly different from the control : ** P<0.01.



図Ⅲ-1 投与期間中の体重及び摂餌量の推移(グレープフルーツ種子抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

表Ⅲ-1 雄の血液学的検査値(グレープフルーツ種子抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	40 mg	200 mg	1000 mg
No. of animals		10	10	10	10
RBC	10 ⁴ /μl	903 ± 19	908 ± 12	903 ± 14	906 ± 13
Hb	g/dl	16.3 ± 0.3	16.3 ± 0.2	16.2 ± 0.2	16.3 ± 0.3
Ht	%	48.0 ± 1.0	48.0 ± 1.0	48.0 ± 1.0	48.0 ± 1.0
MCV	fl	52.9 ± 0.3	52.7 ± 0.5	52.6 ± 0.4	52.8 ± 0.6
MCH	pg	18.0 ± 0.2	18.0 ± 0.2	17.9 ± 0.1	18.0 ± 0.2
MCHC	g/dl	34.1 ± 0.4	34.0 ± 0.5	34.1 ± 0.4	34.0 ± 0.6
Plt	10 ⁴ /μl	77.5 ± 3.7	80.5 ± 4.0	79.3 ± 5.1	78.4 ± 5.4
WBC	10 ² /μl	53 ± 6	61 ± 11	60 ± 7	60 ± 9
Differential counts (%)					
Baso.		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Eosino.		0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.7	0.4 ± 0.5	1.1 ± 0.7
Neut-B		0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Neut-S		23.8 ± 5.5	23.6 ± 4.5	23.1 ± 5.9	25.6 ± 4.3
Lympho.		75.5 ± 5.6	75.4 ± 4.0	76.5 ± 6.0	73.2 ± 4.4
Mono.		0.1 ± 0.2	0.3 ± 0.5	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.2

Each value represents mean ± SD.

RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt: platelet count, WBC: white blood cell count, Baso: basophil, Eosino: eosinophil, Neut-B: band neutrophil, Neut-S: segmented neutrophil, Lympho: lymphocyte, Mono: monocyte.

表Ⅲ-2 雌の血液学的検査値(グレープフルーツ種子抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	40 mg	200 mg	1000 mg
No. of animals		10	10	10	10
RBC	10 ⁴ /μl	857 ± 29	855 ± 26	859 ± 14	859 ± 22
Hb	g/dl	16.0 ± 0.5	15.9 ± 0.4	16.0 ± 0.3	16.0 ± 0.4
Ht	%	47.0 ± 2.0	47.0 ± 1.0	47.0 ± 1.0	47.0 ± 1.0
MCV	fl	54.3 ± 0.4	54.4 ± 0.5	54.6 ± 0.3	54.6 ± 0.5
MCH	pg	18.6 ± 0.2	18.6 ± 0.2	18.6 ± 0.2	18.6 ± 0.2
MCHC	g/dl	34.3 ± 0.5	34.2 ± 0.7	34.0 ± 0.4	34.0 ± 0.4
Plt	10 ⁴ /μl	77.2 ± 2.3	76.9 ± 3.9	78.2 ± 4.1	78.0 ± 4.1
WBC	10 ² /μl	37 ± 7	42 ± 8	38 ± 4	38 ± 8
Differential counts (%)					
Baso.		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Eosino.		1.0 ± 0.7	0.9 ± 0.7	1.1 ± 1.0	1.1 ± 0.5
Neut-B		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Neut-S		22.0 ± 4.4	25.2 ± 8.0	22.3 ± 5.2	20.6 ± 4.7
Lympho.		77.0 ± 4.9	73.8 ± 7.9	76.4 ± 5.6	78.3 ± 4.4
Mono.		0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.3 ± 0.4	0.1 ± 0.2

Each value represents mean ± SD.

RBC: red blood cell count, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH: mean corpuscular hemoglobin, MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration, Plt: platelet count, WBC: white blood cell count, Baso: basophil, Eosino: eosinophil, Neut-B: band neutrophil, Neut-S: segmented neutrophil, Lympho: lymphocyte, Mono: monocyte.

表Ⅲ-3 雄の血液生化学的検査値(グレープフルーツ種子抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	40 mg	200 mg	1000 mg
No. of Animals		10	10	10	10
TP	g/dl	6.3 ± 0.2	6.3 ± 0.1	6.3 ± 0.1	6.3 ± 0.2
Alb	g/dl	2.9 ± 0.1	2.9 ± 0.1	2.9 ± 0.1	2.9 ± 0.1
A/G		0.87 ± 0.03	0.87 ± 0.03	0.85 ± 0.02	0.87 ± 0.02
BUN	mg/dl	19.0 ± 2.0	18.0 ± 1.0	18.0 ± 1.0	18.0 ± 1.0
CRN	mg/dl	0.30 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.30 ± 0.02
Glc	mg/dl	142 ± 10	138 ± 9	134 ± 10	137 ± 8
TG	mg/dl	34 ± 14	51 ± 14	48 ± 18	40 ± 20
T-Cho	mg/dl	68 ± 5	71 ± 4	65 ± 5	67 ± 4
T-Bil	mg/dl	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
AIP	mu/ml	466 ± 33	459 ± 24	452 ± 45	481 ± 27
AIT	mu/ml	47 ± 8	44 ± 4	49 ± 7	47 ± 5
AsT	mu/ml	85 ± 18	72 ± 9	81 ± 14	78 ± 10
γ-GTP	mu/ml	1.00 ± 0.00	1.00 ± 1.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
Ca	mg/dl	9.8 ± 0.3	9.9 ± 0.2	9.8 ± 0.2	9.8 ± 0.2
P	mg/dl	6.0 ± 1.0	6.1 ± 0.8	6.2 ± 0.8	6.2 ± 0.7
Na	mEq/l	141 ± 2	141 ± 1	142 ± 2	141 ± 2
K	mEq/l	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.3	4.2 ± 0.2
Cl	mEq/l	108 ± 2	108 ± 1	108 ± 1	108 ± 1

Each value represents mean ± SD.

TP: total protein, Alb: albumin, A/G: albumin-globulin ratio, BUN: blood urea nitrogen, CRN: creatinine, Glc: glucose, TG: triglyceride, T-Cho: total cholesterol, T-Bil: total bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, AIT: alanine aminotransferase, AsT: aspartate aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, Ca: calcium, P: inorganic phosphorus, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride.

表Ⅲ-4 雌の血液生化学的検査値(グレープフルーツ種子抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group		Cont	40 mg	200 mg	1000 mg
No. of Animals		10	10	10	10
TP	g/dl	6.1 ± 0.2	6.1 ± 0.2	6.1 ± 0.2	6.0 ± 0.1
Alb	g/dl	2.8 ± 0.1	2.8 ± 0.1	2.8 ± 0.1	2.7 ± 0.1
A/G		0.83 ± 0.03	0.81 ± 0.02	0.84 ± 0.04	0.83 ± 0.03
BUN	mg/dl	20.0 ± 1.0	20.0 ± 1.0	19.0 ± 1.0	20.0 ± 1.0
CRN	mg/dl	0.32 ± 0.03	0.32 ± 0.03	0.32 ± 0.03	0.33 ± 0.03
Glc	mg/dl	121 ± 10	119 ± 9	119 ± 8	115 ± 10
TG	mg/dl	8 ± 3	8 ± 3	7 ± 3	6 ± 2
T-Cho	mg/dl	73 ± 8	73 ± 7	75 ± 5	72 ± 4
T-Bil	mg/dl	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
AIP	mu/ml	355 ± 27	335 ± 50	346 ± 32	350 ± 33
AIT	mu/ml	41 ± 11	44 ± 13	40 ± 12	36 ± 7
AsT	mu/ml	69 ± 9	71 ± 10	70 ± 14	68 ± 6
γ-GTP	mu/ml	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
Ca	mg/dl	9.5 ± 0.2	9.5 ± 0.2	9.5 ± 0.1	9.5 ± 0.2
P	mg/dl	5.6 ± 1.2	5.2 ± 1.2	5.3 ± 1.3	5.7 ± 1.4
Na	mEq/l	140 ± 2	140 ± 2	140 ± 1	140 ± 2
K	mEq/l	4.2 ± 0.2	4.3 ± 0.3	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2
Cl	mEq/l	110 ± 2	110 ± 1	111 ± 1	110 ± 1

Each value represents mean ± SD.

TP: total protein, Alb: albumin, A/G: albumin-globulin ratio, BUN: blood urea nitrogen, CRN: creatinine, Glc: glucose, TG: triglyceride, T-Cho: total cholesterol, T-Bil: total bilirubin, ALP: alkaline phosphatase, AIT: alanine aminotransferase, AsT: aspartate aminotransferase, γ-GTP: γ-glutamyltranspeptidase, Ca: calcium, P: inorganic phosphorus, Na: sodium, K: potassium, Cl: chloride.

表Ⅲ-5 雄の臓器重量(グレープフルーツ種子抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	40 mg	200 mg	1000 mg
No. of Animals	10	10	10	10
Body weight (g)	276.0 ± 21.0	281.0 ± 12.0	275.0 ± 16.0	273.0 ± 22.0
Absolute organ weight				
Brain (g)	1.93 ± 0.04	1.92 ± 0.05	1.97 ± 0.08	1.93 ± 0.03
Heart (g)	0.77 ± 0.06	0.79 ± 0.05	0.79 ± 0.06	0.77 ± 0.06
Lung (g)	0.88 ± 0.04	0.89 ± 0.03	0.90 ± 0.04	0.88 ± 0.05
Liver (g)	6.57 ± 0.59	6.87 ± 0.46	6.71 ± 0.57	6.56 ± 0.78
Kidney (g)	1.81 ± 0.12	1.85 ± 0.13	1.83 ± 0.11	1.80 ± 0.10
Spleen (g)	0.51 ± 0.06	0.53 ± 0.03	0.52 ± 0.04	0.50 ± 0.03
Testis (g)	2.90 ± 0.10	2.91 ± 0.08	2.93 ± 0.09	2.97 ± 0.20
Adrenal (mg)	39.0 ± 3.0	39.0 ± 3.0	41.0 ± 3.0	40.0 ± 3.0
Thymus (g)	0.14 ± 0.02	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.03	0.14 ± 0.02
Relative organ weight (100g body weight)				
Brain (g)	0.70 ± 0.05	0.68 ± 0.02	0.72 ± 0.05	0.71 ± 0.05
Heart (g)	0.28 ± 0.01	0.28 ± 0.01	0.29 ± 0.02	0.28 ± 0.02
Lung (g)	0.32 ± 0.01	0.32 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.32 ± 0.01
Liver (g)	2.38 ± 0.06	2.44 ± 0.07	2.44 ± 0.09	2.40 ± 0.11
Kidney (g)	0.66 ± 0.03	0.66 ± 0.03	0.67 ± 0.02	0.66 ± 0.02
Spleen (g)	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01
Testis (g)	1.06 ± 0.09	1.04 ± 0.04	1.07 ± 0.06	1.09 ± 0.08
Adrenal (mg)	14.0 ± 1.0	14.0 ± 1.0	15.0 ± 1.0	15.0 ± 2.0
Thymus (g)	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01

Each value represents mean ±SD.

表Ⅲ-6 雌の臓器重量(グレープフルーツ種子抽出物のラットによる90日間反復投与毒性試験)

Group	Cont	40 mg	200 mg	1000 mg
No. of Animals	10	10	10	10
Body weight (g)	160.0 ± 5.0	159.0 ± 11.0	160.0 ± 5.0	157.0 ± 8.0
Absolute organ weight				
Brain (g)	1.76 ± 0.02	1.77 ± 0.03	1.77 ± 0.02	1.75 ± 0.03
Heart (g)	0.54 ± 0.04	0.53 ± 0.03	0.53 ± 0.02	0.53 ± 0.03
Lung (g)	0.68 ± 0.02	0.68 ± 0.03	0.68 ± 0.03	0.68 ± 0.03
Liver (g)	3.64 ± 0.17	3.65 ± 0.24	3.65 ± 0.16	3.59 ± 0.19
Kidney (g)	1.09 ± 0.05	1.10 ± 0.04	1.11 ± 0.04	1.11 ± 0.03
Spleen (g)	0.36 ± 0.02	0.36 ± 0.03	0.36 ± 0.02	0.38 ± 0.02
Ovary (mg)	46.0 ± 4.0	46.3 ± 5.7	47.2 ± 5.8	44.6 ± 5.9
Adrenal (mg)	40.0 ± 4.0	42.0 ± 3.0	41.0 ± 2.0	41.0 ± 2.0
Thymus (g)	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.14 ± 0.01
Relative organ weight (100g body weight)				
Brain (g)	1.10 ± 0.03	1.12 ± 0.08	1.11 ± 0.04	1.12 ± 0.06
Heart (g)	0.33 ± 0.02	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01	0.33 ± 0.01
Lung (g)	0.43 ± 0.01	0.43 ± 0.02	0.43 ± 0.02	0.44 ± 0.03
Liver (g)	2.28 ± 0.08	2.29 ± 0.08	2.28 ± 0.07	2.28 ± 0.05
Kidney (g)	0.69 ± 0.03	0.69 ± 0.03	0.69 ± 0.02	0.71 ± 0.03
Spleen (g)	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.23 ± 0.01	0.24 ± 0.01 *
Ovary (mg)	28.7 ± 2.1	29.1 ± 3.1	29.5 ± 3.0	28.5 ± 4.3
Adrenal (mg)	25.0 ± 2.0	27.0 ± 2.0	26.0 ± 1.0	26.0 ± 2.0
Thymus (g)	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.00	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.01

Each value represents mean ±SD.

Significantly different from the control : * P<0.05.

厚生労働科学研究費補助金(食品・化学物質安全総合研究事業)

分担研究報告書

既存添加物の安全性確保上必要な品質問題に関する研究

—毒性試験の総括—

分担研究者

井上 達 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター長

研究要旨 既存食品添加物 489 品目のうち、新たな反復投与毒性試験の実施による安全性の検討が求められている 109 品目の中から毎年数品目の 90 日間反復投与毒性試験を行うことが懸案となっている。本年度は、酸化防止剤など 8 品目(コメヌカ抽出物、キダチアロエ抽出物、アグロバクテリウムスクシノグリカン、ニガヨモギ抽出物、米糠スフィンゴ糖脂質、ジャマイカカシヤ抽出物、精製サンダラック樹脂、およびグレープフルーツ種子抽出物)を対象として試験が行われた。一部の試験で、被検物質の供給が遅れるなどの事情で、病理組織学的検索が途中段階のものが含まれているので、最終的結論が出ないが、ジャマイカカシヤ抽出物および精製サンダラック樹脂で肝重量の増加が示唆されたことを除いて、毒性は認められなかった。

A. 研究目的

既存添加物は、平成 7 年 5 月の食品衛生法の改正に伴い、従来から使用されていた天然添加物に対する経過措置として、使用を認められているが、それら 489 品目の内、109 品目については、新たな反復投与毒性試験の実施による安全性の検討が求められている。本年度は、酸化防止剤など 8 品目(コメヌカ油抽出物、キダチアロエ抽出物、アグロバクテリウムスクシノグリカン、ニガヨモギ抽出物、米糠スフィンゴ糖脂質、ジャマイカカシヤ抽出物、精製サンダラック樹脂、およびグレープフルーツ種子抽出物)を対

象として試験が行われた。本研究題目、「既存添加物の安全性確保上必要な品質問題に関する研究—毒性試験の総括—」では、これらのそれぞれの試験結果を総括し、毒性試験の結果からリスク評価の基本資料を提供することであり、また食の安全に関わる対象については、そのリスクマネジメントについての今後の課題などを整理し、リスクコミュニケーションへの方策などを検討するものである。

B. 研究方法

それぞれの被検物質は、反復投与毒性試験等の動物試験による科学的安全

性のデータに欠ける既存添加物 109 品目の内から、成分規格のない品目を中心に、基原動植物の特性、規格基準設定の必要性、製品の用途などを考慮して、検討品目を選定するものとした。投与用量は、2 週間の予備試験にて設定した。各被検物質は、ラットに 90 日間反復投与した。投与期間中は、一般状態観察、体重及び摂餌量の測定を、投与期間終了時には、血液学的検査、血液生化学的検査および臓器重量測定を行い、被検物質投与による影響を検討した。

本分担研究では、以上の試験の結果をそれぞれ検討し、その毒性の結果などによっては、必要に応じて、対応したリスクマネジメントの方策などを導き出し、必要なリスクコミュニケーションの展望を明らかにすることをもって研究方法とする。(倫理面での配慮:試験実施期間の動物倫理規定に基づく、動物への苦痛などを避けるための解剖等に際する麻酔の実施等については、いずれの試験についても充分なる配慮がなされていることを確認した。)

C. 研究結果

試験の結果、コメヌカ油抽出物、キダチアロエ抽出物、アグロバクテリウムスクシノグリカン、ニガヨモギ抽出物、米糠スフィンゴ糖脂質のそれぞれに付いては、一般状態、体重変化、摂餌量および被

検物質の摂取量、血液学的検査および血清生化学的検査、剖検時の臓器重量、および、病理組織学的検索のいずれにおいても特記すべき毒性指標を見出さなかった。

ジャマイカカシア抽出物、精製サンダラック樹脂については、前者の高用量群(0.5%)と後者の雌雄の高用量(5.0%)および雄の中用量(1.0%)で肝重量の増加が示唆された。これに伴って前者の雌では、 γ -GTP や総コレステロール値の増加を伴っていた。

グレープフルーツ種子抽出物については、雄の 1000mg/kg 投与で脾臓に統計的有意ながら僅少差の比重量増加を認めたのみであった。

D 考 察

以上により、ジャマイカカシア抽出物と精製サンダラック樹脂を除く、いずれの被検物質についても毒性学的な意義のある結果は、観察されなかったものと考察した。なお、ジャマイカカシア抽出物については、肝重量と γ -GTP の変化を伴う肝への影響、また精製サンダラック樹脂では、肝の比重量の増加との関連性が示唆された。

E. 結 論

コメヌカ油抽出物、キダチアロエ抽出物、アグロバクテリウムスクシノグリカン、ニガヨモギ抽出物、米糠スフィンゴ糖脂

質、ジャマイカカッシア抽出物、精製サンダラック樹脂、およびグレープフルーツ種子抽出物の8品目に関する90日間反復投与毒性試験が行われたが、毒性学的な意義のある結果は、観察されなかった。

F. 健康危害情報

以上の通りであり、加筆すべきことはない。これらの品目に関するリスクコミュニケーションについては、ジャマイカカッシア抽出物と精製サンダラック樹脂に関する毒性学的変化が、今後の考慮の対象となることを除いて、特記すべき毒性学的意義のある結果が見出されなかった。これらの事実もさることながら、こうした食品添加物に対して、安全性試験が

逐次実施されていることそのもののスキームについて積極的に公開して、食の安全に対する取り組みに理解を拡げることが肝要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表 Inoue T. Key Note Lecture: Risk management in drug and food safety; Future prospect of toxicology and risk management. International Joint Conference of risk-management for preventive medicine. Nat'l Inst Infect Disease, Shinjuku, Tokyo, March 28, 2003.