

for the Development of Fragrance Materials Inc., 1984¹⁾、Research Institute for Fragrance Materials Inc., 1985¹⁾、モルモット(Klecak et al., 1977¹⁾)及びマウス(Gad et al., 1986¹⁾)で皮膚刺激作用のあることが知られている。

7 その他の毒性

7.1 免疫に対する作用

7.1.1 d-リモネンはヒト皮膚(De Groot et al., 1985¹⁾)、マウス皮膚(Gad et al., 1986¹⁾)でアレルギー反応を惹起するという報告と、ヒト皮膚ではアレルギー反応を起こさないという報告(Greif, 1967¹⁾)がある。

7.1.2 d-リモネンによりラット皮膚に局所内皮の食作用が誘発されること(Gozsy & Kato, 1957¹⁾)及びd-リモネンはモルモット皮膚にin vivoで、マウス皮膚にin vitroで食作用を増強し(Gozsy & Kato, 1958¹⁾)、モルモットで毛細管透過性を亢進さすこと(Kato & Gozsy, 1958¹⁾)が報告されている。

7.1.3 BALB/c系雄性マウスに、d-リモネンの 0、0.002、0.008、0.033、0.133、0.531 又は 2.125mg/mLを毎日経口投与した。8 週後に脾細胞を摘出し、in vitroでT細胞を刺激するコンカナバリンA及びフィトアグルチニン、及びB細胞を刺激するリポポリサッカライドに曝露した時、脾細胞の分裂反応はd-リモネン投与により抑制された。この現象は 4 週後の時点では見られなかった。他の 1 群 10 匹からなるマウスに同用量のd-リモネンを 7 日間投与し、投与前及び投与 8 日後にkeyhole limpet haemocyanin (KLH)で免疫した。10 日後に1次的な効果としてT細胞及びB細胞の反応を見た。2次的な効果としてはKLH接種21 日後に再接種し、24日後に測定した。1次及び2次的な反応は、KLHをd-リモネン投与前に接種するならば抑制されるが、d-リモネン投与後に接種した時には刺激された。組織形態学的にはd-リモネン投与マウスから摘出したリンパ網内系組織では有意な2次性の濾胞の発達及び脾、小腸粘膜における顕著なリンパ節の集合体を示した。これらはd-リモネンの最高投与群で明白であった。¹⁾ (Evans et al., 1987)

8 ヒトにおける知見

8.1 雄ラットの α_{2u} -グロブリン腎症に関連した化合物に曝露される精製工場、化学プラント、その他に従事する社員についての多数の回顧的、予測的な研究がある(Hanis et al., 1979¹⁾、Schottenfeld et al., 1981¹⁾、Hanis et al., 1982¹⁾、Thomas et al., 1982¹⁾、Austin & Schnatter, 1983¹⁾、Higginson et al., 1984¹⁾、Raabe, 1984¹⁾、Wen et al., 1984¹⁾、Wong & Raabe, 1989¹⁾、Page & Mehlman, 1989¹⁾)。しかし、腎癌の発生頻度がこれらに関連しているという統計的に有意のある証拠はない。

8.2 d-リモネンは安全であり、胆石溶解剤として動物及びヒトで有効である。ヒトにおける副作用は上腹部から前胸部にかけての弱い放散痛、吐き気、嘔吐、下痢である。¹⁾ (Igumi et al., 1986)

引用文献

- 1) Limonene (WHO Food Additives Series 30) The thirty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) World Health Organization, Geneva 1993
(accessed ; Nov. 2005, <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v30je05.htm>)

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年11月16日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations: Orange oil)

和名:カゼイン製ペプトン

英名:Peptone, casein

No.: 213

コード:120319

CAS 登録番号:なし

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

皮下投与 0.025g/mL

■GRAS(184.1553)(Peptones)

以下、1-6については該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性

7 その他の毒性

7.1 抗原性

7.1.1 スキムミルクから分離した β カゼインをトリプシンで加水分解したリン蛋白質(CPP)、スキムミルク、 β カゼインをそれぞれアジュバントとともにSD系ラットに170 μ gを腹腔内投与(誘導)した後、誘導後2および3週後に得られた血清を用いて間接ELISA法により抗体産生量を比較した結果、 β カゼイン誘導では、 β カゼイン特異的IgG、CPP特異的IgGおよびスキムミルク特異的IgGの産生量が有意に高かった。CPP誘導では β カゼイン、スキムミルクに対する交叉反応は見られず、CPPは β カゼインよりも抗原性が減弱しているものと考えられた。¹⁾(Heddleson et al., 1997)

8 ヒトにおける知見

該当文献なし。

引用文献

- 1) Heddleson RA, Park O, Allen JC. Immunogenicity of casein phosphopeptides derived from tryptic hydrolysis of beta-casein. J Dairy Sci. 1997 Sep;80(9):1971-6.

改訂経歴

版No	作成日	内 容
01	2005年12月21日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : casein, PubMed : ① peptone, casein (limited in title), ② casein, hydrolysis(limited in title), TOXLINE : ①peptone, casein, ② casein, hydrolysis)

和名:カルバコール

英名:Carbachol

No.: 231

コード: 101219

CAS登録番号:51-83-2

別名: CARBACHOL CHLORIDE、塩化カルバミルコリン、グラウマリン

収載公定書:

JP 薬添規 局外規(2002) 食添 粧原基・粧配規 外原規
USP/NF(28/23) EP FDA

最大使用量:

経口投与 40mg

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

ラット	経口	40mg/kg ¹⁾	(H.molitor 1936)
ラット	腹腔内	2mg/kg ²⁾	(J.BRODEUR 1964)
ラット	皮下	4mg/kg ¹⁾	(H.molitor 1936)
ラット	静脈内	100ug/kg ¹⁾	(H.molitor 1936)
マウス	経口	15mg/kg ¹⁾	(H.molitor 1936)
マウス	皮下	3mg/kg ¹⁾	(H.molitor 1936)
マウス	静脈内	300ug/kg ¹⁾	(H.molitor 1936)

1.2 ラット

1.2.1 ラット(wistar系雄、体重 300-350g)にsalineを 10 μ L投与した後に、カルバコールを 10 μ g脳内投与した。結果、最大glucose濃度が約 138mg/100mLから約 275mg/100mLへ上昇した。³⁾ (Gurun et al., 2002)

以下、2-8については該当文献なし。

2 反復投与毒性

3 遺伝毒性

4 癌原性

5 生殖発生毒性

6 局所刺激性

7 その他の毒性

8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) H.molitor A comparative study of the effects five choline compounds used in therapeutics: acetylcholine chloride, acetyl beta-methylcholine chloride, carbaminoyl choline,ethyl ether beta-methylcholine chloride,carbaminoyl beta-methylcholine chloride. Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1936, 58,337-360.
- 2) J.BRODEUR,K.P.DUBOIS Studies on the mechanism of acquired tolerance by rats to 0,0-diethyl S-2-(ethylthio) ethyl phosphorodithioate (D10-syston). Arch. Int.Pharmacodyn 1964 149 560-570.
- 3) Gurun MS, Ilcol YO, Taga Y, Ulus IH. Hyperglycemia induced by intracerebroventricular choline: involvement of the sympatho-adrenal system. Eur J Pharmacol. 2002 Mar 8;438(3):197-205.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年 12月 21日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : Carbachol、51-83-2、Medline/PubMed : Carbachol AND toxicity、TOXNET : 51-83-2 AND toxicity、RTECS : 51-83-2)

和名:カロペプチド

英名:Carropeptide

No.: 242

コード: 101196

CAS 登録番号:なし

別名:なし

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

一般外用剤 7mg/g

JECFA の評価:

評価は終了していない。

検索不能

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月21日	新規作成(検索式;JECFA-Monographs & Evaluations : carropeptide, PubMed : carropeptide, TOXLINE : carropeptide)

和名: 含水無晶形酸化ケイ素

英名: Amorphous Silicon Oxide Hydrate

No.: 248

コード: 507031

CAS 登録番号: 343-98-2

別名: 酸化ケイ素

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規(1997) 外原規(1991)

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 1000 mg、殺虫剤

以下、該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005 年 12 月 21 日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : Amorphous Silicon Oxide Hydrate、Medline/PubMed : 343-98-2[RN]、TOXNET : 343-98-2)

和名:カンゾウ

英名: Glycyrrhiza

No.: 249

コード: 001204

CAS 登録番号: 68916-91-6

別名: 甘草、Licorice、Licorice extract、Glycyrrhiza Glabra

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 □粧原基・粧配規 □外原規

□USP/NF □EP □FDA

最大使用量:

経口投与 240mg

1 単回投与毒性

1.1 マウス

1.1.1 マウス: ddY 系雄マウス(20g 前後) 1 群 5 匹

経口 6g/kg 一般状態に異常はなく、死亡例もみられなかった。剖検では肉眼的異常はみられなかった。¹⁾(Tanaka et. al., 1986)

腹腔内 6g/kg 投与後 10 分頃から鎮静症状(自発運動の抑制、腹部着床状態)を示し、死亡前 2-3 分間強直性痙攣を繰り返し、投与後 2 時間以内に全例死亡した。¹⁾(Tanaka et. al., 1986)

* 投与液は、凍結乾燥甘草エキスを注射用蒸留水に溶解または懸濁し、調製した。

1.2 ラット

1.2.1 ラット : Wister 系雄ラット(165g 前後) 1 群 5 匹

経口 6g/kg 一般状態に異常はなく、死亡例もみられなかった。剖検では、肉眼的異常はみられなかった。¹⁾(Tanaka et. al., 1986)

腹腔内 6g/kg 投与後 10~20 分から鎮静症状(自発運動の抑制、腹部着床状態)を示し、投与後 6 時間以内に全例死亡した。¹⁾(Tanaka et. al., 1986)

* 投与液は、凍結乾燥甘草エキスを注射用蒸留水に溶解または懸濁し、調製した。

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 1群7匹のWister系雄ラット(210g前後)に、1.5g/kgおよび3g/kgの投与液を21日間連続経口投与した。投与液は凍結乾燥甘草エキスを注射用蒸留水に溶解または懸濁し、調製した。対照群には注射用蒸留水5mL/kgを同様に投与した。尿検査では、尿の色調は濃い黄色を呈した。尿量は減少傾向を、浸透圧は上昇傾向を示したが対照群と比べ有意差はみられなかった。尿蛋白量は用量依存的に増加し、尿中NAG活性は高用量群で増加傾向がみられた。血液学的検査では、RBC及びHtは低用量群、高用量群ともに減少した。Hbは低用量群で減少した。また、MCH及びMCHCが増加し、RDWが高用量群で減少した。血液生化学検査では、血清F-CHOが減少し、血清 γ -GTPの増加ないし増加傾向がみられ、血清UA、Ca、PiおよびKの減少が認められた。肝ALP及びiCDHの増加ないし増加傾向がみられたが血清レベルでは特に変化は認められなかった。また、蛋白含量、NADPH cyt.c red 活性がそれぞれ27%および69%増加した。またCyt.P450含量およびエトキシマリン脱エチル化活性に増加傾向がみられた。器官重量は、腎臓の実重量および比重量が高用量群で増加した。その他、一般状態および自発運動量、体重、剖検所見および病理組織学的検査には異常は認められなかった。¹⁾(Tanaka et. al., 1986)¹⁾(Tanaka et. al., 1986)

以下、3-8については該当文献なし。

- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

引用文献

- 1) Tanaka S, Takahashi A, Onoda K, Kawashima K, Nakaura S, Nagao S, Ohno Y, Kawanishi T, Nakaji Y, Kobayashi K, et al. Toxicological studies on biological effects of the herbal drug extracts in rats and mice. II. Moutan bark, Glycyrrhiza and Bupleurum root Yakugaku Zasshi. 1986 Aug;106(8):671-86.

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月21日	新規作成(検索式; Medline/PubMed : Glycyrrhiza and toxicity)

和名:カンゾウエキス

英名: Glycyrrhiza Extract

No.: 251

コード: 500112

CAS 登録番号:

別名: 甘草エキス、Licorice extract

収載公定書:

JP(14) 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1999) 外原規
 USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 300mg、歯科外用及び口中用 5mg/g

以下についてはカンゾウの項を参照。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年01月11日	新規作成

和名: 乾燥クロレラ

英名: Dried Chlorella

No.: 252

コード: 504106

CAS 登録番号: なし

別名: クロレラ

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規(1997) 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 900mg

以下、該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内容
01	2005年12月21日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : chlorella, PubMed、TOXLINE : dried, chlorella)

和名:乾燥酵母

英名:Dried yeast

No.: 253

コード: 001246

CAS登録番号:なし

別名:

収載公定書:

JP 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 540mg

以下、該当文献なし。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2005年12月21日	新規作成(JECFA-Monographs & Evaluations : dried AND yeast、Medline/PubMed : dried AND yeast AND toxicity、TOXNET : dried AND yeast、RTECS : dried AND yeast)

和名:カンゾウ粗エキス

英名:Crude Glycyrrhiza Extract

No.: 255

コード: 002090

CAS 登録番号:

別名:甘草羔

収載公定書:

JP(14)(甘草羔) 薬添規 局外規 食添 粧原基・粧配規 外原規

USP/NF EP FDA

最大使用量:

経口投与 130mg

以下についてはカンゾウの項を参照。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年01月11日	新規作成

和名:d-カンフル

英名:d-Camphor

No.: 265

コード: 001208

CAS 登録番号: 76-22-2

別名: 樟脳

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原基・粧配規(1999) □外原規

■USP/NF(28/23)(Camphor) ■EP(5) □FDA

最大使用量:

経皮 0.05mg、眼科用剤 0.1mg/g、歯科外用及び口中用 0.36mg、その他の外用 0.07mg/g

以下については dl-カンフルの項を参照。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006 年 01 月 11 日	新規作成

和名: dl-カンフル

英名: dl-Camphor

No.: 266

コード: 001209

CAS 登録番号: 76-22-2(21368-68-3)

別名: 合成樟脳

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 ■粧原基・粧配規(1999) □外原規
□USP/NF ■EP(5) □FDA

最大使用量:

経口投与 18 mg、一般外用剤 10 mg、眼科用剤 0.1mg/g、殺虫剤

JECFA の評価

なし

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	腹腔内	884mg/kg ¹⁾
マウス	皮下	3,020mg/kg ¹⁾
ラット	腹腔内	956mg/kg ¹⁾
ラット	皮下	3,040mg/kg ¹⁾

1.2 イヌ

1.2.1 経口摂取により、致死的毒性を示し、イヌにおける経口摂取における致死量は 9-14g である²⁾。

2 反復投与毒性

該当文献なし

3 遺伝毒性

3.1 (±)-camphor の変異原性をみるため Ames テストを実施した。TA100, TA98, TA97a, TA102 株を使用し、S9 mix 添加系、非添加系の両方で実施した結果、50-2500 μg/plate の濃度範囲において陰性であった。³⁾ (Gomes-Carneiro et. al., 1988)

4 癌原性

4.1 ラットに月一回、直径 3mm程度の膨らみが形成される量を皮下投与し、それを18ヶ月間実施した結果、腫瘍の形成は認められなかった⁴⁾。

5 生殖発生毒性

5.1 ラット

5.1.1 SD系の雌性ラットに、D-camphorを 216, 464, 1000mg/kgの用量で妊娠6日から17日までの間経口投与した結果、出生前胎児においてはどの用量においても影響はなかった。また、胎児の異形、発達遅延、奇形は認められなかった。母体においては 464mg/kgの用量では唾液分泌亢進や摂餌量減少が認められ、1000mg/kgの用量においては慢性的な痙攣や立毛、活動量減少及び体重減少が認められた。さらに解剖学的所見において 464mg/kgの用量では母体における胃潰瘍が確認された。⁵⁾ (Leuschner, 1997)

5.2 ウサギ

5.2.1 Himalayanウサギに、D-camphorを 147, 316, 681mg/kgの用量で妊娠6日から18日までの間経口投与した結果、出生前胎児においてはどの用量においても影響はなかった。また、胎児の異形、発達遅延、奇形は認められなかった。母体においては、681mg/kgの用量で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められた。なお、解剖学的所見においてはどの用量においても毒性学的所見は観察されなかった。⁵⁾ (Leuschner, 1997)

6 局所刺激性

該当文献なし

7 その他の毒性

該当文献なし。

8 ヒトにおける知見

8.1 血液循環及び呼吸を刺激する治療にcamphorを 0.06-4gが投与された時、興奮に伴い、視覚障害が現れた。また、この視力のちらつきや視力低下は聴覚障害を併発し、時々痙攣も併発させた。これらの症状は一過性であった⁶⁾。

引用文献

1)KHFZAN Khimiko-FarmatsevticheskiiZhurnal. Chemical Pharmaceutical Journal. For English translation, see PCJOAU.(V/O Mezhdunarodnaya Kniga, 113095 Moscow, USSR) V.1-1967-Volume(issue)/page/year:16(7), 108, 1982.

2)Clarke, M.L., D.G. Harvey and D.J. Humphreys. Veterinary Toxicology. 2nd ed. London:Bailliere Tindall, 1981., p. 125

3)Gomes-Carneiro MR, Felzenszwalb I., Paumgartten Francisco J.R., Mutagenicity testing of

- (±)-camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, (-)-menthol and terpineol with the salmonella/microsome assay, Muttat. Res. 1998. 416. 129-136.
- 4) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of Threshold Limit Value for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices for 2001. Cincinnati, OH. 2001., p1
- 5) Leuschner J. Reproductive Toxicity Studies of D-Camphor in Rats and Rabbits. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 1997. 47. 124-8
- 6) Grant W.M. Toxicology of the Eye. 2nd ed. Springfield, Illinois. Charles C. Thomas, 1974. 226

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2004年12月21日	新規作成(検索式; JECFA-Monographs & Evaluations : dl-Camphor、Medline/PubMed : camphor AND toxicity、TOXNET : camphor toxicity)

和名:希塩酸

英名:Dilute Hydrochloric Acid

No.: 267

コード: 001114

CAS 登録番号: 7647-01-0 (Hydrochloric Acid)

別名:

収載公定書:

■JP(14) □薬添規 □局外規 □食添 □粧原基・粧配規 □外原規

■USP/NF(28/23) ■EP(5) (Hydrochloric acid, dilute) ■FDA

最大使用量:

経口投与 0.02mL、静脈内注射 26.25 μ L、筋肉内注射 12 μ L、皮下注射 12 μ L、局所麻酔注射 4.2 μ L

■GRAS(182.1057) (Hydrochloric Acid)

以下については塩酸の項を参照。

- 1 単回投与毒性
- 2 反復投与毒性
- 3 遺伝毒性
- 4 癌原性
- 5 生殖発生毒性
- 6 局所刺激性
- 7 その他の毒性
- 8 ヒトにおける知見

改訂経歴

版 No.	作成日	内 容
01	2006年01月11日	新規作成

和名: キサントガム

英名: Xanthan Gum

No.: 268

コード: 109058

CAS 登録番号: 11138-66-2

別名: ザンタンガム

収載公定書:

JP 薬添規(2003) 局外規 食添(7) 粧原基・粧配規 外原規
 USP/NF(28/23) EP(5) FDA

最大使用量:

経口投与 240mg、一般外用剤 3mg/g、殺虫剤

GRAS (177.135 Xanthan Gum)

JECFA の評価:

ADI は「特性せず」と評価されている。(第 21 回会議、1986 年)

1 単回投与毒性

1.1 LD₅₀

マウス	経口	> 1000mg/kg	Booth et al., 1963 ¹⁾
	腹腔	> 50mg/kg	Booth et al., 1963 ¹⁾
	静脈内	100-250mg/kg	Hendrickson & Booth (sine data) ¹⁾
ラット	経口	> 45,000mg/kg	Jackson et al. (sine data a) ¹⁾
	吸入	> 21mg/L、1 時間暴露	Knott & Johnston, 1973 ¹⁾
イヌ	経口	> 20,000mg/kg	Jackson et al. (sine data b) ¹⁾

2 反復投与毒性

2.1 ラット

2.1.1 ラットを用いた 7 日間反復投与試験

Wistar系ラットに高用量のマルトースと 4%キサントガム又は 4%セルロースの混合物質の含有食を与え、7 日間反復投与試験を実施した。キサントガム群の小腸重量(含む内容物)が 110%増加したが、腸管内水分が 400%増加したことが主な原因と考えられた。¹⁾ (Trout et al., 1983)

2.1.2 ラットを用いた 91 日間反復投与試験

キサントガム含有食をラットに与え、91 日間反復投与試験を実施した。体重増加抑制が 7.5 及び 15%群に見られたが、3 及び 6%群には認められなかった。血液、臓器重量及