

9. 結果

9.1 死亡数

(Table 1, Appendix 1-1 及び 1-2)

LRX, LRY 及び LRZ の 5000 µg/kg 群では、死亡がそれぞれ雌 1 例 (No. 38), 雌雄各 3 例 (No. 63, 65~69) 及び雌 1 例 (No. 100) で投与 7 日目にみられた。

LRX, LRY 及び LRZ の 50, 0.5 及び 0.005 µg/kg 群では死亡及び瀕死はみられなかった。

9.2 一般状態

(Tables 2-1~2-6, Appendices 2-1~2-6)

LRX の 5000 µg/kg 群では、自発運動の減少が雌 2 例 (No. 39, 40) で投与 4 から 7 日目の間に、軟便及び下腹部の便による汚れが雌 1 例 (No. 40) で投与 4 日目にみられた。

LRY の 5000 µg/kg 群では、自発運動の減少が雄 1 例 (No. 64) で投与 7 及び 8 日目に、雌 1 例 (No. 70) で投与 7 日目にみられた。

LRZ の 5000 µg/kg 群では、自発運動の減少が雌 1 例 (No. 99) で投与 9 日目にみられた。

LRX, LRY 及び LRZ の 50, 0.5 及び 0.005 µg/kg 群では一般状態に異常はみられなかった。

9.3 体重

(Tables 3-1~3-6, Appendices 3-1~3-6)

LRX, LRY 及び LRZ の 5000 µg/kg 群の雌雄では、体重の減少 (LRX の雌雄, LRZ の雌を除き統計学的に有意) が投与 2 日目にみられた。LRX 及び LRY の 50 µg/kg 群の雌並びに LRZ の 50 µg/kg 群の雄では体重の減少が投与 2 日目にみられた。

LRX, LRY 及び LRZ の 0.5 及び 0.005 µg/kg 群では、体重推移に異常はみられなかった。

9.4 血液生化学的検査

(Tables 4-1~4-6, Appendices 4-1~4-6)

LRX 及び LRZ の 5000 µg/kg 群の雌雄並びに LRX, LRY 及び LRZ の 50 及び 0.5 µg/kg 群の雌では、アスパラギン酸トランスアミナーゼの高値 (LRX の 5000 及び 0.5 µg/kg の雌, LRZ の 5000 µg/kg の雌雄及び 50 µg/kg の雌を除き統計学的に有意) が投与期間終了時にみられた。

LRX, LRY 及び LRZ の 0.005 µg/kg 群では異常はみられなかった。

対照群と比較して統計学的に有意な総タンパクの高値が LRX 及び LRZ の 0.5 µg/kg 並びに LRY の 0.005 µg/kg 群の雌で、リン脂質の高値が LRX の 50 µg/kg 群の雌で、トリグリセリドの高値が LRX 及び LRZ の 50 µg/kg の雌, 総コレステロールの低値が LRZ の 0.5 µg/kg 群の雌でみられたが、用量との関連性がみられないことから、毒性学的に意義のない変化であると判断した。

9.5 剖検所見

(Tables 5-1～5-6, Appendices 5-1～5-8)

【死亡例】

LRX の 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌 1 例 (No. 38) において脾臓及び顎下リンパ節の腫大がみられた。

LRY の 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌雄各 3 例 (No. 63, 65～69) において脾臓の腫大が、雌雄各 2 例 (No. 63, 65, 67, 69) において顎下リンパ節、雄 1 例 (No. 63) において鼠径リンパ節 (左右) 及び腋窩リンパ節 (左右)、雌 2 例 (No. 67 及び 69) において腸間膜リンパ節の腫大がみられた。

LRZ の 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌 1 例 (No. 100) において脾臓の腫大がみられた。

【生存例】

LRX の 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 3 例 (No. 33, 35, 36)、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 1 例 (No. 26) 及び雌 2 例 (No. 30, 31)、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌 1 例 (No. 21) 及び 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌 1 例 (No. 14) において脾臓の腫大が、5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 1 例 (No. 33) において鼠径リンパ節 (左右) の腫大がみられた。

LRY の 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 2 例 (No. 56, 58) において脾臓の腫大が、雄 1 例 (No. 56) において顎下リンパ節 (左右) の腫大がみられた。0.005 及び 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群では肉眼的に異常はみられなかった。

LRZ の 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 2 例 (No. 95, 96) 及び雌 1 例 (No. 99)、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 1 例 (No. 86)、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌 1 例 (No. 83) 及び 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 1 例 (No. 72) において脾臓の腫大が、5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄 2 例 (No. 93, 96) において顎下リンパ節 (左右)、雄 2 例 (No. 93, 95) において鼠径リンパ節 (左右)、雄 1 例 (No. 95) において腋窩リンパ節 (左右) の腫大がみられた。

9.6 器官重量

(Tables 6-1～6-12, Appendices 6-1～6-16)

【死亡例】

LRX 及び LRZ の 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌並びに LRY の 5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌雄において、脾臓及び肝臓重量の高値がみられた。

【生存例】

LRX の 5000、50 及び 0.005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌雄及び 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雄において脾臓の絶対及び相対重量の高値 (5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の雌の絶対及び相対重量、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の雄の絶対重量を除き統計学的に有意) が、5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌において統計学的に有意な肝臓の相対重量の高値が投与期間終了時にみられた。

LRY の 5000 及び 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌雄及び 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌において脾臓の絶対及び相対重量の高値 (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の雄の絶対及び相対重量、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の雌の絶対重量のみ統計学的に有意) が

投与期間終了時にみられた。0.005 µg/kg 群では器官重量に異常はみられなかった。

LRZ の 5000, 50 及び 0.5 µg/kg 群の雌雄及び 0.005 µg/kg 群の雄において脾臓の絶対及び相対重量の高値 (5000 µg/kg の雄の絶対及び相対重量のみ統計学的に有意) が, 5000 µg/kg 群の雌雄において統計学的に有意な肝臓の相対重量の高値が投与期間終了時にみられた。

9.7 病理組織学的検査

(Tables 7-1~7-11, Appendices 7-1~7-10)

【死亡例】

LRX の 5000 µg/kg 群の雌 1 例 (No. 38) では, 肝臓においてごく軽度の門脈周囲性の炎症性細胞浸潤が, 顎下リンパ節においてごく軽度の泡沫細胞が, 脾臓において軽度の赤脾髄の泡沫細胞及びごく軽度の白脾髄のリンパ球増加がみられた。

LRY の 5000 µg/kg 群 (雄: No. 63, 65, 66; 雌: No. 67~69) では, 肝臓においてごく軽度の門脈周囲性の炎症性細胞浸潤が雌雄各 3 例及び軽度の小肉芽腫が雌 1 例に, 顎下リンパ節 (左又は右) においてごく軽度のリンパ洞の泡沫細胞が雄 1 例及び雌 2 例に, 脾臓においてごく軽度の髓外造血が雄 3 例及び雌 2 例に, ごく軽度又は軽度の赤脾髄の泡沫細胞が雌雄各 3 例に, ごく軽度の白脾髄のリンパ球増加が雄 1 例にみられた。

LRZ の 5000 µg/kg 群の雌 1 例 (No. 100) では, 肝臓においてごく軽度の門脈周囲性の炎症性細胞浸潤及び髓外造血が, 脾臓においてごく軽度の髓外造血, 赤脾髄の泡沫細胞及び白脾髄のリンパ球増加がみられた。

【生存例】

LRX 群では, 肝臓においてごく軽度又は軽度の門脈周囲性の炎症性細胞浸潤が 5000 µg/kg 群雌雄全例及び 50 µg/kg 群の雄 1 例及び雌 3 例に, ごく軽度又は軽度の小肉芽腫が 5000 µg/kg 群の雌雄各 1 例及び 50 µg/kg 群の雌 1 例に, ごく軽度の類洞クッパー細胞の腫大が 5000 µg/kg 群の雄 3 例にみられ, 脾臓においてごく軽度の赤脾髄の泡沫細胞が 5000 µg/kg 群の雄 1 例及び 50 µg/kg 群の雌 1 例に, ごく軽度又は軽度の白脾髄のリンパ球増加が 5000 µg/kg 群の雄 2 例, 50 µg/kg 群の雄 1 例及び雌 2 例及び 0.5 µg/kg 群の雌 1 例にみられた。0.005 µg/kg 群では病理組織学的に異常はみられなかった。

LRY 群では, 肝臓においてごく軽度の門脈周囲性の炎症細胞浸潤が 5000 µg/kg 群の雄 1 例に, ごく軽度又は軽度の小肉芽腫が 5000 µg/kg 群の雌雄各 1 例及び 50 µg/kg 群の雄 1 例にみられ, 顎下リンパ節 (左) においてごく軽度のリンパ洞の泡沫細胞が 50 µg/kg 群の雄 1 例にみられ, 脾臓においてごく軽度の赤脾髄の泡沫細胞及び軽度の白脾髄のリンパ球増加が 5000 µg/kg 群の雄 1 例にみられた。0.005 及び 0.5 µg/kg 群では病理組織学的に異常はみられなかった。

LRZ 群では, 肝臓においてごく軽度又は軽度の門脈周囲性の炎症性細胞浸潤が 5000 µg/kg 群の雌雄全例及び 50 µg/kg 群の雄 1 例及び雌 2 例に, ごく軽度の小肉芽腫が 5000 µg/kg 群の雌雄各 2 例に, ごく軽度又は軽度の類洞クッパー細胞の腫大が 5000 µg/kg 群の雄全例及び雌 2 例にみられ, 腋窩リンパ節 (左右) 及びノド鼠径リンパ節 (左) においてリンパ洞の泡沫細胞

が 5000 µg/kg 群の雄 2 例にみられ、脾臓においてごく軽度の髄外造血が 0.5 µg/kg 群の雌 1 例に、ごく軽度の赤脾髄の泡沫細胞が 5000 µg/kg 群の雌雄 1 例に、ごく軽度又は軽度の白脾髄のリンパ球増加が 5000 µg/kg 群の雄 2 例及び雌 1 例、50 µg/kg 群の雄 1 例、0.5 µg/kg 群の雌 1 例及び 0.005 µg/kg 群の雄 1 例にみられた。0.005 µg/kg 群では病理組織学的に異常はみられなかった。

10. 考察

8 週齢の Crlj:CD1(ICR)マウス（雌雄各 3~5 匹/群）に LRX, LRY 及び LRZ を 0.005, 0.5, 50 及び 5000 µg/kg の投与量で週 3 回、2 週間間歇静脈内投与（計 6 回投与）し、その毒性を予備的に調べた。対照群にはコントロールリポソーム溶液を被験物質と同様の方法で投与した。

死亡が LRX, LRY 及び LRZ の 5000 µg/kg 群のそれぞれ雌 1 例、雌雄各 3 例及び雌 1 例で投与 7 日目にみられた。剖検では脾臓の腫大が全例に、加えてリンパ節（顎下、腋窩、鼠径及び/あるいは腸間膜）の腫大がみられる個体もあった。病理組織学的には肝臓において門脈周囲性の炎症細胞浸潤、小肉芽腫及び髄外造血、脾臓において髄外造血、赤脾髄の泡沫細胞及び白脾髄リンパ球の増加、顎下リンパ節においてリンパ洞の泡沫細胞がみられた。死亡の原因は不明である。

生存例では、LRX, LRY 及び LRZ のそれぞれ 0.005, 0.5 及び 0.005 µg/kg 以上の投与群で脾臓重量の高値がみられ、LRX 及び LRZ の 5000 µg/kg 群では肝重量の高値もみられた。病理組織学的には、脾臓では赤皮髄の泡沫細胞、白脾髄のリンパ球増加及び髄外造血がみられ、肝臓では門脈周囲性の炎症性細胞浸潤、小肉芽腫及び類洞クッパー細胞の腫大がみられた。このことから、脾臓及び肝臓の重量変動は組織学的変化に関連したものであると考えられた。また、血液生化学的検査で肝機能障害を示すアスパラギン酸トランスフェラーゼの高値が LRX, LRY 及び LRZ の 0.5 µg/kg 以上の投与群でみられた。剖検時にリンパ節（顎下、鼠径、腋窩）の腫大がみられ、病理組織学的にはリンパ洞の泡沫細胞がみられたが、リンパ節の腫大に関連した明らかな組織学的変化は確認できなかった。LRX, LRY 及び LRZ の 5000 µg/kg 群で自発運動の減少及び一過性の体重減少がみられた。これらの変化は被験物質に起因したものと考えられた。したがって、LRY は 5000 µg/kg で LRX 及び LRZ より死亡例が多くみられたが、器官重量及び病理組織学的検査結果から、毒性変化は LRY の方が LRX 及び LRZ より弱いと考えられた。

以上のように、本試験条件下において、LRX, LRY 及び LRZ のマウスにおける週 3 回、2 週間間歇静脈内投与での無毒性量は、LRX では雌雄ともに 0.005 µg/kg 未満、LRY では雄は 0.5 µg/kg、雌は 0.005 µg/kg、LRZ では雄は 0.005 µg/kg 未満、雌は 0.005 µg/kg と結論した。

11. 試験責任者その他の試験に従事した者の氏名

試験責任者：	出口 芳樹
検疫：	出口 芳樹
被験物質取扱い責任者：	塩崎 彩
動物実験担当責任者：	西山 貴子
臨床検査責任者：	内野 博志
病理検査責任者：	笹木 祐司
統計解析責任者：	橋口 晃一

12. 記録，資料及び標本の保存

記録，資料及び標本は，以下の保存場所に最終報告書作成後 10 年間保存する。

株式会社新日本科学 安全性研究所 データ資料室

試験計画書及び試験計画書変更書
被験物質，対照物質及び媒体に関する記録，資料
試験系に関する記録，資料
飼育条件に関する記録，資料
検疫馴化記録
投与記録
一般状態観察記録
体重測定記録
血液生化学的検査記録
剖検記録
器官重量測定記録
病理組織学的検査記録
統計に関する記録
最終報告書草案
最終報告書
その他，試験に関する資料

株式会社新日本科学 安全性研究所 器官保管室

ホルマリン固定標本（真空パック）
パラフィン包埋標本
組織標本

別添 1

Table

1	Interim deaths	21
2	Clinical signs	22
3	Body weight.....	29
4	Blood chemistry.....	35
5	Necropsy.....	42
6	Organ weights (absolute and relative)	49
7	Histopathology.....	61

Table 1

Interim deaths in mice

Study No. SBL366-003

Group	Dose	Male		Female	
CL solution		0/5	0%	0/5	0%
LRX	0.005 µg/kg	0/3	0%	0/3	0%
LRX	0.5 µg/kg	0/4	0%	0/4	0%
LRX	50 µg/kg	0/4	0%	0/4	0%
LRX	5000 µg/kg	0/4	0%	1/4	25%
LRY	0.005 µg/kg	0/3	0%	0/3	0%
LRY	0.5 µg/kg	0/4	0%	0/4	0%
LRY	50 µg/kg	0/4	0%	0/4	0%
LRY	5000 µg/kg	3/4	75%	3/4	75%
LRZ	0.005 µg/kg	0/3	0%	0/3	0%
LRZ	0.5 µg/kg	0/4	0%	0/4	0%
LRZ	50 µg/kg	0/4	0%	0/4	0%
LRZ	5000 µg/kg	0/4	0%	1/4	25%

Clinical Signs

Grade

- 0 : No abnormal signs
- 1 : Slight
- 2 : Moderate
- 3 : Severe
- + : Non-graded clinical signs

Table 2-1 Clinical signs in male mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	Grade	CL sollution				LRX 0.005				LRX 0.5				LRX 50				LRX 5000			
		0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +
Day	Item																				
0	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
1	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
2	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
3	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
4	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
5	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
6	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
7	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
8	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
9	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
10	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
11	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
12	No abnormal signs	5				3				4				4				4			

Numerals represent the number of animals.

Table 2-2 Clinical signs in male mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	Grade	LRY 0.005				LRY 0.5				LRY 50				LRY 5000			
		0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +
Day	Item																
0	No abnormal signs	3				4				4				4			
1	No abnormal signs	3				4				4				4			
2	No abnormal signs	3				4				4				4			
3	No abnormal signs	3				4				4				4			
4	No abnormal signs	3				4				4				4			
5	No abnormal signs	3				4				4				4			
6	No abnormal signs	3				4				4				4			
7	Decrease in spontaneous activity	3 0 0 0				4 0 0 0				4 0 0 0				3 1 0 0			
	Death	3 0 0 0				4 0 0 0				4 0 0 0				1 0 0 3			
8	Decrease in spontaneous activity	3 0 0 0				4 0 0 0				4 0 0 0				0 1 0 0			
9	No abnormal signs	3				4				4				1			
10	No abnormal signs	3				4				4				1			
11	No abnormal signs	3				4				4				1			
12	No abnormal signs	3				4				4				1			

Numerals represent the number of animals.

Table 2-3 Clinical signs in male mice

Study No. SBL366-003

Group Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Grade	LRZ 0.005				LRZ 0.5				LRZ 50				LRZ 5000			
		0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +
Day	Item																
0	No abnormal signs	3				4				4				4			
1	No abnormal signs	3				4				4				4			
2	No abnormal signs	3				4				4				4			
3	No abnormal signs	3				4				4				4			
4	No abnormal signs	3				4				4				4			
5	No abnormal signs	3				4				4				4			
6	No abnormal signs	3				4				4				4			
7	No abnormal signs	3				4				4				4			
8	No abnormal signs	3				4				4				4			
9	No abnormal signs	3				4				4				4			
10	No abnormal signs	3				4				4				4			
11	No abnormal signs	3				4				4				4			
12	No abnormal signs	3				4				4				4			

Numerals represent the number of animals.

Table 2-4 Clinical signs in female mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	Grade	CL sollution				LRX 0.005				LRX 0.5				LRX 50				LRX 5000			
		0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +
Day	Item																				
0	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
1	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
2	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
3	No abnormal signs	5				3				4				4				4			
4	Decrease in spontaneous activity	5 0 0 0				3 0 0 0				4 0 0 0				4 0 0 0				3 1 0 0			
	Soft stool	5 0 0 0				3 0 0 0				4 0 0 0				4 0 0 0				3 1 0 0			
	Soiled (stool) perineal region	5 0 0 0				3 0 0 0				4 0 0 0				4 0 0 0				3 1 0 0			
5	Decrease in spontaneous activity	5 0 0 0				3 0 0 0				4 0 0 0				4 0 0 0				3 1 0 0			
6	Decrease in spontaneous activity	5 0 0 0				3 0 0 0				4 0 0 0				4 0 0 0				3 1 0 0			
7	Decrease in spontaneous activity	5 0 0 0				3 0 0 0				4 0 0 0				4 0 0 0				3 1 0 0			
	Death	5 0 0 0				3 0 0 0				4 0 0 0				4 0 0 0				3 1 0 0			
8	No abnormal signs	5				3				4				4				3			
9	No abnormal signs	5				3				4				4				3			
10	No abnormal signs	5				3				4				4				3			
11	No abnormal signs	5				3				4				4				3			
12	No abnormal signs	5				3				4				4				3			

Numerals represent the number of animals.

Table 2-5 Clinical signs in female mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	Grade	LRY 0.005				LRY 0.5				LRY 50				LRY 5000			
		0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +
Day	Item																
0	No abnormal signs	3				4				4				4			
1	No abnormal signs	3				4				4				4			
2	No abnormal signs	3				4				4				4			
3	No abnormal signs	3				4				4				4			
4	No abnormal signs	3				4				4				4			
5	No abnormal signs	3				4				4				4			
6	No abnormal signs	3				4				4				4			
7	Decrease in spontaneous activity	3	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	3	1	0	0
	Death	3			0	4			0	4			0	1			3
8	No abnormal signs	3				4				4				1			
9	No abnormal signs	3				4				4				1			
10	No abnormal signs	3				4				4				1			
11	No abnormal signs	3				4				4				1			
12	No abnormal signs	3				4				4				1			

Numerals represent the number of animals.

Table 2-6 Clinical signs in female mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	Grade	LRZ 0.005				LRZ 0.5				LRZ 50				LRZ 5000			
		0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +	0	1	2	3 +
Day	Item																
0	No abnormal signs	3				4				4				4			
1	No abnormal signs	3				4				4				4			
2	No abnormal signs	3				4				4				4			
3	No abnormal signs	3				4				4				4			
4	No abnormal signs	3				4				4				4			
5	No abnormal signs	3				4				4				4			
6	No abnormal signs	3				4				4				4			
7	Death	3		0		4		0		4		0		3			1
8	No abnormal signs	3				4				4				3			
9	Decrease in spontaneous activity	3	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0	0	2	1	0	0
10	No abnormal signs	3				4				4				3			
11	No abnormal signs	3				4				4				3			
12	No abnormal signs	3				4				4				3			

Numerals represent the number of animals.

Table 3-1 Body weight (g) in male mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	CL solution	LRX 0.005	LRX 0.5	LRX 50	LRX 5000
Day -1	37.76±0.55 (5)	37.73±0.95 (3)	37.93±0.86 (4)	37.65±1.18 (4)	38.23±1.52 (4)
0	38.16±0.56 (5)	38.10±0.85 (3)	38.48±0.45 (4)	38.00±1.52 (4)	38.83±1.87 (4)
2	38.92±0.78 (5)	38.57±1.08 (3)	38.50±1.05 (4)	37.73±1.33 (4)	36.85±2.10 (4)
7	39.00±1.41 (5)	39.37±1.35 (3)	38.35±1.28 (4)	39.25±2.21 (4)	40.08±2.47 (4)
11	38.58±1.01 (5)	39.57±1.19 (3)	38.20±1.08 (4)	39.33±3.58 (4)	39.28±2.12 (4)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).
Not significantly different from CL solution.

Table 3-2 Body weight (g) in male mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	LRY 0.005	LRY 0.5	LRY 50	LRY 5000
Day -1	38.20±1.67 (3)	37.85±1.58 (4)	37.93±1.29 (4)	38.15±1.07 (4)
0	38.57±1.37 (3)	38.15±1.33 (4)	37.85±1.45 (4)	38.98±1.56 (4)
2	38.50±2.33 (3)	37.80±1.43 (4)	37.55±1.38 (4)	35.23±0.82 (4) **
7	38.43±2.64 (3)	38.85±1.34 (4)	39.58±2.84 (4)	38.73±2.03 (4)
11	38.43±2.89 (3)	38.35±1.48 (4)	39.58±2.06 (4)	36.30 (1)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).

** P<0.01 : Significantly different from CL solution.

Table 3-3 Body weight (g) in male mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	LRZ 0.005	LRZ 0.5	LRZ 50	LRZ 5000
Day -1	38.07±0.76 (3)	37.55±1.16 (4)	38.15±0.82 (4)	38.60±1.17 (4)
0	38.80±0.90 (3)	38.20±1.91 (4)	38.78±0.57 (4)	38.90±0.95 (4)
2	39.57±0.81 (3)	37.95±1.41 (4)	37.68±1.16 (4)	36.50±1.16 (4) *
7	40.67±0.21 (3)	40.00±2.10 (4)	38.78±1.49 (4)	39.38±0.84 (4)
11	40.90±1.01 (3)	40.13±1.65 (4)	39.33±1.80 (4)	39.93±1.18 (4)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).

* P<0.05 : Significantly different from CL solution.

Table 3-4 Body weight (g) in female mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	CL sollution	LRX 0.005	LRX 0.5	LRX 50	LRX 5000
Day -1	26.92±1.12 (5)	27.30±2.76 (3)	27.35±1.08 (4)	27.93±1.70 (4)	27.55±1.32 (4)
0	27.24±1.17 (5)	27.17±2.24 (3)	27.25±0.99 (4)	28.13±1.71 (4)	27.58±1.20 (4)
2	27.26±0.82 (5)	27.30±2.26 (3)	27.30±0.94 (4)	26.25±1.22 (4)	25.30±1.70 (4)
7	27.74±1.21 (5)	27.37±1.82 (3)	27.45±1.27 (4)	28.08±2.00 (4)	28.00±1.71 (4)
11	27.26±0.70 (5)	27.47±2.15 (3)	27.00±1.41 (4)	28.33±1.54 (4)	26.93±0.71 (3)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).
Not significantly different from CL sollution.

Table 3-5 Body weight (g) in female mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	LRY 0.005	LRY 0.5	LRY 50	LRY 5000
Day -1	27.33±2.78 (3)	27.23±1.38 (4)	27.03±1.00 (4)	27.23±1.66 (4)
0	27.23±2.75 (3)	27.43±1.59 (4)	27.50±1.42 (4)	26.83±1.50 (4)
2	27.37±2.15 (3)	27.53±0.77 (4)	25.65±1.67 (4)	24.73±1.42 (4) *
7	27.87±1.58 (3)	28.28±1.54 (4)	27.58±1.05 (4)	27.50±0.95 (4)
11	27.33±1.74 (3)	28.08±1.55 (4)	27.55±1.23 (4)	27.00 (1)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).

* P<0.05 : Significantly different from CL solution.

Table 3-6 Body weight (g) in female mice

Study No. SBL366-003

Group Dose (µg/kg)	LRZ 0.005	LRZ 0.5	LRZ 50	LRZ 5000
Day -1	27.90±2.20 (3)	27.63±1.26 (4)	27.60±1.78 (4)	26.90±1.55 (4)
0	28.13±1.76 (3)	27.73±1.18 (4)	27.93±1.65 (4)	26.40±1.57 (4)
2	28.43±1.97 (3)	27.40±0.79 (4)	26.83±1.97 (4)	24.73±1.27 (4)
7	28.90±0.82 (3)	27.93±1.28 (4)	28.05±1.44 (4)	26.70±0.95 (4)
11	28.73±1.11 (3)	27.85±1.73 (4)	28.20±1.20 (4)	26.53±0.31 (3)

Values are expressed as the mean ± S.D. (N).
Not significantly different from CL solution.