

Pigment Blue 15 の28日間反復投与毒性試験報告書

国立衛生試験所  
安全性生物試験研究センター  
毒性部

既存化学物質安全性点検の一環として、Wistarラットを用いて、Pigment Blue 15 の28日間反復投与試験を行ったので、得られた成績について報告する。

## I. 試験方法

### 1) 動物及び飼育条件

日本エスエルシー産の Slc:Wistar ラットを7~10日間の検疫・馴化飼育後、5週齢(雌:体重 95.3~111.1g、雄:体重 101.8~120.0g)で試験に供した。順調に発育した(ノルム値が小さい)一般状態の良好な動物を体重層別無作為抽出法で各群の体重がほぼ等しくなるように割り付け、ポリカーボネイト製ケージにソフトチップ(三協ラボサービス)を敷き、1ケージ当たり5匹ずつ収容した。飼育は、 $24 \pm 1$  °C、 $55 \pm 5\%$ に空調されたSPF動物室で行った。動物室の照明は午前5時から午後5時の12時間を点灯した。飼料は船橋農場製F-2を用い、水道水と共に自由に摂取させた。

### 2) 被験物質

試験に用いた被験物質は、Pigment Blue 15 (Technical grade) で、脂溶性の青色粉末である。

### 3) 被験物質の投与量及び投与方法

投与各群の用量と投与動物数は下表のように設定した。

| 群     | 用量<br>(mg/kg) | 動物数 |    |
|-------|---------------|-----|----|
|       |               | 雄   | 雌  |
| 対 照 群 | 0             | 10  | 10 |
| L 群   | 40            | 10  | 10 |
| M 群   | 200           | 10  | 10 |
| H 群   | 1,000         | 10  | 10 |
| 回復対照群 | 0             | 10  | 10 |
| 回復 H群 | 1,000         | 10  | 10 |

被験物質はコーン油を溶媒として 0.8ml/100g体重の投与容量に

なるように各群ごとに濃度を調整し、週2回の測定体重を基に計算した投与量で、1日1回28日間午前10~12時に繰り返し投与した。

#### 4) 観察及び検査

一般状態の観察は毎朝行い、死亡及び瀕死動物は発見後速やかに剖検した。体重と摂餌量は週2回(雄の第1週のみ3回)測定した。最終投与24時間後に対照およびL、M、H群の各5例、14日間の回復期間終了時に回復対照群と回復H群の各5例について、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢より体重の1.7%以下の量の採血を行い、血液学的検査及び血清生化学的検査を行った。動物は採血後頸動脈より放血し、病理学的検査を行った。これらの検査を行った動物とは別のそれぞれの群の5例について同時期に、エーテル麻酔下で頸静脈より採血し、血液凝固能検査を行った。また、最終投与日の投与前日に強制排尿により、各群5例について、ウロラプスティクス(マイルス三共株式会社)を用いて尿検査(pH、蛋白、ウロビリノーゲン、ケトン体、ブドウ糖、潜血)を実施した。

##### (1) 血液学的検査

採血した血液20 $\mu$ lをディスペンサーで取り希釈液セルパックで500倍に希釈して、SYSMEX M-2000(東亜医用電子株式会社)で表1に示すRBC、HGB、HCT、WBC等を測定した。

同時に5~6滴の血液を50 $\mu$ lの5%EDTA-2K水溶液で希釈し、スピナーを用いて塗抹標本作製し、ライト染色を施してからMICROX HEG-120A(オムロン株式会社)にて白血球百分比を測定した。

血液凝固能検査は、3.8%クエン酸3ナトリウム溶液0.2mlを入れた注射筒で頸静脈より2mlを採血し、遠心分離(3000rpm/10min)により得られた血漿を用いてプロトロビン、活性部分トロンボプラスチンについてKC-10(AHS/Japan Co.)を用いて行った。

##### (2) 血清生化学的検査

採血した血液を室温に10分間放置してから氷冷し、遠心分離(3000rpm/10min)して得た血清について、日立7150オートアナライザーで表1に示す項目について測定した。

##### (3) 病理学的検査

頸動脈放血によりと殺した動物は速やかに剖検し、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣および卵巣、副腎の重量を測定し、これらに加えて下垂体、眼球、膀胱、大腿骨および肉眼的に変化の認められた臓器・組織を摘出し、10%中性緩衝ホルマリンで固定した。心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎および肉眼的に変化の認められた臓器・組織について、常法に従ってパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、病理組織学的検査を実施した。腎臓についてはPAS染色を施して検討を加えた。

#### 5) 統計学的処理

血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量の投与終了時の結果はBartlettの方法により分散の一様性の検定を行い、分散が一様の場合には、一元配置の分散分析を行なった。群間に有意性が認められ、各群の動物数が一定である場合Dannet法、不定の場合Scheffeの方法によって対照群に対する各群の平均値の一対比較検定を行なった。等分散が認められない場合、Kruskal-Wallisの検定を行い、有意差が認められた場合は、対照群と各投与群間においてノンパラメトリックのDunnett法またはScheffeの方法による検定を行なった。

回復期間終了時の結果および体重はt検定を行なった。

## II. 結果

### 1) 一般状態および死亡

対照群の1例が22日目に投与後30分以内に投与ミスにより死亡した他に一般状態の変化や死亡は認められなかった。

### 2) 体重および摂餌量 (表2~5、図1~2)

体重、摂餌量ともに対照群と投与群との間に差は認められず、投与による影響は認められなかった。

### 3) 血液学的検査 (表6~10)

雄の200と1,000mg/kg群にRBCの用量に伴った減少が認められ、雌の40mg/kg群にPCVの減少が認められた。

回復1,000mg/kg群の雌でEblの増加が認められた他に回復群で変化は認められなかった。

血液凝固能においては、すべての群で変化が認められなかった。

### 4) 血液生化学的検査 (表11~14)

雌の200mg/kgのNaに増加が認められる以外に雌雄で変化は認められなかった。

回復1,000mg/kg群の雌でAlbとChEの増加が認められた他に回復群の雌雄で変化は認められなかった。

### 5) 尿検査 (表15)

すべての群で特記すべき変化は認められなかった。

### 6) 病理学的検査

#### (1) 剖検

投与22日目に死亡した対照群雄(No.6)の剖検で、鼻出血、胸腺の点状出血、肺のうっ血、副腎のうっ血が認められ、肺の剖面や気管内に投与検体と思われるオイル状の液体が認められ、投与過誤により死亡したものと考えられた。

28日：雌雄とも200および1000mg/kg群で数例の肺に軽度に青色物質の沈着が認められた。

42日：雄の1000mg/kg群の肺で1例に軽度に青色物質の沈着が認められた。

#### (2) 臓器重量 (表16~19)

雄の200mg/kg群の肺実重量に増加が認められた他に雌雄の実重量・比重量で変化は認められなかった。

雄の回復1,000mg/kg群で、肺および脾臓、精巣、副腎、唾液腺の実重量と脾臓比重量の増加が認められた。雌の回復群では変化は認められなかった。

### (3) 病理組織学的検査

《投与期間終了時》(表20)

心臓： 心筋への円形細胞浸潤が雄で対照群に1例、200mg/kg群に2例、1000mg/kg群に1例認められた。

肺： 雌雄とも気管支周囲への細胞浸潤ならびに肺胞壁の肥厚が対照群を含む各群で認められた。また、肺胞壁内に青い結晶物の沈着が雌の1000mg/kg群を除いた、雌雄の検体投与群に1~3例認められた。

肝臓： 雌雄とも肝細胞に軽度な単細胞性壊死が対照群を含む各群で1~4例認められた。

腎臓： 雄で近位尿細管にエオジンに好染し、PAS染色で陰性を示すeosinophilic bodyが対照群を含む全例に認められた。また、雌では皮髄境界部に石灰沈着が対照群を含む各群で2~4例認められた。

胃： 雄で腺胃粘膜固有層から粘膜下織にかけてリンパ球の集積が200および1000mg/kg群に1例ずつ認められた。

《回復期間終了時》(表21)

心臓： 雄で心筋への円形細胞浸潤が対照群および1000mg/kg群に2例ずつ認められた。

肺： 雌雄とも気管支周囲への軽度な細胞浸潤が対照群ならびに1000mg/kg群で認められた。また、肺胞壁内に青い結晶物の沈着が雄の1000mg/kg群に1例認められた。

肝臓： 雌雄とも軽度に単細胞性壊死が対照群および1000mg/kg群に認められた。

腎臓： 雄で近位尿細管にエオジンに好染し、PAS染色で陰性を示すeosinophilic bodyが対照群および1000mg/kg群で全例に認められた。また、雌では皮髄境界部に石灰沈着が対照群および1000mg/kg群で3例ずつ認められた。

### Ⅲ. まとめと考察

既存化学物質であるPigment Blue 15の28日間反復経口投与毒性試験を5週齢の雌雄Slc:Wistarラットを用いて強制経口投与により行った。投与量は1,000mg/kgを最高用量として、公比5で200、40mg/kgおよび溶媒のコーン油を投与する対照群を設けた。また、1,000mg

/kgと対照群に14日間の回復期間を置く群を設けた。

対照群の一例で投与の過誤によると考えられる死亡例が認められたが、被験物質によると考えられる一般状態、体重、摂餌量の変化はすべての群で認められなかった。

28日間の投与後における血液検査で、雄の200と1,000mg/kg群にRBCの有意な減少とHbおよびPCVの減少傾向が認められ、変化としては非常に小さなものであったが、これらに用量相関性が認められた。また、雌の回復1,000mg/kg群の僅かな赤芽球の増加および雄の回復1,000mg/kg群の脾臓の実重量と比重量の増加から、赤血球系への弱い作用が考えられるが、病理組織学的検査で検体によると思われる変化は認められなかった。

雄の回復1,000mg/kgで肺および脾臓、精巣、副腎、唾液腺の実重量の増加が認められ、比重量でも僅かな増加の傾向が認められた。

以上の結果から、NOELは40mg/kgと考えられた。

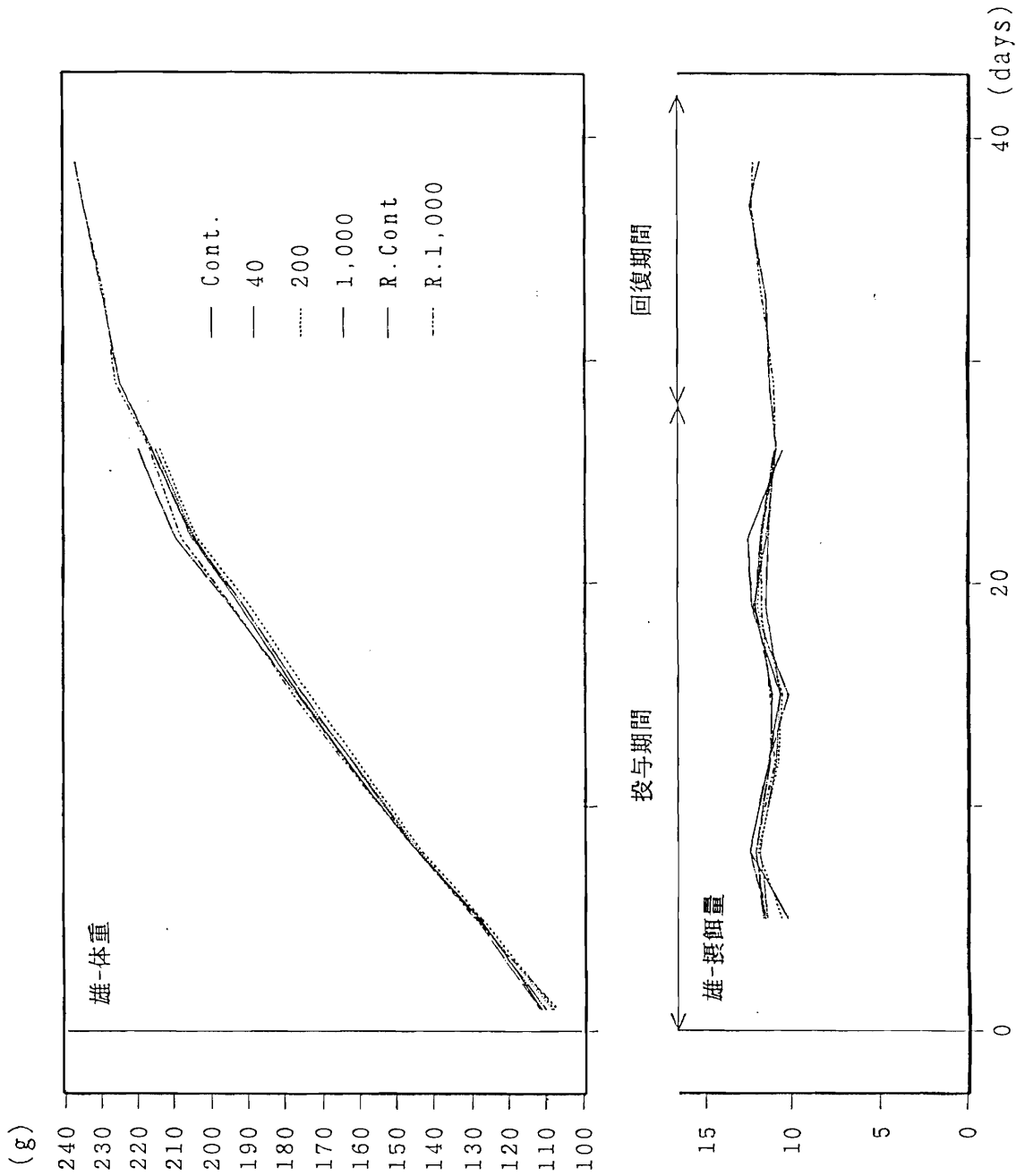


図1 Pigment Blue 15 の28日間反復投与毒牲試験  
雄-体重及び摂餌量

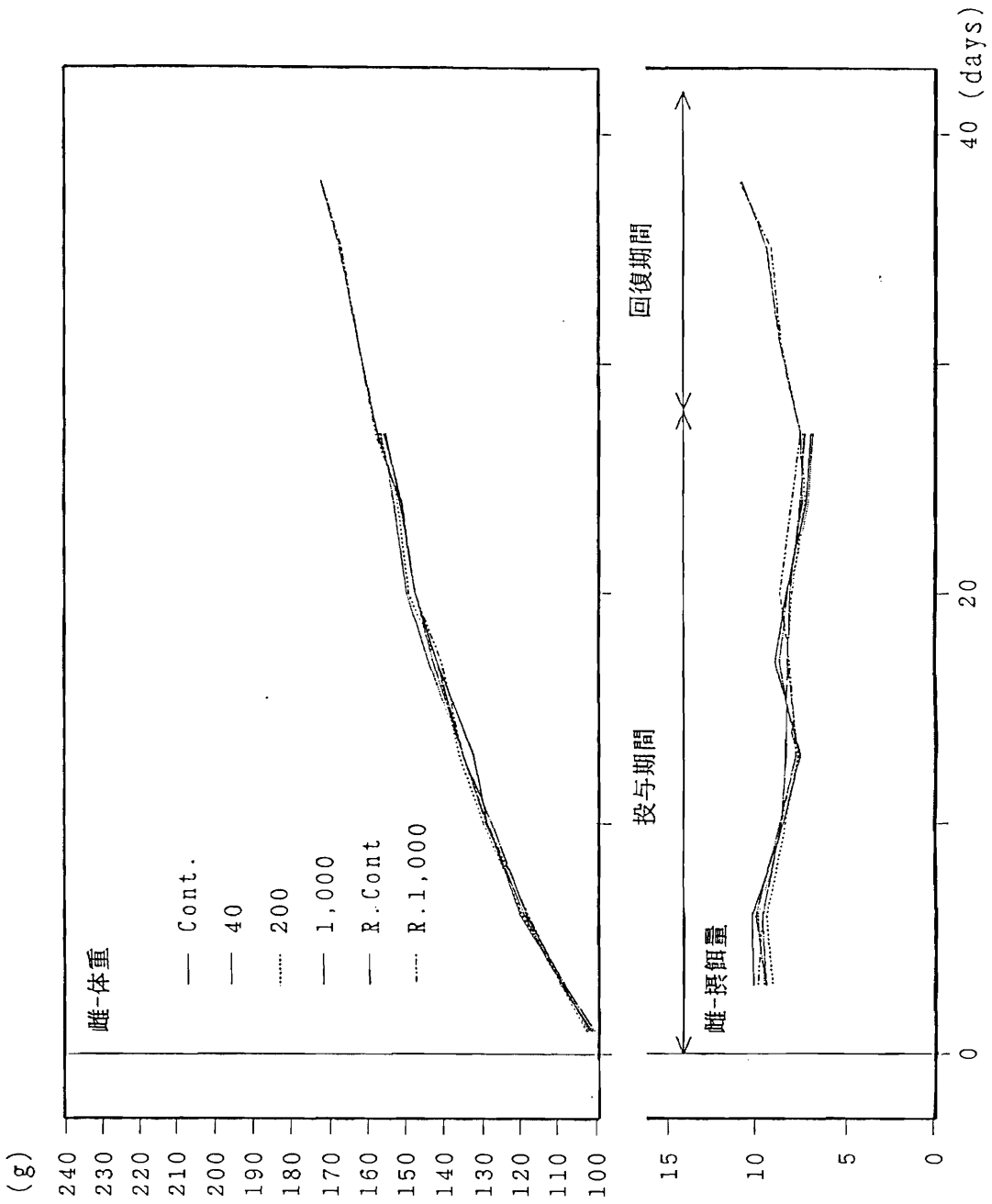


図 2 Pigment Blue 15 の 28 日間 反復投与 毒性試験  
雌-体重及び摂餌量



表 1 血液学的検査および血液生化学的検査

| 測定項目 [測定機種名]                                   | 略号     | 方法, メーカー                               |
|--|--------|--|
| 血液学的検査 [SYSMEX M-2000 or MICROX HEG-120A]      |        |  |
| 赤血球数 red blood cell count                      | RBC    |  |
| ヘモグロビン hemoglobin concentration                | Hb     |  |
| ヘマトクリット hematocrit, packed cell volume         | PCV    |  |
| 平均赤血球容積 mean cell volume                       | MCV    |  |
| 平均赤血球血色素量 mean cell hemoglobin                 | MCH    |  |
| 平均赤血球血色素濃度 mean cell hemoglobin concentration  | MCHC   |  |
| 赤血球分布幅 red blood cell distribution width       | RDW    |  |
| 血小板数 platelet count                            | Plt    |  |
| 血小板分布幅 platelet distribution width             | PDW    |  |
| 平均血小板容積 mean platelet volume                   | MPV    |  |
| 大型血小板比率 platelet-large cell ratio              | P-LCR  |  |
| 白血球数 white blood cell count                    | WBC    |  |
| 小型白血球比率 WBC-small cell ratio                   | W-SCR  |  |
| 白血球百分比 Differential leucocyte count            |        |  |
| 杆状核好中球 neutrophils band                        | Neut-B |  |
| 分葉核好中球 neutrophils segmented                   | Neut-S |  |
| 好酸球 eosinophils                                | Eosino |  |
| 好塩基球 basophils                                 | Baso   |  |
| リンパ球 lymphocytes                               | Lympho |  |
| 単球 monocytes                                   | Mono   |  |
| 赤芽球 erythroblasts                              | Ebl    |  |
| 血液生化学検査 [日立オートマテイテッド-7150型]                    |        |  |
| 総蛋白 total protein                              | TP     | GORNALL, Wako                          |
| アルブミン albumin                                  | Alb    | DOUMAS, Wako                           |
| AG比 albumin-globulin ratio                     | A/G    | Calculation                            |
| 尿素窒素 blood urea nitrogen                       | BUN    | KALTWSSER, Shinotest                   |
| クレアチニン creatinine                              | CRN    | SIEDEL, BMY                            |
| ブドウ糖 glucose                                   | Glc    | SCHMIDT, BMY                           |
| リン脂質 phospho lipid                             | PL     | TAKAYAMA, Wako                         |
| 中性脂肪 triglycerides                             | TG     | WANLEFELD, BMY                         |
| 総コレステロール total cholesterol                     | TCho   | SIEDEL, BMY                            |
| 遊離コレステロール free cholesterol                     | FCho   | TRINDER, BMY                           |
| アルカリホスファターゼ alkaline phosphatase               | ALP    | TIETZ, BMY                             |
| アラニン アミノトランスフェラーゼ alanine aminotransferase     | ALT    | BERGMEYER, BMY                         |
| アスパラテートアミノトランスフェラーゼ aspartate aminotransferase | AsT    | BERGMEYER, BMY                         |
| コリンエステラーゼ cholinesterase                       | ChE    | KNEDEL, BMY                            |
| γ-グルタミールトランスフェラーゼ γ-glutamyltranseferase       | γ-GT   | SZASZ, BMY                             |
| カルシウム calcium                                  | Ca     | CONERTY, Wako                          |
| 無機リン phosphorus, inorganic                     | P      | FISKE-SUBBAROW, Wako                   |
| ナトリウム sodium                                   | Na     | Ion-selective electrode method, Daiich |
| カリウム potassium                                 | K      | //                                     |
| 塩素 chlorine                                    | Cl     | //                                     |

BMY: ベーリンガー・マンハイム山之内, Shinotest: シノテスト, Wako: 和光純薬工業, Daiichi: 第一化学薬品

表 2 Pigment Blue 15 の 28日間反復投与毒性試験  
雄一体重 Mean(g) ± SD

| 群<br>(mg/kg) | 動物数     | 1             | 5             | 8             | 12            | 15            | 19             | 22             | 26             | 29             | 33             | 37             | 39<br>(日)      |
|--------------|---------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Cont.        | 10      | 111.3<br>±3.0 | 127.8<br>±3.3 | 144.7<br>±3.8 | 162.9<br>±3.0 | 176.3<br>±5.0 | 192.0<br>±5.7  | 205.3<br>±6.3  | 216.3<br>±9.0  |                |                |                |                |
|              | 40      | 108.4<br>±3.5 | 128.3<br>±4.6 | 143.6<br>±5.8 | 161.6<br>±6.1 | 176.4<br>±6.5 | 192.0<br>±7.9  | 204.3<br>±9.9  | 215.2<br>±13.0 |                |                |                |                |
| 200          | 10      | 108.0<br>±3.4 | 127.0<br>±4.4 | 143.0<br>±4.9 | 160.6<br>±6.9 | 173.7<br>±7.3 | 189.5<br>±9.7  | 203.9<br>±8.9  | 213.8<br>±7.0  |                |                |                |                |
|              | 1,000   | 111.8<br>±4.0 | 128.6<br>±4.8 | 144.5<br>±5.8 | 163.6<br>±6.0 | 177.1<br>±6.6 | 194.9<br>±8.0  | 209.4<br>±8.4  | 219.9<br>±7.8  |                |                |                |                |
| R.Cont.      | 10      | 110.0<br>±4.6 | 128.4<br>±4.7 | 143.8<br>±5.7 | 162.1<br>±7.4 | 175.3<br>±8.2 | 191.2<br>±10.6 | 204.9<br>±12.6 | 216.4<br>±13.7 | 224.7<br>±14.1 | 229.7<br>±13.2 | 234.8<br>±13.7 | 236.9<br>±14.6 |
|              | R.1,000 | 10            | 106.9<br>±4.0 | 129.0<br>±2.5 | 144.4<br>±2.4 | 164.0<br>±3.9 | 178.0<br>±4.5  | 194.4<br>±6.2  | 207.8<br>±6.7  | 216.6<br>±8.2  | 225.8<br>±9.4  | 229.5<br>±7.9  | 234.8<br>±7.6  |

表 3 Pigment Blue 15 の 28日間反復投与毒性試験

雌一体重 Mean(g) ± SD

| 群     | 動物数 | 1             | 3             | 6             | 10            | 13            | 17            | 20            | 24            | 27            | 31            | 35            | 38            |
|-------|-----|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|       |     | (mg/kg)       |               |               |               |               |               |               |               |               |               |               |               |
|       |     | (日)           |               |               |               |               |               |               |               |               |               |               |               |
| Cont. | 10  | 101.5<br>±3.2 | 108.6<br>±2.6 | 119.7<br>±3.5 | 128.5<br>±3.8 | 132.3<br>±3.8 | 141.7<br>±4.2 | 147.9<br>±4.5 | 151.6<br>±4.3 | 155.4<br>±4.0 |               |               |               |
| 40    | 10  | 101.7<br>±2.5 | 108.6<br>±3.3 | 118.9<br>±3.1 | 128.8<br>±3.4 | 135.4<br>±4.4 | 143.9<br>±4.7 | 149.9<br>±4.8 | 153.5<br>±5.4 | 156.8<br>±6.3 |               |               |               |
| 200   | 10  | 102.6<br>±2.9 | 109.0<br>±1.1 | 119.3<br>±3.0 | 129.7<br>±3.2 | 136.2<br>±4.7 | 142.1<br>±4.6 | 149.5<br>±3.9 | 152.1<br>±5.2 | 157.2<br>±5.8 |               |               |               |
| 1,000 | 10  | 100.1<br>±3.4 | 108.2<br>±3.5 | 118.2<br>±3.6 | 127.7<br>±4.4 | 135.1<br>±3.9 | 142.0<br>±3.7 | 147.9<br>±4.2 | 151.2<br>±4.0 | 155.8<br>±4.7 |               |               |               |
| Cont. | 10  | 100.7<br>±3.5 | 109.0<br>±3.1 | 118.8<br>±4.3 | 129.5<br>±5.3 | 135.4<br>±5.4 | 143.0<br>±6.4 | 147.7<br>±7.5 | 151.9<br>±6.3 | 157.7<br>±6.7 | 162.5<br>±6.4 | 167.8<br>±6.9 | 172.7<br>±7.7 |
| 1,000 | 10  | 101.6<br>±4.9 | 108.7<br>±2.2 | 117.6<br>±2.9 | 128.6<br>±3.3 | 135.4<br>±2.9 | 140.7<br>±3.9 | 147.6<br>±3.7 | 151.9<br>±3.4 | 158.2<br>±4.1 | 162.7<br>±3.4 | 167.0<br>±3.2 | 172.2<br>±4.8 |

表 4 Pigment Blue 15 の 28日間反復投与毒性試験  
雄一摂餌量(g/rat/day)

| 群<br>(mg/kg) | 5    | 8    | 12   | 15   | 19   | 22   | 26   | 29   | 33   | 37   | 39<br>(日) |
|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----------|
| Cont.        | 10.3 | 12.5 | 11.4 | 10.7 | 12.4 | 12.6 | 10.6 |      |      |      |           |
| 40           | 11.4 | 11.9 | 10.9 | 10.7 | 11.5 | 11.4 | 10.9 |      |      |      |           |
| 200          | 10.6 | 12.0 | 10.8 | 10.6 | 12.0 | 11.8 | 11.0 |      |      |      |           |
| 1,000        | 11.7 | 12.1 | 11.3 | 11.2 | 12.1 | 11.9 | 11.1 |      |      |      |           |
| R.Cont.      | 11.6 | 12.5 | 11.4 | 10.2 | 12.3 | 11.6 | 11.0 | 11.3 | 11.6 | 12.5 | 11.9      |
| R1,000       | 11.6 | 12.1 | 11.1 | 11.3 | 11.8 | 11.8 | 11.0 | 11.1 | 11.8 | 12.4 | 12.2      |

表 5 Pigment Blue 15 の 28日間反復投与毒性試験  
雌一摂餌量(g/rat/day)

| 群<br>(mg/kg) | 3    | 6    | 10  | 13  | 17  | 20  | 24  | 27  | 31  | 35  | 38<br>(日) |
|--------------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|
| Cont.        | 10.1 | 10.2 | 8.5 | 7.6 | 9.0 | 8.4 | 7.2 | 7.0 |     |     |           |
| 40           | 9.6  | 9.9  | 8.5 | 7.7 | 8.3 | 8.1 | 7.1 | 6.9 |     |     |           |
| 200          | 9.1  | 9.4  | 8.4 | 7.7 | 8.3 | 8.0 | 7.3 | 7.5 |     |     |           |
| 1,000        | 9.4  | 9.7  | 8.6 | 8.4 | 8.3 | 8.2 | 7.6 | 7.3 |     |     |           |
| R.Cont.      | 9.4  | 10.0 | 8.7 | 7.8 | 8.7 | 8.3 | 7.4 | 7.6 | 8.7 | 9.4 | 10.8      |
| R.1,000      | 9.9  | 9.7  | 8.6 | 7.8 | 8.2 | 8.7 | 8.0 | 7.6 | 8.6 | 9.2 | 10.9      |

表 6 Pigment Blue 15 の 28日間反復投与毒性試験  
雄一血液学的検査

| Group (mg/kg) | 0                    |              | 40             |              | 200            |   | 1000           |   |
|---------------|----------------------|--------------|----------------|--------------|----------------|---|----------------|---|
|               | No. of Animals       |              | No. of Animals |              | No. of Animals |   | No. of Animals |   |
|               | 5                    | 5            | 5              | 5            | 5              | 5 | 5              | 5 |
| RBC           | 10 <sup>12</sup> / l | 9.87 ± 0.37  | 9.67 ± 0.21    | 9.44 ± 0.24  | 9.41 ± 0.21    |   |                | * |
| Hb            | g/dl                 | 16.8 ± 0.7   | 16.5 ± 0.3     | 16.3 ± 0.2   | 16.3 ± 0.2     |   |                |   |
| PCV           | %                    | 54.0 ± 2.6   | 53.3 ± 1.0     | 52.1 ± 1.0   | 52.1 ± 1.0     |   |                |   |
| MCV           | fl                   | 54.7 ± 1.3   | 55.2 ± 0.5     | 55.2 ± 0.5   | 55.2 ± 0.5     |   |                |   |
| MCH           | p3                   | 17.0 ± 0.2   | 17.1 ± 0.2     | 17.3 ± 0.3   | 17.3 ± 0.3     |   |                |   |
| MCHC          | g/dl                 | 31.1 ± 0.4   | 30.9 ± 0.3     | 31.2 ± 0.3   | 31.2 ± 0.3     |   |                |   |
| RDW           |                      | 19.78 ± 0.73 | 19.68 ± 0.33   | 19.92 ± 0.33 | 19.92 ± 0.33   |   |                |   |
| Plt           | 10 <sup>12</sup> / l | 0.66 ± 0.08  | 0.62 ± 0.11    | 0.65 ± 0.04  | 0.65 ± 0.04    |   |                |   |
| PDW           |                      | 8.82 ± 0.61  | 8.62 ± 0.86    | 8.62 ± 0.70  | 8.62 ± 0.70    |   |                |   |
| MPV           | fl                   | 7.34 ± 0.34  | 7.18 ± 0.41    | 7.26 ± 0.37  | 7.26 ± 0.37    |   |                |   |
| P-LCR         | %                    | 12.6 ± 2.1   | 11.7 ± 2.9     | 12.7 ± 2.8   | 12.7 ± 2.8     |   |                |   |
| WBC           | 10 <sup>9</sup> / l  | 8.60 ± 1.21  | 7.90 ± 1.24    | 8.16 ± 0.71  | 8.16 ± 0.71    |   |                |   |
| W-SCR         | %                    | 75.9 ± 3.8   | 76.1 ± 2.2     | 77.1 ± 2.1   | 77.1 ± 2.1     |   |                |   |
| Neut-B        | %                    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0      | 0.2 ± 0.4    | 0.2 ± 0.4      |   |                |   |
| Neut-S        | %                    | 21.8 ± 4.7   | 24.7 ± 4.8     | 22.2 ± 3.8   | 22.2 ± 3.8     |   |                |   |
| Eosino        | %                    | 0.7 ± 0.6    | 0.7 ± 0.3      | 1.0 ± 1.0    | 1.0 ± 1.0      |   |                |   |
| Baso          | %                    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0      |   |                | @ |
| Lympho        | %                    | 77.3 ± 5.1   | 74.5 ± 4.8     | 76.5 ± 3.7   | 76.5 ± 3.7     |   |                |   |
| Mono          | %                    | 0.2 ± 0.4    | 0.1 ± 0.2      | 0.1 ± 0.2    | 0.1 ± 0.2      |   |                |   |
| E61           | /200 WBC             | 0.1 ± 0.1    | 0.0 ± 0.1      | 0.2 ± 0.1    | 0.2 ± 0.1      |   |                |   |

Values represent mean ± S.D.  
\* and \*\* show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

表7 Pigment Blue 15 の28日間反復投与毒性試験  
雌一血液学的検査

| Group (mg/kg)  | 0                    |              |              | 40           |              |  | 200 |  |  | 1000 |  |   |
|----------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|-----|--|--|------|--|---|
|                | 5                    |              |              | 5            |              |  | 5   |  |  | 5    |  |   |
| No. of Animals | 5                    |              |              | 5            |              |  | 5   |  |  | 5    |  |   |
| RBC            | 10 <sup>12</sup> / l | 9.76 ± 0.24  | 9.47 ± 0.19  | 9.68 ± 0.16  | 9.54 ± 0.21  |  |     |  |  |      |  |   |
| Hb             | g/dl                 | 16.9 ± 0.2   | 16.4 ± 0.3   | 16.7 ± 0.2   | 16.6 ± 0.3   |  |     |  |  |      |  |   |
| PCV            | %                    | 52.6 ± 0.7   | 51.0 ± 0.8   | 52.1 ± 0.7   | 51.5 ± 1.1   |  |     |  |  |      |  |   |
| MCV            | fl                   | 53.9 ± 0.8   | 53.8 ± 0.4   | 53.8 ± 0.4   | 54.0 ± 0.2   |  |     |  |  |      |  |   |
| MCH            | pg                   | 17.3 ± 0.3   | 17.3 ± 0.3   | 17.3 ± 0.1   | 17.4 ± 0.1   |  |     |  |  |      |  |   |
| MCHC           | g/dl                 | 32.0 ± 0.3   | 32.2 ± 0.3   | 32.1 ± 0.2   | 32.2 ± 0.2   |  |     |  |  |      |  |   |
| RDW            |                      | 18.48 ± 0.34 | 18.30 ± 0.21 | 18.30 ± 0.07 | 18.34 ± 0.09 |  |     |  |  |      |  |   |
| Plt            | 10 <sup>12</sup> / l | 0.70 ± 0.10  | 0.72 ± 0.07  | 0.65 ± 0.13  | 0.77 ± 0.09  |  |     |  |  |      |  |   |
| PDW            |                      | 8.64 ± 0.94  | 8.32 ± 0.51  | 8.56 ± 0.92  | 8.32 ± 0.48  |  |     |  |  |      |  |   |
| MPV            | fl                   | 7.18 ± 0.23  | 7.08 ± 0.27  | 7.26 ± 0.34  | 7.04 ± 0.32  |  |     |  |  |      |  |   |
| P-LCR          | %                    | 11.4 ± 2.2   | 10.8 ± 1.7   | 12.2 ± 2.6   | 9.9 ± 2.6    |  |     |  |  |      |  |   |
| WBC            | 10 <sup>9</sup> / l  | 6.64 ± 1.60  | 7.20 ± 1.37  | 7.70 ± 0.67  | 7.44 ± 0.45  |  |     |  |  |      |  |   |
| W-SCR          | %                    | 74.6 ± 3.3   | 77.7 ± 6.8   | 71.1 ± 7.2   | 76.6 ± 4.0   |  |     |  |  |      |  |   |
| Neut-B         | %                    | 0.1 ± 0.2    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0    | 0.2 ± 0.4    |  |     |  |  |      |  |   |
| Neut-S         | %                    | 18.6 ± 2.2   | 19.5 ± 6.4   | 25.6 ± 9.2   | 18.4 ± 4.3   |  |     |  |  |      |  |   |
| Eosino         | %                    | 1.2 ± 0.9    | 1.1 ± 0.5    | 1.5 ± 1.1    | 1.1 ± 0.4    |  |     |  |  |      |  |   |
| Baso           | %                    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0    |  |     |  |  |      |  | a |
| Lympho         | %                    | 80.0 ± 2.5   | 79.4 ± 6.4   | 72.8 ± 9.4   | 80.2 ± 4.6   |  |     |  |  |      |  |   |
| Mono           | %                    | 0.1 ± 0.2    | 0.0 ± 0.0    | 0.1 ± 0.2    | 0.1 ± 0.2    |  |     |  |  |      |  |   |
| Ebl            | /200 WBC             | 0.1 ± 0.1    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.1    | 0.2 ± 0.1    |  |     |  |  |      |  |   |

Values represent mean ± S.D.  
\* and \*\* show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

表 8 Pigment Blue 15 の 28 日間反復投与毒性試験  
回復群 雄 - 血液学的検査

| Group (mg/kg) | 0                    |              | 40          |             | 200         |             | 1000         |   |
|---------------|----------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|---|
|               | No. of Animals       |              | 0           |             | 0           |             | 5            |   |
| RBC           | 10 <sup>12</sup> / l | 10.44 ± 0.39 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 10.34 ± 0.44 |   |
| Hb            | g/dl                 | 16.9 ± 0.4   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 16.9 ± 0.4   | a |
| PCV           | %                    | 54.1 ± 1.6   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 53.8 ± 1.8   | a |
| MCV           | fl                   | 51.8 ± 0.8   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 52.1 ± 0.8   | a |
| MCH           | pg                   | 16.2 ± 0.3   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 16.3 ± 0.3   | a |
| MCHC          | g/dl                 | 31.3 ± 0.5   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 31.4 ± 0.4   | a |
| RDW           |                      | 19.12 ± 0.25 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 18.90 ± 0.22 | a |
| Plt           | 10 <sup>12</sup> / l | 0.61 ± 0.09  | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.70 ± 0.05  | a |
| PDW           |                      | 8.56 ± 0.89  | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 8.78 ± 0.33  | a |
| MPV           | fl                   | 7.20 ± 0.36  | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 7.16 ± 0.25  | a |
| P-LCR         | %                    | 11.8 ± 2.6   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 11.2 ± 1.9   | a |
| WBC           | 10 <sup>9</sup> / l  | 8.72 ± 1.29  | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00 | 9.14 ± 1.45  | a |
| W-SCR         | %                    | 74.5 ± 1.7   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 76.1 ± 5.1   | a |
| Neut-B        | %                    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0    | a |
| Neut-S        | %                    | 22.2 ± 3.4   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 19.7 ± 4.6   | a |
| Eosino        | %                    | 1.6 ± 1.1    | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 1.1 ± 1.0    | a |
| Baso          | %                    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0    | a |
| Lympho        | %                    | 75.8 ± 3.7   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 78.5 ± 3.7   | a |
| Mono          | %                    | 0.4 ± 0.7    | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.7 ± 0.6    | a |
| Ebl           | /200 WBC             | 0.1 ± 0.1    | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0   | 0.1 ± 0.1    | a |

Values represent mean ± S.D.; \* and = show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.



表9 Pigment Blue 15 の28日間反復投与毒性試験  
回復群 雌 - 血液学的検査

| Group (mg/kg) | 0                    |              | 40             |             | 200            |             | 1000           |    |
|---------------|----------------------|--------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|----|
|               | No. of Animals       |              | No. of Animals |             | No. of Animals |             | No. of Animals |    |
| RBC           | 10 <sup>12</sup> / l | 5            | 0              | 0           | 0              | 0           | 5              | 5  |
| Hb            | g/dl                 | 9.71 ± 0.25  | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 9.72 ± 0.26    |    |
| PCV           | %                    | 16.6 ± 0.1   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 16.5 ± 0.1     |    |
| MCV           | fl                   | 51.3 ± 0.9   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 51.1 ± 1.0     |    |
| MCH           | pg                   | 52.8 ± 1.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 52.6 ± 0.5     |    |
| MCHC          | g/dl                 | 17.1 ± 0.3   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 17.0 ± 0.3     |    |
| RDW           | %                    | 32.4 ± 0.4   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 32.3 ± 0.4     |    |
| Pit           | 10 <sup>12</sup> / l | 18.38 ± 0.29 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 18.40 ± 0.48   |    |
| PDW           | %                    | 0.73 ± 0.08  | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.67 ± 0.07    |    |
| MPV           | fl                   | 7.88 ± 0.58  | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 8.86 ± 0.50    | *  |
| P-LCR         | %                    | 6.90 ± 0.28  | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 7.30 ± 0.20    | *  |
| WBC           | 10 <sup>9</sup> / l  | 9.6 ± 1.9    | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 12.4 ± 1.9     |    |
| W-SCR         | %                    | 7.36 ± 1.13  | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 6.36 ± 0.59    |    |
| Neut-B        | %                    | 79.8 ± 4.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 74.1 ± 6.9     | a  |
| Neut-S        | %                    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.2 ± 0.4      |    |
| Eosino        | %                    | 17.3 ± 2.9   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 20.9 ± 3.1     |    |
| Baso          | %                    | 2.2 ± 0.7    | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 1.5 ± 0.6      |    |
| Lympho        | %                    | 0.0 ± 0.0    | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | a  |
| Mono          | %                    | 79.6 ± 2.9   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 76.8 ± 3.1     |    |
| Ebl           | /200 WBC             | 0.9 ± 0.5    | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.6 ± 0.4      |    |
|               |                      | 0.1 ± 0.1    | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.4 ± 0.1      | ** |

Values represent mean ± S.D.  
\* and \*\* show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

表 10 Pigment Blue 15 の 28日間反復投与毒性試験  
血液凝固能検査 mean±SD(N)

| 群       | 雄           |             | 雌           |              |
|---------|-------------|-------------|-------------|--------------|
|         | PT          | APTT        | PT          | APTT         |
| Cont.   | 13.9±0.7(4) | 30.5±1.8(4) | 14.8±1.2(5) | 38.6±16.3(5) |
| 40      | 13.8±0.6(4) | 29.1±2.1(4) | 13.7±0.7(5) | 30.1±3.0(5)  |
| 200     | 13.9±0.8(4) | 28.6±2.3(4) | 14.7±0.6(5) | 31.4±3.8(5)  |
| 1,000   | 13.9±0.7(5) | 28.2±3.1(5) | 14.4±2.8(5) | 27.6±5.5(5)  |
| R.Cont  | 13.9±0.7(5) | 23.0±0.8(5) | 12.5±0.6(5) | 22.1±1.9(5)  |
| R.1,000 | 14.2±1.2(5) | 20.5±3.9(5) | 13.1±0.6(5) | 25.4±3.6(5)  |

表 1 1 Pigment Blue 15 の 28 日間反復投与毒性試験  
雄一血液生化学的検査

| Group (mg/kg)  |       | 0           | 40          | 200         | 1000        |
|----------------|-------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| No. of Animals |       | 5           | 5           | 5           | 5           |
| TP             | g/dl  | 6.09 ± 0.14 | 6.05 ± 0.12 | 6.21 ± 0.17 | 6.18 ± 0.13 |
| Alb            | g/dl  | 4.37 ± 0.10 | 4.41 ± 0.11 | 4.46 ± 0.16 | 4.43 ± 0.13 |
| A/G            |       | 2.54 ± 0.09 | 2.69 ± 0.11 | 2.57 ± 0.17 | 2.53 ± 0.12 |
| BUN            | mg/dl | 13.7 ± 0.9  | 13.0 ± 0.9  | 14.3 ± 0.7  | 13.9 ± 1.1  |
| CRN            | mg/dl | 0.47 ± 0.02 | 0.51 ± 0.03 | 0.50 ± 0.03 | 0.50 ± 0.02 |
| Glc            | mg/dl | 134 ± 19    | 128 ± 8     | 130 ± 7     | 130 ± 9     |
| PL             | mg/dl | 100 ± 8     | 105 ± 5     | 106 ± 8     | 110 ± 9     |
| TG             | mg/dl | 125 ± 36    | 117 ± 23    | 99 ± 18     | 132 ± 22    |
| †Cho           | mg/dl | 51 ± 3      | 54 ± 6      | 57 ± 4      | 58 ± 6      |
| FCho           | mg/dl | 12.4 ± 6.6  | 13.8 ± 6.8  | 9.6 ± 1.1   | 11.8 ± 3.8  |
| AlP            | mU/ml | 349 ± 27    | 327 ± 25    | 355 ± 12    | 340 ± 17    |
| AlT            | mU/ml | 61 ± 12     | 60 ± 10     | 62 ± 11     | 52 ± 9      |
| Ast            | mU/ml | 86 ± 8      | 83 ± 9      | 99 ± 4      | 86 ± 12     |
| ChE            | mU/ml | 158 ± 28    | 153 ± 27    | 163 ± 18    | 184 ± 24    |
| γ-GT           | mU/ml | 0.83 ± 1.24 | 0.12 ± 0.17 | 0.82 ± 1.11 | 0.01 ± 0.01 |
| Ca             | mg/ml | 9.5 ± 0.4   | 9.5 ± 0.2   | 9.4 ± 0.1   | 10.1 ± 0.7  |
| P              | mg/ml | 7.1 ± 0.6   | 7.4 ± 0.3   | 7.3 ± 0.2   | 7.4 ± 0.4   |
| Na             | mEq/l | 135 ± 1     | 136 ± 1     | 136 ± 0     | 137 ± 1     |
| K              | mEq/l | 4.9 ± 0.3   | 4.8 ± 0.3   | 5.0 ± 0.2   | 5.1 ± 0.4   |
| Cl             | mEq/l | 104 ± 1     | 103 ± 1     | 104 ± 1     | 105 ± 2     |

Values represent mean ± S.D.:

\* and \*\* show significant difference from the control at p < 0.05 and p < 0.01, respectively.

表 1 2 Pigment Blue 15 の 28 日間反復投与毒性試験  
雌 - 血液生化学的検査

| Group (mg/kg) | 0              |             | 40             |             | 200            |             | 1000           |             |
|---------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|
|               | No. of Animals |             | No. of Animals |             | No. of Animals |             | No. of Animals |             |
| TP            | 5              | 5           | 5              | 5           | 5              | 5           | 5              | 5           |
| Alb           | 5.83 ± 0.14    | 5.84 ± 0.18 | 5.84 ± 0.18    | 5.84 ± 0.18 | 6.00 ± 0.12    | 6.00 ± 0.12 | 5.96 ± 0.11    | 5.96 ± 0.11 |
| A/G           | 4.16 ± 0.11    | 4.09 ± 0.15 | 4.09 ± 0.15    | 4.09 ± 0.15 | 4.23 ± 0.11    | 4.23 ± 0.11 | 4.25 ± 0.07    | 4.25 ± 0.07 |
| BUN           | 2.49 ± 0.08    | 2.35 ± 0.18 | 2.35 ± 0.18    | 2.35 ± 0.18 | 2.40 ± 0.18    | 2.40 ± 0.18 | 2.50 ± 0.16    | 2.50 ± 0.16 |
| CRN           | 12.6 ± 2.0     | 13.6 ± 1.6  | 13.6 ± 1.6     | 13.6 ± 1.6  | 13.8 ± 1.1     | 13.8 ± 1.1  | 13.3 ± 0.5     | 13.3 ± 0.5  |
| Glc           | 0.49 ± 0.01    | 0.48 ± 0.04 | 0.48 ± 0.04    | 0.48 ± 0.04 | 0.52 ± 0.03    | 0.52 ± 0.03 | 0.48 ± 0.03    | 0.48 ± 0.03 |
| PL            | 112 ± 10       | 104 ± 7     | 104 ± 7        | 104 ± 7     | 108 ± 11       | 108 ± 11    | 109 ± 4        | 109 ± 4     |
| TG            | 137 ± 7        | 137 ± 14    | 137 ± 14       | 137 ± 14    | 141 ± 6        | 141 ± 6     | 144 ± 12       | 144 ± 12    |
| TCho          | 148 ± 24       | 132 ± 25    | 132 ± 25       | 132 ± 25    | 143 ± 40       | 143 ± 40    | 114 ± 24       | 114 ± 24    |
| FCho          | 71 ± 7         | 71 ± 7      | 71 ± 7         | 71 ± 7      | 75 ± 6         | 75 ± 6      | 81 ± 6         | 81 ± 6      |
| ALP           | 18.2 ± 6.5     | 18.0 ± 5.5  | 18.0 ± 5.5     | 18.0 ± 5.5  | 14.6 ± 1.4     | 14.6 ± 1.4  | 18.7 ± 6.9     | 18.7 ± 6.9  |
| AIT           | 205 ± 20       | 199 ± 21    | 199 ± 21       | 199 ± 21    | 202 ± 28       | 202 ± 28    | 196 ± 14       | 196 ± 14    |
| Ast           | 46 ± 9         | 58 ± 9      | 58 ± 9         | 58 ± 9      | 52 ± 7         | 52 ± 7      | 45 ± 5         | 45 ± 5      |
| ChE           | 97 ± 13        | 97 ± 12     | 97 ± 12        | 97 ± 12     | 97 ± 12        | 97 ± 12     | 90 ± 15        | 90 ± 15     |
| γ-GT          | 1228 ± 125     | 1059 ± 72   | 1059 ± 72      | 1059 ± 72   | 1159 ± 154     | 1159 ± 154  | 1189 ± 47      | 1189 ± 47   |
| Ca            | 1.78 ± 2.09    | 1.25 ± 1.70 | 1.25 ± 1.70    | 1.25 ± 1.70 | 1.74 ± 1.50    | 1.74 ± 1.50 | 0.23 ± 0.36    | 0.23 ± 0.36 |
| P             | 9.4 ± 0.2      | 9.4 ± 0.2   | 9.4 ± 0.2      | 9.4 ± 0.2   | 9.4 ± 0.3      | 9.4 ± 0.3   | 9.7 ± 0.3      | 9.7 ± 0.3   |
| Na            | 5.9 ± 0.2      | 5.4 ± 0.7   | 5.4 ± 0.7      | 5.4 ± 0.7   | 5.5 ± 0.5      | 5.5 ± 0.5   | 5.4 ± 0.6      | 5.4 ± 0.6   |
| K             | 135 ± 1        | 136 ± 1     | 136 ± 1        | 136 ± 1     | 137 ± 1        | 137 ± 1     | 137 ± 1        | 137 ± 1     |
| Cl            | 4.5 ± 0.2      | 4.4 ± 0.1   | 4.4 ± 0.1      | 4.4 ± 0.1   | 4.4 ± 0.3      | 4.4 ± 0.3   | 4.4 ± 0.2      | 4.4 ± 0.2   |
|               | 105 ± 1        | 105 ± 1     | 105 ± 1        | 105 ± 1     | 105 ± 1        | 105 ± 1     | 104 ± 2        | 104 ± 2     |

Values represent mean ± S.D.  
\* and \*\* show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

表 13 Pigment Blue 15 の 28日間反復投与毒性試験  
回復群 雄一血液生化学的検査

|      | Group (mg/kg)  |           |           |           |           |
|------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|      | 0              | 40        | 200       | 1000      |           |
|      | No. of Animals |           |           |           |           |
|      | 5              | 0         | 0         | 5         |           |
| TP   | g/dl           | 6.38±0.18 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 6.25±0.12 |
| Alb  | g/dl           | 4.39±0.18 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 4.24±0.09 |
| A/G  |                | 2.21±0.17 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 2.12±0.08 |
| BUN  | mg/dl          | 22.9±3.0  | 0.0±0.0   | 0.0±0.0   | 20.6±1.8  |
| CRN  | mg/dl          | 0.40±0.02 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.40±0.02 |
| Glc  | mg/dl          | 124±7     | 0±0       | 0±0       | 122±13    |
| PL   | mg/dl          | 119±11    | 0±0       | 0±0       | 115±12    |
| TG   | mg/dl          | 153±40    | 0±0       | 0±0       | 160±36    |
| TCho | mg/dl          | 59±7      | 0±0       | 0±0       | 56±7      |
| FCho | mg/dl          | 12.4±1.8  | 0.0±0.0   | 0.0±0.0   | 16.0±4.9  |
| AIP  | mU/ml          | 224±16    | 0±0       | 0±0       | 216±10    |
| AIt  | mU/ml          | 52±9      | 0±0       | 0±0       | 49±10     |
| Ast  | mU/ml          | 87±3      | 0±0       | 0±0       | 87±6      |
| ChE  | mU/ml          | 193±31    | 0±0       | 0±0       | 202±10    |
| γ-GT | mU/ml          | 0.11±0.22 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.01±0.01 |
| Ca   | mg/ml          | 9.6±0.1   | 0.0±0.0   | 0.0±0.0   | 9.6±0.1   |
| P    | mg/ml          | 7.4±0.5   | 0.0±0.0   | 0.0±0.0   | 7.3±0.2   |
| Na   | mEq/l          | 139±1     | 0±0       | 0±0       | 140±1     |
| K    | mEq/l          | 4.8±0.2   | 0.0±0.0   | 0.0±0.0   | 4.9±0.2   |
| Cl   | mEq/l          | 102±2     | 0±0       | 0±0       | 104±2     |

Values represent mean ± S. D.

\* and \*\* show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

表 14 Pigment Blue 15 の 28 日間反復投与毒性試験  
回復群 雌 - 血液生化学的検査

| Group (mg/kg) | 0              |             | 40             |             | 200            |             | 1000           |   |
|---------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|-------------|----------------|---|
|               | No. of Animals |             | No. of Animals |             | No. of Animals |             | No. of Animals |   |
|               | 5              | 5           | 5              | 5           | 5              | 5           | 5              | 5 |
| TP            | 6.13 ± 0.10    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 6.29 ± 0.22    | a |
| Alb           | 4.14 ± 0.11    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 4.33 ± 0.10    | a |
| A/G           | 2.08 ± 0.09    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 2.22 ± 0.17    | a |
| BUN           | 18.2 ± 1.1     | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 17.4 ± 0.7     | a |
| CRN           | 0.48 ± 0.02    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.46 ± 0.03    | a |
| Glc           | 118 ± 6        | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 115 ± 9        | a |
| PL            | 172 ± 18       | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 185 ± 21       | a |
| TG            | 143 ± 71       | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 166 ± 55       | a |
| ↑Cho          | 99 ± 11        | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 105 ± 11       | a |
| FCho          | 22.5 ± 3.4     | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 22.9 ± 3.3     | a |
| ALP           | 148 ± 21       | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 160 ± 16       | a |
| ALT           | 45 ± 9         | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 52 ± 11        | a |
| Ast           | 70 ± 5         | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 78 ± 8         | a |
| ChE           | 1068 ± 99      | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 1356 ± 66      | a |
| γ-GT          | 0.25 ± 0.46    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.00 ± 0.00    | 0.00 ± 0.00 | 0.76 ± 1.68    | a |
| Ca            | 9.4 ± 0.1      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 9.5 ± 0.2      | a |
| P             | 5.3 ± 0.7      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 4.8 ± 0.4      | a |
| Na            | 140 ± 1        | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 140 ± 1        | a |
| K             | 4.3 ± 0.2      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 0.0 ± 0.0      | 0.0 ± 0.0   | 4.4 ± 0.1      | a |
| Cl            | 105 ± 1        | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 0 ± 0          | 0 ± 0       | 106 ± 2        | a |

Values represent mean ± S.D.

\* and \*\* show significant difference from the control at p<0.05 and p<0.01, respectively.

表 15 Pigment Blue 15 の28日間反復投与毒性試験  
尿検査

|   | pH    |     | 蛋白  |   | カヒリノゲン |   | ケトン体 |   | ブドウ糖 |   | 潜血 |   |
|---|-------|-----|-----|---|--------|---|------|---|------|---|----|---|
|   | 6.0   | 6.5 | 7.0 | - | ±      | + | ++   | - | ±    | + | -  | ± |
| 雄 | Cont. | 2   | 2   | 1 | 3      | 2 | 5    | 4 | 1    | 5 | 3  | 2 |
|   | 40    | 3   | 1   | 1 | 1      | 2 | 2    | 5 | 0    | 5 | 5  | 5 |
|   | 200   | 3   | 2   | 1 | 1      | 3 | 1    | 5 | 4    | 5 | 4  | 1 |
|   | 1,000 | 2   | 2   | 1 | 1      | 3 | 1    | 5 | 5    | 5 | 3  | 2 |
| 雌 | Cont. | 1   | 3   | 1 | 3      | 2 | 5    | 5 | 5    | 5 | 4  | 1 |
|   | 40    | 2   | 2   | 1 | 4      | 1 | 5    | 5 | 5    | 5 | 5  | 5 |
|   | 200   | 2   | 3   | 1 | 3      | 2 | 5    | 5 | 5    | 5 | 5  | 5 |
|   | 1,000 | 3   | 2   | 1 | 3      | 1 | 5    | 5 | 5    | 5 | 5  | 5 |

表 1 6 Pigment Blue 15 の 28 日間反復投与毒性試験  
雄一臓器重量

| Dose                  | CONT.       |              |             |             |   |
|-----------------------|-------------|--------------|-------------|-------------|---|
|                       | 40 MG/KG    | 200 MG/KG    | 1000 MG/KG  |             |   |
| No. of Animals        | 5           |              |             |             |   |
| BODY WEIGHT g         | 214.5 ± 10. | 211.5 ± 10.8 | 212.6 ± 8.2 | 217.8 ± 5.2 |   |
| Absolute Organ Weight |             |              |             |             |   |
| BRAIN g               | 1.73 ± 0.05 | 1.73 ± 0.03  | 1.75 ± 0.02 | 1.73 ± 0.04 |   |
| HEART g               | 0.68 ± 0.03 | 0.65 ± 0.06  | 0.66 ± 0.02 | 0.68 ± 0.02 |   |
| LUNG g                | 0.80 ± 0.02 | 0.78 ± 0.08  | 0.94 ± 0.08 | 0.87 ± 0.11 | * |
| LIVER g               | 6.30 ± 0.31 | 5.99 ± 0.45  | 6.33 ± 0.54 | 6.41 ± 0.20 |   |
| KIDNEY g              | 1.35 ± 0.11 | 1.29 ± 0.07  | 1.37 ± 0.07 | 1.37 ± 0.06 |   |
| SPLEEN g              | 0.41 ± 0.03 | 0.40 ± 0.02  | 0.43 ± 0.03 | 0.44 ± 0.02 |   |
| TESTIS g              | 2.42 ± 0.09 | 2.46 ± 0.13  | 2.50 ± 0.09 | 2.46 ± 0.08 |   |
| ADRENAL mg            | 29.4 ± 3.7  | 33.4 ± 3.6   | 34.6 ± 1.1  | 32.6 ± 1.5  |   |
| SALIVARY g            | 0.41 ± 0.05 | 0.40 ± 0.03  | 0.42 ± 0.08 | 0.41 ± 0.01 |   |
| THYMUS g              | 0.35 ± 0.06 | 0.30 ± 0.05  | 0.33 ± 0.03 | 0.34 ± 0.04 |   |
| Relative Organ Weight |             |              |             |             |   |
| BRAIN %               | 0.81 ± 0.04 | 0.82 ± 0.04  | 0.82 ± 0.04 | 0.80 ± 0.03 |   |
| HEART %               | 0.32 ± 0.01 | 0.31 ± 0.02  | 0.31 ± 0.02 | 0.31 ± 0.01 |   |
| LUNG %                | 0.37 ± 0.01 | 0.37 ± 0.05  | 0.44 ± 0.05 | 0.40 ± 0.05 |   |
| LIVER %               | 2.93 ± 0.07 | 2.83 ± 0.10  | 2.98 ± 0.16 | 2.94 ± 0.07 |   |
| KIDNEY %              | 0.63 ± 0.05 | 0.61 ± 0.04  | 0.64 ± 0.01 | 0.63 ± 0.03 |   |
| SPLEEN %              | 0.19 ± 0.01 | 0.19 ± 0.01  | 0.20 ± 0.01 | 0.20 ± 0.01 |   |
| TESTIS %              | 1.13 ± 0.07 | 1.16 ± 0.03  | 1.18 ± 0.05 | 1.13 ± 0.03 |   |
| ADRENAL mg %          | 13.8 ± 2.2  | 15.8 ± 1.1   | 16.3 ± 1.1  | 15.0 ± 1.0  |   |
| SALIVARY %            | 0.19 ± 0.02 | 0.19 ± 0.02  | 0.20 ± 0.03 | 0.19 ± 0.01 |   |
| THYMUS %              | 0.16 ± 0.02 | 0.14 ± 0.03  | 0.16 ± 0.02 | 0.15 ± 0.02 |   |

Values indicate mean ± S.D.

Level of significance : \* p<0.05 in comparison with control value  
: \*\* p<0.01 in comparison with control value



表 17 Pigment Blue 15 の 28 日間反復投与毒性試験  
雌一臓器重量

| Dose                  | CONT.          |             | 40 MG/KG    |             | 200 MG/KG   |   | 1000 MG/KG |   |
|-----------------------|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---|------------|---|
|                       | No. of Animals | 5           | 5           | 5           | 5           | 5 | 5          | 5 |
| BODY WEIGHT           | g              | 151.1 ± 2.2 | 150.4 ± 2.5 | 150.3 ± 2.1 | 145.5 ± 4.9 | † |            |   |
| Absolute Organ Weight |                |             |             |             |             |   |            |   |
| BRAIN                 | g              | 1.66 ± 0.01 | 1.68 ± 0.04 | 1.67 ± 0.04 | 1.66 ± 0.03 |   |            |   |
| HEART                 | g              | 0.47 ± 0.01 | 0.45 ± 0.03 | 0.49 ± 0.01 | 0.48 ± 0.03 |   |            |   |
| LUNG                  | g              | 0.66 ± 0.03 | 0.65 ± 0.06 | 0.66 ± 0.02 | 0.67 ± 0.05 |   |            |   |
| LIVER                 | g              | 3.94 ± 0.22 | 3.97 ± 0.15 | 3.92 ± 0.17 | 3.97 ± 0.17 |   |            |   |
| KIDNEY                | g              | 0.98 ± 0.05 | 0.98 ± 0.03 | 0.96 ± 0.05 | 1.00 ± 0.04 |   |            |   |
| SPLEEN                | g              | 0.31 ± 0.02 | 0.32 ± 0.05 | 0.32 ± 0.04 | 0.32 ± 0.03 |   |            |   |
| OVARY                 | mg             | 50.8 ± 7.9  | 50.4 ± 5.9  | 57.4 ± 6.8  | 56.4 ± 8.0  |   |            |   |
| ADRENAL               | mg             | 42.4 ± 1.8  | 42.8 ± 2.3  | 40.8 ± 1.5  | 44.6 ± 5.9  |   |            |   |
| SALIVARY              | g              | 0.31 ± 0.04 | 0.29 ± 0.02 | 0.29 ± 0.02 | 0.31 ± 0.02 |   |            |   |
| THYMUS                | g              | 0.29 ± 0.04 | 0.33 ± 0.02 | 0.29 ± 0.03 | 0.33 ± 0.05 |   |            |   |
| Relative Organ Weight |                |             |             |             |             |   |            |   |
| BRAIN                 | %              | 1.10 ± 0.02 | 1.12 ± 0.04 | 1.11 ± 0.02 | 1.15 ± 0.04 |   |            |   |
| HEART                 | %              | 0.31 ± 0.00 | 0.30 ± 0.02 | 0.32 ± 0.01 | 0.33 ± 0.02 |   |            |   |
| LUNG                  | %              | 0.44 ± 0.02 | 0.43 ± 0.04 | 0.44 ± 0.02 | 0.46 ± 0.03 |   |            |   |
| LIVER                 | %              | 2.61 ± 0.13 | 2.64 ± 0.14 | 2.61 ± 0.12 | 2.73 ± 0.17 |   |            |   |
| KIDNEY                | %              | 0.65 ± 0.03 | 0.65 ± 0.02 | 0.64 ± 0.03 | 0.69 ± 0.05 |   |            |   |
| SPLEEN                | %              | 0.21 ± 0.01 | 0.21 ± 0.04 | 0.22 ± 0.03 | 0.22 ± 0.03 |   |            |   |
| OVARY                 | mg %           | 33.6 ± 5.1  | 33.5 ± 3.7  | 38.2 ± 4.8  | 38.8 ± 5.5  |   |            |   |
| ADRENAL               | mg %           | 28.1 ± 1.0  | 28.4 ± 1.2  | 27.2 ± 1.0  | 30.7 ± 4.2  |   |            |   |
| SALIVARY              | g %            | 0.20 ± 0.03 | 0.19 ± 0.01 | 0.19 ± 0.02 | 0.22 ± 0.02 |   |            |   |
| THYMUS                | g %            | 0.19 ± 0.02 | 0.22 ± 0.02 | 0.19 ± 0.02 | 0.23 ± 0.03 |   |            |   |

Values indicate mean ± S.D.

Level of significance : † p < 0.05 in comparison with control value  
 †† p < 0.01 in comparison with control value

表 18 Pigment Blue 15 の 28 日間反復投与毒性試験  
回復群 雄 - 臓器重量

| Dose                  |    | CONT.        |             | 1000 MG/KG |
|-----------------------|----|--------------|-------------|------------|
| No. of Animals        | 5  | 5            | 5           | 5          |
| BODY WEIGHT           | g  | 242.3 ± 12.7 | 254.7 ± 7.3 |            |
| Absolute Organ Weight |    |              |             |            |
| BRAIN                 | g  | 1.77 ± 0.05  | 1.81 ± 0.05 |            |
| HEART                 | g  | 0.70 ± 0.05  | 0.72 ± 0.01 |            |
| LUNG                  | g  | 0.88 ± 0.03  | 0.94 ± 0.04 | *          |
| LIVER                 | g  | 6.62 ± 0.52  | 7.24 ± 0.32 |            |
| KIDNEY                | g  | 1.50 ± 0.11  | 1.61 ± 0.11 |            |
| SPLEEN                | g  | 0.47 ± 0.03  | 0.54 ± 0.03 | **         |
| TESTIS                | g  | 2.57 ± 0.07  | 2.74 ± 0.12 | *          |
| ADRENAL               | mg | 34.8 ± 2.6   | 38.8 ± 1.8  | *          |
| SALIVARY              | g  | 0.40 ± 0.01  | 0.45 ± 0.03 | *          |
| THYMUS                | g  | 0.33 ± 0.06  | 0.33 ± 0.03 | *          |
| Relative Organ Weight |    |              |             |            |
| BRAIN                 | g  | 0.73 ± 0.03  | 0.71 ± 0.03 |            |
| HEART                 | g  | 0.29 ± 0.02  | 0.28 ± 0.01 |            |
| LUNG                  | g  | 0.36 ± 0.01  | 0.37 ± 0.02 |            |
| LIVER                 | g  | 2.73 ± 0.15  | 2.84 ± 0.10 |            |
| KIDNEY                | g  | 0.62 ± 0.02  | 0.63 ± 0.04 |            |
| SPLEEN                | g  | 0.19 ± 0.01  | 0.21 ± 0.01 |            |
| TESTIS                | g  | 1.06 ± 0.05  | 1.08 ± 0.07 | *          |
| ADRENAL               | mg | 14.4 ± 1.1   | 15.3 ± 1.1  |            |
| SALIVARY              | g  | 0.16 ± 0.01  | 0.18 ± 0.01 |            |
| THYMUS                | g  | 0.14 ± 0.03  | 0.13 ± 0.01 |            |

Values indicate mean ± S.D.  
Level of significance : \* p < 0.05 in comparison with control value  
                          \*\* p < 0.01 in comparison with control value

表 19 Pigment Blue 15 の 28 日間反復投与毒性試験  
回復群 雌一臓器重量

| Dose                  |      | CONT.       |  | 1000 MG/KG  |  |
|-----------------------|------|-------------|--|-------------|--|
| No. of Animals        |      | 5           |  | 5           |  |
| BODY WEIGHT           | g    | 165.2 ± 6.7 |  | 170.4 ± 9.5 |  |
| Absolute Organ Weight |      |             |  |             |  |
| BRAIN                 | g    | 1.68 ± 0.04 |  | 1.68 ± 0.05 |  |
| HEART                 | g    | 0.53 ± 0.04 |  | 0.51 ± 0.02 |  |
| LUNG                  | g    | 0.84 ± 0.29 |  | 0.71 ± 0.03 |  |
| LIVER                 | g    | 4.12 ± 0.25 |  | 4.13 ± 0.11 |  |
| KIDNEY                | g    | 1.00 ± 0.07 |  | 1.03 ± 0.06 |  |
| SPLEEN                | g    | 0.37 ± 0.02 |  | 0.39 ± 0.05 |  |
| OVARY                 | mg   | 55.4 ± 10.7 |  | 57.8 ± 6.5  |  |
| ADRENAL               | mg   | 45.4 ± 4.0  |  | 41.6 ± 6.1  |  |
| SALIVARY              | g    | 0.32 ± 0.02 |  | 0.31 ± 0.02 |  |
| THYMUS                | g    | 0.31 ± 0.03 |  | 0.30 ± 0.03 |  |
| Relative Organ Weight |      |             |  |             |  |
| BRAIN                 | g/g  | 1.02 ± 0.05 |  | 0.99 ± 0.06 |  |
| HEART                 | g/g  | 0.32 ± 0.02 |  | 0.30 ± 0.01 |  |
| LUNG                  | g/g  | 0.50 ± 0.16 |  | 0.42 ± 0.04 |  |
| LIVER                 | g/g  | 2.49 ± 0.12 |  | 2.43 ± 0.15 |  |
| KIDNEY                | g/g  | 0.61 ± 0.02 |  | 0.60 ± 0.01 |  |
| SPLEEN                | g/g  | 0.22 ± 0.01 |  | 0.23 ± 0.03 |  |
| OVARY                 | mg/g | 33.5 ± 6.4  |  | 34.0 ± 4.4  |  |
| ADRENAL               | mg/g | 27.5 ± 2.4  |  | 24.4 ± 3.5  |  |
| SALIVARY              | g/g  | 0.19 ± 0.01 |  | 0.18 ± 0.01 |  |
| THYMUS                | g/g  | 0.18 ± 0.01 |  | 0.18 ± 0.02 |  |

Values indicate mean ± S.D.

Level of significance : \* p<0.05 in comparison with control value  
: \*\* p<0.01 in comparison with control value

表 20 Pigment Blue 15 の 28日間反復投与毒性試験  
病理組織学的検査

| Organ<br>Findings<br>Grade | Sex            | Male |    |     |      | Female |    |     |      |
|----------------------------|----------------|------|----|-----|------|--------|----|-----|------|
|                            | Dose(mg/kg)    | 0    | 40 | 200 | 1000 | 0      | 40 | 200 | 1000 |
|                            | No. of animals | 5    | 5  | 5   | 5    | 5      | 5  | 5   | 5    |
| Heart                      |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| cardiac muscle             |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| round cell infiltration    | ±              | 1    |    | 1   | 1    |        |    |     |      |
|                            | +              |      |    | 1   |      |        |    |     |      |
| Lung                       |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| peribronchus               |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| cell infiltration          | ±              |      | 1  | 3   | 3    | 3      | 4  | 5   | 3    |
|                            | +              | 4    | 4  | 2   | 2    | 2      | 1  |     | 2    |
| alveolar wall              |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| thickening                 | ±              |      | 2  | 1   |      | 1      | 2  | 1   | 2    |
|                            | +              | 2    | 2  |     |      |        |    | 2   | 2    |
|                            | ++             |      |    | 2   | 1    |        |    |     |      |
| cell infiltration          | ±              | 2    | 1  |     |      |        |    |     | 3    |
|                            | +              |      |    |     | 1    |        |    |     |      |
|                            | ++             |      |    | 1   |      |        |    |     |      |
| blue crystallization       | ±              |      | 1  |     |      |        | 1  | 1   |      |
|                            | +              |      | 2  | 1   |      |        |    | 2   |      |
|                            | ++             |      |    | 2   | 1    |        |    |     |      |
| alveolar space             |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| foamy cell infiltration    | ±              | 3    |    | 3   |      |        |    | 1   | 1    |
|                            | +              |      |    |     | 1    |        |    | 1   |      |
| Liver                      |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| focal necrosis             | ±              | 1    |    |     |      |        |    |     |      |
| single cell necrosis       | ±              | 2    | 2  | 2   | 1    | 3      | 3  | 3   | 1    |
|                            | +              |      |    |     |      | 1      |    |     |      |
| Kidney                     |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| tubules                    |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| eosinophilic body          | ++             | 5    | 5  | 5   | 5    |        |    |     |      |
| calcification              | ±              |      |    |     |      | 2      | 3  | 4   | 2    |
| Stomach                    |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| glandular stomach          |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| laminarproliferation       |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| ~ submucosa                |                |      |    |     |      |        |    |     |      |
| lymphocyte aggregation     | +              |      |    | 1   | 1    |        |    |     |      |

± : slight, + : mild, ++ : moderate,

表 2 1 Pigment Blue 15 の 28日間反復投与毒性試験  
回復群 - 病理組織学的検査

| Organ<br>Findings<br>Grade | Sex            | Male |      | Female |      |
|----------------------------|----------------|------|------|--------|------|
|                            | Dose(mg/kg)    | 0    | 1000 | 0      | 1000 |
|                            | No. of animals | 5    | 5    | 5      | 5    |
| <b>Heart</b>               |                |      |      |        |      |
| cardiac muscle             |                |      |      |        |      |
| round cell infiltration    | ±              | 2    | 2    |        |      |
| <b>Lung</b>                |                |      |      |        |      |
| peribronchus               |                |      |      |        |      |
| cell infiltration          | ±              | 5    | 5    | 2      | 3    |
| alveolar wall              |                |      |      |        |      |
| thickening                 | ±              |      |      |        | 1    |
|                            | +              |      | 1    | 1      |      |
| cell infiltration          | ±              |      |      | 1      | 1    |
| foreign body giant cell    | +              |      | 1    |        |      |
| granuloma                  | ±              |      | 1    | 1      |      |
|                            | +              |      | 1    |        |      |
| blue crystallization       | ++             |      | 1    |        |      |
| alveolar space             |                |      |      |        |      |
| foamy cell infiltration    | ±              | 1    | 1    | 2      |      |
| <b>Liver</b>               |                |      |      |        |      |
| single cell necrosis       | ±              | 2    | 2    | 4      | 4    |
| <b>Kidney</b>              |                |      |      |        |      |
| tubules                    |                |      |      |        |      |
| eosinophilic body          | ++             | 5    | 5    |        |      |
| calcification              | ±              |      |      | 3      | 3    |

± : slight, + : mild, ++ : moderate,