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±1 ℃、55±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 (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。体重と摂餌量は週二回（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、ウロラブスティクス（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20μl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50μlの5%EDTA-2K水溶液で希釈し、スピナーを用いて塗抹標本を作製し、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ｵｰﾄｱﾅﾗｲｻﾞｰで表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、肺の割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照群が対照群および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Pigmennt 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。

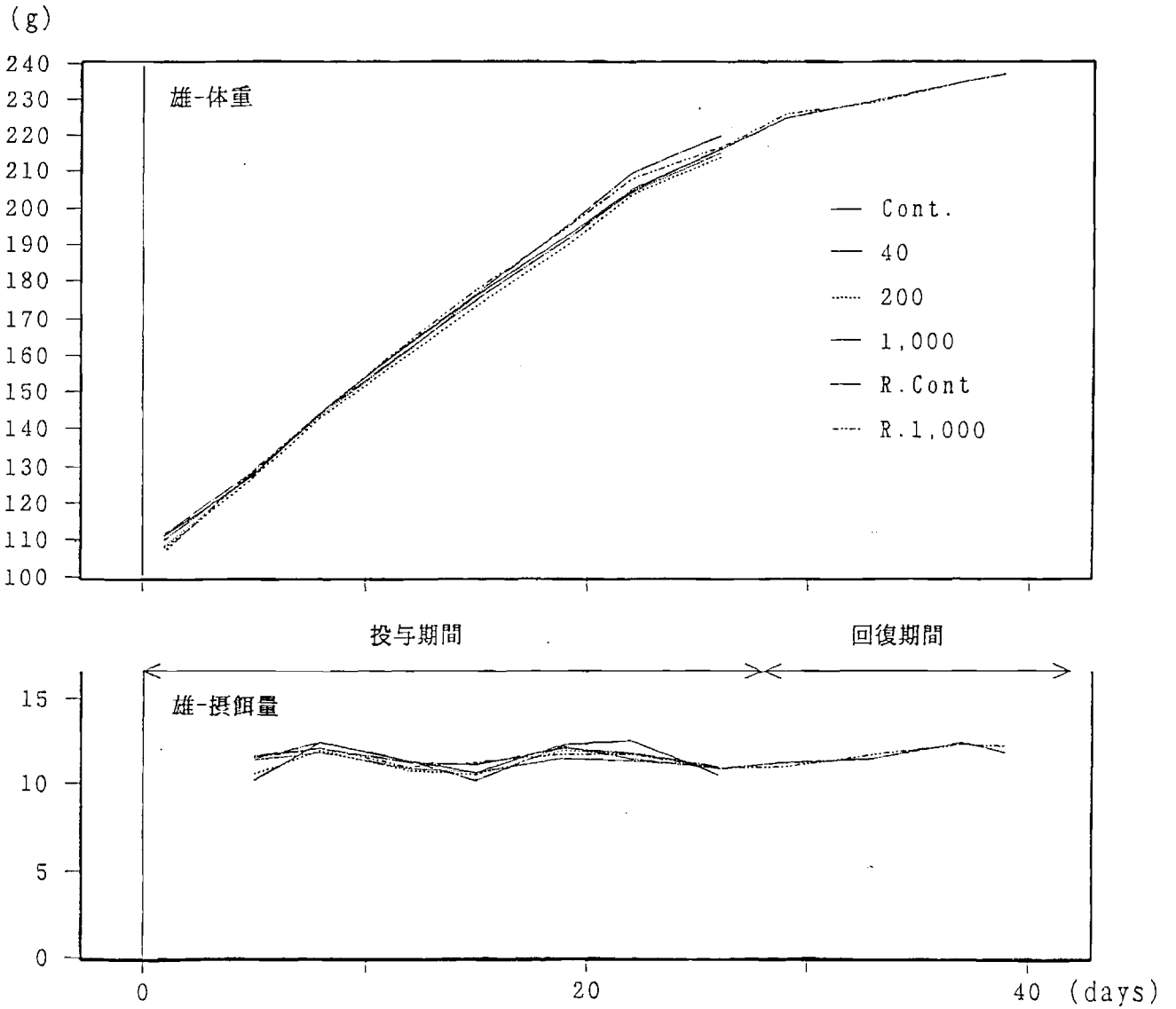

図 1　Pigment Blue 15 の28日間反復投与毒性試験

雄 ― 体重及び摂餌量

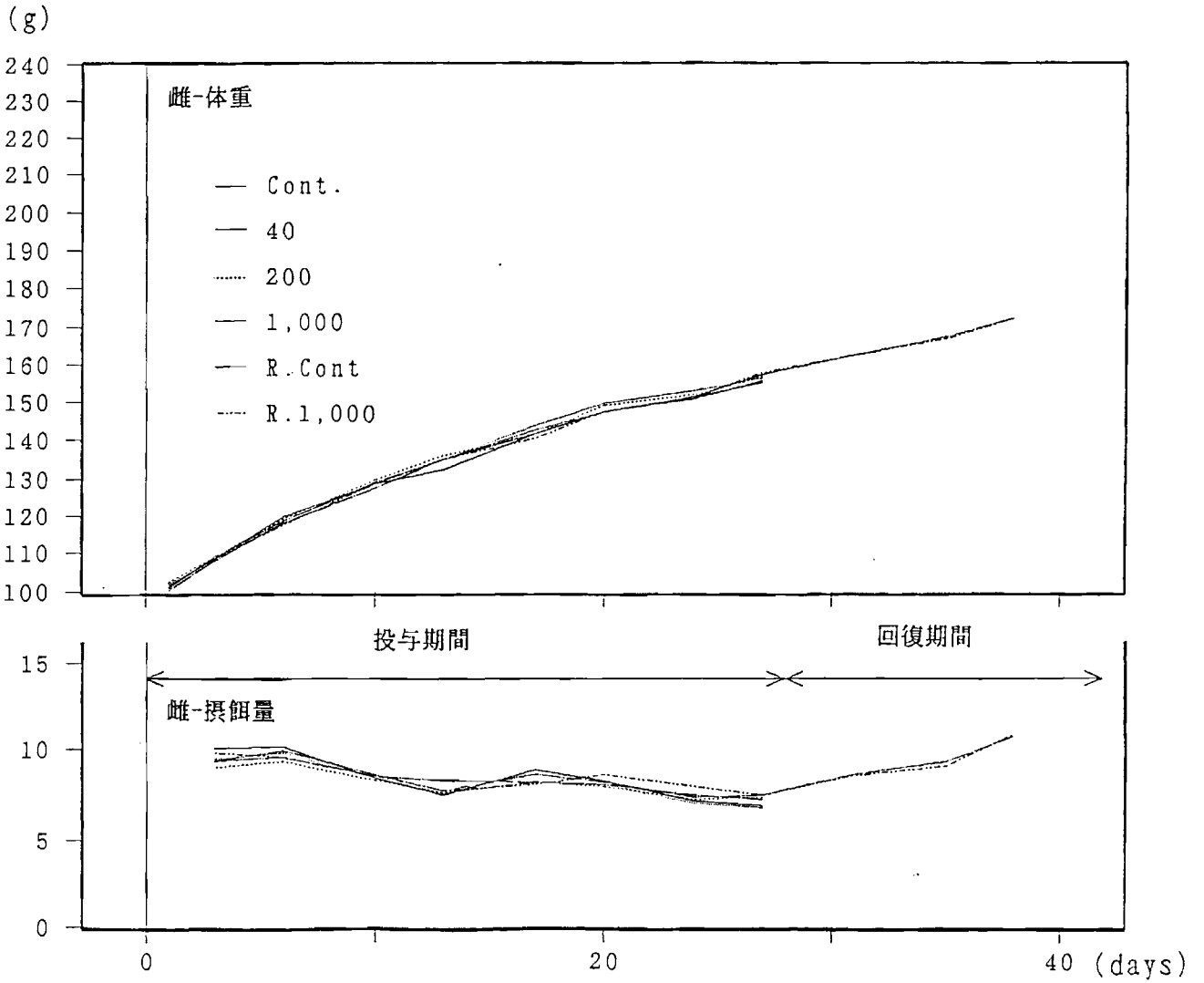

図 2　Pigment Blue 15 の28日間反復投与毒性試験
雌－体重及び摂餌量

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 HEC-120A]		
赤血球数 red blood cell count	RBC	
ﾍﾓｸﾞﾛﾋﾞﾝ 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 pletelet 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[日立ｵｰﾄｱﾅﾗｲｻﾞｰ7150型]		
総蛋白 total protein	TP	GORNALL, Wako
ｱﾙﾌﾞﾐﾝ 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
ﾌﾞﾄﾞｳ糖 glucose	Glc	SCHMIDT, BMY
ﾘﾝ脂質 phospho lipid	PL	TAKAYAMA, Wako
中性脂肪 triglycerides	TG	WAHLEFELD, 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ｾﾞ alkaline phosphatase	AlP	TIETZ, BMY
ｱﾗﾆﾝ ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ alanine aminotransferase	AlT	BERGMEYER, BMY
ｱｽﾊﾟﾗﾃｰﾄｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ aspartate aminotransferase	AsT	BERGMEYER, BMY
ｺﾘﾝｴｽﾃﾗｰｾﾞ cholinesterase	ChE	KNEDEL, BMY
γ-ｸﾞﾙﾀﾐｰﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ 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:ﾍﾞｰﾘﾝｶﾞ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－体重　Mean(g)±SD

群 (mg/kg)	動物数	1	5	8	12	15	19	22	26	29	33	37	39 (日)
Cont.	10	111.3 ±3.0	127.8 ±3.3	144.7 ±3.8	162.9 ±3.0	176.3 ±5.0	192.0 ±5.7	205.3 ±6.3	216.3 ±9.0				
40	10	108.4 ±3.5	128.3 ±4.6	143.6 ±5.8	161.6 ±6.1	176.4 ±6.5	192.0 ±7.9	204.3 ±9.9	215.2 ±13.0				
200	10	108.0 ±3.4	127.0 ±4.4	143.0 ±4.9	160.6 ±6.9	173.7 ±7.3	189.5 ±9.7	203.9 ±8.9	213.8 ±7.0				
1,000	10	111.8 ±4.0	128.6 ±4.8	144.5 ±5.8	163.6 ±6.0	177.1 ±6.6	194.9 ±8.0	209.4 ±8.4	219.9 ±7.8				
R.Cont.	10	110.0 ±4.6	128.4 ±4.7	143.8 ±5.7	162.1 ±7.4	175.3 ±8.2	191.2 ±10.6	204.9 ±12.6	216.4 ±13.7	224.7 ±14.1	229.7 ±13.2	234.8 ±13.7	236.9 ±14.6
R.1,000	10	106.9 ±4.0	129.0 ±2.5	144.4 ±2.4	164.0 ±3.9	178.0 ±4.5	194.4 ±6.2	207.8 ±6.7	216.6 ±8.2	225.8 ±9.4	229.5 ±7.9	234.8 ±7.6	237.1 ± 9.6

表　3　　Pigment Blue 15 の 28日間反復投与毒性試験
雌－体重　Mean(g)±SD

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

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

群 (mg/kg)	5	8	12	15	19	22	26	29	33	37	39 (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－摂餌量(g/rat/day)

群 (mg/kg)	3	6	10	13	17	20	24	27	31	35	38 (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－血液学的検査

Group (mg/kg)		0	40		200		1000	
No. of Animals		5	5		5		5	
RBC	10^{12} /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		16.2± 0.3	
PCV	%	54.0± 2.6	53.3± 1.0		52.1± 1.0		51.9± 1.3	
MCV	fl	54.7± 1.3	55.2± 0.5		55.2± 0.5		55.2± 0.4	
MCH	pg	17.0± 0.2	17.1± 0.2		17.3± 0.3		17.2± 0.3	
MCHC	g/dl	31.1± 0.4	30.9± 0.3		31.2± 0.3		31.1± 0.3	
RDW		19.78± 0.73	19.68± 0.33		19.92± 0.33		20.08± 0.60	
Plt	10^{12} /l	0.66± 0.08	0.62± 0.11		0.65± 0.04		0.65± 0.07	
PDW		8.82± 0.61	8.62± 0.86		8.62± 0.70		9.02± 1.05	
MPV	fl	7.34± 0.34	7.18± 0.41		7.26± 0.37		7.46± 0.35	
P-LCR	%	12.6± 2.1	11.7± 2.9		12.7± 2.8		13.6± 2.7	
WBC	10^{3} /l	8.60± 1.21	7.90± 1.24		8.16± 0.71		8.92± 1.89	
W-SCR	%	75.9± 3.8	76.1± 2.2		77.1± 2.1		74.9± 6.0	
Neut-B	%	0.0± 0.0	0.0± 0.0		0.2± 0.4		0.1± 0.2	
Neut-S	%	21.8± 4.7	24.7± 4.8		22.2± 3.8		26.5± 2.5	
Eosino	%	0.7± 0.6	0.7± 0.3		1.0± 1.0		0.9± 0.7	
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		72.5± 3.0	
Mono	%	0.2± 0.4	0.1± 0.2		0.1± 0.2		0.0± 0.0	
Ebl	/200 WBC	0.1± 0.1	0.0± 0.1		0.2± 0.1		0.1± 0.2	

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－血液学的検査

Group (mg/kg)		0	40		200		1000	
No. of Animals		5	5		5		5	
RBC	10^{12} /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^{12} /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^{9} /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	@
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		5	0		0		5	
RBC	10^{12} /l	10.44± 0.39	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	@	16.9± 0.4	
PCV	%	54.1± 1.6	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	53.8± 1.8	
MCV	fl	51.8± 0.8	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	52.1± 0.8	
MCH	pg	16.2± 0.3	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	16.3± 0.3	
MCHC	g/dl	31.3± 0.5	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	31.4± 0.4	
RDW		19.12± 0.25	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	18.90± 0.22	
Plt	10^{12} /l	0.61± 0.09	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	0.70± 0.05	
PDW		8.56± 0.89	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	8.78± 0.33	
MPV	fl	7.20± 0.36	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	7.16± 0.25	
P-LCR	%	11.8± 2.6	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	11.2± 1.9	
WBC	10^{3} /l	8.72± 1.29	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	9.14± 1.45	
W-SCR	%	74.5± 1.7	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	76.1± 5.1	
Neut-B	%	0.0± 0.0	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@
Neut-S	%	22.2± 3.4	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	19.7± 4.6	
Eosino	%	1.6± 1.1	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	1.1± 1.0	
Baso	%	0.0± 0.0	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@
Lympho	%	75.8± 3.7	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	78.5± 3.7	
Mono	%	0.4± 0.7	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	0.7± 0.6	
Ebl	/200 WBC	0.1± 0.1	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	0.1± 0.1	

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		5	0		0		5	
RBC	10^{12} /l	9.71± 0.25	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	9.72± 0.26	
Hb	g/dl	16.6± 0.1	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	16.5± 0.1	
PCV	%	51.3± 0.9	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	51.1± 1.0	
MCV	fl	52.8± 1.0	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	52.6± 0.5	
MCH	pg	17.1± 0.3	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	17.0± 0.3	
MCHC	g/dl	32.4± 0.4	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	32.3± 0.4	
RDW		18.38± 0.29	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	18.40± 0.48	
Plt	10^{12} /l	0.73± 0.08	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	0.67± 0.07	
PDW		7.88± 0.58	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	8.86± 0.50	*
MPV	fl	6.90± 0.28	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	7.30± 0.20	*
P-LCR	%	9.6± 1.9	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	12.4± 1.9	
WBC	10^{9} /l	7.36± 1.13	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	6.36± 0.59	
W-SCR	%	79.8± 4.0	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	74.1± 6.9	
Neut-B	%	0.0± 0.0	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	0.2± 0.4	@
Neut-S	%	17.3± 2.9	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	20.9± 3.1	
Eosino	%	2.2± 0.7	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	1.5± 0.6	
Baso	%	0.0± 0.0	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@
Lympho	%	79.6± 2.9	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	76.8± 3.1	
Mono	%	0.9± 0.5	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	0.6± 0.4	
Ebl	/200 WBC	0.1± 0.1	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１１　Pigment Blue 15 の28日間反復投与毒性試験
雄－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
TCho	mg/dl	51± 3	54± 6	57± 4	58± 6
PCho	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１２　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		5	5	5	5
TP	g/dl	5.83± 0.14	5.84± 0.18	6.00± 0.12	5.96± 0.11
Alb	g/dl	4.16± 0.11	4.09± 0.15	4.23± 0.11	4.25± 0.07
A/G		2.49± 0.08	2.35± 0.18	2.40± 0.18	2.50± 0.16
BUN	mg/dl	12.6± 2.0	13.6± 1.6	13.8± 1.1	13.3± 0.5
CRN	mg/dl	0.49± 0.01	0.48± 0.04	0.52± 0.03	0.48± 0.03
Glc	mg/dl	112± 10	104± 7	108± 11	109± 4
PL	mg/dl	137± 7	137± 14	141± 6	144± 12
TG	mg/dl	148± 24	132± 25	143± 40	114± 24
TCho	mg/dl	71± 7	71± 7	75± 6	81± 6
FCho	mg/dl	18.2± 6.5	18.0± 5.5	14.6± 1.4	18.7± 6.9
ALP	mU/ml	205± 20	199± 21	202± 28	196± 14
ALT	mU/ml	46± 9	58± 12	52± 7	45± 5
AsT	mU/ml	97± 13	97± 12	97± 12	90± 15
ChE	mU/ml	1228± 125	1059± 72	1159± 154	1189± 47
γ-GT	mU/ml	1.78± 2.09	1.25± 1.70	1.74± 1.50	0.23± 0.36
Ca	mg/ml	9.4± 0.2	9.4± 0.2	9.4± 0.3	9.7± 0.3
P	mg/ml	5.9± 0.2	5.4± 0.7	5.5± 0.5	5.4± 0.6
Na	mEq/l	135± 1	136± 1	137± 1	* 137± 1
K	mEq/l	4.5± 0.2	4.4± 0.1	4.4± 0.3	4.4± 0.2
Cl	mEq/l	105± 1	105± 1	105± 1	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－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
AlP	mU/ml	224± 16	0± 0	@	0± 0	@	216± 10
AlT	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		5	0		0		5	
TP	g/dl	6.13± 0.10	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	6.29± 0.22	
Alb	g/dl	4.14± 0.11	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	4.33± 0.10	*
A/G		2.08± 0.09	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	2.22± 0.17	
BUN	mg/dl	18.2± 1.1	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	17.4± 0.7	
CRN	mg/dl	0.48± 0.02	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	0.46± 0.03	
Glc	mg/dl	118± 6	0± 0	@	0± 0	@	115± 9	
PL	mg/dl	172± 18	0± 0	@	0± 0	@	185± 21	
TG	mg/dl	143± 71	0± 0	@	0± 0	@	166± 55	
TCho	mg/dl	99± 11	0± 0	@	0± 0	@	105± 11	
FCho	mg/dl	22.5± 3.4	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	22.9± 3.3	
AlP	mU/ml	148± 21	0± 0	@	0± 0	@	160± 16	
AlT	mU/ml	45± 9	0± 0	@	0± 0	@	52± 11	
AsT	mU/ml	70± 5	0± 0	@	0± 0	@	78± 8	
ChE	mU/ml	1068± 99	0± 0	@	0± 0	@	1356± 66	**
γ-GT	mU/ml	0.25± 0.46	0.00± 0.00	@	0.00± 0.00	@	0.76± 1.68	
Ca	mg/ml	9.4± 0.1	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	9.5± 0.2	
P	mg/ml	5.3± 0.7	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	4.8± 0.4	
Na	mEq/l	140± 1	0± 0	@	0± 0	@	140± 1	
K	mEq/l	4.3± 0.2	0.0± 0.0	@	0.0± 0.0	@	4.4± 0.1	
Cl	mEq/l	105± 1	0± 0	@	0± 0	@	106± 2	

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				ｳﾛﾋﾞﾘﾉｰｹﾞﾝ			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			5	0		5			5		
	200	3	2			1	3	1	5			4	1		5			4	1	
	1,000	2	2	1		1	3	1	5			5	0		5			3	2	
雌	Cont.	1	3	1		3	2		5			5			5			4	1	
	40	2	2	1		4	1		5			5			5			5		
	200	2	3			3	2		5			5			5			5		
	1,000	3	2		1	3	1		5			5			5			5		

表１６　Pigment Blue 15 の28日間反復投与毒性試験

雄－臓器重量

Dose		CONT.	40 MG/KG	200 MG/KG	1000 MG/KG
No. of Animals		5	5	5	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	g %	0.81 ± 0.04	0.82 ± 0.04	0.82 ± 0.04	0.80 ± 0.03
HEART	g %	0.32 ± 0.01	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.02	0.31 ± 0.01
LUNG	g %	0.37 ± 0.01	0.37 ± 0.05	0.44 ± 0.05	0.40 ± 0.05
LIVER	g %	2.93 ± 0.07	2.83 ± 0.10	2.98 ± 0.16	2.94 ± 0.07
KIDNEY	g %	0.63 ± 0.05	0.61 ± 0.04	0.64 ± 0.01	0.63 ± 0.03
SPLEEN	g %	0.19 ± 0.01	0.19 ± 0.01	0.20 ± 0.01	0.20 ± 0.01
TESTIS	g %	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	g %	0.19 ± 0.02	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.01
THYMUS	g %	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－臓器重量

Dose		CONT.	40 MG/KG	200 MG/KG	1000 MG/KG
No. of Animals		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	g %	1.10 ± 0.02	1.12 ± 0.04	1.11 ± 0.02	1.15 ± 0.04
HEART	g %	0.31 ± 0.00	0.30 ± 0.02	0.32 ± 0.01	0.33 ± 0.02
LUNG	g %	0.44 ± 0.02	0.43 ± 0.04	0.44 ± 0.02	0.46 ± 0.03
LIVER	g %	2.61 ± 0.13	2.64 ± 0.14	2.61 ± 0.12	2.73 ± 0.17
KIDNEY	g %	0.65 ± 0.03	0.65 ± 0.02	0.64 ± 0.03	0.69 ± 0.05
SPLEEN	g %	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	
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－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 %	1.02 ± 0.05	0.99 ± 0.06
HEART	g %	0.32 ± 0.02	0.30 ± 0.01
LUNG	g %	0.50 ± 0.16	0.42 ± 0.04
LIVER	g %	2.49 ± 0.12	2.43 ± 0.15
KIDNEY	g %	0.61 ± 0.02	0.60 ± 0.01
SPLEEN	g %	0.22 ± 0.01	0.23 ± 0.03
OVARY	mg %	33.5 ± 6.4	34.0 ± 4.4
ADRENAL	mg %	27.5 ± 2.4	24.4 ± 3.5
SALIVARY	g %	0.19 ± 0.01	0.18 ± 0.01
THYMUS	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

Sex		Male				Female			
Organ Findings / Dose(mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
Grade / 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									
laminapropuria ～ submucosa									
lymphocyte aggregation	+			1	1				

± : slight,　+ : mild,　++ : moderate,

表２１　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 Findings	Sex	Male		Female	
	Dose(mg/kg)	0	1000	0	1000
Grade	No. of animals	5	5	5	5
Heart					
cardiac muscle					
round cell infiltration	±	2	2		
Lung					
peribronchus					
cell infiltration	±	5	5	2	3
alveolar wall					
thickening	±				1
	+		1	1	
cell infiltration	±			1	1
forgin body giant cell	+		1		
granuloma	±		1	1	
	+		1		
blue crystallization	++		1		
alveolar space					
foamy cell infiltration	±	1	1	2	
Liver					
single cell necrosis	±	2	2	4	4
Kidney					
tubules					
eosinophilic body	++	5	5		
calcification	±			3	3

± : slight,　+ : mild,　++ : moderate,