

最 終 報 告 書

モノオレイン酸グリセリルのラットを用いる
反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験
(試験番号 : 03-305)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目 次

要約	1 頁
緒言	2
目的	2
材料および方法	2
1. 被験物質	2
2. 動物および飼育条件	3
3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法	4
4. 観察および検査	4
1) 親動物に関する項目	4
(1) 一般状態観察	5
(2) 詳細な臨床観察	5
(3) 感覚反射機能検査	5
(4) 着地開脚幅、握力および自発運動量	5
(5) 体重および摂餌量	6
(6) 雌の性周期検査	6
(7) 交配および分娩状態観察	6
(8) 雄の尿検査	6
(9) 血液学検査	7
(10) 血液生化学検査	7
(11) 剖検および器官重量	8
(12) 病理組織学検査	8
2) 新生児に関する項目	9
(1) 産児数、性比および外表観察	9
(2) 一般状態観察	9
(3) 体重	9
(4) 病理学検査	9
5. 統計解析	9

結果	11
1. 反復投与毒性	11
1) 一般状態および死亡	11
2) 詳細な臨床観察	11
3) 感覚反射機能検査	11
4) 着地開脚幅、握力および自発運動量	11
5) 体重	11
6) 摂餌量	12
7) 雄の尿検査	12
8) 血液学検査	12
9) 血液生化学検査	12
10) 剖検	13
11) 器官重量	13
12) 病理組織学検査	13
2. 生殖発生毒性	14
1) 親動物に及ぼす影響	14
(1) 性周期検査	14
(2) 交尾率および受胎率	14
(3) 黄体数、着床数および着床率	14
(4) 出産率および妊娠期間	14
(5) 分娩および哺育状態	14
2) 新生児に及ぼす影響	15
(1) 生存性および体重	15
(2) 形態	15
考察	16
文献	18

添付資料

A 図・群別平均値表

Figures 1, 2	体重	1
Figure 3, 4	摂餌量	4

Tables 1, 2	死亡率	7
Tables 3, 4	一般状態	9
Tables 5, 6	詳細な臨床観察	12
Tables 7, 8	感覚反射機能検査	37
Tables 9, 10	着地開脚幅, 握力および自発運動量	41
Tables 11, 12	体重	45
Tables 13, 14	摂餌量	48
Table 15	雄の尿検査	51
Tables 16, 17	血液学検査	55
Tables 18, 19	血液生化学検査	59
Tables 20, 21	剖検	63
Tables 22, 23	器官重量	65
Tables 24~26	病理組織学検査	69
Table 27	生殖に及ぼす影響	73
Table 28	新生児に及ぼす影響	74
Table 29	新生児の外表所見	75
Table 30	新生児の内臓所見	76

要 約

モノオレイン酸グリセリルの 0, 100, 300 あるいは 1000mg/kg/day を、1群 12 匹の SD 系ラットに、交配開始 14 日前から、雄は 42 日間、雌は分娩後哺育 4 日まで経口投与し、本物質の反復投与毒性および生殖発生毒性について検討した。

1. 反復投与毒性

一般状態の観察、詳細な臨床観察、感覚反射機能検査、着地開脚幅、握力、自発運動量、体重、摂餌量、尿検査（雄のみ）、血液学検査、血液生化学検査、剖検、器官重量および病理組織学検査で、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。従って、ラットへの反復経口投与における無影響量（NOEL）は、雌雄とも 1000mg/kg/day 以上と結論された。

2. 生殖発生毒性

親動物の性周期（雌）、交尾成立期間、交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床率、出産率、分娩率、分娩および哺育状態に変化は認められなかった。児動物に対しても、総出産児数、新生児数、性比、出生率、体重、形態および哺育 4 日生存率に、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。従って、雌雄親動物の生殖能および児動物の発生に対する無影響量は、いずれも 1000 mg/kg/day 以上と結論された。

緒 言

モノオレイン酸グリセリルは、主に食品添加物「グリセリン脂肪酸エステル」として香料に用いられている。本物質の毒性に関して、WHO（世界保健機関）における食品添加物の安全性評価文章¹⁾では、グリセリン脂肪酸エステル類は腸でグリセリンと脂肪酸に完全に加水分解されること、その脂肪酸は食品中の脂質を構成する成分であり、グリセリンについては短期および長期の反復投与毒性試験、変異原性試験、生殖毒性試験などにより安全性が確認されていることから、香料としての微量摂取であれば安全性上問題はないと考えられている。しかしながら、本物質そのもの毒性に関する資料は殆どなく、評価を完結するまでに至っていない。本試験は、OECDにおける高生産量既存化学物質の安全性点検プログラムの一環として実施したものである。

目 的

モノオレイン酸グリセリルをラットに反復経口投与し、本物質の反復経口投与毒性および生殖発生毒性を検討した。

材料および方法

1. 被験物質

モノオレイン酸グリセリル (CAS No. 111-03-5) は、水に不溶、食物油およびクロロホルムに可溶な淡黄色の、常温ではロウ状塊を呈する物質である。試験には、

から提供された (純度 99.93%)

を、冷暗所 (2~6°C) 密栓下で保管し、使用した。用いた被験物質は、
に委託して投与終了後に分析し、使用期間中安定であったことを確認した。本物質の特性は、Appendix 1 に示す。

モノオレイン酸グリセリルの投与液は、コーン油 (ナカライトスク株式会社、ロット番号 V4N3566) を溶媒とし、所定の投与用量となる濃度の溶液に調製した。調製した投与液は、1日の使用量ごとに小分けして、使用時まで冷所 (2~6°C) 遮光下で密栓して保管した。投与液中の被験物質は、冷蔵庫内で 7 日間および室温下 1 日の計 8 日間の安定性が確認されているので (Appendix 2)，使用期限は調製後 7 日以内とした。初回に調製された投与液については分析し、所定の濃度で調製されていることを確認し

た (Appendix 3)。

2. 動物および飼育条件

動物は、SD 系 [Crj : CD(SD)IGS] ラットを用いた。ラットは、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター（神奈川県厚木市下古沢 795）から 8 週齢のものを搬入（雄 57 匹、雌 67 匹）し、11 日間試験環境に馴化させた。馴化期間中に検疫および雌については 10 日間の性周期観察も併せて行い、発育および一般健康状態が良好で、雌では性周期に異常の認められなかったものについて、投与開始前日に体重を測定し、体重分布の中央値に近い雄は 48 匹、雌は 58 匹を選び、10 週齢で試験に用いた。1 群の動物数は雌雄各 12 匹とし、雌についてはさらに対照群と最高用量群の回復群として各 5 匹からなる 2 群の衛星群を設け、無作為抽出法により群分けを行った。なお、雌の回復群については、交配を実施しなかった。雄の回復群については、投与 42 日に対照群と最高用量群の中から無作為抽出法によりそれぞれ 5 匹を選別し、回復群とした。群分け時の平均体重（体重範囲）は、雄 372 (352~426) g、雌 224 (192~249) g であった。

ラットは、温度 $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、換気回数 10 回以上／時（オールフレッシュエア方式）、照明 12 時間／日（午前 7 時点灯、午後 7 時消灯）に設定したバリアーシステム動物室（第 2 室）で、個体別にステンレス製金網ケージ [260W × 380D × 180 H(mm)] に収容し、これをステンレス製 5 段のラックに配置して飼育した。ただし、交配の成立した雌は、巣作り材料（ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社、ロット番号 16.7.7, 16.7.8）を入れたポリカーボネート製ケージ [265W × 426D × 200H(mm)] に収容し、分娩後は児動物と同居させた。飼料（固型飼料ラボ MR ストック、日本農産工業株式会社、ロット番号 040861, 040980-2）および飲料水（孔径 $1 \mu\text{m}$ のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水）は、それぞれ給餌器および自動給水装置、または給水瓶（ポリカーボネートケージの場合）により、自由に摂取させた。

動物の個体識別は、ラックおよびケージへの標識札の貼付、並びに耳パンチ法により行った。

飼育期間中、動物室の温度は $22.1 \sim 23.2^{\circ}\text{C}$ 、湿度は 48~61% の範囲で推移 (Appendix 4) し、また飼料、飲料水および巣作り材料中の汚染物質の分析結果 (Appendices 5,

6, 7) は、いずれも当研究所で設定した許容範囲内にあることが確認された。従って、動物の飼育期間を通じて、試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化はなかったものと判断された。

なお、本試験は「動物愛護及び管理に関する法律」および「実験動物の飼養及び保管等に関する基準」に準拠して実施した。

3. 投与量の設定、試験群の構成および投与方法

投与量は、投与量設定試験の結果に基づいて設定した。ラットに本物質の 2000 mg/kg を 3 日間反復経口投与し、一般状態および体重への影響を調べた結果、雌雄ともに変化は認められなかった。さらに、本被験物質をラットに 0, 30, 100, 300 および 1000 mg/kg/day で 14 日間反復経口投与し、一般状態の観察、体重および摂餌量の測定、血液学および血液生化学検査、剖検並びに器官重量の測定を行った。その結果、投与に起因する毒性影響は認められなかった。従って、本試験における用量は、試験法ガイドラインにおける上限量の 1000 mg/kg/day を最高用量とし、以下、300 および 100 mg/kg/day の計 3 用量を設定した。

試験群の構成は、①溶媒投与群（以下、対照群）、②被験物質の 100mg/kg/day 投与群（100mg/kg 群）、③同 300mg/kg/day 投与群（300mg/kg 群）、④同 1000mg/kg/day 投与群（1000mg/kg 群）の 4 群とした。

投与方法は、投与液量を体重 1kg 当たり 5mL とし、テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて、投与液を胃内に投与した。対照群には、溶媒として用いたコーン油を同様に投与した。各個体の投与液量は、至近日の測定体重を基に算出した。投与期間は、雌雄とも交配開始 14 日前から、雄は 42 日間、雌は交配および妊娠期間を経て分娩後の哺育 4 日まで、最短 42 日～最長 52 日間、1 日 1 回、午前中（概ね 9：00～12：00）に投与した。ただし、雌の回復群は、雄と同様に 42 日間投与した。

4. 観察および検査

1) 親動物に関する項目

親動物について、次の項目を観察或いは検査した。なお、感覚反射機能検査、着地開脚幅、握力、自発運動量、尿検査、血液学検査、血液生化学検査、器官重量および病理

組織学検査については、各群から無作為抽出法により雌雄各 5 匹を選び、検査の対象とした。

(1)一般状態観察

投与期間中毎日、概ね投与後 1 時間頃に動物の生死、外観、行動などについて観察した。また、これとは別に動物の生死などを朝夕の 2 回確認した。特に、妊娠、出産および哺育の状態については、注意深く観察した。

(2)詳細な臨床観察

投与開始前日およびその後は週 1 回、動物をケージから取り出す時およびケージ外のアルミ製オープンフィールド (370W×560D×40Hmm) で、ケージからの出し易さ、ケージから出す時の扱い易さ、体躯緊張（弛緩～強直）、皮膚（色）、毛並み、立毛、眼分泌物、眼瞼閉鎖状態、眼球突出、流涙、口鼻分泌物（汚れ）、流涎、下腹部被毛の尿による汚れ、肛門周囲の便による汚れ、発声、呼吸、姿勢、痙攣、振戦、探索行動（覚醒度）、警戒性、自発運動（活動性）、歩行（よろめき）、異常行動（自咬、後ろ向き歩行など）、常同（過度の毛繕い、反復旋回運動など）、意識不全（混迷、カタレプシー、昏睡）、四肢筋緊張度、排尿および排糞の 29 項目について観察し、認められた変化を評点 (Appendix 8) で記録した。動物には無作為化法で観察番号を付け、観察者以外の者が群や動物番号を表示したケージの標識札を観察番号のみ表示した標識札に替え、観察者は観察番号順に観察を行うことにより、投与内容が不明な状態で観察した。

(3)感覚反射機能検査

雄は最終投与日、雌は哺育期間中に 1 回、また回復群の雌雄は最終投与日および回復期間終了日に、聴覚反応（ピンセットで軽くケージを叩く音に対する驚愕反応）、視覚反応（顔面に棒を近づけた場合の接近反応）、触覚反応（腰部に触れた場合の反応）、耳介反射（耳介に触れた場合の耳介の反射）、痛覚反応（尾根部をピンセットで摘んだ場合の逃避、発声などの反応）、瞳孔反射（暗所から急に明るい場所に移した時の瞳孔の反射）、同側屈筋反応（後肢の足趾をピンセットで摘んだ場合の屈筋の反応）、眼瞼反射（眼瞼に接触した場合の眼瞼の反応）および正向反射（面上で動物を背臥位にした場合の正常姿勢にもどる反射）を調べ、認められた反応を評点 (Appendix 9) で記録した。

(4)着地開脚幅、握力および自発運動量

雄は投与 41 日、雌は哺育期間中に 1 回、また回復群の雌雄は最終投与日および回復

13日に、雄は30分間および60分間、雌は30分間の自発運動量（自発運動量測定装置、SUPERMEX、室町機械株式会社、動物が発する遠赤外線をセンサーが感知し、測定装置内区画間の移動回数を測定）、前肢および後肢の握力（ラット・マウス用握力測定装置、MK-380R/FR、室町機械株式会社）並びに着地開脚幅（足趾に墨を塗り、30cmの高さから落とした時の足跡の幅）を測定した。回復群の雌の自発運動量は、60分間も測定した。

(5)体重および摂餌量

体重は、雄については投与1（投与開始日、投与直前）、7、14、21、28、35および42日並びに回復7および14日、雌は投与1、7および14日、妊娠0、7、14および20日並びに哺育0および4日に、また衛星群として設けた雌の回復群については交配を行わないため、雄と同じ日に測定した。さらに、雌雄とも屠殺日に測定した。摂餌量は、体重測定日に合わせて、ケージごとに翌日までの24時間飼料消費量を測定した。ただし、摂餌量の最終測定日は、雄では投与41日、雌では哺育3日、回復群では回復13日とした。交配期間中の投与21および28日には、交尾の成立していない雌雄の摂餌量は測定しなかった。

(6)雌の性周期検査

雌について、馴化・検疫期間に引き続き、交配前の2週間を経て交配期間の交尾が確認されるまで、Giemsa染色による膣垢塗抹標本を作製し、鏡検により性周期段階の判定を行った。

(7)交配および分娩状態観察

交配前2週間の投与を終了（投与15日の午後）した雌雄を同一群内で1対1の組み合わせを作り、2週間を限度として交尾が確認されるまで連続同居させた。交配期間中は毎朝一定時刻（9:30頃）に交尾の確認を行い、交尾率[%] [(交尾動物数／同居動物数)×100]を算出した。交尾は、膣栓形成あるは膣垢中の精子の有無により確認し、確認された日を妊娠0日とした。分娩状態の観察も同じ時刻に行い、分娩の完了が確認された日を哺育0日とした。交配および分娩の観察結果から、各群について、受胎率[%] [(受胎雌数／交尾成立雌数)×100]、妊娠期間（妊娠0日から分娩の完了が確認された日までの日数）および出産率[%] [(生児出産雌数／妊娠雌数)×100]を算出した。

(8)雄の尿検査

投与 37 日および回復群については回復 9 日に、動物を約 3 時間代謝ケージに収容し、得られた尿について、外観の観察、試験紙法（マルティスティックス、バイエル・三共株式会社）による pH、潜血、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビンおよびウロビリノーゲンの定性的検査並びに沈渣の検査（URI-CELL 液、ケンブリッジケミカルプロダクト社、で染色して鏡検）を行った。さらに、18 時間収容して得られた尿について、尿量、比重（屈折計、エルマ光学株式会社）、ナトリウムおよびカリウム（電解質自動分析装置、NAKL-132、東亜電波工業株式会社）並びにその間（18 時間）の飲水量を測定した。

(9) 血液学検査

最終投与の翌日あるいは回復期間終了の翌日の解剖直前に、エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より採血した。動物は前日の午後 5 時より除餌し、水のみを給与した。採取した血液は 3 分割し、その一部は EDTA-2K で凝固阻止処理し、多項目自動血球計数装置（E-4000、東亜医用電子株式会社）により、赤血球数（電気抵抗検出方式）、血色素量（ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法）、ヘマトクリット値（パルス検出方式）、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度（以上、計算値）、白血球数および血小板数（以上、電気抵抗検出方式）を、また塗抹標本を作製して網状赤血球数（Brilliant cresyl blue 染色して鏡検）および白血球百分率（May-Giemsa 染色して鏡検）を測定した。また、血液の一部を 3.8% クエン酸ナトリウム液で凝固阻止処理して血漿を得、血液凝固自動測定装置（KC-10A、米国アーレンジング社）により、プロトロンビン時間（Quick 一段法）および活性化部分トロンボプラスチン時間（エラチノ酸活性化法）を測定した。

(10) 血液生化学検査

採取した血液の一部から血清を分離し、生化学自動分析装置（JCA-BM8 型クリナライザー、日本電子株式会社）により、総タンパク（ビューレット法）、アルブミン（BCG 法）、A/G 比（計算値）、血糖（GluK¹⁾-G-6-PDH²⁾ 法）、総コレステロール（酵素法、CES³⁾-CO⁴⁾-POD⁵⁾ 系）、トリグリセライド（酵素法、LPL⁶⁾-GK⁷⁾-GPO⁸⁾-POD⁵⁾ 系）、総ビリルビン（ジアゾ法）、尿素窒素（ウレアーゼ・UV 法）、クレアチニン（Jaffe 法）、AST、ALT、ALP（以上、JSCC⁹⁾ 法）、γ-GTP（SSCC 法¹⁰⁾）、LDH（SFBC 法¹¹⁾）、ChE(BTC¹²⁾-DTNB¹³⁾ 法）、カルシウム（OCPC 法）および無機リン（酵素法、PNP¹⁴⁾）

-XOD¹⁵⁾ -POD⁵⁾ 系) を、また電解質自動分析装置 (NAKL-132, 東亜電波工業株式会社)により、ナトリウム、カリウムおよび塩素(以上、イオン電極法)を測定した。

1) グルコキナーゼ, 2) グルコース-6-リン酸脱水素酵素, 3) コレステロールエステラーゼ, 4) コレステロールオキシダーゼ, 5) ペルオキシダーゼ, 6) リポプロテインリパーゼ, 7) グリセロールキナーゼ, 8) L- α -グリセロリン酸オキシダーゼ, 9) 日本臨床化学会, 10)スカンジナビア臨床化学会, 11) フランス臨床生物学会, 12) ブチリルチオコリン, 13) 5, 5'-ジチオビス-2-ニトロ安息香酸, 14) プリンヌクレオンドホスフォリラーゼ, 15) キサンチンオキシダーゼ

(11)剖検および器官重量

雄の計画屠殺動物は投与 42 日の翌日、雌では分娩し哺育も順調であった例は哺育 5 日、交尾の成立しなかった例は交配期間終了後 24 日(投与 52 日の翌日)、交尾は成立したが分娩予定の 4 日後まで分娩が認められなかった例はその翌日、また、回復群については回復 14 日の翌日に、それぞれエーテル麻酔下で放血屠殺し、体表、開口部粘膜および内部諸器官を肉眼的に観察した。また、各群雌雄各 5 匹の肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓、脳、心臓、下垂体、甲状腺および精嚢並びに全ての雄の精巣および精巣上体を秤量(絶対重量)し、屠殺日の体重に基づいて対体重比(相対重量)を算出した。なお、対器官は左右を一括して、下垂体および甲状腺は固定後に秤量した。雌については、卵巣の黄体数および子宮の着床数を調べ、着床率(%) [(着床数／黄体数) × 100]を算出した。

(12)病理組織学検査

全例について下記器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液(精巣、精巣上体はブアン液で前固定)で固定し、保存した。

〔脳、下垂体、甲状腺、胸腺、気管・肺(固定液を注入後浸漬)、胃、腸、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、骨髄(大腿骨)、リンパ節(頸部リンパ節、腸間膜リンパ節)、乳腺、その他肉眼的異常部位〕

病理組織学検査は、対照群および 1000mg/kg 群の雌雄各 5 匹のこれら保存器官について実施した。精巣については、精子形成サイクル検査(ステージⅡ-Ⅲ, V, VII および X II)も行った。また、各群の肉眼的異常部位については全例について検査した。交

尾不成立の対および交配は成立したが分娩予定の 4 日後まで分娩が認められなかった対は、雌については卵巢、子宮および下垂体、雄については精巣、精巣上体、前立腺および精嚢を検査した。検査は、常法に従ってパラフィン切片を作製し、H-E 染色を施して鏡検した。また、精子形成サイクル検査のために精巣の PAS 染色標本も作製した。

2) 新生児に関する項目

(1)産児数、性比および外観観察

分娩完了の確認後、各腹の産児数（生産児と死亡児の合計）を調べ、分娩率(%) [(総出産児数／着床率) × 100]を、また肛門と生殖突起の長短により性別を判定し、群ごとの性比を算出した。さらに、新生児について、口腔内を含む外観の異常を観察した。

(2)一般状態観察

毎日、一般状態および生死を確認し、出生率(%) [(出産確認時生児数／総出産児数) × 100]および哺育 4 日生存率(%) [(哺育 4 日の生児数／出産確認時生児数) × 100]を算出した。

(3)体重

新生児について、哺育 0 および 4 日に、雌雄別に各腹ごとの体重を測定し、1 匹当たりの平均体重を算出した。

(4)病理学検査

死亡例はその都度、生存例は哺育 4 日にエーテル麻酔下で放血死させ、胸部および腹部における主要器官について、肉眼的に観察した。

5. 統計解析

得られた平均値あるいは頻度について、対照群との有意差（危険率 5%以下）を、次 の方法で検定した。なお、出産児に関するデータは、1 腹の平均を 1 標本とした。

体重、体重増加量、摂餌量、着地開脚幅、握力、自発運動量、尿検査における定量的データ、血液学検査データ、血液生化学検査データ、器官重量、黄体数、着床数、交尾成立期間、妊娠期間、産児数、生児数、死亡児数などのパラメトリックデータについて、試験群が 3 群以上の場合は Bartlett の分散検定を行い、分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行った。分散が一様でない場合並びに白血球百分率、尿検査における定性

的データ，着床率，出生率，分娩率，性周期，新生児生存率などのノンパラメトリックデータは，Kruskal-Wallis の順位検定を行った。それらの結果有意差を認めた場合，Dunnett ないし Dunnett 型の検定法により試験群の比較を行った。試験群が 2 群の場合は，パラメトリックデータについて F 検定を行い，その結果分散が一様な場合は Student の t 検定を，分散が一様でない場合は Aspin-Welch の t 検定を行った。また，ノンパラメトリックデータは，Mann-Whitney の U 検定を行った。一般状態の観察，詳細な臨床観察，感覚反射機能検査，剖検および病理組織学検査における異常例の発現率，交尾率，受胎率，出産率，児動物の性比などのカテゴリカルデータについては，Fisher の直接確率法を用いて検定した。

結 果

1. 反復投与毒性

1) 一般状態および死亡 (Tables 1~4, Appendices 10~13)

300mg/kg 群の雌の 1 匹(No.532)で、投与 40 日以降に小さな腫瘍が下腹部に確認された。その他の動物では、投与および回復期間を通じて、一般状態の変化および死亡は認められなかった。

2) 詳細な臨床観察 (Tables 5, 6, Appendices 14, 15)

投与期間中および回復期間中の観察とも、被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。投与開始前検査でのハンドリング時において、各 12 匹中、2 個以上の排糞が 300mg/kg 群の雄で 6 匹に、一時的な発声が対照群の雌で 6 匹に認められ、いずれも他の群と比べてやや高率であったが、投与開始後はそれぞれ 3 および 2 匹以内の発現であった。

3) 感覚反射機能検査 (Tables 7, 8, Appendices 16, 17)

投与期間中および回復期間中の検査において、変化は認められなかった。

4) 着地開脚幅、握力および自発運動量 (Tables 9, 10, Appendices 18, 19)

投与期間中の検査では、変化は認められなかった。

回復期間中の検査では、1000mg/kg 群の雌の測定開始 60 分間の自発運動量に有意な高値が認められた。しかし、測定開始 30 分間の自発運動量には有意差は認められなかった。

5) 体重 (Figures 1, 2, Tables 11, 12, Appendices 20, 21)

投与期間中の体重および体重増加量に、有意な変化は認められなかった。

回復期間中では、1000mg/kg 群の雄の体重増加量が有意な高値を示したが、これはむしろ対照群の体重増加量の低値傾向によるものであった。なお、対照群で回復期間中に明らかな体重減少を示した 1 匹（動物番号 001）がみられたが、この例の投与期間中の体重増加は順調で、また回復期間中の一般状態に変化はなく、摂餌量やその

他の検査所見にも異常は認められていないことから、体重減少の原因を特定することはできなかった。

6) 摂餌量 (Figures 3, 4, Tables 13, 14, Appendices 22, 23)

投与期間中および回復期間中とも被験物質の投与による変化は認められなかった。

1000mg/kg 群の雌の投与 14 日における衛星群の摂餌量が有意な高値を示したが、対照群の当該日の測定値がやや低値であったことなどによる偶発的変化と判断された。

7) 雄の尿検査 (Table 15, Appendix 24)

投与期間中および回復期間中の検査において、有意な変化は認められなかった。

8) 血液学検査 (Tables 16, 17, Appendices 25, 26, 背景データ : Appendices 42, 43)

被験物質の投与による変化は認められなかった。投与期間終了時の検査で、被験物質投与各群の雄の活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は対照群に比べて全般的にやや低値を示し、100mg/kg 群および 300mg/kg 群には有意差が認められたが、変化に用量相関性は認められず、また背景データにおける正常範囲内の値であった。

回復期間終了時の検査では、各検査項目に有意な変化は認められなかった。

9) 血液生化学検査 (Tables 18, 19, Appendices 27, 28, 背景データ : Appendices 42, 43)

投与期間終了時の検査において、300mg/kg 群および 1000mg/kg 群の雌で無機リンの有意な高値が認められた。これらの値は対照群および 100mg/kg 群と比べるとやや高値であるものの用量相関性は明確でなく、また、300mg/kg 群の 1 匹のみが背景データにおける正常範囲をやや逸脱するが、その他はいずれも正常範囲の値であった。

回復期間終了時の検査において、1000mg/kg 群の雌のコリンエステラーゼが有意な高値を示したが、全ての個体が背景データの正常範囲の値であった。

10) 剖検 (Tables 20, 21, Appendices 29~31)

被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。また、後述の交尾不成立あるいは交尾は成立したが妊娠しなかった対においても、雌雄に変化は認められなかった。

被験物質の投与とは無関係に認められた所見としては、投与期間終了時の剖検で、胸腺の赤色域が対照群の雄の 1 匹に、また一般状態の観察において 300mg/kg 群の雌の 1 匹で触知された腫瘍は、右鼠径部皮下の $2.0 \times 2.5\text{cm}$ 大の腫瘍として確認された。回復期間終了時の剖検では、脾臓の被膜肥厚部を伴う大型化が対照群の雄の 1 匹および胸腺の赤色域が 1000mg/kg 群の雌の 1 匹に認められた。

11) 器官重量 (Tables 22, 23, Appendices 32~35)

投与期間終了時において、100mg/kg 群の雄に精嚢の絶対重量の有意な低値、100mg/kg の雌に脾臓の相対重量の有意な低値が認められた。しかしながら、用量相關的な変化ではなかった。

回復期間終了時において、1000mg/kg 群で雄に下垂体、1000mg/kg 群の雌に甲状腺のいずれも相対重量の有意な低値が認められた。

12) 病理組織学検査 (Tables 24~26, Appendices 29~31)

被験物質の投与に起因する変化は認められなかった。精巣の精子形成サイクル検査でも有意な変化は認められなかった。

被験物質の投与とは無関係な自然発生病変と判断された所見として、心臓の心筋変性・線維化、肺の泡沫細胞集簇および動脈壁鉱質沈着、肝臓の肝細胞脂肪変性および微小肉芽腫、腎臓の孤立性囊胞、皮質リンパ球浸潤、硝子円柱、皮髄境界部鉱質沈着および皮質線維化並びに胸腺の出血が対照群と 1000mg/kg 群に共通して、あるいは対照群にのみいずれも低い発現率で認められた。また、雄の腎臓の近位尿細管上皮硝子滴並びに雌雄の脾臓の髓外造血および褐色色素沈着が高い発現率で認められたが、1000mg/kg 群と対照群の間に発現率や変化の程度に差は認められなかった。また、1000mg/kg 群にのみ、いずれも軽度な前立腺の間質リンパ球浸潤が雄の 1 匹に、肺の間質炎症巣および肝臓の巣状壊死が雌の各 1 匹に認められたが、これらの変化はラットに自然発生的に認められる所見で、被験物質の投与とは無関係な変化と判断され

た。

剖検で被験物質の投与とは無関係に認められた皮下の腫瘍は乳腺の線維腺腫（良性）であった。胸腺の赤色域には出血、被膜の肥厚部を伴う大型化した脾臓には被膜の線維化を伴ううつ血が認められた。

対照群に認められた妊娠不成立の 1 対においては、雄で精巣の性上皮変性、精巣上体の精巣上体管内精子低減および前立腺の萎縮が認められ、雌の下垂体、卵巣および子宮には変化は認められなかった。1000mg/kg 群に認められた交尾不成立の 1 対では、雌雄の生殖器系器官および雌の下垂体には変化は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

1) 親動物に及ぼす影響

(1) 性周期検査 (Table 27, Appendices 36, 37)

群分けの翌日から交配前までの性周期検査において、各個体は 3.7～5.0 日で発情を回帰し、対照群を含む各投与群の平均性周期は 4.0～4.1 日を示し、有意な変化は認められなかった。

(2) 交尾率および受胎率 (Table 27, Appendix 38)

交尾不成立の 1 対が 1000mg/kg 群で、また交尾は成立したが妊娠しなかった 1 対が対照群で認められた。しかしながら、交尾はこの 1 対を除いて全例で成立し、交尾成立までに要する日数、交尾率および受胎率に有意な変化は認められなかった。1000mg/kg 群の交尾不成立の雌 (No. 546) は、交配前 2 週間の性周期は順調であったが、交配開始後 2 日から交配期間終了時まで発情休止期が持続した。

(3) 黄体数、着床数および着床率 (Table 27, Appendix 38)

黄体数、着床数および着床率に有意な変化は認められなかった。

(4) 出産率および妊娠期間 (Table 27, Appendix 38)

受胎した動物の全例に出産が認められ、全ての群で出産率は 100% であった。妊娠期間にも有意な変化は認められなかった。

(5) 分娩および哺育状態 (Table 27, Appendix 38)

分娩状態および哺育状態の異常は認められなかった。

2) 新生児に及ぼす影響

(1) 生存性および体重 (Table 28, Appendix 39)

一腹当たりの総出産児数、分娩率、哺育 0 日および 4 日の新生児数および体重、出産率、性比並びに哺育 4 日の生存率に有意な変化は認められなかった。新生児の一般状態にも変化は認められなかった。

(2) 形態 (Tables 29, 30, Appendices 40, 41)

いずれの群においても外表および内臓異常を有する児動物は認められなかった。内臓変異については、胸腺の頸部残留が対照群で 1 匹（発現率 0.6%）、300mg/kg 群で 1 匹（0.5%）および 1000mg/kg 群で 2 匹（1.3%）に、左臍動脈遺残が 100mg/kg 群で 1 匹（0.5%）および 1000mg/kg 群で 2 匹（1.3%）に、蛇行尿管が 100mg/kg で 1 匹（0.6%）、300mg/kg 群で 3 匹（2.0%）および 1000mg/kg 群で 2 匹（1.1%）に、腎盂拡張が 300mg/kg 群で 1 匹（0.7%）に、尿管拡張が 100mg/kg 群で 1 匹（0.6%）および 300mg/kg 群で 2 匹（1.4%）に認められた。これらの内臓変異を有する児動物は、対照群で 1 匹（0.6%）、100mg/kg 群で 3 匹（1.8%）、300mg/kg 群で 5 匹（3.3%）および 1000mg/kg 群で 6 匹（3.8%）であった。以上の内臓変異の種類別発現率およびいかの内臓変異を有する児動物の発現率において、対照群と被験物質投与各群との間に有意差は認められなかった。

考 察

1. 反復投与毒性について

一般状態の観察および詳細な臨床観察、感覺反射機能検査、着地開脚幅、握力、自発運動量などの神経行動学的観測、体重、摂餌量、尿検査において変化は認められなかつた。

血液学検査では 100mg/kg 群および 300mg/kg 群の雄で、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の有意な低値が認められたが、背景データにおける正常範囲（Appendix 42 参照）の変化で、用量相関性も認められなかつた。また、血液生化学検査では、300mg/kg 群および 1000mg/kg 群の雌で無機リンの有意な高値が認められたが、これも正常範囲の変化（Appendix 43 参照）で他に関連する変化も認められず、また、用量相関性も明らかではなかつた。従って、これら血液学検査および血液生化学検査における変化は、いずれも被験物質の投与とは無関係な所見と判断された。

器官重量では、100mg/kg 群で、雄に精嚢の絶対重量のみの有意な低値、雌に脾臓の相対重量のみの有意な低値が認められたが、いずれも用量相関性のみられない変化であり、病理組織学検査でもこれらの器官に変化が認められなかつたことから、被験物質の投与とは無関係な所見と考えられた。

病理組織学検査では、いずれの器官も被験物質の投与に起因する変化は認められなかつた。300mg/kg 群の雌の 1 匹に認められた乳腺の線維腺腫については、雌ラットでは比較的発現率の高い良性腫瘍^{2,3,4,5)}であり、自然発生的なものと判断される。

一方、回復群においては、雄は下垂体相対重量の低値、雌は甲状腺相対重量の低値並びに自発運動量およびコリンエステラーゼの高値が認められた。しかしながら、投与期間中および投与期間終了時の検査ではこのような変化傾向は認められず、いずれも軽度な変化であることから、遅発的な毒性影響を示唆するものではなく、これらについても投与とは無関係な所見と判断された。

グリセリン脂肪酸エステル類は腸でリバーゼにより容易に脂肪酸とグリセリンに加水分解されることが知られている¹⁾。オレイン酸は食品中の脂質を構成する成分である。グリセリンについても、最高濃度 10% 飼料添加によるラットへの 730 日間投与において、毒性影響は認められていない¹⁾。

本試験ではモノオレイン酸グリセリルのラットへの反復投与により、その安全性を確

認することができた。

2. 生殖発生毒性について

親動物の生殖能に関連して、性周期（雌）、交尾成立期間、交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床率、出産率および分娩率に変化は認められず、分娩および哺育状態にも異常は認められなかった。

1000mg/kg群で認められた交尾不成立の1対については、雌雄の生殖器系器官や雌の下垂体に病理組織学的变化は認められなかった。雌の性周期検査の結果から、スマア採取などの刺激による偽妊娠が疑われ、これが交尾不成立の原因になったものと推察され、被験物質の投与とは無関係な変化と判断された。

また対照群で認められた妊娠不成立の1対については、病理組織学検査の結果で雄に精巣の性上皮変性、精巣上体の精巣上体管内精子低減および前立腺の萎縮が認められ、妊娠不成立の原因と考えられた。

児動物の発生に関連して、総出産児数、新生児数、性比、出生率、体重、形態および哺育4日生存率に変化は認められなかった。

対照群を含む各投与群で少数例の内臓変異がみられたが、いずれも自然発生的に認められるもので⁶⁾、それらの発現率に有意差および用量相関性も認められなかった。また、何らかの内臓変異を有する児動物の発現率についても、いずれの群も当研究所の背景データにおける正常範囲（内臓変異を有する児動物発現率：0～6%）内の値であり、催奇形性を示唆する変化ではないと判断された。

以上の結果から、モノオレイン酸グリセリルのラットへの反復投与による無影響量（NOEL）は雌雄ともに1000mg/kg/day以上と結論された。また、雌雄親動物の生殖能および児動物の発生に対する無影響量も、1000mg/kg/day以上と結論された。

文 献

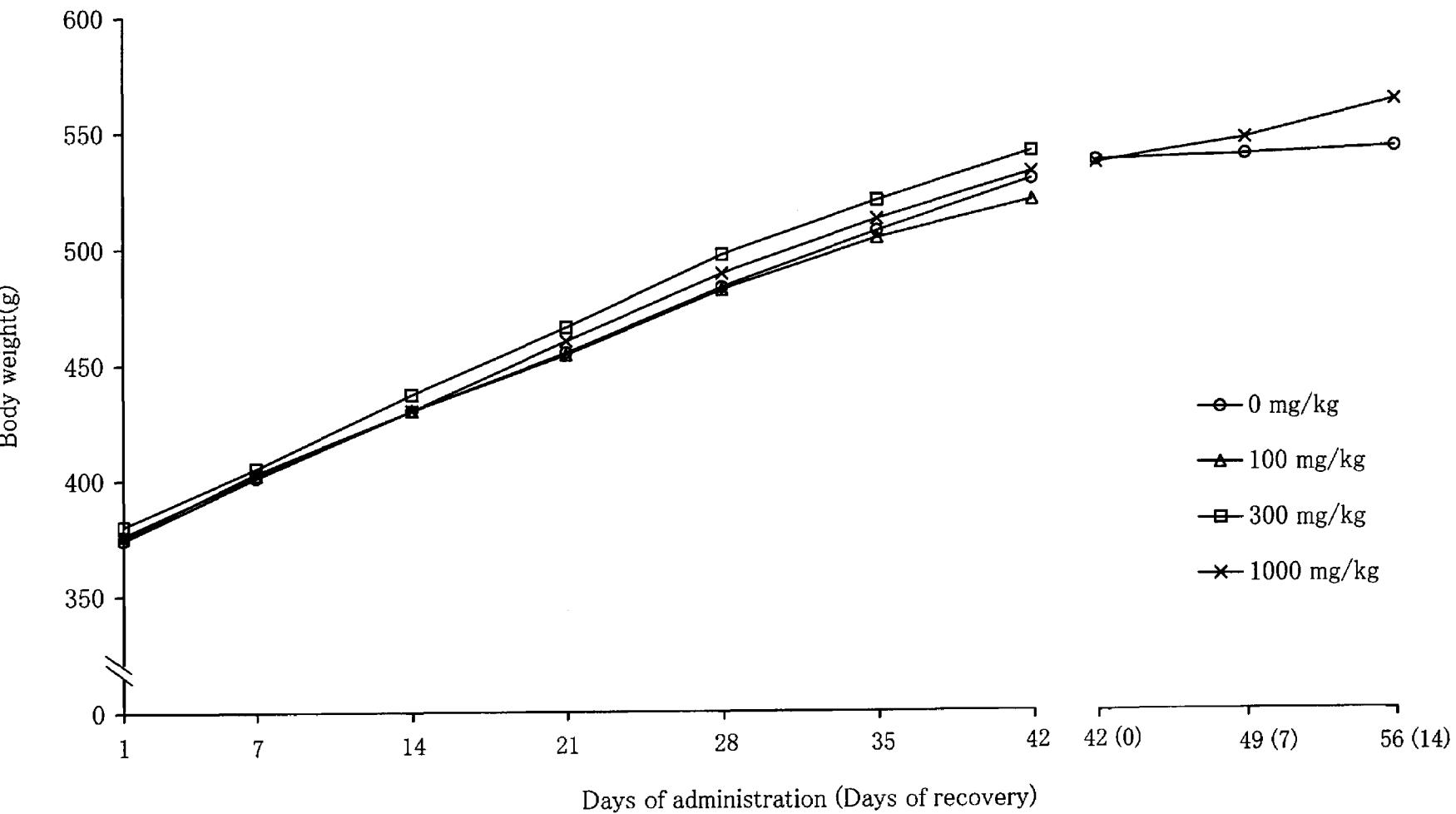
- 1) Safety evaluation of certain food additived and contaminants, WHO food additive series: 48,
- 2) 日本毒性病理学会編：「毒性病理組織学」，アイペック，東京(2000)， pp.542.
- 3) Chandra M, et al: Spontaneus neoplasma in aged Sprague-Dawley rats. Arch Toxicol., 66, 492-502 (1992),
- 4) Brix AE et al: Incidences of selected lesions in control female Harlan Sprague-Dawley rats from Two-year studied performed the National Toxicology Program., Toxicol Pathol., 33, 477-483 (2005)
- 5) Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Bruner RH, Freshwater L, Morita O, Tamaki Y, Suzuki H: A 24-month dietary carcinogenicity study of DAG(diacylglycerol) in rats. Food Chem. Toxicol. 2005 Aug;3:[Epub,ahesd of print]
- 6) Morita, H., et al:Spontaneous malformations in laboratory animals, Frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. Cong, Anom., 27 : 147-206 (1987)

モノオレイン酸グリセリルのラットを用いる
反復経口投与毒性・生殖発生毒性併合試験

(試験番号: 03-305)

最終報告書 添付資料A
(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所



Study No. 03-305

Fig.1 Body weight change in male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

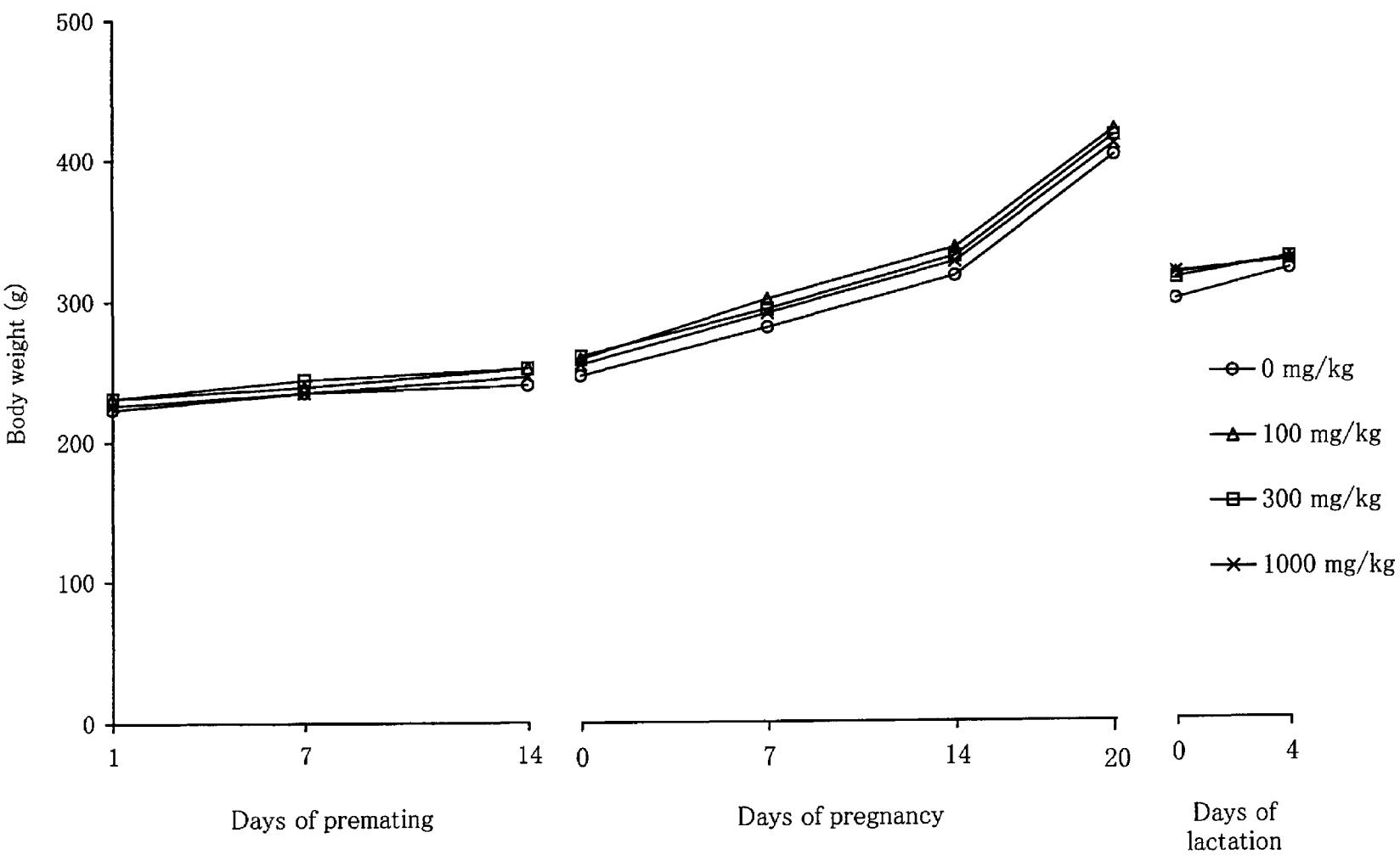


Fig. 2-1 Body weight change in female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9 Z)-, 2,3-dihydroxypropyl in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

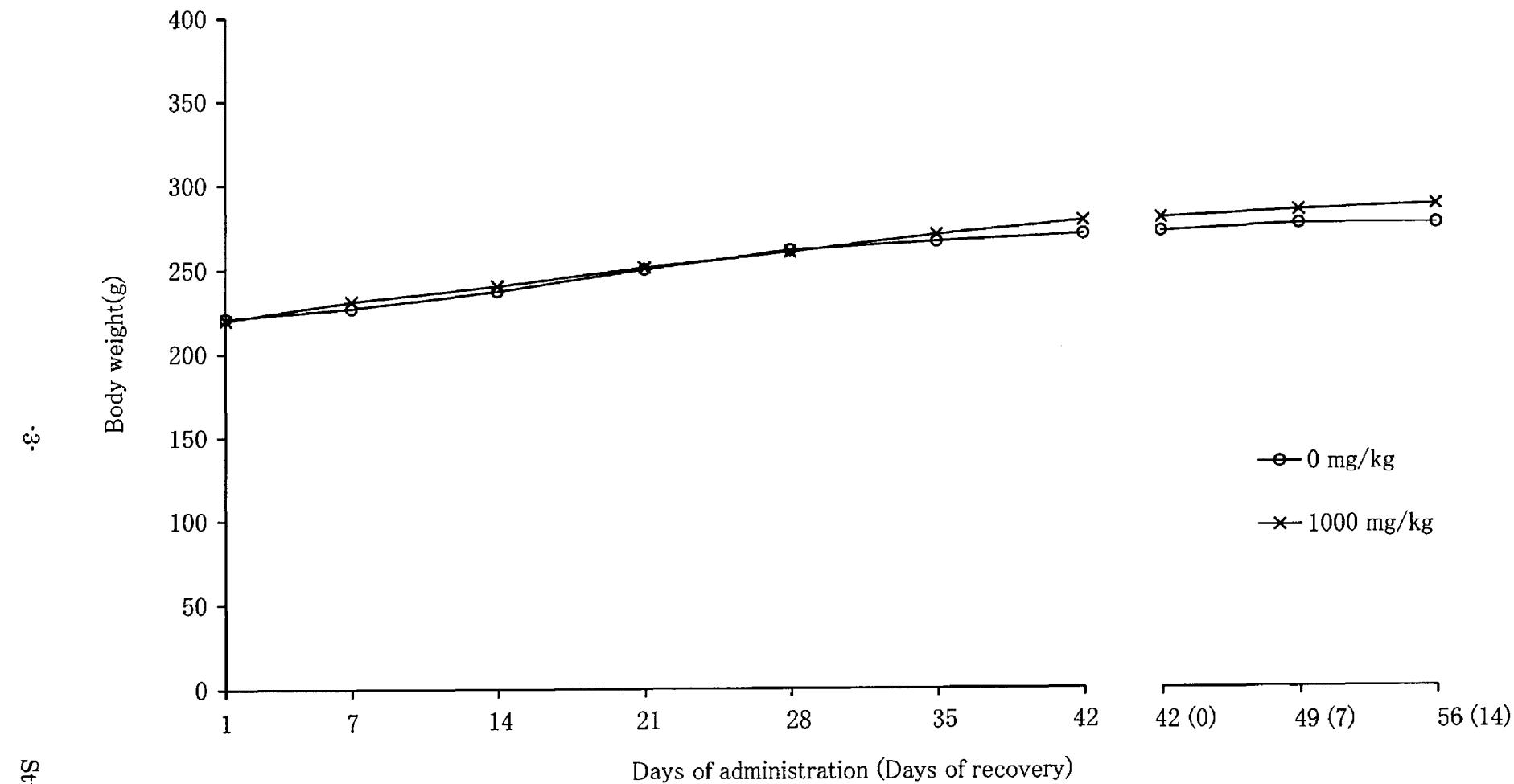


Fig. 2-2 Body weight change in female rats of the satellite group treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

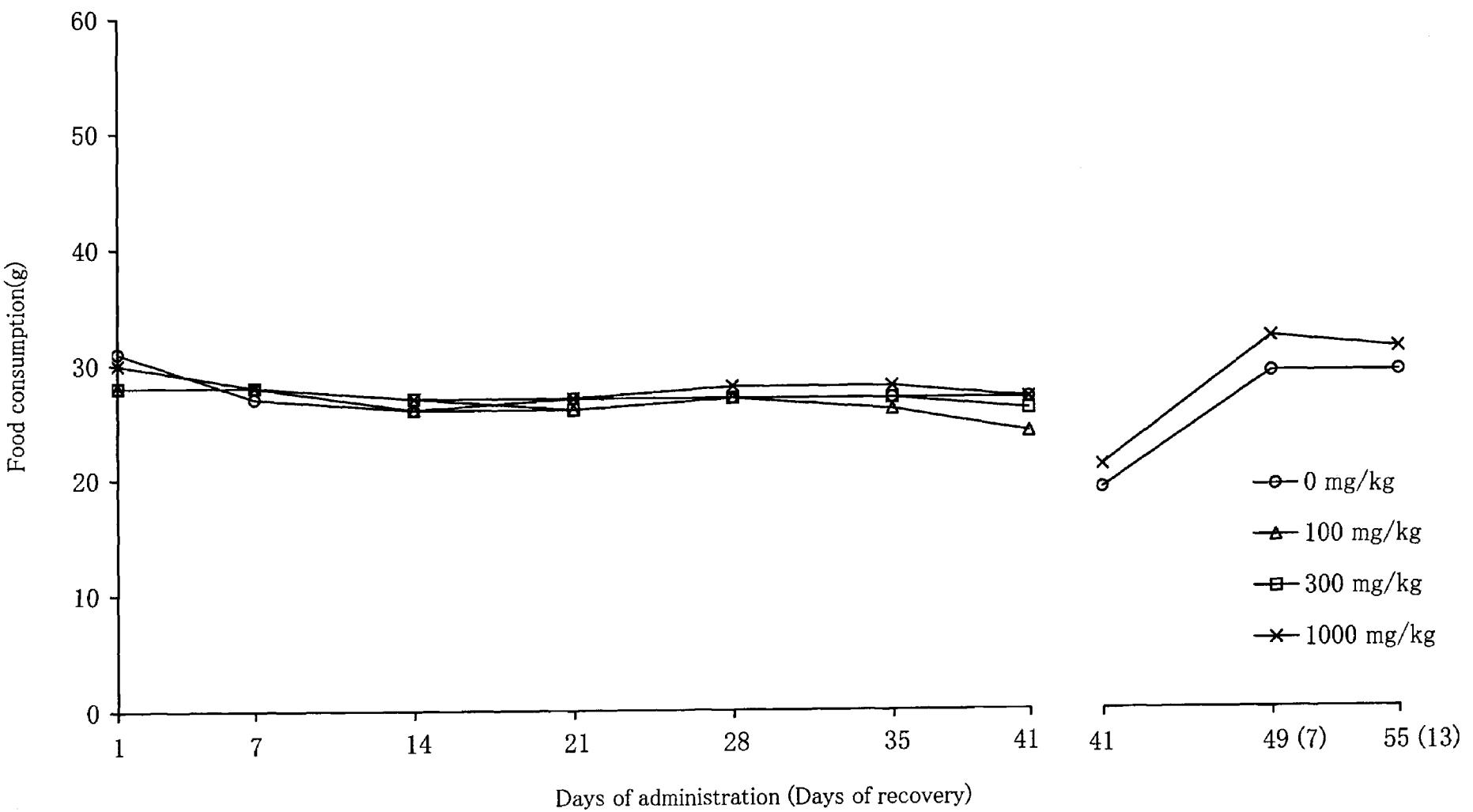


Fig.3 Food consumption change in male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

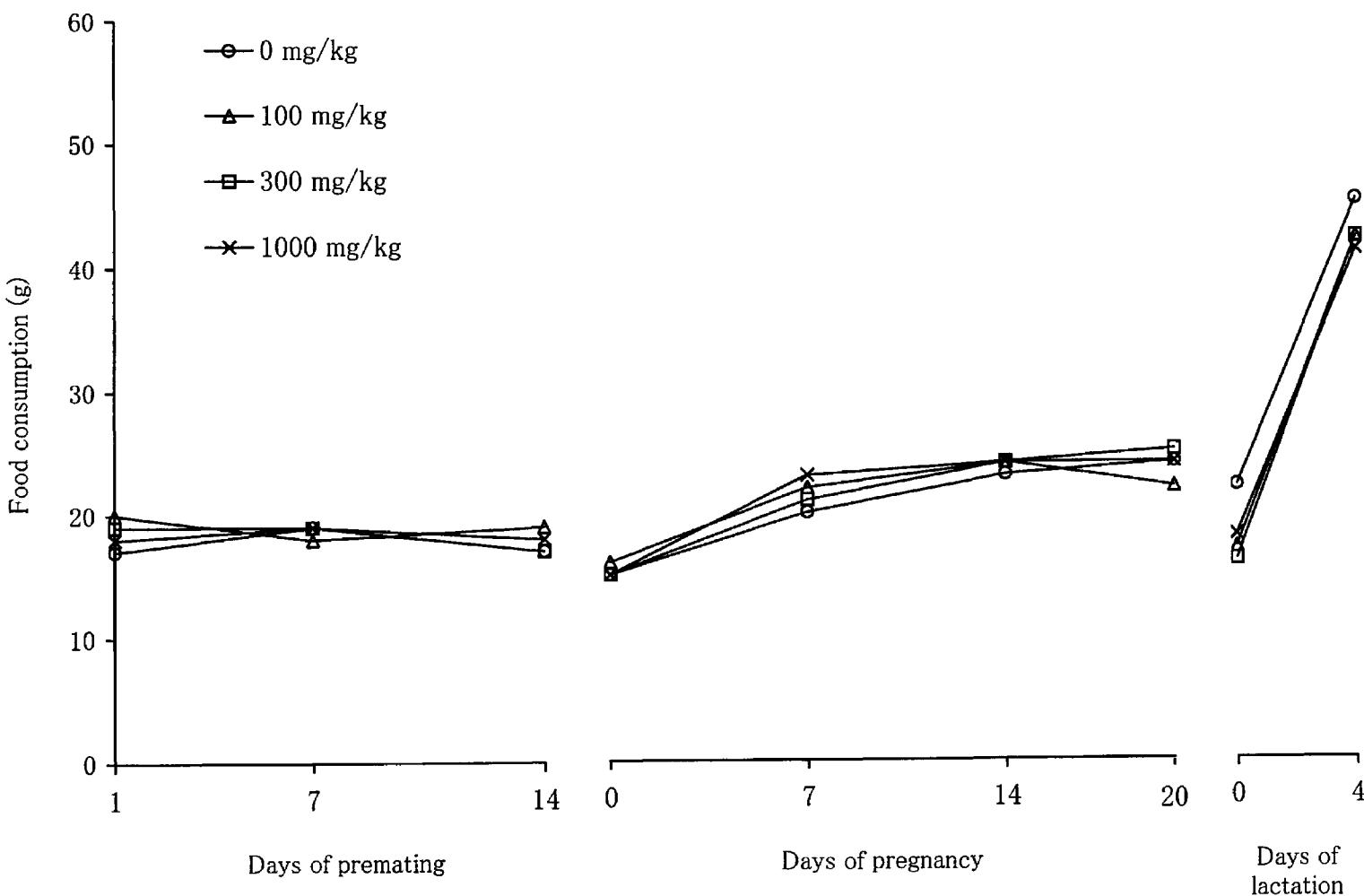


Fig. 4-1 Food consumption change in female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

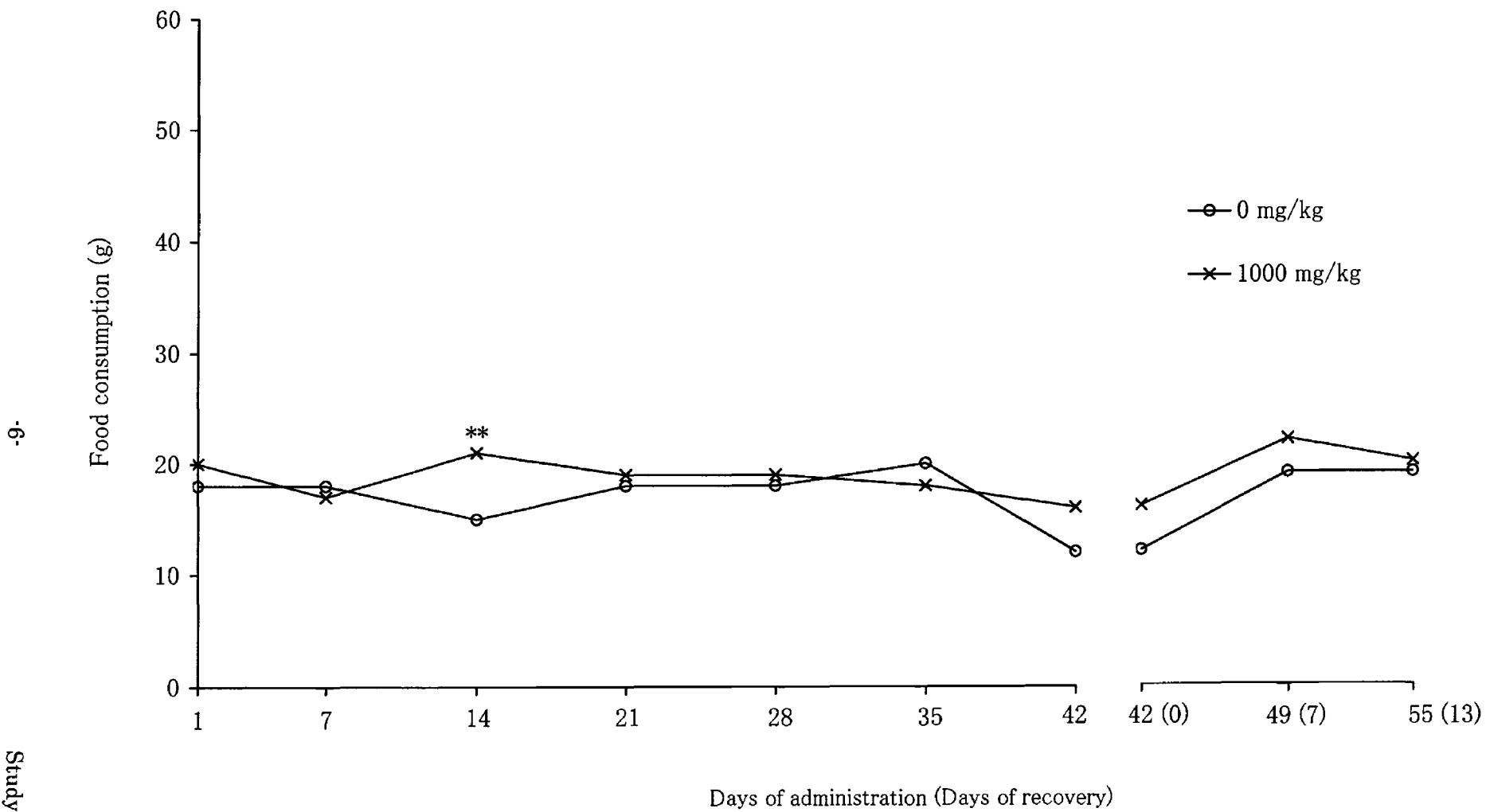


Fig. 4-2 Food consumption change in female rats of the satellite group treated orally with 9-octadecenoic acid, (9 Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

** : Significantly different from control at 1% level of probability

Table 1 Mortality rate of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
No. of animals examined	12	12	12	12
No. of animals that died	0	0	0	0
Mortality (%)	0	0	0	0

Table 2 Mortality rate of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
No. of animals examined	17	12	12	17
No. of animals that died	0	0	0	0
Mortality (%)	0	0	0	0

Table 3 Clinical signs of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

	Dose (mg/kg)	Administration period						Recovery period	
		0			100	300	1000		
		Fate	TK	FP (Total)	TK	TK	TK	UC (Total)	KR
Clinical signs	No. of animals		11	1	(12) ^a	12	12	11	1
Abnormalities			0	0	(0)	0	0	0	(0)

TK : Terminal killing.

KR : Killed by design after 14-day recovery period.

FP : Failed to cause pregnancy, killed at the termination.

UC : Animal with unsuccessful copulation, killed by design after 14-day recovery period.

a : Include 5 rats of recovery group.

Table 4-1 Clinical signs of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Clinical signs	Grade	No. of animals	Administration period							
			0			100	300	1000		
			TK	NP (Total)		TK	TK	TK	UC (Total)	
Mass on abdomen	-		11	1	(12)	12	11	11	1	(12)
	+		0	0	(0)	0	1	0	0	(0)

TK : Terminal kill on day 5 after perturition.

NP : Non-pregnant, killed on 27 days after copulation.

UC : Animal with unsuccessful copulation.

+ : Slight. - : Negative.

Table 4-2 Clinical signs of female rats of the satellite group treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Clinical signs	No. of animals	Administration period		Recovery period	
		Dose (mg/kg)	0	1000	0
		Fate	KR	KR	KR
Clinical signs	No. of animals		5	5	5
Abnormalities			0	0	0

KR : Killed by design after 14-day recovery period.

-11-

Study No. 03-305

Table 5-1 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< Before administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	11	11	11	10
	Temporally in handling	1	1	1	2
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	11 1	12 0
	Color:Pale yellow	5/5	3/3	7/7	5/5
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	11 1	6 ** 6	9 3
	Appearance:Normal	8/8	5/5	7/7	4/4

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 5-2 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected Temporally in handling	10 2	11 1	8 4	11 1
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Color:Pale yellow	3/3	4/4	4/4	1/1
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	11 1	12 0
	Appearance:Normal	1/1	2/2	2/2	3/3

Table 5-3 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	11	9	11	12
	Temporally in handling	1	3	1	0
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Color:Pale yellow	3/3	3/3	2/2	1/1
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Appearance:Normal	1/1	2/2	4/4	1/1

Table 5-4 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 3 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected Temporally in handling	10 2	9 3	7 5	11 1
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	11 1	12 0	11 1	12 0
Defecation	Color:Pale yellow Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	2/2 12 0 3/3	2/2 12 0 1/1	3/3 9 3 3/3	4/4 12 0 1/1

Table 5-5 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 4 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	100	300	1000
		No. of animals	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12
Vocalization	Not detected	11	10	12	11	
	Temporally in handling	1	2	0	1	
Breathing	Normal	12	12	12	12	
Body position	Normal	12	12	12	12	
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	
Tremor	Not detected	12	12	12	12	
Exploration	Normal	12	12	12	12	
Alertness	Normal	12	12	12	12	
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	
Walk	Normal	12	12	12	12	
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	
Limb tone	Normal	12	12	12	12	
Urination	Not detected or 1	11	12	12	12	
	2 or more	1	0	0	0	
	Color:Pale yellow	2/2	1/1	1/1	1/1	
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12	
	2 or more	0	0	0	0	
	Appearance:Normal	-	-	-	-	

Table 5-6 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 5 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected Temporally in handling	12 0	12 0	12 0	10 2
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Color:Pale yellow	1/1	3/3	3/3	3/3
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Appearance:Normal	1/1	-	1/1	-

Table 5-7 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 6 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	100	300	1000
		No. of animals	12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal		12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal		12	12	12	12
Muscle tone	Normal		12	12	12	12
Skin	Normal		12	12	12	12
Fur	Normal		12	12	12	12
Piloerection	Not detected		12	12	12	12
Eye discharge	Not detected		12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected		12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected		12	12	12	12
Lacrimation	Not detected		12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected		12	12	12	12
Salivation	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected		12	12	12	12
Vocalization	Not detected	9	8	12	10	
	Temporally in handling	3	4	0	2	
Breathing	Normal	12	12	12	12	
Body position	Normal	12	12	12	12	
Convulsion	Not detected	12	12	12	12	
Tremor	Not detected	12	12	12	12	
Exploration	Normal	12	12	12	12	
Alertness	Normal	12	12	12	12	
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12	
Walk	Normal	12	12	12	12	
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12	
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12	
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12	
Limb tone	Normal	12	12	12	12	
Urination	Not detected or 1	11	12	11	12	
	2 or more	1	0	1	0	
	Color:Pale yellow	4/4	-	2/2	1/1	
Defecation	Not detected or 1	11	12	11	12	
	2 or more	1	0	1	0	
	Appearance:Normal	2/2	1/1	1/1	-	

Table 5-8 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of recovery period >

Items		Dose(mg/kg)	0	1000
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected	3		5
	Temporally in handling	2		0
Breathing	Normal	5		5
Body position	Normal	5		5
Convulsion	Not detected	5		5
Tremor	Not detected	5		5
Exploration	Normal	5		5
Alertness	Normal	5		5
Locomotor activity	Normal	5		5
Walk	Normal	5		5
Abnormal behavior	Normal	5		5
Stereotypy	Not detected	5		5
Failure of consciousness	Not detected	5		5
Limb tone	Normal	5		5
Urination	Not detected or 1	5		5
	2 or more	0		0
	Color:Pale yellow	1/1		1/1
Defecation	Not detected or 1	5		5
	2 or more	0		0
	Appearance:Normal	1/1		1/1

Table 5-9 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of recovery period >

Items		Dose(mg/kg)	0	1000
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected	4	5	
	Temporally in handling	1	0	
Breathing	Normal	5	5	
Body position	Normal	5	5	
Convulsion	Not detected	5	5	
Tremor	Not detected	5	5	
Exploration	Normal	5	5	
Alertness	Normal	5	5	
Locomotor activity	Normal	5	5	
Walk	Normal	5	5	
Abnormal behavior	Normal	5	5	
Stereotypy	Not detected	5	5	
Failure of consciousness	Not detected	5	5	
Limb tone	Normal	5	5	
Urination	Not detected or 1	5	5	
	2 or more	0	0	
	Color:Pale yellow	1/1	-	
Defecation	Not detected or 1	5	5	
	2 or more	0	0	
	Appearance:Normal	-	-	

Table 6-1 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< Before administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacrimation	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	6	11	10	11
	Temporally in handling	6	1 *	2	1 *
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	11	12	12
	Increase	0	1	0	0
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	3/3	1/1	1/1	1/1
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	-

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 6-2 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected Temporally in handling	10 2	10 2	10 2	11 1
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
Defecation	Color:Pale yellow Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	2/2 12 0 -	3/3 12 0 -	- 12 0 -	1/1 12 0 -

Table 6-3 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	10	10	11	10
	Temporally in handling	2	2	1	2
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	-	3/3	-	-
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	-

Table 6-4 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 3 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	11	11	12	9
	Temporally in handling	1	1	0	3
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Color:Pale yellow	1/1	1/1	-	3/3
Defecation	Not detected or 1 2 or more	12 0	12 0	12 0	12 0
	Appearance:Normal	-	-	-	-

Table 6-5 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 4 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	12	12	12	11
	Temporally in handling	0	0	0	1
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	-	-	1/1	1/1
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	-

Table 6-6 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 5 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	10	12	12	9
	Temporally in handling	2	0	0	3
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0
	Color:Pale yellow	2/2	2/2	2/2	3/3
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	-	-	-	-

Table 6-7 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dehydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 6 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	100	300	1000
		12	12	12	12
Reactivity on removal from the cage	Normal	12	12	12	12
Reactivity on handling	Normal	12	12	12	12
Muscle tone	Normal	12	12	12	12
Skin	Normal	12	12	12	12
Fur	Normal	12	12	12	12
Piloerection	Not detected	12	12	12	12
Eye discharge	Not detected	12	12	12	12
Palpebral closure	Not detected	12	12	12	12
Exophthalmos	Not detected	12	12	12	12
Lacration	Not detected	12	12	12	12
Smudge around mouth-nose	Not detected	12	12	12	12
Salivation	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	12	12	12	12
Blotted fur around anus with feces	Not detected	12	12	12	12
Vocalization	Not detected	11	11	12	10
	Temporally in handling	1	1	0	2
Breathing	Normal	12	12	12	12
Body position	Normal	12	12	12	12
Convulsion	Not detected	12	12	12	12
Tremor	Not detected	12	12	12	12
Exploration	Normal	12	12	12	12
Alertness	Normal	12	12	12	12
Locomotor activity	Normal	12	12	12	12
Walk	Normal	12	12	12	12
Abnormal behavior	Normal	12	12	12	12
Stereotypy	Not detected	12	12	12	12
Failure of consciousness	Not detected	12	12	12	12
Limb tone	Normal	12	12	12	12
Urination	Not detected or 1	11	12	12	12
	2 or more	1	0	0	0
	Color:Pale yellow	1/1	3/3	-	2/2
Defecation	Not detected or 1	12	12	12	12
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Normal	1/1	-	-	-

Table 6-8 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with
9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< Before administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacration	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected Temporally in handling	4 1	5 0
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more	5 0	5 0
Defecation	Color:Pale yellow Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	1/1 5 0 -	- 5 0 -

Table 6-9 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	1000	
		0 5	1000 5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected Temporally in handling	5 0	3 2
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more	5 0	5 0
Defecation	Color:Pale yellow Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	- 5 0 -	2/2 5 0 -

Table 6-10 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	1000	
		0 5	1000 5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected Temporally in handling	3 2	3 2
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color:Pale yellow	5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	5 0 -	5 0 -

Table 6-11 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with
9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 3 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	1000	
		0 5	1000 5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color:Pale yellow	5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	5 0 -	5 0 -

Table 6-12 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with
9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 4 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	1000	
		0 5	1000 5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color: Pale yellow	5 0 -	5 0 -
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	5 0 -	5 0 -

Table 6-13 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with
9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 5 of administration period >

Items		Dose(mg/kg)	0	1000
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected	4	4	
	Temporally in handling	1	1	
Breathing	Normal	5	5	
Body position	Normal	5	5	
Convulsion	Not detected	5	5	
Tremor	Not detected	5	5	
Exploration	Normal	5	5	
Alertness	Normal	5	5	
Locomotor activity	Normal	5	5	
Walk	Normal	5	5	
Abnormal behavior	Normal	5	5	
Stereotypy	Not detected	5	5	
Failure of consciousness	Not detected	5	5	
Limb tone	Normal	5	5	
Urination	Not detected or 1	5	5	
	2 or more	0	0	
	Color:Pale yellow	-	2/2	
Defecation	Not detected or 1	5	5	
	2 or more	0	0	
	Appearance:Normal	-	-	

Table 6-14 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with
9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 6 of administration period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	1000	
		0 5	1000 5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacration	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more Color:Pale yellow	5 0 -	5 0 2/2
Defecation	Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	5 0 -	5 0 -

Table 6-15 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 1 of recovery period >

Items	Dose(mg/kg) No. of animals	0	1000
		5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal	5	5
Reactivity on handling	Normal	5	5
Muscle tone	Normal	5	5
Skin	Normal	5	5
Fur	Normal	5	5
Piloerection	Not detected	5	5
Eye discharge	Not detected	5	5
Palpebral closure	Not detected	5	5
Exophthalmos	Not detected	5	5
Lacrimation	Not detected	5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected	5	5
Salivation	Not detected	5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected	5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected	5	5
Vocalization	Not detected	5	5
Breathing	Normal	5	5
Body position	Normal	5	5
Convulsion	Not detected	5	5
Tremor	Not detected	5	5
Exploration	Normal	5	5
Alertness	Normal	5	5
Locomotor activity	Normal	5	5
Walk	Normal	5	5
Abnormal behavior	Normal	5	5
Stereotypy	Not detected	5	5
Failure of consciousness	Not detected	5	5
Limb tone	Normal	5	5
Urination	Not detected or 1 2 or more	5 0	5 0
Defecation	Color:Pale yellow Not detected or 1 2 or more Appearance:Normal	- 5 0 -	2/2 5 0 -

Table 6-16 Incidence of detailed clinical signs in the FOB(Functional Observation Batteries) of female rats of the satellite group treated orally with
9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On week 2 of recovery period >

Items		Dose(mg/kg)	0	1000
		No. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacration	Not detected		5	5
Smudge around mouth-nose	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Alertness	Normal		5	5
Locomotor activity	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Normal		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Failure of consciousness	Not detected		5	5
Limb tone	Normal		5	5
Urination	Not detected or 1		5	4
	2 or more		0	1
	Color:Pale yellow		3/3	3/3
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Appearance:Normal		-	-

Table 7-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of administration period>

Items		Dose(mg/kg)	0	100	300	1000
		No. of animals examined	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal		5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal		5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal		5	5	5	5
Pain reaction	Normal		5	5	5	5
Pupil reflex	Normal		5	5	5	5
Pinna reflex	Normal		5	5	5	5
Ipsilateral flexor reaction	Normal		5	5	5	5
Eyelid reflex	Normal		5	5	5	5
Righting reflex	Normal		5	5	5	5

Table 7-2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Items	No. of animals examined	On week 6 of administration period		On week 2 recovery period	
		Dose(mg/kg)	0	1000	0
Hearing reaction	Normal		5	5	5
Eye sight reaction	Normal		5	5	5
Sense of touch reaction	Normal		5	5	5
Pain reaction	Normal		5	5	5
Pupil reflex	Normal		5	5	5
Pinna reflex	Normal		5	5	5
Ipsilateral flexor reaction	Normal		5	5	5
Eyelid reflex	Normal		5	5	5
Righting reflex	Normal		5	5	5

Table 8-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of administration period>

Items		Dose(mg/kg)	0	100	300	1000
		No. of animals examined	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal		5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal		5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal		5	5	5	5
Pain reaction	Normal		5	5	5	5
Pupil reflex	Normal		5	5	5	5
Pinna reflex	Normal		5	5	5	5
Ipsilateral flexor reaction	Normal		5	5	5	5
Eyelid reflex	Normal		5	5	5	5
Righting reflex	Normal		5	5	5	5

Table 8-2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats of the satellite group treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Items	Dose(mg/kg)	On week 6 of administration period		On week 2 recovery period	
		0	1000	0	1000
	No. of animals examined	5	5	5	5
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5
Pain reaction	Normal	5	5	5	5
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5
Pinna reflex	Normal	5	5	5	5
Ipsilateral flexor reaction	Normal	5	5	5	5
Eyelid reflex	Normal	5	5	5	5
Righting reflex	Normal	5	5	5	5

Table 9-1 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of administration period>

Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength(g)		Motor activity (counts)	
			Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
0	5	9.6 ± 1.4	632 ± 111	383 ± 84	7824 ± 466	11876 ± 2173
100	5	10.3 ± 2.2	624 ± 143	380 ± 156	7682 ± 832	9888 ± 2833
300	5	10.9 ± 2.6	597 ± 136	387 ± 110	7511 ± 1922	11124 ± 3562
1000	5	11.8 ± 1.4	629 ± 32	357 ± 113	7875 ± 766	11773 ± 2828

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 9-2 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<A : On week 6 of administration period, B : On week 2 of recovery period>

	Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength(g)		Motor activity (counts)	
				Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
A	0	5	10.3 ± 2.8	830 ± 145	308 ± 104	7258 ± 1842	10925 ± 3739
	1000	5	10.2 ± 1.9	736 ± 180	314 ± 131	8338 ± 918	13201 ± 3165
B	0	5	8.9 ± 3.2	747 ± 173	338 ± 131	5162 ± 1855	6893 ± 3329
	1000	5	11.0 ± 1.7	854 ± 155	376 ± 122	7182 ± 659	9253 ± 1775

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 10-1 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

<On week 6 of administration period>

Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength (g)		Motor activity (counts) 0~30min.
			Forelimb	Hindlimb	
0	5	6.5 ± 3.3	681 ± 127	274 ± 88	5873 ± 1482
100	5	7.7 ± 1.7	730 ± 97	345 ± 101	6112 ± 1295
300	5	6.2 ± 1.2	557 ± 69	288 ± 31	7435 ± 435
1000	5	8.2 ± 1.2	759 ± 152	306 ± 67	6276 ± 1786

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 10-2 Mean value of landing foot splay, grip strength and motor activity of female rats of the satellite group treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

⟨A : On week 6 of administration period, B : On week 2 of recovery period⟩

	Dose (mg/kg)	No. of animals	Landing foot splay (cm)	Grip strength(g)		Motor activity (counts)	
				Forelimb	Hindlimb	0~30min.	0~60min.
A	0	5	8.5 ± 1.8	469 ± 117	271 ± 77	8300 ± 1467	11793 ± 3677
	1000	5	6.8 ± 1.1	568 ± 205	306 ± 49	9237 ± 1206	13673 ± 2778
B	0	5	9.3 ± 1.2	499 ± 149	263 ± 55	7042 ± 2101	9611 ± 3582
	1000	5	10.4 ± 1.7	583 ± 48	269 ± 63	9173 ± 904	16170 ** ± 1603

Each value is expressed as mean ± S.D.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 11 Body weights of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	Days of administration							Gain 1~42	(Days of recovery)			Gain 42~56
	1	7	14	21	28	35	42		42 (0)	49 (7)	56 (14)	
0	374 ± 14 (12)	401 ± 14 (12)	430 ± 16 (12)	455 ± 17 (12)	483 ± 22 (12)	507 ± 26 (12)	529 ± 30 (12)	155 ± 22 (12)	536 ± 34 (5)	538 ± 41 (5)	541 ± 41 (5)	5
100	376 ± 11 (12)	402 ± 14 (12)	430 ± 15 (12)	454 ± 20 (12)	482 ± 25 (12)	504 ± 27 (12)	520 ± 28 (12)	144 ± 21 (12)				
300	380 ± 22 (12)	405 ± 31 (12)	437 ± 40 (12)	466 ± 43 (12)	497 ± 48 (12)	520 ± 52 (12)	541 ± 56 (12)	161 ± 41 (12)				
1000	375 ± 15 (12)	403 ± 24 (12)	430 ± 31 (12)	460 ± 36 (12)	489 ± 41 (12)	512 ± 44 (12)	532 ± 49 (12)	157 ± 36 (12)	535 ± 76 (5)	545 ± 79 (5)	561 ± 80 (5)	26 *

Each value is expressed as mean±S.D.

(n): No. of animals.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 12-1 Body weights of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g)

Dose (mg/kg)	Days of premating			Gain 1~14	Days of pregnancy				Gain 0~20	Days of lactation		Gain 0~4
	1	7	14		0	7	14	20		0	4	
0	223 ± 11 (12)	235 ± 15 (12)	240 ± 17 (12)	17 ± 11 (12)	247 ± 20 (11)	281 ± 21 (11)	317 ± 26 (11)	402 ± 32 (11)	154 ± 14 (11)	298 ± 29 (11)	319 ± 27 (11)	21 ± 10 (11)
100	231 ± 13 (12)	239 ± 12 (12)	252 ± 17 (12)	21 ± 7 (12)	259 ± 13 (12)	301 ± 16 (12)	337 ± 17 (12)	420 ± 21 (12)	160 ± 14 (12)	316 ± 26 (12)	326 ± 29 (12)	10 ± 10 (12)
300	231 ± 17 (12)	244 ± 20 (12)	252 ± 24 (12)	20 ± 12 (12)	261 ± 22 (12)	294 ± 26 (12)	331 ± 29 (12)	416 ± 40 (12)	154 ± 21 (12)	313 ± 30 (12)	327 ± 31 (12)	14 ± 18 (12)
1000	226 ± 19 (12)	235 ± 23 (12)	246 ± 26 (12)	19 ± 12 (12)	255 ± 27 (11)	291 ± 30 (11)	327 ± 35 (11)	410 ± 36 (11)	155 ± 13 (11)	317 ± 44 (11)	325 ± 36 (11)	8 ± 15 (11)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n): No. of animals.

-46-

Study No. 03-305

Table 12-2 Body weights of female rats of the satellite group treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	Days of administration							Gain 1~42	(Days of recovery)			Gain 42~56
	1	7	14	21	28	35	42		42 (0)	49 (7)	56 (14)	
0	221	227	237	250	261	266	270	49	270	274	274	4
	± 22	± 14	± 21	± 23	± 22	± 22	± 33	± 20	± 33	± 33	± 36	± 11
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
1000	220	231	240	251	260	270	278	57	278	282	285	7
	± 12	± 16	± 17	± 18	± 25	± 27	± 26	± 20	± 26	± 26	± 29	± 5
	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n): No. of animals.

Table 13

Food consumption of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g/rat/day)

Dose (mg/kg)	Days of administration							(Days of recovery)			
	1	7	14	21	28	35	41	42 (0)	49 (7)	55 (13)	
0	31 ± 3 (12)	27 ± 5 (12)	26 ± 3 (12)	27 ± 2 (12)	27 ± 3 (12)	27 ± 3 (12)	27 ± 3 (12)	19 ± 2 (5)	29 ± 4 (5)	29 ± 3 (5)	
100	28 ± 2 (12)	28 ± 3 (12)	26 ± 3 (12)	26 ± 2 (12)	27 ± 2 (12)	26 ± 2 (12)	24 ± 4 (12)				
300	28 ± 4 (12)	28 ± 4 (12)	27 ± 4 (12)	26 ± 3 (12)	27 ± 4 (12)	27 ± 4 (12)	26 ± 3 (12)				
1000	30 ± 3 (12)	28 ± 3 (12)	27 ± 3 (12)	27 ± 4 (11)	28 ± 3 (11)	28 ± 3 (12)	27 ± 4 (12)	21 ± 5 (5)	32 ± 4 (5)	31 ± 3 (5)	

Each value is expressed as mean ± S.D.
(n) : No. of animals.

Table 14-1

Food consumption of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g/rat/day)

Dose (mg/kg)	Days of pre mating			Days of pregnancy				Days of lactation	
	1	7	14	0	7	14	20	0	3
0	17 ± 3 (12)	19 ± 3 (12)	17 ± 3 (12)	15 ± 3 (11)	20 ± 4 (11)	23 ± 4 (11)	24 ± 5 (11)	22 ± 4 (11)	45 ± 6 (11)
100	20 ± 3 (12)	18 ± 3 (12)	19 ± 4 (12)	16 ± 2 (12)	22 ± 2 (12)	24 ± 4 (12)	22 ± 6 (12)	17 ± 8 (12)	42 ± 7 (12)
300	19 ± 4 (12)	19 ± 3 (12)	17 ± 4 (12)	15 ± 3 (12)	21 ± 3 (12)	24 ± 3 (12)	25 ± 7 (12)	16 ± 9 (12)	42 ± 6 (12)
1000	18 ± 3 (12)	19 ± 3 (12)	18 ± 3 (12)	15 ± 3 (11)	23 ± 3 (11)	24 ± 2 (11)	24 ± 3 (11)	18 ± 4 (11)	41 ± 5 (11)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

Table 14-2 Food consumption of female rats of the satellite group treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

(g/rat/day)

Dose (mg/kg)	Days of administration						(Days of recovery)		
	1	7	14	21	28	35	42 (0)	49 (7)	55 (13)
0	18 ± 4 (5)	18 ± 2 (5)	15 ± 3 (5)	18 ± 5 (5)	18 ± 3 (5)	20 ± 2 (5)	12 ± 6 (5)	19 ± 5 (5)	19 ± 2 (5)
1000	20 ± 2 (5)	17 ± 4 (5)	21 ** ± 2 (5)	19 ± 3 (5)	19 ± 2 (5)	18 ± 4 (5)	16 ± 2 (5)	22 ± 3 (5)	20 ± 3 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 15-1

Urinary findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On day 37 of administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		Water consumed (mL/18hr)	Volume ^{a)} (mL/18hr)	Specific ^{a)} gravity	Na ^{a)} (mEq/L)	Na ^{a)} (mEq/18hr)	K ^{a)} (mEq/L)	K ^{a)} (mEq/18hr)	pH							
		PY	Y	-	+								6.5	7.0	7.5	8.0	8.5			
0	5	3	2	5		37.3 ± 11.6	13.7 ± 9.2	1.053 ± 0.016	104 ± 31	1.22 ± 0.34	221 ± 65	2.58 ± 0.67					5			
100	5	2	3	5		36.7 ± 6.6	13.5 ± 5.7	1.048 ± 0.015	97 ± 30	1.21 ± 0.28	200 ± 66	2.44 ± 0.39					5			
300	5	4	1	5		34.8 ± 5.0	13.7 ± 4.5	1.051 ± 0.013	105 ± 31	1.34 ± 0.22	224 ± 68	2.85 ± 0.35			1		4			
1000	5	3	2	5		36.1 ± 7.4	15.8 ± 6.4	1.046 ± 0.014	101 ± 28	1.47 ± 0.31	191 ± 63	2.71 ± 0.37			1		4			
Dose (mg/kg)	No. of animals	Protein		Glucose		Ketone body		Occult blood		Urobilinogen		Bilirubin								
		-	±	+	++	+++	-	±	+	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	-	+	++
0	5			2	3		5			3	2		5				5		5	
100	5			1	4		5			2	3		5				5		5	
300	5			3	2		5			2	2	1	5				5		5	
1000	5			2	3		5			2	2	1	5				5		5	

a): Mean ± S.D.

Color : PY(pale yellow), Y(yellow).

Cloudy : -(negligible), +(cloudy).

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), +(30mg/dL), ++(100mg/dL), +++(300mg/dL).

Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dL), +(0.25g/dL).

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dL), +(15mg/dL), ++(40mg/dL).

Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate), +++(marked).

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate).

Table 15-2

Urinary findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On day 37 of administration period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				M g				Crystals				Ams			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
0	5	5				5				2	2	1		5				5			
100	5	5				5				5				5				5			
300	5	5				5				5				5				5			
1000	5	5				5				4		1		5				5			

Dose (mg/kg)	No. of animals	Epithelial cells				Casts				Fat globules								
		-	Sq	R	S	-	+	G	H	-	+	-	+	-	+	-	+	++
0	5	2	3			5		5		5		5		5		5		5
100	5	3	2			5		5		5		5		5		5		5
300	5	3	2			5		5		5		5		5		5		5
1000	5	3	2			5		5		5		5		5		5		5

- : Not observed, + : A few in some fields, ++ : A few in all fields.

Crystals.

Mg(ammonium magnesium phosphate).

Ca(calcium carbonate).

Ams(amorphous).

Epithelial Casts

Sq(squamous).

R(round).

S(spindle).

G(granule).

H(hyaline).

W(waxy).

Table 15-3

Urinary findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On day 9 of recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Color		Cloudy		Water consumed (mL/18hr)	Volume ^{a)} (mL/18hr)	Specific ^{a)} gravity	Na ^{a)} (mEq/L)	Na ^{a)} (mEq/18hr)	K ^{a)} (mEq/L)	K ^{a)} (mEq/18hr)	pH															
		PY	Y	-	+								6.5	7.0	7.5	8.0	8.5											
0	5	2	3	5		32.0 ± 10.7	13.2 ± 7.1	1.060 ± 0.016	122 ± 36	1.43 ± 0.29	240 ± 69	2.78 ± 0.50					5											
1000	5	2	3	5		36.1 ± 5.2	12.8 ± 2.3	1.059 ± 0.007	105 ± 18	1.34 ± 0.34	240 ± 30	3.06 ± 0.51					5											
Dose (mg/kg)	No. of animals	Protein				Glucose		Ketone body				Occult blood				Urobilinogen	Bilirubin											
0	5	-	±	+	++	+++	-	±	+	-	±	+	++	-	±	+	++	+++	0.1	1	2	-	+	++				
1000	5	1	3	1		5		1	4	5		4	1		5		5		5		5		5		5		5	

a): Mean ± S.D.

Color : PY(pale yellow), Y(yellow).

Cloudy : -(negligible), +(cloudy).

Protein : -(negligible), ±(15~30mg/dL), +(30mg/dL), ++(100mg/dL), +++(300mg/dL).

Glucose : -(negligible), ±(0.1g/dL), +(0.25g/dL).

Ketone body : -(negligible), ±(5mg/dL), +(15mg/dL), ++(40mg/dL).

Occult blood : -(negligible), ±(trace), +(slight), ++(moderate), +++(marked).

Urobilinogen : Ehrlich unit/dL.

Bilirubin : -(negligible), +(slight), ++(moderate).

Table 15-4

Urinary findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental toxicity screening test

< On day 9 of recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	Erythrocytes				Leukocytes				M g				Crystals				Ams					
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++		
0	5	5				5				5				5				5					
1000	5	4	1			4	1			4	1			5				5					
Epithelial cells																							
Dose (mg/kg)	No. of animals	-	+	++	+++	-	+	++	-	+	++	-	+	G	-	+	H	-	+	W	-	+	
0	5	1	4			5			5			5		5			5		5		5		5
1000	5	2	3			5			5			5		5			5		5		5		5

- : Not observed, + : A few in some fields, ++ : A few in all fields.

Crystals.

Mg(ammonium magnesium phosphate).	Sq(squamous).	G(granule).
Ca(calcium carbonate).	R(round).	H(hyaline).
Ams(amorphous).	S(spindle).	W(waxy).

Table 16-1

Hematological findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< After administration period >												
Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)		
0	5	840 ± 31	15.0 ± 0.5	44.6 ± 1.6	53 ± 1	17.9 ± 0.4	33.7 ± 0.5	22 ± 2	13.8 ± 0.4	24.3 ± 0.8		
100	5	840 ± 35	15.4 ± 0.6	45.4 ± 1.3	54 ± 2	18.4 ± 0.9	34.0 ± 1.1	22 ± 5	13.5 ± 0.5	22.5 *		
300	5	840 ± 38	15.1 ± 0.7	44.8 ± 2.1	54 ± 1	18.0 ± 0.5	33.8 ± 0.3	20 ± 2	13.4 ± 0.4	22.4 **		
1000	5	866 ± 49	15.4 ± 0.5	45.3 ± 0.9	52 ± 2	17.8 ± 0.5	34.0 ± 0.5	22 ± 2	13.2 ± 0.4	22.9 ± 1.0		
Differential leukocyte counts (%)												
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Baso.	Eosin.	Neutro.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mono.	Other	Plat. (10 ⁴ /μL)	
0	5	69 ± 23	0 ± 0	1 ± 1	Neutro.	0 ± 0	21 ± 4	76 ± 4	1 ± 1	0 ± 0	122 ± 12	
100	5	89 ± 16	0 ± 0	1 ± 1	Stab.	0 ± 0	26 ± 9	71 ± 10	2 ± 1	0 ± 0	129 ± 20	
300	5	69 ± 20	0 ± 0	1 ± 1	Seg.	0 ± 0	24 ± 7	75 ± 8	1 ± 1	0 ± 0	113 ± 10	
1000	5	78 ± 16	0 ± 0	1 ± 2	Lymph.	0 ± 0	20 ± 6	77 ± 8	1 ± 1	0 ± 0	124 ± 13	

Each value is expressed as mean ± S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 16-2

Hematological findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< After recovery period >												
Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)		
0	5	853 ± 50	15.4 ± 0.7	45.2 ± 2.0	53 ± 2	18.0 ± 0.6	34.0 ± 0.3	24 ± 4	12.9 ± 0.5	23.9 ± 1.3		
1000	5	862 ± 29	15.1 ± 0.6	44.7 ± 0.8	52 ± 1	17.5 ± 0.3	33.7 ± 0.7	23 ± 6	13.2 ± 0.4	22.6 ± 1.1		
Differential leukocyte counts (%)												
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Baso.	Eosin.	Neutro. Stab. Seg.	Lymph.	Mono.	Other	Plat. (10 ⁴ /μL)			
0	5	80 ± 36	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	16 ± 6	82 ± 6	1 ± 1	0 ± 0	123 ± 13		
1000	5	81 ± 19	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	15 ± 4	83 ± 4	2 ± 1	0 ± 0	121 ± 16		

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 17-1

Hematological findings of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< After administration period >												
Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)		
0	5	672 ± 35	13.0 ± 0.4	38.3 ± 1.6	57 ± 3	19.4 ± 0.8	34.0 ± 0.6	72 ± 9	13.5 ± 0.2	18.9 ± 1.3		
100	5	680 ± 53	13.2 ± 0.9	38.8 ± 2.2	57 ± 2	19.5 ± 0.4	34.1 ± 1.0	73 ± 18	13.5 ± 0.4	18.6 ± 2.2		
300	5	680 ± 49	12.9 ± 0.8	37.9 ± 2.3	56 ± 2	19.0 ± 0.9	34.1 ± 0.7	78 ± 6	13.4 ± 0.3	20.1 ± 2.7		
1000	5	675 ± 39	13.0 ± 0.6	38.0 ± 1.8	56 ± 1	19.3 ± 0.3	34.3 ± 0.2	80 ± 17	13.7 ± 0.4	18.6 ± 1.6		
Differential leukocyte counts (%)												
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Baso.	Eosin.	Neutro.	Stab.	Seg.	Lymph.	Mono.	Other	Plat. (10 ⁴ /μL)	
0	5	85 ± 18	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	32 ± 6	66 ± 7	1 ± 1	0 ± 0	181 ± 28		
100	5	70 ± 14	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	36 ± 4	61 ± 5	1 ± 1	0 ± 0	178 ± 32		
300	5	82 ± 24	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	28 ± 7	69 ± 7	2 ± 3	0 ± 0	159 ± 28		
1000	5	66 ± 17	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	32 ± 6	67 ± 6	1 ± 1	0 ± 0	164 ± 17		

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 17-2

Hematological findings of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< After recovery period >

Dose (mg/kg)	No. of animals	RBC (10 ⁴ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (%)	PT (sec)	APTT (sec)
0	5	798 ± 51	14.6 ± 0.8	42.8 ± 2.1	54 ± 1	18.4 ± 0.2	34.2 ± 0.6	22 ± 4	13.1 ± 0.4	18.8 ± 1.5
1000	5	775 ± 38	14.3 ± 0.6	41.8 ± 1.4	54 ± 2	18.4 ± 0.7	34.2 ± 0.4	20 ± 4	12.7 ± 0.2	18.9 ± 1.6
Differential leukocyte counts (%)										
Dose (mg/kg)	No. of animals	WBC (10 ² /μL)	Baso.	Eosin.	Neutro. Stab. Seg.	Lymph.	Mono.	Other	Plat. (10 ⁴ /μL)	
0	5	47 ± 14	0 ± 0	1 ± 1	0 ± 0	18 ± 6	79 ± 7	1 ± 1	0 ± 0	133 ± 18
1000	5	42 ± 11	0 ± 0	0 ± 1	0 ± 0	18 ± 5	81 ± 5	1 ± 1	0 ± 0	120 ± 8

Each value is expressed as mean ± S.D.

Table 18-1

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< After administration period >												
Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)	
0	5	399 \pm 235	81 \pm 16	37 \pm 6	424 \pm 79	0.64 \pm 0.27	54 \pm 13	5.88 \pm 0.17	2.92 \pm 0.09	0.99 \pm 0.06	59 \pm 11	
100	5	258 \pm 129	71 \pm 18	33 \pm 8	375 \pm 125	0.83 \pm 0.27	55 \pm 10	5.93 \pm 0.35	2.91 \pm 0.19	0.96 \pm 0.04	76 \pm 21	
300	5	245 \pm 66	74 \pm 24	37 \pm 14	432 \pm 96	0.81 \pm 0.53	44 \pm 12	5.83 \pm 0.35	2.93 \pm 0.31	1.01 \pm 0.13	69 \pm 24	
1000	5	261 \pm 66	76 \pm 16	38 \pm 3	429 \pm 48	0.58 \pm 0.08	50 \pm 15	5.94 \pm 0.20	2.90 \pm 0.12	0.96 \pm 0.04	59 \pm 8	
-59-												
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	65 \pm 29	148 \pm 6	12.4 \pm 1.8	0.40 \pm 0.06	0.26 \pm 0.03	9.5 \pm 0.2	6.5 \pm 0.2	144 \pm 1	4.76 \pm 0.32	106 \pm 1	
100	5	65 \pm 33	150 \pm 8	12.2 \pm 1.9	0.43 \pm 0.01	0.29 \pm 0.04	9.5 \pm 0.3	6.7 \pm 0.7	144 \pm 1	5.06 \pm 0.31	107 \pm 1	
300	5	63 \pm 36	149 \pm 7	11.6 \pm 0.9	0.40 \pm 0.04	0.30 \pm 0.03	9.6 \pm 0.5	6.4 \pm 0.5	145 \pm 1	5.01 \pm 0.35	107 \pm 3	
1000	5	74 \pm 17	153 \pm 10	13.5 \pm 2.2	0.38 \pm 0.05	0.29 \pm 0.04	9.4 \pm 0.1	6.1 \pm 0.4	144 \pm 1	4.77 \pm 0.20	106 \pm 2	

Each value is expressed as mean \pm S.D.

Table 18-2

Blood biochemical findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< After recovery period >												
Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	
0	5	330 \pm 154	76 \pm 10	36 \pm 4	347 \pm 71	0.60 \pm 0.12	49 \pm 31	6.02 \pm 0.27	2.85 \pm 0.15	0.90 \pm 0.07	84 \pm 12	
1000	5	313 \pm 182	77 \pm 19	45 \pm 15	376 \pm 90	0.71 \pm 0.29	48 \pm 15	5.96 \pm 0.17	2.80 \pm 0.17	0.89 \pm 0.09	78 \pm 26	
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	63 \pm 30	156 \pm 10	16.1 \pm 2.2	0.46 \pm 0.03	0.28 \pm 0.06	10.1 \pm 0.2	6.5 \pm 0.3	145 \pm 1	5.08 \pm 0.20	106 \pm 1	
1000	5	79 \pm 44	167 \pm 25	15.3 \pm 2.1	0.50 \pm 0.03	0.27 \pm 0.04	10.0 \pm 0.3	6.3 \pm 0.4	145 \pm 1	5.31 \pm 0.32	107 \pm 2	

Each value is expressed as mean \pm S.D.

Table 19-1

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< After administration period >												
Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Chol. (mg/dL)	
0	5	410 \pm 110	92 \pm 7	73 \pm 12	435 \pm 40	1.07 \pm 0.33	227 \pm 82	5.81 \pm 0.32	2.91 \pm 0.27	1.01 \pm 0.11	89 \pm 14	
100	5	467 \pm 322	76 \pm 9	63 \pm 10	293 \pm 89	0.67 \pm 0.29	234 \pm 38	6.26 \pm 0.37	3.28 \pm 0.25	1.10 \pm 0.09	92 \pm 10	
300	5	496 \pm 287	92 \pm 9	77 \pm 19	292 \pm 88	0.99 \pm 0.39	250 \pm 65	6.07 \pm 0.19	3.02 \pm 0.15	1.00 \pm 0.09	91 \pm 11	
1000	5	581 \pm 457	110 \pm 32	68 \pm 20	406 \pm 169	0.80 \pm 0.20	238 \pm 39	6.00 \pm 0.40	2.96 \pm 0.20	0.98 \pm 0.05	73 \pm 7	
-61-												
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	137 \pm 45	137 \pm 14	21.8 \pm 2.0	0.50 \pm 0.04	0.27 \pm 0.03	10.2 \pm 0.3	7.6 \pm 0.6	143 \pm 1	5.16 \pm 0.50	103 \pm 1	
100	5	128 \pm 29	134 \pm 12	16.2 \pm 4.1	0.47 \pm 0.03	0.27 \pm 0.03	10.4 \pm 0.2	7.6 \pm 0.3	143 \pm 1	5.08 \pm 0.24	103 \pm 1	
300	5	117 \pm 42	137 \pm 10	19.5 \pm 3.5	0.53 \pm 0.08	0.28 \pm 0.02	10.5 \pm 0.2	9.3 ** \pm 0.8	144 \pm 1	5.02 \pm 0.34	101 \pm 2	
1000	5	109 \pm 67	136 \pm 11	18.8 \pm 4.2	0.52 \pm 0.05	0.26 \pm 0.06	10.3 \pm 0.4	8.6 * \pm 0.6	144 \pm 1	5.04 \pm 0.39	105 \pm 1	

Each value is expressed as mean \pm S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

** : Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 19-2

Blood biochemical findings of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose and reproductive/developmental toxicity screening test

< After recovery period >												
Dose (mg/kg)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ChE (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Ch. (mg/dL)	
0	5	250 \pm 170	92 \pm 33	38 \pm 13	149 \pm 62	0.77 \pm 0.56	542 \pm 101	6.71 \pm 0.56	3.72 \pm 0.46	1.25 \pm 0.16	97 \pm 18	
1000	5	373 \pm 106	98 \pm 27	46 \pm 11	128 \pm 14	0.83 \pm 0.30	709 * \pm 114	6.81 \pm 0.17	3.88 \pm 0.25	1.32 \pm 0.13	89 \pm 16	
Dose (mg/kg)	No. of animals	T.G. (mg/dL)	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	42 \pm 27	139 \pm 5	15.5 \pm 2.2	0.50 \pm 0.05	0.26 \pm 0.03	10.4 \pm 0.3	5.9 \pm 0.5	146 \pm 1	4.64 \pm 0.35	108 \pm 2	
1000	5	35 \pm 14	138 \pm 19	16.9 \pm 2.3	0.49 \pm 0.02	0.23 \pm 0.01	10.5 \pm 0.1	5.2 \pm 0.7	145 \pm 1	4.60 \pm 0.13	109 \pm 1	

Each value is expressed as mean \pm S.D.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 20

Incidence of necropsy findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organ	Findings	Grade	Period Dose(mg/kg)	Administration				Recovery	
				0	100	300	1000	0	1000
				Fate TK	TK	TK	TK	KR 5	KR 5
Thymus	Reddish area	-	No. of animals	6	12	12	7	5	5
		+		1	0	0	0	0	0
Spleen	Large	-	No. of animals	7	12	12	7	4	5
		+		0	0	0	0	1	0
	Capsular thickening	-	No. of animals	7	12	12	7	4	5
		+		0	0	0	0	1	0

TK: Terminal killing.

KR: Killed by design after 14-day recovery period.

Grade; -: Negative, +: Slight.

Table 21

Incidence of necropsy findings of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organ	Findings	Grade	Period Dose(mg/kg)	Administration				Recovery	
				0	100	300	1000	0	1000
				TK	TK	TK	TK	KR	KR
Subcutis	Mass	-	No. of animals	12	12	11	12	5	5
		+		0	0	1	0	0	0
Thymus	Reddish area	-	No. of animals	12	12	12	12	5	4
		+		0	0	0	0	0	1

TK:Terminal killing on day 5 after perturition.

KR:Killed by design after 14-day recovery period.

Grade; -:Negative. +:Slight.

Table 22-1

Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test
< After administration period >

	Dose (mg/kg)	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)	Testis (g)	Seminal vesicle (g)	Epididymis (g)
Absolute	0	493 ±26 (7)	2.09 ±0.12 (5)	12.87 ±1.03 (5)	3.16 ±0.21 (5)	0.78 ±0.08 (5)	1.45 ±0.07 (5)	0.35 ±0.05 (5)	31.3 ±5.3 (5)	14.0 ±1.5 (5)	66.3 ±9.9 (5)	3.47 ±0.23 (7)	2.53 ±0.05 (5)	1.36 ±0.10 (7)
	100	494 ±26 (12)	2.05 ±0.09 (5)	13.11 ±1.97 (5)	3.12 ±0.19 (5)	0.75 ±0.10 (5)	1.41 ±0.11 (5)	0.34 ±0.11 (5)	28.5 ±3.8 (5)	13.7 ±0.8 (5)	56.0 ±4.0 (5)	3.41 ±0.22 (12)	2.22 * ±0.18 (5)	1.32 ±0.09 (12)
	300	514 ±54 (12)	2.08 ±0.09 (5)	13.99 ±3.07 (5)	3.52 ±0.49 (5)	0.71 ±0.11 (5)	1.56 ±0.26 (5)	0.33 ±0.11 (5)	33.5 ±3.3 (5)	14.5 ±1.7 (5)	63.2 ±11.5 (5)	3.50 ±0.23 (12)	2.56 ±0.29 (5)	1.37 ±0.09 (12)
	1000	500 ±23 (7)	2.09 ±0.05 (5)	13.55 ±1.93 (5)	3.24 ±0.22 (5)	0.73 ±0.10 (5)	1.53 ±0.14 (5)	0.29 ±0.03 (5)	32.0 ±2.4 (5)	13.7 ±0.9 (5)	60.6 ±8.7 (5)	3.67 ±0.36 (7)	2.46 ±0.20 (5)	1.47 ±0.12 (7)
Relative @	0	493 ±26 (7)	0.42 ±0.05 (5)	2.60 ±0.12 (5)	0.64 ±0.08 (5)	0.16 ±0.02 (5)	0.29 ±0.02 (5)	0.07 ±0.01 (5)	6.4 ±1.3 (5)	2.8 ±0.4 (5)	13.4 ±2.3 (5)	0.71 ±0.08 (7)	0.51 ±0.03 (5)	0.27 ±0.03 (7)
	100	494 ±26 (12)	0.42 ±0.03 (5)	2.67 ±0.27 (5)	0.64 ±0.02 (5)	0.15 ±0.02 (5)	0.29 ±0.02 (5)	0.07 ±0.02 (5)	5.9 ±1.0 (5)	2.8 ±0.1 (5)	11.5 ±1.3 (5)	0.69 ±0.05 (12)	0.45 ±0.03 (5)	0.27 ±0.02 (12)
	300	514 ±54 (12)	0.41 ±0.05 (5)	2.73 ±0.21 (5)	0.70 ±0.04 (5)	0.14 ±0.01 (5)	0.31 ±0.01 (5)	0.06 ±0.02 (5)	6.7 ±0.7 (5)	2.9 ±0.1 (5)	12.4 ±1.4 (5)	0.68 ±0.06 (12)	0.51 ±0.07 (5)	0.27 ±0.03 (12)
	1000	500 ±23 (7)	0.41 ±0.02 (5)	2.68 ±0.23 (5)	0.64 ±0.05 (5)	0.15 ±0.03 (5)	0.30 ±0.02 (5)	0.06 ±0.01 (5)	6.3 ±0.4 (5)	2.7 ±0.2 (5)	12.0 ±1.1 (5)	0.73 ±0.05 (7)	0.49 ±0.06 (5)	0.30 ±0.02 (7)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 22-2

Absolute and relative organ weights of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test
< After recovery period >

	Dose	B.W.	Brain	Liver	Kidney	Spleen	Heart	Thymus	Thyroid	Pituitary	Adrenal	Testis	Seminal vesicle	Epididymis
	(mg/kg)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(mg)	(mg)	(g)	(g)	(g)
Absolute	0	511 ±35 (5)	2.04 ±0.02 (5)	13.00 ±1.51 (5)	3.16 ±0.23 (5)	0.86 ±0.31 (5)	1.46 ±0.14 (5)	0.30 ±0.06 (5)	39.0 ±5.4 (5)	14.7 ±0.5 (5)	56.9 ±8.2 (5)	3.66 ±0.56 (5)	2.59 ±0.52 (5)	1.50 ±0.09 (5)
	1000	531 ±80 (5)	2.03 ±0.07 (5)	14.43 ±3.89 (5)	3.29 ±0.31 (5)	0.81 ±0.13 (5)	1.48 ±0.14 (5)	0.33 ±0.06 (5)	33.6 ±6.2 (5)	13.9 ±1.5 (5)	63.6 ±5.9 (5)	3.51 ±0.21 (5)	2.73 ±0.43 (5)	1.44 ±0.07 (5)
Relative @	0	511 ±35 (5)	0.40 ±0.03 (5)	2.54 ±0.14 (5)	0.62 ±0.03 (5)	0.17 ±0.06 (5)	0.29 ±0.01 (5)	0.06 ±0.01 (5)	7.6 ±0.9 (5)	2.9 ±0.2 (5)	11.2 ±1.5 (5)	0.71 ±0.07 (5)	0.51 ±0.12 (5)	0.29 ±0.02 (5)
	1000	531 ±80 (5)	0.39 ±0.05 (5)	2.69 ±0.38 (5)	0.62 ±0.05 (5)	0.15 ±0.02 (5)	0.28 ±0.04 (5)	0.06 ±0.01 (5)	6.3 ±0.9 (5)	2.6 *	12.2 ±0.2 (5)	0.67 ±1.8 (5)	0.52 ±0.11 (5)	0.28 ±0.05 (5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 23-1

Absolute and relative organ weights of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test
< After administration period >

	Dose (mg/kg)	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)
Absolute	0	290 ± 15 (5)	1.84 ± 0.03 (5)	10.20 ± 0.56 (5)	1.74 ± 0.18 (5)	0.64 ± 0.09 (5)	0.97 ± 0.13 (5)	0.22 ± 0.05 (5)	21.8 ± 2.3 (5)	14.2 ± 1.9 (5)	63.0 ± 6.9 (5)
	100	315 ± 30 (5)	1.87 ± 0.07 (5)	10.53 ± 1.17 (5)	1.81 ± 0.16 (5)	0.57 ± 0.04 (5)	0.95 ± 0.08 (5)	0.28 ± 0.10 (5)	21.1 ± 1.3 (5)	15.4 ± 2.1 (5)	61.9 ± 6.8 (5)
	300	305 ± 43 (5)	1.90 ± 0.09 (5)	10.23 ± 1.75 (5)	1.92 ± 0.17 (5)	0.62 ± 0.08 (5)	0.99 ± 0.07 (5)	0.22 ± 0.05 (5)	21.9 ± 2.4 (5)	17.1 ± 1.3 (5)	67.5 ± 12.8 (5)
	1000	312 ± 24 (5)	1.90 ± 0.09 (5)	9.92 ± 0.23 (5)	1.78 ± 0.16 (5)	0.62 ± 0.04 (5)	0.99 ± 0.06 (5)	0.24 ± 0.08 (5)	24.4 ± 1.6 (5)	17.4 ± 2.5 (5)	64.6 ± 5.2 (5)
Relative @	0	290 ± 15 (5)	0.64 ± 0.03 (5)	3.52 ± 0.11 (5)	0.60 ± 0.04 (5)	0.22 ± 0.02 (5)	0.33 ± 0.04 (5)	0.08 ± 0.02 (5)	7.5 ± 0.5 (5)	4.9 ± 0.7 (5)	21.7 ± 1.8 (5)
	100	315 ± 30 (5)	0.60 ± 0.06 (5)	3.35 ± 0.30 (5)	0.58 ± 0.10 (5)	0.18 * ± 0.03 (5)	0.30 ± 0.02 (5)	0.09 ± 0.03 (5)	6.7 ± 0.7 (5)	4.9 ± 0.6 (5)	19.9 ± 3.6 (5)
	300	305 ± 43 (5)	0.63 ± 0.08 (5)	3.35 ± 0.33 (5)	0.63 ± 0.06 (5)	0.20 ± 0.01 (5)	0.33 ± 0.03 (5)	0.07 ± 0.01 (5)	7.2 ± 0.6 (5)	5.7 ± 0.7 (5)	22.0 ± 1.3 (5)
	1000	312 ± 24 (5)	0.61 ± 0.04 (5)	3.19 ± 0.19 (5)	0.57 ± 0.05 (5)	0.20 ± 0.01 (5)	0.32 ± 0.01 (5)	0.07 ± 0.02 (5)	7.8 ± 0.6 (5)	5.6 ± 0.4 (5)	20.8 ± 2.1 (5)

Each value is expressed as mean \pm S.D.

(n) : No. of animals.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 23-2

Absolute and relative organ weights of female rats of satellite group treated orally
 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study
 with the reproduction/developmental toxicity screening test
 < After recovery period >

	Dose (mg/kg)	B.W. (g)	Brain (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Spleen (g)	Heart (g)	Thymus (g)	Thyroid (mg)	Pituitary (mg)	Adrenal (mg)
Absolute	0	255	1.87	6.63	1.66	0.51	0.86	0.32	25.0	16.3	67.0
		±37	±0.03	±1.29	±0.20	±0.11	±0.15	±0.15	±3.0	±2.6	±4.9
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)
	1000	266	1.86	7.07	1.76	0.50	0.88	0.26	22.8	17.7	72.7
		±25	±0.04	±0.79	±0.23	±0.03	±0.03	±0.04	±2.3	±2.8	±7.2
	Relative @	255	0.75	2.59	0.66	0.20	0.34	0.12	9.9	6.4	26.7
		±37	±0.10	±0.14	±0.05	±0.03	±0.02	±0.04	±0.7	±0.7	±4.0
.	1000	266	0.70	2.65	0.66	0.19	0.33	0.10	8.6 *	6.7	27.4
		±25	±0.07	±0.15	±0.09	±0.02	±0.02	±0.02	±0.8	±1.3	±3.3
		(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)

Each value is expressed as mean ± S.D.

(n) : No. of animals.

@ : Relative organ weight per 100g body weight.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.

Table 24-1

Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organ	: Findings	Grade	Period	Administration					Recovery			
				Dose(mg/kg)		0		100		300		1000
				Fate	No.of animal	TK	NP	TK	TK	TK	TK	KR
Heart	: Myocardial degeneration/fibrosis	-	4	#	#	#	#	3	#	#	#	#
Lung	: Accumulation, foam cell	-	3	#	#	#	#	5	#	#	#	#
Liver	: Degeneration, fatty, hepatocyte, difuse	-	4	#	#	#	#	5	#	#	#	#
Kidney	: Microgranuloma	-	4	#	#	#	#	5	#	#	#	#
Thymus	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	-	0	#	#	#	#	0	#	#	#	#
Thymus	: Cyst, solitary	-	4	#	#	#	#	5	#	#	#	#
Thymus	: Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-	3	#	#	#	#	4	#	#	#	#
Thymus	: Hemorrhage	-	4	#	#	#	#	5	#	#	#	#
69.												

TK:Terminal killing. NP:Non pregnant, KR:Killed by design after 14-day recovery period. UC: Unsuccessful copulation.

#:Not examined.

-:Negative. +:slight.

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, intestine, adrenal, urinary bladder, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, mammary gland and lymph node from animals of control and 1000mg/kg group.

Table 24-2

Incidence of histopathological findings of male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organ	Findings		Grade Period		Administration				Recovery		
			Dose(mg/kg)	0	100	300	1000	0	1000	1000	1000
			Fate	TK	NP	TK	TK	TK	KR	KR	UC
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary	-	0	0	#	#	#	0	0/1 ^a	#	#
		+	3	(3)	#	#	#	4	1/1 ^a	#	#
		++	2		#	#	#	1	0/1 ^a	#	#
	Deposit, pigment, brown	-	0	0	#	#	#	0	0/1 ^a	#	#
		+	5		#	#	#	5	0/1 ^a	#	#
		++	0	0	#	#	#	0	1/1 ^a	#	#
	Congestion	-	5		#	#	#	5	0/1 ^a	#	#
		+	0	0	#	#	#	0	1/1 ^a	#	#
	Fibrosis, capsule	-	5		#	#	#	5	0/1 ^a	#	#
		+	0	0	#	#	#	0	1/1 ^a	#	#
Testis	: Degeneration, seminiferous tubules	-	5	0	#	#	#	5	#	#	1
		++	0	1	#	#	#	0	#	#	0
Epididymis	: Decrease, sperm	-	5	0	#	#	#	5	#	#	1
		++	0	1	#	#	#	0	#	#	0
Prostate	: Cellular infiltration, lymphocyte, interstitium	-	5	0	#	#	#	4	#	#	1
		+	0	0	#	#	#	1	#	#	0
	Atrophy	-	5	0	#	#	#	5	#	#	1
		+	0	1	#	#	#	0	#	#	0

TK:Terminal killing. NP:Non pregnant, KR:Killed by design after 14-day recovery period. UC: Unsuccessful copulation.

#:Not examined. a:Examined the animal with a macroscopic abnormality.

-:Negative. +:Slight. ++:Moderate.

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, intestine, adrenal, urinary bladder, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow, mammary gland and lymph node from animals of control and 1000mg/kg group.

Table 25

Incidence of histopathological findings of female rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Organ	: Findings	Grade	Period	Administration						Recovery			
				Dose(mg/kg)		0		100		300		1000	
				Fate	No. of animals	TK	NP	TK	TK	TK	UC	KR	KR
Lung	: Accumulation, foam cell	-				3	#	#	#	4	#	#	#
		+				2	#	#	#	1	#	#	#
	: Mineralization, artery	-				4	#	#	#	5	#	#	#
		+				1	#	#	#	0	#	#	#
Liver	: Inflammation, interstitial, focal	-				5	#	#	#	4	#	#	#
		+				0	#	#	#	1	#	#	#
	: Necrosis, focal	-				5	#	#	#	4	#	#	#
		+				0	#	#	#	1	#	#	#
Kidney	: Cast, hyaline	-				4	#	#	#	5	#	#	#
		+				1	#	#	#	0	#	#	#
	: Mineralization, cortico-medullary junction	-				4	#	#	#	3	#	#	#
		+				1	#	#	#	2	#	#	#
Thymus	: Fibrosis, cortex	-				4	#	#	#	5	#	#	#
		+				1	#	#	#	0	#	#	#
	: Hemorrhage	-				5	#	#	#	5	#	#	0/1 ^a
		+				0	#	#	#	0	#	#	1/1 ^a
Spleen	: Deposit, pigment, brown	-				0	#	#	#	0	#	#	#
		+				1	#	#	#	1	#	#	#
		++				3	#	#	#	3	#	#	#
		+++				1	#	#	#	1	#	#	#
Mammary gland	: Hematopoiesis, extramedullary	-				0	#	#	#	0	#	#	#
		+				5	#	#	#	5	#	#	#
		++				0	#	#	#	0	#	#	#
	: Fibroadenoma (benign)	-				5	#	#	0/1 ^a	5	#	#	#
Uterus		+				0	#	#	1/1 ^a	0	#	#	#
	: No abnormalities					5	1	#	#	5	1	#	#
Ovary	: No abnormalities					5	1	#	#	5	1	#	#

TK:Terminal killing. NP:Non pregnant, KR:Killed by design after 14-day recovery period. UC: Unsuccessful copulation.

#:Not examined. a:Examined the animal with a macroscopic abnormality.

-:Negative. +:Slight. ++:Moderate. +++:Severe.

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, trachea, stomach, intestine, adrenal, urinary bladder, ovary, uterus, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow and lymph node from animals of control and 1000mg/kg group.

Table 26

The number of cells in seminiferous epithelia assessed by the individual examination in male rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose (mg/kg)	No. of animals	Stage II - III			Stage V			Stage VII			Stage X II		
		G	P	T	G	P	T	G	R/P	T	G	Z/P	
0	5	Mean	0.60	2.27	7.02	0.71	2.34	7.20	0.07	3.79	7.49	0.09	5.72
		S.D.	0.10	0.16	0.44	0.08	0.32	0.55	0.01	0.30	0.43	0.02	0.33
1000	5	Mean	0.63	2.20	7.07	0.74	2.40	7.12	0.08	3.54	7.43	0.09	5.69
		S.D.	0.05	0.02	0.39	0.06	0.18	0.35	0.01	0.17	0.20	0.01	0.19

G : spermatogonia.

P : pachytene spermatocyte.

R : preleptotene spermacyte.

Z : zygotene spermacyte.

T : round spermatid.

-72-

Table 27 Reproduction results of rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

	Dose (mg/kg)	0	100	300	1000
Estrous cycle (days, Mean ± S.D.)	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0	4.1 ± 0.2	4.0 ± 0.3	
No. of pairs mated	12	12	12	12	12
No. of pairs with successful copulation	12	12	12	12	11
Copulation index (%)	100	100	100	100	91.7
Pairing days until copulation (days, Mean ± S.D.)	2.8 ± 0.7	2.5 ± 1.4	2.8 ± 1.2	2.7 ± 1.1	
No. of pregnant females	11	12	12	12	11
Fertility index (%)	91.7	100	100	100	100
No. of corpora lutea (Mean ± S.D.)	15.7 ± 0.9	15.5 ± 1.6	15.8 ± 1.5	15.5 ± 2.2	
No. of implantation sites (Mean ± S.D.)	15.3 ± 1.5	15.1 ± 1.6	15.2 ± 1.5	14.6 ± 1.6	
Implantation index (%), Mean ± S.D.)	97.0 ± 5.5	97.4 ± 4.2	95.9 ± 5.5	95.2 ± 6.7	
No. of pregnant females with parturition	11	12	12	12	11
Gestation length (days, Mean ± S.D.)	22.6 ± 0.5	22.4 ± 0.5	22.6 ± 0.5	22.3 ± 0.5	
No. of pregnant females with live pups	11	12	12	12	11
Gestation index (%)	100	100	100	100	100
No. of pregnant females with live pups on day 4	11	12	12	12	11

Copulation index = (No. of pairs with successful copulation/No. of pairs mated) × 100.

Fertility index = (No. of pregnant females/No. of pairs with successful copulation) × 100.

Gestation index = (No. of females with live pups/No. of pregnant females) × 100.

Table 28

Litter results of rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester
in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose(mg/kg)	0	100	300	1000
No. of pups born	14.6 ± 1.4	14.1 ± 1.4	13.8 ± 2.3	13.9 ± 1.6
Delivery Index	95.9 ± 4.3	93.6 ± 6.3	90.4 ± 9.6	95.4 ± 8.7
No. of pups alive on day 0 of lactation				
Total	14.5 ± 1.7	14.1 ± 1.4	13.3 ± 2.5	13.8 ± 1.7
Male	7.0 ± 2.2	7.8 ± 2.6	6.3 ± 1.8	6.6 ± 2.0
Female	7.5 ± 2.8	6.3 ± 2.5	7.0 ± 1.8	7.2 ± 2.4
Live birth Index(%)	98.6 ± 3.1	100 ± 0	96.6 ± 6.1	99.3 ± 2.3
Sex ratio(Male/Female)	0.94	1.25	0.90	0.94
No. of pups alive on day 4 of lactation				
Total	14.5 ± 1.7	14.1 ± 1.4	13.3 ± 2.4	13.7 ± 1.8
Male	7.0 ± 2.2	7.8 ± 2.6	6.3 ± 1.7	6.6 ± 2.0
Female	7.5 ± 2.8	6.3 ± 2.5	7.0 ± 1.8	7.1 ± 2.6
Viability Index(%)	100 ± 0	100 ± 0	99.5 ± 1.7	99.3 ± 2.3
Body weight of live pups(g) on day 0				
Male	7.1 ± 0.5	7.2 ± 0.8	7.3 ± 0.5	6.9 ± 0.7
Female	6.7 ± 0.6	6.9 ± 0.7	6.8 ± 0.5	6.5 ± 0.7
on day 4				
Male	11.0 ± 1.0	11.5 ± 1.8	11.6 ± 1.6	11.4 ± 1.4
Female	10.7 ± 1.2	10.8 ± 1.7	10.9 ± 1.8	10.9 ± 1.4

Delivery index = (No. of pups born/No. of implantation sites) × 100.

Live birth index = (No. of live pups on day 0/No. of pups born) × 100.

Viability index = (No. of live pups on day 4/No. of live pups on day 0) × 100.

Sex ratio = Total No. of male pups/Total No. of female pups.

Each value is expressed as Mean ± S.D., except sex ratio.

Table 29 External findings of pups from pregnant rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose(mg/kg)	0	100	300	1000
No. of pups examined	161	169	165	153
No. of pups with external malformations [#]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
External malformations [#]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

: No. of pups (Mean±S.D. of individual litter percentages).

-75-

Table 30 Visceral findings of pups from pregnant rats treated orally with 9-octadecenoic acid, (9Z)-, 2,3-dihydroxypropyl ester in the combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test

Dose(mg/kg)	0	100	300	1000
No. of pups examined	161	169	165	153
No. of pups with visceral malformations [#]	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
No. of pups with visceral variations [#]	1 (0.6±2.0)	3 (1.8±3.2)	5 (3.3±7.4)	6 (3.8±4.6)
Visceral variations [#]				
Thymic remnant in neck	1 (0.6±2.0)	0 (0)	1 (0.5±1.8)	2 (1.3±3.0)
Persistent left umbilical artery	0 (0)	1 (0.5±1.8)	0 (0)	2 (1.3±2.9)
Convoluted ureter	0 (0)	1 (0.6±2.0)	3 (2.0±5.1)	2 (1.1±3.8)
Dilatation of renal pelvis	0 (0)	0 (0)	1 (0.7±2.4)	0 (0)
Dilatation of ureter	0 (0)	1 (0.6±2.2)	2 (1.4±4.8)	0 (0)

: No. of pups (Mean±S.D. of individual litter percentages).