

---

窒化ケイ素のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験

および 14 日間回復試験

---

## 最 終 報 告 書

作成日 2002年6月13日

株式会社日本バイオリサーチセンター

羽島研究所

## 目 次

要約	.....	10
緒言	.....	11
方法		
1. 被験物質および媒体	.....	11
2. 投与検体および濃度確認	.....	11
3. 使用動物および飼育条件	.....	12
4. 投与経路, 投与方法, 群構成, 投与量および投与期間	.....	13
5. 觀察および検査項目	.....	14
6. 統計解析	.....	16
結果		
1. 一般状態	.....	16
2. 体重	.....	17
3. 摂餌量	.....	17
4. 摂水量	.....	17
5. 尿検査	.....	17
6. 血液学検査	.....	18
7. 血液生化学検査	.....	18
8. 剖検	.....	19
9. 器官重量	.....	19
10. 病理組織学検査	.....	20
考察	.....	21
文献	.....	21

Attached table, Table, Fig., Appendix および Photo の目次

Table 1-1 ～ 1-3	General signs of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 25～ 27
Table 2-1 ～ 2-3	General signs of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 28～ 30
Table 3	Body weights of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 31
Table 4	Body weights of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 32
Table 5	Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 33
Table 6	Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 34
Table 7	Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 35
Table 8	Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 36
Table 9-1 ～ 9-2	Urinary examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 37～ 38
Table 10-1 ～10-2	Urinary examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 39～ 40
Table 11-1 ～11-2	Urinary examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 41～ 42
Table 12-1 ～12-2	Urinary examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 43～ 44
Table 13	Hematological examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 45
Table 14	Hematological examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	..... 46

Table 15	Hematological examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	47
Table 16	Hematological examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	48
Table 17	Blood chemical examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	49
Table 18	Blood chemical examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	50
Table 19	Blood chemical examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	51
Table 20	Blood chemical examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	52
Table 21	Necropsy findings of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	53
Table 22	Necropsy findings of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	54
Table 23	Necropsy findings of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	55
Table 24	Necropsy findings of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	56
Table 25	Organ weights of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	57
Table 26	Organ weights of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	58
Table 27	Organ weights of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	59
Table 28	Organ weights of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride	.....	60

Table 29	Histopathological findings of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride .....	61
Table 30	Histopathological findings of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride .....	62
Fig. 1	Chemical structure of silicone nitride .....	63
Fig. 2	Body weights of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride .....	64
Fig. 3	Body weights of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride .....	65
Fig. 4	Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride .....	66
Fig. 5	Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride .....	67
Fig. 6	Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride .....	68
Fig. 7	Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride .....	69

## 要約

窒化ケイ素を雌雄ラットに 28 日間経口投与し、その毒性について検討した。一部の動物については、14 日間の回復期間を設けた。投与量は、1000 mg/kg を高用量とし、以下 300 および 100 mg/kg とした。対照として媒体(0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液)投与群を設けた。なお、使用動物数は、対照群、300 および 1000 mg/kg 群で投与期間終了時剖検例雌雄各 6 例と回復期間終了時剖検例雌雄各 6 例の雌雄各 12 例、100 mg/kg 群で投与期間終了時剖検例雌雄各 6 例とした。

### 1. 一般状態および死亡状況

死亡および瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。一般状態観察において、いずれの群にも異常はみられなかった。

### 2. 体重、摂餌量および摂水量

体重、摂餌量および摂水量には、投与に起因する変化はみられなかった。

### 3. 尿検査、血液学検査および血液生化学検査

尿検査、血液学検査および血液生化学検査には、投与に起因する変化はみられなかった。

### 4. 剖検所見、器官重量および病理組織学検査

剖検所見、器官重量および病理組織学検査には、投与に起因する変化はみられなかった。

以上のことから、窒化ケイ素は雌雄とも 1000 mg/kg 投与しても毒性学的影響を生じないと判断される。したがって、当試験条件下における窒化ケイ素の毒性学的無影響量は、雌雄とも 1000 mg/kg/day と考えられる。

## 緒言

窒化ケイ素が経口的に継続して人に摂取された場合の健康への影響を推定するために、「新規化学物質に係る試験の方法について」の一部改正等について(スクリーニング毒性試験法の制定)の別添[ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験並びに細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験による変異原性試験](昭和 61 年 12 月 5 日環保業第 700 号, 薬発第 1039 号, 61 基局第 1014 号)に基づいて, 窒化ケイ素を雌雄ラットに 28 日間反復経口投与し, さらに一部の動物には 14 日間の回復期間を設けた反復投与による毒性について検討した.

## 方法

### 1. 被験物質および媒体

被験物質の窒化ケイ素(CAS No. 12033-89-5)は, Fig. 1 に示す化学構造を有し, 分子量: 140.29, 沸点: 約 1900 °C で昇華, 比重: 3.18 であり, 水, アセトン, DMSO に不溶の灰白色系の粉末である. 当試験には, 2001 年 2 月 19 日に厚生労働省 医薬局審査管理課 化学物質安全対策室から提供されたものを用いた[製造元: , Lot No. , Lot No.]. 純度: 約 97 wt%, ただし, 不純物として Fe を 520 ppm, Al を 820 ppm, Ca を 110 ppm, O を 1.7% 含む]. 入手後は, 試験施設の被験物質保管室の保管庫に室温・防湿条件下で保管した. なお, 反復投与毒性試験の使用後に当試験施設での保管分を除いた残余被験物質を  
に返却し, その一部について検査した結果, 使用期間中の安定性が確認された.  
媒体として, 0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液を用いた.

### 2. 投与検体および濃度確認

0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液(以下, 0.5 w/v%CMC-Na)は, カルボキシメチルセルロースナトリウム(Lot No. 7416, 丸石製薬株式会社, 使用期限: 2002 年 5 月 7 日)を注射用水(Lot No. 0H93N, 株式会社大塚製薬工場, 使用期限: 2005 年 8 月)に溶解して調製した. 0.5 w/v%CMC-Na は, 試験施設の被験物質保管室の保管庫に冷所(1~10 °C)保管した.

窒化ケイ素は, 0.5 w/v%CMC-Na で 200 mg/mL となるように, 懸濁して調製した. 60 および 20 mg/mL 懸濁液は, 200 mg/mL 懸濁液を 0.5 w/v%CMC-Na で段階希釈して調製した. なお, 被験物質の調製に際して, 純度による換算を実施した.

2~200 mg/mL の調製液は, 室温・遮光条件下で 6 時間保存しても安定性に問題のないことが確認されている<sup>1)</sup> (Attachment 1). 各濃度の調製液は, 用時調製とし, 調製後 6 時間以内に使用した. 投与後の残余投与検体は廃棄した.

雄投与開始日および雄投与終了日に使用した各投与検体中の被験物質濃度を試験施設内で乾燥重量法により測定した. その結果, 被験物質濃度は表示濃度の 101.9~105.9% であり, 濃度に問題はなかった(Attachment 2 および 3).

### 3. 使用動物および飼育条件

#### 3.1 動物種および系統

試験には、毒性試験に一般的に用いられている動物種で、その系統維持が明らかである Sprague-Dawley 系雌雄ラット [Crj : CD(SD)IGS, SPF] を用いた。動物は、2001 年 8 月 8 日に日本チャールス・リバー株式会社(日野飼育センター)から 4 週齢で雌雄各 67 匹を入手した。入手後 1 日の体重範囲は、雄が 75~88 g、雌が 65~76 g であった。

#### 3.2 検疫および馴化、群分け法ならびに個体識別法

入手した動物は、5 日間の検疫期間およびその後雄は 7 日間と雌は 9 日間の馴化期間を設けた。この間に、体重測定を雄は 3 回と雌は 4 回、一般状態の観察を毎日行った。一般状態および体重推移に異常がみられなかった動物を群分けして試験に用いた。

群分けは、コンピュータを用いて体重を層別に分けた後に、無作為抽出法により各群の平均体重および分散がほぼ等しくなるように投与開始日に行なった。なお、個々の動物の体重は、平均値の±20%以内に入るように考慮した。群分け後の残余動物のうち、検疫・馴化動物番号の若い順に雄 2 例を選び、飼育期間終了時の微生物モニタリング検査に用いた。その他の残余雄および残余雌は、投与開始日にエーテル麻酔下で腹大動脈から放血致死させた後に廃棄処分した。

動物の個体識別は、検疫・馴化期間中は入手日に油性インクによる記入法および色素塗布法を、群分け後は油性インクによる色素塗布法および耳パンチ法を併用して行った。さらに、検疫・馴化期間中の各ケージには試験番号、入手年月日および検疫・馴化動物番号を記入したラベルを、群分け後の各ケージには試験番号、投与量および動物番号を記入し、群ごとに色分けしたラベルを取り付けた。

#### 3.3 環境条件および飼育管理

動物は、室温 20~26 °C(実測値 : 20~24 °C)、湿度 40~70%(実測値 : 47~64%)、明暗各 12 時間(照明 : 午前 6 時~午後 6 時)、換気回数 12 回/時(フィルターにより除菌した新鮮空気)に維持されている飼育室(E 棟 8 号室)で飼育した。

検疫・馴化期間中はステンレス製懸垂式ケージ(W : 240×D : 380×H : 200 mm)を用いて 1 ケージ当たり 5 匹までの雌雄別群飼育とし、群分け後はステンレス製五連ケージ(W : 755×D : 210×H : 170 mm)を用いて個別飼育した。ケージの受け皿および給水瓶の交換は 1 週間に 2 回以上、ステンレス製懸垂式ケージ、ステンレス製五連ケージおよび給餌器の交換は 2 週間に 1 回以上行った。なお、動物飼育室の清掃(床の掃き掃除)および 0.02% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液での床のモップ拭きによる消毒は毎日行った。飼育期間終了時に採血したモニタリング動物の血清検査において、感染を示唆するような異常はみられなかった。

#### 3.4 飼料および飲料水

飼料は、製造後 5 ヶ月以内の固型飼料(CRF-1、オリエンタル酵母工業株式会社)を給餌器に入れ、自由に摂取させた。使用した同一ロットの飼料の分析結果は、財團法人日本食品分析センターおよびオリエンタル酵母工業株式会社から入手した。

飲料水は、水道水を給水瓶を用いて自由に摂取させた。飲料水の水質検査結果は、ほぼ 6 カ月ごとに財団法人岐阜県公衆衛生検査センターで実施した成績を入手した。

飼料および飲料水の分析結果は、いずれも試験施設で定めた基準値の範囲内であった。

#### 4. 投与経路、投与方法、群構成、投与量および投与期間

##### 4.1 投与経路および投与方法

窒化ケイ素は、継続して経口的に人に摂取される可能性が考えられるため、投与経路として経口投与を選択した。

投与に際しては、金属製経口胃ゾンデを取り付けたポリプロピレン製ディスポーザブル注射筒(テルモ株式会社)を用いて、強制経口投与した。投与液量は、投与日あるいは投与日に最も近い測定日の体重を基準とし、5 mL/kg で算出した。投与時刻は午前 9 時 35 分～11 時 41 分の間で、投与回数は 1 日 1 回とした。

投与開始日の週齢は雌雄とも 6 週齢であり、体重範囲は雄が 168～183 g、雌が 135～151 g であった。

##### 4.2 群構成および投与量

群構成は、以下に示したように被験物質投与群として 3 群を設定し、その他に対照群を設けた。各群の動物数は、対照群、300 および 1000 mg/kg 群では投与期間終了時剖検例雌雄各 6 例と回復期間終了時剖検例雌雄各 6 例の雌雄各 12 例、100 mg/kg 群では投与期間終了時剖検例雌雄各 6 例とした。

群	試験群	投与量(濃度)	動物数(動物番号)	
			雄	雌
第 1 群	対照 (0.5 w/v%CMC-Na)	0 mg/kg ( 0 mg/mL)	6 <sup>1)</sup> +6 <sup>2)</sup> 12 (M01101～M01112)	6 <sup>1)</sup> +6 <sup>2)</sup> 12 (F01151～F01162)
第 2 群	窒化ケイ素	100 mg/kg ( 20 mg/mL)	6 <sup>1)</sup> 6 (M02201～M02206)	6 <sup>1)</sup> 6 (F02251～F02256)
第 3 群	窒化ケイ素	300 mg/kg ( 60 mg/mL)	6 <sup>1)</sup> +6 <sup>2)</sup> 12 (M03301～M03312)	6 <sup>1)</sup> +6 <sup>2)</sup> 12 (F03351～F03362)
第 4 群	窒化ケイ素	1000 mg/kg (200 mg/mL)	6 <sup>1)</sup> +6 <sup>2)</sup> 12 (M04401～M04412)	6 <sup>1)</sup> +6 <sup>2)</sup> 12 (F04451～F04462)

1):投与期間終了時剖検匹数

2):回復期間終了時剖検匹数

投与量は、窒化ケイ素のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験の予備試験<sup>1)</sup>(投与段階: 0, 125, 250, 500 および 1000 mg/kg, 各群雄 5 例)の結果により決定した。すなわち、1000 mg/kg 投与しても、一般状態、体重、摂餌量および剖検所見に異常はみられなかった。そこで、当試験の投与量は、1000 mg/kg を高用量とし、以下公比約 3 により 300 および 100 mg/kg とした。また、対照として媒体(0.5 w/v%CMC-Na)のみを同容量投与する群を設けた。

#### 4.3 投与期間

投与期間は、「新規化学物質に係る試験の方法について」の一部改正等について(スクリーニング毒性試験法の制定)の別添[ほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験並びに細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験による変異原性試験]に準じて、28 日間連続投与とした。また、28 日間の投与後に一部の動物について 14 日間の回復期間を設けた。なお、投与開始日を投与 1 日とし、最終投与の翌日を回復 1 日とした。

### 5. 観察および検査項目

#### 5.1 一般状態

一般状態および死亡の有無は、投与期間中には投与前・後の 1 日 2 回ならびに回復期間中には毎日 1 回観察した。

#### 5.2 体重測定

体重は、投与期間中および回復期間中とも 1 週間に 2 回測定した[測定日：投与 1, 4, 8, 11, 15, 18, 22, 25, 28 および 29 日(回復 1 日), 回復 4, 8, 11, 14 日および 15 日]。

#### 5.3 摂餌量測定

摂餌量は、投与期間中および回復期間中とも 1 週間に 1 回測定した(残量測定日：投与 3, 10, 17 および 24 日, 回復 3 および 10 日)。なお、剖検前日の午後 4 時頃からは絶食とした。

#### 5.4 摂水量測定

摂水量は、投与期間中および回復期間中とも 1 週間に 1 回測定した(残量測定日：投与 3, 10, 17 および 24 日, 回復 3 および 10 日)。

#### 5.5 尿検査

投与期間終了前に投与期間終了時の剖検用動物、回復期間終了前に回復期間終了時の剖検用動物について、採尿ケージを用いて絶食・給水下で新鮮尿を採取した。その後、引き続いて給餌・給水下で 24 時間尿を採取した。採取した尿について、以下の検査を実施した。なお、検査後の尿は廃棄した。

新鮮尿：色調は、外観判定とした。pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンは、尿検査試験紙(ウロベーパー II 栄研 7, 栄研化学株式会社)に尿を滴下後に尿自動分析装置(US-2100, 栄研化学株式会社)を用いて検査した。尿沈渣は、沈渣を尿沈渣染色液(Sternheimer 変法, 和光純薬工業株式会社)で染色後に顕微鏡下で観察した。なお、採尿は、当日の検体投与前に行った。

24 時間尿：尿量(UV)は、比重と重量から算出した。比重(S.G.)は、屈折率により屈折型尿比重計(ユリペット-II D, 株式会社ニコン)を用いて測定した。

### 5.6 血液学検査

最終投与の翌日および回復期間終了後に、ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与(40 mg/kg)による麻酔下で腹大動脈からカニュレーションにより血液を採取し、以下の血液学検査を実施した。なお、測定後の残余血液は廃棄した。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、血小板数(PLT)および白血球数(WBC)は、EDTA-2K処理した血液について、多項目自動血球計数装置(Sysmex K-4500、システムズ株式会社)を用いて測定した。さらに、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)および平均赤血球血色素濃度(MCHC)を算出した。

網状赤血球比率(RET)は、EDTA-2K処理した血液をBrecher法により超生体染色してスライドガラスに塗抹後、Giemsa染色標本を作製して顕微鏡下で赤血球1000個中の網状赤球数を計数し、算出した。

白血球百分率は、EDTA-2K処理した血液をスライドガラスに塗抹し、May-Giemsa染色標本を作製して顕微鏡下で白血球100個を分類計数した。

プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)およびフィブリノーゲン(FIB)は、血液を3.13%クエン酸ナトリウムで処理後、遠心分離(約4°C, 3000 rpm, 15分間)して得た血漿について、散乱光検出方式により血液凝固分析装置(コアグマスターII、三共株式会社)を用いて測定した。

### 5.7 血液生化学検査

血液学検査用の血液と同時期に腹大動脈から採取した血液から遠心分離(約4°C, 3000 rpm, 15分間)して得た血清について、以下の血液生化学検査を実施した。測定用の血清は測定時までは冷凍庫(-80°C)内に保存し、保存用血清は最終報告書提出時まで冷凍庫(-80°C)内に保管した。

ASTはMDH-UV法、ALTはLDH-UV法、ALPはp-ニトロフェニルリン酸基質法、γ-GTPはL-γ-グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド基質法、総蛋白(TP)はBiuret法、総ビリルビン(T-Bil)は安定化ジアゾニウム塩法、尿素窒素(UN)はウレアーゼ・G1DH法、クレアチニン(CRE)はクレアチニナーゼ・F-DAOS法、ブドウ糖(Glu)はヘキソキナーゼ・G-6-PDH法、総コレステロール(T-Chol)はCOD・HDAOS法、トリグリセライド(TG)はGPO・HDAOS法、Caはo-CPC法、無機リン(IP)はPNP・XDH法、Na, KおよびClはイオン選択電極法により、いずれも生化学自動分析装置(AU 400、オリンパス光学工業株式会社)を用いて測定した。

アルブミン量(Alb)は総蛋白量および蛋白分画値[電気泳動法、自動電気泳動装置(AES 310、オリンパス光学工業株式会社)]から、A/G(アルブミン/グロブリン)は蛋白分画値から算出した。

### 5.8 剖検および器官重量測定

上記の5.6および5.7の項で採血した動物をさらに放血致死させた後に剖検した。脳(大脳、小脳、延髄)、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体および卵巣は重量を測定した。なお、各器官重量を最終体重で除して相対重量も算出した。ただし、下垂体および甲状腺は20%中性緩衝ホルマリンに1晩固定後測定した。これらの器官は、肺、

気管，脾臓，唾液腺(舌下腺・顎下腺)，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，リンパ節(下顎・腸間膜)，膀胱，精嚢，前立腺，子宮，腔，上皮小体，脊髄，坐骨神経，眼球，ハーダー腺，胸骨，大腿骨および乳腺とともに 20%中性緩衝ホルマリンに固定した。ただし，精巣および精巣上体はブアン液に 2~3 時間固定後 90%アルコールに再固定し，眼球はグルタルアルデヒド・ホルマリンに 1 晩固定後 20%中性緩衝ホルマリンに再固定した。

### 5.9 病理組織学検査

摘出した以下の器官・組織について常法に従ってパラフィン包埋標本を作製した。

投与期間終了時剖検例の対照群および 1000 mg/kg 群の各 6 例について，心臓，肺，気管，肝臓，脾臓，唾液腺(舌下腺・顎下腺)，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，胸腺，脾臓，リンパ節(下顎・腸間膜)，腎臓，副腎，膀胱，精巣，精巣上体，精嚢，前立腺，卵巢，子宮，腔，下垂体，甲状腺，上皮小体(検査可能な動物のみ)，脳(大脳・小脳・延髄)，脊髄，坐骨神経，眼球，ハーダー腺，骨髄(胸骨・大腿骨)，骨(胸骨・大腿骨)および乳腺の HE 染色組織標本を作製し，病理組織学検査を実施した。

## 6.統計解析

有意差検定は下記に示したように，対照群と各投与群の間で行い，危険率を 5%とし，5%未満 ( $p<0.05$ ) と 1%未満 ( $p<0.01$ ) とに分けて表示した。

### 〈検定方法〉

体重，摂餌量，摂水量，尿量，尿比重，血液学検査成績，血液生化学検査成績および器官の絶対および相対重量は，各群で平均値および標準偏差を算出した。その後，Bartlett 法による等分散性の検定を行い，等分散の場合には Dunnett 法により行った。一方，等分散と認められなかった場合は，順位を利用した Dunnett 型の検定法により行った。

## 結果

### 1.一般状態

#### 1.1 雄(Table 1-1~1-3, Appendix 1-1~1-4)

死亡および瀕死例は，いずれの群にも認められなかった。

一般状態観察において，いずれの群にも異常はみられなかった。

#### 1.2 雌(Table 2-1~2-3, Appendix 2-1~2-4)

死亡および瀕死例は，いずれの群にも認められなかった。

一般状態観察において，いずれの群にも異常はみられなかった。

## 2. 体重

### 2.1 雄(Table 3, Fig.2, Appendix 3-1~3-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

### 2.2 雌(Table 4, Fig.3, Appendix 4-1~4-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の体重に有意差はみられなかった。

## 3. 摂餌量

### 3.1 雄(Table 5, Fig.4, Appendix 5-1~5-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

### 3.2 雌(Table 6, Fig.5, Appendix 6-1~6-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の摂餌量に有意差はみられなかった。

## 4. 摂水量

### 4.1 雄(Table 7, Fig.6, Appendix 7-1~7-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の摂水量に有意差はみられなかった。

### 4.2 雌(Table 8, Fig.7, Appendix 8-1~8-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定日の摂水量に有意差はみられなかった。

## 5. 尿検査

### 5.1 投与期間終了前

#### 5.1.1 雄(Table 9-1 および 9-2, Appendix 9-1~9-4)

各投与群とも、対照群と比べて尿量および比重に有意差はみられなかった。

色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。

#### 5.1.2 雌(Table 10-1 および 10-2, Appendix 10-1~10-4)

各投与群とも、対照群と比べて尿量および比重に有意差はみられなかった。

色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。

### 5.2 回復期間終了前

#### 5.2.1 雄(Table 11-1 および 11-2, Appendix 11-1~11-3)

各投与群とも、対照群と比べて尿量および比重に有意差はみられなかった。

色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。

### 5.2.2 雌(Table 12-1 および 12-2, Appendix 12-1~12-3)

300 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量および比重に有意差はみられなかった。1000 mg/kg 群では、対照群と比べて尿量の有意な低値および比重の有意な高値がみられたが、投与期間終了前には差の認められない変化であり、投与による影響とは考えられない。

色調、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣は、各投与群とも対照群とほぼ同程度であった。

## 6. 血液学検査

### 6.1 投与期間終了時

#### 6.1.1 雄(Table 13, Appendix 13-1~13-4)

100 および 1000 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。300 mg/kg 群では、対照群と比べて血小板数の有意な低値がみられたが、1000 mg/kg 群で差が認められなかつたことから、投与に基づく変化ではないと判断される。

#### 6.1.2 雌(Table 14, Appendix 14-1~14-4)

1000 mg/kg 群では、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。100 mg/kg 群では対照群と比べて赤血球数の有意な低値および MCH の有意な高値、300 mg/kg 群ではフィブリノーゲンの有意な高値がみられたが、1000 mg/kg 群でそれらの項目に有意差が認められなかつたことから、投与に基づく変化ではないと判断される。

### 6.2 回復期間終了時

#### 6.2.1 雄(Table 15, Appendix 15-1~15-3)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

#### 6.2.2 雌(Table 16, Appendix 16-1~16-3)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

## 7. 血液生化学検査

### 7.1 投与期間終了時

#### 7.1.1 雄(Table 17, Appendix 17-1~17-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

#### 7.1.2 雌(Table 18, Appendix 18-1~18-4)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

### 7.2 回復期間終了時

#### 7.2.1 雄(Table 19, Appendix 19-1~19-3)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

### 7.2.2 雌(Table 20, Appendix 20-1~20-3)

各投与群とも、対照群と比べて各測定項目に有意差はみられなかった。

## 8. 剖検

### 8.1 投与期間終了時

#### 8.1.1 雄(Table 21, Appendix 21-1~21-4)

対照群、100 および 300 mg/kg 群では、異常はみられなかった。1000 mg/kg 群では、精巣(左)と精巣上体(左)の萎縮がみられたが、1 例のみであり、偶発例と判断される。

#### 8.1.2 雌(Table 22, Appendix 22-1~22-4)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

### 8.2 回復期間終了時

#### 8.2.1 雄(Table 23, Appendix 23-1~23-3)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

#### 8.2.2 雌(Table 24, Appendix 24-1~24-3)

いずれの群とも、異常はみられなかった。

## 9. 器官重量

### 9.1 投与期間終了時

#### 9.1.1 雄(Table 25, Appendix 25-1~25-4)

剖検日の体重において、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

器官重量において、1000 mg/kg 群では対照群と比べて各器官の絶対重量ならびに相対重量に有意差はみられなかった。100 mg/kg 群では対照群と比べて精巣の相対重量の有意な高値、300 mg/kg 群では心臓の相対重量の有意な高値がみられたが、1000 mg/kg 群でそれらの器官重量に有意差が認められなかったことから、投与に基づく変化ではないと判断される。

#### 9.1.2 雌(Table 26, Appendix 26-1~26-4)

剖検日の体重において、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

器官重量において、各投与群とも対照群と比べて各器官の絶対重量ならびに相対重量に有意差はみられなかった。

### 9.2 回復期間終了時

#### 9.2.1 雄(Table 27, Appendix 27-1~27-3)

剖検日の体重において、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

器官重量において、各投与群とも対照群と比べて各器官の絶対重量ならびに相対重量に有意差はみられなかった。

### 9.2.2 雌(Table 28, Appendix 28-1~28-3)

剖検日の体重において、各投与群とも対照群と比べて有意差はみられなかった。

器官重量において、各投与群とも対照群と比べて各器官の絶対重量ならびに相対重量に有意差はみられなかった。

## 10.病理組織学検査

### 10.1 投与期間終了時

#### 10.1.1 雄(Table 29, Appendix 29-1 および 29-2)

肝臓：対照群では、限局性の肝細胞壊死が1例、微小肉芽腫が4例、胆管増生が2例にみられた。1000 mg/kg 群では、限局性の肝細胞壊死が1例、微小肉芽腫が4例、胆管増生が3例にみられた。

腎臓：対照群では、リンパ様細胞浸潤が2例、尿細管上皮好塩基性変化が1例にみられた。1000 mg/kg 群では、尿細管上皮好塩基性変化が1例にみられた。

精巣：1000 mg/kg 群では、精細管萎縮(左)が1例にみられた。

精巣上体：1000 mg/kg 群では、精巣上体(左)管腔内の剥離細胞残渣が1例にみられた。

前立腺：対照群では、リンパ様細胞浸潤が1例にみられた。

なお、これらの変化は、対照群でも通常観察される変化であることから、偶発的変化と判断される。

その他には、対照群および1000 mg/kg 群では、心臓、肺、気管、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、下頸リンパ節、腸間膜リンパ節、膀胱、精嚢、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨(胸骨、大腿骨)、骨髄(胸骨、大腿骨)および乳腺に異常はみられなかった。

#### 10.1.2 雌(Table 30, Appendix 30-1 および 30-2)

肝臓：対照群では、微小肉芽腫が4例、胆管増生が6例にみられた。1000 mg/kg 群では、限局性肝細胞壊死が1例、微小肉芽腫が5例、胆管増生が2例にみられた。

腎臓：対照群では、リンパ様細胞浸潤が1例にみられた。

下垂体：1000 mg/kg 群では、ラトケ囊遺残が1例にみられた。

なお、これらの変化は、対照群でも通常観察される変化であることから、偶発的変化と判断される。

その他には、対照群および1000 mg/kg 群では、心臓、肺、気管、脾臓、舌下腺、顎下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胸腺、脾臓、下頸リンパ節、腸間膜リンパ節、膀胱、卵巣、子宮、腔、副腎、甲状腺、上皮小体、大脳、小脳、延髄、脊髄、坐骨神経、眼球、ハーダー腺、骨(胸骨、大腿骨)、骨髄(胸骨、大腿骨)および乳腺に異常はみられなかった。

### 考察

窒化ケイ素を雌雄ラットに 28 日間経口投与し、その毒性について検討した。一部の動物については、14 日間の回復期間を設けた。投与量は、1000 mg/kg を高用量とし、以下 300 および 100 mg/kg とした。対照として媒体(0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液)投与群を設けた。

死亡および瀕死例は、いずれの群にも認められなかった。

一般状態観察において、いずれの群にも異常はみられなかった。

体重、摂餌量および摂水量には、投与に起因する変化はみられなかった。

尿検査、血液学検査および血液生化学検査成績には、投与に起因する変化はみられなかった。

剖検所見、器官重量および病理組織学検査成績には、投与に起因する変化はみられなかった。

以上のことから、窒化ケイ素は雌雄とも 1000 mg/kg 投与しても毒性学的影響を生じないと判断される。したがって、当試験条件下における窒化ケイ素の毒性学的無影響量は、雌雄とも 1000 mg/kg/day と考えられる。

### 文献

- 1) 渡邊ゆかりほか：窒化ケイ素調製液の安定性確認試験(試験番号：093220)(株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所)
- 2) 古橋忠和ほか：窒化ケイ素のラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験の予備試験(試験番号：501320P)(株式会社日本バイオリサーチセンター 羽島研究所)

Table 1-1 General signs of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																													
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post				
Control	0	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12			
silicone nitride	100	Number of males Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	300	Number of males Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6		
	1000	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12		

Pre: before administration, Post: after administration.

Table 1-2 General signs of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of administration																											
			16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post						
Control	0	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6				
silicone nitride	100	Number of males Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
	300	Number of males Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6					
	1000	Number of males Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6					
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6					

Pre: before administration, Post: after administration.

Table 1-3 General signs of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	mg/kg	Number of males and general signs	Days of recovery													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Control	0	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
silicone nitride	300	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000	Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Table 2-1 General signs of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																													
			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14		15	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post				
Control	0	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				
silicone nitride	100	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6				
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6				
	300	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				
	1000	Number of females	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				
		Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12				

Pre: before administration, Post: after administration.

Table 2-2 General signs of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of administration																											
			16		17		18		19		20		21		22		23		24		25		26		27		28		29	
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post				
Control	0	Number of females Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6			
silicone nitride	100	Number of females Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
	300	Number of females Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6			
	1000	Number of females Normal	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6			
			12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	6			

Pre: before administration, Post: after administration.

Table 2-3 General signs of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	mg/kg	Number of females and general signs	Days of recovery														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Control	0	Number of females Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
silicone nitride	300	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	1000	Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Normal	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Table 3 Body weights of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride		
	0	100	300	1000	
Number of males	12	6	12	12	
<b>Days of administration</b>					
1	174 ± 5	173 ± 3	174 ± 4	174 ± 4	
4	193 ± 5	194 ± 5	194 ± 6	195 ± 7	
8	224 ± 9	227 ± 4	226 ± 10	227 ± 9	
11	242 ± 12	246 ± 7	245 ± 12	246 ± 12	
15	270 ± 16	272 ± 6	273 ± 15	276 ± 16	
18	288 ± 17	290 ± 6	289 ± 18	293 ± 19	
22	312 ± 19	311 ± 7	308 ± 22	318 ± 19	
25	324 ± 19	323 ± 8	318 ± 23	330 ± 21	
28	335 ± 22	335 ± 8	330 ± 25	344 ± 23	
Number of males	6	0	6	6	
<b>Days of recovery</b>					
1	336 ± 23	—	339 ± 28	351 ± 20	
4	350 ± 23	—	353 ± 31	365 ± 21	
8	370 ± 23	—	374 ± 32	384 ± 23	
11	388 ± 22	—	392 ± 30	399 ± 20	
14	397 ± 22	—	400 ± 31	407 ± 22	

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 4 Body weights of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control				silicone nitride			
	0	100	300	1000				
Number of females	12	6	12	12				
Days of administration								
1	143 ± 5	145 ± 4	144 ± 5	143 ± 4				
4	153 ± 5	153 ± 6	152 ± 6	153 ± 5				
8	165 ± 6	166 ± 9	165 ± 8	165 ± 6				
11	174 ± 9	177 ± 5	176 ± 10	177 ± 8				
15	183 ± 9	188 ± 7	188 ± 10	188 ± 11				
18	192 ± 10	195 ± 11	195 ± 12	197 ± 13				
22	202 ± 12	207 ± 10	206 ± 14	206 ± 13				
25	208 ± 9	213 ± 13	215 ± 14	214 ± 15				
28	213 ± 10	216 ± 16	218 ± 15	217 ± 17				
Number of females	6	0	6	6				
Days of recovery								
1	215 ± 10	—	226 ± 14	220 ± 18				
4	224 ± 10	—	231 ± 15	227 ± 19				
8	230 ± 11	—	240 ± 15	233 ± 19				
11	234 ± 13	—	243 ± 20	237 ± 20				
14	236 ± 16	—	247 ± 18	238 ± 21				

Each value shows mean (g) ± S.D.

Table 5 Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride			
	0	100	300	1000		
Number of males	12	6	12	12		
Days of administration						
3	20 ± 1	20 ± 1	20 ± 1	19 ± 1		
10	23 ± 2	23 ± 1	23 ± 2	23 ± 2		
17	23 ± 3	23 ± 1	23 ± 2	23 ± 2		
24	23 ± 2	23 ± 1	22 ± 3	24 ± 2		
Number of males	6	0	6	6		
Days of recovery						
3	22 ± 3	—	23 ± 3	22 ± 2		
10	23 ± 2	—	24 ± 1	24 ± 2		

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 6 Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride			
	0		100	300	1000	
Number of females	12		6	12	12	
Days of administration						
3	14 ± 1		15 ± 1	14 ± 1	14 ± 1	
10	15 ± 2		16 ± 2	16 ± 2	16 ± 1	
17	17 ± 3		16 ± 2	16 ± 2	16 ± 1	
24	15 ± 1		16 ± 2	16 ± 2	16 ± 3	
Number of females	6		0	6	6	
Days of recovery						
3	15 ± 2		—	16 ± 2	16 ± 2	
10	17 ± 3		—	18 ± 1	17 ± 1	

Each value shows mean (g/day) ± S.D.

Table 7 Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride		
	0	100	300	1000	
Number of males	12	6	12	12	
Days of administration					
3	27 ± 2	26 ± 1	25 ± 2	26 ± 2	
10	29 ± 2	29 ± 2	31 ± 4	29 ± 4	
17	31 ± 4	31 ± 6	32 ± 5	32 ± 5	
24	32 ± 5	33 ± 4	33 ± 5	34 ± 6	
Number of males	6	0	6	6	
Days of recovery					
3	32 ± 3	—	33 ± 4	31 ± 1	
10	34 ± 4	—	33 ± 4	32 ± 3	

Each value shows mean (mL/day) ± S. D.

Table 8 Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	Control		silicone nitride					
mg/kg	0		100		300		1000	
Number of females	12		6		12		12	
Days of administration	3	22 ± 2		22 ± 4		20 ± 3		22 ± 3
	10	24 ± 3		23 ± 3		24 ± 3		24 ± 3
	17	25 ± 4		23 ± 4		24 ± 4		25 ± 5
	24	24 ± 4		22 ± 5		23 ± 4		25 ± 6
Number of females	6		0		6		6	
Days of recovery	3	26 ± 5		—		26 ± 4		25 ± 7
	10	26 ± 4		—		27 ± 4		25 ± 4

Each value shows mean (mL/day)  $\pm$  S.D.

Table 9-1 Urinary examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	Control				silicone nitride			
	0	100	300	1000	0	100	300	1000
mg/kg								
Number of males	6	6	6	6				
Volume (mL): Mean±S.D.	12.6 ± 2.9	11.8 ± 2.3	12.2 ± 2.1	12.7 ± 2.7				
Specific gravity: Mean±S.D.	1.043 ± 0.015	1.055 ± 0.010	1.048 ± 0.016	1.052 ± 0.009				
Color								
Light yellow	6	6	6	6				
pH								
8.0	0	1	1	0				
8.5	1	0	0	1				
9.0	5	5	5	5				
Protein								
10~20 mg/dL	5	1	2	5				
30 mg/dL	1	5	2	0				
100 mg/dL	0	0	2	1				
Glucose								
Negative	6	6	6	6				
Ketone body								
Negative	6	6	5	6				
Slight	0	0	1	0				
Bilirubin								
Negative	6	6	6	6				
Occult blood								
Negative	4	6	6	6				
Trace	2	0	0	0				
Urobilinogen								
Normal	6	6	6	6				

Table 9-2 Urinary examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control				silicone nitride			
	0	100	300	1000	6	6	6	6
Number of males	6	6	6	6	6	6	6	6
Urinary sediments								
Epithelial cells								
0~20 cells/100 fields	6	6	6	4				
21~100 cells/100 fields	0	0	0	2				
Erythrocytes								
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6				
Leukocytes								
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6				
Casts								
Not observed	6	6	6	6				
Crystals								
Not observed	3	3	4	3				
Observed	3	3	2	3				

Table 10-1 Urinary examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	Control				silicone nitride			
	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg	0 mg/kg	100 mg/kg	300 mg/kg	1000 mg/kg
Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6
Volume (mL): Mean±S.D.	11.4 ± 4.9	8.1 ± 3.9	11.7 ± 7.0	11.9 ± 2.8				
Specific gravity: Mean±S.D.	1.045 ± 0.016	1.054 ± 0.015	1.048 ± 0.016	1.041 ± 0.012				
Color								
Light yellow	6	6	6	6				
pH								
7.0	1	1	0	0				
8.0	0	0	0	1				
8.5	3	2	2	2				
9.0	2	3	4	3				
Protein								
Negative	2	1	4	5				
10~20 mg/dL	3	3	1	0				
30 mg/dL	1	2	1	1				
Glucose								
Negative	6	6	6	6				
Ketone body								
Negative	5	4	6	5				
Slight	1	2	0	1				
Bilirubin								
Negative	6	6	6	6				
Occult blood								
Negative	6	6	5	5				
Trace	0	0	1	1				
Urobilinogen								
Normal	6	6	6	6				

Table 10-2 Urinary examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control				silicone nitride			
	0	100	300	1000				
Number of females	6	6	6	6				
Urinary sediments								
Epithelial cells								
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6				
Erythrocytes								
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6				
Leukocytes								
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6				
Casts								
Not observed	6	6	6	6				
Crystals								
Not observed	3	3	3	2				
Observed	3	3	3	4				

Table 11-1 Urinary examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control			silicone nitride		
	0	300	1000	6	6	6
Number of males	6	6	6			
Volume (mL): Mean $\pm$ S.D.	13.9 $\pm$ 2.8	13.5 $\pm$ 2.9	12.3 $\pm$ 5.6			
Specific gravity: Mean $\pm$ S.D.	1.048 $\pm$ 0.015	1.051 $\pm$ 0.006	1.056 $\pm$ 0.018			
Color						
Light yellow	5	6	6			
Yellow	1	0	0			
pH						
9.0	6	6	6			
Protein						
10~20 mg/dL	1	0	0			
30 mg/dL	5	6	4			
100 mg/dL	0	0	2			
Glucose						
Negative	6	6	6			
Ketone body						
Negative	6	6	6			
Bilirubin						
Negative	6	6	6			
Occult blood						
Negative	6	6	6			
Urobilinogen						
Normal	6	6	6			

Table 11-2 Urinary examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control			silicone nitride		
	0	300	1000	6	6	6
Number of males	6	6	6			
Urinary sediments						
Epithelial cells						
0~20 cells/100 fields	6	6	6			
Erythrocytes						
0~20 cells/100 fields	6	6	6			
Leukocytes						
0~20 cells/100 fields	6	6	6			
Casts						
Not observed	6	6	6			
Crystals						
Not observed	4	4	2			
Observed	2	2	4			

Table 12-1 Urinary examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	Control		silicone nitride	
	mg/kg	0	300	1000
Number of females		6	6	6
Volume (mL): Mean±S. D.	11.5 ± 4.9		11.0 ± 2.3	6.1 ± 1.1 *
Specific gravity: Mean±S. D.	1.043 ± 0.014		1.048 ± 0.008	1.061 ± 0.014 *
Color				
Light yellow		6	6	6
pH				
8.0		0	1	0
8.5		0	2	2
9.0		6	3	4
Protein				
Negative		2	4	0
10~20 mg/dL		4	1	3
30 mg/dL		0	1	3
Glucose				
Negative		6	6	6
Ketone body				
Negative		6	6	6
Bilirubin				
Negative		6	6	6
Occult blood				
Negative		5	6	6
Trace		1	0	0
Urobilinogen				
Normal		6	6	6

Significantly different from control group (\*: P&lt;0.05).

Table 12-2 Urinary examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control			silicone nitride		
	0	300	1000	6	6	6
Number of females						
Urinary sediments						
Epithelial cells						
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6	6	6
Erythrocytes						
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6	6	6
Leukocytes						
0~20 cells/100 fields	6	6	6	6	6	6
Casts						
Not observed	6	6	6	6	6	6
Crystals						
Not observed	2	3	3	3	3	3
Observed	4	3	3	3	3	3

Table 13 Hematological examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride			
	0 Number of males 6	100 6	300 6	1000 6		
RBC ( $10^4/\mu\text{L}$ )	776 ± 32	783 ± 46	780 ± 30	774 ± 48		
HGB (g/dL)	15.0 ± 0.5	15.3 ± 0.9	15.3 ± 0.4	15.4 ± 0.8		
HCT (%)	44.1 ± 1.4	45.1 ± 2.7	45.3 ± 0.9	45.2 ± 2.1		
MCV (fL)	56.9 ± 1.7	57.6 ± 1.6	58.1 ± 1.7	58.5 ± 1.6		
MCH (pg)	19.3 ± 0.5	19.6 ± 0.7	19.7 ± 0.7	19.9 ± 0.6		
MCHC (g/dL)	33.9 ± 0.4	34.0 ± 0.3	33.8 ± 0.3	34.0 ± 0.4		
PLT ( $10^4/\mu\text{L}$ )	112.8 ± 7.0	103.0 ± 8.4	101.4 ± 6.6 *	108.1 ± 4.5		
RET (%)	30 ± 5	30 ± 6	30 ± 4	28 ± 5		
PT (sec.)	19.0 ± 3.7	20.5 ± 3.4	20.3 ± 3.4	19.4 ± 4.8		
APTT (sec.)	33.4 ± 2.3	35.1 ± 1.1	34.3 ± 2.8	33.8 ± 3.6		
FIB (mg/dL)	232 ± 28	235 ± 41	222 ± 14	230 ± 10		
WBC ( $10^2/\mu\text{L}$ )	53 ± 12	51 ± 20	48 ± 13	54 ± 7		
Differential leukocyte (%)						
Lymphocyte	93.0 ± 3.2	92.7 ± 3.7	91.8 ± 3.8	94.0 ± 3.3		
Neutrophil	6.3 ± 2.8	6.7 ± 3.6	7.0 ± 4.6	5.3 ± 3.0		
Eosinophil	0.2 ± 0.4	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4		
Basophil	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0		
Monocyte	0.5 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.8 ± 0.8	0.5 ± 0.5		

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (\*: P&lt;0.05).

Table 14 Hematological examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride			
	0	100	300	1000		
Number of females	6	6	6	6		
RBC (10 <sup>6</sup> /μL)	757 ± 39	699 ± 34 *	752 ± 40	749 ± 25		
HGB (g/dL)	14.7 ± 0.8	14.2 ± 0.7	14.5 ± 0.6	14.6 ± 0.3		
HCT (%)	42.5 ± 2.3	40.4 ± 2.1	42.0 ± 2.4	42.1 ± 0.8		
MCV (fL)	56.2 ± 1.2	57.7 ± 0.8	55.8 ± 1.1	56.2 ± 1.2		
MCH (pg)	19.5 ± 0.5	20.3 ± 0.3 *	19.3 ± 0.5	19.5 ± 0.7		
MCHC (g/dL)	34.6 ± 0.5	35.1 ± 0.2	34.6 ± 0.7	34.7 ± 0.7		
PLT (10 <sup>3</sup> /μL)	105.2 ± 15.2	104.6 ± 6.3	111.4 ± 10.3	120.3 ± 15.8		
RET (%)	23 ± 3	24 ± 6	23 ± 4	24 ± 4		
PT (sec.)	15.4 ± 0.5	15.0 ± 0.8	15.1 ± 0.3	15.8 ± 0.8		
APTT (sec.)	25.4 ± 1.3	25.0 ± 1.4	25.0 ± 1.1	26.0 ± 1.5		
FIB (mg/dL)	174 ± 13	180 ± 12	191 ± 12 *	183 ± 11		
WBC (10 <sup>3</sup> /μL)	41 ± 10	42 ± 4	52 ± 17	40 ± 9		
Differential leukocyte (%)						
Lymphocyte	93.3 ± 2.0	94.2 ± 2.5	94.8 ± 1.8	93.0 ± 3.2		
Neutrophil	6.0 ± 1.7	5.0 ± 2.2	4.3 ± 2.0	5.8 ± 2.9		
Eosinophil	0.2 ± 0.4	0.5 ± 0.8	0.3 ± 0.5	0.7 ± 0.8		
Basophil	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0		
Monocyte	0.5 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.5	0.5 ± 0.8		

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (\*: P&lt;0.05).

Table 15 Hematological examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride	
	0 Number of males 6	300 6	1000 6	
RBC ( $10^4/\mu\text{L}$ )	823 ± 20	827 ± 46	806 ± 24	
HGB (g/dL)	15.7 ± 0.3	15.7 ± 0.5	15.5 ± 0.4	
HCT (%)	46.1 ± 1.1	46.3 ± 1.8	45.4 ± 1.1	
MCV (fL)	55.9 ± 0.4	56.0 ± 1.6	56.3 ± 0.9	
MCH (pg)	19.0 ± 0.3	19.0 ± 0.7	19.3 ± 0.5	
MCHC (g/dL)	34.0 ± 0.4	34.0 ± 0.5	34.3 ± 0.5	
PLT ( $10^4/\mu\text{L}$ )	109.4 ± 10.0	106.1 ± 9.4	113.7 ± 7.8	
RET (%)	29 ± 6	30 ± 4	29 ± 4	
PT (sec.)	16.3 ± 2.7	17.5 ± 2.0	16.2 ± 1.9	
APTT (sec.)	31.4 ± 2.9	33.4 ± 6.1	31.7 ± 2.9	
FIB (mg/dL)	233 ± 12	237 ± 12	232 ± 12	
WBC ( $10^2/\mu\text{L}$ )	51 ± 13	59 ± 10	58 ± 12	
Differential leukocyte (%)				
Lymphocyte	92.2 ± 2.3	92.5 ± 3.4	91.8 ± 2.2	
Neutrophil	7.2 ± 1.9	6.7 ± 3.1	7.2 ± 2.0	
Eosinophil	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.8	0.5 ± 0.5	
Basophil	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
Monocyte	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.5	

Each value shows mean ± S.D.

Table 16 Hematological examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride	
	0		300	1000
Number of females	6		6	6
RBC ( $10^4/\mu\text{L}$ )	745 ± 35		730 ± 36	725 ± 50
HGB (g/dL)	14.9 ± 0.3		14.6 ± 0.6	14.3 ± 0.5
HCT (%)	42.0 ± 0.9		40.6 ± 2.0	40.0 ± 2.1
MCV (fL)	56.5 ± 1.9		55.6 ± 1.5	55.2 ± 1.1
MCH (pg)	20.0 ± 0.8		19.9 ± 0.5	19.7 ± 0.6
MCHC (g/dL)	35.5 ± 0.5		35.9 ± 0.7	35.7 ± 0.8
PLT ( $10^4/\mu\text{L}$ )	99.4 ± 17.7		102.3 ± 6.4	113.6 ± 10.4
RET (%)	24 ± 4		25 ± 6	26 ± 4
PT (sec.)	15.3 ± 0.4		15.1 ± 0.5	15.7 ± 0.8
APTT (sec.)	24.9 ± 1.3		24.1 ± 0.9	25.5 ± 2.1
FIB (mg/dL)	189 ± 22		187 ± 9	180 ± 14
WBC ( $10^2/\mu\text{L}$ )	52 ± 12		42 ± 15	55 ± 18
Differential leukocyte (%)				
Lymphocyte	92.5 ± 1.8		92.3 ± 3.9	91.2 ± 1.6
Neutrophil	6.8 ± 1.5		6.8 ± 3.7	7.8 ± 1.7
Eosinophil	0.5 ± 0.5		0.5 ± 0.5	0.5 ± 0.8
Basophil	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Monocyte	0.2 ± 0.4		0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.5

Each value shows mean ± S.D.

Table 17 Blood chemical examination of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride		
	0	100	300	1000	
Number of males	6	6	6	6	
AST (IU/L)	98.9 ± 14.7	103.4 ± 7.6	98.3 ± 10.1	111.6 ± 24.2	
ALT (IU/L)	31.0 ± 4.8	35.8 ± 7.1	30.9 ± 4.2	31.1 ± 3.8	
ALP (IU/L)	655.6 ± 63.8	733.9 ± 68.0	681.4 ± 69.1	631.4 ± 141.3	
γ-GTP (IU/L)	0.49 ± 0.17	0.58 ± 0.16	0.53 ± 0.10	0.52 ± 0.10	
TP (g/dL)	5.2 ± 0.2	5.3 ± 0.1	5.4 ± 0.2	5.3 ± 0.3	
Alb (g/dL)	2.82 ± 0.17	2.87 ± 0.07	2.96 ± 0.18	2.90 ± 0.11	
A/G	1.17 ± 0.13	1.20 ± 0.09	1.23 ± 0.09	1.20 ± 0.05	
T-Bil (mg/dL)	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.11 ± 0.01	0.11 ± 0.02	
UN (mg/dL)	15.7 ± 0.7	15.0 ± 2.2	15.0 ± 2.3	16.8 ± 4.2	
CRE (mg/dL)	0.24 ± 0.03	0.24 ± 0.03	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.02	
Glu (mg/dL)	107.5 ± 13.9	117.9 ± 10.3	105.6 ± 2.9	112.8 ± 8.3	
T-Cho (mg/dL)	53.1 ± 8.8	49.7 ± 6.6	49.9 ± 5.3	55.1 ± 6.3	
TG (mg/dL)	38.8 ± 24.3	38.1 ± 15.5	41.4 ± 15.7	40.4 ± 22.7	
Na (mEq/L)	146.0 ± 0.7	146.6 ± 0.9	145.4 ± 0.7	146.4 ± 1.2	
K (mEq/L)	4.59 ± 0.28	4.38 ± 0.33	4.63 ± 0.37	4.53 ± 0.26	
Cl (mEq/L)	107.7 ± 1.6	107.7 ± 1.0	106.8 ± 1.0	107.9 ± 1.5	
Ca (mg/dL)	9.2 ± 0.2	9.2 ± 0.2	9.2 ± 0.2	9.3 ± 0.2	
IP (mg/dL)	8.4 ± 0.7	8.4 ± 0.7	8.4 ± 0.6	8.4 ± 0.8	

Each value shows mean ± S.D.

Table 18 Blood chemical examination of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control				silicone nitride			
	0	100	300	1000	6	6	6	6
Number of females	6	6	6	6	6	6	6	6
AST (IU/L)	94.7 ± 11.4	89.1 ± 14.1	103.5 ± 19.3	86.6 ± 13.1				
ALT (IU/L)	25.7 ± 3.8	23.2 ± 3.3	23.1 ± 3.2	24.1 ± 3.5				
ALP (IU/L)	359.0 ± 71.2	408.6 ± 95.4	323.9 ± 58.8	377.2 ± 111.5				
γ-GTP (IU/L)	0.93 ± 0.16	0.95 ± 0.20	1.00 ± 0.21	0.80 ± 0.22				
TP (g/dL)	5.4 ± 0.2	5.4 ± 0.3	5.5 ± 0.1	5.5 ± 0.3				
Alb (g/dL)	3.03 ± 0.17	3.12 ± 0.15	3.08 ± 0.13	3.10 ± 0.25				
A/G	1.31 ± 0.11	1.39 ± 0.06	1.28 ± 0.08	1.31 ± 0.10				
T-Bil (mg/dL)	0.15 ± 0.03	0.13 ± 0.02	0.14 ± 0.02	0.16 ± 0.03				
UN (mg/dL)	19.7 ± 3.1	17.3 ± 2.2	18.4 ± 0.7	17.1 ± 2.6				
CRE (mg/dL)	0.30 ± 0.04	0.27 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.26 ± 0.04				
Glu (mg/dL)	110.6 ± 10.3	123.1 ± 13.2	109.8 ± 16.3	112.1 ± 14.8				
T-Cho (mg/dL)	55.1 ± 7.3	71.1 ± 11.8	62.0 ± 15.0	56.9 ± 10.3				
TG (mg/dL)	17.5 ± 4.4	23.3 ± 6.8	22.7 ± 10.3	20.1 ± 9.5				
Na (mEq/L)	144.9 ± 0.9	144.2 ± 0.7	144.8 ± 0.7	144.8 ± 1.1				
K (mEq/L)	4.31 ± 0.24	4.32 ± 0.23	4.51 ± 0.14	4.36 ± 0.20				
Cl (mEq/L)	106.7 ± 0.8	106.8 ± 0.8	107.3 ± 1.4	107.4 ± 1.4				
Ca (mg/dL)	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.2	9.4 ± 0.2	9.5 ± 0.4				
IP (mg/dL)	7.4 ± 0.7	6.8 ± 0.6	7.2 ± 0.6	7.3 ± 0.5				

Each value shows mean ± S.D.

Table 19 Blood chemical examination of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg Number of males	Control			silicone nitride		
	0		300		1000	
	6	6	6	6	6	6
AST (IU/L)	101.9 ± 15.0		105.6 ± 14.8		92.3 ± 15.0	
ALT (IU/L)	29.3 ± 3.9		30.2 ± 3.7		28.2 ± 4.5	
ALP (IU/L)	526.5 ± 106.6		476.4 ± 83.4		486.8 ± 90.8	
γ-GTP (IU/L)	0.42 ± 0.10		0.48 ± 0.11		0.50 ± 0.08	
TP (g/dL)	5.3 ± 0.1		5.4 ± 0.1		5.5 ± 0.3	
Alb (g/dL)	2.75 ± 0.09		2.77 ± 0.09		2.78 ± 0.10	
A/G	1.07 ± 0.05		1.07 ± 0.05		1.03 ± 0.04	
T-Bil (mg/dL)	0.14 ± 0.04		0.15 ± 0.01		0.16 ± 0.04	
UN (mg/dL)	15.9 ± 1.9		15.9 ± 1.2		15.1 ± 2.8	
CRE (mg/dL)	0.27 ± 0.02		0.26 ± 0.03		0.25 ± 0.02	
Glu (mg/dL)	111.5 ± 18.8		108.1 ± 13.9		115.2 ± 22.5	
T-Cho (mg/dL)	57.2 ± 7.6		49.9 ± 7.5		62.5 ± 9.2	
TG (mg/dL)	44.2 ± 6.7		44.3 ± 21.2		41.7 ± 14.6	
Na (mEq/L)	146.2 ± 0.8		145.7 ± 1.2		145.7 ± 0.7	
K (mEq/L)	4.67 ± 0.13		4.63 ± 0.19		4.59 ± 0.37	
Cl (mEq/L)	106.7 ± 1.1		107.0 ± 1.1		105.8 ± 0.8	
Ca (mg/dL)	9.3 ± 0.1		9.2 ± 0.2		9.3 ± 0.2	
IP (mg/dL)	8.2 ± 0.4		8.0 ± 0.4		8.0 ± 0.5	

Each value shows mean ± S.D.

Table 20 Blood chemical examination of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride	
	0 Number of females 6	300 6	1000 6	
AST (IU/L)	94.6 ± 8.5	88.1 ± 13.1	105.8 ± 21.1	
ALT (IU/L)	22.8 ± 4.4	23.6 ± 3.9	24.7 ± 2.1	
ALP (IU/L)	256.8 ± 56.4	270.3 ± 60.5	318.7 ± 67.8	
γ-GTP (IU/L)	0.66 ± 0.09	0.66 ± 0.15	0.65 ± 0.12	
TP (g/dL)	5.7 ± 0.8	5.7 ± 0.2	5.5 ± 0.1	
Alb (g/dL)	3.20 ± 0.39	3.24 ± 0.20	3.03 ± 0.12	
A/G	1.29 ± 0.05	1.33 ± 0.08	1.25 ± 0.07	
T-Bil (mg/dL)	0.17 ± 0.05	0.17 ± 0.04	0.18 ± 0.02	
UN (mg/dL)	18.8 ± 2.5	16.2 ± 2.1	18.2 ± 1.8	
CRE (mg/dL)	0.31 ± 0.04	0.30 ± 0.02	0.31 ± 0.04	
Glu (mg/dL)	119.5 ± 9.0	120.3 ± 16.1	111.6 ± 13.8	
T-Chol (mg/dL)	66.9 ± 12.8	60.8 ± 8.3	56.5 ± 15.9	
TG (mg/dL)	23.6 ± 7.9	26.0 ± 9.7	15.9 ± 5.7	
Na (mEq/L)	145.4 ± 1.1	145.3 ± 0.8	145.4 ± 1.5	
K (mEq/L)	4.34 ± 0.20	4.17 ± 0.14	4.46 ± 0.20	
Cl (mEq/L)	106.5 ± 1.8	107.6 ± 1.3	108.0 ± 1.8	
Ca (mg/dL)	9.2 ± 0.5	9.3 ± 0.3	9.2 ± 0.2	
IP (mg/dL)	6.6 ± 0.6	6.0 ± 0.3	7.0 ± 0.7	

Each value shows mean ± S.D.

Table 21 Necropsy findings of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control	silicone nitride		
		100	300	1000
Number of males	6	6	6	6
Findings				
Normal	6	6	6	5
Testis				
Atrophy, left	0	0	0	1
Epididymis				
Atrophy, left	0	0	0	1

Table 22 Necropsy findings of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	Control	silicone nitride			
		0	100	300	1000
mg/kg					
Number of females	6	6	6	6	6
Findings					
Normal	6	6	6	6	6

Table 23 Necropsy findings of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	Control	silicone nitride	
		300	1000
mg/kg	0	300	1000
Number of males	6	6	6
Findings			
Normal	6	6	6

Table 24 Necropsy findings of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group	Control	silicone nitride	
		300	1000
Number of females	6	6	6
Findings			
Normal	6	6	6

Table 25 Organ weights of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride	
	0	100	300	1000
Number of males	6	6	6	6
Body weight (g)	310 ± 25	308 ± 8	301 ± 23	315 ± 23
Brain (g)	1.95 ± 0.12	1.99 ± 0.04	1.97 ± 0.08	1.95 ± 0.08
(g%)	0.63 ± 0.05	0.65 ± 0.02	0.66 ± 0.04	0.62 ± 0.05
Pituitary (mg)	11.0 ± 2.0	11.0 ± 1.2	10.4 ± 1.0	10.7 ± 0.8
(mg%)	3.5 ± 0.4	3.6 ± 0.4	3.4 ± 0.3	3.4 ± 0.1
Thyroids (mg)	21.0 ± 3.6	19.2 ± 1.8	20.5 ± 3.1	18.9 ± 2.1
(mg%)	6.8 ± 1.0	6.3 ± 0.5	6.8 ± 0.9	6.0 ± 0.7
Thymus (g)	0.50 ± 0.10	0.45 ± 0.09	0.48 ± 0.11	0.56 ± 0.07
(g%)	0.16 ± 0.03	0.15 ± 0.03	0.16 ± 0.05	0.18 ± 0.02
Heart (g)	1.08 ± 0.10	1.17 ± 0.15	1.23 ± 0.22	1.21 ± 0.07
(g%)	0.35 ± 0.02	0.38 ± 0.04	0.41 ± 0.06 *	0.39 ± 0.03
Liver (g)	9.14 ± 1.22	8.86 ± 0.75	8.88 ± 1.20	9.49 ± 0.92
(g%)	2.94 ± 0.23	2.88 ± 0.19	2.94 ± 0.24	3.01 ± 0.11
Spleen (g)	0.67 ± 0.15	0.58 ± 0.05	0.62 ± 0.09	0.62 ± 0.08
(g%)	0.22 ± 0.04	0.19 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.20 ± 0.02
Kidneys (g)	2.43 ± 0.23	2.42 ± 0.22	2.27 ± 0.17	2.43 ± 0.10
(g%)	0.79 ± 0.06	0.79 ± 0.06	0.76 ± 0.06	0.77 ± 0.04
Adrenals (mg)	54.9 ± 4.6	49.9 ± 1.6	50.7 ± 5.4	54.4 ± 7.2
(mg%)	17.8 ± 2.4	16.2 ± 0.5	16.9 ± 1.3	17.3 ± 1.6
Testes (g)	2.71 ± 0.20	3.01 ± 0.13	2.82 ± 0.16	2.90 ± 0.34
(g%)	0.87 ± 0.05	0.98 ± 0.06 *	0.94 ± 0.05	0.92 ± 0.11
Epididymides (g)	0.78 ± 0.08	0.78 ± 0.02	0.80 ± 0.07	0.79 ± 0.08
(g%)	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.27 ± 0.02	0.25 ± 0.03

Each value shows mean ± S.D.

Significantly different from control group (\*: P&lt;0.05).

Table 26 Organ weights of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control				silicone nitride			
	0	100	300	1000	6	6	6	6
Number of females								
Body weight (g)	197 ± 10	201 ± 13	202 ± 16	206 ± 15				
Brain (g)	1.85 ± 0.06	1.84 ± 0.04	1.82 ± 0.09	1.84 ± 0.04				
(g%)	0.94 ± 0.06	0.92 ± 0.05	0.90 ± 0.07	0.90 ± 0.07				
Pituitary (mg)	11.2 ± 1.4	12.5 ± 2.1	13.6 ± 1.7	12.4 ± 1.4				
(mg%)	5.7 ± 0.7	6.2 ± 0.9	6.8 ± 0.7	6.1 ± 0.8				
Thyroids (mg)	16.3 ± 2.2	17.5 ± 3.1	17.8 ± 2.8	17.3 ± 2.1				
(mg%)	8.3 ± 1.0	8.7 ± 1.1	8.8 ± 1.3	8.4 ± 0.8				
Thymus (g)	0.40 ± 0.06	0.44 ± 0.07	0.46 ± 0.07	0.41 ± 0.05				
(g%)	0.21 ± 0.04	0.22 ± 0.04	0.23 ± 0.03	0.20 ± 0.03				
Heart (g)	0.77 ± 0.07	0.76 ± 0.05	0.76 ± 0.04	0.78 ± 0.05				
(g%)	0.39 ± 0.03	0.38 ± 0.03	0.38 ± 0.02	0.38 ± 0.04				
Liver (g)	5.58 ± 0.44	5.88 ± 0.47	5.72 ± 0.42	6.05 ± 0.34				
(g%)	2.84 ± 0.16	2.92 ± 0.13	2.83 ± 0.09	2.95 ± 0.16				
Spleen (g)	0.47 ± 0.06	0.44 ± 0.04	0.46 ± 0.05	0.46 ± 0.07				
(g%)	0.24 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.23 ± 0.03	0.23 ± 0.03				
Kidneys (g)	1.52 ± 0.14	1.70 ± 0.14	1.53 ± 0.20	1.64 ± 0.18				
(g%)	0.78 ± 0.06	0.84 ± 0.07	0.76 ± 0.06	0.80 ± 0.07				
Adrenals (mg)	57.2 ± 7.5	64.4 ± 7.4	60.2 ± 9.2	63.3 ± 7.5				
(mg%)	29.2 ± 4.3	32.1 ± 3.6	29.8 ± 3.8	30.8 ± 2.8				
Ovaries (mg)	88.5 ± 10.3	80.4 ± 12.8	90.2 ± 10.3	90.1 ± 14.0				
(mg%)	45.2 ± 6.2	39.9 ± 5.1	44.9 ± 6.8	43.7 ± 5.1				

Each value shows mean ± S.D.

Table 27 Organ weights of male rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride	
	0 Number of males 6	300 6	1000 6	
Body weight (g)	375 ± 20	376 ± 32	382 ± 21	
Brain (g)	2.00 ± 0.05	1.98 ± 0.06	2.01 ± 0.10	
(g%)	0.54 ± 0.02	0.53 ± 0.04	0.53 ± 0.03	
Pituitary (mg)	12.2 ± 1.0	12.0 ± 1.1	12.7 ± 1.7	
(mg%)	3.3 ± 0.3	3.2 ± 0.2	3.3 ± 0.3	
Thyroids (mg)	20.0 ± 3.6	18.8 ± 2.7	20.2 ± 3.8	
(mg%)	5.3 ± 0.9	5.0 ± 0.9	5.3 ± 0.8	
Thymus (g)	0.49 ± 0.07	0.50 ± 0.16	0.56 ± 0.12	
(g%)	0.13 ± 0.02	0.13 ± 0.04	0.15 ± 0.03	
Heart (g)	1.24 ± 0.09	1.23 ± 0.10	1.36 ± 0.17	
(g%)	0.33 ± 0.02	0.33 ± 0.02	0.36 ± 0.04	
Liver (g)	10.12 ± 0.63	10.16 ± 1.46	10.64 ± 0.84	
(g%)	2.70 ± 0.06	2.69 ± 0.19	2.78 ± 0.11	
Spleen (g)	0.70 ± 0.05	0.74 ± 0.12	0.72 ± 0.11	
(g%)	0.19 ± 0.01	0.20 ± 0.02	0.19 ± 0.02	
Kidneys (g)	2.69 ± 0.18	2.64 ± 0.25	2.71 ± 0.16	
(g%)	0.72 ± 0.04	0.70 ± 0.04	0.71 ± 0.04	
Adrenals (mg)	55.7 ± 7.5	51.6 ± 7.9	59.7 ± 9.2	
(mg%)	15.0 ± 2.4	13.8 ± 2.1	15.7 ± 2.8	
Testes (g)	2.99 ± 0.29	3.01 ± 0.25	2.93 ± 0.17	
(g%)	0.80 ± 0.10	0.80 ± 0.06	0.77 ± 0.04	
Epididymides (g)	1.01 ± 0.07	1.00 ± 0.08	1.03 ± 0.05	
(g%)	0.27 ± 0.02	0.27 ± 0.02	0.27 ± 0.02	

Each value shows mean ± S.D.

Table 28 Organ weights of female rats on termination of recovery period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control		silicone nitride	
	0 Number of females	6	300	1000
Body weight (g)	219 ± 11		229 ± 18	221 ± 18
Brain (g)	1.83 ± 0.03		1.89 ± 0.03	1.91 ± 0.09
(g%)	0.84 ± 0.04		0.83 ± 0.05	0.87 ± 0.07
Pituitary (mg)	15.6 ± 3.1		14.2 ± 1.2	14.4 ± 2.2
(mg%)	7.1 ± 1.1		6.3 ± 0.6	6.6 ± 1.1
Thyroids (mg)	19.3 ± 2.8		16.5 ± 2.0	17.1 ± 1.9
(mg%)	8.8 ± 1.3		7.2 ± 1.0	7.8 ± 1.2
Thymus (g)	0.41 ± 0.07		0.40 ± 0.09	0.42 ± 0.10
(g%)	0.19 ± 0.03		0.18 ± 0.04	0.19 ± 0.05
Heart (g)	0.80 ± 0.07		0.87 ± 0.06	0.78 ± 0.06
(g%)	0.37 ± 0.02		0.38 ± 0.02	0.35 ± 0.01
Liver (g)	6.08 ± 0.59		6.49 ± 0.50	6.15 ± 0.63
(g%)	2.77 ± 0.15		2.83 ± 0.04	2.79 ± 0.24
Spleen (g)	0.50 ± 0.09		0.50 ± 0.04	0.51 ± 0.05
(g%)	0.23 ± 0.04		0.22 ± 0.01	0.23 ± 0.01
Kidneys (g)	1.66 ± 0.13		1.77 ± 0.18	1.75 ± 0.22
(g%)	0.76 ± 0.06		0.77 ± 0.04	0.80 ± 0.08
Adrenals (mg)	67.8 ± 10.0		66.7 ± 12.1	75.7 ± 3.3
(mg%)	31.0 ± 4.8		29.5 ± 6.9	34.4 ± 3.1
Ovaries (mg)	91.9 ± 17.8		90.0 ± 12.1	97.9 ± 15.7
(mg%)	42.1 ± 8.6		39.3 ± 4.2	44.7 ± 8.7

Each value shows mean ± S.D.

Table 29 Histopathological findings of male rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Group mg/kg	Control						silicone nitride					
	0			1000			0			1000		
Grade	N <sup>a)</sup>	A <sup>b)</sup>	±	+	2+	3+	N <sup>a)</sup>	A <sup>b)</sup>	±	+	2+	3+
<b>Findings</b>												
Liver	[6] <sup>c)</sup>						[6]					
Necrosis, hepatocyte, focal	5	1	1	0	0	0	5	1	1	0	0	0
Microgranuloma	2	4	3	1	0	0	2	4	4	0	0	0
Proliferation, bile duct	4	2	2	0	0	0	3	3	3	0	0	0
Kidney	[6]						[6]					
Cellular infiltration, lymphoid cell	4	2	2	0	0	0	6	0				
Basophilic change, tubular epithelium	5	1	1	0	0	0	5	1	1	0	0	0
Testis	[6]						[6]					
Atrophy, seminiferous tubule, left	6	0					5	1	0	1	0	0
Epididymis	[6]						[6]					
Desquamated cell debris, lumen, left	6	0					5	1	1	0	0	0
Prostate	[6]						[6]					
Cellular infiltration, lymphoid cell	5	1	1	0	0	0	6	0				

Grade of histopathological findings, ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

a) No abnormality detected.

b) Abnormality detected.

c) Number of males examined.

No remarkable changes were seen in the heart, lung, trachea, pancreas, sublingual gland, submandibular gland, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, thymus, spleen, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, urinary bladder, seminal vesicle, pituitary, adrenal, thyroid, parathyroid, cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, Harderian gland, bone with bone marrow (sternum or femur) or mammary gland.

e 30 Histopathological findings of female rats on termination of administration period in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Op kg de ndings	Control					silicone nitride					
	0					1000					
	N <sup>a)</sup>	A <sup>b)</sup>	±	+	2+	3+	N <sup>a)</sup>	A <sup>b)</sup>	±	+	2+
Liver	[6] <sup>c)</sup>						[6]				
Necrosis, hepatocyte, focal	6	0					5	1	1	0	0
Microgranuloma	2	4	3	1	0	0	1	5	5	0	0
Proliferation, bile duct	0	6	6	0	0	0	4	2	2	0	0
Kidney	[6]						[6]				
Cellular infiltration, lymphoid cell	5	1	1	0	0	0	6	0			
Pituitary	[6]						[6]				
Cyst, Rathke's pouch	6	0					5	1	1	0	0

Grade of histopathological findings, ±: slight, +: mild, 2+: moderate, 3+: marked.

a) No abnormality detected.

b) Abnormality detected.

c) Number of females examined.

No remarkable changes were seen in the heart, lung, trachea, pancreas, sublingual gland, submandibular gland, esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, cecum, colon, rectum, thymus, spleen, submandibular lymph node, mesenteric lymph node, urinary bladder, ovary, uterus, vagina, adrenal, thyroid, parathyroid (missing: F01151 and F01156), cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord, sciatic nerve, eyeball, Harderian gland, bone with bone marrow (sternum or femur) or mammary gland.



Fig. 1 Chemical structure of silicone nitride

Study No. 501320

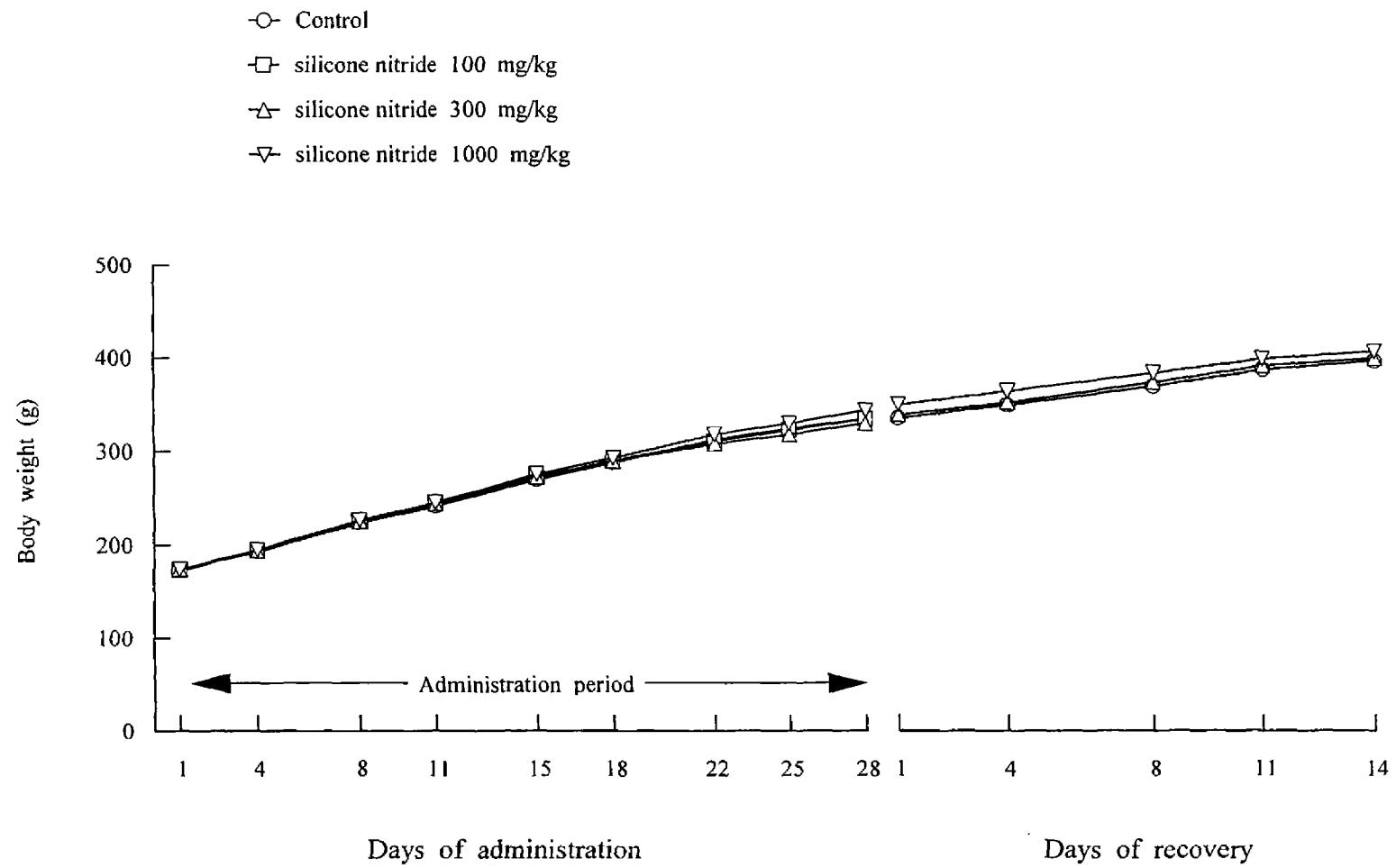


Fig. 2 Body weights of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Study No. 501320

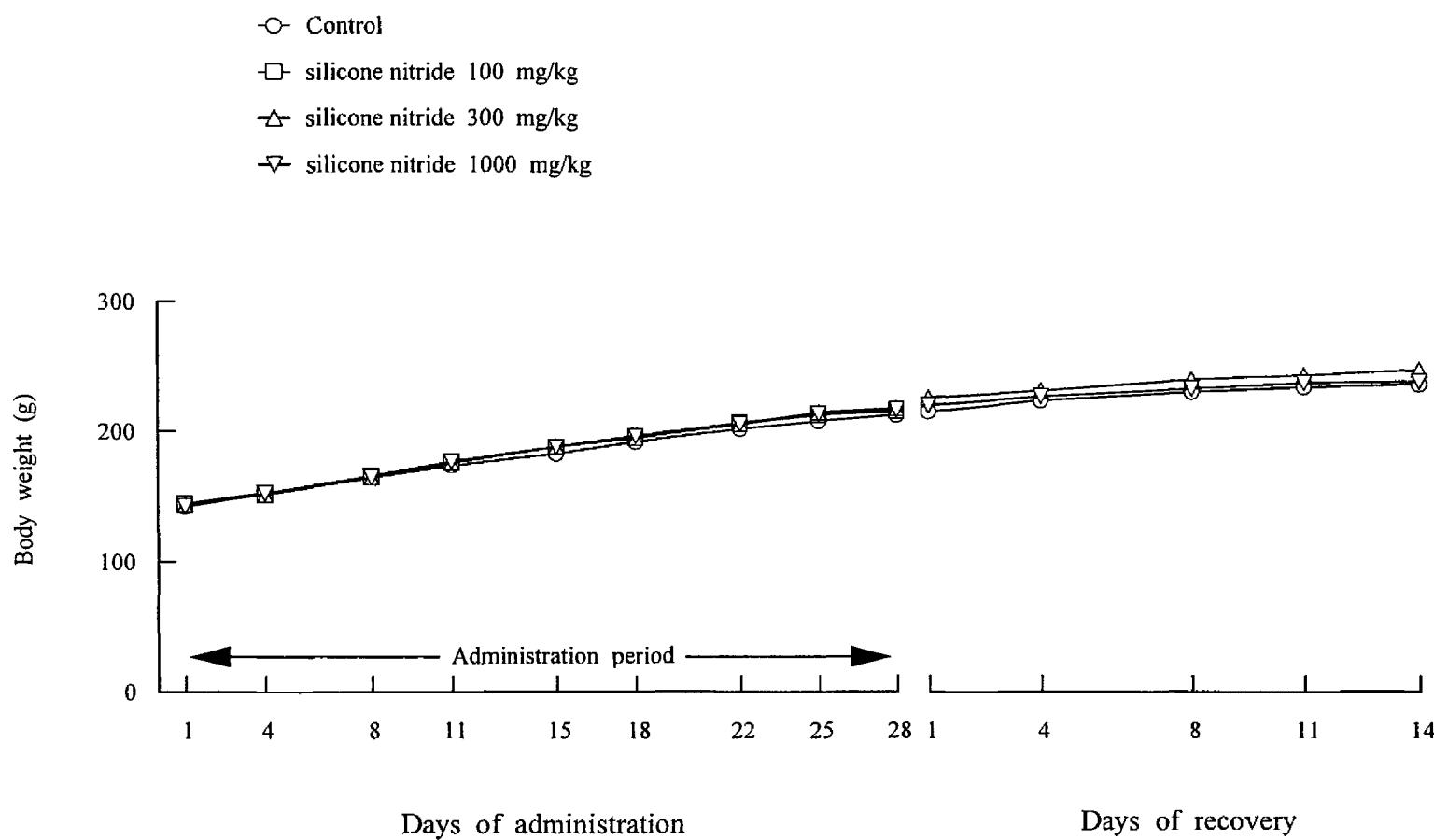


Fig. 3 Body weights of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Study No. 501320

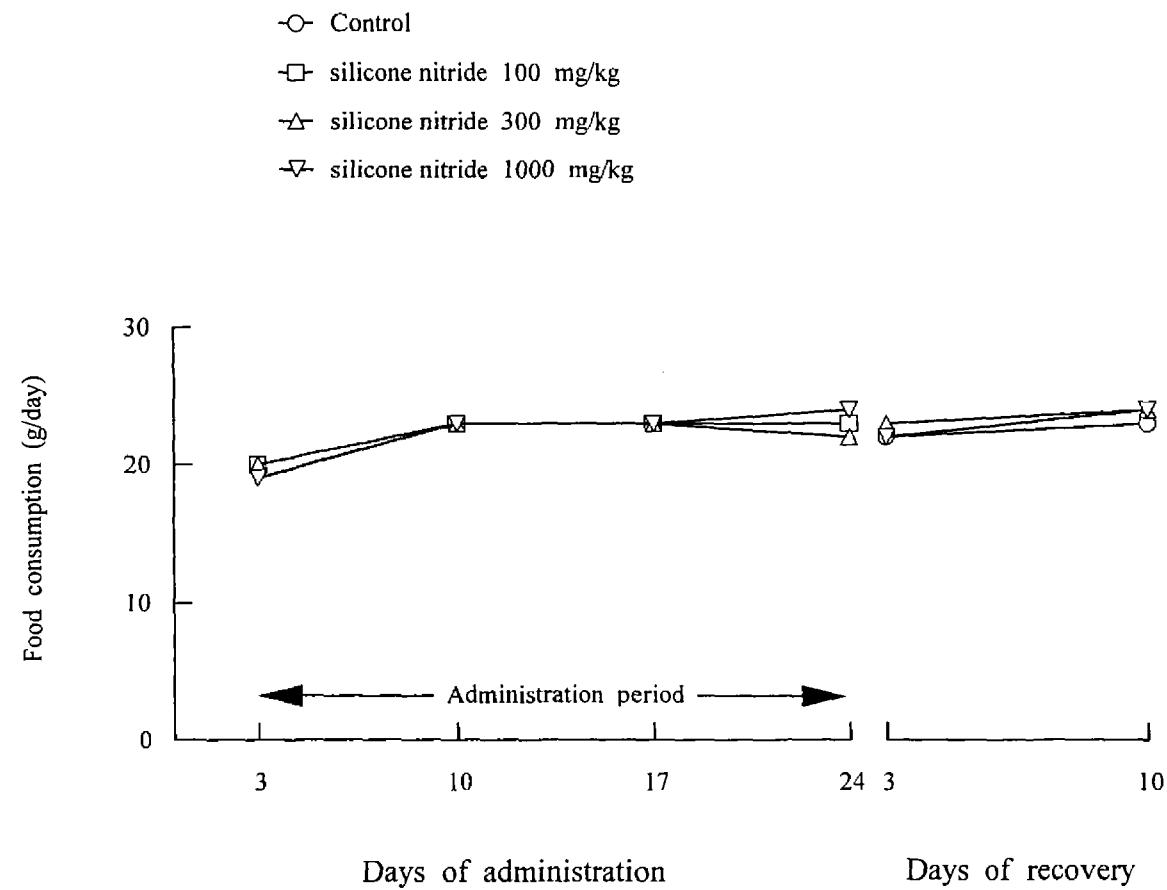


Fig. 4 Food consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Study No. 501320

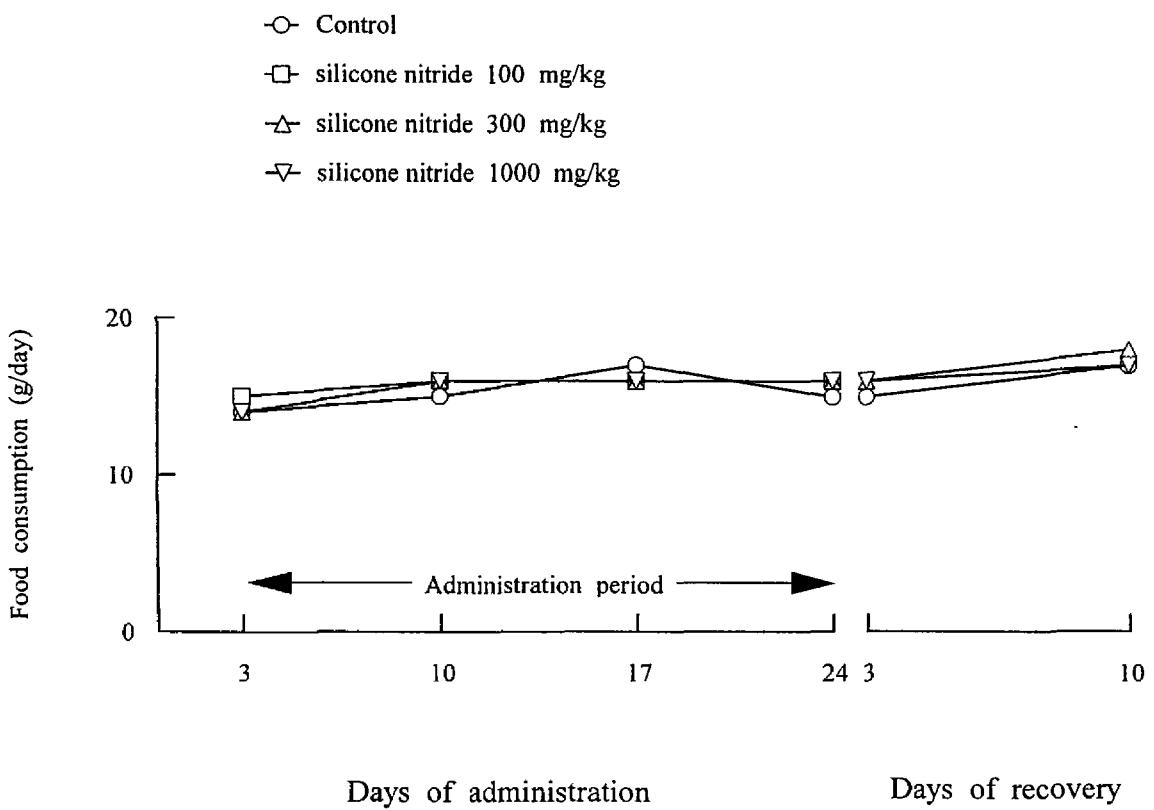


Fig. 5 Food consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Study No. 501320

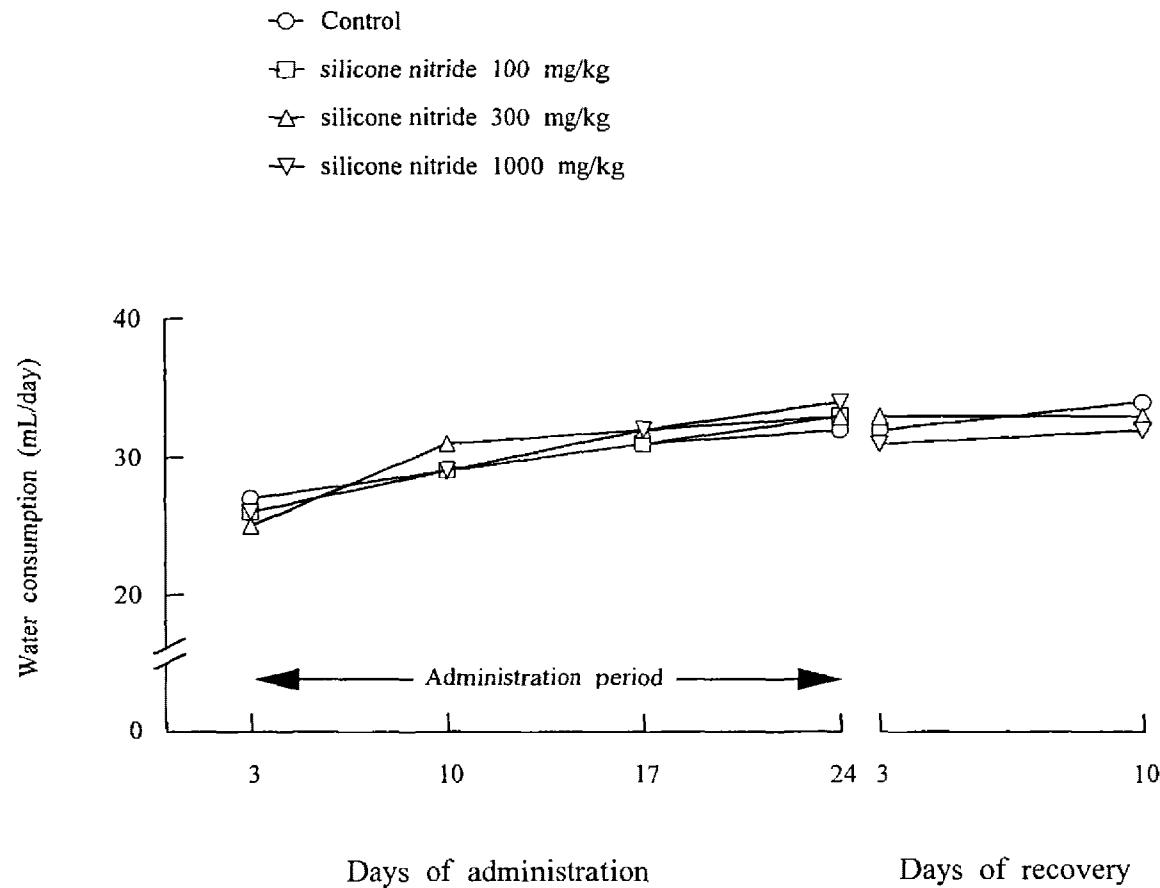


Fig. 6 Water consumption of male rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Study No. 501320

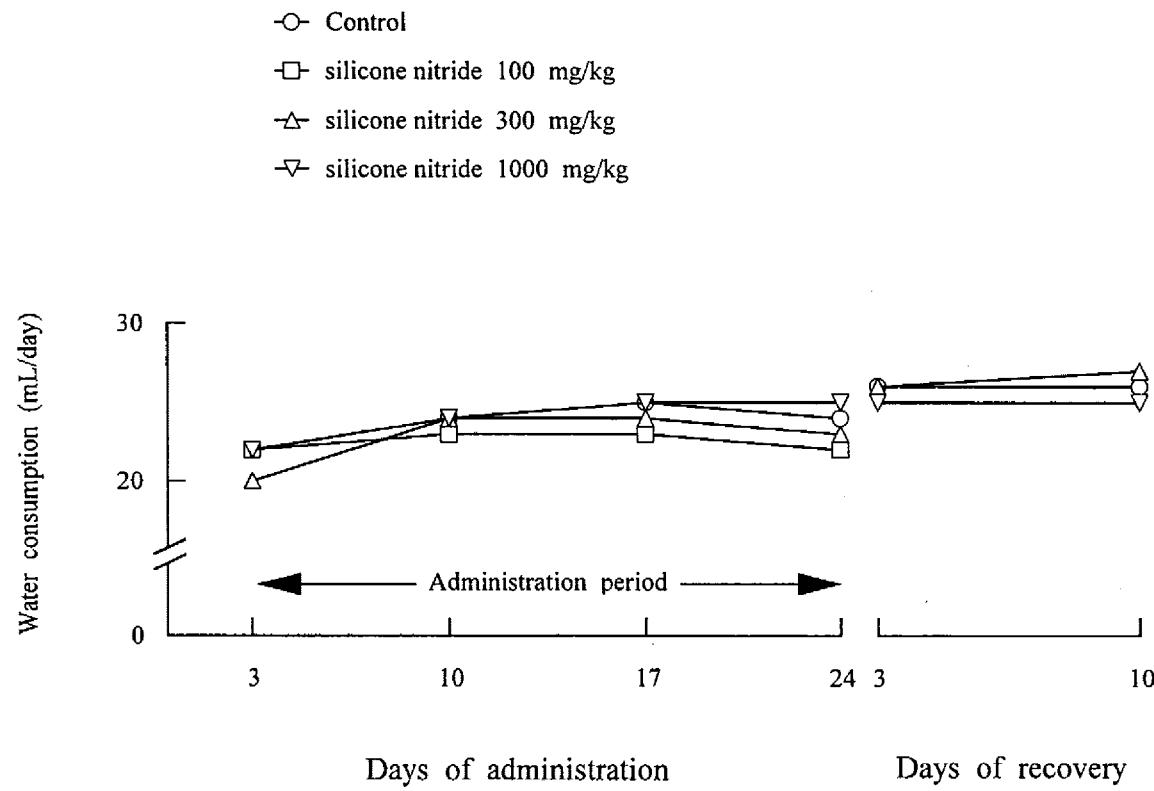


Fig. 7 Water consumption of female rats in 28-day repeat dose oral toxicity test of silicone nitride

Study No. 501320