

最終報告書

表 題：トリリン酸、アルミニウム塩のラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性
併合試験

試験番号：SR00109

株式会社 化合物安全性研究所

目 次

頁

要約	3
緒言	4
材料および方法	4
成績	15
考察	20

Figures	添付
---------------	----

1. Body weight changes of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
2. Food consumption of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
3. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
4. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
5. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
6. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
7. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
8. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
9. Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)

Tables 添付

1. Experimental design for the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)
2. General appearance of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
3. Body weight changes of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
4. Food consumption of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
5. Urinary findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
6. Hematological findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
7. Biochemical findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
8. Gross findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
9. Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
10. Histopathological findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
11. General appearance of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
12. Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
13. Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
14. Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

15. Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
16. Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
17. Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
18. Hematological findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
19. Biochemical findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
20. Gross findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
21. Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
22. Histopathological findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)
23. Reproductive performance in parental rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
24. Pregnancy and litter data of rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
25. General appearance of pups in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)
26. Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)
27. Gross findings of pups in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)

要 約

トリリン酸、アルミニウム塩の 0(対照群)、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群雌雄各 10 匹の Crj:CD(SD)IGS ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計 46 日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに哺育 4 日までの期間経口投与し、雌雄動物への反復投与による影響、雌雄動物の生殖および新生児の発生に及ぼす影響について検討し、以下の成績を得た。

1. 反復投与毒性

- (1) 一般状態、体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査では、各投与群の雌雄ともに被験物質の影響は認められなかった。
- (2) 血液化学的検査では、1000 mg/kg 投与群の雌にのみ総蛋白およびカルシウムの低値が認められた。
- (3) 剖検所見では 300 mg/kg 以上の雄の投与群で精巣および精巣上体の萎縮がみられ、病理組織学的所見では精巣に精細管の萎縮、精巣上体に精子減少が認められた。

以上のことから、雄では 300 mg/kg 以上の投与群で精巣および精巣上体の萎縮がみられ、雌では 1000 mg/kg 投与群に総蛋白およびカルシウムの低値が認められた。したがって、本試験条件下におけるトリリン酸、アルミニウム塩の無影響量(NOEL)は雄で 100 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day と考えられた。

2. 生殖発生毒性

- (1) 生殖能検査では、雌の性周期、雌雄の交尾率、受胎率、出産率および哺育 4 日時哺育率に各投与群とも変化はみられなかった。
- (2) 母動物の黄体数、着床数、着床率、分娩率、総出産児数、出産児の性比、哺育 0 日の生存児数、出生率、哺育 4 日の生存児数、新生児生存率には、各投与群とも被験物質投与による影響は認められなかった。
- (3) 新生児の一般状態、体重および剖検では、各投与群とも被験物質投与による影響は認められなかった。

以上のことから、親動物の生殖能および新生児の発生のいずれについても各投与群ともに被験物質による影響は認められなかった。したがって、本試験条件下におけるトリリン酸、アルミニウム塩の反復投与による親動物の生殖に対する無影響量(NOEL)および新生児の発生に対する無影響量(NOEL)はいずれも 1000 mg/kg/day と考えられた。

緒 言

本試験は、OECD 既存化学物質の安全性点検事業の一環として、トリリン酸、アルミニウム塩の 0(対照群)、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群雌雄各 10 匹の Crj:CD(SD)IGS ラットに反復経口投与して、雌雄動物への反復投与による影響、雌雄動物の生殖および新生児の発生に及ぼす影響を検討する目的で実施した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質は、トリリン酸、アルミニウム塩[triposphoric acid, aluminium salt (1:1)、別名: K-Fresh 100P、CAS No.: 13939-25-8、ロット番号: 純度: 94.7%(P_2O_5 として 63.4%の換算値)、提供者:]で、分子式 $AlH_2P_3O_{10} \cdot 2H_2O$ 、分子量 317.94、融点約 1200°C、比重 2.3、水に難溶の白色粉末である。トリリン酸、アルミニウム塩は安定で反応しないが、気密容器に入れ、冷所(実測範囲 2~6°C)に保存した。被験物質サンプルとして、上記ロットについて約 1 g を採取し、試験施設の資料保存室に保存した。試験期間中の被験物質の安定性については、残余被験物質を用いて提供者である が純度の分析を行い確認した(Appendix 1-1~2)。

2. 対照物質

カルメロースナトリウム(日本薬局方カルメロースナトリウム、ロット番号 9318、丸石製薬株式会社)を精秤し、精製水(日本薬局方精製水、ロット番号 1XA1、ヤクハン製薬株式会社)に溶解し調製した 0.5%カルメロースナトリウム水溶液(以下 0.5%CMC と略す)を対照物質として投与および投与液の調製に使用した。

0.5%CMC は遮光気密容器に入れ、冷暗所(実測範囲 2~8°C)に保存し、調製後 1 週間以内に使用した。

3. 投与液の調製および化学分析

(1) 投与液の調製

投与量ごとにトリリン酸、アルミニウム塩を精秤し、乳鉢で細砕後、所定の濃度となるように対照物質を用いて懸濁し、スターラーを用いて分散させた。調製の際にはマスクおよびゴム手袋を着用し、作業をクリーンベンチ内で行った。調製液は調製後速やかに遮光気密容器に入

れ冷暗所(実測範囲 2～8℃)に保存し、調製後 1 週間以内に室温に戻してから投与に用いた。
 残余調製液は焼却処分とした。

(2) 投与液の化学分析

投与に先立って 1 および 200 mg/mL の濃度の調製液中のトリリン酸、アルミニウム塩の均一性、冷暗所保存 7 日の安定性について(3)濃度分析方法にしたがって分析した。その結果、トリリン酸、アルミニウム塩は 1 および 200 mg/mL 調製液について調製液中で均一、かつ冷暗所保存 7 日で安定であることが確認された(Appendix 3-1-1～3-2-2)。

投与に用いる初回および最終回調製時の各濃度の調製液について、トリリン酸、アルミニウム塩の濃度を分析した結果、含有率は所定の濃度の 100.0～105.7%であり、判定基準内(85～115%)の数値であった(Appendix 3-3-1 および 3-3-2)。

(3) 濃度分析方法

りん標準液(P:1000 mg/L、水質試験用、和光純薬工業株式会社)を蒸留水(和光純薬工業株式会社)で希釈し、発色試薬を加えて標準溶液を調製し、紫外可視分光光度計(UV-160A、株式会社 島津製作所)で吸光度(波長 405 nm)を測定した。

被験物質調製液の一定量を正確に採取し、35%水酸化ナトリウム溶液、蒸留水、さらに硝酸(1/2)溶液を加えて分解液とした。この分解液を 3500 回転/分で遠心分離後、上清を採取し、さらに蒸留水、硝酸(1+1)溶液、発色試薬を加え吸光度を測定した。

また、蒸留水に硝酸(1+1)溶液を加えて空試験液とし、この空試験液の吸光度を測定した。

安定性および濃度確認試験では、被験物質調製液の中層から 3 回採取し、各 1 回調製後、吸光度を測定した。均一性試験では、被験物質調製液の上層および下層から各 3 回採取し、各 1 回調製後、吸光度を測定した。

標準液および試料溶液の吸光度から、試料溶液中の $\text{AlH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 濃度および被験物質調製液の濃度を求め、含有率および変動係数を算出した。なお、含有率は 85～115%、変動係数は 5%以内を合格とした。

$$\begin{aligned} \text{試料溶液中の } \text{AlH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \text{ 濃度 (mg/mL)} &= (\text{試料溶液の吸光度} - \text{BL}^{*1}) / \\ &\quad (\text{標準液の平均吸光度} - \text{BL}) \times \\ &\quad \text{標準液濃度 (0.01 mg/mL)} \times \text{換算係数}^{*2} \end{aligned}$$

*1 BL : 空試験液の平均吸光度

*2 換算係数 (P → $\text{AlH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

$$317.95 / (30.97 \times 3) = 3.422$$

$$\text{被験物質調製液の濃度 (mg/mL)} = \text{試料溶液中の } \text{AlH}_2\text{P}_3\text{O}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O} \text{ 濃度} \times \text{希釈係数}^{*3}$$

*3 希釈係数

$$\begin{aligned} &\text{試料溶液の総液量 (mL)} \times \text{分解液の総液量 (mL)} / \text{分解液採取量 (mL)} / \text{被験物質調} \\ &\text{製液採取量 (mL)} \end{aligned}$$

含有率(%) = (被験物質調製液濃度平均値)/(被験物質調製液表示濃度) × 100

変動係数(%) = (被験物質調製液濃度標準偏差)/(被験物質調製液濃度平均値) × 100

以上の分析は、株式会社 化合物安全性研究所において行った。

4. 試験方法

(1) 試験系

試験には、日本チャールス・リバー株式会社厚木飼育センター生産の SPF Crj:CD(SD)IGS ラットを用いた。ラットはこの種の試験で通常用いられている動物種であり、当研究所での使用経験が豊富であることからこの系統を選定した。

雌雄各々46匹を2001年11月21日に8週齢で購入した。受入時の動物の体重範囲は、雄で243～278 g、雌で168～197 gであった。

(2) 検疫および馴化

受入後、個々の動物について14日間、一般状態観察を1日1回、さらに期間中に体重測定を3回実施した。雌については馴化期間中に10日間の性周期検査を実施した。検疫および馴化期間中、眼球白濁が雌1例に観察された。

(3) 群分け

検疫および馴化期間終了後、健康な動物で、雌については性周期に異常の認められない動物を雌雄各々40匹選抜して、10週齢で試験に供した。検疫および馴化期間最終日(投与前々日)の体重に基づいて、層化無作為抽出法により各群の平均体重が均一になるように群分けを行った。群分け時の動物の体重範囲は、雄で359～409 g、雌で210～252 gであり、平均体重(雄384.1 g、雌228.1 g)の±20%以内であった。選抜から外れた動物は試験から除外した。

(4) 動物およびケージの識別

動物は、群分け前は油性フェルトペンで尾部に印を付け、群分け後は耳介に動物番号を入墨し、個体識別を行った。出生児については、哺育0日～4日の間油性フェルトペンで背部にケージ内個体識別番号を記入し、個体識別を行った。飼育ケージは、群分け前は性別毎に色分けしたラベルに試験番号および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。群分け後は、性別毎に色分けしたラベルに試験番号、試験群および動物番号を明記し、各ケージの前面に標示した。

(5) 動物飼育

1) 飼育環境

動物は温度 22±3℃(実測範囲 22～25℃)、湿度 50±20%(実測範囲 46～62%)、換気回数 10～15 回/時間、照明時間 12 時間(8:00 点灯、20:00 消灯の人工照明)の動物飼育室(304号室)で飼育した。動物飼育室の温度および湿度は毎日監視した。

2) 飼育器材および飼育方法

ブラケット式金属製金網床ケージ(260W×380D×180H, mm)に、検疫および馴化期間中は雌雄別に2匹、群分け後は1匹、交配中は雌雄各1匹、妊娠期間中は1母動物、哺育期間中は1腹を収容した。なお、交尾成立雌動物については妊娠17日から哺育4日まで実験動物用床敷(ホワイトフレーク、日本チャールス・リバー株式会社)を使用した。ケージおよび給餌器は群分け時に1回、その後は2週に1回交換した。受皿は週2回洗浄滅菌済みのものと交換した。自動給水装置の水抜きは週1回実施した。動物飼育室内の清掃および清拭消毒は、1日1回実施した。清拭消毒に際しては、塩素系消毒薬およびヨウ素系消毒薬を1週間単位で交互に使用した。

3) 飼料

オリエンタル酵母工業株式会社製、 γ 線照射固型飼料CRF-1を、金属製給餌器を用いて自由に摂取させた。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質あるいは微生物の有無を、使用したロット(010702、010905、011105)の飼料について、汚染物質の分析は財団法人日本食品分析センター、また微生物検査はオリエンタル酵母工業株式会社がそれぞれ行った。分析項目と許容基準値は(株)化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容基準値を超える値は認められなかった(Appendix 4-1-1~4-2-3)。

4) 飲料水

札幌市水道水を、自動給水装置を用いて自由に摂取させた。ただし、尿検査時には給水器を使用した。

試験に悪影響を及ぼす恐れのある汚染物質の有無を、2001年10月24日および2002年1月16日に試料を採取して、日本衛生株式会社において分析した。分析項目と許容基準値は(株)化合物安全性研究所の標準操作手順書に準拠した。分析の結果、いずれの項目にも許容基準値を超える値は認められなかった(Appendix 5-1 および 5-2)。

(6) 試験群の構成

試験群の構成と各群の動物番号をTable 1に示す。

雌雄ともトリリン酸、アルミニウム塩の100、300および1000 mg/kg投与群ならびに0.5% CMCのみを投与する対照群の計4群を設定した。

(7) 被験物質の投与

1) 投与量の設定

1群につき雌雄各3匹のSD系ラット[Crj:CD(SD)IGS]に0.5%CMCに懸濁したトリリン酸、アルミニウム塩の0、100、300および1000 mg/kgを、10 mL/kgの投与容量で経口投与した予備試験の結果、いずれの投与群にも被験物質投与の影響は認められなかった。このことから、本試験でも雌雄とも1000 mg/kgを高用量に設定し、予備試験と同様に、中

用量および低用量は 300 および 100 mg/kg とし、これに対照として 0.5%CMC を投与する群を加え計 4 群を設定した。

2) 投与

トリリン酸、アルミニウム塩がヒトに経口的に暴露される可能性を考慮し、OECD 試験法ガイドライン(422)に従って、1 日 1 回、雄については交配 14 日前より 46 日間、雌については交配前 14 日間および交尾成立までの交配期間、さらに交尾成立例は妊娠期間および哺育 4 日までの期間、9:00 から 12:00 の間に胃ゾンデを用いて 1 回強制的に胃内に経口投与した。

投与容量は 10 mL/kg とし、各個体の投与液量は投与日に最も近い測定日の体重に基づいて算出した。

(8) 観察、測定および検査項目

I. 雄動物について

1) 一般状態観察

全例について、投与開始日を投与 1 日として起算し、投与 1 日から投与 46 日の翌日の剖検日まで、個々の動物の生死、外観、行動等について 1 日最低 4 回観察した。

2) 体重測定

全例について、投与 1、2、5、7、10、14、その後は 7 日毎の投与前、投与終了日および剖検日に電子式上皿天秤(ザルトリウス 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を用いて測定した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

$$\text{体重増加量} = (\text{投与 46 日体重}) - (\text{投与 1 日体重})$$

$$\text{体重増加率} = (\text{体重増加量} / \text{投与 1 日体重}) \times 100$$

3) 摂餌量測定

全例について、交配期間および剖検日を除き、体重測定日と同じ日に実施した。各測定日に、電子式上皿天秤(ザルトリウス 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を用いて各ケージの給与量と残量を測定した。飼料消費量を給与日数で除し、各測定日間の 1 匹当りの 1 日の平均摂餌量 (g/rat/day) を算出した。

4) 尿検査

投与期間の最終週(投与 43~44 日)に、各群 5 例について非絶食下でラット用代謝ケージ(KN-646 B-1 型、株式会社夏目製作所)を用いて採尿し、約 3 時間の蓄尿で①~⑨を、また、約 21 時間の蓄尿で⑩および⑪の項目の検査を行った。また、採尿中の飲水量を測定した。採取した尿は検査終了後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

①pH	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
②蛋白(Protein)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
③糖 (Glucose)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
④ケトン体(Ketone body)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
⑤ウロビリノーゲン(Urobilinogen)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
⑥ビリルビン(Bilirubin)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
⑦潜血反応(Occult blood)	試験紙法(マルティステックス、バイエル メディカル)
⑧色調(Color)	肉眼観察
⑨沈渣(Urinary sediments)	鏡検
⑩尿量(Urine Volume)	容量測定
⑪比重(Specific gravity)	屈折計法(尿比重屈折計コリコフ-S、アタゴ)
⑫採尿中の飲水量(Water consumption)	給水瓶の重量測定による

5) 血液学的検査

投与 46 日の翌日の剖検時に約 16～19 時間絶食したラットをエーテル麻酔し、各群 5 例を無作為に選抜して腹部大動脈から採血した。①～⑩については EDTA・2K(ベノジェクト II 真空採血管、テルモ株式会社)で処理した血液約 1 mL を用い、⑪および⑫については 3.8% クエン酸ナトリウムで処理した血液約 1～2 mL を 3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いた。なお、得られた血液および血漿は検査終了後、廃棄した。

検査項目および検査方法：

①赤血球数(RBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
②ヘマトクリット値(Ht)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
③ヘモグロビン量(Hb)	シアンメトヘモグロビン法 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
④平均赤血球容積(MCV)	RBC, Ht 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑤平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)	RBC, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑥平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)	Ht, Hb 値より算出 (自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑦網赤血球数(Reticulocyte)	Brecher 法(鏡検)
⑧血小板数(Platelet)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑨白血球数(WBC)	電気抵抗法(自動血球計数装置 F-820、シスメックス)
⑩白血球百分比(Differential count of WBC)	May-Grünwald-Giemsa 染色(鏡検)
⑪プロトロンビン時間(PT)	トロンボプラスチン法 (血液凝固自動測定装置アメルンク KC-10A、バクスター)
⑫活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)	エラジン酸法 (血液凝固自動測定装置アメルンク KC-10A、バクスター)

6) 血液化学的検査

剖検時に約 16~19 時間絶食したラットをエーテル麻酔し、各群 5 例を無作為に選抜して腹部大動脈より採血した。①および⑤については血液 1 mL 当り約 20 単位のヘパリンナトリウム(ヘパリンモチダ、5000 単位、持田製薬株式会社)で処理後、3000 rpm で 10 分間の遠心分離で得られた血漿を用いて検査した。他の項目については分離剤入り試験管(セパクリーン、栄研器材株式会社)に血液を採取し、3000 回転/分で 10 分間の遠心分離で得られた血清を用いて検査した。なお、得られた血漿および血清は検査終了後、-20℃で凍結保存した。

検査項目および検査方法：

①GOT	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
②GPT	IFCC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
③アルカリホスファターゼ(ALP)	GSCC 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
④ γ -GTP	L- γ -グルタミル-3-カルボキシ-4-ニトロアニリド 基質法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑤グルコース(Glucose)	ヘキソキナーゼ法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑥コリンエステラーゼ(ChE)	ヨウ化ブチリルチオコリン基質法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑦総コレステロール(T-Cho)	酵素法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑧リン脂質(PL)	COD-DAOS 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑨トリグリセリド(TG)	遊離グリセロール消去法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑩総ビリルビン(T-Bil)	アゾビリルビン法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑪尿素窒素(UN)	ウレアーゼ・インドフェノール法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑫クレアチニン(Crea)	Jaffé 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑬ナトリウム(Na)	炎光光度法(自動炎光光度計 480 型、コーニク*)
⑭カリウム(K)	炎光光度法(自動炎光光度計 480 型、コーニク*)
⑮クロール(Cl)	電量滴定法(クワイト・カウンター-CL-6M、平沼産業)
⑯カルシウム(Ca)	OCPC 法(自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑰無機リン(IP)	Fiske-Subba Row 法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑱総蛋白(TP)	ビウレット法 (自動分析装置 7150 形、日立製作所)
⑲蛋白分画(Protein fraction)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)
⑳A/G 比(A/G ratio)	セルロースアセテート膜電気泳動法 (全自動電気泳動装置 CTE-150、常光)

7) 剖検

全例について、投与 46 日の翌日に剖検した。体外表を観察し、エーテル麻酔下で採血後、放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。以下の器官・組織を 10% 中性緩衝ホルマリン液に固定・保存し、左肺については注入固定を行った。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定後 70% エタノールに保存した。

脳(大脳・小脳)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む、左右)、副腎(左右)、脾臓、心臓、胸部大動脈、舌、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓(左右)、膀胱、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、精囊および凝固腺(左右)、眼球およびハーダー腺(左右)、皮膚(原則として右腹部)、胸骨および大腿骨(骨髓を含む)、脊髓(頸部)、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節(左右)、顎下腺(左右)、舌下腺(左右)、耳下腺(左右)、骨格筋(腓腹筋)、坐骨神経(右)および臍ヘルニアのみられた例(No. 404)の腹部筋肉。

8) 器官重量測定

全例について、剖検時に電子式上皿天秤(ER-180A、株式会社エー・アンド・デイ)を用いて以下の器官について重量を測定した。なお、左右の表示のある器官については、左右併せて測定した。

脳、心臓、肝臓、腎臓(左右)、脾臓、副腎(左右)、胸腺、精巣(左右)、精巣上体(左右)

個々の器官の絶対重量と剖検当日に測定した体重から以下の式により相対重量を算出した。

$$\text{相対重量} = (\text{絶対重量} / \text{体重}) \times 100$$

9) 病理組織学的検査

全例についてパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、1 および 4 群の全例について鏡検した。鏡検の結果、被験物質投与の影響と考えられる変化のみられた精巣と精巣上体については、他の投与群の動物についても全例鏡検した。なお、剖検時に異常所見のみられた 100 mg/kg 投与群の 1 例(No. 208)の肝臓についても鏡検した。

II. 雌動物について

1) 一般状態観察

全例について、投与開始日から剖検日まで、雄動物と同様に観察した。

2) 体重測定

投与開始日を投与 1 日、交尾成立日を妊娠 0 日、分娩終了日を哺育 0 日と起算し、投与

1、2、5、7、10、14日の投与前、妊娠0、1、3、5、7、10、14、17および20日、哺育0、1および4日の投与前ならびに哺育4日の翌日(剖検日)に、電子式上皿天秤(ザルトリウス 1407 MP8-1、カールツァイス株式会社)を用いて測定した。交配期間中(雄との同居中)は投与液量算出のため、相手雄の測定日と同じ日に測定した。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

妊娠前投与期間体重増加量=(投与14日体重)-(投与1日体重)

妊娠期間体重増加量=(妊娠20日体重)-(妊娠0日体重)

哺育期間体重増加量=(哺育4日体重)-(哺育0日体重)

体重増加率=(体重増加量/投与1日、妊娠0日あるいは哺育0日体重)×100

3) 摂餌量測定

全例について、交配期間および剖検日を除き、体重測定日と同じ日に雄と同様に実施した。

4) 血液学的検査

哺育母動物各群5例について、哺育4日の翌日(分娩後5日)に約16~18時間絶食したラットをエーテル麻酔し、腹部大動脈から採血した。血漿分離方法、検査項目および検査方法は雄動物と同様に実施した。

5) 血液化学的検査

血液学的検査と同一例(哺育母動物各群5例)について腹部大動脈より採血した。血清・血漿分離方法、検査項目および検査方法は雄動物と同様に実施した。

6) 剖検

分娩例は哺育4日の翌日(分娩後5日)に、妊娠25日まで分娩が認められない例は妊娠26日に剖検した。体外表を観察し、分娩例のうち血液学的検査および血液化学的検査例については採血後、エーテル麻酔下で放血致死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。

以下の器官・組織を10%中性緩衝ホルマリン液に固定・保存した。なお、眼球およびハーダー腺はデビッドソン液で固定・保存した。

脳(大脳・小脳)、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む、左右)、副腎(左右)、脾臓、心臓、胸部大動脈、舌、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓(左右)、膀胱、卵巣(左右)、子宮(角部および頸部)、陰、眼球およびハーダー腺(左右)、皮膚(原則として右腹部)、胸骨および大腿骨(骨髓を含む)、脊髄(頸部)、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節(左右)、顎下腺(左右)、舌下腺(左右)、耳下腺(左右)、骨格筋(腓腹筋)、坐骨神経(右)および肉眼的異常部位(正常組織との境界部を含む)として、No. 351の脾臓との癒着組織、膵脾リンパ節およびNo. 352の左腋窩部皮膚。

7) 器官重量測定

全例について、剖検時に雄と同様に以下の器官について重量を測定した。なお、哺育 4 日の翌日（分娩後 5 日）に剖検した母動物について統計処理を実施した。

脳、心臓、肝臓、腎臓（左右）、脾臓、副腎（左右）、胸腺、卵巢（左右）

雄の方法と同様に器官の相対重量を算出した。

8) 病理組織学的検査

雄の方法と同様に実施した。なお、妊娠 25 日まで分娩のみられなかった 300 mg/kg 投与群の 1 例(No. 351)の脾臓、肝臓、脾臓、脾脾リンパ節および後腹膜、全哺育児が死亡した 300 mg/kg 投与群の 1 例(No. 359)の腺胃、ならびに剖検時に異常の認められた 100 mg/kg 投与群の 1 例(No. 256)の脳および 300 mg/kg 投与群の 1 例(No. 352)の脾臓と乳腺についても鏡検した。

Ⅲ. 雌雄動物の生殖および新生児の発生について

1) 性周期検査

雌全例について、投与開始前 10 日から交尾成立までの連日、ギムザ染色による膣垢塗抹標本を作製し、光学顕微鏡下で性周期段階（発情前期、発情期前期、発情期後期、発情後期および発情休止期）の判定を行い、性周期の各段階を 4 日から 6 日の間隔で 2 回以上繰り返すものを正常と判定し、正常発情期間隔を算出した。各段階の一部がみられない場合や同一の性周期段階が 3 日を超え継続してみられる場合を不規則、発情期あるいは発情休止期が 7 日以上継続してみられるものを連続発情または連続非発情とし、異常と判定した。

2) 雌雄の生殖能検査

投与 14 日の夕方から、同試験群内の雌雄を 1 対 1（無作為組合わせ）で 14 日間を限度として同居させた。交尾の成立は、膣内または受皿上に落下した膣栓、あるいは膣垢スメア標本中の精子が確認された場合とし、いずれかが認められた日を妊娠 0 日とした。妊娠成立の確認を、分娩の有無および剖検時に子宮内の着床痕の有無を調べることによって行った。交尾率(Copulation index、%)は(交尾した雌雄対の数/同居させた雌雄対の数)×100 および受胎率(Fertility index、%)は(受胎した雌数/交尾した雌雄対の数)×100 として算出した。

3) 分娩および哺育状態観察

交尾確認雌動物は全例自然分娩させた。分娩状態を、妊娠 21 日から 25 日まで毎日少なくとも 3 回（9:00、13:00 および 17:00）観察した。9:00 に母動物が児を巣の中に集めて腹の下に抱え込んでいるのを観察することによって分娩終了を確認し、その日を哺育 0 日とした。哺育 0 日に、腹毎に生存児数および死亡児数を数え、哺育状態、出産児の性別および外表を観察した。生存児数および死亡児数の合計を出産児数とした。児動物の性は、

肛門と生殖突起の間の長さで判定した。各雌の卵巣の黄体数および子宮内の着床痕の数を肉眼的に数えて記録した。

妊娠期間を妊娠0日(交尾成立日)から哺育0日(分娩終了日)までの日数として算出した。

出産率(Gestation index、%)は(生児出産雌数/妊娠雌数)×100、分娩率(Delivery index、%)は(出産児数/着床痕数)×100、着床率(Implantation index、%)は(着床痕数/黄体数)×100、出生率(Live birth index、%)は(出産時生児数/出産児数)×100、哺育4日時哺育率(Nursing index、%)は(哺育4日に哺育児を持つ雌数/生児出産雌数)×100 および性比(Sex ratio)は雄生産児数/(雄出産児数+雌出産児数)として算出した。

4) 新生児の一般状態観察および生存率

全例について、哺育0日から哺育4日まで1日1回、生存および死亡を確認し、一般状態および外表について観察した。

観察結果から新生児生存率(Viability index、%)は(哺育4日の生存児数/出産時生児数)×100 として1腹単位で算出した。ただし、喰殺あるいは行方不明となった新生児は死亡例として扱った。

5) 新生児の体重測定

全例について、哺育0、1および4日に電子式上皿天秤(LIBROR ED-2000M、株式会社 島津製作所)を用いて個体毎に0.1 gまで測定した。腹毎に雌雄別の平均体重を求めた。

体重増加量および体重増加率を以下の計算式により算出した。

哺育期間体重増加量=(哺育4日体重)-(哺育0日体重)

哺育期間体重増加率=(哺育期間体重増加量/哺育0日体重)×100

6) 新生児の剖検

死亡例は発見後速やかに剖検し、whole body を10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。生存例については、哺育4日に体外表(口腔内を含む)を観察後、二酸化炭素吸入法により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。異常が認められた個体は、Whole body を10%中性緩衝ホルマリン液で固定・保存した。

5. 統計学的方法

体重、体重増加量および増加率、摂餌量、尿検査の定量的項目(尿比重を除く)、血液学的検査(白血球百分比を除く)、血液化学的検査、器官の絶対重量および相対重量、正常発情期間隔、黄体数、着床痕数および着床率、出産児数、出産時の生存児数および死亡児数、分娩率、出生率、性比、妊娠期間、哺育4日の生存児数および新生児生存率の成績について群毎の平均値および標準偏差を算出し、項目毎に Bartlett の検定法を行い、等分散性を解析した。等分散の場合は一元配置分散分析法で解析し、不等分散の場合は Kruskal-Wallis の検定法で解析した。一元配置分散分析の結果、有意差がみられた場合は Dunnett の検定法を用いて対照との比較を

行った。Kruskal-Wallis 法の解析の結果、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用い対照との比較を行った。なお、新生児の出生率、性比、新生児生存率および雌雄別体重は、1 腹を標本単位として処理した。

尿検査の定性的項目、尿比重および白血球百分比の成績、ならびに病理組織学的検査のうち 2 段階以上のグレードが認められた所見については、群毎の傾向を Kruskal-Wallis の検定法で解析し、有意差がみられた場合は Mann-Whitney の U-検定法を用いて対照との比較を行った。

性周期の異常の発現率、交尾率、受胎率、出産率、哺育 4 日の哺育率、ならびに病理組織学的検査のうち 1 段階のグレードが認められた所見については、多試料 X^2 検定を行い、その結果有意差が認められた場合には 2 試料 X^2 検定で対照との比較を行った。ただし、2 試料 X^2 検定に不適合の場合には Fisher の直接確率検定法を用いた。

なお、対照群との比較検定については有意水準は 5%とした。

成 績

1. 雄動物の反復投与毒性

(1)一般状態

一般状態の成績を Table 2、INDIVIDUAL DATA 1-1~1-4 に示す。

100 および 300 mg/kg 投与群に変化はみられなかったが、1000 mg/kg 投与群で最終投与の翌日(剖検日)に腹部中央の隆起と口周囲の被毛汚れが 1 例(No. 404)に認められた。

(2)体重推移

体重推移を Figure 1、Table 3、INDIVIDUAL DATA 2-1~2-4 に示す。

各投与群とも試験期間中の体重推移、体重増加量および体重増加率に対照群と比較して有意差は認められなかった。

(3)摂餌量

摂餌量を Figure 2、Table 4、INDIVIDUAL DATA 3-1~3-4 に示す。

100 および 1000 mg/kg 投与群に対照群と比較して有意差はみられなかったが、300 mg/kg 投与群で投与 5 日に有意な低値が認められた。

(4)尿検査

尿検査の成績を Table 5、INDIVIDUAL DATA 4-1~4-4 に示す。

100 および 300 mg/kg 投与群に対照群と比較して有意な変化はみられなかったが、1000 mg/kg 投与群で pH に有意な低下傾向が認められた。

(5) 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 6、INDIVIDUAL DATA 5-1～5-8 に示す。

各投与群ともいずれの検査項目においても対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(6) 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 7、INDIVIDUAL DATA 6-1～6-8 に示す。

各投与群ともいずれの検査項目においても対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

(7) 剖検

剖検の成績を Table 8、INDIVIDUAL DATA 7-1～7-4 に示す。

100 mg/kg 投与群では、1 例(No. 208)に肝臓の変形および多巣性の微細黄白色斑が認められた。

300 mg/kg 投与群では、1 例(No. 303)に精巣および精巣上体の萎縮が両側性に認められた。

1000 mg/kg 投与群でも、1 例(No. 401)に精巣および精巣上体の萎縮が両側性にみられ、1 例(No. 404)に臍ヘルニアおよび回腸の一部に暗赤色の突出部が認められた。

なお、精巣および精巣上体の萎縮が認められた No. 303 では対の雌(No. 353)に妊娠が成立したが、No. 401 では対の雌(No. 451)には妊娠が成立しなかった。

(8) 器官重量

器官の絶対重量および相対重量の成績を Table 9、INDIVIDUAL DATA 8-1～8-8 に示す。

各投与群ともいずれの器官にも対照群と比較して有意差は認められなかった。

(9) 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 10、INDIVIDUAL DATA 9-1-1～9-2-8 に示す。

1000 mg/kg 投与群では、1 例(No. 401)に精巣の重度な精細管萎縮と間質水腫、精巣上体の重度な精子減少および中等度な管腔内細胞残屑が認められ、この例は対の雌に妊娠が成立しなかった。対の雌に妊娠が成立しなかった他の 1 例(No. 408)では、軽度な心筋変性が認められた。

対の雌に妊娠が成立した動物でも、300 mg/kg 投与群で精巣の中等度の精細管萎縮が 1 例、精巣上体の中等度な精子減少が 1 例にみられたが、100 mg/kg 投与群では同様の変化は認められなかった。

2. 雌動物の反復投与毒性

(1) 一般状態

一般状態の成績を Table 11、INDIVIDUAL DATA 10-1～12-4 に示す。

100 および 1000 mg/kg 投与群では変化はみられなかったが、300 mg/kg 投与群の 1 例に妊娠 13 日以降に皮下腫瘍が認められた。

(2) 体重推移

体重推移を Figure 3～5、Table 12～14、INDIVIDUAL DATA 13-1～15-4 に示す。

各投与群とも妊娠前投与期間、妊娠期間および哺育期間のいずれの期間にも、体重推移、体重増加量および体重増加率に对照群と比較して有意差は認められなかった。

(3) 摂餌量

摂餌量の変化を Figure 6～8、Table 15～17、INDIVIDUAL DATA 16-1～18-4 に示す。

各投与群とも妊娠前投与期間、妊娠期間および哺育期間のいずれの期間にも、对照群と比較して有意差は認められなかった。

(4) 血液学的検査

血液学的検査の成績を Table 18、INDIVIDUAL DATA 19-1～19-8 に示す。

100 および 300 mg/kg 投与群では、对照群と比較して有意な差はみられなかったが、1000 mg/kg 投与群で平均赤血球容積に有意な低値が認められた。

(5) 血液化学的検査

血液化学的検査の成績を Table 19、INDIVIDUAL DATA 20-1～20-8 に示す。

100 mg/kg 投与群では、カルシウムにのみ对照群と比較して有意な低値がみられたが、300 mg/kg 投与群には変化は認められなかった。1000 mg/kg 投与群では、総蛋白およびカルシウムの有意な低値が認められた。

(6) 剖検

剖検所見を Table 20、INDIVIDUAL DATA 21-1～21-4 に示す。

100 mg/kg 投与群では、1 例(No. 256)に側脳室の拡張が認められた。

300 mg/kg 投与群では、1 例(No. 352)に脾臓の腫大と皮下白色腫瘍が認められた。また、死亡児 7 例を分娩した 1 例(No. 359)では、腺胃粘膜に暗赤色斑がみられ、妊娠 25 日に分娩のみられなかった 1 例(No. 351)では、肝臓の腫大、脾臓の変形、腹腔内器官(脾臓、膵臓、脂肪組織および後腹膜)の癒着と脾臓リンパ節の腫大が認められた。

1000 mg/kg 投与群では、1 例(No. 455)に回腸の憩室が認められた。また、不妊であった 1 例(No. 458)では、膣の閉鎖および子宮の拡張がみられ、子宮内に黄白色液の貯留が認められた。

(7) 器官重量

器官の絶対および相対重量の成績を Table 21、INDIVIDUAL DATA 22-1~22-8 に示す。

100 および 1000 mg/kg 投与群では、脾臓の絶対および相対重量に对照群と比較して有意な低値がみられたが、300 mg/kg 投与群では有意差は認められなかった。

(8) 病理組織学的検査

病理組織学的検査の成績を Table 22、INDIVIDUAL DATA 23-1-1~23-2-8 に示す。

100 mg/kg 投与群では、1 例(No. 256)に脳室の拡張が認められた。

300 mg/kg 投与群では、1 例(No. 352)に脾臓の軽度な髄外造血と乳腺の腺腫が認められた。なお、分娩のみられなかった 1 例(No. 351)に肝臓と脾臓の軽度な髄外造血、脾臓の中等度な壊死等がみられ、全哺育児死亡の 1 例(No. 359)に腺胃の軽度な潰瘍が認められた。

1000 mg/kg 投与群では、肝臓の限局性壊死、胸腺の萎縮等が散見された。なお、妊娠が成立しなかった 2 例(No. 451 および 458)では、No. 451 に腎臓の軽度な硝子円柱、No. 458 に子宮角部および子宮頸部の軽度な炎症と膣閉鎖が認められた。膣閉鎖については炎症性の変化が認められないことから、先天的なものと判断した。

3. 雌雄動物の生殖毒性および新生児の発生毒性

(1) 生殖能検査

生殖能検査の成績を Table 23、INDIVIDUAL DATA 24-1~25-4 に示す。

正常性周期を示す雌の出現率、発情期間隔、交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間および哺育 4 日時哺育率には各投与群とも对照群と比較して有意差は認められなかった。

なお、不妊例が 1000 mg/kg 群で 2 例に認められた。

(2) 妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率

妊娠、分娩、哺育状態および新生児生存率の成績を Table 24、INDIVIDUAL DATA 26-1~26-4 に示す。

黄体数、着床数、着床率、分娩率、総出産児数、出産児の性比、哺育 0 日の生存児数、出生率、哺育 4 日の生存児数には、各投与群とも对照群と比較して有意差はみられなかったが、新生児生存率で 300 mg/kg 群に有意な高値が認められた。

なお、300 mg/kg 投与群の 1 例(No. 351)では妊娠 25 日まで分娩がなく、妊娠 26 日に剖検し

たところ子宮内に死亡胎児 2 例と生存胎児 5 例が認められ、1 例(No. 359)では妊娠 25 日に死亡児 7 例の分娩が認められた。

(3)新生児の一般状態

新生児の一般状態の成績を Table 25、INDIVIDUAL DATA 27-1~27-4 に示す。

分娩終了確認時の死亡児が対照群で雄 2 例、雌 1 例、300 mg/kg 投与群で雄 3 例、雌 4 例および食殺のため性別不明の新生児が 1 例認められた。

哺育 4 日までの期間の死亡あるいは不明例が対照群で雄 4 例、雌 2 例、100 mg/kg 投与群で雄 1 例、1000 mg/kg 群で雄 1 例に認められた。

生存例では下顎部の外傷と痂皮が 100 mg/kg 投与群の雌 1 例、痕跡尾とその脱落が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に認められた。

(4)新生児の体重推移

新生児の体重推移を Figure 9、Table 26、INDIVIDUAL DATA 28-1~28-4 に示す。

各投与群ともに対照群と比較して有意差は認められなかった。

(5)新生児の剖検

新生児の剖検の成績を Table 27、INDIVIDUAL DATA 29-1~29-3-4 に示す。

死亡例では、各投与群とも異常は認められなかった。

哺育 4 日の剖検例では、痂皮が 100 mg/kg 投与群の雌 1 例、尾の欠損が 1000 mg/kg 投与群の雌 1 例に認められた。

考 察

トリリン酸、アルミニウム塩の 0(対照群)、100、300 および 1000 mg/kg を 1 群雌雄各 10 匹の Crj:CD(SD)IGS ラットに、雄ラットに対しては交配前、交配期間および交配後を含む計 46 日間、雌ラットに対しては交配前、交配および妊娠期間、ならびに哺育 4 日までの期間、反復経口投与し、雌雄動物への反復投与による影響、雌雄動物の生殖および新生児の発生に及ぼす影響について検討し、以下の成績を得た。

1. 反復投与毒性

一般状態では、1000 mg/kg 投与群の雄 1 例に最終投与の翌日(剖検日)のみに腹部中央の隆起および口周囲の被毛汚れがみられた。この変化は、剖検で確認された臍ヘルニアと関連するものであり、被験物質投与との関連はないと考えられた。300 mg/kg 投与群の雌 1 例にみられた皮下腫瘍は病理組織学的に乳腺腺腫と診断されたが、1000 mg/kg 投与群には乳腺腺腫の発現は認められないことから、自然発生と考えられ被験物質との関連はないと考えられた。

体重推移では、各投与群の雌雄ともに被験物質投与の影響は認められなかった。

摂餌量では、投与 5 日に 300 mg/kg 投与群の雄で低値がみられたのみであり、被験物質投与による変化とは考えられなかった。

尿検査では、1000 mg/kg 投与群で pH のみの低値がみられた。この変化は、被験物質の pH が 2.6 と低いことから高用量投与の 1000 mg/kg 投与群で尿中に排泄された可能性が考えられたが、他の検査に影響が認められていないことから毒性学的意義はないと考えられた。

血液学的検査では、1000 mg/kg 投与群の雌のみに平均赤血球容積の低値がみられたが、赤血球パラメーターに有意な変化はなく、毒性学的意義はないと考えられた。

血液化学的検査では、1000 mg/kg 投与群の雌に総蛋白およびカルシウムの低値がみられ、これらは関連する変動であることから被験物質投与の影響と考えられた。一方、100 mg/kg 投与群の雌にもカルシウムの低値が認められたが、この変化は用量依存的でないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

剖検所見では、300 および 1000 mg/kg 投与群の雄で各 1 例に精巣および精巣上体の萎縮が認められた。病理組織学的所見でも 300 および 1000 mg/kg 投与群の雄各 1 例に精細管の萎縮がみられ、精巣上体の精子減少を伴う例も認められた。

器官重量では、100 および 1000 mg/kg 投与群の雌でのみ脾臓の絶対および相対重量の低値が認められたが、病理組織学的には異常所見は認められず、毒性学的意義のない変化と考えられた。

以上のことから、雄では 300 mg/kg 以上の投与群で精巣および精巣上体の萎縮が認められ、雌では 1000 mg/kg 投与群に総蛋白およびカルシウムの低値が認められた。したがって、本試験条件下におけるトリリン酸、アルミニウム塩の無影響量(NOEL)は雄で 100 mg/kg/day、雌で 300 mg/kg/day であると考えられた。

2. 生殖発生毒性

300 mg/kg 投与群で妊娠 25 日に死亡児を分娩した 1 例および妊娠 25 日まで分娩しなかった 1 例がみられたが、このような変化は高用量群ではみられていないことから、投与の影響とは考え難い。一方、1000 mg/kg 投与群で雌 2 例に不妊がみられ、1 例では反復投与毒性による雄への影響に起因し、1 例では雌の例の膣閉鎖に起因すると考えられた。

生殖能検査では、各投与群とも雌の性周期、雌雄の交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間および哺育 4 日時哺育率に変化は認められなかった。

母動物の黄体数、着床数、着床率、総出産児数、出産児の性比、哺育 0 日の生存児数、出生率、哺育 4 日の生存児数、新生児の一般状態、体重および剖検では、各投与群とも被験物質投与による変化は認められなかった。

以上のことから、親動物の生殖能および新生児の発生いずれについても各投与群ともに被験物質による影響は認められなかった。したがって、本試験条件下におけるトリリン酸、アルミニウム塩の反復投与による親動物の生殖に対する無影響量(NOEL)および新生児の発生に対する無影響量(NOEL)はいずれも 1000 mg/kg/day と考えられた。

Figures

- Figure 1 Body weight changes of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
- Figure 2 Food consumption of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
- Figure 3 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
- Figure 4 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
- Figure 5 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
- Figure 6 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
- Figure 7 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
- Figure 8 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
- Figure 9 Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)

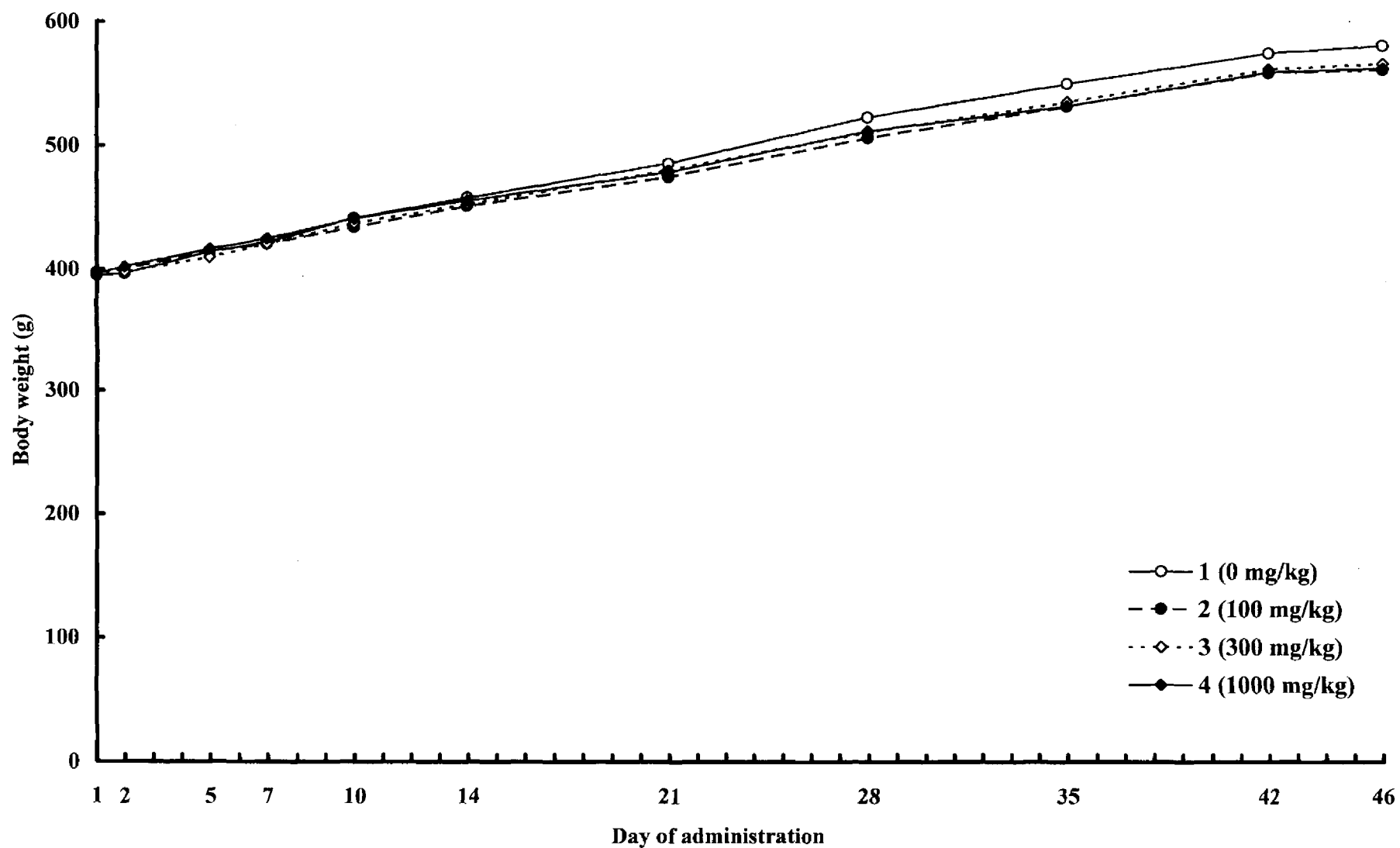


Figure 1 Body weight changes of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

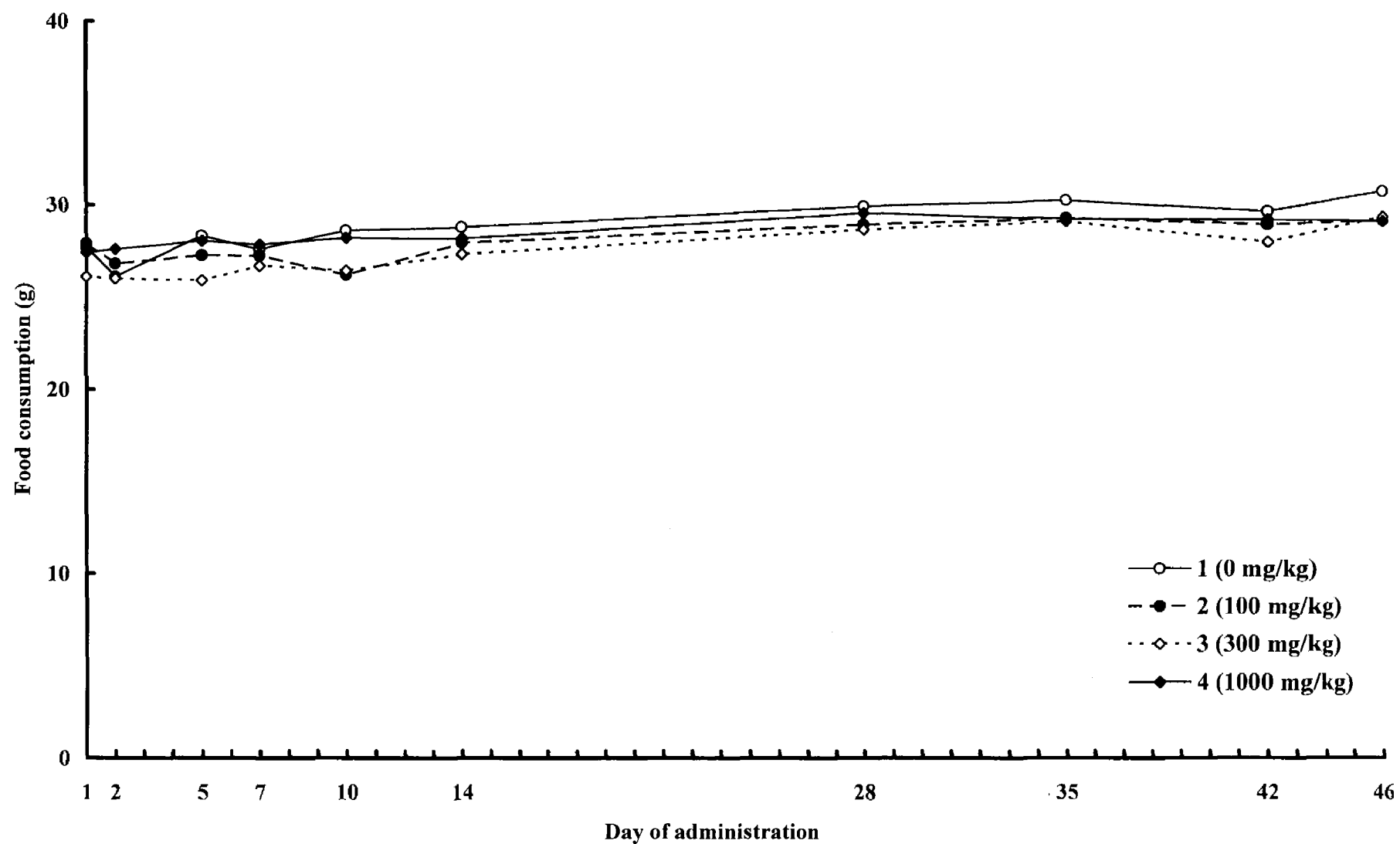


Figure 2 Food consumption of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

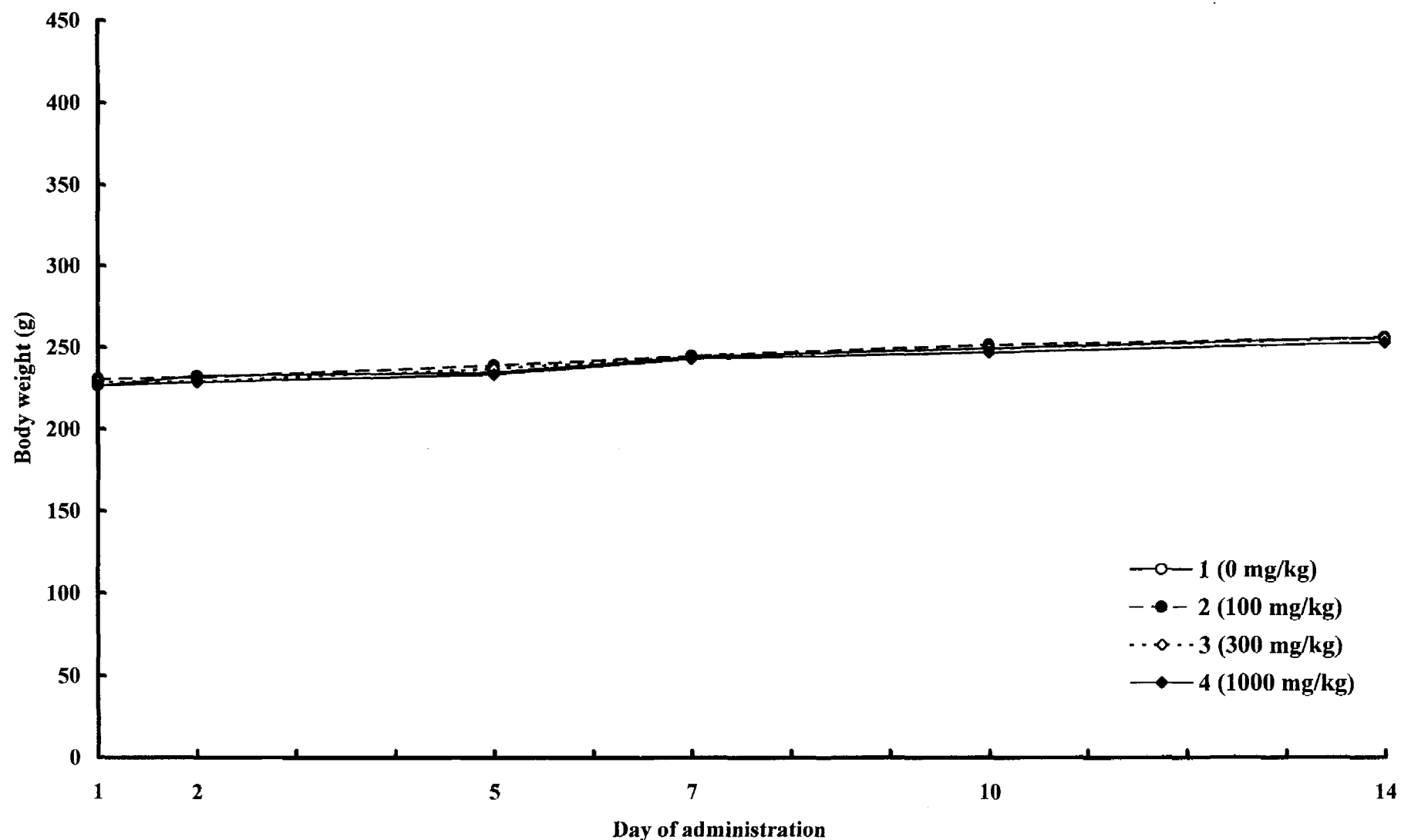


Figure 3 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

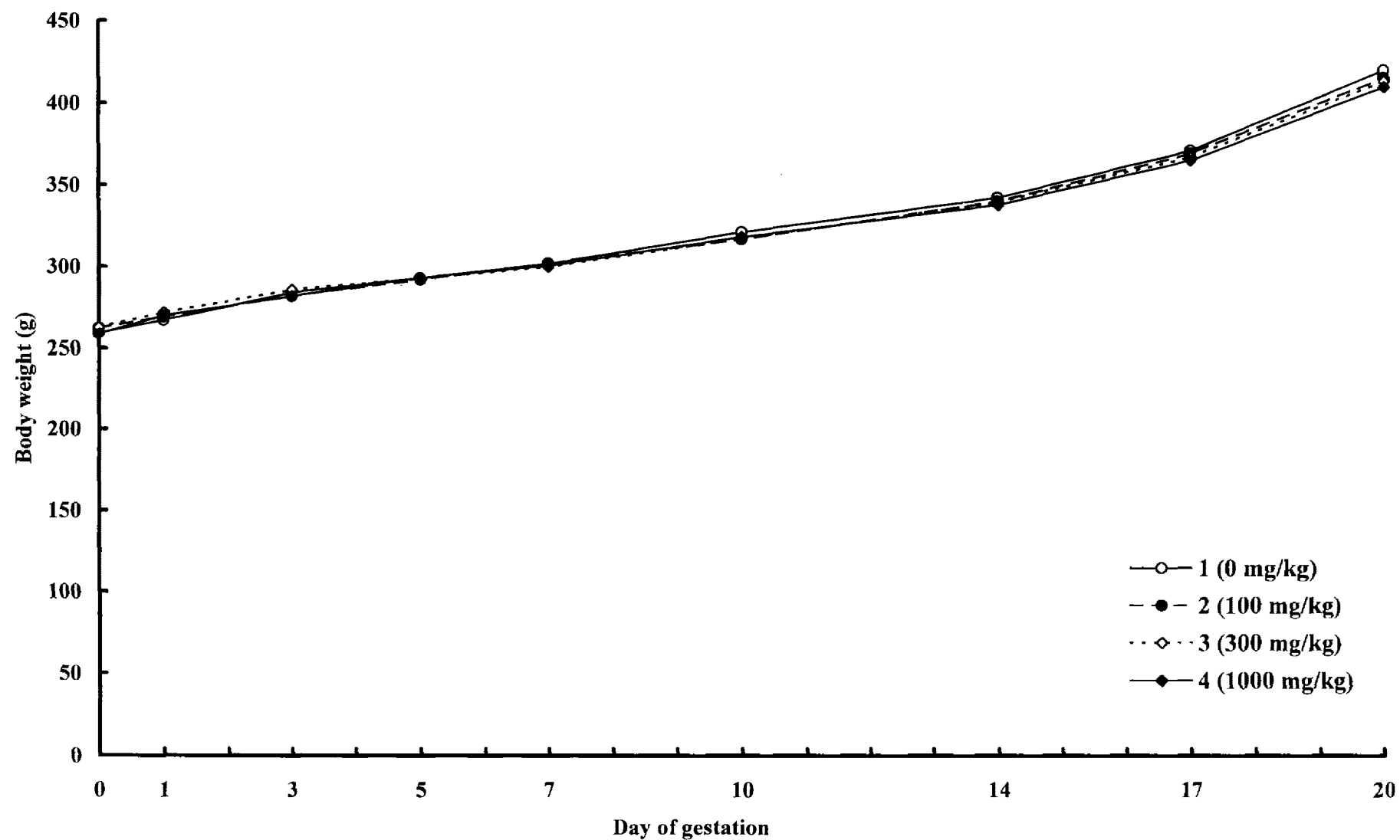


Figure 4 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

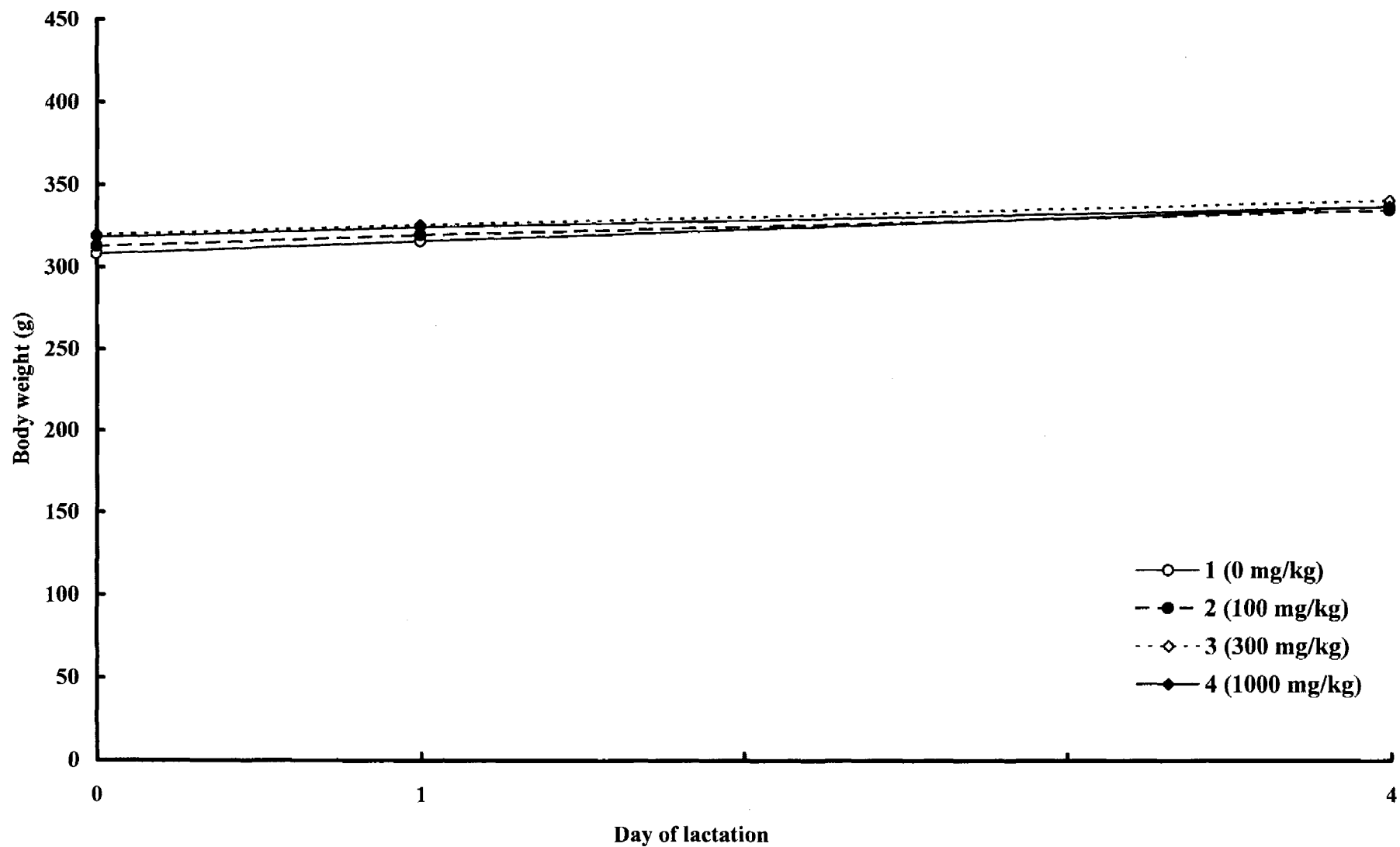


Figure 5 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

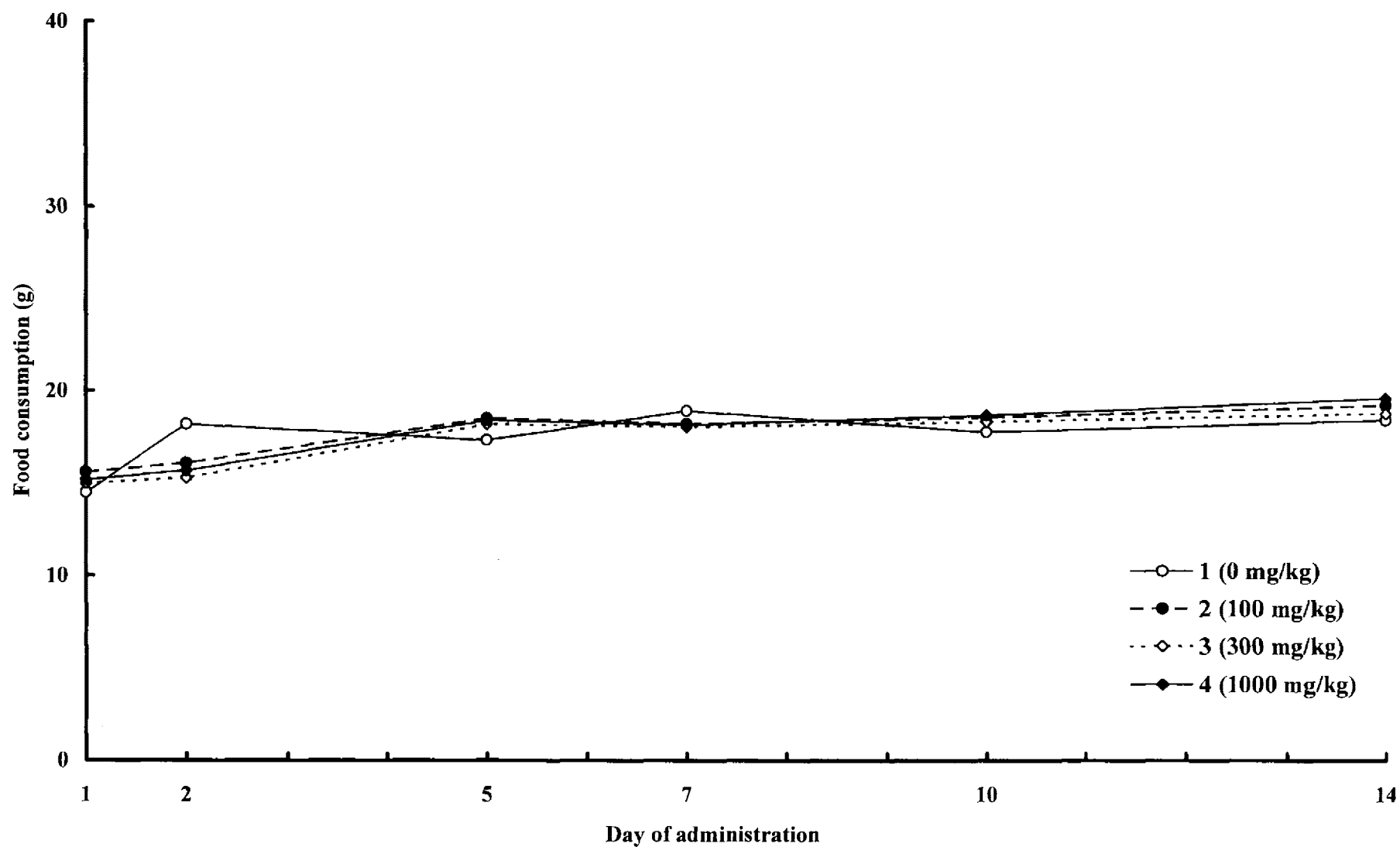


Figure 6 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

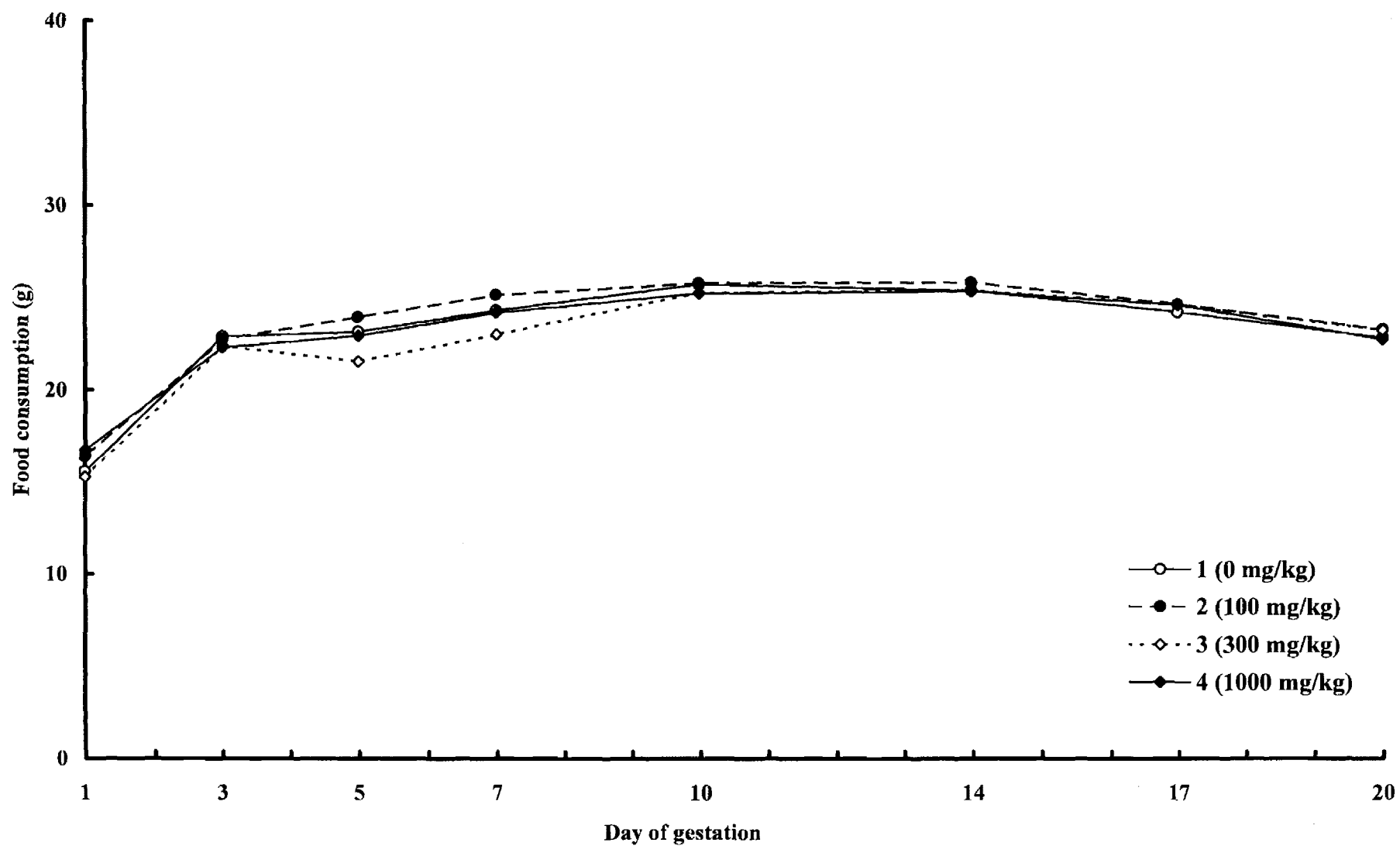


Figure 7 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

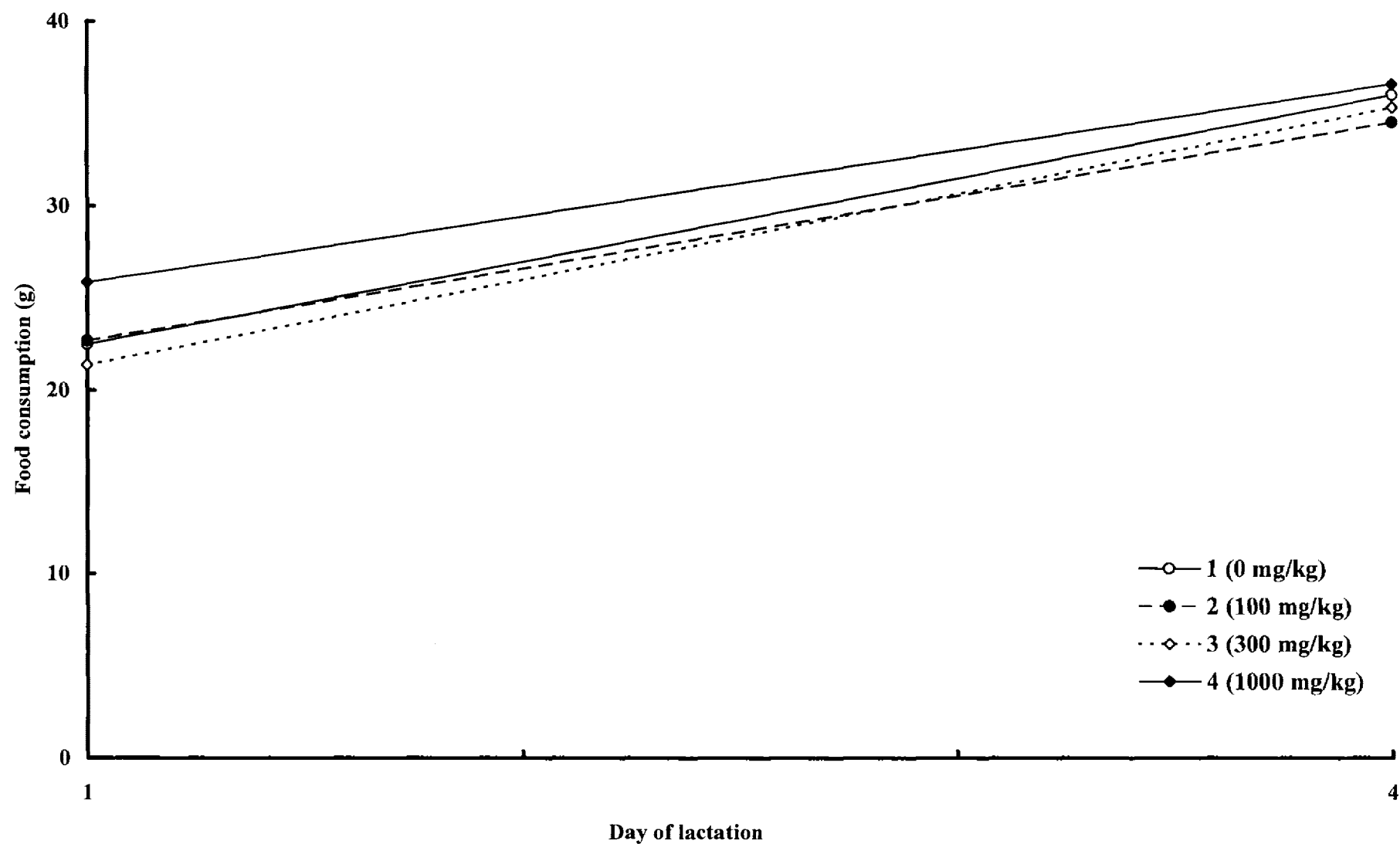


Figure 8 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

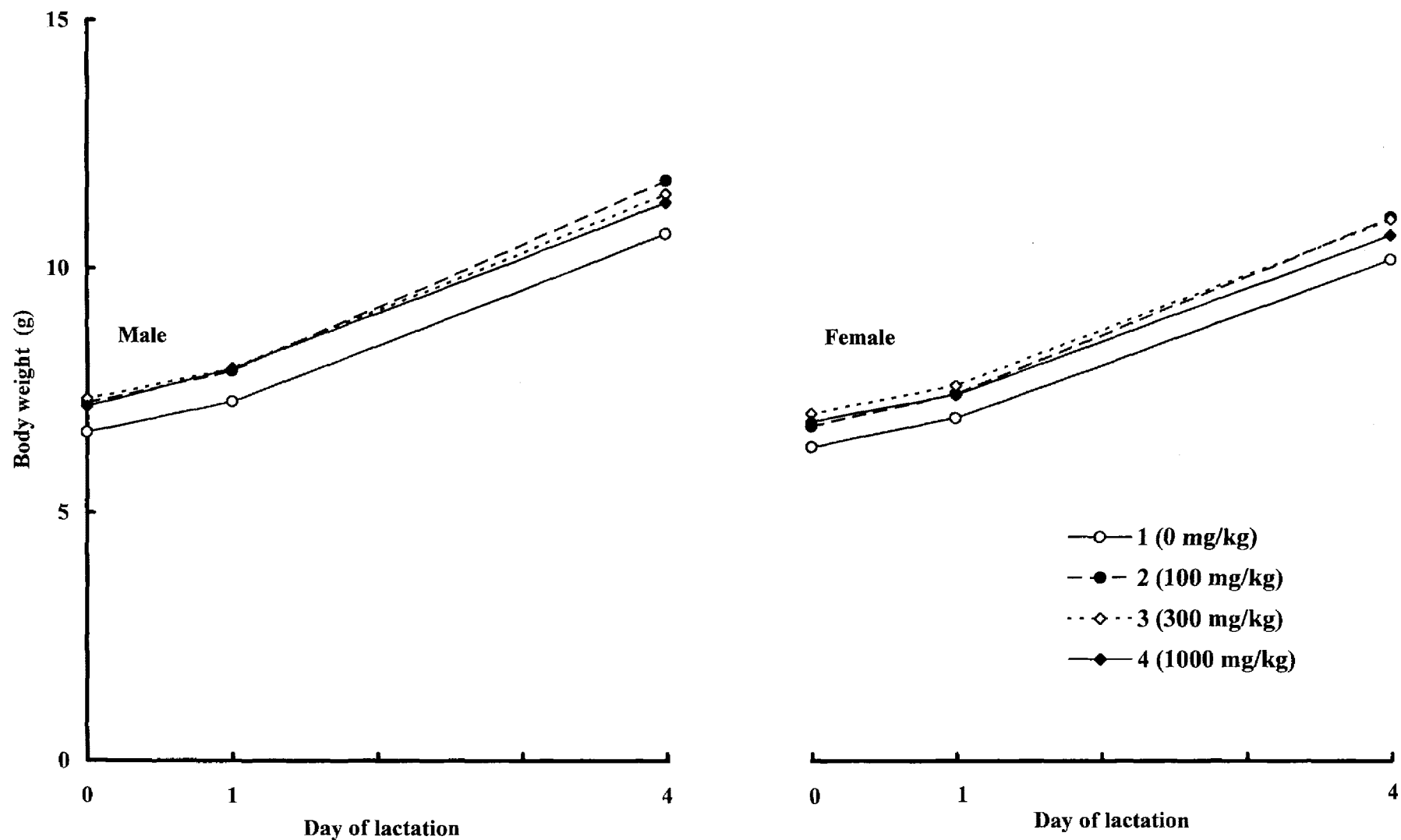


Figure 9 Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)

Tables

Table 1	Experimental design for the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)
Table 2	General appearance of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 3	Body weight changes of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 4	Food consumption of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 5	Urinary findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 6	Hematological findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 7	Biochemical findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 8	Gross findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 9	Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 10	Histopathological findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 11	General appearance of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 12	Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 13	Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Table 14	Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 15	Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 16	Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 17	Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 18	Hematological findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 19	Biochemical findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 20	Gross findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 21	Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 22	Histopathological findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 23	Reproductive performance in parental rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 24	Pregnancy and litter data of rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)
Table 25	General appearance of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)
Table 26	Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)
Table 27	Gross findings of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)

Table 1 Experimental design for the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)

Group	Concentration of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) mg/mL	Volume mL/kg	Number of animals (Animal No.)	
			Male	Female
1 (0 mg/kg)	0	10	10 (101 ~ 110)	10 (151 ~ 160)
2 (100 mg/kg)	10	10	10 (201 ~ 210)	10 (251 ~ 260)
3 (300 mg/kg)	30	10	10 (301 ~ 310)	10 (351 ~ 360)
4 (1000 mg/kg)	100	10	10 (401 ~ 410)	10 (451 ~ 460)

Crj: CD(SD)IGS rats were dosed orally for 14 days before mating and continuing to day 46 of administration for males, and 14 days before mating and continuing to day 4 of lactation for females.

Rats in the group 1 were dosed with 0.5% carmelose sodium.

Triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) was suspended in 0.5% carmelose sodium.

Table 2 General appearance of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Findings	Administration days 1 – 46	Autopsy day
1 (0 mg/kg)	Number of animals examined	10	10
	No abnormal findings	10	10
2 (100 mg/kg)	Number of animals examined	10	10
	No abnormal findings	10	10
3 (300 mg/kg)	Number of animals examined	10	10
	No abnormal findings	10	10
4 (1000 mg/kg)	Number of animals examined	10	10
	No abnormal findings	10	9
	Soil of perioral fur	0	1
	Bulging in abdomen	0	1

Table 3 Body weight changes of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		Body weight (g) on day of administration											Body weight gain	
			1	2	5	7	10	14	21	28	35	42	46	Day 1-46	
														g	%
1 (0 mg/kg)	10	Mean	394.8	396.5	414.3	422.0	441.7	458.0	485.3	522.5	549.2	573.7	579.9	185.1	46.686
		S.D.	15.0	17.9	21.1	23.1	24.9	29.0	34.7	37.8	42.3	44.9	48.2	34.7	7.302
2 (100 mg/kg)	10	Mean	396.9	400.0	415.0	420.6	434.5	451.2	474.5	505.9	531.1	557.9	560.2	163.3	41.122
		S.D.	15.2	16.4	18.5	20.8	23.1	24.1	26.9	28.3	28.0	29.9	31.9	22.8	5.279
3 (300 mg/kg)	10	Mean	394.2	397.7	410.0	420.6	437.6	452.6	479.9	510.5	534.7	560.8	565.4	171.2	43.489
		S.D.	14.5	14.0	12.1	13.1	13.1	13.8	14.1	17.2	17.9	18.9	27.1	23.3	6.160
4 (1000 mg/kg)	10	Mean	396.7	402.1	416.6	425.1	441.3	455.6	478.2	511.3	531.2	558.4	561.6	164.9	41.477
		S.D.	15.1	15.3	17.7	18.1	21.1	22.9	25.1	30.0	30.6	31.1	37.9	26.6	5.942

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

Table 4 Food consumption of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on day of administration									
			1	2	5	7	10	14	28	35	42	46
1 (0 mg/kg)	10	Mean	27.70	26.10	28.33	27.60	28.60	28.78	29.91	30.22	29.60	30.66
		S.D.	2.75	3.54	2.48	2.83	2.27	2.72	2.10	2.17	2.12	2.07
2 (100 mg/kg)	10	Mean	27.90	26.80	27.26	27.25	26.19	27.93	28.91	29.25	28.87	29.08
		S.D.	2.56	2.86	2.27	2.49	2.59	1.56	1.42	1.44	1.59	2.06
3 (300 mg/kg)	10	Mean	26.10	26.00	25.91*	26.70	26.43	27.31	(9) 28.64	29.07	27.94	29.28
		S.D.	3.90	1.63	1.79	1.95	1.70	1.59	1.70	2.27	1.50	1.42
4 (1000 mg/kg)	10	Mean	27.40	27.60	28.06	27.85	28.20	28.18	29.53	29.21	29.15	29.04
		S.D.	2.72	2.76	1.47	2.12	2.25	2.09	2.18	1.73	1.70	2.69

Values in parentheses are number of animals examined.

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

Table 5 Urinary findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/ developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals	pH			Protein			Glucose	Ketone body	Urobilinogen	Bilirubin	Occult blood		Color
		7.5	8.0	8.5	—	±	+	—	—	0.1 EU/dL	—	—	+++	A
1 (0 mg/kg)	5	0	2	3	1	3	1	5	5	5	5	4	1	5
2 (100 mg/kg)	5	0	3	2	4	1	0	5	5	5	5	5	0	5
3 (300 mg/kg)	5	0	2	3	4	1	0	5	5	5	5	5	0	5
4 (1000 mg/kg)	5	[3	2	0]*	5	0	0	5	5	5	5	5	0	5

Group	Number of animals	Urinary sediments								Specific gravity				Urine volume (mL/21hr., mean±S.D.)	Water consumption (g, mean±S.D.)
		RBC		WBC	Epithelial cell			Cast							
					Squamous	Round	Small round								
		—	+++	—	—	±	—	—							
		1.011-1.021	1.021-1.031	1.031-1.041	1.041-1.050										
1 (0 mg/kg)	5	4	1	5	3	2	5	5	5	1	0	2	2	20.80±8.18	22.0±6.6
2 (100 mg/kg)	5	5	0	5	5	0	5	5	5	0	2	3	0	26.40±11.60	21.2±14.4
3 (300 mg/kg)	5	5	0	5	4	1	5	5	5	0	2	2	1	19.40±9.09	13.6±5.9
4 (1000 mg/kg)	5	5	0	5	2	3	5	5	5	1	3	1	0	25.10±6.59	24.0±15.5

Color: A = Pale yellow or yellow.

Values are number of animals with findings.

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

Table 6 Hematological findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
1 (0 mg/kg)	5	Mean	896.0	46.52	16.04	51.94	17.92	34.50	110.0	112.26
		S.D.	29.9	1.63	0.34	1.61	0.49	0.47	23.3	13.74
2 (100 mg/kg)	5	Mean	914.6	46.48	16.26	50.90	17.80	34.98	117.8	114.88
		S.D.	43.7	1.48	0.55	1.73	0.45	0.28	15.3	15.25
3 (300 mg/kg)	5	Mean	884.0	46.56	16.20	52.68	18.32	34.78	93.6	111.82
		S.D.	4.4	1.69	0.58	1.90	0.70	0.33	24.4	3.14
4 (1000 mg/kg)	5	Mean	919.0	47.48	16.52	51.70	17.96	34.80	111.2	119.20
		S.D.	44.8	2.30	0.78	1.58	0.56	0.42	24.0	10.10

Group	Number of animals		Reticu- locyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosino- phil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Seg- mented					
1 (0 mg/kg)	5	Mean	20.8	17.96	26.12	2.24	7.92	0.64	0.00	1.36	87.84	0.00
		S.D.	1.6	1.10	2.33	1.56	4.45	0.36	0.00	0.67	5.46	0.00
2 (100 mg/kg)	5	Mean	24.4	18.86	27.76	1.60	6.08	0.32	0.00	0.88	91.12	0.00
		S.D.	4.9	1.96	4.62	0.75	1.11	0.44	0.00	0.33	1.58	0.00
3 (300 mg/kg)	5	Mean	23.6	18.34	26.38	1.20	5.28	0.96	0.16	0.80	91.60	0.00
		S.D.	2.4	1.11	1.85	0.49	1.48	0.73	0.22	0.63	1.62	0.00
4 (1000 mg/kg)	5	Mean	22.6	19.06	29.48	1.92	7.04	0.56	0.00	1.68	88.80	0.00
		S.D.	3.7	2.13	2.82	0.59	3.13	0.22	0.00	1.37	5.12	0.00

Table 7 Biochemical findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		TP g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	ChE IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glucose mg/dL
					Albumin	Globulin										
						α_1	α_2	β	γ							
1 (0 mg/kg)	5	Mean	5.62	0.998	50.00	24.18	10.78	12.70	2.34	62.2	27.0	233.6	61.0	0.88	0.068	178.2
		S.D.	0.04	0.069	1.74	1.35	1.37	1.02	1.86	13.8	4.9	33.7	27.9	0.16	0.004	9.9
2 (100 mg/kg)	5	Mean	5.68	1.072	51.78	24.26	9.50	12.20	2.26	60.4	24.4	236.4	67.2	0.82	0.070	180.8
		S.D.	0.15	0.098	2.20	1.44	0.85	1.19	0.65	6.7	4.0	37.5	19.0	0.15	0.007	11.9
3 (300 mg/kg)	5	Mean	5.70	1.072	51.78	24.02	9.94	12.12	2.14	62.0	28.2	237.2	58.8	0.94	0.064	181.2
		S.D.	0.23	0.086	2.06	2.30	0.80	0.70	0.67	5.1	3.1	22.8	8.4	0.29	0.009	20.4
4 (1000 mg/kg)	5	Mean	5.76	1.032	50.86	24.40	10.86	12.10	1.78	62.2	25.6	220.0	47.6	0.88	0.058	180.2
		S.D.	0.38	0.105	2.49	2.50	1.26	1.52	0.18	3.6	3.5	28.1	16.4	0.18	0.004	17.0

Group	Number of animals		T-Cho mg/dL	TG mg/dL	PL mg/dL	UN mg/dL	Crea mg/dL	Na mEq/L	K mEq/L	Cl mEq/L	Ca mg/dL	IP mg/dL
1 (0 mg/kg)	5	Mean	57.6	72.0	106.4	15.52	0.488	142.90	4.576	106.0	9.50	6.72
		S.D.	17.2	43.2	23.7	1.40	0.026	0.42	0.310	1.6	0.14	0.43
2 (100 mg/kg)	5	Mean	56.6	51.8	102.0	16.22	0.522	143.10	4.546	106.0	9.56	6.70
		S.D.	10.3	20.6	15.9	1.05	0.055	1.29	0.385	1.0	0.21	0.56
3 (300 mg/kg)	5	Mean	57.2	35.2	96.6	16.56	0.514	143.60	4.566	106.0	9.46	6.60
		S.D.	8.7	19.1	11.9	1.49	0.043	1.34	0.101	0.7	0.23	0.58
4 (1000 mg/kg)	5	Mean	57.8	70.2	107.6	16.70	0.526	142.80	4.316	105.2	9.58	6.28
		S.D.	16.6	30.9	24.7	1.99	0.033	1.04	0.334	1.5	0.49	1.03

Table 8 Gross findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Item	Group Dose (mg/kg)	1 0	2 100	3 300	4 1000
Number of animals examined		10	10	10	10 ^a
Organ : Findings					
Liver : Deformity		0	1	0	0
Yellowish white patch		0	1	0	0
Kidney : Dilatation, renal pelvis, unilateral		1	0	0	0
Testis : Atrophy, bilateral		0	0	1	1 ^b
Epididymis : Atrophy, bilateral		0	0	1	1 ^b
Abdominal wall : Umbilical hernia		0	0	0	1
Ileum : Dark red discoloration, protrudent part		0	0	0	1

a : Include two animals whose mate had no evidence of pregnancy.

b : The animal whose mate had no evidence of pregnancy.

Table 9 Absolute and relative organ weights of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
1 (0 mg/kg)	10	Mean	548.0	14.583	2.662	3.588	0.656	0.782	0.142	1.553	0.285	2.218	0.408	381.2	69.807
		S.D.	49.2	1.442	0.136	0.339	0.044	0.118	0.012	0.146	0.023	0.121	0.036	86.7	15.660
2 (100 mg/kg)	10	Mean	526.5	14.010	2.652	3.601	0.682	0.796	0.152	1.547	0.295	2.246	0.427	375.8	71.582
		S.D.	32.1	1.770	0.179	0.419	0.045	0.106	0.020	0.096	0.021	0.096	0.033	39.8	8.279
3 (300 mg/kg)	10	Mean	535.4	13.888	2.585	3.458	0.646	0.824	0.153	1.486	0.278	2.270	0.425	356.1	66.060
		S.D.	24.2	1.715	0.204	0.395	0.055	0.122	0.022	0.099	0.018	0.083	0.025	91.6	14.464
4 (1000 mg/kg)	10	Mean	525.7	14.613	2.781	3.350	0.638	0.759	0.145	1.509	0.288	2.244	0.429	354.7	67.273
		S.D.	34.5	1.479	0.242	0.292	0.046	0.128	0.018	0.108	0.016	0.066	0.028	67.3	11.006

Group	Number of animals		Adrenal		Testis		Epididymis	
			mg	10 ⁻³ %	g	%	g	%
1 (0 mg/kg)	10	Mean	68.1	12.464	3.170	0.581	1.322	0.244
		S.D.	7.6	1.296	0.327	0.073	0.092	0.025
2 (100 mg/kg)	10	Mean	67.7	12.932	3.434	0.655	1.339	0.253
		S.D.	7.7	1.916	0.258	0.067	0.110	0.025
3 (300 mg/kg)	10	Mean	62.6	11.698	3.131	0.584	1.203	0.224
		S.D.	5.6	0.970	0.587	0.103	0.196	0.036
4 (1000 mg/kg)	10	Mean	74.1	14.068	3.177	0.602	1.314	0.248
		S.D.	10.7	1.547	0.683	0.124	0.257	0.044

Table 10 Histopathological findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Item	Group Dose (mg/kg)	1 0	2 100	3 300	4 1000
Total number of animals examined		10	10	10	10
Findings of animals whose mate had no evidence of pregnancy					
Number of animals		0	0	0	2
Organ: Findings	Grade				
Liver: Microgranuloma	+	-	-	-	1
Heart: Myocardial degeneration	+	-	-	-	1
Testis: Atrophy, seminiferous tubule	+++	-	-	-	1
Edema, interstitium	+++	-	-	-	1
Epididymis: Decrease, spermatozoa	+++	-	-	-	1
Cell debris, lumen	++	-	-	-	1
Prostate: Cellular infiltration, lymphocyte	+	-	-	-	1
Findings of animals whose mate was pregnant					
Number of animals		10	10	10	8
Organ: Findings	Grade				
Lung: Accumulation, foam cell	+	4	-	-	1
Metaplasia, osseous	+	1	-	-	0
Ileum:					
Cellular infiltration, neutrophil, lamina propria, muscular layer and serosa	+	0	-	-	1
Hemorrhage	+	0	-	-	1
Pancreas: Necrosis, focal	+	1	-	-	0
Atrophy, acinar cell, focal	+	0	-	-	1
Liver: Fatty change, periportal	+	2	0(1)	-	0
Microgranuloma	+	1	0(1)	-	0
Mineralization, capsule	+	0	1(1)	-	0
Heart: Myocardial degeneration	+	3	-	-	0

(to be continued)

Table 10 Histopathological findings of male rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109) (continued)

Item	Group Dose (mg/kg)	1 0	2 100	3 300	4 1000
Total number of animals examined		10	10	10	10
Findings of animals whose mate was pregnant					
Number of animals		10	10	10	8
Organ: Findings	Grade				
Kidney: Dilatation, renal pelvis	+	1	-	-	0
Regeneration, tubular epithelium	+	0	-	-	2
Cyst	<+>	0	-	-	1
Testis: Atrophy, seminiferous tubule	Total	2	0	4	0
	+	2	0	3	0
	++	0	0	1	0
Epididymis: Decrease, spermatozoa	++	0	0	1	0
Cell debris, lumen	+	1	0	1	0
Prostate: Cellular infiltration, lymphocyte	Total	4	-	-	2
	+	3	-	-	2
	++	1	-	-	0
Eyeball: Fibrosis, substantia propria corneae	+	1	-	-	0

There were no abnormal findings in the trachea, larynx, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, esophagus, forestomach, glandular stomach, duodenum, jejunum, cecum, colon, rectum, thoracic aorta, urinary bladder, seminal vesicle, coagulating gland, cerebrum, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, spleen, thymus, bone marrow (sternum and femur), submandibular lymph node, mesenteric lymph node, pituitary gland, thyroid, parathyroid, adrenal, Harderian gland, gastrocnemius muscle, sternum, femur or skin.

Values are number of animals with findings.

Values in parentheses are number of animals examined.

-: Blank value.

Grade; +: slight change, ++: moderate change, +++: severe change, <+>: presence in "presence or not" basis.

Table 11 General appearance of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Findings	Days before gestation					Days during gestation					Days during lactation	Autopsy day
		1 - 15	16	17	18	19-28	1-12	13-21	22	23-25	26	0-4	
1 (0 mg/kg)	Number of animals examined	10	9	6	0	0	10	10	4	0	0	10	10
	No abnormal findings	10	9	6	-	-	10	10	4	-	-	10	10
2 (100 mg/kg)	Number of animals examined	10	7	6	3	0	10	10	7	0	0	10	10
	No abnormal findings	10	7	6	3	-	10	10	7	-	-	10	10
3 (300 mg/kg)	Number of animals examined	10	9	7	3	1	10	10	7	2	1	8	8
	No abnormal findings	10	9	7	3	1	10	9	6	2	1	7	7
	Subcutaneous mass	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
4 (1000 mg/kg)	Number of animals examined	10	9	9	3	0	10	10	6	2	2	8	8
	No abnormal findings	10	9	9	3	-	10	10	6	2	2	8	8

- : Blank value.

Table 12 Body weight changes before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		Body weight (g) on day of administration						Body weight gain Day 1-14	
			1	2	5	7	10	14	g	%
1 (0 mg/kg)	10	Mean	226.3	232.7	234.7	244.2	249.2	255.6	29.3	12.990
		S.D.	17.6	15.0	19.6	16.9	19.5	19.8	7.3	3.367
2 (100 mg/kg)	10	Mean	230.7	231.8	239.0	244.7	251.3	255.1	24.4	10.521
		S.D.	13.0	14.6	16.7	17.0	22.5	20.4	12.0	4.914
3 (300 mg/kg)	10	Mean	228.9	229.2	237.0	244.1	249.1	255.2	26.3	11.456
		S.D.	15.5	14.7	16.5	15.2	20.2	22.9	13.5	5.507
4 (1000 mg/kg)	10	Mean	226.7	228.8	233.4	242.9	246.7	252.4	25.7	11.347
		S.D.	13.3	12.1	14.6	14.5	14.2	15.9	6.7	2.929

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 1) x 100.

Table 13 Body weight changes during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		Body weight (g) on day of gestation									Body weight gain Day 0-20	
			0	1	3	5	7	10	14	17	20	g	%
1 (0 mg/kg)	10	Mean	259.0	267.1	284.0	292.8	301.6	320.9	341.6	370.6	419.2	160.2	61.837
		S.D.	17.3	17.1	19.3	18.6	19.5	22.2	23.7	28.3	34.7	22.8	7.272
2 (100 mg/kg)	10	Mean	262.2	269.1	281.8	291.7	301.8	316.5	339.4	368.7	414.6	152.4	57.932
		S.D.	18.0	19.5	22.6	24.9	26.1	27.7	31.3	33.4	39.8	24.4	6.753
3 (300 mg/kg)	10	Mean	262.7	271.9	285.8	292.5	299.8	317.0	338.9	366.7	412.7	150.0	57.266
		S.D.	21.8	23.5	28.2	28.2	29.3	29.6	34.0	32.0	36.6	24.3	9.606
4 (1000 mg/kg)	8	Mean	258.5	269.9	281.6	293.0	300.3	317.8	337.3	364.6	409.0	150.5	58.233
		S.D.	19.9	21.1	21.3	22.5	24.6	26.2	26.7	29.7	34.1	17.9	5.188

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 0) x 100.

Table 14 Body weight changes during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		Body weight (g) on day of lactation			Body weight gain Day 0-4	
			0	1	4	g	%
1 (0 mg/kg)	10	Mean	308.2	315.7	336.7	28.5	9.419
		S.D.	29.7	30.0	28.2	9.9	3.726
2 (100 mg/kg)	10	Mean	312.7	319.6	334.3	21.6	7.022
		S.D.	32.8	33.9	32.0	7.2	2.602
3 (300 mg/kg)	8	Mean	319.8	325.6	340.3	20.5	6.633
		S.D.	28.6	27.4	22.7	11.3	3.914
4 (1000 mg/kg)	8	Mean	318.4	324.3	336.4	18.0	5.903
		S.D.	30.9	29.9	24.5	10.6	3.765

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 0) x 100.

Table 15 Food consumption before gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on day of administration					
			1	2	5	7	10	14
1 (0 mg/kg)	10	Mean	14.50	18.20	17.33	18.90	17.77	18.40
		S.D.	3.63	2.39	1.50	2.21	1.90	1.45
2 (100 mg/kg)	10	Mean	15.60	16.10	18.51	18.20	18.55	19.19
		S.D.	3.66	3.11	2.18	2.55	3.51	2.25
3 (300 mg/kg)	10	Mean	15.00	15.30	18.21	18.05	18.33	18.75
		S.D.	3.59	3.80	1.91	2.27	3.10	2.72
4 (1000 mg/kg)	10	Mean	15.20	15.70	18.41	18.15	18.67	19.56
		S.D.	3.33	2.63	1.66	2.15	1.90	1.85

Table 16 Food consumption during gestation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		Food consumption (g/day) on day of gestation							
			1	3	5	7	10	14	17	20
1 (0 mg/kg)	10	Mean	15.60	22.90	23.15	24.30	25.73	25.40	24.20	22.80
		S.D.	3.81	2.67	1.68	2.56	2.41	2.04	1.90	2.29
2 (100 mg/kg)	10	Mean	16.40	22.75	23.95	25.15	25.80	25.84	24.63	23.24
		S.D.	3.20	2.70	3.53	3.11	3.60	3.72	3.45	2.52
3 (300 mg/kg)	10	Mean	15.30	22.40	21.55	23.00	25.27	25.41	24.60	23.20
		S.D.	4.74	3.91	4.57	4.16	3.38	3.01	1.36	1.28
4 (1000 mg/kg)	8	Mean	16.75	22.31	22.94	24.19	25.23	25.36	24.59	22.71
		S.D.	4.03	3.01	3.39	3.01	3.32	2.75	2.76	2.51

Table 17 Food consumption during lactation period of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals	Food consumption (g/day)		
			on day of lactation	
			1	4
1 (0 mg/kg)	10	Mean	22.50	35.91
		S.D.	4.14	3.22
2 (100 mg/kg)	10	Mean	22.70	34.44
		S.D.	5.74	5.10
3 (300 mg/kg)	8	Mean	21.38	35.25
		S.D.	4.34	4.44
4 (1000 mg/kg)	8	Mean	25.88	36.50
		S.D.	4.58	3.87

Table 18 Hematological findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		RBC 10 ⁶ /μL	Ht %	Hb g/dL	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	WBC 10 ³ /μL	Platelet 10 ⁴ /μL
1 (0 mg/kg)	5	Mean	702.8	40.44	13.72	57.60	19.52	33.94	108.6	112.02
		S.D.	36.7	1.68	0.59	1.62	0.81	0.55	13.6	12.91
2 (100 mg/kg)	5	Mean	720.0	40.14	13.68	55.76	19.02	34.06	120.0	105.90
		S.D.	24.9	1.49	0.48	1.74	0.41	0.57	34.2	11.28
3 (300 mg/kg)	5	Mean	710.0	40.48	14.06	57.12	19.86	34.74	131.6	116.70
		S.D.	46.1	1.36	0.24	2.32	1.15	0.73	38.8	12.39
4 (1000 mg/kg)	5	Mean	743.4	40.46	13.94	54.44*	18.78	34.44	113.2	115.54
		S.D.	24.5	1.11	0.40	1.86	0.63	0.59	21.7	12.84

Group	Number of animals		Reticu- locyte %	PT sec	APTT sec	Differential count of WBC %						
						Neutrophil		Eosino- phil	Basophil	Monocyte	Lympho- cyte	Others
						Stab form	Seg- mented					
1 (0 mg/kg)	5	Mean	58.2	16.90	19.04	7.36	25.36	0.80	0.08	1.12	65.28	0.00
		S.D.	9.7	0.51	1.41	1.91	9.92	0.94	0.18	0.33	11.15	0.00
2 (100 mg/kg)	5	Mean	52.2	16.98	19.76	5.04	19.12	0.72	0.08	0.72	74.32	0.00
		S.D.	10.5	1.01	1.58	2.44	6.61	0.33	0.18	0.52	8.68	0.00
3 (300 mg/kg)	5	Mean	51.0	17.38	17.88	6.56	18.48	0.32	0.00	1.68	72.96	0.00
		S.D.	9.7	0.68	1.23	2.24	6.89	0.44	0.00	1.04	8.70	0.00
4 (1000 mg/kg)	5	Mean	49.8	16.88	18.46	6.88	21.04	0.56	0.08	1.76	69.68	0.00
		S.D.	10.1	0.93	1.09	3.58	9.15	0.46	0.18	1.15	12.18	0.00

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

Table 19 Biochemical findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		TP g/dL	A/G ratio	Protein fraction (%)					GOT IU/L	GPT IU/L	ALP IU/L	ChE IU/L	γ -GTP IU/L	T-Bil mg/dL	Glucose mg/dL
					Albumin	Globulin										
						α_1	α_2	β	γ							
1 (0 mg/kg)	5	Mean	6.22	1.120	52.84	22.82	8.00	13.58	2.76	81.0	43.0	165.6	345.4	0.96	0.066	149.2
		S.D.	0.11	0.127	2.84	1.47	1.60	1.00	0.93	12.1	6.4	63.1	60.6	0.21	0.013	8.7
2 (100 mg/kg)	5	Mean	5.94	1.096	52.30	23.08	7.64	13.76	3.22	85.2	41.8	155.8	386.6	0.88	0.064	136.6
		S.D.	0.21	0.084	1.93	1.42	0.93	1.17	0.86	7.6	6.8	37.3	34.7	0.13	0.005	11.7
3 (300 mg/kg)	5	Mean	5.90	1.058	51.52	23.62	8.62	13.80	2.44	74.2	42.0	122.4	273.2	0.96	0.066	134.4
		S.D.	0.43	0.051	1.28	1.00	1.87	1.09	0.15	8.7	6.8	24.8	44.6	0.11	0.011	7.3
4 (1000 mg/kg)	5	Mean	5.76*	1.026	50.70	23.52	7.84	14.16	3.78	73.6	39.6	124.4	277.2	0.98	0.062	133.2
		S.D.	0.21	0.081	1.90	2.07	1.29	0.96	0.91	5.5	3.9	17.3	58.0	0.27	0.004	17.1

Group	Number of animals		T-Cho	TG	PL	UN	Crea	Na	K	Cl	Ca	IP
			mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mEq/L	mEq/L	mEq/L	mg/dL	mg/dL
1 (0 mg/kg)	5	Mean	59.6	40.8	128.2	21.70	0.584	142.90	4.366	107.4	10.34	7.78
		S.D.	8.9	32.6	15.2	3.05	0.060	1.43	0.298	1.3	0.24	0.29
2 (100 mg/kg)	5	Mean	54.0	42.6	121.0	19.54	0.578	142.10	4.474	108.6	9.74*	7.10
		S.D.	11.6	25.1	21.7	1.88	0.023	1.67	0.133	0.9	0.29	0.63
3 (300 mg/kg)	5	Mean	56.6	58.4	123.6	20.36	0.584	143.10	4.576	107.4	9.96	7.44
		S.D.	8.3	30.7	16.2	1.90	0.050	0.74	0.281	1.1	0.36	0.95
4 (1000 mg/kg)	5	Mean	60.2	31.8	123.0	20.38	0.548	142.50	4.766	108.4	9.76*	7.30
		S.D.	6.1	13.4	11.1	2.15	0.034	0.71	0.297	2.1	0.30	0.82

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

Table 20 Gross findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Item	Group Dose (mg/kg)	1 0	2 100	3 300	4 1000
Number of animals examined		10	10	10 ^a	10 ^b
Organ : Findings					
Glandular stomach : Dark red patch, mucosa		0	0	1 ^c	0
Ileum : Diverticulum		0	0	0	1
Liver : Swelling		0	0	1 ^d	0
Cerebrum : Dilatation, lateral ventricle		0	1	0	0
Spleen : Swelling		0	0	1	0
	Deformity	0	0	1 ^d	0
Lymph node, pancreaticosplenic : Swelling		0	0	1 ^d	0
Uterus : Dilatation		0	0	0	1 ^e
	Retention, yellowish white fluid	0	0	0	1 ^e
Vagina : Atresia		0	0	0	1 ^e
Skin : Subcutaneous mass		0	0	1	0
Intra-abdominal organs : Adhesion		0	0	1 ^d	0

a : Include one animal who was not delivered until day 25 of gestation and one animal that all pups died.

b : Include two animals who had no evidence of pregnancy.

c : All pups died.

d : The animal who was not delivered.

e : The animal who had no evidence of pregnancy.

Table 21 Absolute and relative organ weights of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of animals		Body weight g	Liver		Kidney		Spleen		Heart		Brain		Thymus	
				g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	mg	10 ⁻³ %
1 (0 mg/kg)	10	Mean	302.2	9.957	3.308	2.047	0.679	0.650	0.215	0.981	0.326	2.035	0.677	276.5	89.983
		S.D.	26.4	0.562	0.226	0.104	0.041	0.059	0.016	0.073	0.025	0.071	0.062	97.2	24.690
2 (100 mg/kg)	10	Mean	306.9	9.706	3.171	2.041	0.666	0.570*	0.186**	1.022	0.334	2.043	0.672	223.4	72.970
		S.D.	28.9	0.850	0.242	0.199	0.064	0.068	0.019	0.089	0.022	0.066	0.075	70.3	24.510
3 (300 mg/kg)	8	Mean	309.0	10.078	3.265	1.950	0.635	0.700	0.229	0.955	0.311	2.021	0.658	306.0	99.081
		S.D.	25.5	1.067	0.271	0.132	0.052	0.186	0.068	0.052	0.029	0.038	0.047	60.7	17.585
4 (1000 mg/kg)	8	Mean	300.6	9.588	3.188	1.949	0.648	0.529**	0.176**	0.974	0.324	2.011	0.673	243.5	80.421
		S.D.	26.2	1.089	0.201	0.209	0.029	0.072	0.023	0.071	0.017	0.092	0.050	70.1	19.001

Group	Number of animals		Adrenal		Ovary	
			mg	10 ⁻³ %	mg	10 ⁻³ %
1 (0 mg/kg)	10	Mean	80.0	26.540	111.3	36.943
		S.D.	8.5	2.537	13.3	4.144
2 (100 mg/kg)	10	Mean	77.3	25.239	117.7	38.431
		S.D.	11.5	3.411	14.2	3.988
3 (300 mg/kg)	8	Mean	80.4	26.110	123.4	40.269
		S.D.	11.0	3.656	19.5	7.601
4 (1000 mg/kg)	8	Mean	73.4	24.485	110.4	36.968
		S.D.	7.4	2.392	9.1	4.639

*: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

**: Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.01$.

Table 22 Histopathological findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Item	Group Dose (mg/kg)	1 0	2 100	3 300	4 1000
Total number of animals examined		10	1	3	10
Findings of animals who had no evidence of pregnancy					
Number of animals		0	0	0	2
Organ: Findings	Grade				
Liver: Microgranuloma	+	-	-	-	1
Kidney: Cast, hyaline	+	-	-	-	1
Uterus: Inflammation	+	-	-	-	1
Vagina: Atresia	<+>	-	-	-	1
Findings of animals who was not delivered until day 25 of gestation.					
Number of animals		0	0	1	0
Organ: Findings	Grade				
Pancreas: Granulation, interstitium	+	-	-	1	-
Liver: Cellular infiltration, lymphocyte, periportal	+	-	-	1	-
Fibrosis, focal	+	-	-	1	-
Hematopoiesis, extramedullary	+	-	-	1	-
Spleen: Necrosis	++	-	-	1	-
Capsulitis	++	-	-	1	-
Hematopoiesis, extramedullary	+	-	-	1	-
Lymph node, pancreaticosplenic: Proliferation, histiocyte	+	-	-	1	-
Peritoneum: Granulation	+	-	-	1	-
Findings of animals whose all pups died at birth.					
Number of animals		0	0	1	0
Organ: Findings	Grade				
Glandular stomach: Ulcer	+	-	-	1	-

(to be continued)

Table 22 Histopathological findings of female rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109) (continued)

Item	Group Dose (mg/kg)	1 0	2 100	3 300	4 1000
Total number of animals examined		10	1	3	10
Findings of animals killed on day 5 of lactation					
Number of animals		10	1	1	8
Organ: Findings	Grade				
Lung: Accumulation, foam cell	+	2	-	-	0
Ileum: Diverticulum	<+>	0	-	-	1
Liver: Necrosis, focal	+	0	-	-	1
Microgranuloma	+	0	-	-	1
Kidney: Mineralization, cortico-medullary junction	+	1	-	-	0
Regeneration, tubular epithelium	+	0	-	-	1
Cerebrum: Dilatation, lateral ventricle	+	0	1	-	0
Spleen: Hematopoiesis, extramedullary	+	0	-	1	0
Thymus: Atrophy	+	0	-	-	1
Pituitary gland: Cyst	<+>	1	-	-	1
Harderian gland: Cellular infiltration, lymphocyte	Total	1	-	-	1
	+	0	-	-	1
	++	1	-	-	0
Mammary gland: Adenoma	<+>	0	-	1	0

There were no abnormal findings in the trachea, larynx, tongue, parotid gland, submandibular gland, sublingual gland, esophagus, forestomach, duodenum, jejunum, cecum, colon, rectum, pancreas, heart, thoracic aorta, urinary bladder, ovary, cerebellum, spinal cord, sciatic nerve, bone marrow (sternum and femur), submandibular lymph node, mesenteric lymph node, thyroid, parathyroid, adrenal, eyeball, gastrocnemius muscle, sternum, femur or skin.

Values are number of animals with findings.

-: Blank value.

Grade; +: slight change, ++: moderate change, <+>: presence in "presence or not" basis.

Table 23 Reproductive performance in parental rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Estrous cycle		Copulation index		Fertility	Gestation	Gestation length (days)	Nursing
	Normality	Length (days)	Male	Female	index	index		index
	Incidence (%)		Incidence (%)	Incidence (%)	Incidence (%)	Incidence (%)		
1 (0 mg/kg)	10/10	4.00	10/10	10/10	10/10	10/10	22.4	10/10
	(100)	0.00	(100)	(100)	(100)	(100)	0.5	(100)
2 (100 mg/kg)	9/10	5.30	10/10	10/10	10/10	10/10	22.7	10/10
	(90)	4.11	(100)	(100)	(100)	(100)	0.5	(100)
3 (300 mg/kg)	9/10	4.35	10/10	10/10	10/10	9/10	23.0	8/8
	(90)	0.82	(100)	(100)	(100)	(90)	1.2	(100)
4 (1000 mg/kg)	9/9	4.00	10/10	9/9	8/9	8/8	22.5	8/8
	(100)	0.00	(100)	(100)	(89)	(100)	0.5	(100)

Normal estrous cycle = (Number of female with normal estrous cycle / number of females examined) x 100.

Copulation index = (Number of animals with successful copulation / number of animals mated) x 100.

Fertility index = (Number of pregnant females / number of females with successful copulation) x 100.

Gestation index = (Number of females with live pups / number of pregnant females) x 100.

Nursing index = (number of females nursing live pups on lactation day 4 / number of females with live pups delivery) x 100.

Values are means and S.D.

Table 24 Pregnancy and litter data of rats dosed orally with triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test (SR00109)

Group	Number of Pregnant animals		Number of corpora lutea	Number of implantation sites	Implantation index (%)	Delivery index (%)	Number of pups delivered	Sex ratio	Lactation day 0		Lactation day 4	
									Number of live pups	Live birth index (%)	Number of live pups	Viability index (%)
Pups data												
1 (0 mg/kg)	10	MEAN	17.4	15.9	92.164	96.072	15.3	0.459	15.0	97.986	14.4	96.276
		S.D.	3.7	2.8	4.784	4.584	2.9	0.171	3.0	3.313	2.7	3.256
2 (100 mg/kg)	10	MEAN	17.1	15.6	91.505	89.630	14.1	0.542	14.1	100.000	14.0	99.333
		S.D.	2.9	2.4	4.102	9.445	2.9	0.148	2.9	0.000	2.9	2.109
3 (300 mg/kg)	10	MEAN	15.6	14.3	91.357	81.563	12.4	0.516	12.9	88.096	14.5	100.000 *
		S.D.	3.5	3.5	9.206	30.962	5.2	0.126	5.2	33.120	1.9	0.000
4 (1000 mg/kg)	8	MEAN	17.0	15.4	90.746	91.979	14.1	0.499	14.1	100.000	14.0	99.108
		S.D.	1.3	0.5	4.868	6.534	0.8	0.160	0.8	0.000	0.9	2.524

Implantation index = (Number of implantation sites / number of corpora lutea) x 100.

Delivery index = (Number of pups born / number of implantation sites) x 100.

Sex ratio = Number of male pups born / number of pups born.

Live birth index = (Number of live pups on lactation day 0 / number of pups born) x 100.

Viability index on lactation day 4 = (Number of live pups on lactation day 4 / number of live pups on lactation day 0) x 100.

* : Significantly different from the 1 (0 mg/kg) group at $p \leq 0.05$.

Table 25 General appearance of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)

Item	Group Dose (mg/kg)	Male				Female			
		1 0	2 100	3 300	4 1000	1 0	2 100	3 300	4 1000
Number of pups examined		71	74	63	57	82	67	61	56
Findings of dead or missing pups									
Number of pups found dead on lactation day 0		2	0	4 ^a	0	1	0	4	0
Death		2	–	4 ^a	–	1	–	4	–
Number of pups found dead or missing during lactation days 1 – 4		4	1	0	1	2	0	0	0
Death		3	1	–	1	1	–	–	–
Missing		1	0	–	0	1	–	–	–
Findings of surviving pups									
Number of pups alive through lactation days 0 – 4		65	73	59	56	79	67	57	56
No abnormal findings		65	73	59	56	79	66	57	55
Trauma in the mandible		0	0	0	0	0	1	0	0
Scab-formation in the mandible		0	0	0	0	0	1	0	0
Rudimentary tail and missing of rudimentary tail		0	0	0	0	0	0	0	1

Values are number of pups with findings.

– : Blank value.

a : Include one unknown sex pup.

Table 26 Body weight changes of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)

Group	Number of litters		Male					Female				
			Body weight (g) on			Body weight gain		Body weight (g) on			Body weight gain	
			day of lactation			Day 0-4		day of lactation			Day 0-4	
			0	1	4	g	%	0	1	4	g	%
1 (0 mg/kg)	10	Mean	6.62	7.25	10.68	4.06	60.939	6.32	6.91	10.15	3.83	60.307
		S.D.	0.69	0.86	1.60	1.06	12.608	0.78	0.93	1.55	0.89	10.129
2 (100 mg/kg)	10	Mean	7.22	7.89	11.75	4.53	62.280	6.74	7.40	11.00	4.26	62.706
		S.D.	0.67	0.94	1.52	0.89	7.530	0.75	1.05	1.71	1.09	11.737
3 (300 mg/kg)	8	Mean	7.31	7.94	11.48	4.16	56.820	7.00	7.58	10.96	3.96	56.496
		S.D.	0.67	0.81	1.36	0.85	10.058	0.67	0.84	1.31	0.79	9.294
4 (1000 mg/kg)	8	Mean	7.15	7.94	11.31	4.16	58.430	6.84	7.39	10.64	3.80	55.436
		S.D.	0.82	0.71	1.22	0.51	6.273	0.78	0.80	1.39	0.71	6.503

Body weight gain (%) = (Body weight gain / body weight on day 0) x 100.

Table 27 Gross findings of pups in the combined repeat dose and reproductive/developmental toxicity screening test of triphosphoric acid, aluminium salt (1:1) in rats (SR00109)

Item	Group Dose (mg/kg)	Male				Female			
		1 0	2 100	3 300	4 1000	1 0	2 100	3 300	4 1000
Total number of pups examined		70	74	59	57	81	67	61	56
Findings of dead pups at birth									
Number of pups examined		2	0	4 ^a	0	1	0	4	0
No abnormal findings		2	–	4 ^a	–	1	–	4	–
Findings of dead pups after birth									
Number of pups examined		3	1	0	1	1	0	0	0
No abnormal findings		3	1	–	1	1	–	–	–
Findings of pups killed on day 4 of lactation									
Number of pups examined		65	73	59	56	79	67	57	56
No abnormal findings		65	73	59	56	79	66	57	55
Organ : Findings									
Skin : Scab		0	0	0	0	0	1	0	0
Tail : Loss		0	0	0	0	0	0	0	1

Values are number of pups with findings.

– : Blank value.

a : Include one unknown sex pup.