
n-ヘキサデカン (CAS No.544763) のラットにおける28日間経口投与
および14日間回復による反復投与毒性試験

最 終 報 告 書

株式会社日本バイオリサーチセンター
羽島研究所

NBR-1

目 次

	頁
要 約	1
緒 言	2
試験材料および試験方法	
1. 被験物質および媒体	2
2. 投与検体および濃度確認	2
3. 試験動物および飼育方法	3
4. 投与経路、投与方法および群構成	4
5. 観察および検査項目	5
6. 統計学的方法	7
試験成績	
1. 一般状態	8
2. 体 重	8
3. 摂餌量	8
4. 摂水量	9
5. 尿検査	9
6. 血液学的検査	9
7. 血液化学的検査	10
8. 剖検所見	10
9. 器官重量	10
10. 病理組織学的検査	11
考 察	11
Table (1~34)	16
Fig.(1~6)	52

要 約

n-ヘキサデカン（CAS No.544763）を雌雄ラットに1日1回、28日間連続して経口投与し、その毒性について検討した。また、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8、40、200および1000mg/kgとし、対照として媒体のコーンオイル投与群を設けた。

1．一般状態：死亡例はなく、異常症状は観察されなかった。

2．体重：各投与群とも対照群とほぼ同様の推移を示した。

3．摂餌量、摂水量、尿検査：投与に起因すると思われる変化はみられなかった。

4．血液学的検査：1000mg/kg群の雄でプロトロンビン時間が有意な延長を、200および1000mg/kg群の雌で赤血球数が有意な低値を、1000mg/kg群の雌で平均赤血球血色素量が有意な高値を示したが、いずれも回復期間終了時には消失した。

5．血液化学的検査：1000mg/kg群の雌雄でGPTが有意な高値を示したが、回復期間終了時には消失した。

6．剖検所見：投与に起因すると思われる変化はみられなかった。

7．器官重量：絶対重量および相対重量がともに有意差を示す器官はみられなかった。

8．病理組織学的検査：投与に起因すると思われる組織変化はみられなかった。

以上の如く、n-ヘキサデカンの28日間経口投与により、200mg/kg以上で赤血球数の低値が、1000mg/kgでプロトロンビン時間の延長およびGPTの高値が認められた。しかしながら、これらの変動は14日間の回復期間後には消失する可逆性変化であることが知られた。当試験条件下におけるn-ヘキサデカンの毒性学的無影響量は、40mg/kgと推測された。

n-ヘキサデカン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、n-ヘキサデカンを雌雄ラットに1日1回、28日間連続して経口投与し、その後一部の動物について14日間の回復期間を設けた反復投与毒性試験を実施した。

試験材料および試験方法

1. 被験物質および媒体

被験物質であるn-ヘキサデカン（CAS No.544763）は、凝固点18.3℃、沸点287℃、比重0.7750の無色透明な液体である。当試験には、平成3年7月17日に

から提供されたものを用いた。(Lot No.

純度99.8%)。入手後は少量ずつ分割し、遮光・気密条件下で試験施設の被験物質保管室の保管庫に室温で保存した。なお、投与終了後に残余被験物質の一部を販売源に送付して分析した結果、純度は99.9%であり、保管期間中の安定性が確認された。

媒体として、コーンオイルを用いた。コーンオイルは平成3年12月10日に購入し（Lot No.2176、片山化学工業株式会社）、入手後は試験施設の被験物質保管室の保管庫に室温で保管した。

2. 投与検体および濃度確認

被験物質を秤取し、コーンオイルに溶解して必要濃度の投与検体を調製した。なお、被験物質は純度換算しないで、投与量は原体重量で表示した。また、投与後の残余検体は廃棄した。

コーンオイル中の20および0.2%のn-ヘキサデカンは、室温・暗所保管で調製後10日間までの安定性が確認されている（Attached table 1）。そこで、20、4および0.8%投与検体は調製後1日分ずつ分割して室温・遮光・気密下で保存し、1週間以内に使用した。また、0.16%投与検体は用時調製した。

投与開始前および投与終了前の2回、調製検体液を財団法人日本食品分析センター名古屋支所に送付し、ガスクロマトグラフィーにより被験物質濃度を測定した。その結果、被験物質濃度は表示濃度の95.5～103.1%であり、濃度に問題はなかった（Attached table 2、3）。

3. 試験動物および飼育方法

(1) 試験動物

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り、集積データも揃っているSprague-Dawley系雌雄ラット [(SPF), Crj:CD(SD)、日本チャールス・リバー株式会社] を用いた。

ラットは、4週齢の雄および3週齢の雌を平成3年11月27日にそれぞれ73匹ずつを購入した。入手2日後の体重範囲は、雄が73～92g、雌が48～61gであった。

(2) 検疫・馴化および群分け法

入手した動物は、5日間の検疫期間およびその後、雄は9日間、雌は16日間の馴化期間を設けた。この間に雄は4回、雌は5回の体重測定および毎日一般状態の観察を行って検疫・馴化とし、一般状態および体重推移に異常の認められない約6週齢の動物を群分けに用いた。

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、投与開始の前日に群分けした。一群の動物数は、雌雄各10あるいは15匹ずつとした。なお、動物の体重の変動範囲は平均値から±20%を越えないことを確認した。群分け後の残余動物は、初回投与日にエーテルで麻酔致死後に廃棄処分した。

(3) 個体識別法

検疫・馴化期間中の動物は入手日に油性インクならびに色素による染毛法により、群分け後の動物は色素による染毛法および耳バンチ法を併用して識別した。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、性別および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。

(4) 動物飼育環境

動物は室温20～24℃、湿度40～70%、明暗各12時間（蛍光灯による照明：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）に設定した動物飼育室（C棟6号室）で飼育した。

動物飼育ケージは、検疫・馴化期間中はステンレス製懸垂式ケージ（W:240xD:380xH:200mm）を用いて1ケージあたり5匹までの群飼育とし、群分け後にはステンレス製五連ケージ（W:755xD:210xH:170mm）を用いて個別飼育した。ステンレス製懸垂式ケージおよびステンレス製五連ケージの受け皿交換、給水瓶交換は1週間に2回以上、ステンレス製懸垂式ケージの交換およびステンレス製五連ケージの交換（給餌器とも）は2週間に1回以上行った。なお、動物飼育室の清掃（床の拭き掃除）および500倍希釈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。

(5) 飼料および飲料水

飼料は、入手後3カ月以内の固型飼料（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。使用した飼料中の微量金属および汚染物質の分析結果は、財団法人日本食品分析センターで実施した成績を、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。飲料水の水質検査は、ほぼ3カ月毎（4回／年）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の結果、いずれも検査結果は試験施設で定めた基準内であり、問題はないと思われた。

4. 投与経路、投与方法および群構成

(1) 投与経路およびその選択理由

n-ヘキサデカン^{*}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、当試験の投与経路は経口投与とした。

(2) 投与方法

金属製経口胃ゾンデを取り付けたプラスチック製ディスプレイ注射筒を用いて、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、5ml/kgで算出した。投与は、午前9時01分から11時57分までの間に行った。投与開始時の体重範囲は、雄が181～213g、雌が144～178gであった。

投与期間は、化審法のスクリーニング毒性試験法に準じて1日1回で28日間反復投与とした。また、28日間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。

(3) 群構成および投与量

群構成は、以下の如くとした。

	群	投与量（濃度）	雄（動物番号）	雌（動物番号）
第1群	対照（コントロール）	0mg/kg（0 %）	10*+5#(001～015)	10*+5#(051～065)
第2群	n-ヘキサデカン	8mg/kg（0.16%）	10*（101～110）	10*（151～160）
第3群	n-ヘキサデカン	40mg/kg（0.8 %）	10*（201～210）	10*（251～260）
第4群	n-ヘキサデカン	200mg/kg（4 %）	10*（301～310）	10*（351～360）
第5群	n-ヘキサデカン	1000mg/kg（20 %）	10*+5#(401～415)	10*+5#(451～465)

*:投与期間終了時剖検例数、#:回復期間終了時剖検例数

(4) 投与量設定の理由

雄ラットを用いた予備試験（投与段階：0、62.5、125、250、500および1000mg/kg）の結果、最高用量の1000mg/kg群で一般状態の異常は観察されなかった。また、体重推移および剖検でも異常はみられなかった。そこで、当試験の投与量は、化審法ガイドラインで限界用量とされている1000mg/kgを最高用量とし、以下公比5により200、40および8mg/kg群を設定した。なお、対照として被験物質と同一液量の媒体（コーンオイル）を投与する群を設けた。

5. 観察および検査項目

(1) 一般状態

一般状態および死亡の有無を、投与期間中は投与前・後の1日2回（ただし、剖検日は1回のみ）ならびに回復期間中は毎日1回観察した。

(2) 体重測定

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。

(3) 摂餌量測定

投与期間中および回復期間中ともに1週間に1回（連続2日間量を測定して1日量を算出）測定し、摂餌量の表示は残量の測定日とした。なお、剖検前日の午後3時～4時から絶食とした。

(4) 摂水量測定

摂餌量測定と同様にして摂水量を測定した（ただし、絶食期間中は給水を行った）。

(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を、また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実施した。すなわち、採尿ケージを用いて絶食・給水下で3時間で採取した尿（3時間尿）と引き続いて給餌・給水下で21時間で採取した尿（21時間尿、合計24時間尿）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。

3時間尿：色調は、外観判定とした。pH、潜血、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビンは、エームスクリニテック用検査紙（マイルス・三共株式会社）に尿を滴下後に、エームス尿分析器（クリニテック200、エームス）を用いて検査した。尿沈渣は、沈渣を尿沈渣染色液で染色後に顕微鏡下で観察した。なお、3時間（投与期間中は当日の検体投与後、ほぼ午前10時～午後1時）で所定量の採尿ができない場合には、翌日に採尿した。

21時間尿：比重（S.G.）を、屈折型比重計（ユリベット、日本光学工業株式会社）を用

いて測定した。

24時間尿：尿量（UV）を重量により測定した。

（6）血液学的検査

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による麻酔下で、腹大動脈からカニキュレーションにより血液を採取し、以下の血液学的検査を実施した。なお、残余血液は廃棄した。

プロトロンビン時間（PT）および活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は、3.13%クエン酸ナトリウムで処理した血漿について、散乱光検出方式によりコアグマスターⅡ（三共株式会社）を用いて測定した。

赤血球数（RBC）、白血球数（WBC）、ヘモグロビン量（HGB）、ヘマトクリット値（HCT）および血小板数（PLT）は、EDTA-2KコーティングしたSysmexサンプルカップに採取した血液について、Sysmex多項目自動血球計数装置（E-2000、東亜医用電子株式会社）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）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）を算出した。

網状赤血球数（RET）は、EDTA-2K処理した血球をBrecher法により超生体染色してスライドグラスに塗抹後、Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で赤血球1000個中の数を計数した。

白血球百分率（L：リンパ球、N：好中球、E：好酸球、B：好塩基球、M：単球）は、EDTA-2K処理した血液をスライドグラスに塗抹し、May-Giemsa染色した標本を作製して顕微鏡下で白血球100個を分類計数した。

（7）血液化学的検査

血液学的検査用の血液と同時期に採取した血液から得た血清について、以下の血液化学的検査を実施した。なお、血清は測定時までは -80°C 設定の超低温冷凍庫内に保存し、測定後は最終報告書提出時まで -20°C 設定の冷凍庫内に保管した。

GOTおよびGPTはHenry法、ALPはp-NPP基質法、 γ -GTPは γ -G-P-NA基質法、総コレステロール（T-CHO）はCOD・DAOS法、トリグリセライド（TG）はGPO・DAOS法、総蛋白（TP）はBiuret法、尿素窒素（BUN）は酵素法、クレアチニン（CRE）はJaffe法、総ビリルビン（T-BIL）はAzobilirubin法、ブドウ糖（GLU）はGlucose dehydrogenase法、CaはOCPC法、無機リン（IP）はMolybdenum blue法により、自動分析装置（AU 500、オリンパス光学工業株式会社）を用いて測定した。

NaおよびKは、炎光光度法により炎光光度計（FLAME-30C、日本分光メディカル株式会社）を用いて測定した。

Clは、電量滴定法によりCHLOR METER（C-200AP、株式会社常光）を用いて測定した。

蛋白分画〔アルブミン（ALB）； α_1 -、 α_2 -、 α_3 -、 β -、 γ -グロブリン〕は、自動電気泳動装置（AES 600、オリンパス光学工業株式会社）を用いて測定した。

A/G（アルブミン／グロブリン）比およびアルブミン量（ALB）は、総蛋白量および蛋白

分画値から算出した。

(8) 剖 検

最終投与の翌日および回復期間終了後の剖検時に、剖検所見を記録した。すなわち、上記の(6)、(7)の項で採血した動物をさらに放血致死させた後に、器官・組織の肉眼的観察を行った。異常の認められた部位につき、代表例の写真を撮影した。

(9) 器官重量の測定

剖検時に、以下の器官重量を測定した（ただし、対器官は一括秤量）。さらに、剖検前に測定した体重を基準として、器官重量の体重比（相対重量）を算出した。

脳（大脳、小脳、延髄）、肝臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣。

(10) 病理組織学的検査

以下の器官または組織を摘出して10%中性緩衝ホルマリン液（ただし、眼球はグルタールアルデヒド・ホルマリン液）で固定し、全例について常法に従ってパラフィン包埋標本作製した。

心臓、肺、肝臓、胃、脾臓、腎臓、膀胱、精巣、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺、上皮小体、脳（大脳、小脳、延髄）、眼球、骨髄（大腿骨）。

投与期間終了時剖検例の対照群および最高用量（1000mg/kg）群の心臓、肝臓、脾臓、腎臓および副腎についてH-E染色組織標本作製し、病理組織学的検査を行った。さらに、剖検時に異常が認められた投与期間終了時の200mg/kg群の雄2例および1000mg/kg群の雌1例の胃（その対照となる対照群の雌雄各1例の胃を含む）のH-E染色組織標本作製し、病理組織学的検査を行った。

6. 統計学的方法

測定値の統計学的方法は下記のように多重比較検定を行い、有意差検定は対照群とn-ヘキサデカンの各投与群との間で行った。いずれの検定においても、危険率5%未満を有意とし、5%未満（ $p<0.05$ ）と1%未満（ $p<0.01$ ）とに分けて表示した。

体重、摂餌量、摂水量、尿量、尿比重、血液学的検査、血液化学的検査、器官重量（相対重量を含む）については、各群で平均値および標準偏差を算出した。多重比較検定では、Bartlett法による等分散性の検定を行い、等分散ならば一元配置法による分散分析を行い、有意ならば対照群との群間比較はDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った。一方、等分散と認められなかった場合は、順位を利用した一元配置法による分析（Kruskal-Wallisの検定）を行い、有意ならば対照群との群間比較は順位を利用したDunnett法（例数が等しい場合）またはScheffé法（例数が等しくない場合）を用いて行った。

試 験 成 績

1. 一般状態 (Table 1-1~1-2、2-1~2-2、Appendix:1-1~1-7、2-1~2-7)

対照群を含む各群の雌雄とも、投与期間および回復期間を通じて異常症状は観察されなかった。

2. 体重 (Table 3、4、Fig.1、2、Appendix:3-1~3-5、4-1~4-5)

投与期間中は、各投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様の推移を示し、有意差は認められなかった。

回復期間中は、雌雄とも1000mg/kg群の体重が対照群に比してやや高値であったが、有意差は認められなかった。

3. 摂餌量 (Table 5、6、Fig.3、4、Appendix:5-1~5-5、6-1~6-5)

投与期間中は、1000mg/kg群の雌で対照群に比してやや高値であり、投与17日には有意差が認められた。その他には、各投与群の雄および200mg/kg以下の投与群の雌の値は対照

群とほぼ同程度であった。

回復期間中は、1000mg/kg群の雄で対照群に比して高値であり、回復3日には有意差が認められた。1000mg/kg群の雌は、対照群とほぼ同程度であった。

4. 摂水量 (Table 7、8、Fig.5、6、Appendix:7-1~7-5、8-1~8-5)

投与期間中は、各投与群の雌雄とも対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

回復期間中は、1000mg/kg群の雌雄とも対照群に比して高値であり、回復3日の雄および回復10日の雌雄に有意差が認められた。

5. 尿検査

(1) 投与期間終了時 (Table 9、10、11、12、Appendix:9-1~9-5、10-1~10-5、11-1~11-5、12-1~12-5、13-1~13-5、14-1~14-5)

尿量および尿比重は、各投与群の雌雄とも対照群とほぼ同程度であり、有意差は認められなかった。

色調、pH、蛋白、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、各投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様であった。

(2) 回復期間終了時 (Table 13、14、15、16、Appendix:15-1~15-2、16-1~16-2、17-1~17-2、18-1~18-2、19-1~19-2、20-1~20-2)

対照群に比して、1000mg/kg群の雄では尿量がやや多く、尿比重がやや低値であったが、有意差は認められなかった。

色調、pH、蛋白、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、1000mg/kg群の雌雄とも対照群とほぼ同様であった。

6. 血液学的検査

(1) 投与期間終了時 (Table 17、18、Appendix:21-1~21-10、22-1~22-10)

対照群に比して、1000mg/kg群の雄でプロトロンビン時間が有意な延長を示した。また、200および1000mg/kg群の雌で赤血球数が有意な低値を、さらに1000mg/kg群の雌では平均赤血球血色素量が有意な高値を示した。その他の検査項目には、対照群との間に有意差は認められなかった。

(2) 回復期間終了時 (Table 19、20、Appendix:23-1~23-4、24-1~24-4)

投与期間終了時に認められたプロトンポンプ時間、赤血球数および平均赤血球血色素量の有意差は消失した。また、1000mg/kg群の雌雄でいずれの検査項目とも対照群との間に有意差は認められなかった。

7. 血液化学的検査

(1) 投与期間終了時 (Table 21、22、Appendix:25-1~25-20、26-1~26-20)

対照群に比して、1000mg/kg群の雌雄でGPTが有意な高値を示した。また、1000mg/kg群の雄でALPが有意な低値を示した。その他の検査項目には、対照群との間に有意差は認められなかった。

(2) 回復期間終了時 (Table 23、24、Appendix:27-1~27-8、28-1~28-8)

投与期間終了時に認められたGPT、ALPの有意差は消失した。新たに、1000mg/kg群の雄で総蛋白およびCaが、雌で β -グロブリン比およびクレアチニンが有意な低値を、雄でKが有意な高値を示した。

8. 剖検所見

(1) 投与期間終了時 (Table 25、26)

胃(腺胃粘膜)の白色化が1000mg/kg群の雌1例および200mg/kg群の雄2例にみられた。胃の白色化は腺胃部分のほぼ全領域を占めたが、浮腫性ではなかった。また、脾臓・左卵巣・大網の癒着が40mg/kg群の雌1例にみられた。その他には、著変はみられなかった。

(2) 回復期間終了時 (Table 27)

精巣および精巣上体の小型化(両側)が対照群の1例にみられた。当変化は、色調および弾力性の変化を伴わなかった。その他には、著変はみられなかった。

9. 器官重量

(1) 投与期間終了時 (Table 28、29、Appendix:29-1~29-5、30-1~30-5)

腎臓絶対重量の有意な高値が1000mg/kg群の雌で認められた。その他には、各投与群の雌雄で器官絶対重量および相対重量ともに対照群との間に有意差は認められなかった。

(2) 回復期間終了時 (Table 30、31、Appendix:31-1~31-2、32-1~32-2)

1000mg/kg群の雌雄の各器官の絶対重量および相対重量ともに、対照群との間に有意差は認められなかった。

10. 病理組織学的検査 (Table 32、33、34)

腎臓で、尿細管上皮のごく軽度の好塩基性化が対照群の雄1例および1000mg/kg群の雄2例にみられた。雌の腎臓および雌雄の肝臓、心臓、脾臓ならびに副腎では、対照群および1000mg/kg群でいずれも著変はみられなかった。剖検時に異常が認められた胃では、雌雄の各例とも著変はみられなかった。

考 察

n-ヘキサデカンを雌雄ラットに8、40、200および1000mg/kgの用量段階で1日1回、28日間連続して経口投与した反復投与毒性試験を実施した。また、対照群および1000mg/kgには14日間の回復期間を設け、回復性について検討した。

投与期間終了時の検査で用量依存性を示し、対照群に比して有意差が認められた変化は、血液学的検査におけるプロトロンビン時間の延長 (1000mg/kg群の雄)、赤血球数の低値 (200mg/kg以上の群の雌)、平均赤血球血色素量の高値 (1000mg/kg群の雌)、血液化学的検査におけるGPTの高値 (1000mg/kg群の雌雄)、ALPの低値 (1000mg/kg群の雄) および腎臓絶対重量の高値 (1000mg/kg群の雌) であった。

プロトロンビン時間の延長は、1000mg/kg群の雄のみに認められた。しかしながら、変動幅はわずかであり、血小板数および活性化部分トロンボプラスチン時間には影響が認められず、また病理組織学的検査でも肝臓に著変はみられなかったことから、軽度の変化と思われた。一方、赤血球数の低値は200および1000mg/kg群の雌に認められた。両群では、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値も低値傾向を示したが、有意差は認められなかった。また、赤血球数の低値は網状赤血球数の高値を伴う程の変動ではなかったことから、当変動も軽度のものと思われた。平均赤血球血色素量の変動は、赤血球数およびヘモグロビン量の変動比率の違いに起因したものと考えられた。GPTの高値は、1000mg/kg群の雌雄で認められた。しかしながら、GOTには変動はみられず、ALPは雄ではむしろ低値を示した。さらに、これらの検査値に関連すると思われる器官の肝臓には組織変化がみられないことから、軽度の機能的変動に留まるものと思われた。腎臓絶対重量の高値は1000mg/kg群の雌に認められたが、相対重量には有意な変動はないこと、腎臓に特異的な組織変化がみられないことから、毒性を示唆する所見とは考え難かった。これらの変動は、いずれ

も14日間の回復期間後には消失する可逆性のものであった。

その他に、摂餌量では投与期間中に1000mg/kg群の雌で、回復期間中に同群の雄で一過性に高値が認められたが、体重に影響を及ぼす程の変動ではなかった。摂水量では、回復期間中に1000mg/kg群の雌雄で高値が認められたが、尿量などの尿検査、尿素窒素・クレアチニンなどの腎機能および腎臓の組織検査には影響はなく、毒性を示す所見とは思われなかった。また、回復期間終了時には1000mg/kg群の雄で総蛋白、K、Caに、雌で β -グロブリン比およびクレアチニンに変動が認められたが、いずれも投与期間終了時には影響がみられないことから、毒性学的な意義のない変化と考えられた。剖検では、投与期間終了時に200mg/kg以上の群の少数例に腺胃粘膜の白色化がみられたが、必ずしも用量依存性を示さず、浮腫性変化はなく、また病理組織学的検査で著変が認められないことから、被験物質の毒性を示唆する変化とは思われなかった。また、一般状態には異常はみられず、体重、尿検査、病理組織学的検査では被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

以上の如く、n-ヘキサデカンの28日間経口投与により、200mg/kg以上で赤血球数の低値が、1000mg/kgでプロトロンビン時間の延長およびGPTの高値が認められた。しかしながら、これらの変動は14日間の回復期間後には消失する可逆性変化であることが知られた。したがって、当試験条件下におけるn-ヘキサデカンの毒性学的無影響量は40mg/kgと推測された。

Table 1 - 1 General sign of male rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days (administration period)

Group	No.	General sign	Days of administration																													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29#	
Control	15	Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
n-Hexadecan 8 mg/kg	10	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
n-Hexadecan 40 mg/kg	10	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
n-Hexadecan 200 mg/kg	10	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
n-Hexadecan 1000 mg/kg	15	Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10

No. : Number of animals. # : The day of necropsy

Table 1 - 2 General sign of male rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days (withdrawal period)

Group	No.	General sign	.Days of withdrawal														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15#
Control	5	Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
n-Hexadecan 1000mg/kg	5	Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

No. : Number of animals.

: The day of necropsy

Table 2 - 1 General sign of female rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days (administration period)

Group	No.	General sign	Days of administration																													
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29#	
Control	15	Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10
n-Hexadecan	8 mg/kg	10	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
n-Hexadecan	40 mg/kg	10	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
n-Hexadecan	200 mg/kg	10	Normal	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
n-Hexadecan	1000 mg/kg	15	Normal	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	10

No. : Number of animals.

: The day of necropsy

Table 2 - 2 General sign of female rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days (withdrawal period)

Group	No.	General sign	Days of withdrawal														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15#
Control	5	Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
n-Hexadecan 1000mg/kg	5	Normal	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

No. : Number of animals.

: The day of necropsy

Table 4 Body weight of female rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control		n-Hexadecane							
Dose(mg/kg)		0		8		40		200		1000	
Number of females		15		10		10		10		15	
Days of adminis- tration											
	1	161.7 ± 6.3		160.1 ± 8.0		161.7 ± 8.8		163.0 ± 5.3		161.5 ± 6.3	
	5	171.9 ± 7.3		172.4 ± 8.4		173.9 ± 9.8		174.1 ± 5.2		173.2 ± 7.2	
	8	181.6 ± 7.6		181.0 ± 9.3		183.0 ± 10.3		182.9 ± 9.6		182.4 ± 8.5	
	12	190.3 ± 7.6		191.0 ± 10.4		189.8 ± 12.6		193.4 ± 9.3		194.7 ± 10.1	
	15	200.2 ± 11.2		200.1 ± 11.2		199.6 ± 15.1		201.2 ± 10.9		203.6 ± 13.3	
	19	209.1 ± 11.6		210.7 ± 10.8		209.9 ± 15.3		211.8 ± 12.9		214.3 ± 15.4	
	22	215.2 ± 11.2		217.6 ± 11.1		216.8 ± 16.2		219.1 ± 9.6		223.0 ± 16.9	
	26	223.1 ± 13.1		228.0 ± 11.5		227.7 ± 18.8		228.1 ± 10.4		232.5 ± 15.4	
	29	217.1 ± 20.0		214.0 ± 10.6		213.5 ± 16.3		214.3 ± 9.4		224.3 ± 17.8	
Number of females		5		0		0		0		5	
Days of with- drawal											
	5	245.0 ± 17.7		—		—		—		248.6 ± 17.2	
	8	248.4 ± 14.9		—		—		—		256.8 ± 14.9	
	12	254.4 ± 17.1		—		—		—		262.4 ± 14.2	
	15	238.6 ± 14.4		—		—		—		242.4 ± 12.4	

Each value shows mean(g) ± S.D..

Table 5 Food consumption by male rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		n-Hexadecane							
Dose(mg/kg)	0		8		40		200		1000	
Number of males	15		10		10		10		15	
Days of adminis- tration										
3	24.7 ±	2.4	23.6 ±	1.6	23.7 ±	1.9	23.4 ±	0.7	23.9 ±	1.3
10	25.2 ±	3.7	25.7 ±	2.6	24.8 ±	2.6	24.7 ±	1.6	25.3 ±	2.2
17	25.7 ±	3.2	27.3 ±	3.2	27.2 ±	3.1	25.9 ±	2.8	27.0 ±	2.5
24	25.8 ±	3.6	26.8 ±	3.3	26.5 ±	4.2	25.2 ±	2.7	26.7 ±	2.0
Number of males	5		0		0		0		5	
Days of with- drawal										
3	27.0 ±	2.2	—		—		—		31.4 ±	1.1xx
10	27.0 ±	2.1	—		—		—		31.0 ±	3.5

Each value shows mean(g/day)±S.D..

Significantly different from control (xx:P<0.01).

Table 6 Food consumption by female rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		n-Hexadecane					
Dose(mg/kg)	0		8	40	200	1000		
Number of females	15		10	10	10	15		
Days of adminis- tration								
3	15.6 ±	2.0	16.3 ±	2.3	15.5 ±	2.0	16.3 ±	1.6
10	14.9 ±	2.0	15.6 ±	1.3	14.4 ±	1.7	15.4 ±	1.0
17	15.2 ±	1.1	15.7 ±	1.3	15.9 ±	1.9	16.1 ±	1.0
24	15.9 ±	2.2	17.7 ±	1.7	17.8 ±	1.4	16.7 ±	2.3
Number of females	5		0	0	0	0	5	
Days of with- drawal								
3	19.6 ±	0.9	—	—	—	—	20.6 ±	1.1
10	20.8 ±	2.0	—	—	—	—	22.0 ±	0.7

Each value shows mean(g/day)±S.D..

Significantly different from control (*:P<0.01).

Table 7 Water consumption by male rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		n-Hexadecane					
Dose(mg/kg)	0		8		40		200	
Number of males	15		10		10		10	
Days of adminis- tration								
3	35.7 ±	3.9	33.7 ±	2.3	34.3 ±	3.4	34.1 ±	1.9
10	34.8 ±	6.0	34.6 ±	3.9	33.2 ±	4.2	34.5 ±	3.2
17	39.0 ±	6.5	39.3 ±	4.3	42.0 ±	5.7	36.9 ±	4.3
24	38.5 ±	8.4	38.0 ±	5.8	41.5 ±	9.6	42.6 ±	9.7
Number of males	5		0		0		0	
Days of with- drawal								
3	33.4 ±	4.9	—	—	—	—	—	43.2 ± 4.1**
10	33.2 ±	3.9	—	—	—	—	—	46.0 ± 7.8*

Each value shows mean(ml/day) ± S.D..

Significantly different from control (*:P<0.05, **:P<0.01).

Table 8 Water consumption by female rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		n-Hexadecane			
Dose(mg/kg)	0		8	40	200	1000
Number of females	15		10	10	10	15
Days of adminis- tration	3	26.1 ± 3.6	24.2 ± 3.5	24.1 ± 4.2	24.7 ± 3.1	24.7 ± 2.6
	10	25.1 ± 6.6	25.1 ± 3.8	24.8 ± 4.8	25.5 ± 2.6	25.9 ± 3.4
	17	24.1 ± 4.6	22.4 ± 3.3	24.1 ± 2.0	26.5 ± 8.1	26.6 ± 4.4
	24	25.8 ± 4.1	27.1 ± 3.4	28.4 ± 3.3	27.5 ± 6.9	27.6 ± 4.5
Number of females	5		0	0	0	5
Days of with- drawal	3	28.6 ± 5.0	—	—	—	31.8 ± 3.6
	10	30.6 ± 6.0	—	—	—	40.0 ± 4.9*

Each value shows mean(ml/day) ± S.D..

Significantly different from control (*:P<0.05).

Table 9 Urinalysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	n-Hexadecane			
Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of males	10	10	10	10	10
UV (g)	15.93 ± 5.73	14.73 ± 3.22	16.32 ± 4.75	15.51 ± 4.78	16.94 ± 10.50
S.G.	1.0453 ± 0.0144	1.0414 ± 0.0141	1.0473 ± 0.0158	1.0443 ± 0.0134	1.0402 ± 0.0192

Each value shows mean ± S.D..

Table 10

Urinalysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	n-Hexadecane			
Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of females	10	10	10	10	10
UV (g)	8.75 $\pm$ 4.11	10.44 $\pm$ 4.90	12.11 $\pm$ 5.01	9.39 $\pm$ 4.52	8.79 $\pm$ 4.00
S.G.	1.0464 $\pm$ 0.0166	1.0459 $\pm$ 0.0218	1.0345 $\pm$ 0.0130	1.0421 $\pm$ 0.0155	1.0458 $\pm$ 0.0178

Each value shows mean $\pm$ S.D..

Table 11 Urinalysis of male and female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Sex	Group	N	Color	p H										Protein (mg/dl)					Glucose (g/dl)					Ketone body (mg/dl)					Bilirubin				Occult blood					Urobilinogen (E.U/dl)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
				5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	+	+	30	100	300	+	+	0.25	0.5	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

N : Number of samples tested.

E.U : Ehrlich Unit

Table 12 Urinalysis of male and female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Sex	Finding		Epithelial cells					Erythrocytes (RBC)					Leukocytes (WBC)					Blood coa.		Casts		Crys -tals	
	Group	N	20 0	100 21	200 101	201 201	Coagulation	20 0	100 21	200 101	500 201	501	20 0	100 21	200 101	500 201	501	-	+	-	+	-	+
Male	Control	10	9	1				10					10					10		10		4	6
	n-Hexadecane 8 mg/kg	10	9	1				10					10					10		10		3	7
	n-Hexadecane 40 mg/kg	10	10					10					10					10		10		1	9
	n-Hexadecane 200 mg/kg	10	10					10					10					10		10		3	7
	n-Hexadecane 1000 mg/kg	10	10					10					10					10		10			10
Female	Control	10	10					10					10					10		10		7	3
	n-Hexadecane 8 mg/kg	10	10					10					10					10		10		5	5
	n-Hexadecane 40 mg/kg	10	10					10					10					10		10		7	3
	n-Hexadecane 200 mg/kg	10	10					10					10					10		10		4	6
	n-Hexadecane 1000 mg/kg	10	10					10					10					10		10		7	3

N : Number of samples tested.

coa. : coagulation

Table 13 Urinalysis of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	n-Hexadecane
Dose (mg/kg)	0	8
Number of males	5	5
UV	15.18 ± 4.23	17.90 ± 5.12
S.G.	1.0636 ± 0.0132	1.0528 ± 0.0172

Each value shows mean ± S.O..

Table 14 Urinalysis of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	n-Hexadecane
Dose (mg/kg)	0	1000
Number of females	5	5
UV (g)	17.34 $\pm$ 5.24	16.56 $\pm$ 3.83
S.G.	1.0388 $\pm$ 0.0130	1.0394 $\pm$ 0.0132

Each value shows mean $\pm$ S.D..

Table 15 Urinalysis of male and female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Sex	Group	N	Color	p H								Protein (mg/dl)					Glucose (g/dl)				Ketone body (mg/dl)					Bilirubin				Occult blood					Urobilinogen (E.U/dl)					
				5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	≥9.0	-	+	30	100	≥300	-	+	0.25	0.5	≥1	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	0.1	1	2
Male	Control	5	Light yellow ~Yellow					1			3		1			3	2		5						5			5			4	1				4	1			
	n-Hexadecane 1000 mg/kg	5	Light yellow										5			5			5						1	4		5			5						5			
Female	Control	5	Light yellow			1							4		4		1		5					4	1		5			5							5			
	n-Hexadecane 1000 mg/kg	5	Light yellow					1					4		3	1	1		5					5				5			5							5		

N : Number of samples tested.

E.U: Ehrlich Unit

Table 16 Urinalysis of male and female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Sex	Finding		Epithelial cells					Erythrocytes (RBC)					Leukocytes (WBC)					Blood coa.	Casts		Crys -tals	
	Group	N	20	100	200	Coagulation	20	100	200	500	V	20	100	200	500	V	-	+	-	+	-	+
			0	21	101		0	21	101	201	501	0	21	101	201	501						
Male	Control	5	5				5					5					5		5		5	
	n-Hexadecane 1000 mg/kg	5	5				5					5					5		5		2	3
Female	Control	5	5				5					5					5		5		5	
	n-Hexadecane 1000 mg/kg	5	5				5					5					5		5		5	

N : Number of samples tested.

coa. : coagulation

Table 17

Hematological finding of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		n-Hexadecane							
Dose (mg/kg)	0		8		40		200		1000	
Number of males	10		10		10		10		10	
RBC ($10^3/\text{mm}^3$)	796.9 ±	46.2	777.5 ±	38.7	792.6 ±	14.9	783.1 ±	17.9	781.4 ±	29.1
Hemoglobin (g/dl)	15.07 ±	0.90	14.83 ±	0.46	15.22 ±	0.36	14.88 ±	0.47	14.87 ±	0.58
Hematocrit (%)	45.82 ±	2.41	45.17 ±	1.08	46.25 ±	1.00	45.29 ±	1.03	45.19 ±	1.48
MCV (μm^3)	57.53 ±	1.47	58.19 ±	2.03	58.34 ±	0.68	57.86 ±	1.77	57.86 ±	1.65
MCH (pg)	18.92 ±	0.57	19.09 ±	0.63	19.19 ±	0.35	19.00 ±	0.70	19.05 ±	0.80
MCHC (g/dl)	32.86 ±	0.51	32.83 ±	0.33	32.91 ±	0.25	32.84 ±	0.47	32.91 ±	0.57
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	110.27 ±	9.43	102.11 ±	9.38	114.96 ±	18.25	113.11 ±	11.63	111.81 ±	10.18
Ret (%)	33.0 ±	6.7	32.4 ±	5.5	32.8 ±	4.6	32.1 ±	5.8	30.4 ±	6.8
PT (SEC.)	13.46 ±	0.49	13.52 ±	0.78	13.07 ±	0.37	13.72 ±	1.10	15.41 ±	2.14 ^x
APTT (SEC.)	29.45 ±	2.70	28.87 ±	1.72	28.68 ±	1.97	29.56 ±	2.78	34.09 ±	6.73
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	57.5 ±	12.8	68.0 ±	20.7	70.0 ±	14.1	61.0 ±	13.2	59.8 ±	14.4
Differential leukocyte (%)										
Lymphocyte	94.1 ±	3.8	93.9 ±	3.6	93.2 ±	3.8	93.4 ±	3.6	89.6 ±	6.0
Neutrophil	5.4 ±	3.3	5.1 ±	3.1	5.4 ±	3.0	5.7 ±	3.1	9.5 ±	5.4
Eosinophil	0.1 ±	0.3	0.3 ±	0.5	0.3 ±	0.7	0.1 ±	0.3	0.3 ±	0.7
Basophil	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0	0.0 ±	0.0
Monocyte	0.4 ±	0.7	0.7 ±	1.1	1.1 ±	1.9	0.8 ±	1.3	0.6 ±	0.8

Each value shows mean ± S.D..

Significantly different from control (x:P<0.05).

Table 18

Hematological finding of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		n-Hexadecane					
Dose (mg/kg)	0		8		40		200	
Number of females	10		10		10		10	
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	803.9 ± 37.8		796.2 ± 25.9		793.9 ± 26.0		769.0 ± 25.9*	767.6 ± 27.0*
Hemoglobin (g/dl)	15.11 ± 0.75		15.24 ± 0.63		15.07 ± 0.44		14.64 ± 0.30	14.87 ± 0.49
Hematocrit (%)	44.73 ± 1.86		44.76 ± 1.26		44.23 ± 1.11		43.08 ± 1.37	43.70 ± 1.64
MCV (μm^3)	55.67 ± 1.28		56.22 ± 0.73		55.74 ± 1.21		56.02 ± 1.01	56.93 ± 0.92
MCH (Pg)	18.80 ± 0.44		19.14 ± 0.37		18.99 ± 0.49		19.05 ± 0.36	19.37 ± 0.29**
MCHC (g/dl)	33.78 ± 0.70		34.03 ± 0.58		34.07 ± 0.39		34.00 ± 0.52	34.03 ± 0.68
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	113.90 ± 11.32		112.20 ± 16.51		107.23 ± 10.38		117.61 ± 8.44	109.82 ± 12.52
Ret (%)	23.5 ± 3.4		25.1 ± 6.5		27.3 ± 7.5		25.6 ± 4.2	26.5 ± 5.1
PT (SEC.)	12.88 ± 0.29		12.93 ± 0.27		13.07 ± 0.33		12.88 ± 0.24	12.70 ± 0.41
APTT (SEC.)	22.57 ± 1.36		23.21 ± 1.06		23.02 ± 1.54		23.18 ± 1.35	22.41 ± 1.17
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	45.1 ± 7.7		46.2 ± 11.4		55.2 ± 22.4		48.9 ± 13.4	45.8 ± 13.1
Differential leukocyte (%)								
Lymphocyte	95.2 ± 2.3		95.3 ± 3.8		95.3 ± 2.8		95.4 ± 2.3	92.7 ± 4.8
Neutrophil	4.4 ± 2.1		4.2 ± 3.5		4.3 ± 2.9		4.0 ± 2.5	6.5 ± 4.7
Eosinophil	0.1 ± 0.3		0.3 ± 0.5		0.1 ± 0.3		0.1 ± 0.3	0.4 ± 0.5
Basophil	0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0		0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
Monocyte	0.3 ± 0.5		0.2 ± 0.4		0.3 ± 0.5		0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.5

Each value shows mean ± S.D..

Significantly different from control (*:P<0.05, **:P<0.01).

Table 19 Hematological finding of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		n-Hexadecane	
Dose (mg/kg)	0		1000	
Number of males	5		5	
RBC ($10^4 / \text{mm}^3$)	838.4 $\pm$	40.0	844.4 $\pm$	46.2
Hemoglobin (g/dl)	15.96 $\pm$	0.54	15.80 $\pm$	0.72
Hematocrit (%)	46.80 $\pm$	1.53	46.34 $\pm$	1.79
MCV (μm^3)	55.86 $\pm$	1.35	54.92 $\pm$	1.25
MCH (pg)	19.04 $\pm$	0.50	18.72 $\pm$	0.41
MCHC (g/dl)	34.08 $\pm$	0.19	34.08 $\pm$	0.33
Platelet ($10^4 / \text{mm}^3$)	119.96 $\pm$	24.11	111.64 $\pm$	14.13
Ret (%)	36.6 $\pm$	6.9	36.6 $\pm$	5.6
PT (SEC.)	13.90 $\pm$	1.89	13.58 $\pm$	0.42
APTT (SEC.)	27.10 $\pm$	1.86	27.44 $\pm$	1.13
WBC ($10^2 / \text{mm}^3$)	103.2 $\pm$	22.1	74.4 $\pm$	21.8
Differential Leukocyte (%)				
Lymphocyte	95.2 $\pm$	1.5	95.4 $\pm$	3.1
Neutrophil	4.2 $\pm$	1.3	3.8 $\pm$	3.1
Eosinophil	0.0 $\pm$	0.0	0.2 $\pm$	0.4
Basophil	0.0 $\pm$	0.0	0.0 $\pm$	0.0
Monocyte	0.6 $\pm$	0.5	0.6 $\pm$	0.5

Each value shows mean $\pm$ S.D..

Table 20 Hematological finding of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		n-Hexadecane	
Dose (mg/kg)	0		1000	
Number of females	5		5	
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	810.8	± 21.3	820.6	± 37.4
Hemoglobin (g/dl)	15.30	± 0.44	15.62	± 0.52
Hematocrit (%)	44.04	± 1.34	45.16	± 1.51
MCV (μm^3)	54.32	± 1.62	55.08	± 0.80
MCH (pg)	18.88	± 0.56	19.04	± 0.36
MCHC (g/dl)	34.74	± 0.11	34.58	± 0.39
Platelet ($10^6/\text{mm}^3$)	109.58	± 17.24	99.40	± 8.95
Ret (%)	31.0	± 5.4	26.2	± 4.9
PT (SEC.)	13.04	± 0.15	13.20	± 0.28
APTT (SEC.)	22.08	± 0.96	21.80	± 1.31
WBC ($10^6/\text{mm}^3$)	58.2	± 13.3	57.4	± 17.9
Differential leukocyte (%)				
Lymphocyte	96.2	± 1.6	93.8	± 2.5
Neutrophil	3.2	± 1.8	6.0	± 2.4
Eosinophil	0.0	± 0.0	0.0	± 0.0
Basophil	0.0	± 0.0	0.0	± 0.0
Monocyte	0.6	± 0.9	0.2	± 0.4

Each value shows mean $\pm$ S.D..

Table 21

Blood chemical analysis of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control		n-Hexadecane					
Dose (mg/kg)		0		8		40		200	
Number of males		10		10		10		10	
GOT	(IU/l)	72.89 ± 6.62		70.41 ± 7.65		69.61 ± 12.71		69.83 ± 10.80	
GPT	(IU/l)	18.08 ± 2.96		17.50 ± 1.03		17.21 ± 2.75		16.16 ± 1.80	
ALP	(IU/l)	133.36 ± 31.91		145.88 ± 42.62		117.36 ± 19.16		128.81 ± 28.32	
γ-GTP	(IU/l)	0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00		0.00 ± 0.00	
TP	(g/dl)	5.36 ± 0.18		5.38 ± 0.18		5.46 ± 0.13		5.41 ± 0.24	
Albumin	(g/dl)	2.861 ± 0.100		2.900 ± 0.079		2.943 ± 0.086		2.910 ± 0.129	
Protein fraction (%)									
Albumin		53.39 ± 1.97		53.92 ± 0.99		53.91 ± 1.64		53.86 ± 2.31	
α ₁ -glo		22.80 ± 1.35		22.24 ± 1.53		22.45 ± 1.35		23.01 ± 2.37	
α ₂ -glo		5.15 ± 0.61		5.18 ± 0.72		5.33 ± 0.49		4.92 ± 0.71	
α ₃ -glo		5.76 ± 0.50		5.64 ± 0.36		5.50 ± 0.24		5.84 ± 0.42	
β-glo		10.39 ± 0.51		10.49 ± 0.39		10.15 ± 0.73		10.06 ± 0.62	
γ-glo		2.51 ± 0.50		2.53 ± 0.41		2.66 ± 0.69		2.31 ± 0.39	
A/G ratio		1.140 ± 0.090		1.162 ± 0.049		1.160 ± 0.076		1.160 ± 0.112	
T-Bil	(mg/dl)	0.078 ± 0.013		0.075 ± 0.005		0.070 ± 0.012		0.073 ± 0.011	
BUN	(mg/dl)	12.24 ± 2.19		10.74 ± 1.42		12.77 ± 1.60		12.87 ± 1.42	
Creatinine	(mg/dl)	0.457 ± 0.022		0.453 ± 0.023		0.459 ± 0.028		0.461 ± 0.027	
Glucose	(mg/dl)	122.34 ± 17.95		119.08 ± 10.78		119.46 ± 12.77		120.37 ± 10.28	
T-Chol	(mg/dl)	66.06 ± 9.61		62.43 ± 10.64		71.18 ± 14.77		67.42 ± 7.85	
TG	(mg/dl)	104.10 ± 38.87		99.40 ± 37.72		99.44 ± 29.12		86.32 ± 42.88	
Na	(mEq/l)	142.06 ± 0.91		141.79 ± 1.00		141.95 ± 1.04		141.80 ± 1.23	
K	(mEq/l)	4.245 ± 0.087		4.282 ± 0.285		4.368 ± 0.313		4.233 ± 0.219	
Cl	(mEq/l)	105.98 ± 0.89		105.98 ± 1.25		105.63 ± 0.80		106.56 ± 0.96	
Ca	(mg/dl)	10.16 ± 0.24		10.22 ± 0.18		10.26 ± 0.24		10.08 ± 0.33	
IP	(mg/dl)	7.29 ± 0.49		7.66 ± 0.49		7.61 ± 0.36		7.56 ± 0.39	

Each value shows mean ± S.D..

Significantly different from control (x:P<0.05, **P<0.01).

Table 22

Blood chemical analysis of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control		n-Hexadecane									
Dose (mg/kg)		0		8		40		200		1000			
Number of females		10		10		10		10		10			
GOT	(IU/l)	74.72 ±	14.52	74.71 ±	9.88	76.33 ±	9.48	68.90 ±	11.91	77.54 ±	16.52		
GPT	(IU/l)	16.45 ±	4.41	17.22 ±	5.64	17.99 ±	3.88	17.44 ±	2.84	27.50 ±	13.39*		
ALP	(IU/l)	83.39 ±	25.49	89.71 ±	21.84	96.45 ±	27.36	73.55 ±	12.99	72.94 ±	17.17		
γ-GTP	(IU/l)	0.00 ±	0.00	0.00 ±	0.00	0.00 ±	0.00	0.11 ±	0.35	0.22 ±	0.46		
TP	(g/dl)	5.85 ±	0.21	5.64 ±	0.24	5.70 ±	0.19	5.79 ±	0.27	5.65 ±	0.26		
Albumin	(g/dl)	3.421 ±	0.148	3.319 ±	0.196	3.331 ±	0.153	3.359 ±	0.191	3.208 ±	0.222		
Protein fraction (%)													
Albumin		58.44 ±	1.24	58.83 ±	2.06	58.45 ±	2.02	58.04 ±	2.11	56.79 ±	2.89		
α ₁ -glo		18.56 ±	1.35	17.83 ±	1.70	18.74 ±	1.10	18.98 ±	1.98	20.22 ±	1.62		
α ₂ -glo		4.19 ±	0.64	4.72 ±	0.62	4.21 ±	0.60	4.22 ±	0.93	4.39 ±	0.92		
α ₃ -glo		5.36 ±	0.50	5.41 ±	0.47	5.32 ±	0.30	5.35 ±	0.35	5.79 ±	0.72		
β-glo		10.11 ±	0.63	10.06 ±	0.90	10.16 ±	0.75	9.79 ±	1.09	9.98 ±	0.99		
γ-glo		3.34 ±	0.94	3.15 ±	0.72	3.12 ±	0.51	3.62 ±	0.78	2.83 ±	0.72		
A/G ratio		1.397 ±	0.074	1.420 ±	0.122	1.400 ±	0.121	1.377 ±	0.113	1.309 ±	0.152		
T-Bil	(mg/dl)	0.078 ±	0.018	0.076 ±	0.018	0.076 ±	0.014	0.070 ±	0.022	0.064 ±	0.011		
BUN	(mg/dl)	14.03 ±	1.58	14.18 ±	1.87	14.33 ±	2.84	14.08 ±	2.15	14.68 ±	1.60		
Creatinine	(mg/dl)	0.479 ±	0.035	0.503 ±	0.046	0.472 ±	0.025	0.467 ±	0.045	0.472 ±	0.029		
Glucose	(mg/dl)	118.02 ±	7.98	120.89 ±	8.43	119.99 ±	12.67	115.65 ±	8.24	116.17 ±	11.60		
T-Chol	(mg/dl)	64.94 ±	10.77	58.40 ±	15.52	63.41 ±	7.43	64.84 ±	11.58	69.75 ±	13.83		
TG	(mg/dl)	39.34 ±	15.65	34.03 ±	12.67	37.80 ±	11.59	32.90 ±	9.00	33.49 ±	9.17		
Na	(mEq/l)	140.78 ±	0.70	140.73 ±	0.89	140.57 ±	0.70	140.38 ±	1.05	140.12 ±	0.66		
K	(mEq/l)	4.232 ±	0.198	4.258 ±	0.290	4.174 ±	0.205	4.201 ±	0.216	4.169 ±	0.258		
Cl	(mEq/l)	107.27 ±	2.11	106.96 ±	1.01	107.18 ±	1.78	107.19 ±	1.19	106.78 ±	1.46		
Ca	(mg/dl)	10.25 ±	0.14	10.08 ±	0.27	10.16 ±	0.20	10.18 ±	0.12	10.14 ±	0.31		
IP	(mg/dl)	6.53 ±	0.63	7.04 ±	0.67	6.74 ±	0.64	7.09 ±	0.59	7.08 ±	0.56		

Each value shows mean ± S.D..

Significantly different from control (*:P<0.05).

Table 23 Blood chemical analysis of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control		n-Hexadecane	
Dose (mg/kg)		0		1000	
Number of males		5		5	
GOT	(IU/l)	68.06 ±	2.93	73.88 ±	10.32
GPT	(IU/l)	17.80 ±	1.72	19.78 ±	3.13
ALP	(IU/l)	100.58 ±	34.85	106.32 ±	9.51
γ-GTP	(IU/l)	0.00 ±	0.00	0.00 ±	0.00
TP	(g/dl)	5.66 ±	0.05	5.46 ±	0.13*
Albumin	(g/dl)	3.036 ±	0.069	3.046 ±	0.174
Protein fraction (%)					
Albumin		53.68 ±	1.12	55.78 ±	2.56
α ₁ -glo		23.24 ±	1.97	20.14 ±	2.71
α ₂ -glo		4.58 ±	0.58	5.40 ±	0.61
α ₃ -glo		5.78 ±	0.43	6.10 ±	0.30
β-glo		10.34 ±	0.98	10.40 ±	0.58
γ-glo		2.38 ±	0.33	2.18 ±	0.25
A/G ratio		1.150 ±	0.048	1.258 ±	0.135
T-Bil	(mg/dl)	0.068 ±	0.008	0.070 ±	0.026
BUN	(mg/dl)	16.92 ±	1.97	16.24 ±	2.93
Creatinine	(mg/dl)	0.512 ±	0.023	0.518 ±	0.030
Glucose	(mg/dl)	129.70 ±	5.73	122.52 ±	5.20
T-Cho	(mg/dl)	75.92 ±	14.90	78.00 ±	13.60
TG	(mg/dl)	98.62 ±	35.05	101.88 ±	46.89
Na	(mEq/l)	140.92 ±	0.86	141.42 ±	0.50
K	(mEq/l)	4.154 ±	0.154	4.402 ±	0.152*
Cl	(mEq/l)	105.60 ±	1.83	104.86 ±	1.42
Ca	(mg/dl)	10.54 ±	0.11	10.14 ±	0.23**
IP	(mg/dl)	7.74 ±	0.45	7.74 ±	0.54

Each value shows mean ± S.D..

Significantly different from control (*:P<0.05, **:P<0.01).

Table 24 Blood chemical analysis of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control		n-Hexadecane	
Dose (mg/kg)		0		1000	
Number of females		5		5	
GOT	(IU/l)	61.56 ±	4.06	63.10 ±	5.20
GPT	(IU/l)	16.82 ±	2.17	17.94 ±	4.62
ALP	(IU/l)	48.78 ±	5.16	60.34 ±	12.50
γ-GTP	(IU/l)	0.00 ±	0.00	0.00 ±	0.00
TP	(g/dl)	5.78 ±	0.43	5.60 ±	0.22
Albumin	(g/dl)	3.506 ±	0.275	3.386 ±	0.241
Protein fraction (%)					
Albumin		60.66 ±	1.85	60.40 ±	2.15
α ₁ -glo		16.54 ±	2.60	18.22 ±	1.32
α ₂ -glo		3.12 ±	0.32	3.46 ±	0.47
α ₃ -glo		5.06 ±	0.42	5.10 ±	0.63
β-glo		10.74 ±	0.78	9.80 ±	0.35x
γ-glo		3.88 ±	0.99	3.02 ±	0.90
A/G ratio		1.528 ±	0.123	1.516 ±	0.135
T-Bil	(mg/dl)	0.112 ±	0.018	0.116 ±	0.009
BUN	(mg/dl)	16.28 ±	1.57	16.92 ±	1.75
Creatinine	(mg/dl)	0.532 ±	0.018	0.504 ±	0.017x
Glucose	(mg/dl)	122.08 ±	8.04	115.96 ±	8.78
T-Chol	(mg/dl)	77.34 ±	15.23	65.78 ±	14.15
TG	(mg/dl)	56.30 ±	22.60	37.56 ±	9.51
Na	(mEq/l)	140.56 ±	0.15	140.30 ±	1.16
K	(mEq/l)	4.028 ±	0.372	4.218 ±	0.148
CL	(mEq/l)	105.68 ±	2.14	105.86 ±	2.10
Ca	(mg/dl)	10.24 ±	0.25	10.20 ±	0.29
IP	(mg/dl)	5.34 ±	0.61	6.02 ±	0.66

Each value shows mean ± S.D..

Significantly different from control (x:P<0.05).

Table 25 Necropsy finding of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by orally administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	n-Hexadecane			
Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of animals	10	10	10	10	10
Stomach (glandular stomach) White mucosa	0	0	0	2(307.309)	0

Figures in parentheses indicate animal number.

Table 26 Necropsy finding of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by orally administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	n-Hexadecane			
Dose (mg/kg)	0	8	40	200	1000
Number of animals	10	10	10	10	10
Stomach (glandular stomach) White mucosa	0	0	0	0	1(457)
Spleen, ovary(left) and omentum Adhesion	0	0	1(255)	0	0

Figures in parentheses indicate animal number.

Table 27 Necropsy finding of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by orally administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	n-Hexadecane
Dose (mg/kg)	0	1000
Number of animals	5	5
Testis, epididymis Small	1(013)	0

Figures in parentheses indicate animal number.

Table 28 Absolute and relative organ weight of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		n-Hexadecane					
Dose (mg/kg)	0		8		40		200	
Number of animals	10		10		10		10	
Body weight (g)	380.4 ± 22.4		392.3 ± 26.5		385.6 ± 26.2		382.6 ± 22.8	
Brain (g)	2.022 ± 0.053		2.040 ± 0.049		2.007 ± 0.101		2.065 ± 0.077	
(g%)	0.532 ± 0.028		0.521 ± 0.028		0.522 ± 0.027		0.541 ± 0.034	
Liver (g)	11.820 ± 1.205		12.279 ± 0.948		12.380 ± 1.033		12.320 ± 1.218	
(g%)	3.102 ± 0.153		3.130 ± 0.163		3.214 ± 0.205		3.216 ± 0.161	
Kidneys (g)	2.703 ± 0.183		2.814 ± 0.214		2.740 ± 0.163		2.770 ± 0.161	
(g%)	0.712 ± 0.051		0.719 ± 0.059		0.711 ± 0.038		0.727 ± 0.055	
Adrenals (mg)	51.93 ± 7.01		52.65 ± 6.53		54.19 ± 5.96		53.54 ± 4.48	
(mg%)	13.66 ± 1.79		13.45 ± 1.55		14.11 ± 1.96		14.06 ± 1.71	
Testes (g)	3.279 ± 0.402		3.311 ± 0.199		3.196 ± 0.329		3.245 ± 0.242	
(g%)	0.867 ± 0.135		0.847 ± 0.080		0.831 ± 0.090		0.850 ± 0.074	

Each value shows mean ± S.D..

Table 29 Absolute and relative organ weight of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control		n-Hexadecane					
Dose (mg/kg)	0		8	40	200	1000		
Number of animals	10		10	10	10	10	10	
Body weight (g)	206.4	± 10.8	214.0	± 10.6	213.5	± 16.3	214.3	± 9.4
Brain (g)	1.805	± 0.117	1.807	± 0.049	1.840	± 0.086	1.834	± 0.077
Brain (g%)	0.874	± 0.039	0.846	± 0.047	0.866	± 0.053	0.856	± 0.062
Liver (g)	6.040	± 0.522	6.032	± 0.329	6.188	± 0.702	6.196	± 0.428
Liver (g%)	2.925	± 0.173	2.825	± 0.189	2.897	± 0.202	2.894	± 0.196
Kidneys (g)	1.539	± 0.138	1.634	± 0.101	1.554	± 0.113	1.626	± 0.116
Kidneys (g%)	0.746	± 0.063	0.764	± 0.051	0.729	± 0.040	0.760	± 0.062
Adrenals (mg)	55.83	± 7.28	52.06	± 9.46	59.60	± 6.14	59.65	± 11.46
Adrenals (mg%)	27.05	± 3.22	29.11	± 5.05	28.10	± 3.92	27.89	± 5.50
Ovaries (mg)	79.40	± 12.04	87.38	± 11.88	86.00	± 13.43	88.13	± 11.15
Ovaries (mg%)	38.50	± 5.58	40.93	± 5.99	40.30	± 5.70	41.07	± 4.35

Each value shows mean ± S.D..

Significantly different from control (*:P<0.01).

Table 30

Absolute and relative organ weight of male rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	n-Hexadecane
Dose (mg/kg)	0	1000
Number of animals	5	5
Body weight (g)	421.6 ± 28.5	449.6 ± 32.3
Brain (g)	2.026 ± 0.054	2.086 ± 0.069
(g%)	0.482 ± 0.033	0.464 ± 0.021
Liver (g)	12.552 ± 0.955	12.880 ± 1.400
(g%)	2.974 ± 0.042	2.862 ± 0.157
Kidneys (g)	2.980 ± 0.341	3.116 ± 0.169
(g%)	0.706 ± 0.035	0.694 ± 0.040
Adrenals (mg)	58.02 ± 4.97	61.36 ± 11.10
(mg%)	13.76 ± 0.72	13.62 ± 1.90
Testes (g)	3.032 ± 0.509	3.426 ± 0.153
(g%)	0.718 ± 0.116	0.764 ± 0.059

Each value shows mean ± S.D..

Table 31 Absolute and relative organ weight of female rats on termination of withdrawal period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group		Control		n-Hexadecane	
Dose (mg/kg)		0		1000	
Number of animals		5		5	
Body weight	(g)	238.6 ±	14.4	242.4 ±	12.4
Brain	(g)	1.850 ±	0.066	1.850 ±	0.088
	(g%)	0.778 ±	0.044	0.764 ±	0.019
Liver	(g)	6.758 ±	0.597	6.458 ±	0.521
	(g%)	2.832 ±	0.158	2.666 ±	0.125
Kidneys	(g)	1.708 ±	0.083	1.748 ±	0.108
	(g%)	0.716 ±	0.021	0.722 ±	0.036
Adrenals	(mg)	68.06 ±	10.91	66.38 ±	8.28
	(mg%)	28.44 ±	3.20	27.48 ±	3.85
Ovaries	(mg)	87.38 ±	14.89	85.48 ±	12.60
	(mg%)	36.48 ±	4.83	35.22 ±	4.54

Each value shows mean ± S.D..

Table 32 Histopathological finding of male rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	n-Hexadecane
Dose(mg/kg)	0	1000
Number of males	10	10
Grade	- ± + # ##	- ± + # ##
Kidney		
Basophilic change of urinary tubules	9 1 ^a 0 0 0	8 2 ^b 0 0 0

Grade of histopathological changes : - : no abnormal findings, ± : slight, + : mild, # : moderate, ## : marked.

No abnormal findings in following organs; liver, heart, spleen and adrenal.

a : Animal No.002

b : Animal No.403 and No.409

Table 33 Histopathological finding of female rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Group	Control	n-Hexadecane
Dose(mg/kg)	0	1000
Number of females	10	10
Liver, kidney, heart, spleen, adrenal No abnormal findings	10	10

Table 34 Histopathological finding of stomach from rats on termination of administration period in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

Sex	Male			Female	
Group	Control	n-Hexadecane		Control	n-Hexadecane
Dose(mg/kg)	0	200		0	1000
Animal number	001	307	309	051	457
Stomach	NF	NF	NF	NF	NF

NF: No abnormal findings

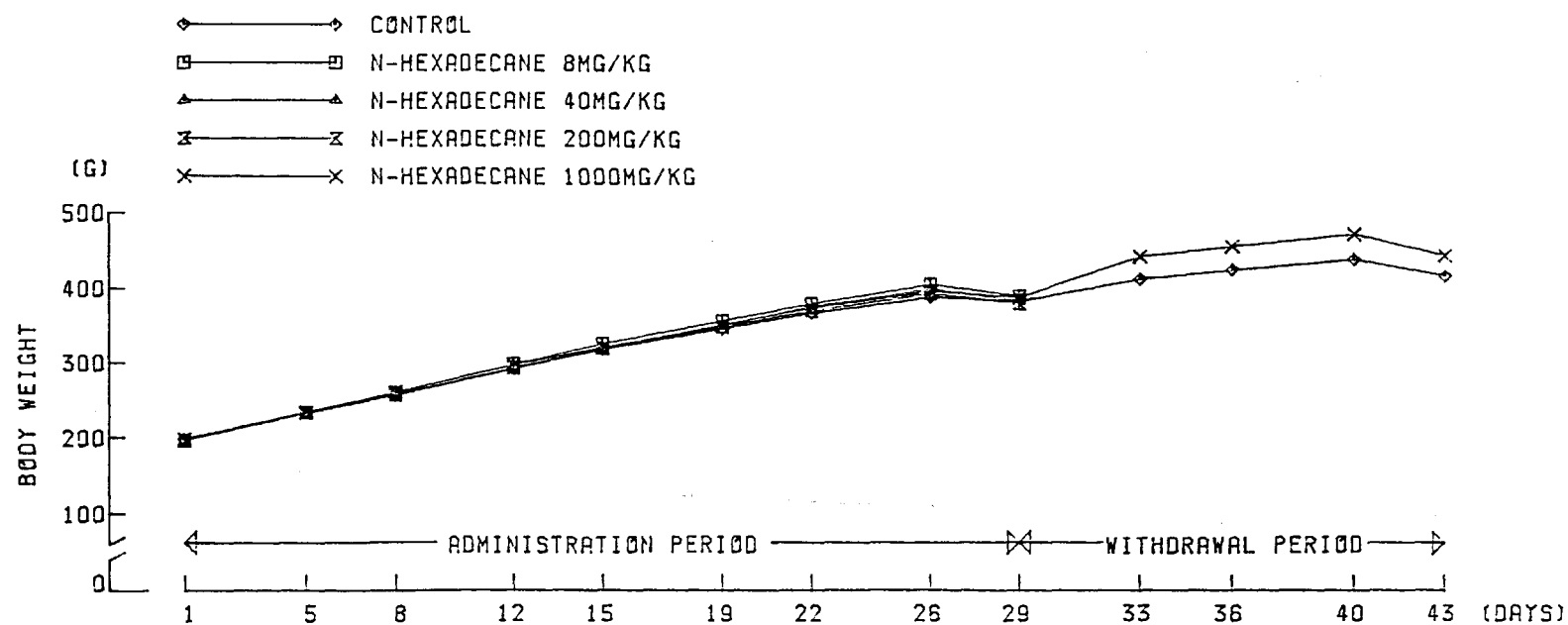


Fig. 1 Body weight of male rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

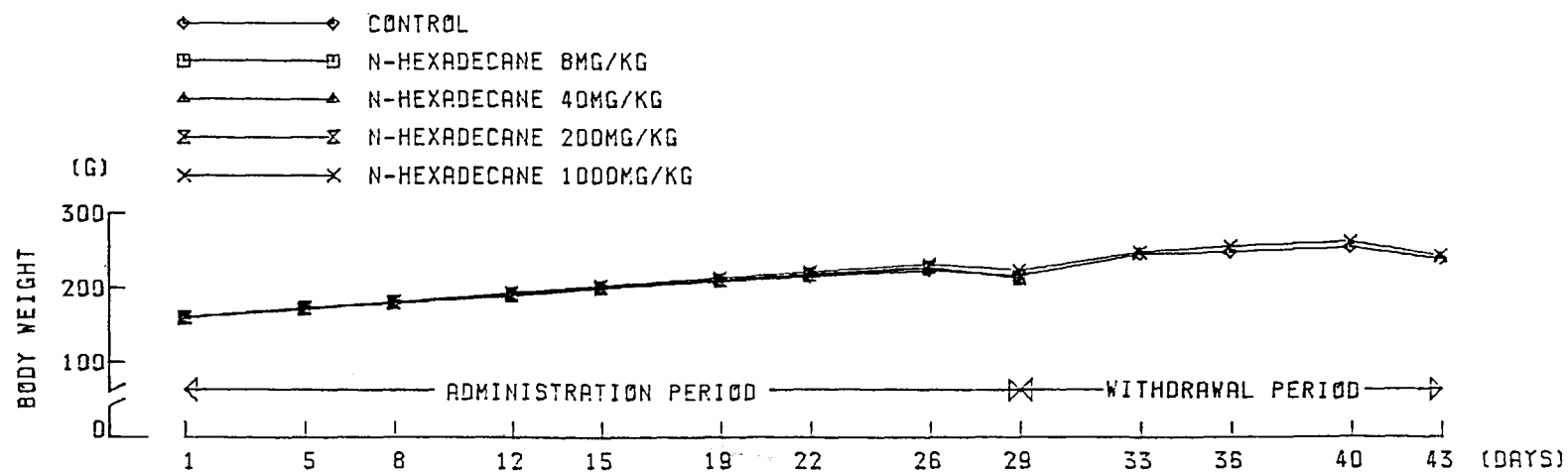


Fig. 2 Body weight of female rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

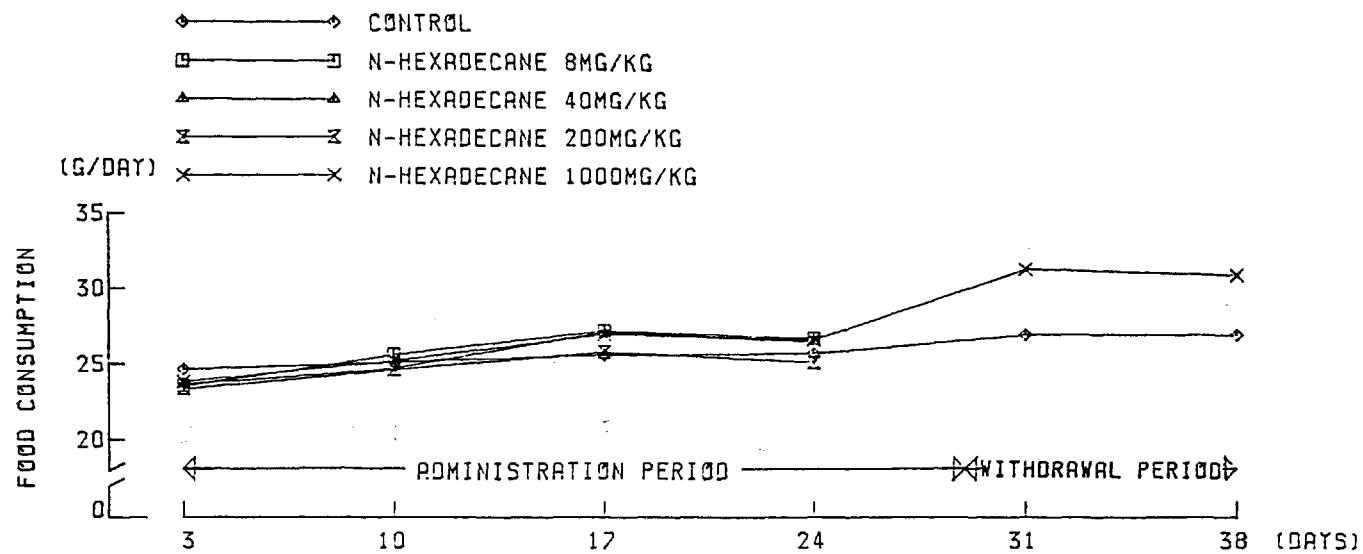


Fig. 3 Food consumption by male rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

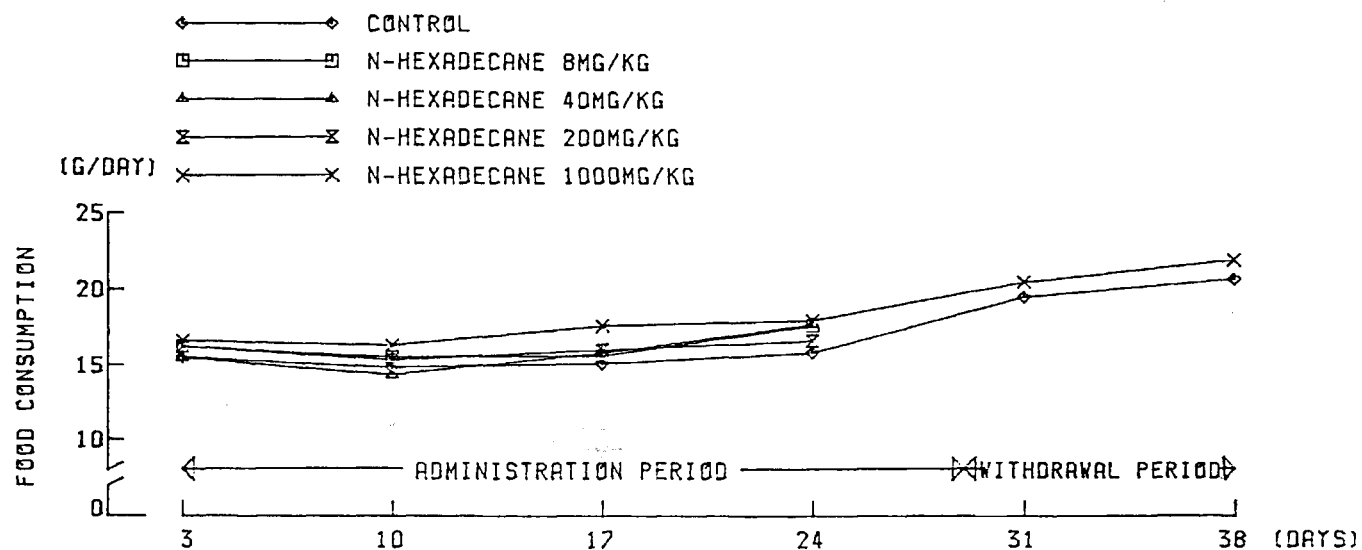


Fig. 4 Food consumption by female rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

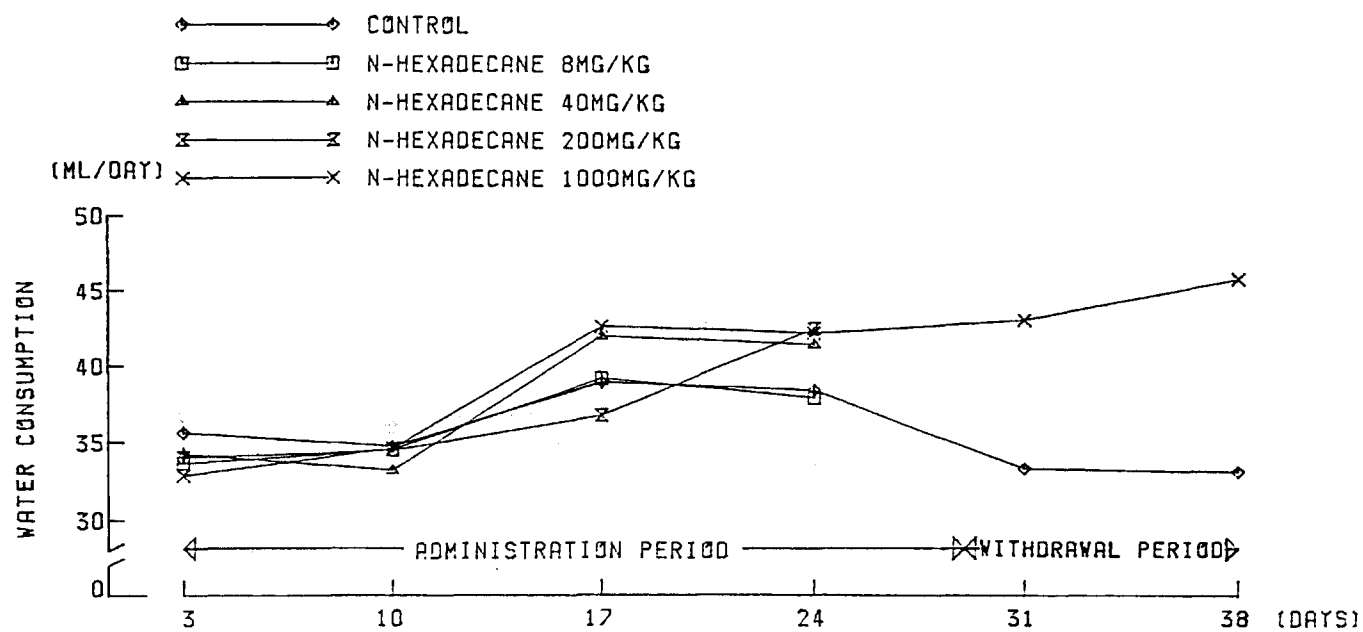


Fig. 5 Water consumption by male rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days

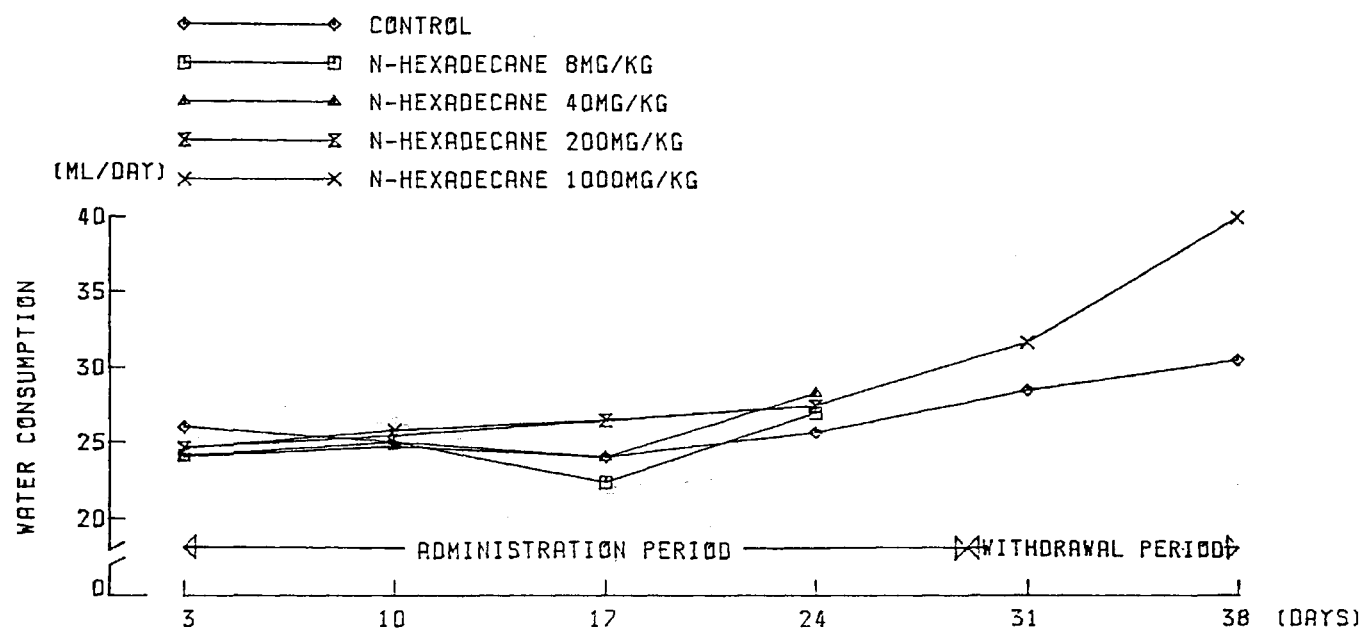


Fig. 6 Water consumption by female rats in repeated dose toxicity study of n-Hexadecane by oral administration for 28 days and withdrawal for 14 days