

試験計画書

ラットを用いた化合物 Y 及び Z の 7 日間反復経口投与毒性試験

試験番号 : 24OU

令和 6 年 8 月 26 日

松下 幸平

高須 伸二

赤根 弘敏

石井 雄二

豊田 武士

国立医薬品食品衛生研究所
安全性生物試験研究センター 病理部

試験概要

1.1 試験表題

ラットを用いた化合物 Y 及び Z の 7 日間反復経口投与毒性試験

1.2 試験番号

24OU

1.3 試験目的

化合物 Y 及び Z をラットに 7 日間反復投与した際の毒性影響を検討する。

1.4 ガイドライン

経済協力開発機構 (Organisation for Economic Co-operation and Development: OECD) 毒性試験ガイドライン「げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験 (TG407)」及び「げっ歯類における 90 日間反復経口投与毒性試験 (TG408)」に可能な限り準じて実施する。

1.5 動物愛護

本施設は一般財団法人日本医薬情報センターの評価を受け、厚生労働省の通知「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」(厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知 平成 27 年 2 月 20 日 科発 0220 第 1 号) に適合した施設であると認定されている。本試験は国立医薬品食品衛生研究所「動物実験等の適正な実施に関する規程」に従って計画し、同所の動物実験委員会による審査・承認を経て実施する。

1.6 試験実施施設

国立医薬品食品衛生研究所

〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町 3 丁目 25 番 26 号

1.7 試験管理責任者

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部長

豊田 武士

1.8 試験責任者

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部 第三室長

松下 幸平

2 試験計画書の変更

試験責任者の署名した試験計画変更書に基づき実施する。また、予見することができなかった試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態及び試験計画書に従わなかったことが生じた場合、生じた事態の詳細及び試験の信頼性に与える影響について、報告書に記載する。

3 被験物質

名称 : 化合物 Y 及び Z (compound 2 and 1, respectively, in J Nat Med.)

試験番号：240U

2024 Jun 4. doi: 10.1007/s11418-024-01827-w.)

供給源 : Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社
CAS No. : -
性状 : 化合物 Y : 固体
 化合物 Z : 粉末
ロット番号 : 化合物 Y : N01414-28-001
 化合物 Z : N01414-24-001
純度 : 化合物 Y : 99%
 化合物 Z : 96.1%
保管条件 : 冷凍 (-20°C)
取り扱い上の注意 : 使用時には手袋、マスク及び保護メガネ等の適切な保護具を着用し、皮膚及び眼への接触を避ける。

4 媒体

名称 : コーン油
製造元 : 富士フィルム和光純薬株式会社
ロット番号 : CKP1056
保管条件 : 室温

5 試験系

5.1 動物

動物種 : ラット
系統 : CrI:CD (SD) (SPF 動物)
性 : 雌雄
入荷時週齢 : 5 週齢
投与開始時週齢 : 6 週齢
購入 (使用) 匹数 : 雌雄各 16 匹 (32 匹)
供給源 : ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社
所在地 : 〒243-0214 神奈川県厚木市下古沢 795
検疫・馴化期間 : 1 週間
群分け後の余剰動物の処置 : 余剰動物は試験系から除外する。

5.2 試験系選択理由

OECD 毒性試験ガイドライン「げっ歯類における 28 日間反復経口投与毒性試験 (TG407)」に基づいて齧歯類の 1 つとしてラットを選択した。本系統は、微生物学的に統御され、遺伝的に安定であることから決定した。

5.3 飼育条件

適切な生物学的防御がなされた環境の部屋で動物を飼育する。

飼育室	: 244
温度	: 23±1°C
相対湿度	: 50±5%
照明時間	: 12 時間/日 (7:00~19:00)
換気回数	: 15 回/時間
飼育匹数	: 2~3 匹/ケージ
ケージ交換頻度	: 2 回以上/週
給水瓶交換頻度	: 2 回以上/週

5.4 収容ケージ及び床敷

ケージ	: プラスチック製ケージ (W258×D418×H186 mm)
ケージ蓋	: ステンレス製
床敷	: ソフトチップ (三協ラボサービス株式会社)

5.5 飼料及び給餌方法

飼料	: オリエンタル酵母工業株式会社製固形飼料 (CRF-1)
給餌方法	: ケージ蓋に取り付けられている給餌器に入れて、自由摂取。

5.6 飲料水及び給水方法

飲料水	: 調製水
給水方法	: 透明な給水瓶を用いて自由摂取

5.7 群分け方法

群分け方法	: 群分け実施日の体重に基づき無作為に実施
群分け実施日	: 投与開始前日

5.8 個体識別法

ケージラベルに試験番号、性別、群名、ケージ番号、被験物質名及び投与濃度、動物番号、試験開始日、剖検日、試験責任者名を明記する。動物の個体識別は、油性インクによる尾部へのマーキングを用いて行う。

6 試験方法

6.1 投与期間及び投与方法

被験物質の投与は、毎日1回、投与期間は7日間とする。被験物質投与液はディスポーザブルシリンジ及びプラスチック製ディスポーザブル経口ゾンデを用いて5 mL/kgの容量で強制経口投与する。対照群には同様の方法で媒体を投与する。投与液量は直近の体重に基づいて個体別に算出する。投与液量がシリンジの目盛りの最大容量を超えないよう、適切な容量のシリンジを選択

する。実際の投与液量の有効数字は、使用するシリンジの最小目盛りを下回らないように設定する。被験物質の投与は原則として午前 8:00～12:00 に実施する。

6.2 投与量及び群構成

被験物質の投与量、投与液濃度並びに 1 群当たりの匹数及び動物番号は、下表の通りである。

被験物質：投与量 (mg/kg/day)	投与液濃度 (mg/mL)	匹数 (動物番号)	
		雄	雌
0	0	5 (101~105)	5 (201~205)
化合物 Y : 0.13	0.026	5 (111~115)	5 (211~215)
化合物 Z : 0.25	0.05	5 (121~125)	5 (221~225)

6.3 被験物質投与量の設定理由

健康被害の原因とされる機能性表示食品 (1 日摂取量 600 mg (内、原料 136.4 mg)) の 100 倍量をヒト (体重 50 kg 換算) が摂取した際の、化合物 Y 及び Z の推定摂取量を被験物質投与量とした。化合物 Y 及び Z の投与量の計算式を以下に示す。

原料中の化合物 Y の最大濃度：0.047%

原料中の化合物 Z の最大濃度：0.092%

当該機能性表示食品の 1 日摂取量 (100 倍量)：1200 mg/kg (= 600 mg/50 kg x 100)

化合物 Y : 0.13 mg/kg/日 (= 0.047g/100g x 136.4 mg/600 mg x 1200 mg/kg)

化合物 Z : 0.25 mg/kg/日 (= 0.092g/100g x 136.4 mg/600 mg x 1200 mg/kg)

6.4 投与経路及び投与方法の選択理由

投与経路は、ヒトへの曝露経路として想定される経口投与とした。投与方法は、被験物質の安定性に関する情報が得られていないことから、用時調製による強制経口投与を選択した。

6.5 被験物質投与液の調製方法及び調製頻度

安定性に関する情報が得られていないため、用時調製とする。

電子天秤を用いて化合物 Y 及び化合物 Z をバイアル瓶に秤量し、媒体であるコーン油を加えて超音波にて懸濁し、0.026 mg/mL (化合物 Y) 及び 0.05 mg/mL (化合物 Z) の投与液を調製する。秤量時、電子天秤は水平に保つ。投与液の分取はスターラーで撹拌しながら行う。

6.6 観察及び測定項目

投与開始日を投与 1 日 (Day 1) と起算し、剖検日は投与 7 日の翌日 (Day 8) とする。

6.6.1 一般状態

被験物質投与期間中は1日1回以上、全ての動物について一般状態、生死について観察し、個体別に記録する。

6.6.2 体重

投与1,3及び7日の投与前に測定する。また、剖検日に各動物の1晩(約16時間)絶食後の体重(剖検日体重)を測定する。各時点において全ての動物を電子天秤に乗せ、個体別に体重を測定する。測定時、電子天秤は水平に保つ。

6.6.3 摂餌量

給餌量を投与開始日前日、投与1及び3日に、残餌量を投与1,3及び7日に測定する。各ケージの給餌量及び残餌量を電子天秤にて測定し、1匹当たりの1日平均摂餌量を算出する。測定時、電子天秤は水平に保つ。

6.6.4 尿検査

全例について投与6日に以下の検査を実施する。

動物は検査当日、採尿ラックに移し蓄尿を開始する。蓄尿中は採尿ラック用の給水瓶及び給餌器を用いて5.5項及び5.6項に記載の飼料及び飲料水を投与する。採尿ラックへの移動は群単位で実施する。採尿ラックに収容後、約4時間の時点で採取した蓄尿(新鮮尿)を用いて、試験紙法による色調、潜血、pH、ケトン体、尿糖、蛋白、ウロビリノーゲン及びビリルビンの検査を実施する。新鮮尿の回収後、採尿用の容器を付け替えた後、約20時間蓄尿した尿を用いて、以下の検査を実施する。ナトリウム濃度、カリウム濃度及び塩素濃度の測定はオリエンタル酵母工業株式会社に委託して実施し、尿量を用いて総排泄量を算出する。

検査項目：尿量、比重、ナトリウム、カリウム、塩素

6.6.5 血液学的検査

被験物質投与期間終了時の全生存動物について検査を実施する。検査試料(血液)の採取は、採取前日の夕方から絶食(給水は継続)させた動物を、当日にイソフルラン麻酔下で開腹し、腹部大動脈から行う。動物の採血(屠殺)前は、群ごとに絶食時間が偏らないよう留意する。

採取した血液の一部を抗凝固剤(EDTA-2K)入りの試験管(ベネジエクトII真空採血管、テルモ株式会社)に移し、下記の項目について自動血球計算装置IDEXXプロサイトDx(アイデックスラボラトリーズ株式会社)を用いて測定する。再測定を実施した場合、再測定を実施した理由並びに採用、不採用としたデータ及びその理由を明確に記録する。また、装置に不具合が生じた際など、必要に応じて余った血液を用いて血液塗抹標本を作製し、白血球分画を顕微鏡下で算出する。

検査項目：赤血球数(RBC)、ヘモグロビン濃度(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、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)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、網状赤血球数(RET)、白血球分画(好中球; Neutrophil、好酸球; Eosinophil、好塩基球; Basophil、単球; Monocyte、リンパ球; Lymphocyte)

6.6.6 血清生化学検査

被験物質投与期間終了時の全生存動物について検査を実施する。前項で採取した血液の残りを血清分離剤（ポリエステルゲル）及び凝固促進用シリカ微粒子入りの試験管（BD バキュティナ採血管、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）に分注し、遠心分離して血清を得る。血清は-20℃以下で保存する。測定は株式会社エスアールエルあるいはオリエンタル酵母工業株式会社に委託して実施する。測定項目は以下の通りである。なお、血液不足のため全項目の測定が不可能な場合の優先順位は、記載順とする。再測定を実施した場合、再測定を実施した理由並びに採用、不採用としたデータ及びその理由を明確に記録する。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)、総ビリルビン (T-BIL)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、ブドウ糖 (GLU)、総コレステロール (T-CHO)、トリグリセリド (TG)、総蛋白 (TP)*、アルブミン (ALB)、A/G 比 (A/G)、無機リン (IP)、カルシウム (Ca)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

*総蛋白に異常が認められた場合は、必要に応じて免疫グロブリン分画 (IgG、IgM、IgE 及び IgA) について追加検査を実施する。

6.6.7 病理学的検査

投与期間終了時に、第 6.6.5 項において採血し、腹部大動脈から放血致死させた動物について、下記の病理学的検査を行う。

6.6.7.1 肉眼的病理学検査

投与期間終了時に全生存動物について、全身の諸器官・組織の肉眼的病理学検査を実施し、下記の器官・組織を摘出し、10%中性緩衝ホルマリン液にて保存する。必要に応じて腎臓の組織の一部を液体窒素にて瞬間凍結して-80℃で保存する。固定液に浸した臓器は振盪器にて一晚以上振盪を行う。眼球はダビッドソン固定液にて固定・保存し、3～5 日以内に切り出しを実施し、残臓器は 10%中性緩衝ホルマリン液に保存する。精巣は改変ダビッドソン固定液にて固定し、翌日～3 日以内に切り出しを実施、切り出し後の残臓器は 10%中性緩衝ホルマリン液に保存する。

心臓、脾臓、リンパ節（頸部、腸間膜）、胸腺、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、頭蓋（鼻腔を含む）、気管、肺（気管支を含む）、舌、唾液腺（顎下腺、舌下腺及び耳下腺）、食道、胃（前胃、腺胃）、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、大腸（盲腸、結腸、直腸）、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、卵管、子宮、乳腺、臍、脳（大脳、小脳）、脊髄（頸部、胸部及び腰部）、三叉神経、坐骨神経、大動脈（胸部）、眼球、ハーダー腺、皮膚、胸骨及び大腿骨（骨髄を含む）、大腿部骨格筋、その他肉眼病変部

6.6.7.2 器官重量

全生存動物について、下記の器官の重量について電子天秤を用いて測定し、剖検日体重を用いて器官重量体重比を算出する。測定時、電子天秤は水平に保つ。腎臓、副腎、精巣及び卵巣は左右併せて測定する。

脳、下垂体*、心臓、肺（気管支を含む）**、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺*、精囊*、
卵巣（卵管を含まない）、唾液腺（顎下腺及び舌下腺）*、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）*。

*：固定後測定する。**：測定後 10%中性緩衝ホルマリン液を注入する。

6.6.7.3 病理組織学的検査

全動物の採材した全臓器についてパラフィン包埋を実施し、薄切の後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、鏡検する。死亡あるいは切迫屠殺動物については採材した全臓器について鏡検する。

6.6.8 死亡又は瀕死期動物の処置

投与期間中に死亡動物を発見した場合、若しくは瀕死により切迫屠殺すべきと判断した場合には、速やかに剖検を行う。切迫屠殺動物はイソフルラン麻酔下で腹部大動脈から放血して安楽死させる。可能な限り器官、組織及び肉眼的異常部位は 10%緩衝ホルマリン液にて固定するが、器官重量の測定は行わない。

6.7 統計処理

試験期間中の体重、尿検査結果（定量値）、血液学的・血清生化学検査結果及び器官重量については各群の分散を F 検定で検定し、等分散の場合は Student の t 検定、不等分散の場合は Aspin-Welch の t 検定により対照群と各被験物質投与群との間で有意差検定を行う。病理所見については、発生頻度を Fisher の正確確率検定、グレーディングを Mann-Whitney の U 検定により有意差検定を行う。P < 0.05 の場合を統計学的に有意と判定する。

YZ7 日間試験計画書変更届

8

試験計画書変更届

試験番号：24OU

変更前：

① 6.2 投与量及び群構成

被験物質：投与量 (mg/kg/day)	投与液濃度 (mg/mL)	匹数 (動物番号)	
		雄	雌
0	0	5 (101~105)	5 (201~205)
化合物 Y : 0.13	0.026	5 (111~115)	5 (211~215)
化合物 Z : 0.25	0.05	5 (121~125)	5 (221~225)

② 6.3 被験物質投与量の設定理由

健康被害の原因とされる機能性表示食品（1日摂取量 600 mg（内、原料 136.4 mg））の 100 倍量をヒト（体重 50 kg 換算）が摂取した際の、化合物 Y 及び Z の推定摂取量を被験物質投与量とした。化合物 Y 及び Z の投与量の計算式を以下に示す。

原料中の化合物 Y の最大濃度：0.047%

原料中の化合物 Z の最大濃度：0.092%

当該機能性表示食品の 1 日摂取量（100 倍量）：1200 mg/kg（= 600 mg/50 kg x 100）

化合物 Y：0.13 mg/kg/日（= 0.047g/100g x 136.4 mg/600 mg x 1200 mg/kg）

化合物 Z：0.25 mg/kg/日（= 0.092g/100g x 136.4 mg/600 mg x 1200 mg/kg）

③ 6.5 被験物質投与液の調製方法及び調製頻度

・・・0.026 mg/mL（化合物 Y）及び 0.05 mg/mL（化合物 Z）の投与液を調製する。

変更後：

① 6.2 投与量及び群構成

被験物質：投与量 (mg/kg/day)	投与液濃度 (mg/mL)	匹数 (動物番号)	
		雄	雌
0	0	5 (101~105)	5 (201~205)
化合物 Y : 0.17	0.034	5 (111~115)	5 (211~215)
化合物 Z : 0.25	0.05	5 (121~125)	5 (221~225)

② 6.3 被験物質投与量の設定理由

健康被害の原因とされる機能性表示食品（1日摂取量 600 mg（内、原料 136.4 mg））の

100倍量をヒト（体重50kg換算）が摂取した際の、化合物Y及びZの推定摂取量を被験物質投与量とした。化合物Y及びZの投与量の計算式を以下に示す。

製品中の化合物Yの最大濃度：0.014%

原料中の化合物Zの最大濃度：0.092%

当該機能性表示食品の1日摂取量（100倍量）：1200 mg/kg (= 600 mg/50 kg x 100)

化合物Y：0.17 mg/kg/日 (= 0.014g/100g x 1200 mg/kg)

化合物Z：0.25 mg/kg/日 (= 0.092g/100g x 136.4 mg/600 mg x 1200 mg/kg)

③ 6.5 被験物質投与液の調製方法及び調製頻度

・・・0.034 mg/mL（化合物Y）及び0.05 mg/mL（化合物Z）の投与液を調製する。

変更理由：

①～③製品中の化合物Yの濃度について新たなデータが得られたため。

試験責任者： 松本 幸平 2024/08/29

試験管理責任者： 豊田 武士 2024.8.26

YZ7 日間試験：病理学検査（腎臓）結果速報及び病理写真

病理学検査（腎臓）結果速報

試験番号：24OU

試験表題：ラットを用いた化合物 Y 及び Z の 7 日間反復経口投与毒性試験

化合物 Y 及び Z の毒性を検討するため、雌雄 SD ラット（5 匹/群）に媒体であるコーン油、化合物 Y（0.17 mg/kg）及び化合物 Z（0.25 mg/kg）を 7 日間反復経口投与し、腎臓の病理組織学検査を実施いたしました。以下にその概要をご報告いたします。

腎臓に対する影響として、尿検査、血清生化学検査、器官重量、剖検時の肉眼所見及び病理組織学的検査において、雌雄の化合物 Y 及び Z 投与群に明らかな毒性影響を示唆する所見は認められませんでした。尿検査において、電解質濃度（mEq/L）の変動が雄の化合物 Z 投与群及び雌の化合物 Y 投与群に観察されたものの、総量（mg/20h）には有意な変化がなく、毒性学的意義に乏しい変化と考えられました。また、雌の化合物 Y 及び Z 投与群に認められた Na 総量の有意な減少は、近位尿細管傷害時にみられる所見とは逆の変化であり、偶発的なものと考えられました。さらに、一般状態、体重及び血液学的検査においても、化合物 Y 及び Z の投与による毒性影響は認められませんでした。

以上の結果から、本試験条件下においては、化合物 Y 及び Z はラットに対し腎障害を誘発しないことが示唆されました。

以上

Table 1. Urinalysis data for male SD rats treated with compound Y and Z for 7 days

		Control	Y (0.17 mg/kg/day)	Z (0.25 mg/kg/day)
No. of animals examined		5	5	4 ^a
Protein	-	0 ^b	0	0
	±	1	2	0
	1+	2	2	4
	2+	2	1	0
Glucose	-	5	5	4
	-	5	5	4
Occult blood	-	5	5	4
	-	1	2	0
	±	1	2	3
Ketone body	1+	3	1	1
	0.1	3	3	3
	1+	1	1	1
Urobilinogen	2+	1	1	0
	-	4	4	4
	1+	1	1	0
Bilirubin	7.0	2	0	0
	7.5	0	1	2
	8.0	2	0	0
	8.5	1	4	2

^a: The number of effective animals was reduced to four due to insufficient samples.

^b: Values are No. of animals.

Table 2. Urinalysis data for female SD rats treated with compound Y and Z for 7 days

		Control	Y (0.17 mg/kg/day)	Z (0.25 mg/kg/day)
No. of animals examined		5	5	5
Protein	-	1 ^a	0	4
	±	1	1	0
	1+	2	3	1
	2+	1	1	0
Glucose	-	5	5	5
	-	5	5	5
Occult blood	-	5	5	5
	-	1	1	5
	±	2	2	0
Ketone body	1+	2	2	0
	0.1	3	3	5
	1+	2	1	0
Urobilinogen	2+	0	1	0
	-	5	5	5
	6.0	1	0	0
Bilirubin	6.5	0	0	0
	7.0	0	2	1
	7.5	0	1	0
	8.0	3	0	3
	8.5	1	2	1

^a: Values are No. of animals.

Table 3. Urinalysis data for male SD rats treated with compound Y and Z for 7 days

	Control	Y (0.17 mg/kg/day)	Z (0.25 mg/kg/day)
No. of animals examined	5	5	5
Volume (mL)	3.58 ± 0.93	4.38 ± 1.55	6.30 ± 3.53
Specific gravity	1.09 ± 0.01	1.08 ± 0.01	1.07 ± 0.03
Na (mEq/L)	327.8 ± 59.9	264.6 ± 59.1	190.6 ± 102.6*
(mg/20h)	26.6 ± 4.3	25.5 ± 5.9	21.8 ± 6.2
K (mEq/L)	536.0 ± 91.9	506.0 ± 102.5	374.4 ± 174.2
(mg/20h)	71.9 ± 10.7	80.8 ± 17.4	73.5 ± 19.7
Cl (mEq/L)	435.6 ± 68.5	375.6 ± 81.0	266.8 ± 145.9*
(mg/20h)	54.3 ± 8.3	55.2 ± 9.4	48.3 ± 17.1

Values are means ± SDs.

*: Significantly different from the control at $p < 0.05$.

Table 4. Urinalysis data for female SD rats treated with compound Y and Z for 7 days

	Control	Y (0.17 mg/kg/day)	Z (0.25 mg/kg/day)
No. of animals examined	5	5	5
Volume (mL)	6.52 ± 3.44	3.34 ± 1.34	3.94 ± 0.81
Specific gravity	1.07 ± 0.02	1.09 ± 0.02	1.08 ± 0.02
Na (mEq/L)	184.6 ± 67.8	225.4 ± 63.6	210.4 ± 54.0
(mg/20h)	24.5 ± 4.2	15.9 ± 1.5**	18.6 ± 2.1*
K (mEq/L)	324.5 ± 92.0	501.0 ± 99.7*	407.0 ± 102.3
(mg/20h)	73.6 ± 20.4	60.4 ± 10.8	59.3 ± 7.8
Cl (mEq/L)	242.0 ± 73.8	350.4 ± 94.0	291.2 ± 69.9
(mg/20h)	50.2 ± 11.1	38.2 ± 3.2	39.5 ± 4.0

Values are means ± SDs.

*: Significantly different from the control at $p < 0.05$ and 0.01 , respectively.

Table 5. Serum biochemistry data for male SD rats treated with compound Y and Z for 7 day

		Control	Y (0.17 mg/kg/day)	Z (0.25 mg/kg/day)
No. of animals examined		5	5	5
TP	(g/dL)	5.30 ± 0.27	5.48 ± 0.28	5.48 ± 0.16
A/G		4.12 ± 0.62	4.02 ± 0.34	3.74 ± 0.21
ALB	(g/dL)	4.24 ± 0.17	4.38 ± 0.19	4.32 ± 0.08
T-BIL	(mg/dL)	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01
GLU	(mg/dL)	72.8 ± 11.5	66.6 ± 7.8	70.4 ± 19.8
TG	(mg/dL)	60.6 ± 24.1	52.4 ± 14.1	58.8 ± 19.0
T-CHO	(mg/dL)	85.8 ± 12.4	76.4 ± 18.4	76.0 ± 6.2
BUN	(mg/dL)	9.7 ± 1.5	10.2 ± 1.9	9.8 ± 1.5
CRE	(mg/dL)	0.23 ± 0.00	0.21 ± 0.01	0.22 ± 0.02
Na	(mEq/L)	141.6 ± 1.1	140.8 ± 0.4	141.0 ± 1.2
Cl	(mEq/L)	103.8 ± 0.8	103.0 ± 1.9	102.6 ± 1.3
K	(mEq/L)	5.08 ± 0.28	5.00 ± 0.32	4.90 ± 0.23
Ca	(mg/dL)	10.16 ± 0.09	10.26 ± 0.27	10.42 ± 0.23*
IP	(mg/dL)	9.12 ± 0.15	9.30 ± 0.41	9.78 ± 0.33**
AST	(IU/L)	129.0 ± 10.9	131.0 ± 25.8	136.0 ± 10.1
ALT	(IU/L)	35.0 ± 4.7	39.0 ± 3.0	38.6 ± 2.1
ALP	(IU/L)	352.4 ± 24.0	343.2 ± 30.4	328.2 ± 53.4
γ-GTP	(IU/L)	<3	<3	<3

Values are means ± SDs.

*, **: Significantly different from the control at $p < 0.05$ and 0.01 , respectively.

Table 6. Serum biochemistry data for female SD rats treated with compound Y and Z for 7 d

		Control	Y (0.17 mg/kg/day)	Z (0.25 mg/kg/day)
No. of animals examined		5	5	5
TP	(g/dL)	5.48 ± 0.18	5.54 ± 0.19	5.48 ± 0.18
A/G		4.40 ± 0.56	4.46 ± 0.44	4.24 ± 0.50
ALB	(g/dL)	4.46 ± 0.23	4.52 ± 0.13	4.42 ± 0.08
T-BIL	(mg/dL)	0.04 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01
GLU	(mg/dL)	72.4 ± 6.2	78.8 ± 5.2	81.4 ± 4.0*
TG	(mg/dL)	31.2 ± 7.7	36.2 ± 11.7	22.6 ± 9.4
T-CHO	(mg/dL)	63.2 ± 4.4	73.4 ± 18.3	64.6 ± 5.9
BUN	(mg/dL)	12.1 ± 4.0	10.2 ± 1.6	11.8 ± 2.3
CRE	(mg/dL)	0.25 ± 0.02	0.27 ± 0.01	0.27 ± 0.03
Na	(mEq/L)	138.8 ± 0.4	138.6 ± 0.5	139.4 ± 0.5
Cl	(mEq/L)	103.2 ± 1.3	103.8 ± 0.8	105.0 ± 1.0*
K	(mEq/L)	4.86 ± 0.11	4.78 ± 0.20	4.64 ± 0.17*
Ca	(mg/dL)	10.22 ± 0.35	10.22 ± 0.23	10.08 ± 0.22
IP	(mg/dL)	8.50 ± 0.66	8.42 ± 0.47	8.22 ± 0.80
AST	(IU/L)	121.6 ± 15.9	104.4 ± 19.5	120.0 ± 14.1
ALT	(IU/L)	33.8 ± 5.5	26.0 ± 5.8	31.2 ± 2.6
ALP	(IU/L)	192.0 ± 32.2	192.6 ± 47.8	232.8 ± 20.8*
γ-GTP	(IU/L)	<3	<3	<3

Values are means ± SDs.

*: Significantly different from the control at $p < 0.05$.

Table 7. Organ weight data for male SD rats treated with compound Y and Z for 7 days

		Control	Y (0.17 mg/kg/day)	Z (0.25 mg/kg/day)
No. of animals examined		5	5	5
Body weight	(g)	206.5 ± 8.2	210.5 ± 12.7	213.4 ± 13.2
Liver	(g)	6.34 ± 0.05	6.71 ± 0.67	6.52 ± 0.32
	(g/100gBW)	3.08 ± 0.12	3.18 ± 0.17	3.06 ± 0.06
Kidneys	(g)	1.79 ± 0.08	1.88 ± 0.32	1.84 ± 0.10
	(g/100gBW)	0.86 ± 0.02	0.89 ± 0.11	0.86 ± 0.03

Values are means ± SDs.

Table 8. Organ weight data for female SD rats treated with compound Y and Z for 7 days

		Control	Y (0.17 mg/kg/day)	Z (0.25 mg/kg/day)
No. of animals examined		5	5	5
Body weight	(g)	178.5 ± 13.0	180.2 ± 6.2	177.8 ± 6.4
Liver	(g)	5.54 ± 0.65	5.95 ± 0.53	5.44 ± 0.30
	(g/100gBW)	3.10 ± 0.21	3.30 ± 0.23	3.07 ± 0.23
Kidneys	(g)	1.56 ± 0.14	1.52 ± 0.12	1.50 ± 0.07
	(g/100gBW)	0.88 ± 0.05	0.84 ± 0.05	0.84 ± 0.03

Values are means ± SDs.

Male

对照群

化合物Y

化合物Z

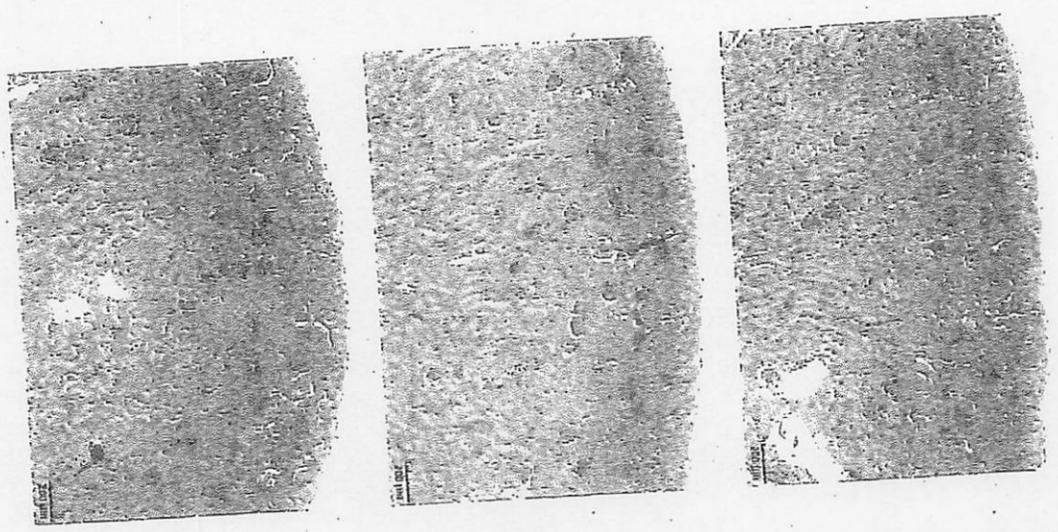
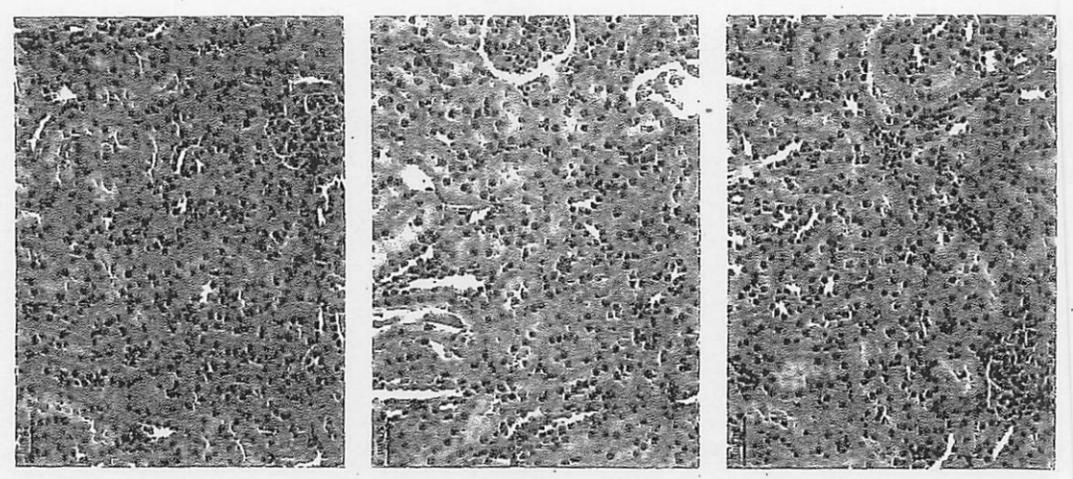
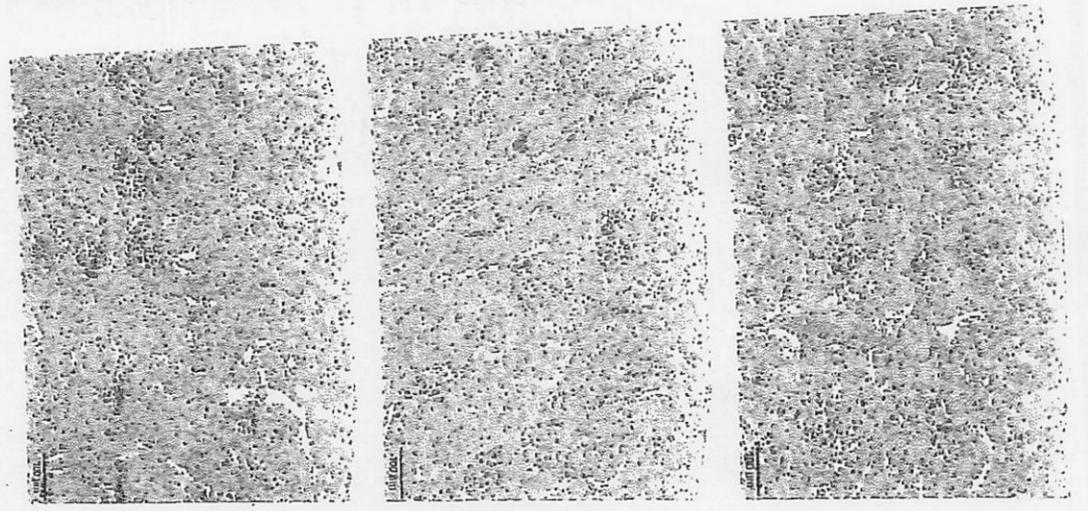


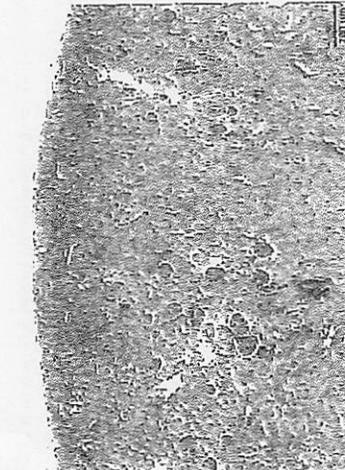
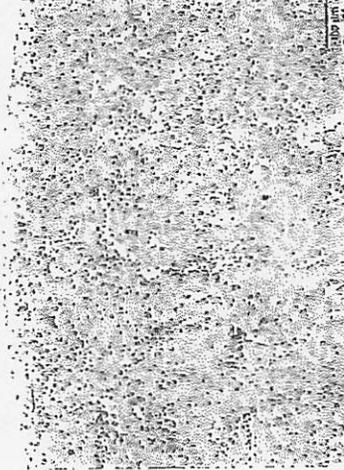
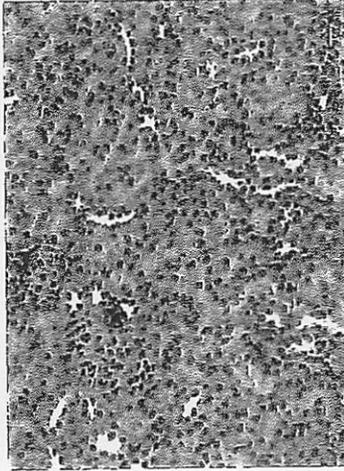
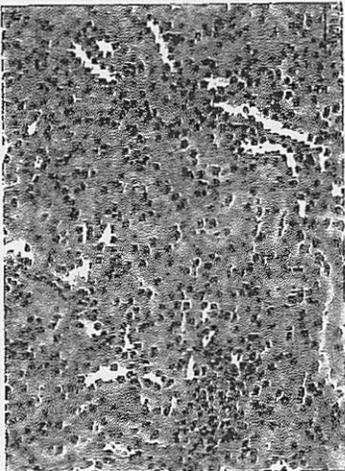
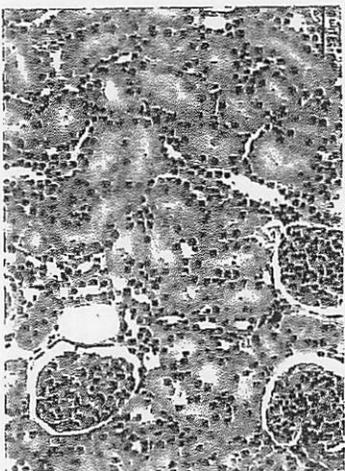
Table 9. Gross findings at necropsy (kidney)

	Control	Y (0.17 mg/kg/day)	Z (0.25 mg/kg/day)
<i>Male</i>			
No. of animals examined	5	5	5
Not remarkable	5	5	5
<i>Female</i>			
No. of animals examined	5	5	5
Not remarkable	5	5	5

Table 10. Histopathology (kidney)

	Control	Y (0.17 mg/kg/day)	Z (0.25 mg/kg/day)
<i>Male</i>			
No. of animals examined	5	5	5
Not remarkable	5	5	5
<i>Female</i>			
No. of animals examined	5	5	5
Not remarkable	5	5	5





Female

对照群

化合物Y

化合物Z