最終報告書

カルバミド酸エチルのラットを用いる 28 日間反復経口投与毒性試験 (試験番号: 06-086)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

目 次

要約	1頁
目的	2
材料および方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	2
1. 被験物質 ······	2
2. 動物および飼育条件 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	2
3. 投与量の設定, 試験群の構成および投与方法 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	3
4. 観察および検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	4
1) 一般状態観察 ······	4
2) 機能観察総合検査 ······	4
3) 体重および摂餌量 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	5
4) 尿検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	5
5) 血液学検査 ····································	6
6) 血液生化学検査 ······	6
7) 剖検および器官重量 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	7
8) 病理組織学検査 ··········	7
5. 統計解析 ······	8
結果	9
1. 一般状態および死亡 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	9
2. 機能観察総合検査 ····································	9
3. 体重 ······	9
4. 摂餌量 ·······	9
5. 尿検査 ······	10
6. 血液学検査 ······	10
9. 血液生化学検査 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	10
8. 剖検 ······	11
9. 器官重量 ······	11
10. 病理組織学検査 · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	11
考察	14

文献	•••••	17
添付資料		
A 図・群別平均値表		
Figures 1, 2	体重 ······	1
Tables 1, 2	一般状態および死亡率 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	3
Tables 3, 4	詳細な臨床観察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	5
Tables 5, 6	感覚機能検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	19
Tables 7, 8	握力および自発運動量 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	23
Tables 9, 10	体重 ·····	27
Tables 11, 12	摂餌量	29
Tables 13, 14	尿検査 ····································	31
Tables 15, 16	血液学検査 ·····	35
Tables 17, 18	血液生化学検査 ·····	39
Tables 19, 20	剖検	43
Tables 21, 22	器官重量	45
Tables 23, 24	病理組織学検査 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・	49

要約

カルバミド酸エチル (別称ウレタン) の反復投与毒性について検討するため、1 群雌雄各 5 匹の SD 系ラットに、0 (溶媒として用いた局方精製水を投与) 20、100 および 500 mg/kg/day の用量で 28 日間経口投与した。また、現れる変化の可逆性を調べるため、0 および 500 mg/kg/day では、サテライト群として投与終了後 14 日間観察する回復群を別に設けた。

500 mg/kg 群で雌雄に沈静並びに体重および摂餌量の低値, さらに雌には蒼白例並びに自発運動量および前肢握力の低下が認められた。尿検査では, 500 mg/kg 群で雄にタンパク濃度の高値が認められた。血液学検査では, 100 mg/kg 群で雌および 500 mg/kg 群で雌雄に, リンパ球の減少による白血球数の低値, さらに 500 mg/kg 群で雌に血小板数の高値が認められた。血液生化学検査では, 100 および 500 mg/kg 群で雌にトリグリセライドおよび血糖, さらに 500 mg/kg 群で雄にトリグリセライド 地に総コレステロールのいずれも高値が認められた。器官重量では,体重に対する影響に伴う各器官の重量変化が認められたほか,500 mg/kg 群で雌雄に脾臓の絶対重量の低値および肝臓の相対重量の高値,雌に腎臓の相対重量の高値が認められた。病理組織学検査では,肝臓の小薬中心性の肝細胞肥大が 100 mg/kg 群で雌および 500 mg/kg 群で雌雄に, 骨髄の造血細胞低形成が 500 mg/kg 群で雌雄に, 脾臓およびリンパ節のリンパ様細胞低形成が 100 mg/kg 群で雌なに, 脾臓およびリンパ節のリンパ様細胞低形成が 100 mg/kg 群で雌および 500 mg/kg 群で雌雄に, 腸のパイエル板のリンパ様細胞低形成が 100 mg/kg 群で雌および 500 mg/kg 群で雌雄に認められた。また,腎臓の好塩基性尿細管高度化が 500 mg/kg 群で雌に認められた。さらに,卵巣,子宮および膣の萎縮が 500 mg/kg 群で雌に認められた。

このような投与期間中あるいは投与期間終了時の検査で認められた変化は,回復群においては,回復あるいは回復傾向が認められ,可逆的な変化と判断された。

以上の結果から、カルバミド酸エチルのラットへの 28 日間反復経口投与により、沈静 状態、体重および摂餌量の減少、肝臓、腎臓、造血器系器官・組織、血液並びに糖およ び脂質代謝に対する影響などが認められた。無影響量(NOEL)並びに無毒性量 (NOAEL)は、雌雄とも 20 mg/kg/day と結論された。

目的

カルバミド酸エチルをラットに 28 日間経口投与し,本物質の反復投与毒性について 検討した。

材料および方法

1. 被験物質

被験物質として用いたカルバミド酸エチル (CAS 番号 51-79-6), 別称ウレタンは, 水, エタノールなどに可溶で、常温では白色結晶である。試験には,

99.8%) を入手して, 冷暗所 (2~6℃), 密封下で保管し, 使用した。保管した被験物質は投与終了後に, 分析 (GC 法) し, 安定であったことを確認した。本物質の特性は、Appendix 1 に示す。

被験物質は、局方精製水(共栄製薬株式会社、ロット番号 081549)を用いて、所定の投与用量になる濃度に溶解し、投与液とした。被験物質調製液の安定性を調べた結果、7日間保管しても安定性があることが確認された(Appendix 2)ので、投与液は、週1回調製して 1 日の使用量に小分けし、使用時まで冷所($2\sim6$ °C)・遮光下で保管した。さらに、投与液の濃度確認として、初回に調製したそれぞれ 0.4, 2.0 および 10.0 w/v%溶液について、所定の濃度で調製されていることを確認した(Appendix 3)。

2. 動物および飼育条件

動物は、SD系 [Crl: CD(SD)]ラットを用いた。ラットは、日本チャールス・リバー株式会社 厚木飼育センター(神奈川県厚木市下古沢 795)から 4 週齢のものを雌雄各 36 匹(発注した雌雄各 35 匹に加えて雌雄各 1 匹の提供があった)を搬入し、雄で 7日間、雌で8日間試験環境に馴化させ、その間に検疫を行い、発育が順調で、一般健康状態が良好な雌雄各 30 匹を、5 週齢で試験に用いた。

ラットは,温度 22 ± 3 °C,湿度 55 ± 10 %,換気回数 10 回以上/時(オールフレッシュエアー方式),照明 12 時間/日(午前 7 時点灯,午後 7 時消灯)に設定したバリアーシステム動物室(第 3 室)で,個体別にステンレス製金網ケージ $\{260W\times380D\times180H(mm)\}$ に収容し、これをステンレス製 5 段のラックに配置して飼育した。飼料(固

型飼料ラボ MR ストック、日本農産工業株式会社、ロット番号 061164、061255)および飲料水(孔径 1μ m のカートリッジフィルターで濾過後紫外線照射した殺菌水道水)は、それぞれ給餌器および自動給水装置により、自由に摂取させた。

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

飼育期間中,動物室の温度は 21.2~22.7℃, 湿度は 54~62%の範囲で推移(Appendix 4) し, また, 飼料の分析結果 (Appendix 5) は, 米国環境保護庁毒性物質規制法の「飼料および媒体の汚染物質限度 (1979)」等を参考にして当研究所が設定した許容範囲内にあり, 飲料水は水道法に基づく水質基準に適合する (Appendix 6) ことが確認された。従って,動物の飼育期間を通じて,試験成績の信頼性に影響を及ぼすと思われる環境要因の変化はなかったものと判断された。

本試験は,動物実験を科学的観点および倫理的な配慮の下に実施するために遵守 すべき事項などを定めた,「財団法人 畜産生物科学安全研究所の動物実験実施規 定」に従い,本施設の動物実験委員会の承認を得て行った。

3. 投与量の設定, 試験群の構成および投与方法

カルバミド酸エチルの毒性について、ラットにおける急性毒性経口 LD50 値は 1809 mg/kg¹⁾で、催奇形性²⁾、生殖発生毒性³⁾、慢性毒性・催腫瘍性⁴⁾に関する報告はみられるが、反復経口投与毒性に関する報告は見当たらない。

そのため投与量設定試験として、1 群雌雄各 3 匹の SD 系 [Crl: CD(SD)]ラットに、0 (溶媒対照)、10、30、100、300、600 および 1000 mg/kg/day の用量で 14 日間経口投与した。その結果、300 mg/kg 以上の群で雌雄に白血球数の低値および肝臓相対重量の高値、雄に体重増加の抑制傾向、雌に沈静、血清総コレステロールの高値並びに脾臓の絶対および相対重量の低値が認められた。600 mg/kg 群では、300 mg/kg 群で認められた変化が雌雄に認められたうえに、摂餌量および血小板の低値が雌雄に、ALT およびッ・GTP の高値が雌に認められた。1000 mg/kg 群ではさらに死亡が雌雄に認められた。1000 mg/kg 群ではさらに死亡が雌雄に認められた。

以上の結果から、本試験における投与量は、28 日間の反復投与により毒性影響が発現すると予測される 500 mg/kg/day を最高用量、毒性影響が発現しないと予測される

20 mg/kg/day を最低用量とし、その間に 100 mg/kg/day の 3 用量と設定した。

試験群の構成は、①溶媒投与群(以下、対照群)、②被験物質の 20 mg/kg/day 投与群 (20 mg/kg 群)、③同 100 mg/kg/day 投与群 (100 mg/kg 群)、④同 500 mg/kg/day 投与群 (500 mg/kg 群)の 4 群で、1 群の動物数は雌雄各 5 匹とした。さらに対照群と最高用量群については、現れる変化の回復性を調べるためのサテライト群として、別に雌雄各 5 匹からなる回復群を設けた。

動物の群分けは、投与開始前日に行った。健常と判断された動物について、雌雄それぞれ全動物の体重の平均値に近いものから必要数を選別し、体重により層別化した後、動物を無作為に各群に振り分け、各群の体重分布が均一となるようにした。投与開始時の体重の平均値(体重範囲)は、雄 167(154~177)g、雌 144(131~159)g であった。投与方法は、投与液量を体重 1kg 当たり 5 mL とし、テフロン製胃ゾンデを装着した注射筒を用いて、投与液を胃内に、1日1回(午前中8:58~11:41)、28日間にわたって経口投与した。各個体の投与液量は、至近日の測定体重を基に算出した。対照群には、溶媒として用いた局方精製水を同様に投与した。

4. 観察および検査

28 日間の投与期間中あるいは投与期間終了時,および 14 日間の回復期間中あるいは回復期間終了時に、次の観察および検査を行った。

1) 一般状態

全例について、毎日、投与期間においては投与前、投与直後、投与後概ね 30 分~1時間および 4 時間以降の 4 回、回復期間においては少なくとも 1 日 1 回は主にケージサイドで、動物の生死、外観、行動等について観察した。

2) 機能観察総合検査

(1) 詳細な臨床観察

全例について、投与開始前日およびその後は週1回、ケージサイドでの観察に加えて、動物をケージから取り出す時およびケージ外のアルミ製オープンフィールド (370W×560D×40Hmm) で、ケージからの出し易さ、ケージから出す時の扱い易さ、体躯緊張(弛緩~強直)、皮膚(色)、毛並み、立毛、眼瞼閉鎖状態、眼球突出、流涙、眼・鼻分泌物、流涎、下腹部被毛の尿による汚れ、肛門周囲の便による汚れ、発声、呼

吸,姿勢,痙攣,振戦,探索行動(覚醒度),歩行(よろめき),異常行動(自咬,後ろ向き歩行等),常同行動(過度の毛繕い,反復旋回運動等),排尿(回数)および排糞(個数)について観察し,認められた変化を評点(Appendix 7)で記録した。動物には無作為化法で観察番号を付け, 観察者以外の者が群や動物番号を表示したケージの標識札を観察番号のみ表示した標識札に替え,観察者は観察番号順に観察を行うことにより,投与内容が不明な状態で観察した。

(2) 感覚機能検査

投与期間終了時屠殺動物は投与 4 週に,回復期間終了時屠殺動物は回復 2 週に,聴覚 反応(ピンセットで軽くケージを叩く音に対する反応),視覚反応(顔面に棒を近づけ た場合の接近反応),触覚反応(腰部に触れた場合の反応),痛覚反応(尾根部をピンセ ットで摘んだ場合の逃避,発声等の反応),瞳孔反射(光に対する瞳孔の反応) および 正向反射(面上で動物を背臥位にした場合の正常姿勢にもどる反応)を調べ,認められ た反応を評点(Appendix 8)で記録した。

(3) 握力および自発運動量

投与 4 週およびサテライト群については回復 2 週に,自発運動量(自発運動量測定装置,SUPERMEX,室町機械株式会社,動物が発する遠赤外線をセンサーが感知し,測定装置内の区画間の 60 分間における移動回数を測定)並びに前肢および後肢の握力(ラット・マウス用握力測定装置,MK-380R/FR,室町機械株式会社)を測定した。

3)体重および摂餌量

体重は、投与1(投与開始直前)、7、14、21 および28日、回復7日および14日並びに屠殺日に測定し、投与期間中の体重増加量を算出した。摂餌量は、毎週1回、雄は投与5、12、19 および26 日並びに回復5 および12日、雌は投与4、11、18 および25日並びに回復4 および11日に、翌日までの24時間の摂餌量(飼料消費量)を測定した。

体重および摂餌量測定の測定には、電子天秤 (FY-3000, エー・アンド・ディ株式会社) を用いた。

4)尿検査

投与4週およびサテライト群ではさらに回復2週に実施した。まず腰部を刺激して新 鮮尿を採取し、色調および濁度の観察、試験紙法(マルティスティックス、バイエルメ ディカル株式会社)による pH, 潜血, タンパク, 糖, ケトン体, ビリルビンおよびウロビリノーゲンの定性的検査を行った。さらに, 代謝ケージに約3時間収容して得られた蓄尿について尿沈渣の検査を URI-CELL 液 (ケンブリッジケミカルプロダクト社)で染色して鏡検し, 18時間収容して得られた蓄尿を用いて尿量 (メスシリンダー) および比重 (屈折計, エルマ光学株式会社)を測定した。

当初,試験計画書において,新鮮尿を採取し,色調および濁度の観察並びに試験紙法によるpH,潜血,タンパク,糖,ケトン体,ビリルビンおよびウロビリノーゲンの定性的検査のみ実施する計画であったが,投与4週の定性的検査の結果,雌雄とも尿のタンパクの濃度が有意な高値を示したため,試験計画書に従い,試験責任者の判断により,約3時間の蓄尿で沈渣,18時間の蓄尿で尿量および比重の検査を追加した。

5)血液学検査

投与期間および回復期間終了の翌日に、エーテル麻酔下で開腹して腹大動脈より採血した。動物は前日の午後5時より除餌し、水のみを給与した。採取した血液は3分割し、その一部はEDTA-2Kで凝固阻止処理し、多項目自動血球計数装置(XT-2000iV、シスメックス株式会社)により、赤血球数(電気抵抗検出法)、血色素量(ラウリル硫酸ナトリウム-ヘモグロビン法)、ヘマトクリット値(赤血球パルス高値検出法)、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度(以上、計算値)、血小板数(電気抵抗検出法)、白血球数、網状赤血球数および白血球百分率(以上、フローサイトメトリー法)を測定した。また、血液の一部を3.8%クエン酸ナトリウム液で凝固阻止処理して血漿を遠心分離し、血液凝固自動測定装置(KC-10A、米国アメルング社)により、プロトロンビン時間(Quick 一段法)および活性化部分トロンボプラスチン時間(エラジン酸活性化法)を測定した。

6)血液生化学検査

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

LDH (SFBC¹¹⁾ 法), カルシウム (OCPC 法) および無機リン[酵素法 (PNP¹²⁾ -XOD¹³⁾ -POD⁶⁾ 系)]を,また電解質自動分析装置 (NAKL-132,東亜電波工業株式会社)により,ナトリウム,カリウムおよび塩素 (以上,イオン電極法)を測定した。

測定法の注釈; D: グルコキナーゼ, D: グルコース-6-リン酸脱水素酵素, D: コレステロールエステラーゼ, D: コレステロールオキシダーゼ, D: ペルオキシダーゼ, D: リポプロテインリパーゼ, D: グリセロールキナーゼ, D: L·α-グリセロリン酸オキシダーゼ, D: 日本臨床化学会, D: スカンジナビア臨床化学会, D: フランス臨床生物学会, D: プリンヌクレオシドホスフォリラーゼ, D: キサンチンオキシダーゼ

7)剖検および器官重量

所定の投与期間および回復期間終了翌日の採血に続いて放血屠殺し、体表、開口部粘膜および内部諸器官を肉眼的に観察した。また、脳、胸腺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、下垂体および甲状腺、さらに雄では精巣、精巣上体、雌では卵巣(絶対重量)し、屠殺日の体重に基づいて対体重比(相対重量)を算出した。対器官は左右を一括して、下垂体および甲状腺は固定後に秤量した。

8)病理組織学検査

全例について下記器官を採取し、10%中性リン酸緩衝ホルマリン液(気管および肺は固定液を注入後浸漬,精巣および精巣上体はブアン液で前固定)で固定し、保存した。脳(大脳,小脳,橋を含む)、眼球、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、脊髄(頸部,胸部、腰部)、心臓、気管、肺、肝臓、腎臓、胸腺、脾臓、副腎、胃、腸(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、パイエル板を含む)、生殖器(精巣又は卵巣)、副生殖器(子宮、膣又は前立腺、精巣上体、精嚢)、膀胱、坐骨神経、リンパ節(下顎リンパ節、腸間膜リンパ節)、骨髄(大腿骨)

病理組織学検査は、対照群および 500 mg/kg 群の上記器官・組織について実施した。 その結果、被験物質の投与に起因する変化が雌雄の肝臓、腸のパイエル板、脾臓、リンパ節および骨髄並びに雌の腎臓、卵巣、子宮および膣に認められたので、20 mg/kg、100 mg/kg およびサテライト群については変化の認められたこれらの器官の検査を実施した。検査は、常法に従ってパラフィン切片を作製し、H·E 染色を施して鏡検した。

5. 統計解析

パラメトリックデータ(握力・自発運動量・体重・体重増加量・摂餌量・尿量・尿比重・血液学検査データ・血液生化学検査データ・器官重量)については、群ごとに平均値および標準偏差を求めた。また、試験群が3群以上の場合は、Bartlettの分散検定を行い、その結果分散が一様な場合は一元配置の分散分析を行った。分散が一様でない場合並びにノンパラメトリックデータ(白血球百分率・尿の定性的検査)はKruskal-Wallisの順位検定を行った。それらの結果有意差を認めた場合、Dunnett ないし Dunnett型の検定法により被験物質投与各群の対照群に対する比較検定を行った。試験群が2群の場合は、パラメトリックデータについてF検定を行い、その結果分散が一様な場合はStudentのt検定を、一様でない場合はAspin-Welchのt検定を行った。また、ノンパラメトリックデータは、Mann-WhitneyのU検定を行った。カテゴリカルデータ(一般状態の観察・詳細な臨床観察・感覚機能検査・剖検・病理組織学検査における異常例の発現率)にはFisherの直接確率法を用いた。ただし、グレード分けした病理組織学所見にはU検定を行った。有意水準は、いずれの検定法も5%とした。

結 果

1. 一般状態および死亡 (Tables 1, 2, Appendices 9, 10)

死亡は認められなかった。一般状態の変化について、 500 mg/kg 群で雌雄ともに 10 匹中 10 匹に、投与期間を通じて、沈静が概ね投与後 30 分から 4 時間の間に観察された。また、500 mg/kg 群の雌において、蒼白が投与 27 日から 1 匹に認められた。この蒼白例は回復期間においても回復する傾向は認められず、さらに回復期間中に雌の別の1 匹にも蒼白が認められた。

2. 機能観察総合検査

1) 詳細な臨床観察 (Tables 3, 4, Appendices 11, 12)

前述の蒼白例が確認された以外,投与期間中および回復期間中の検査において,各項目に有意な変化は認められなかった。

2) 感覚機能検査 (Tables 5, 6, Appendices 13, 14)

投与期間中および回復期間中の検査において,各項目に有意な変化は認められなかった。

3) 握力および自発運動量 (Tables 7, 8, Appendices 15, 16)

投与期間中の検査の検査において,500 mg/kg 群で雌に前肢握力および自発運動量の 有意な低下が認められ,同群の雄の自発運動量も明らかな低下傾向を示した。回復期間 中の検査において,雄に前肢握力の有意な高値および自発運動量の有意な低値が認めら れた。

3. 体重 (Figures 1, 2, Tables 9, 10, Appendices 17, 18)

投与期間において,500 mg/kg 群で雌雄に投与7日以降の体重および投与期間中体重増加量の有意な低値が認められた。回復期間においても、雌雄の体重は有意な低値であったが、回復期間中体重増加量には有意差は認められなかった。

4. 摂餌量 (Tables 11, 12, Appendices 19, 20)

投与期間において、500 mg/kg 群の雌雄の摂餌量は、投与1週から投与4週の全ての 測定時点で有意な低値を示した。回復期間においても、雄は回復1週および2週、雌は 回復2週の測定で有意な低値を示した。

5. 尿検査 (Tables 13, 14, Appendices 21, 22)

投与期間中の検査において,500 mg/kg 群で雄に, 尿タンパク濃度の有意な増加が認められ, 同群の雌の尿タンパク濃度も増加傾向を示した。回復期間中の検査においても, 尿タンパク濃度は雄に有意な増加, 雌に増加傾向が認められた。また, 雌の尿 pH は有意な低値を示した。

- 6. 血液学検査 (Tables 15, 16, Appendices 23, 24, 背景データ Appendices 31, 32) 投与期間終了時の検査において, 100 mg/kg 群で雌および 500 mg/kg 群で雌雄に, リンパ球の減少による白血球数の有意な低値が認められた。白血球百分比をみると, 100 mg/kg 群で雌および 500 mg/kg 群で雌雄にリンパ球の低値, 100 mg/kg 群で雌に好中球の高値並びに 500 mg/kg 群で雄に単球の高値が認められた。さらに, 500 mg/kg 群で雌に血小板数の有意な高値が認められた。回復期間終了時の検査において, 雄に血色素量, ヘマトクリット値, 平均赤血球容積, 平均赤血球血色素量および網状赤血球数の有意な高値並びに平均赤血球血色素濃度の有意な低値, 雌には赤血球数, 血色素量および平均赤血球血色素濃度の有意な低値並びに平均赤血球容積および網状赤血球数の有意な高値が認められた。白血球系には変化は認められなかった。
- 7. 血液生化学検査 (Tables 17, 18, Appendices 25, 26, 背景データ Appendices 31, 32)

投与期間終了時の検査において, 100 および 500 mg/kg 群で雌にトリグリセライド 濃度および血糖値の有意な高値が認められた。さらに, 500 mg/kg 群で雄にもトリグリセライド 濃度の有意な高値が認められたほか, 雌に総コレステロール濃度の有意な高値が認められた。回復期間終了時の検査において, 雄にカリウム濃度の有意な高値並びにカルシウム濃度の有意な低値, 雌に無機リン濃度の有意な高値並びに ALP 活性, 総タンパク濃度, アルブミン濃度, A/G 比およびクレアチニン濃度の有意な低値が認められた。

8. 剖検 (Tables 19, 20, Appendices 27, 28)

投与期間終了時屠殺動物において,500 mg/kg 群の雌の 2 匹に子宮の小型化が認められた。回復期間終了時屠殺動物において,変化は認められなかった。

9. 器官重量 (Tables 21, 22, Appendices 29, 30)

投与期間終了時屠殺動物において、20 mg/kg 群で雄に、解剖時体重および脾臓の絶対重量のみの有意な高値が認められた。100 および 500 mg/kg 群では、雌に胸腺の絶対および相対重量の有意な低値が認められた。さらに 500 mg/kg 群では、雌雄に解剖時体重の低値が認められ、進雄の心臓、脾臓および下垂体、雄の腎臓、雌の脳および副腎は絶対重量のみの低値を示した。さらに、500 mg/kg 群では、雌に卵巣の絶対および相対重量の有意な低値が認められたほか、雌雄に脳および肝臓、雄に精巣、雌に腎臓のいずれも相対重量に有意な高値が認められた。回復期間終了時屠殺動物においても、雌雄に解剖時体重の有意な低値が認められ、雌雄の下垂体、雄の心臓、肝臓、腎臓および精巣上体並びに雌の脳は、絶対重量のみの有意な低値を示した。さらに、雌雄に脳、肝臓、なに精巣、並びに雌に腎臓の相対重量の有意な高値が認められた。また、雌に心臓の絶対および相対重量の有意な高値が認められた。

10. 病理組織学検査 (Tables 23, 24, Appendices 27, 28)

投与期間終了時屠殺動物において,被験物質の投与に起因する変化が,雌雄の肝臓並 びに骨髄,脾臓,リンパ節および腸のパイエル板を含む造血器系器官・組織,雌の腎臓, 卵巣,子宮および膣に認められた。

肝臓では、小葉中心性の肝細胞肥大が 100 mg/kg 群で雄の 2 匹に、500 mg/kg 群では雄の 1 匹および雌の 5 匹に認められ、500 mg/kg 群の雌の発現率には有意差が認められた。また、500 mg/kg 群の雌の 1 匹の肝臓にクッパー細胞の褐色色素沈着が認められた。骨髄では、造血細胞の低形成が 500 mg/kg 群で雄の 5 匹および雌の 4 匹に認められた。脾臓並びに下顎および腸間膜の両リンパ節では、いずれもリンパ様細胞の低形成が 100 mg/kg 群で雌の 1 匹、500 mg/kg 群で雄の 5 匹および雌の 5 匹に認められた。腸のパイエル板においても、リンパ様細胞の低形成が 100 mg/kg 群で雄の 1 匹および雌の 1 匹および雌の 1 匹および 雌の 1 匹、500 mg/kg 群で雄の 3 匹および雌の 4 匹に認められた。これらの変化に加えて、脾臓で髄外造血亢進が 500 mg/kg 群で雌の 1 匹に認められた。500 mg/kg 群の雌

雄の骨髄における造血細胞低形成、脾臓およびリンパ節のリンパ様細胞低形成並びに雌のパイエル板におけるリンパ様細胞低形成の発現率に有意差が認められた。雌の腎臓では、傷害された尿細管の再生過程と思われる好塩基性尿細管が、500 mg/kg 群で4匹に認められ、その発現率に有意差が認められた。20 および 100 mg/kg 群の雌および 500 mg/kg 群の雄にも好塩基性尿細管が各 1 匹に認められたが、これらはラットに背景病変としても認められる軽度な変化 ¹⁾で、しかも片側性の変化であった。しかしながら、500 mg/kg 群で認められた 4 匹は両側性で、うち 2 匹は高度な変化と判断された。さらに、500 mg/kg 群の 1 匹に硝子円柱が認められた。また、剖検で子宮の小型化が認められた500 mg/kg 群の 2 匹には、卵巣、子宮および膣の萎縮が認められた。

回復期間終了時屠殺動物においては、肝臓で肝細胞肥大が 500 mg/kg 群の雄 2 匹,雌 2 匹に認められたほか、雌において、クッパー細胞の褐色色素沈着が 2 匹,肝細胞の単細胞壊死および鬱血が各 1 匹に認められた。骨髄では、造血細胞の低形成は認められず、逆に造血細胞の過形成が雄の 2 匹および雌の 2 匹に認められた。リンパ様細胞の低形成は脾臓では雄の 3 匹および雌の 4 匹に認められたが、発現率および変化の程度とも軽減していた。リンパ節におけるリンパ様細胞の低形成は雄の 1 匹および雌の 2 匹,腸のパイエル板でも雄の 1 匹のみに認められ、回復期間終了時屠殺動物と比べて、回復傾向にあった。これらの変化に加えて、脾臓で髄外造血亢進が雌雄の各 3 匹に認められ、雌の 3 匹中 2 匹には鬱血、うち 1 匹には褐色色素の沈着増加も認められた。雌の腎臓では、2 匹に重度の好塩基性尿細管が認められ、うち 1 匹には硝子円柱も認められた。雌の生殖器系器官に変化は認められなかった。

上記の変化の他に,投与期間終了時屠殺動物および回復期間終了時屠殺動物において,対照群のみ,あるいは対照群と被験物質投与群に,心臓の心筋変性・線維化(雌雄),肝臓の巣状壊死(雌雄)および微小肉芽腫(雌雄),腎臓の近位尿細管上皮の硝子滴(雄),遠位尿細管の拡張(片側性,雄),孤立性嚢胞(片側性,雌雄)および皮髄境界部鉱質沈着(雌)並びに甲状腺の鰓嚢遺残が認められたが,被験物質投与群の発現率や変化の程度が対照群と比べて増強する傾向は認められなかった。また,被験物質投与群にのみ,肝臓の肝細胞脂肪変性(雌)および腎臓の皮質リンパ球浸潤(雌)が認められたが,発現が散発的で用量相関性が認められず,またラットに自然発生病変として認められる変化がある。従って,これらはいずれも,被験物質の投与とは無関係な偶発的変化と判

断された。

考察

カルバミド酸エチル (別称ウレタン) の反復投与毒性を検討するために, 本物質をラットに 0, 20, 100 および 500 mg/kg/day の用量で 28 日間経口投与した。

その結果, 雌雄に沈静作用, 体重および摂餌量の減少, 肝臓, 造血器系器官・組織, 血液, 糖および脂質代謝に対する影響, 雌に腎臓に対する影響などが認められた。

毎日の投与後,500 mg/kg 群で雌雄に沈静並びに投与期間終了時の検査で自発運動量 の低下あるいは低下傾向,さらに雌に前肢握力の低下が認められたが,これは本被験物 質の麻酔作用 ⁶⁾と関連した変化と考えられる。

また,500 mg/kg 群の雌雄に認められた摂餌量および体重の減少は,後述の毒性影響に加えて,沈静状態が摂餌活動に影響した結果によるものと推察される。500 mg/kg 群の最終投与日の体重は,対照群と比べて雄は74%,雌は76%の値に留まり,成長に対する顕著な影響が認められた。

肝臓に対する影響について、小葉中心性の肝細胞肥大が 100 mg/kg 群の雄および 500 mg/kg 群の雌雄に認められ、500 mg/kg 群の雌雄の肝臓相対重量は高値を示した。しかしながら、肝障害を示唆する明確な血液生化学的変化は認められず、肝臓に対する影響としては比較的軽度なものと考えられた。

造血器系器官・組織および血液への影響について、骨髄の造血細胞低形成が 500 mg/kg 群の雌雄に認められた。また、リンパ様細胞の低形成が 500 mg/kg 群の雌雄の 脾臓、リンパ節および腸のパイエル板並びに 100 mg/kg 群の雌雄のパイエル板, 雌の 脾臓およびリンパ節に認められ、500 mg/kg 群の雌雄の脾臓の絶対重量は低値を示した。 さらに、関連する血液学的変化として、主にリンパ球の減少による白血球数の低値が 100 mg/kg 群の雌および 500 mg/kg 群の雌雄に、胸腺重量の低値が 100 および 500 mg/kg 群の雌に認められた。また、血液学検査で、500 mg/kg 群の雌に血小板数の高値が認められた。胸腺には変化は認められなかった。

カルバミド酸エチルは、白血病、リンパ腫、肺腺腫、肝癌および黒色腫等を生ずる多発性の発がん物質として、また骨髄毒性および免疫毒性を有することが知られている 7.8.9)が、本試験においても造血系器官・組織やリンパ球系細胞に対する影響が確認された。

腎臓に対する影響について,500 mg/kg 群で雌に腎臓相対重量の高値並びに病理組織学検

査で傷害された尿細管の再生過程と思われる好塩基性尿細管が認められ、硝子円柱の形成を伴う例も認められた。

尿検査で、タンパク濃度の増加が 500 mg/kg 群の雄に認められ、雌においても増加 傾向が認められた。この尿タンパクの増加については、腎臓の病理組織学的変化が雌に のみ認められ、雄には認められなかったことから、腎傷害に基づく変化ではなく、餌摂 量の減少に伴う栄養障害によるタンパクの異化亢進 10)による可能性が考えられる。

血液生化学検査で 100 および 500 mg/kg 群の雌にトリグリセライド濃度および血糖値の高値, さらに 500 mg/kg 群で雄にもトリグリセライド濃度の高値および雌に総コレステロール濃度の高値が認められ,本被験物質の糖および脂質代謝に対する影響が認められた。

器官重量において、0 mg/kg 群の雄に脾臓の絶対重量のみの高値、500 mg/kg 群の雌雄に心臓および下垂体、雄に腎臓、雌に脳および副腎のいずれも絶対重量のみの低値並びに500 mg/kg 群の雌雄に脳および雄に精巣の相対重量のみの高値が認められた。これら器官にはいずれも被験物質の投与に起因する病理組織学的変化が認められなかったことから、体重の変化に伴う見かけ上の変化と考えられる。

また,500 mg/kg 群の雌に卵巣の絶対および相対重量の低値並びに病理組織学検査で卵巣, 子宮および膣の萎縮例が認められたが,この雌の生殖器系器官・組織の変化は,被験物質 の直接的な毒性影響よりも,主に低栄養状に伴う非特異的な変化¹¹⁾と推察される。

回復群においては、このような投与期間中あるいは投与期間終了時の検査で認められた変化のうち、骨髄の造血細胞低形成は認められず、肝臓の肝細胞肥大並びに脾臓、リンパ節およびパイエル板のリンパ様細胞低形成も回復傾向を示した。また、血液学的および血液生化学的変化や雌の生殖器系器官・組織の変化も認められなかった。

回復期間中の摂餌量および体重は対照群と比べて低値で、投与期間終了時屠殺動物と 同様に体重の低値に伴う器官重量の変化や尿タンパクの変化は残ったものの、体重増加 量は対照群と同程度に回復した。

従って、本被験物質の毒性は、可逆的であると判断された。

なお、回復群では雌雄の骨髄に造血細胞の過形成が、雄の末梢血には血色素量、ヘマトクリット値および網状赤血球数の高値が認められ、平均赤血球容積および平均赤血球血色素量は高値、平均赤血球血色素濃度は低値を示したが、これは造血細胞の低形成か

らの回復期における反応性の変化と考えられる。

雌においては、血液学検査で、赤血球数、血色素量および平均赤血球血色素濃度の低値並びに平均赤血球容積および網状赤血球数の高値が認められたが、回復群では投与期間終了前から蒼白となった例が認められたことから、投与期間中の骨髄造血細胞の低形成による影響が若干の時間的なずれをもって末梢血の変化として現れたものと推察される。

また、回復群の雌には、肝臓のクッパー細胞褐色色素沈着、肝細胞の単細胞壊死および鬱血並びに腎臓の好塩基性尿細管および硝子円柱を認める例が見られたが、これらは 蒼白を含む貧血所見の顕著な例に一致し、貧血による組織の低酸素状態が毒性の回復に 影響したものと推察された。

血液生化学検査で認められた雌の総タンパク濃度,アルブミン濃度および A/G 比の 低値は,低栄養状態に加えてこれら肝臓および腎臓の変化と,また尿検査で認められた pH の低値は腎臓の変化と関連している可能性が考えられる。従って,これら回復群の 雌に認められた変化は、遅発的な毒性とは考え難い。

なお、回復群で雄に認められた自発運動量およびカルシウム濃度の低値並びに前肢握力およびカリウム濃度の高値、雌に認められた ALP 活性およびクレアチニン濃度の低値並びに無機リン濃度の高値については、いずれも投与期間終了時の検査では認められなかった変化であり、関連する変化も認めらなかった。しかも当研究所の背景データにおける基準値(雄のカルシウム: 平均 9.9、8.8~10.9 mg/dL、雄のカリウム: 平均 4.89、4.16~5.63 mEq/L、雌の ALP: 平均 555、93~1017 IU/L、雌のクレアチニン: 平均 0.42、0.29~0.56 mg/dL、雌の無機リン: 平均 7.7、5.6~9.9 mg/dL、いずれも 11~12 週令の背景データ)内の変動であったことから、被験物質の毒性とは無関係な変化と判断された。

以上の結果から、カルバミド酸エチルのラットへの 28 日間反復経口投与により、沈静状態、体重および摂餌量の減少、肝臓、腎臓、造血器系器官・組織、血液並びに糖および脂質代謝に対する影響などが認められた。また、100 mg/kg 以上の群で雄に肝臓の肝細胞肥大およびパイエル板のリンパ球低形成、雌にパイエル板、脾臓およびリンパ節のリンパ球低形成並びに末梢血中血球数の減少が認められため、無影響量(NOEL)並びに無毒性量(NOAEL)は、雌雄とも 20 mg/kg/day と結論された。

文 献

- 1) M.A.Pereira, et al., Screen of five alkyl carbamates for initiating and promoting activity in rat liver, Cancer Letters, 57, 37-44, 1991.
- T. Platzek, G.Bochert, B.Pauli, Dose-response relationship of teratogenicity of ethyl carbamate in mice, Naunyn Schiedebergs Arch Pharmacol, 345(Suppl), R34, 1994.
- T.F.Collins, R.E.Sotomayor, Developmental Toxicity of Urethane,
 Toxicicology and Industrial Health, 5(6), 1045-1060, 1989.
- 4) Anoymous, Toxicology and carcinogenises studies of urethane, ethanol and urethane/ethanol in B6C3F1 mice (drinking water studies), National Toxicology Program Report Series, NTP TR 510 (2004)
- 5) 日本毒性病理学会編,「毒性病理組織学」,日本毒性病理学会,東京(2000)
- 6) H.R. Adams, Veterinary pharmacology and therapeutics(8th Edition), Blackwell Publishing, Iowa (2001), p261
- 7) M.L.Richardson, The Dictionary of Substances and their Effects, The Royal Society of Chemistry, England (1994), p765-767
- 8) M.I. Luster, J.H.Dean, G.A.Boorman et al, Host resistance and immune functions in methyl and ethyl carbamate treated mice, Clin.Exp.Immunol., 50, 223-230, 1982a.
- 9) E.Gorelik, R.Herbeman, Susceptibility of various strains of mice to urethane-induced lung tumors and depressed natural killer cell activity, Journal of Natural Cancer Institute., 67, 1317-1322, 1981.
- 10)川合忠など, 尿検査ーその知識と病態の考え方-, メディカル・ジャーナル社, 東京(1993), p38
- 11) G. Rodoney, et al., The effect of reduced dietary intake upon the body and organ weights, and some clinical chemistry and haematological variates of young Wistar rat, Toxicology letters, 21, 271-277, 1984.

カルバミド酸エチルのラットを用いる28日間反復経口投与毒性試験

(試験番号:06-086)

最終報告書 添付資料A

(図・群別平均値表)

財団法人 畜産生物科学安全研究所

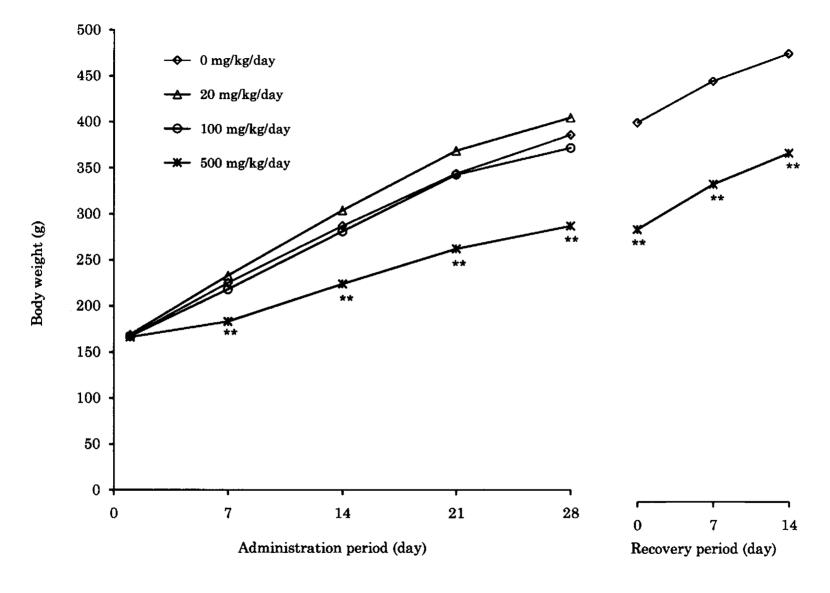


Fig.1 Body weight change of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

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

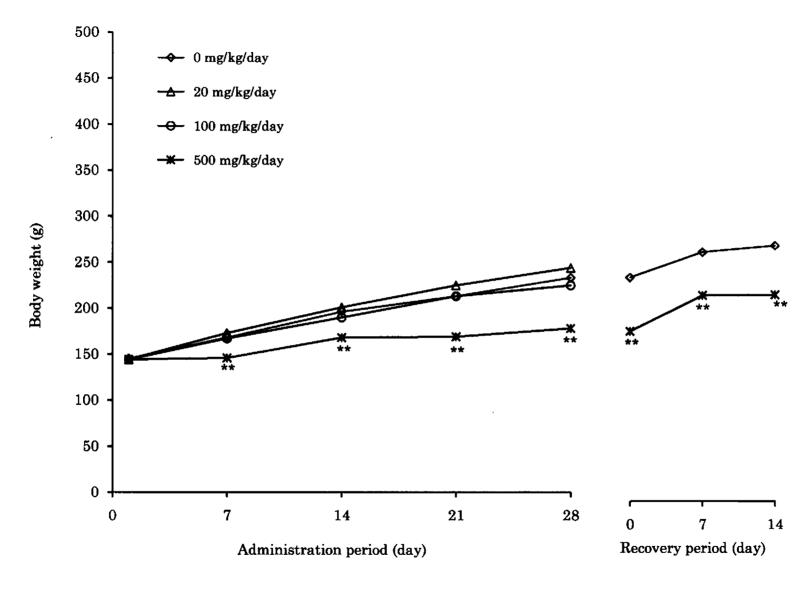


Fig.2 Body weight change of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

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

ယုံ

Study No. 06-086

Table 1 General conditions and mortality of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

			Administration period							Recovery period		
General conditions		Dose (mg/kg/day)		0		20	100		500)	0	500
Concrui conamons		Fate	KA	KR	Total	KA	KA	KA	KR	Total	KR	KR
(Clinical signs)	Grade	No. of animals	5	5	10	5	5	5	5	10	5	5
Sedation	_	- 1	5	5	10	5	5	0	0	0	5	5
	+		0	0	0	0	0	5	5	10 **	0	0
	•••	Mortality (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

KA: Killed by design at the end of administration period.

KR: Killed by design at the end of recovery period.

-: Negative.

+: Slight.

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

Study No. 06-086

Table 2 General conditions and mortality of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

					A	dministra	ation peri	od			Recover	ry period
General conditions		Dose (mg/kg/day)	-	0		20	100		500	0	0	500
General conditions		Fate	KA	KR	Total	KA	KA	KA	KR	Total	KR	KR
(Clinical signs)	Grade	No. of animals	5	5	10	5	5	5	5	10	5	5
Sedation	_		5	5	10	5	5	0	0	0	5	5
	+		0	0	0	0	0	5	5	10 **	0	0
Pale skin	_		5	5	10	5	5	5	4	9	5	3
	+		0	0	0	0	0	0	1	1	0	2
		Mortality (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

KA: Killed by design at the end of administration period.

KR: Killed by design at the end of recovery period.

-: Negative.

+: Slight.

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

Table 3-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

\langle Before the administration period \rangle

	Dose		0	20	100	500
Items	Score N	o. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or	1	5	5	5	9
	2 or more		5	0	0	1
	Color: Pale yelle	ow	6/6	-	-	2/2
Defecation	Not detected or		7	5	4	9
	2 or more		3	0	1	1
	Appearance:No	rmal	6/6	-	2/2	3/3

Table 3-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 1 of the administration period \rangle

	De	ose(mg/kg/day)	0	20	100	500
Items	Score No	o. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or	1	10	4	5	8
	2 or more		0	1	0	2
	Color: Pale yelle	ow	4/4	1/1	-	3/3
Defecation	Not detected or	1	8	3	4	9
	2 or more		2	2	1	1
	Appearance:No	rmal	7/7	2/2	1/1	1/1

Table 3-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 2 of the administration period \rangle

	D	ose(mg/kg/day)	0	20	100	500
Items	Score N	o. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or	• 1	10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Color: Pale yell	ow	3/3	•	-	3/3
Defecation	Not detected or		9	5	5	10
	2 or more		1	0	0	0
	Appearance:No	ormal	5/5	1/1	-	-

Table 3-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 3 of the administration period \rangle

	Dose(mg				100	500
Items	Score N	o. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or	1	10	5	5	9
	2 or more		0	0	0	1
	Color: Pale yelle	ow .	2/2	2/2	1/1	1/1
Defecation	Not detected or	1	10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance:No	rmal	-	•	-	-

Table 3-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 4 of the administration period \rangle

	Do	ose(mg/kg/day)	0	20	100	500
Items	Score No	o. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
	Pale skin		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or	1	10	4	5	9
	2 or more		0	1	0	1
	Color: Pale yelle	ow	-	3/3	1/1	4/4
Defecation	Not detected or		10	5	5	9
	2 or more		0	0	0	1
	Appearance:No	rmal	-	-	-	1/1

Table 3-6 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 1 of the recovery period \rangle

	Do	se(mg/kg/day)	0	500
Items	Score No	. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye-nose discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	3
	Temporally in hand	ling	0	2
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Not detected		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Urination	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Color: Pale yellow		2/2	2/2
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Appearance:Norma	l	•	1/1

Table 3-7 Incidence of clinical signs in detailed observation of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

On week 2 of the recovery period >

	D	ose(mg/kg/day)	0	500
Items	Score N	o. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	5
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye-nose discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Not detected		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Urination	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Color: Pale yellow		3/3	2/2
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Appearance:Norm	al	•	-

Table 4-1 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

\langle Before the administration period \rangle

	D	ose(mg/kg/day)	0	20	100	500
Items	Score N	o. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or	· 1	10	5	4	9
	2 or more		0	0	1	1
	Color: Pale yell	ow	3/3	_	2/2	6/6
Defecation	Not detected or		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance:No	ormal	5/5	2/2	1/1	2/2

Table 4-2 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 1 of the administration period \rangle

	Dose	e(mg/kg/day) 0	20	100	500
Items	Score No.	of animals 10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal	10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal	10	5	5	10
Muscle tone	Normal	10	5	5	10
Skin	Normal	10	5	5	10
Fur	Normal	10	5	5	10
Piloerection	Not detected	10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected	10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected	10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected	10	5	5	10
Lacrimation	Not detected	10	5	5	10
Salivation	Not detected	10	5	5	10
Blotted fur in the lower	Not detected	10	5	5	10
abdomen with urine					
Blotted fur around anus with feces	Not detected	10	5	5	10
Vocalization	Not detected	10	5	5	9
	Temporally in ha	ndling 0	0	0	1
Breathing	Normal	10	5	5	10
Body position	Normal	10	5	5	10
Convulsion	Not detected	10	5	5	10
Tremor	Not detected	10	5	5	10
Exploration	Normal	10	5	5	10
Walk	Normal	10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected	10	5	5	10
Stereotypy	Not detected	10	5	5	10
Urination	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Color: Pale yellow	v 1/1	1/1	2/2	-
Defecation	Not detected or 1	10	5	5	10
	2 or more	0	0	0	0
	Appearance:Norn		-	-	

Table 4-3 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 2 of the administration period \rangle

Items	D	Dose(mg/kg/day)	0	20	100	500
	Score N	o. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or	1	10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Color: Pale yell	ow	2/2	-	-	2/2
Defecation	Not detected or		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance:No	rmal	•	-	-	•

Table 4-4 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 3 of the administration period)

		ose(mg/kg/day)	0	20	100	500
Items	Score N	No. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	10
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or	1	10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Color: Pale yell	ο w	•	1/1	-	•
Defecation	Not detected or		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance:No	rmal	-	-	•	-

Table 4-5 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 4 of the administration period \rangle

	Do	se(mg/kg/day)	0	20	100	500
Items	Score No	o. of animals	10	5	5	10
Reactivity on removal from the cage	Normal		10	5	5	10
Reactivity on handling	Normal		10	5	5	10
Muscle tone	Normal		10	5	5	10
Skin	Normal		10	5	5	9
Skii	Pale skin		0	0	0	1
Fur	Normal		10	5	5	10
Piloerection	Not detected		10	5	5	10
Eye-nose discharge	Not detected		10	5	5	10
Palpebral closure	Not detected		10	5	5	10
Exophthalmos	Not detected		10	5	5	10
Lacrimation	Not detected		10	5	5	10
Salivation	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		10	5	5	10
Blotted fur around anus with feces	Not detected		10	5	5	10
Vocalization	Not detected		10	5	5	10
Breathing	Normal		10	5	5	10
Body position	Normal		10	5	5	10
Convulsion	Not detected		10	5	5	10
Tremor	Not detected		10	5	5	10
Exploration	Normal		10	5	5	10
Walk	Normal		10	5	5	10
Abnormal behavior	Not detected		10	5	5	10
Stereotypy	Not detected		10	5	5	10
Urination	Not detected or	1	10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Color:Pale yello)W	3/3	-	1/1	2/2
Defecation	Not detected or		10	5	5	10
	2 or more		0	0	0	0
	Appearance:No	rmal	-	-	-	-

Table 4-6 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

(On week 1 of the recovery period)

	D	ose(mg/kg/day)	0	500
Items	Score N	o. of animals	5	5
Reactivity on removal from the cage	Normal		5	5
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	4
	Pale skin		0	1
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye-nose discharge	Not detected		5	5
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower	Not detected		5	5
abdomen with urine				
Blotted fur around anus	Not detected		5	5
with feces				
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Not detected		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Urination	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Color: Pale yellow		1/1	-
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Appearance:Norm	al	-	•

Table 4-7 Incidence of clinical signs in detailed observation of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 2 of the recovery period \rangle

	D	ose(mg/kg/day)	0	500
Items		o. of animals	5	5
Reactivity on removal	Normal		5	5
from the cage				
Reactivity on handling	Normal		5	5
Muscle tone	Normal		5	5
Skin	Normal		5	3
	Pale skin		0	2
Fur	Normal		5	5
Piloerection	Not detected		5	5
Eye-nose discharge	Not detected		4	4
	Slight		1	1
Palpebral closure	Not detected		5	5
Exophthalmos	Not detected		5	5
Lacrimation	Not detected		5	5
Salivation	Not detected		5	5
Blotted fur in the lower abdomen with urine	Not detected		5	5
Blotted fur around anus with feces	Not detected		5	5
Vocalization	Not detected		5	5
Breathing	Normal		5	5
Body position	Normal		5	5
Convulsion	Not detected		5	5
Tremor	Not detected		5	5
Exploration	Normal		5	5
Walk	Normal		5	5
Abnormal behavior	Not detected		5	5
Stereotypy	Not detected		5	5
Urination	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	0
	Color:Pale yellow		1/1	<u>.</u>
Defecation	Not detected or 1		5	5
	2 or more		0	Õ
	Appearance:Norm	al	•	-

Table 5-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 4 of the administration period \rangle

	Dose	(mg/kg/day) 0	20	100	500	
Items	Score No	o. of animals 5	5	5	5	
Eye sight reaction	Normal	5	5	5	5	
Hearing reaction	Normal	5	5	5	5	
Sense of touch reaction	Normal	5	5	5	5	
Pain reaction	Normal	5	5	5	5	
Pupil reflex	Normal	5	5	5	5	
Righting reflex	Normal	5	5	5	5	

-20

Study No. 06-086

Table 5-2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 2 of the recovery period \rangle

		0	500	
Items	Score	No. of animals	5	5
Hearing reaction	Normal		5	5
Eye sight reaction	Normal		5	5
Sense of touch reaction	Normal		5	5
Pain reaction	Normal		5	5
Pupil reflex	Normal		5	5
Righting reflex	Normal		5	5

Table 6-1 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 4 of the administration period \rangle

		Dose(mg/kg/day)	0	20	100	500	
Items	Score No. of animals		5	5	5	5	
Eye sight reaction	Normal		5	5	5	5	
Hearing reaction	Normal		5	5	5	5	
Sense of touch reaction	Normal		5	5	5	5	
Pain reaction	Normal		5	5	5	5	
Pupil reflex	Normal		5	5	5	5	
Righting reflex	Normal		5	5	5	5	

Table 6-2 Incidence of responses in the sensory/reflex function test of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 2 of the recovery period \rangle

		0	500		
Items	Score	No. of animals	5	5	
Eye sight reaction	Normal		5	5	
Hearing reaction	Normal		5	5	
Sense of touch reaction	Normal		5	5	
Pain reaction	Normal		5	5	
Pupil reflex	Normal		5	5	
Righting reflex	Normal		5	5	

Table 7-1 Grip strength and motor activity of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

 \langle On week 4 of the administration period \rangle

Dose	No. of		Grip stre	ngt	h(g)	Motor a	ctivity (counts)
(mg/kg/day)	animals		Forelimb		Hindlimb	0	~60min.
0	5		594		338		9165
		±	121	±	48	±	2109
20	5		493		323		11330
		±	78	±	69	±	3104
100	5		542		301		11514
		±	88	±	48	±	4588
500	5		485		262		2793
		±	80	±	34	±	899

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 7-2 Grip strength and motor activity of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

〈 On week 2 of the recovery period 〉

Dose No. of		Grip streng	gth(g)	Motor activity (counts)
(mg/kg/day)	animals	Forelimb	Hindlimb	0~60min.
0	5	640	362	14057
		± 75 =	± 87	± 1551
500	5	816 *	399	11660 *
		± 131	± 40	± 1138

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 8-1 Grip strength and motor activity of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

⟨On week 4 of the administration period⟩

Dose	No. of		Grip stre	ngt	h(g)	Motor a	ctivity (counts)
(mg/kg/day)	animals		Forelimb		Hindlimb	0	~60min.
0	5		650		355		14170
		±	136	±	46	±	1745
20	5		720		348		15205
		±	110	±	93	±	4381
100	5		627		320		12826
		±	59	Ŧ	74	±	2837
500	5		419 **		272		6747 **
		±	80	±	21	±	2100

Each value is exprssed as mean±S.D.

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

Table 8-2 Grip strength and motor activity of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

⟨On week 2 of the recovery period⟩

Dose	No. of	G	rip streng	gth (g)	Motor activity (counts)
(mg/kg/day)	mg/kg/day) animals	Fo	relimb	Hindlimb	0∼60min.
0	5	(688	289	10519
		± 5	202	± 44	± 3822
500	5	4	483	328	12649
		± :	144 :	± 75	± 2384

Each value is expressed as mean±S.D.

Table 9 Body weight of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

	<u></u>		Day	of th	ie adn	ninis	tratio	n pe	riod			Day of the recovery period							
Dose							Gain											Gain	
(mg/kg/day)	1		7		14		21		28	1	l∼28		0		7		14	()~14
0	167		225		287		344		386		219		401		445		474		72
	± 6	±	12	±	16	±	20	±	25	±	22	±	26	±	35	±	37	\pm	13
	(10)		(10)		(10)		(10)		(10)		(10)		(5)		(5)		(5)		(5)
20	169		233		304		369		405		235								
	± 5	±	: 13	±	15	±	22	±	16	±	13								
	(5)		(5)		(5)		(5)		(5)		(5)								
100	167		218		281		343		372		205								
	± 6	±	: 16	±	26	±	24	±	22	±	18								
	(5)		(5)		(5)		(5)		(5)		(5)								
500	166		183 *	**	224	**	262	**	287	k*	121 **		288 *	*	336 *	k*	369 *	*	82
	± 7	±	· 7	±	11	±	18	±	22	±	20	±	27	±	22	±	29	±	17
	(10)		(10)		(10)		(10)		(10)		(10)		(5)		(5)		(5)		(5)

(n): No. of animals.

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

Table 10 Body weight of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

				Day	of th	ne admi	nis	tratior	n pe	riod				Da	ау о	f the	recov	ery p	erio	l
Dose (mg/kg/day)		1		7		14		21		28		Gain 1~28		0		7		14		Gain O∼14
0	±	145 8 (10)	±	168 8 (10)	±	196 13 (10)	±	213 13 (10)	±	233 12 (10)	±	88 12 (10)	±	237 13 (5)	±	264 12 (5)	±	271 12 (5)	±	35 9 (5)
20	±	144 7 (5)	±	173 18 (5)	±	201 21 (5)	±	225 24 (5)	±	244 27 (5)	±	100 22 (5)								
100	±	144 7 (5)	±	167 14 (5)	±	190 18 (5)	±	213 23 (5)	±	225 26 (5)	±	81 19 (5)								
500	±	144 7 (10)	±	146 * 7 (10)	* ±	168 ** 11 (10)	* ±	169 ³ 10 (10)	** ±	178 14 (10)	** ±	33 ** 17 (10)	±	180 * 18 (5)	* ±	218 · 16 (5)	** ±	219 27 (5)	** ±	40 35 (5)

(n): No. of animals.

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

Table 11 Food consumption of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

		(g/rat/day)
\mathbf{Dose}	Week of the administration period	Week of the recovery period
(mg/kg/day)	1 2 3 4	1 2
0	30 33 35 36	38 32
	\pm 2 \pm 2 \pm 2	\pm 2 \pm 3
	(10) (10) (10) (10)	(5) (5)
20	31 33 39 36	
	\pm 2 \pm 1 \pm 2 \pm 3	
	(5) (5) (5)	
100	29 31 36 36	
	$\pm 3 \pm 3 \pm 4 \pm 2$	
	(5) (5) (5)	
500	22 ** 25 ** 28 ** 27 **	31 ** 26 *
	\pm 2 \pm 3 \pm 6 \pm 5	\pm 3 \pm 5
	(10) (10) (10) (10)	(5) (5)

(n): No. of animals.

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

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

Table 12 Food consumption of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

		(g/rat/day)
Dose	Week of the administration period	Week of the recovery period
(mg/kg/day)	1 2 3 4	1 2
0	22 21 23 23	25 24
	\pm 2 \pm 2 \pm 2	\pm 2 \pm 4
	(10) (10) (10) (10)	(5) (5)
20	23 21 25 24	
	$\pm 2 \pm 2 \pm 5 \pm 2$	
	(5) (5) (5)	
100	22 21 23 21	
	\pm 3 \pm 3 \pm 5 \pm 3	
	(5) (5) (5)	
500	14 ** 18 * 15 ** 16 **	24 13 *
	\pm 2 \pm 3 \pm 2 \pm 4	\pm 3 \pm 9
	(10) (10) (10) (10)	(5) (5)

(n): No. of animals.

* : Significantly different from control at 5% level of probability.
**: Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 13-1 Urinary findings of male rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity study

13.6 1.4

9.6

3.7

On week Dose	4 of the adm No. of animals	ninistration per Color	iod 〉 Cloudy	Volume a)	Specific a / gravity			pl	H			 	Protei	n	
(mg/kg/day	7)	PY	- 1+	(mL/18hr)		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	 ±	1+	2+	3+
0	5	5	5	9.5 ± 2.9	1.036 ± 0.008					1	4	3	2		
20	5	5	5	11.6 ± 0.8	1.034 ± 0.006						5	1	4		

1.030

1.039

 \pm 0.004

± 0.010

1

1

1

3 *

1

Dose	No. of		Gluco	se			Ketone	e body			Oc	cult bl	ood			Bilin	ubin	· · · ·		Urob	ilinogen
(mg/kg/day) animals	_	±	1+	2+		±	1+	2+	-	±	1+	2+	3+		1+	2+	3+	0.1	_ 1	2
0	5	5				3	2			5					5				5		
20	5	5				4	1			4			1		5				5		
100	5	5				2	3			5					5				5		
500	5	5					4	1		5					5				5		

a): Mean±S.D.

100

500

5

5

Color : PY(pale yellow).

Cloudy: -(negligible), 1+(cloudy).

Protein: -(negligible), ±(15~30mg/dL), 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).

Glucose: $-(\text{negligible}), \pm (0.1g/dL), 1 + (0.25g/dL), 2 + (0.5g/dL).$

Ketone body: -(negligible), $\pm(5\text{mg/dL})$, 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL).

5

5

5

5

Occult blood: -(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Urobilinogen: Ehrlich unit/dL.

Bilirubin: -(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

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

Table 13-2 Urinary findings of male rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity study

⟨On week 4 of the administration period⟩

														Crysta	als					
Dose	No. of		Eryth	rocytes			Leuk	ocytes				Mg			Ca			Ams		
(mg/kg/day)	animals	_	1+	2+	3+	_	1+	2+	3+	_	1+	2+	3+	_	1+	2+		1+	2+	
0	5	5				5				3	2			5			5			
20	5	5				5				3	2			5			5			
100	5	5				5				1	4			5			5			
500	5	5				5				5				5			5			

]	Epithelia	ıl cells					Ca	sts			F	rat		
Dose	No. of			Sq			R		S		G]	Η		W	g	lobules		
(mg/kg/day)	animals	_	1+	2+	3+		1+		1+		1+		1+		1+	_	1+	2+	_
0	5	2	3			5		5		5		5		5		5			
20	5	2	3			5		5		5		5		5		5			
100	5	2	3			5		5		5		5		5		5			
500	5	2	3			5		5		5		5		5		5			

^{-:} Not observed, 1+: A few in some fields, 2+: A few in all fields, 3+: Many in all fields.

Crystals
Mg(ammonium magnesium phosphate)
Ca(calcium carbonate)
Ams(amorphous)

Epithelial cells
Sq(squamous)
R(round)
S(spindle)

Casts
G(granule)
H(hyaline)
W(waxy)

Table 13-3 Urinary findings of male rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity study

<u>⟨On week</u>	2 of the reco	very period >																	
Dose	No. of animals	Color	Clo	oudy	Volume		Specific a / T gravity			pl	H					Protei	n		
(mg/kg/da		PY	_	1+	(mL/18h			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	-	±	1+	2+	3+	4+
0	5	5		5	12 ± 2		1.060 ± 0.011					1	4			5			
500	5	5		5	12 ± 2	-	1.046 ± 0.015					1	4			1	1	2	1 *

Dose	No. of		Gluce	se			Keton	e body			Oc	cult b	ood			Bilir	ubin			Urob	oilinogen	
(mg/kg/day) animals		±	1+	2+		±	1+	2+		±	1+	2+	3+		1+	2+	3+	0.1	1	2	
0	5	5				2	3			5					5				5			
500	5	5				3	2			5					5				5			

a): Mean±S.D.

Color : PY(pale yellow).

Cloudy: -(negligible), 1+(cloudy).

Protein: $-(\text{negligible}), \pm (15 \sim 30 \text{mg/dL}), 1 + (30 \text{mg/dL}), 2 + (100 \text{mg/dL}), 3 + (300 \text{mg/dL}).$

Glucose: $-(\text{negligible}), \pm(0.1g/dL), 1+(0.25g/dL), 2+(0.5g/dL).$

Ketone body: -(negligible), $\pm(5\text{mg/dL})$, 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL).

Occult blood: -(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Urobilinogen: Ehrlich unit/dL.

Bilirubin: -(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

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

Study No. 06-086

Table 13-4 Urinary findings of male rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity study

(On week 2 of the recovery period)

															Crysta	als				
Dose	No. of		Eryth	rocytes			Leuk	cocytes		_		M				Ca			Ams	
(mg/kg/day	y) animals	_	1+	2+	3+		1+	2+	3+		- 1+	- '	2+	3+		1+	2+		1+	2+
0	5	5				5					1 1		2	1	5			5		
500	5	5				5				1	2 2		1		5			5		
						Epithelia	al cells							(Casts				Fat	
Dose	No. of			Sq			R			S			G		Н		W		globule	S
(mg/kg/day	y) animals		1+	2+	3+		1+_	2+		1+	2+	_	1+		1+		1+		1+	2+
0	5	2	3			5			5			5		5		5		5		
500	5	3	2			5			5			5		5		5		5		

-: Not observed, 1+: A few in some fields, 2+: A few in all fields, 3+: Many in all fields.

Crystals
Mg(ammonium magnesium phosphate)
Ca(calcium carbonate)

Ams(amorphous)

Epithelial cells
Sq(squamous)
R(round)
S(spindle)

Casts G(granule)

H(hyaline)
W(waxy)

Table 14-1 Urinary findings of female rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity study

8.7

2.7

±

1

Dose	No. of animals	Color	Cloudy	Volume a '	Specific a ' gravity			pl	H					Protei	n
(mg/kg/day	')	PY	<u> </u>	(mL/18hr)		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5		±	1+	2
0	5	5	5	7.5 ± 1.5	1.063 ± 0.006		1			1	3	2	2	1	

3+

2

100	5			5		5			7.5			1.064						1		4	3	1	1		
								±	2.8		±	0.017													
500	5			5		5			6.9			1.058							l	4	1		1		3
								±	2.7		±	0.016													
Dose	No. of		Gluc	ose			Ketone	e bod	v			O	cult	blood	1			Bili	uhin			Ī	Irob	linogen	
(mg/kg/day		ls —	±	1+	2+		±	1+		2+	_		1+		+	3+		1+	2+	3+	0.	1	1	2	
<u>, , , , , , , , , , , , , , , , , , , </u>																									
n	5	5				5					5						5				5				

1.061

± 0.011

1

1

3

3

5

5

20

20

5

Color: PY(pale yellow).

Cloudy: -(negligible), 1+(cloudy).

Protein: -(negligible), $\pm(15\sim30\text{mg/dL})$, 1+(30mg/dL), 2+(100mg/dL), 3+(300mg/dL).

Glucose: $-(\text{negligible}), \pm (0.1g/dL), 1 \pm (0.25g/dL), 2 \pm (0.5g/dL).$

5

Ketone body: $-(\text{negligible}), \pm(5\text{mg/dL}), 1+(15\text{mg/dL}), 2+(40\text{mg/dL}).$

5

5

Occult blood: -(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Urobilinogen: Ehrlich unit/dL.

Bilirubin: -(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

 <sup>100
 5
 5
 5
 5
 5
 5

 500
 5
 5
 5
 4
 1
 5
 5</sup>

a): Mean±S.D.

Table 14-2 Urinary findings of female rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity study

/ A	- 1		1					١.
CUn	week	4 nt	the	admi	nist	ration	period	2

T VIII WEEK														Crysta	als				
Dose	No. of		Eryth	rocytes			Leuk	cocytes				Mg			Ca			Ams	
(mg/kg/day)) animals		1+	2+	3+		1+	2+	3+		1+	2+	3+		1+	2+		1+	2+
0	5	5				5				3		2		5			5		
20	5	5				5				5				5			5		
100	5	5				5				3	2			5			5		
500	5	4	1			4	1			5				5			5		

						Epithelia	d cells					Cε	ısts			I	at	
Dose	No. of			Sq]	R		S		G		H		W		lobules	
(mg/kg/day)	animals	_	1+	2+	3+		1+	<u></u>	1+		1+		1+		1+		1+	2+
0	5	1	4			5		5		5		5		5		5		
20	5		5			5		5		5		5		5		5		
100	5	2	3			5		5		5	1	5		5		5		
500	5	2	3			5		5		5	ı	5		5		5		

^{-:} Not observed, 1+: A few in some fields, 2+: A few in all fields, 3+: Many in all fields.

Crystals
Mg(ammonium magnesium phosphate)
Ca(calcium carbonate)
Ams(amorphous)

Epithelial cells
Sq(squamous)
R(round)
S(spindle)

Casts
G(granule)
H(hyaline)
W(waxy)

Table 14-3 Urinary findings of female rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity study

Dose	2 of the recor No. of animals	Color	Cloudy	Volume ^{a)}	Specific a' gravity			pΗ	I					Protei	n		
(mg/kg/day		PY	<u> </u>	(mL/18hr)		6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5		±	1+	2+	3+	4+
0	5	5	5	9.0	1.057						5	1	2	2			
				± 3.7	± 0.013												
500	5	5	5	9.6	1.046				2	3 *	r*		1	1		1	2
				± 4.1	± 0.011												
Dose	No. of	Glucose		Ketone body	Occu	lt blood			Ur	obilino	ogen		·	Bilirub	in		
(mg/kg/day) animals =	± 1+	2+ -	± 1+ 2+	_ ±	1+ 2+	F	 0 .	1	1	2		- 1	+ 2	<u>}</u> +		

Dose	No. of		Gluco	se			Ketone	body			Occ	ult blo	od	 U	robilii	nogen		Biliri	ubin	_	
(mg/kg/day)	animals	_	±	1+	2+		±	1+	2+	_	±	1+	2+	0.1	1	2		1+	2+		
0	5	5				5				5				5			5				
500	5	5				5				5				5			5				

a): Mean±S.D.

Color :PY(pale yellow).

Cloudy: -(negligible), 1+(cloudy).

Protein: $-(\text{negligible}), \pm (15 \sim 30 \text{mg/dL}), 1 + (30 \text{mg/dL}), 2 + (100 \text{mg/dL}), 3 + (300 \text{mg/dL}).$

Glucose: $-(\text{negligible}), \pm(0.1\text{g/dL}), 1\pm(0.25\text{g/dL}), 2\pm(0.5\text{g/dL}).$

Ketone body: -(negligible), $\pm(5\text{mg/dL})$, 1+(15mg/dL), 2+(40mg/dL).

Occult blood: -(negligible), ±(trace), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

Urobilinogen: Ehrlich unit/dL.

Bilirubin: -(negligible), 1+(slight), 2+(moderate), 3+(marked).

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

Study No. 06-086

Table 14-4 Urinary findings of female rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity study

⟨ On week 2 of the recovery period ⟩

															Crysta	als				
Dose	No. of		Eryth	rocytes			Leuk	cocytes				M	ζ			Ca			Ams	
(mg/kg/day	y) animals	_	1+	2+	3+		1+	2+	3+		- 1	+ !	2+ 3	+		1+	2+		1+	2+
0	5	5				5				;	3		2		5			5		
500	5	5				5				;	3 1		1		5			5		
						Epithelia	ıl cells							Ca	asts				Fat	
Dose	No. of			Sq			R			S			G		H		W		globules	3
(mg/kg/day) animals	_	1+	2+	3+	_	1+	2+		1+	2+		1+		1+		1+	_	1+	2+
0	5	1	4			5			5			5		5		5		5		
500	5	2	3			5			5			5		5		5		5		

-: Not observed, 1+: A few in some fields, 2+: A few in all fields, 3+: Many in all fields.

Crystals
Mg(ammonium magnesium phosphate)
Ca(calcium carbonate)
Ams(amorphous)

Epithelial cells
Sq(squamous)
R(round)
S(spindle)

Casts G(granule) H(hyaline) W(waxy)

Table 15-1 Hematological findings of male rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity test

	A 4	1	^	. 1	•			. •	
<	Ate	nd	ot	the	adm	ını	stra	tion	period >

Dose	No. of	RBC	Hb	Ht	MCV	MCH	MCHC	Ret.	PT
(mg/kg/day)	animals	$(10^4/\mu \mathrm{L})$	(g/dL)	(%)	(fL)	(pg)	(%)	(‰)	(sec)
0	5	809 ± 32	$\begin{array}{c} 15.9 \\ \pm 0.5 \end{array}$	48.4 ± 1.2	60 ± 2	$\begin{array}{c} 19.7 \\ \pm 0.6 \end{array}$	$\begin{array}{c} 32.9 \\ \pm 0.3 \end{array}$	$\begin{array}{c} 30.7 \\ \pm 7.0 \end{array}$	$\begin{array}{c} 14.0 \\ \pm 0.7 \end{array}$
20	5	$\begin{array}{cc} 763 \\ \pm & 38 \end{array}$	$\begin{array}{c} 15.2 \\ \pm 1.1 \end{array}$	$\begin{array}{c} 46.8 \\ \pm 3.5 \end{array}$	$\begin{array}{cc} & 62 \\ \pm & 2 \end{array}$	$\begin{array}{c} 19.9 \\ \pm 0.5 \end{array}$	$\begin{array}{c} 32.4 \\ \pm 0.3 \end{array}$	$\begin{array}{c} 29.1 \\ \pm 6.9 \end{array}$	13.8 ± 0.4
100	5	781 ± 33	15.1 ± 0.7	46.5 ± 1.9	$\begin{array}{cc} & 60 \\ \pm & 2 \end{array}$	$\begin{array}{c} 19.4 \\ \pm 0.6 \end{array}$	$\begin{array}{c} 32.5 \\ \pm 0.2 \end{array}$	$\begin{array}{r} 42.8 \\ \pm 11.8 \end{array}$	$\begin{array}{c} 13.5 \\ \pm 0.2 \end{array}$
500	5	828 ± 40	$\begin{array}{c} 16.0 \\ \pm 0.5 \end{array}$	48.8 ± 0.8	$\begin{array}{cc} 59 \\ \pm & 2 \end{array}$	19.4 ± 0.6	$\begin{array}{c} 32.8 \\ \pm 0.5 \end{array}$	$\begin{array}{r} 25.3 \\ \pm 11.8 \end{array}$	$\begin{array}{c} 13.4 \\ \pm 0.5 \end{array}$
Dose	No. of	APTT	Plat.	WBC		Differ	ential leukocy	te counts (%)	
Dose (mg/kg/day)		APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ / μ L)	WBC (10²/ μ L)	Baso.	Differ Eosin.	ential leukocy Neutro.	te counts (%) Lymph.	Mono.
					Baso. 0.0 ± 0.0				Mono. 1.6 ± 0.7
(mg/kg/day)	animals	(sec) 22.1	(10 ⁴ / μ L)	(10 ² / μ L) 53	0.0	Eosin.	Neutro.	Lymph. 85.0	1.6
(mg/kg/day) 0	animals 5	(sec) 22.1 ± 2.7 21.1	153 ± 19 147	$ \begin{array}{c} (10^{2}/ \mu \text{ L}) \\ 53 \\ \pm 15 \end{array} $	± 0.0 ± 0.0	Eosin. 0.8 ± 0.2 0.9	Neutro. 12.6 ± 3.0 12.8	Lymph. 85.0 ± 2.6 84.0	1.6 ± 0.7 2.3

Each value is expressed as mean±S.D.

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

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

Table 15-2 Hematological findings of male rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity test

•		٠,	•			
<	Αt	end.	nt	the	recovery	hornod >

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ / μ L)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	798 ± 23	15.1 ± 0.6	45.3 ± 1.6	57 ± 2	18.9 ± 0.6	$\begin{array}{c} 33.3 \\ \pm 0.2 \end{array}$	$\begin{array}{c} 32.2 \\ \pm 6.1 \end{array}$	12.6 ± 0.3
500	5	806 ± 31	15.9 * ± 0.5	48.9 ** ± 1.5	61 ** ± 2	19.8 * ± 0.5	32.6 * ± 0.6	50.6 ** ± 9.5	12.7 ± 0.4
Dose	No. of	APTT	Plat.	WBC		Differ	ential leukocy	te counts (%)	_
(mg/kg/day)	animals	(sec)	$(10^4/\mu \mathrm{L})$	$(10^2/\mu { m L})$	Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono.
0	5	20.4	144	76	0.0	1.1	18.6	76.1	4.2
		± 0.9	± 15	± 14	± 0.0	± 0.5	± 3.8	± 4.6	± 1.0
500	5	21.0	157	81	0.0	1.4	19.2	75.3	4.1
		± 2.0	± 4	± 12	± 0.0	± 1.5	± 4.0	± 4.3	± 0.3

Each value is expressed as mean±S.D.

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

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

Table 16-1 Hematological findings of female rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity test

Dose ng/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ / μ L)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	758 ± 20	$\begin{array}{c} 14.6 \\ \pm 0.5 \end{array}$	43.5 ± 1.0	57 ± 1	$\begin{array}{c} 19.3 \\ \pm 0.5 \end{array}$	$\begin{array}{c} 33.6 \\ \pm 0.5 \end{array}$	37.6 ± 4.3	$\begin{array}{c} 13.8 \\ \pm 0.5 \end{array}$
20	5	761 ± 38	$\begin{array}{c} 14.7 \\ \pm 0.7 \end{array}$	$\begin{array}{c} 43.6 \\ \pm 1.7 \end{array}$	$\begin{array}{cc} & 57 \\ \pm & 2 \end{array}$	19.3 ± 0.8	33.6 ± 0.6	33.3 ± 6.6	13.7 ± 0.5
100	5	748 ± 63	14.7 ± 1.1	$\begin{array}{c} 43.8 \\ \pm 2.7 \end{array}$	59 ± 2	19.7 ± 0.3	$\begin{array}{cc} 33.5 \\ \pm & 0.5 \end{array}$	$\begin{array}{c} 41.9 \\ \pm 12.3 \end{array}$	13.3 ± 0.3
500	5	733 ± 61	$\begin{array}{c} 14.4 \\ \pm 0.7 \end{array}$	$\begin{array}{c} 43.1 \\ \pm 1.3 \end{array}$	59 ± 5	19.7 ± 1.1	$\begin{array}{c} 33.4 \\ \pm 0.9 \end{array}$	49.3 ± 16.8	13.2 ± 0.8
Dose	No. of	APTT	Plat.	WBC		Diffe	rential leukocy	te counts (%)	
ng/kg/day)	animals	(sec)	$(10^4/\mu { m L})$	$(10^2/\mu {\rm L})$	Baso.	Eosin.	Neutro.	Lymph.	Mono
0	5	18.0 ± 1.3	127 ± 20	53 ± 8	0.0 ± 0.0	$\begin{array}{cc} 1.4 \\ \pm & 0.3 \end{array}$	$\begin{array}{c} 12.7 \\ \pm 2.7 \end{array}$	83.8 ± 2.0	2.1 ± 0.7
20	5	18.7 ± 1.8	131 ± 9	40 ± 10	$\begin{array}{c} 0.0 \\ \pm 0.0 \end{array}$	$\begin{array}{c} 1.1 \\ \pm 0.5 \end{array}$	$\begin{array}{c} 14.2 \\ \pm 4.3 \end{array}$	$\begin{array}{cc} 83.0 \\ \pm & 5.2 \end{array}$	1.7 ± 0.8
100	5	$\begin{array}{c} 17.6 \\ \pm 0.9 \end{array}$	129 ± 15	32 ** ± 8	$\begin{array}{c} 0.0 \\ \pm 0.0 \end{array}$	1.3 ± 0.5	22.5 * ± 7.1	73.1 * ± 6.8	3.1 ± 0.8

Each value is expressed as mean±S.D.

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

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

Table 16-2 Hematological findings of female rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity test

< At end of	the	recovery	period	>
-------------	-----	----------	--------	---

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	RBC (10 ⁴ / μ L)	Hb (g/dL)	Ht (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (%)	Ret. (‰)	PT (sec)
0	5	754 ± 51	14.4 ± 1.0	$\begin{array}{c} 42.6 \\ \pm 2.9 \end{array}$	56 ± 1	19.1 ± 0.2	33.9 ± 0.2	33.6 ± 11.8	13.4 ± 0.3
500	5	599 ** ± 62	12.5 * ± 1.1	$\begin{array}{c} 39.3 \\ \pm 2.8 \end{array}$	66 * ± 5	21.0 ± 1.6	31.9 ** ± 0.6	67.5 * ± 22.3	13.2 ± 1.3
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	APTT (sec)	Plat. (10 ⁴ / μ L)	WBC (10 ² / μ L)	Baso.	Differ Eosin.	rential leukocy Neutro.	te counts (%) Lymph.	Mono.
0	5	17.8 ± 1.6	130 ± 20	47 ± 8	0.0 ± 0.0	1.3 ± 0.4	19.8 ± 4.6	76.5 ± 4.9	2.4 ± 0.8
	5	17.8	158	49	0.0	1.4	25.8	70.1	2.7

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

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

Table 17-1 Blood biochemical findings of male rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity test

At end of the Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	322 ± 147	70 ± 9	30 ± 3	738 ± 186	0.41 ± 0.17	5.80 ± 0.24	2.88 ± 0.16	0.99 ± 0.06	68 ± 13	29 ± 9
20	5	$\begin{array}{c} 260 \\ \pm 125 \end{array}$	69 ± 6	27 ± 2	665 ± 190	$\begin{array}{c} 0.39 \\ \pm \ 0.24 \end{array}$	$5.76 \\ \pm 0.20$	2.81 ± 0.09	$\begin{array}{c} 0.95 \\ \pm \ 0.04 \end{array}$	62 ± 12	31 ± 10
100	5	391 ± 165	69 ± 9	30 ± 6	673 ± 52	$\begin{array}{c} 0.53 \\ \pm \ 0.12 \end{array}$	$5.81 \\ \pm 0.19$	$\begin{array}{c} 2.90 \\ \pm \ 0.14 \end{array}$	1.00 ± 0.05	63 ± 13	41 ± 20
500	5	395 ± 47	70 ± 6	34 ± 7	611 ± 135	0.68 ± 0.37	$5.77 \\ \pm 0.22$	$\begin{array}{c} 2.73 \\ \pm \ 0.30 \end{array}$	$\begin{array}{c} 0.90 \\ \pm \ 0.13 \end{array}$	109 ± 38	60 * ± 16
Dose	No. of	Glu.	DIIN	A			P				
(mg/kg/day)	animals	(mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	(mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
(mg/kg/day) 0											
	animals	(mg/dL) 157	(mg/dL) 10.7	(mg/dL) 0.34	(mg/dL) 0.26	(mg/dL) 9.7	(mg/dL) 8.1	(mEq/L)	(mEq/L) 5.02	(mEq/L) 106	
0	animals 5	(mg/dL) 157 ± 4 151	(mg/dL) 10.7 ± 2.0 8.9	(mg/dL) 0.34 ± 0.03 0.35	(mg/dL) 0.26 ± 0.03 0.26	(mg/dL) 9.7 ± 0.2 9.5	(mg/dL) 8.1 ± 0.8 8.2	(mEq/L) 146 ± 1 147	5.02 ± 0.10 4.94	(mEq/L) 106 ± 1 106	

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

Table 17-2 Blood biochemical findings of male rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity test

1	Δ÷	hra	of the	recovery	nariod)	,

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	342 ± 73	72 ± 5	34 ± 3	404 ± 68	$\begin{array}{c} 0.50 \\ \pm \ 0.16 \end{array}$	$5.70 \\ \pm 0.18$	$\begin{array}{c} 2.83 \\ \pm \ 0.16 \end{array}$	0.98 ± 0.06	70 ± 10	75 ± 24
500	5	$\begin{array}{c} 413 \\ \pm 132 \end{array}$	73 ± 2	38 ± 5	481 ± 77	$\begin{array}{c} 0.43 \\ \pm \ 0.14 \end{array}$	$5.69 \\ \pm 0.10$	$\begin{array}{c} 2.72 \\ \pm \ 0.17 \end{array}$	$\begin{array}{c} 0.92 \\ \pm \ 0.09 \end{array}$	97 ± 25	88 ± 46
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	152 ± 13	15.2 ± 1.9	0.34 ± 0.03	0.31 ± 0.02	9.8 ± 0.3	6.9 ± 0.3	146 ± 1	4.85 ± 0.19	105 ± 1	
500	5	150 ± 12	17.2 ± 2.3	0.34 ± 0.03	$\begin{array}{c} 0.27 \\ \pm 0.06 \end{array}$	9.3 * ± 0.3	7.5 ± 0.5	146 ± 1	5.30 * ± 0.39	105 ± 2	

Each value is expressed as mean±S.D.

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

Table 18-1 Blood biochemical findings of female rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity test

Dose (mg/kg/day)	No. of animals		LDH (IU/L)		AST IU/L)		ALT U/L)		ALP IU/L)		· -GTP (IU/L)		T.P. g/dL)	(Alb. (g/dL)		A/G		-Cho. ng/dL)		T.G. ng/dL)
0	5	±	337 128	±	75 11	±	27 9	±	406 51	±	1.14 1.01		6.09 0.19	±	3.08 0.25	±	1.03 0.11	±	76 7	±	$\frac{12}{2}$
20	5	±	302 83	±	69 11	±	22 4	±	396 75	±	1.06 0.77		5.90 0.20	±	2.98 0.17	±	1.02 0.08	±	66 20	±	19 9
100	5	±	405 83	±	68 8	±	23 2	±	372 85	±	0.73 0.28		5.90 0.26	±	2.92 0.16	±	0.98 0.06	±	79 8	±	28 * 10
500	5	±	534 187	±	62 14	±	32 10	±	327 124	±	2.09 1.01		5.67 0.23	±	2.46 0.71	±	0.81 0.31	±	257 * 237	±	230 * 396
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	(1	Glu. ng/dL)		BUN ng/dL)		rea. g/dL)		Γ-Bil. ng/dL)	(1	Ca ng/dL)	(n	P ng/dL)	(r	Na nEq/L)	(r	K nEq/L)	(n	Cl nEq/L)		
0	5	±	107 6	±	10.8 2.1		0.42 0.01		0.24 0.04	±	9.7 0.3	±	7.5 0.3	±	147 1	±	4.84 0.22	±	107 1		
20	5	±	123 13	±	13.0 2.2		0.41 0.04		0.21 0.02	±	9.5 0.3	±	7.7 0.9	±	147 1	±	4.72 0.34	±	107 2		
100	5	±	135 ** 12	· ±	12.4 3.4		0. 45 0.13		0.24 0.04	±	9.4 0.3	±	7.5 0.6	±	147 1	+	5.03 0.41	±	108 1		

0.26

 \pm 0.03

9.4

0.4

8.3

± 1.0

149

5.16

 \pm 0.58

107

1

Each value is expressed as mean±S.D.

5

500

152 **

14.2

± 4.0

0.35

 \pm 0.04

^{*:} Significantly different from control at 5% level of probability

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

Table 18-2 Blood biochemical findings of female rats treated with ethyl carbamate in the 28-day repeated dose oral toxicity test

,	A 4		^	. 1			
<	Αt	end	OT.	the	recovery	period	>

Dose (mg/kg/day)	No. of animals	LDH (IU/L)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	T.P. (g/dL)	Alb. (g/dL)	A/G	T-Cho. (mg/dL)	T.G. (mg/dL)
0	5	283 ± 67	79 ± 13	$\begin{array}{cc} & 31 \\ \pm & 4 \end{array}$	423 ± 90	0.72 ± 0.31	$6.27 \\ \pm 0.31$	$\begin{array}{c} 3.26 \\ \pm \ 0.26 \end{array}$	1.08 ± 0.08	78 ± 20	21 ± 6
500	5	367 ± 105	64 ± 34	31 ± 4	230 ** ± 80	1.24 ± 0.81	5.45 ** ± 0.25	2.18 ** ± 0.34	0.69 ** ± 0.18	182 ± 98	181 ± 190
Dose (mg/kg/day)	No. of animals	Glu. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Crea. (mg/dL)	T-Bil. (mg/dL)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	
0	5	134 ± 8	15.1 ± 0.5	0.47 ± 0.06	$\begin{array}{c} 0.22 \\ \pm \ 0.02 \end{array}$	9.6 ± 0.3	6.1 ± 0.4	146 ± 2	$\begin{array}{c} 4.57 \\ \pm \ 0.29 \end{array}$	106 ± 1	
500	5	130 ± 18	17.1 ± 4.3	0.38 * ± 0.05	0.17 ± 0.08	9.8 ± 0.6	7.9 * ± 1.1	146 ± 2	$\begin{array}{c} 5.42 \\ \pm \ 0.97 \end{array}$	104 ± 3	

Each value is expressed as mean±S.D.

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

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

-47-

Study No. 06-086

Table 19 Incidence of necropsy findings of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At end of	the adm	inistratio	n period		d of the
		Dose(mg/kg/day No.of animals	0 5	20 5	100 5	500 5	0 5	500 5
	Abnormalities detected		0	0	0	0	0	0

-48 -48

Study No. 06-086

Table 20 Incidence of necropsy findings of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade A	t end of	the adm	inistratio	n period		d of the
		Dose(mg/kg/day) No.of animals	0 5	20 5	100 5	500 5	0 5	500 5
Uterus	: Small	• +	5 0	5 0	5 0	3 2	5 0	5 0

Grade, -: Negative; +: Slight.

Table 21-1 Absolute and relative organ weights of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study < At end of the administration period >

Dose	No.of Animals	Body weight		Thymus	Heart	Liver	Kidney	Adrenal gland	Spleen	Testis	Epididy- mis	Pituitary gland	Thyroid gland
(mg/kg/da	у)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(mg)
0	5	325	1.97	0.53	1.13	9.66	2.59	66.3	0.58	3.29	0.82	11.8	23.1
Absolute		± 7	± 0.12	± 0.09	± 0.08	± 0.98	± 0.11	± 10.5	± 0.09	± 0.28	± 0.09	± 1.4	± 1.6
20	5	367 *	2.06	0.56	1.26	10.85	2.89	61.4	0.74 *	3.57	0.86	12.4	25.4
		± 25	± 0.07	± 0.09	± 0.11	± 0.99	± 0.17	± 2.9	± 0.07	± 0.12	± 0.04	± 0.7	± 3.6
100	5	341	2.02	0.53	1.21	11.19	2.66	59.8	0.69	3.32	0.82	11.7	23.7
		± 28	± 0.12	± 0.13	± 0.08	± 1.05	± 0.30	± 8.3	± 0.10	± 0.29	± 0.12	± 1.3	± 3,1
500	5	256 **	1.90	0.41	0.92 **	9.64	2.20 *	54.8	0.41 *	3.04	0.73	9.6 *	18.9
		± 21	± 0.15	± 0.09	± 0.09	± 1.25	± 0.20	± 13.2	± 0.10	± 0.22	± 0.07	± 0.6	± 3.1
0	5	325	0.60	0.16	0.35	2.97	0.80	20.3	0.18	1.01	0.25	3.6	7.1
Relative @		± 7	± 0.03	± 0.02	± 0.02	± 0.28	± 0.03	± 3.0	± 0.03	± 0.08	± 0.03	± 0.4	± 0.4
20	5	367 *	0.56	0.15	0.35	2.96	0.79	16.8	0.20	0.98	0.23	3.4	6.9
		± 25	± 0.02	± 0.03	± 0.02	± 0.12	± 0.03	± 1.7	± 0.02	± 0.08	± 0.02	± 0.1	± 0.9
100	5	341	0.60	0.16	0.36	3.29	0.78	17.7	0.20	0.97	0.24	3.4	7.0
		± 28	± 0.05	± 0.03	± 0.03	± 0.32	± 0.06	± 3.2	± 0.02	± 0.09	± 0.03	± 0.3	± 0.9
500	5	256 **	0.75 **	0.16	0.36	3.76 **	0.86	21.2	0.16	1.20	0.29	3.7	7.4
		± 21	± 0.05	± 0.02	± 0.02	± 0.27	± 0.04	± 3.6	± 0.03	± 0.14	± 0.04	± 0.3	± 1.3

^{@:} Relative organ weight per 100g body weight.
*: Significantly different from control at 5% level of probability.
**: Significantly different from control at 1% level of probability.

Table 21-2 Absolute and relative organ weights of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study < At end of the recovery period >

	Dose /kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver (g)	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Testis (g)	Epididy- mis (g)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
Absolute	0	5	432 ± 34	1.92 ± 0.07	0.53 ± 0.09	1.35 ± 0.05	12.69 ± 1.52	2.95 ± 0.25	67.2 ± 9.2	0.78 ± 0.15	3.44 ± 0.27	1.14 ± 0.13	12.2 ± 1.6	27.1 ± 4.0
	500	5	330 ** ± 25	1.86 ± 0.05	0.45 ± 0.07	1.12 * ± 0.13	10.44 * ± 0.62	2.30 ** ± 0.22	* 59.5 ± 6.7	0.63 ± 0.13	3.31 ± 0.21	0.97 * ± 0.09	9.5 * ± 0.5	22.3 ± 4.6
Relative @	0	5	432 ± 34	0.45 ± 0.03	0.12 ± 0.02	0.32 ± 0.02	2.93 ± 0.15	0.68 ± 0.06	15.7 ± 2.9	0.18 ± 0.03	0.80 ± 0.06	0.26 ± 0.03	2.8 ± 0.2	6.3 ± 0.6
	500	5	330 ** ± 25	0.57 ** ± 0.04	0.14 ± 0.01	0.34 ± 0.02	3.16 * ± 0.09	0.70 ± 0.01	18.1 ± 2.9	0.19 ± 0.03	1.01 ± 0.08	** 0.30 ± 0.04	$\begin{array}{c} 2.9 \\ \pm \ 0.2 \end{array}$	6.8 ± 1.4

^{@:} Relative organ weight per 100g body weight.

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

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

Table 22-1 Absolute and relative organ weights of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study < At end of the administration period >

Dose (mg/kg/day)	No.of Animals	Body weight (g)	Brain (g)	Thymus (g)	Heart (g)	Liver	Kidney (g)	Adrenal gland (mg)	Spleen (g)	Ovary (mg)	Pituitary gland (mg)	Thyroid gland (mg)
And the state of t												
0	5	209	1.89	0.54	0.85	6.18	1.70	70.1	0.50	91.3	14.4	19.1
Absolute		± 4	± 0.06	± 0.09	± 0.04	± 0.37	± 0.06	\pm 13.2	± 0.07	± 22.0	± 2.4	± 1.9
20	5	223	1.89	0.43	0.90	6.72	1.85	69.5	0.49	92.9	14.5	20.3
		± 26	± 0.12	± 0.08	± 0.09	± 1.02	± 0.30	± 6.6	± 0.13	± 24.8	± 1.9	± 2.1
100	5	206	1.79	0.38 **	0.83	6.49	1.65	69.3	0.46	76.6	12.2	17.7
		± 23	± 0.09	± 0.03	± 0.11	± 0.89	± 0.14	± 10.4	± 0.09	± 13.6	± 1.2	± 2.1
500	5	158 *	1.73 *	0.30 **	0.68 *	6.69	1.54	50.5 *	0.33 *	46.9 **	9.0 **	17.5
		± 7	± 0.06	± 0.08	± 0.05	± 0.88	± 0.10	± 8.2	± 0.06	\pm 8.2	± 1.2	± 2.3
0	5	209	0.90	0.26	0.41	2.95	0.81	33.6	0.24	43.7	6.9	9.2
Relative @		± 4	± 0.02	± 0.04	± 0.03	± 0.15	± 0.03	± 6.7	± 0.03	± 10.6	± 1.2	± 1.0
20	5	223	0.85	0.20	0.41	3.01	0.83	31.3	0.22	41.6	6.5	9.1
		± 26	± 0.07	± 0.04	± 0.02	± 0.13	± 0.05	± 2.4	± 0.04	± 9.1	± 0.6	± 1.0
100	5	206	0.87	0.19 *	0.40	3.14	0.80	33.7	0.22	37.0	6.0	8.7
		± 23	± 0.07	± 0.02	± 0.03	± 0.13	± 0.05	± 4.3	± 0.03	± 3.4	± 1.0	± 1.1
500	5	158 *	1.09 **	0.19 *	0.43	4.24 **	0.97 **	31.9	0.21	29.6 *	5.7	11.1
		± 7	± 0.08	± 0.05	± 0.03	± 0.70	± 0.10	± 5.4	± 0.04	± 5.0	± 0.8	± 1.8

^{@:} Relative organ weight per 100g body weight.

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

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

Study No. 06-086

Table 22-2 Absolute and relative organ weights of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Dose	No.of Animals	Body weight	Brain	Thymus	Heart	Liver	Kidney	Adrenal gland	Spleen	Ovary	Pituitary gland	Thyroid gland
(mg/kg/day)		(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(g)	(mg)	(g)	(mg)	(mg)	(mg)
0	5	252	1.87	0.37	0.88	6.97	1.81	70.8	0.51	93.0	15.5	20.5
Absolute		± 11	± 0.03	± 0.06	± 0.07	± 0.51	± 0.11	± 9.6	± 0.04	± 9.0	± 1.2	± 2.6
500	5	207 **	1.72 **	0.40	0.96 *	8.41	1.98	61.1	0.47	81.2	11.4 **	19.8
		± 22	± 0.04	± 0.15	± 0.03	± 1.67	± 0.35	± 1.8	± 0.15	\pm 13.5	± 2.3	± 5.5
0	5	252	0.74	0.15	0.35	2.76	0.72	28.0	0.21	36.9	6.1	8.1
Relative @		± 11	± 0.04	± 0.02	± 0.02	± 0.17	± 0.05	± 3.3	± 0.01	± 3.7	± 0.7	± 0.9
500	5	207 **	0.84 *	0.19	0.47 **	4.10 *	0.96 3	29.8	0.22	39.3	5.5	9.5
		± 22	± 0.08	± 0.06	± 0.05	± 0.92	± 0.15	± 2.6	± 0.07	± 4.8	± 1.1	± 2.4

^{@:} Relative organ weight per 100g body weight.

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

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

Table 23-1 Incidence of histopathological findings of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade		f the adm	At end of the recovery period			
		Dose(mg/kg/day) No.of animals	0 5	20 5	100 5	500 5	0 5	500 5
Heart	: Myocardial degeneration/fibrosis	•	4	#	#	4	#	#
		+	1	#	#	1	#	#
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	•	5	5	3	4	5	3
		+	0	0	2	1	0	2
	Necrosis, focal	•	5	5	4	5	5	
		+	0	0	1	0	0	(
	Microgramuloma	-	4	4	5	5	5	i
		+	1	1	0	0	0	(
Intestine	: Hypoplasia, lymphoid cell, Peyer's patches a	-	5	5	4	2	5	
		+	0	0	1	3	0	
Kidney	: Hyaline droplet, proximal tubular epithelium	•	4	#	#	4	#	i
		+	1	#	#	1	5 5 4 # 1 # 4 5 1 0 5 5 0 0 5 5 0 0 2 5 3 0 4 # 1 # 4 # 1 # 4 # 1 # 2 #	1
	Basophilic tubule, unilateral	•	5	#	#	4		7
		+	0	#	#	1	#	;
	Cyst, solitary, unilateral	-	5	#	#			:
		+	0	#	#	2	#	i
	Dilatation, distal tubule, unilateral	-	4	#	#	5	#	
		+	1	#	#	0	#	-

Grade, -: Negative; +: Slight; #: Not examined.

a: Including "Peyer's pathces: Hypoplasia, lymphoid cell" of 100 mg/kg group and 500 mg/kg recovery group.

Table 23-2 Incidence of histopathological findings of male rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At end o	f the adm	At end of the recovery period			
		Dose(mg/kg/day)				500	0	500
		No.of animals	5	5	5	5	5	5
Spleen	: Hypoplasia, lymphoid cell	•	5	5	5	0	5	2
		+	0	0	0	0	0	3
		++	0	0	0	5 **	0	0
	Hematopoiesis, extramedullary		0	0	0	0	0	0
		+	5	5	5	5	5	2
		++	0	0	0	0	0	3
	Deposit, pigment, brown	-	0	0	0	0	0	(
		+	5	5	5	5	5	5
Lymph nodes	: Hypoplasia, lymphoid cell	-	5	5	5	0	5	4
•		+	0	0	0	5 **	0	1
Bone marrow	: Hypocellularity	-	5	5	5	0	5	5
		+	0	0	0	5 **	0	(
	Hypercellularity	-	5	5	5	5	5	3
		+	0	0	0	0	0	2

No abnormalities were detected in the brain, pituitary, thyroid, parathyroid, thymus, trachea, lung, stomach, large intestine, adrenal, urinary bladder, testis, epididymis, prostate, seminal vesicle, spinal cord, sciatic nerve and eye ball from animals of control and 500 mg/kg group.

Grade, -: Negative; +: Slight; ++: Moderate.

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

Incidence of histopathological findings of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study Table 24-1

Organ Heart Liver	: Findings	Grade		At end o	f the adm	period	At end of the recovery period		
			Dose(mg/kg/day) No.of animals	0 5	20 5	100 5	500 5	0 5	500 5
Heart	: Myocardial degeneration/fibrosis	- +		4 1	#	#	3 2	# #	#
Liver	: Hypertrophy, hepatocyte, centrilobular	• +		5 0	5 0	5 0	0 5 **	5 0	3
	Degeneration, fatty, hepatocyte, focal	. +		5 0	4	4 1	5 0	5 0	5
	Congestion	- +		5 0	5 0	5 0	5 0	5 0	4
	Deposit, pigment, brown, Kupffer cell	- +		5 0	5 0	5 0	4 1	5 0	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
	Necrosis, focal	+		4 1	5 0	5 0	5 0	4 1	;
	Microgramuloma	+		4 1	4 1	5 0	5 0	5 0	(
	Single cell necrosis			5 0	5 0	5 0	5 0	5 0	4
Intestine	: Hypoplasia, lymphoid cell, Peyer's patches a	- +		5 0	5 0	4	1 4 *	5 0	;

Grade, -: Negative; +: Slight; ++: Moderate; #: Not examined.

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

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

a: Including "Peyer's pathces: Hypoplasia, lymphoid cell" of 100 mg/kg group and 500 mg/kg recovery group.

Table 24-2 Incidence of histopathological findings of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade		At end o	f the admi	At end of the recovery period			
Kidney			Dose(mg/kg/day) No.of animals	0 5	20 5	100 5	500 5	0 5	500
Kidney	: Basophilic tubule			5	4	4	1	5	
		+		0	1 b	1 b	2	0	(
		++		0	0	0	2 *	0	(
		+++		0	0	0	0	0	2
	Cellular infiltration, lymphocyte, cortex	-		5	5	4	5	5	
	, · · · ·	+		0	0	1	0	0	
	Cast, hyaline	-		5	5	5	4	5	
		+		0	0	0	0	0	
		++		0	0	0	1	0	
	Cyst, solitary, unilateral	•		4	5	5	5	5	
		+		1	0	0	0	0	
	Mineralization cortico-medullary junction, unilateral	-		4	4	5	5	5	
		+		1	1	0	0	0	
T hyroid	: Remnant, ultibranchial body	-		4	#	#	5	#	
		+		1	#	#	0	#	
Spleen	: Hypoplasia, lymphoid cell	-		5	5	3	0	5	
•		+		0	0	2	0	0	
		++		0	0	0	5 **	0	
	Congestion	-		5	5	5	5	5	
	•	+		0	0	0	0	0	

Grade, -: Negative; +: Slight; ++: Moderate; +++: Severe.

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

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

b : Unilateral.

Table 24-3 Incidence of histopathological findings of female rats treated with ethyl carbamate in the repeated dose 28-day oral toxicity study

Organ	: Findings	Grade	At en	d of the adm	At end of the recovery period			
					100 5	500 5	0 5	500 5
Spleen	: Hematopoiesis, extramedullary						0	0
(Continued)	. Hematopolesis, extramedulary	+	•	•			5	2
(Commudu)		++	No.of animals 5 5 5 5 5 .	0	3			
	Deposit, pigment, brown		0	0	0	0	0	(
	_ · · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	+	5	_			5	4
		++	0				0	1
Lymph nodes	: Hypoplasia, lymphoid cell		5	5	4	0	5	8
		+				5 **	0	5
Bone marrow	: Hypocellularity	•	5	5	5	1	5	
		+	0				0	(
		++	0	0	0	1 *	5 ** 0 1 5 3 0 1 * 0 5 5	(
	Hypercellularity	-	5	5	5	5	5	;
		+						2
Ovary	: Atrophy	-	5	5	5	3	5	į
		+	0	0			0	(
Uterus	: Atrophy	-	5	5	5	3	5	Į
		+	0	0	0	2	0	(
Vagina	: Atrophy	•	5	5	5	3	5	
		+	0	0	0	2	0	(

No abnormalities were brain, pituitary, parathyroid, thymus, trachea, lung, stomach, large intestine, adrenal, urinary bladder, spinal cord, sciatic nerve and eye ball from animals of control and 500 mg/kg group.

Grade, -: Negative; +: Slight; ++: Moderate; #: Not examined.
*: Significantly different from control at 5% level of probability.

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