



平成 15 年度

既存添加物の安全性に関する試験

(90 日間反復投与毒性試験)

ウルシロウのラットを用いる
90 日間反復経口投与毒性試験

国立医薬品食品衛生研究所 委託

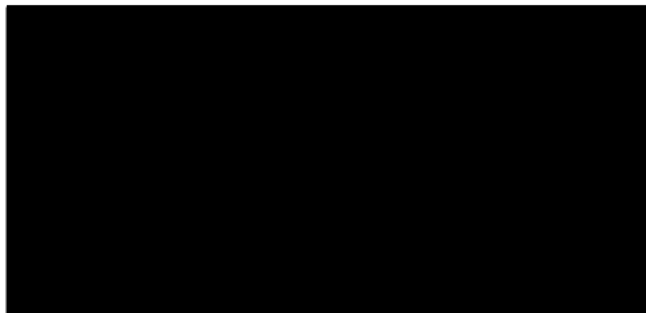




表 題 ウルシロウのラットを用いる 90 日間反復経口投与毒性試験

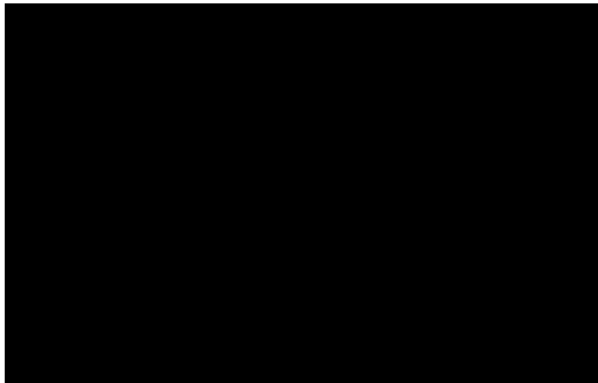
試験委託者 国立医薬品食品衛生研究所
東京都世田谷区上用賀 1-18-1

被験物質名 ウルシロウ

試験項目 ラットを用いる 90 日間反復投与毒性試験

試験実施施設

請負契約者



ウルシロウのラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験

試験責任者

要旨

ウルシロウをF344/DuCrj, SPF雌雄ラットにそれぞれ0 (対照), 100, 300及び1000 mg/kgの用量で13週間反復経口投与し, その毒性について検討した. なお, 対照として, トウモロコシ油を被験物質混合物と同容量の5 mL/kgで投与する群を設けた.

1. 投与期間を通して, いずれの群の動物においても死亡は認められなかった. また, 一般状態, 体重推移, 摂餌量及び眼科的検査においても, ウルシロウ各群の雌雄で被験物質投与に関連した変化は認められなかった.

2. 臨床検査では, 尿量, 尿浸透圧, 網状赤血球率, 蛋白質及び脂質系パラメータ, 並びにALTに有意な変動が認められたが, いずれも生理的あるいはほぼ生理的変動範囲内の軽度な変化であることから, 被験物質投与による腎機能, 造血系あるいは肝機能への影響ではないと判断し, NOEL (No-observed-effect level) の推定根拠から除外した.

3. 剖検, 器官重量及び病理組織学的検査では, 被験物質投与に関連した変化は認められなかった.

以上のように, いずれの検査においてもウルシロウ投与の影響は認められなかった. したがって, 本試験条件下における無影響量 (NOEL) は雌雄ともに1000 mg/kgと考えられた.

A. 目的

既存添加物, ウルシロウのラットを用いる90日間経口投与毒性試験を行い, 安全性評価の資料を得ることを目的とした.

B. 方法

1 被験物質および媒体

日本食品添加物協会より提供されたウルシロウ (ロット番号 [REDACTED]) を被験物質として使用した. 本被験物質は淡黄色粒状の固体 (扁平, 径5 mm程度), ワックス様であり, ガムベース, 光沢剤として使用されている. 媒体には, トウモロコシ油 (ロット番号 [REDACTED] ナカライテスク株式会社) を使用した. 被験物質は低温室の保管庫に冷暗所で密閉保存 (実測温度範囲

2.4~6.4°C) し, 媒体は室温保存 (実測温度範囲18~25°C) した.

2 使用動物及び飼育条件

5週齢のF344/DuCrj, SPFラット (供給源: 日本チャールス・リバー株式会社, 生産場: 厚木飼育センター) を雌雄各45匹購入し, 雄で6日間, 雌で7日間の検疫馴化を行った. この間に, 全例について一般状態の観察を毎日1回 (群分け日は2回) の頻度で, 入荷時を含め体重測定を3ないし4回行い, 異常がないことを確認したのち, 健康な動物のみそれぞれ雌雄各40匹を選んで6週齢で試験に使用した. 投与時の体重は, 雄が118.9~136.8 g, 雌が92.8~103.5 gであった. 動物は, 温度24°C (許

容範囲 21~27℃), 湿度 55% (許容範囲 35~75%), 照明 12 時間 (午前 7 時~午後 7 時) 及び換気回数 13~15 回/時に設定した飼育室 (11 番) でステンレススチール製ケージ (260W×200H×380D mm) に個別に収容して飼育した。ただし, 検疫馴化期間中は, 1 ケージ当たり 3 匹収容した。なお, 試験期間中の温度の実測値は最高 25℃, 最低 21℃, 湿度の実測値は最高 60%, 最低 24%であった。飼料は高圧蒸気滅菌処理した固型飼料 (CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社) を, 飲水は次亜塩素酸ナトリウムを添加 (約 2 ppm) した井戸水を自動給水装置又は給水瓶 (尿採取時) によりそれぞれ自由に摂取させた。飼料は財団法

人 日本食品分析センターにて, また, 飲水については株式会社鶴城にて分析を行い, いずれも許容基準に適合していることを確認した。飼育器材は高圧蒸気滅菌したものを使用した。ケージ架台は 4 週間に 1 回, ケージは 2 週間に 1 回, 受皿は週 2 回の頻度でそれぞれ交換するとともに, 飼育室は毎日清掃し, 消毒薬を浸したモップで清拭した。消毒薬は次亜塩素酸ナトリウム及び逆性石けん (2 種類) を 1 週間ごとに交えて用いた。

3 試験群構成, 投与量設定の根拠及び群分け

試験群構成を次表に示した。

試験群	投与量 (mg/kg)	濃度 (w/v%)	投与容量 (mL/kg)	性別	使用 動物数	動物番号
対照群	0	0	5	♂	10	101~110
				♀	10	151~160
低用量群	100	2	5	♂	10	111~120
				♀	10	161~170
中用量群	300	6	5	♂	10	121~130
				♀	10	171~180
高用量群	1000	20	5	♂	10	131~140
				♀	10	181~190

本試験の投与量は先に実施したウルシロウの 2 週間反復経口投与毒性予備試験 (投与量: 100, 300 及び 1000 mg/kg, 各群雄 3 匹, No. [REDACTED], [REDACTED]) の結果から設定した。投与期間を通して各群の動物で死亡の発生はなく, 一般状態の観察, 体重, 摂餌量, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 剖検及び器官重量のいずれの検査において

も, ウルシロウ投与に関連する毒性徴候は認められなかった。したがって, 本試験の投与量は, 「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」における最大投与量である 1000 mg/kg を高用量に設定し, 以下公比約 3 を以って 300 及び 100 mg/kg を中用量及び低用量に設定した。

群分けは, 投与開始の前日に, 眼科的検査における異常例を除き, 雄 42 匹及び雌

44 匹を対象として、その日の体重を基に層別連続無作為化法で行った。群分け後の動物には動物番号を刻印した耳標により個体識別するとともに、各ケージには試験番号、動物番号、投与量及び性別を表示したラベルを付けた。群分けで除外した残余の動物は試験系から除外した。

4 投与経路、投与方法及び投与期間

投与経路は、「食品添加物の指定及び使用基準改正に関する指針」で指定されていること、飼料（飲水）中の被験物質の分析が困難であることから、強制経口投与を選択した。動物には胃管（RZ-1、テフロン製、日本クレア株式会社）を用いて1日1回、週7日投与で13週間、毎日午前中に強制経口投与した。被験物質混合物は、35～40℃加温で溶液状態を維持させながら投与を行った。投与容量は5 mL/kgとし、個体ごとの投与液量は最新体重を基に算出した。対照群にはトウモロコシ油のみを同様に投与した。なお、投与開始日を投与1日として、投与開始週を投与1週目として起算した。

5 被験物質と媒体との混合物調製法及び調製頻度

必要量の被験物質にトウモロコシ油を加え約70℃加温下で溶解し、2、6及び20w/v%溶液を調製した。調製は用時に行い、調製後は35～40℃加温で溶液状態を維持させた。なお、本試験の有効成分の分析が不可能なことから、混合物中での安定性及び濃度分析は実施しなかった。

6 観察、検査及び測定頻度並びに方法

1) 一般状態の観察

投与期間中は毎日投与前、投与後1～2時間の2回、一般状態の観察及び生死の確認を行った。

2) 体重測定

週1回の頻度で測定し、最終投与日にも測定した。なお、剖検日に最終体重を測定した。

3) 摂餌量の測定

週1回の頻度で測定し、最終投与日にも測定した。飼料を入れた給餌器を秤量してケージにセットし、翌日の約24時間後に給餌器をケージから取り出して残量を秤量した。この差し引きを1日当たりの摂餌量とした。なお、摂餌量の表示は残量の測定日とし、残量測定日と体重測定日は同一日に実施した。

4) 眼科的検査

投与開始前並びに投与13週目に実施した。投与開始前の検査は全例について行い、投与13週目の検査は各群の雌雄とも動物番号の大きいものから5例ずつについて行った。外観を肉眼的に観察したのち、スリットランプ（SL-5、興和オプチメド株式会社）を用い、角膜、虹彩、結膜、水晶体及び硝子体の観察を行った。次いで眼底カメラ（RC-2、興和オプチメド株式会社）を用いて眼底の観察を行った。なお、水晶体、硝子体及び眼底の観察は散瞳剤（ミドリンP、参天製薬株式会社）の点眼後に行った。

5) 尿検査

投与13週目に実施した。検査日の投与前の時間帯（午前8～10時）に、すべての

動物を代謝ケージに個別に収容し、絶食・給水下で新鮮尿を採取した。その後、給餌・給水下で24時間蓄積尿を採取した。また、一部の動物でカリウム濃度が測定上限を超える値であったため、2倍希釈尿を用いてナトリウム、カリウム及びクロールの再測定を行い、いずれも再測定値を採用した。測定項目及び検査方法を次表に示した。

項目	方法	単位又は表示
尿量	メスシリンダー測定	mL
色調	肉眼的観察	
浸透圧	氷点降下法 OSMOMETER OM801, VOGEL 社	Osm/kg
ナトリウム	電極法 PVA- α III, 株式会社アナリティカル・インスツルメンツ	mEq/24hr
カリウム	電極法 PVA- α III, 株式会社アナリティカル・インスツルメンツ	mEq/24hr
クロール	電量滴定法 PVA- α III, 株式会社アナリティカル・インスツルメンツ	mEq/24hr

以上の6項目は24時間蓄積尿を用いて検査した。

PH	試験紙法	5-9
蛋白質	試験紙法	--~++++
ブドウ糖	試験紙法	--~++++
ケトン体	試験紙法	--~+++
ビリルビン	試験紙法	--~+++
潜血	試験紙法	--~+++
ウロビリノーゲン	試験紙法	<1, 1, 4, 8, 12 mg/dL

以上の7項目は新鮮尿を用いてプレテスト 8aII(和光純薬工業株式会社)により検査した。

尿沈渣：採取した新鮮尿を470×gで5分間遠心分離し、得られた沈渣を鏡検し、以下の基準で判定した。鏡検は、弱拡大(100倍)で全視野を観察し、標本内の有形成分が均等に分布していることを確認した。次いで、強拡大(400倍)で数視野を観察し、有形成分の判別と数量の算定を行った。

	-	+	++	+++
上皮細胞	1視野に3個未満	1視野に3個以上10個未満	1視野に10個以上20個未満	1視野に20個以上
赤血球	1視野に10個未満	1視野に10個以上30個未満	1視野に30個以上100個未満	1視野に赤血球が重なり合ったり過密状態で数の確認が不可能な場合

白血球	1 視野に 3 個未満	1 視野に 3 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上 40 個未満	1 視野に 40 個以上
円柱	すべての視野に皆無	すべての視野で 1 個以上	-	-
非細胞沈渣*	1 視野に 10 個未満	1 視野に 10 個以上 20 個未満	1 視野に 20 個以上 30 個未満	1 視野に結晶が重なり合ったり過密状態で数の確認が不可能な場合

倍率: ×400

*: 主に燐酸塩, 蓚酸塩結晶

6) 血液学的検査

投与期間終了後に, すべての動物を 18~24 時間絶食させたのち, ペントバルビタール・ナトリウム 30 mg/kg を腹腔内投与して麻酔したのち, 後大静脈腹部から血液約 2 mL を採取した. 血液凝固系検査には, 採取した血液の一部 0.9 mL を 3.8%クエン酸ナトリウム 0.1 mL を入れた試験管に分注し, 1,870×g で 15 分間遠心分離 (約 4°C) して得られた血漿を用いた. 他の検査には, 残りの血液約 1 mL を EDTA-2K 2 mg 加採血

ビン (SB-41, シスメックス株式会社) に分注したものをを用いた. 測定項目及び検査方法を次頁の表に示した. なお, EDTA-2K 2 mg 加血液の一部から血液塗抹標本として, 網状赤血球数用 (New methylene blue 超生体染色) 及び白血球百分比用 (好中球, 好酸球, 好塩基球, リンパ球及び単球, May-Grünwald-Giemsa 染色) を各 1 枚作製した. 検査結果より, 血液塗抹検査の必要性はないと判断したことから, 標本はそのまま保存した.

項目	方法	単位
白血球数	レーザー光学法	$\times 10^3/\mu\text{L}$
赤血球数 (RBC)	レーザー光学法	$\times 10^4/\mu\text{L}$
ヘモグロビン量 (Hgb)	シアンメトヘモグロビン法	g/dL
ヘマトクリット値	$\frac{\text{RBC} \times \text{MCV}}{10^3}$	%
平均赤血球容積 (MCV)	レーザー光学法	fL
平均赤血球血色素量 (MCH)	$\frac{\text{Hgb}}{\text{RBC}} \times 10^3$	pg
平均赤血球血色素濃度 (MCHC)	$\frac{\text{Hgb}}{\text{RBC} \times \text{MCV}} \times 10^5$	g/dL
網状赤血球率	RNA 染色レーザー光学法	%
血小板数	レーザー光学法	$\times 10^4/\mu\text{L}$
白血球百分率	レーザー光学法・酵素染色吸光度 散乱光量分類法	%

以上の 10 項目は総合血液学検査装置 (ADVIA 120, Bayer Diagnostics Manufacturing Ltd.) を用いて測定した。

プロトロンビン時間 (PT)	散乱光検出方式	秒
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	散乱光検出方式	秒

以上の 2 項目は全自動血液凝固測定装置 (Sysmex CA-5000, シスメックス株式会社) を用いて測定した。

7) 血液生化学的検査

血液学的検査用の採血に引き続き、後大静脈腹部から血液約 3 mL を採取し、室温で約 60 分間放置後、 $1,870 \times g$ で 10 分間

遠心分離 (約 4°C) し、得られた血清を検査に用いた。測定項目及び検査方法を次頁の表に示した。

項目	方法	単位
総蛋白質 (T. Protein)	Biuret 法	g/dL
アルブミン	BCG 法	g/dL
総ビリルビン (T. Bilirubin)	Vanadate oxidation 法	mg/dL
AST	UV-rate 法	IU/L
ALT	UV-rate 法	IU/L
γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP)	L-γ-Glutamyl-3-hydroxymethyl-4-nitroanilide 基質法	IU/L
アルカリ性フォスファターゼ (ALP)	p-Nitrophenylphosphate 基質法	IU/L
総コレステロール (T. Cholesterol)	COD-HDAOS 法	mg/dL
トリグリセライド	GPO-HDAOS 法, glycerol blanking 法	mg/dL
リン脂質	Choline oxidase-DAOS 法	mg/dL
グルコース	Hexokinase-G-6-PDH 法	mg/dL
尿素窒素 (BUN)	Urease-G1DH 法	mg/dL
クレアチニン	Jaffé 法	mg/dL
無機リン (IP)	PNP-XOD 法	mg/dL
カルシウム (Ca)	MXB 法	mg/dL

以上の 15 項目は自動分析装置 (7170, 株式会社日立製作所) を用いて測定した。

血清蛋白質分画 A/G 比	Cellulose acetate 膜電気泳動法 血清蛋白質分画より算出	%
------------------	---	---

以上の 2 項目は全自動電気泳動分析装置 (FED-III, コスモ株式会社) を用いて測定した。

ナトリウム (Na)	電極法	mEq/L
カリウム (K)	電極法	mEq/L
クロール (Cl)	電量滴定法	mEq/L

以上の 3 項目は電解質分析装置 (PVA-αIII, 株式会社アナリティカル・インスツルメンツ) を用いて測定した。

8) 剖検

投与期間終了時の採血後に、放血致死させ、速やかに解剖してすべての器官及び組織について異常の有無を検査した。動物は、剖検前に 18~24 時間絶食させた

脳
下垂体
顎下腺(舌下腺を含む)*
甲状腺(上皮小体を含む)
心臓
肺(気管支を含む)

胸腺
肝臓
脾臓
腎臓*
副腎*
精囊

前立腺
精巣*
精巣上部*
卵巣*
子宮

9) 器官重量の測定

剖検後、下記の器官重量を測定し、剖検日の体重を基に体重比器官重量を算出した。アスタリスクマークを付けた両側器官については、左右別々に測定し、その合計の値も算出した。

10) 病理組織学的検査

病理組織標本の作製

剖検後、すべての動物について、下記の各器官・組織を 10%中性緩衝ホルマリン溶液(ただし、眼球、視神経及びハーダー腺は 2.5%グルタルアルデヒド溶液で、精巣及び精巣上部はブアン液でそれぞれ前固定)で固定して保存した。対照群及び高用量群の各器官・組織についてパラフィン

切片としたのち、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。標本作製は、
で作成された試験計画書に基づき、
で実施 (GLP 適用) された。標本作製に関する GLP 調査は
の信頼性保証部門が担当した。

大脳
小脳
延髄
下垂体
脊髄(胸部)
眼球
視神経
ハーダー腺

舌
鼻腔(鼻甲介)
心臓
胸腺
肝臓
脾臓
脾臓
腎臓

腸間膜リンパ節
膀胱
精囊
前立腺
精巣上部
精巣
卵巣及び卵管
子宮

ジンバル腺
下顎部リンパ節
顎下腺
舌下腺
耳下腺
甲状腺
上皮小体
肺(気管支を含む)
気管

副腎
食道
胃
十二指腸
空腸
回腸
盲腸
結腸
直腸

膾
大腿骨(骨髄を含む)
胸骨(骨髄を含む)
乳腺
皮膚(下腹部)
大動脈(胸部)
坐骨神経
大腿二頭筋

病理組織学的検査

対照群及び高用量群の上記のすべての器官・組織について、病理組織学的検査を実施した。中用量群及び低用量群、並びに肉眼所見のみられた器官・組織については、高用量群の検査で被験物質投与の影響が認められなかったことから、病理組織学的検査は実施しなかった。

7 統計学的処理

体重、摂餌量、尿検査(数値データ)、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量及び体重比器官重量については、各群ごとに平均値と標準偏差を求め、Bartlett法により分散の均一性を検定した(有意水準5%)。分散が均一な場合はDunnettの多重比較検定を用いて、分散が不均一な場合はSteelの多重比較検定を用いて対照群との比較を行った。尿検査の試験紙法による結果及び尿色調については、グレードを数値に変換したのちSteelの多重比較検定を行った。また、剖検の結果についてはFisherの正確確率検定法により、病理組織学的検査の結果についてはMann-WhitneyのU検定法により検定を行

った。比較を行った群は、数値データの場合と同一とした。いずれの場合も有意水準を1及び5%とした。

C. 結果

1 一般状態

一般状態の観察結果をTable 1に示した。投与期間を通して、いずれの群の動物においても死亡は認められず、一般状態の変化は認められなかった。

2 体重

体重の推移をFig. 1及びTable 2に示した。投与期間を通して、ウルシロウ各群の雌雄で対照群とほぼ同様な体重推移を示した。

3 摂餌量

摂餌量の推移をFig. 2及びTable 3に示した。投与期間を通して、ウルシロウ各群の雌雄で被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

なお、有意な変化として、100 mg/kg 群

の雌で投与 78 日に摂餌量の高値, 300 mg/kg 群の雄で投与 8 日, 300 mg/kg 群の雌で投与 29 日, 1000 mg/kg 群の雌で投与 8 及び 71 日に摂餌量の低値が認められた。しかし, いずれも一過性の軽度な変化であり, 体重推移に変化は認められていないことから, 本変化の毒性学的意義はないと判断した。

4 眼科的検査

検査結果を Table 4 に示した。

投与開始前の検査では, 全例で変化は認められなかった。投与 13 週目の検査では, ウルシロウ各群の雌雄で変化は認められなかった。

5 尿検査

検査結果を Table 5 に示した。

1000 mg/kg 群の雄で尿量の高値及び浸透圧の低値が認められたが, 生理的変動範囲内の軽度な変化であった。100 及び 300 mg/kg 群の雄, 並びにウルシロウ各群の雌で各検査パラメータに変化は認められなかった。

6 血液学的検査

検査結果を Table 6 に示した。

1000 mg/kg 群の雄で網状赤血球率の低値が認められたが, 生理的変動範囲内の軽度な変化であった。その他, 300 mg/kg 群の雄で血小板数の高値が認められたが, 同様の変化は高用量群では認められておらず, 生理的変動範囲内の軽度な変化であることから, 被験物質投与との関連性はないと考えられた。また, 100 及び 300 mg/kg 群の雌で MCH の高値, ウルシロウ各群の雌

で MCHC の高値が認められたが, 赤血球数, ヘモグロビン量などのパラメータに変化は認められていないことから, 被験物質投与との関連性はないと判断した。100 mg/kg 群の雄で各検査パラメータに変化は認められなかった。

7 血液生化学的検査

検査結果を Table 7 に示した。

1000 mg/kg 群の雌で総蛋白質, アルブミン (量), A/G 比及びアルブミン比の高値, 並びに β -グロブリン比の低値が認められ, 同群の雄で ALT, 総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。更に, ALT の高値は 100 及び 300 mg/kg 群の雄にも認められた。しかし, いずれの変化も生理的あるいはほぼ生理的変動範囲内の軽度な変化であった。

その他, 100 mg/kg 群の雌でカルシウムの低値が認められたが, 同様の変化は高用量群では認められておらず, 生理的変動範囲内の軽度な変化であることから, 被験物質投与との関連性はないと考えられた。

8 剖検

検査結果を Table 8 に示した。

ウルシロウ各群の雌雄で被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

なお, 左又は右卵管の嚢胞が 100 及び 1000 mg/kg 群の雌各 1 例に認められたが, いずれも片側性的変化で, 出現頻度が低いことから, 被験物質投与との関連性はないと判断した。また, 肝臓の横隔膜面結節が対照群の雄 2 例及び雌 4 例, 100 mg/kg 群の雌 1 例, 300 mg/kg 群の雌雄各 2 例, 並びに 1000 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。

が、その発現頻度に対照群との差はないことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

これらのほか、右腎臓の灰白色腫瘍が対照群の雌 1 例に認められた。

9 器官重量

測定結果を Table 9 に示した。

ウルシロウ各群の雌雄で各測定パラメータに変化は認められなかった。

10 病理組織学的検査

検査結果を Table 10 に示した。

ウルシロウ各群の雌雄で被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

なお、下垂体前葉の嚢胞が 1000 mg/kg 群の雌 2 例に認められたが、出現頻度が低いことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。

その他、対照群及び 1000 mg/kg 群の動物で以下の変化が認められた。

肺では、肺動脈の鉍質沈着が対照群の雄 3 例、並びに 1000 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 1 例に認められた。

大腿骨骨髓では、巣状萎縮が対照群の雌 2 例及び 1000 mg/kg 群の雌雄各 1 例に認められた。

腎臓では、好塩基性尿細管が対照群の雄 3 例及び 1000 mg/kg 群の雄 3 例に認められ、皮髄境界部の鉍質沈着が対照群の雌 4 例及び 1000 mg/kg 群の雌 3 例に認められた。

甲状腺では、鰓後体遺残が対照群の雄 2 例及び雌 1 例、並びに 1000 mg/kg 群の雌 2 例に認められた。

ハーダー腺では、リンパ球性細胞浸潤が

対照群の雌 2 例及び 1000 mg/kg 群の雄 1 例に認められた。

これらの所見は、いずれも対照群と 1000 mg/kg 群との間で出現頻度及びその程度に差異はないことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。これらのほか、ジンバル腺の導管拡張が対照群の雌 1 例に認められた。

D. 考察および結論

ウルシロウの安全性に関する非臨床試験の一環として、ウルシロウを F344/DuCrj, SPF 雌雄ラットにそれぞれ 0 (対照), 100, 300 及び 1000 mg/kg の用量で 13 週間反復経口投与し、その毒性について検討した。なお、対照として、トウモロコシ油を被験物質混合物と同容量の 5 mL/kg で投与する群を設けた。

投与期間を通して、いずれの群の動物においても死亡は認められなかった。また、一般状態、体重推移、摂餌量及び眼科的検査においても、ウルシロウ各群の雌雄で被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査では、1000 mg/kg 群の雄で尿量の高値及び浸透圧の低値が認められたが、変化の程度は生理的変動範囲内の軽度なものであった。また、腎機能に関連する尿中電解質、血清 BUN 及びクレアチニンに変化はなく、腎臓の病理組織学的検査においても被験物質投与に関連した変化は認められていないことから、いずれの変化も被験物質投与の影響ではないと判断し、NOEL の推定根拠から除外した。

血液学的検査では、1000 mg/kg 群の雄で網状赤血球率の低値が認められたが、変化

の程度は生理的変動範囲内の軽度なものであった。また、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値に変化ははななく、造血系器官である骨髄や脾臓の病理組織学的検査においても被験物質投与に関連した変化は認められていないことから、本変化も被験物質投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。

血液生化学的検査では、1000 mg/kg 群の雌で総蛋白質、アルブミン（量）、A/G比及びアルブミン比の高値、並びにβ-グロブリン比の低値が認められたが、変化の程度は生理的あるいはほぼ生理的変動範囲内の軽度なものであった。これら蛋白質系の生化学的パラメータは、主に肝機能と関連することが知られている。しかし、他の肝機能に関連する逸脱酵素や脂質系パラメータに変動はなく、肝臓重量及び肝臓の病理組織学的検査においても何ら変化は認められていないことから、いずれの変化も被験物質

投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。一方、雄では、1000 mg/kg 群でALT、総コレステロール及びリン脂質の高値が認められ、更に、ALTの高値は100及び300 mg/kg 群にも認められた。しかし、いずれの変化も生理的変動範囲内の軽度なものであり、雌と同様に肝臓重量及び肝臓の病理組織学的検査で何ら変化は認められていないことから、いずれの変化も被験物質投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。

剖検、器官重量及び病理組織学的検査では、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように、いずれの諸検査においてもウルシロウ投与の影響は認められなかった。したがって、本試験条件下における無影響量（NOEL）は雌雄ともに1000 mg/kgと考えられた。

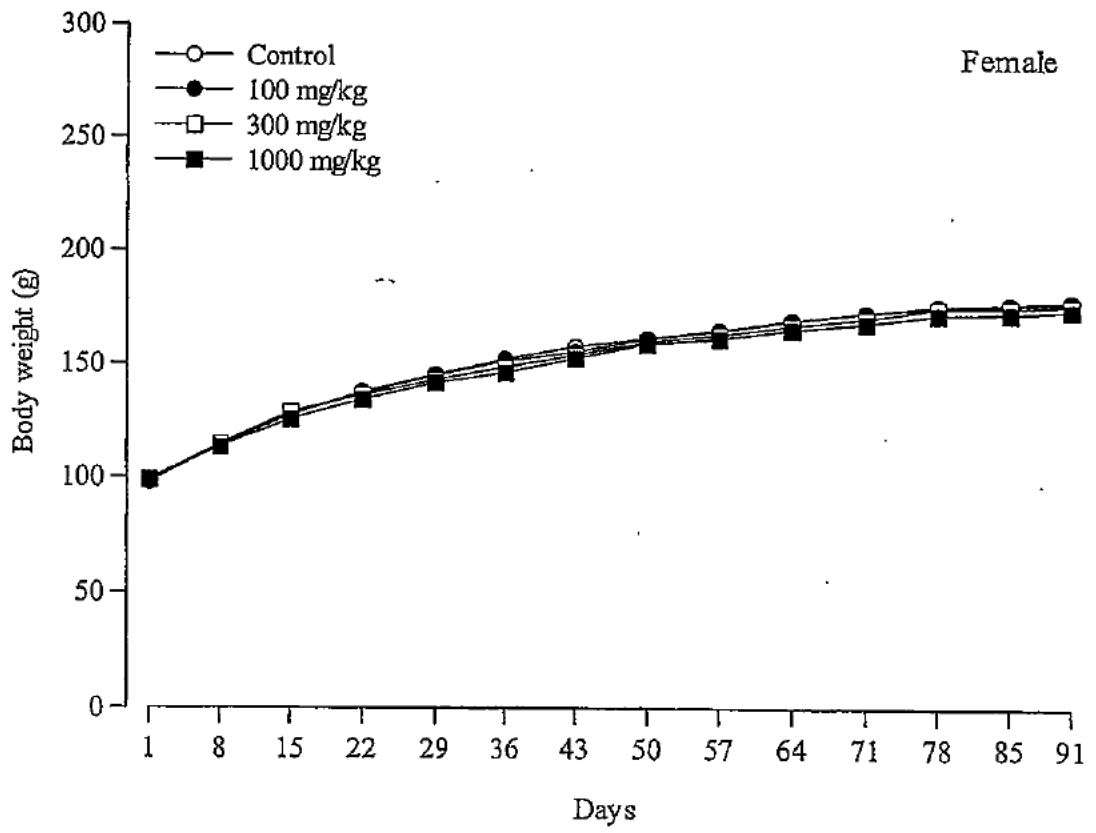
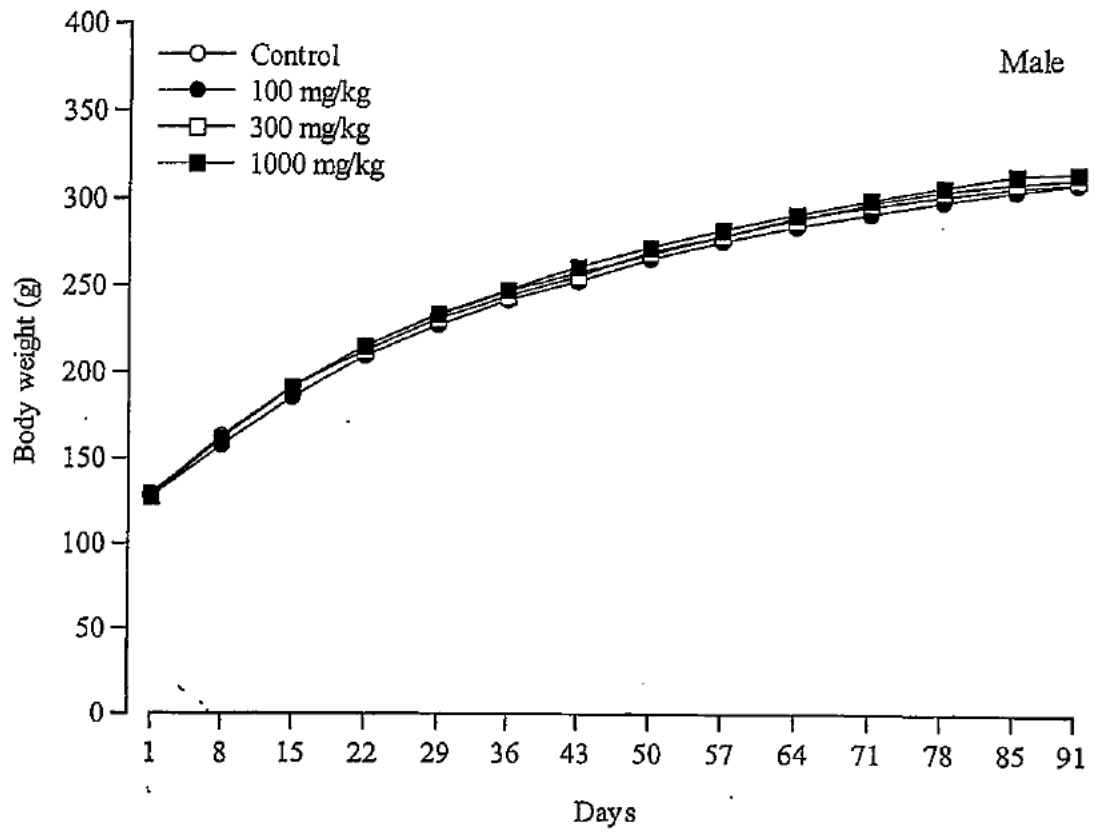


Fig 1. Body weight changes - Male, Female

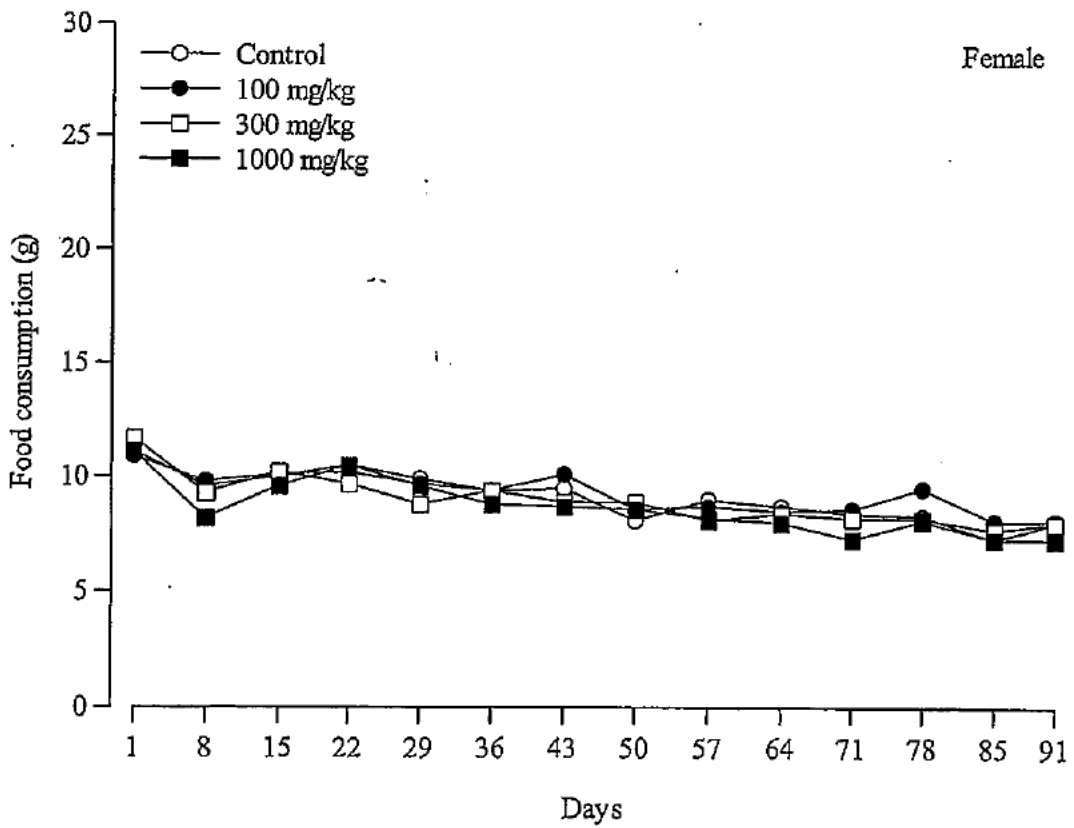
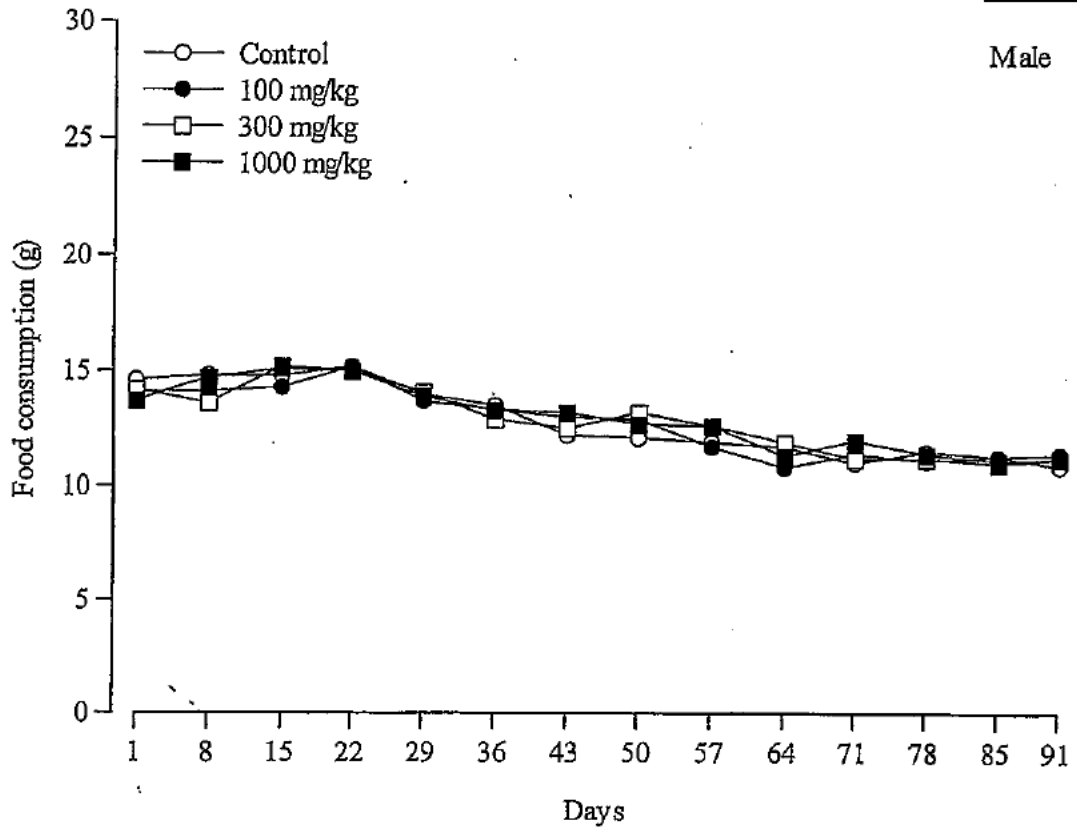


Fig 2. Food consumption -Male, Female

Table 1 Incidence of clinical signs
Male, Female

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																					
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	300 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1000 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	300 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
1000 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Table 1 - continued
Incidence of clinical signs
Male, Female

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																						
			23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
300 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
1000 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
300 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
1000 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Table 1 - continued
Incidence of clinical signs
Male, Female

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																									
			46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68			
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Table 1 - continued Incidence of clinical signs
Male, Female

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Clinical sign	Days																											
			69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91					
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10		
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Female	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
Male	Control	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	100 mg/kg	Number of examined	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		No abnormality	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	

Table 2 Body weights Male, Female

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Body weight(g) on day														
		1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	91	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	129.3	161.0	191.5	214.8	233.0	246.4	257.4	267.8	278.6	289.1	295.6	301.4	306.7	309.3
	S.D.	±4.3	±5.8	±7.9	±10.4	±11.7	±12.6	±13.3	±14.4	±15.1	±14.3	±15.0	±15.8	±17.5	±18.3	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		127.4	157.7	185.3	209.2	227.1	241.5	252.4	265.2	275.2	284.1	291.3	298.3	304.7	308.8	
S.D.	±4.4	±4.8	±5.3	±5.3	±7.9	±8.9	±9.0	±11.0	±12.3	±11.9	±13.3	±13.0	±13.4	±13.5		
300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	128.9	161.4	191.3	212.2	231.0	243.8	255.4	259.5	273.6	288.1	297.4	304.4	309.4	311.9	
S.D.	±4.3	±5.9	±6.5	±7.9	±9.2	±9.9	±11.0	±12.8	±13.6	±14.3	±14.6	±14.8	±14.4	±14.4		
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	127.5	161.5	191.1	214.7	233.7	247.2	260.8	272.0	282.2	291.1	299.2	306.7	313.9	315.3	
S.D.	±5.5	±7.1	±7.9	±7.7	±8.2	±7.7	±8.1	±9.4	±8.7	±9.4	±9.4	±8.7	±9.8	±10.0		
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	98.0	114.3	127.0	137.6	145.0	152.0	157.5	161.2	164.8	169.0	172.5	174.6	176.0	176.9
	S.D.	±2.7	±4.1	±3.2	±4.1	±5.7	±6.5	±5.8	±6.8	±6.6	±8.1	±7.6	±8.8	±8.8	±8.9	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		98.8	114.0	127.6	136.8	144.6	151.2	155.2	160.9	164.4	168.8	172.5	175.5	176.5	177.7	
S.D.	±2.6	±3.0	±3.3	±4.3	±5.4	±7.1	±7.9	±9.4	±9.9	±10.1	±10.2	±10.2	±9.4	±9.5		
300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	99.2	114.6	128.7	136.1	142.8	148.4	153.8	159.7	162.7	166.7	169.9	174.4	174.9	175.9	
S.D.	±2.5	±3.3	±3.7	±4.1	±4.9	±5.9	±7.6	±7.0	±7.1	±8.6	±9.0	±9.6	±8.0	±7.6		
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	99.0	113.4	125.4	134.2	141.5	146.1	152.4	158.7	161.1	165.0	167.8	171.6	172.2	173.7	
S.D.	±2.3	±3.4	±4.4	±5.9	±7.6	±6.9	±8.4	±8.7	±10.1	±9.7	±9.8	±10.1	±10.2	±11.4		

Not significantly different from control.

Table 3 Food consumption
Male, Female

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Food consumption(g) on day														
		1	8	15	22	29	36	43	50	57	64	71	78	85	91	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	14.6	14.8	14.8	15.2	14.0	13.5	12.2	12.1	11.9	11.7	11.0	11.5	11.3	10.9
	S.D.	±1.4	±1.0	±1.4	±1.3	±0.9	±0.8	±1.0	±1.0	±1.1	±0.9	±1.0	±1.4	±1.1	±1.3	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		14.1	14.1	14.3	15.2	13.7	13.3	13.0	12.9	11.7	10.8	11.4	11.1	11.3	11.4	
S.D.	±1.4	±1.0	±1.2	±1.1	±1.3	±1.4	±1.1	±1.1	±1.1	±1.2	±1.2	±1.1	±1.1	±0.9	±1.4	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	14.2	13.6*	15.2	15.0	14.1	12.9	12.5	13.2	12.6	11.9	11.2	11.2	11.0	11.2
	S.D.	±0.9	±1.2	±1.6	±1.2	±1.2	±1.1	±0.8	±1.2	±1.1	±1.3	±1.1	±1.5	±1.2	±1.6	
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		13.7	14.7	15.1	15.0	13.9	13.3	13.2	12.7	12.6	11.3	12.0	11.4	11.1	11.2	
S.D.	±0.8	±1.0	±1.3	±1.2	±1.7	±0.8	±1.2	±1.1	±1.1	±1.0	±0.7	±0.9	±1.1	±1.1		
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	11.1	9.6	10.0	10.5	9.9	9.4	9.5	8.1	9.0	8.7	8.4	8.3	7.3	8.0
	S.D.	±1.1	±0.7	±0.7	±0.8	±0.9	±1.3	±0.8	±0.5	±0.7	±0.9	±0.7	±1.0	±1.4	±0.9	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		10.9	9.8	10.1	10.2	9.7	9.4	10.1	8.6	8.7	8.5	8.6	9.5*	8.1	8.1	
S.D.	±1.0	±0.8	±0.8	±0.6	±1.0	±0.5	±1.0	±1.2	±1.2	±1.1	±1.3	±0.8	±1.0	±1.0		
Female	300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	11.7	9.3	10.2	9.7	8.8*	9.4	8.9	8.9	8.1	8.4	8.2	8.2	7.7	8.0
	S.D.	±0.7	±0.9	±1.5	±1.2	±0.6	±1.3	±1.5	±0.8	±1.1	±1.2	±1.3	±1.0	±0.3	±0.6	
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		11.1	8.2**	9.6	10.5	9.6	8.8	8.7	8.6	8.2	8.0	7.3*	8.1	7.3	7.3	
S.D.	±1.0	±0.8	±0.7	±1.0	±0.8	±1.0	±1.0	±1.0	±1.2	±0.9	±0.7	±0.8	±1.0	±1.2		

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

Table 4 Ophthalmological findings
Male, Female

Sex	Group and dose	Ophthalmological findings	Time in weeks	
			Before	13w
Male	Control	Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5
	100 mg/kg	Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5
	300 mg/kg	Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5
	1000 mg/kg	Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5
	Female	Control	Number of examined	10
No abnormality			10	5
100 mg/kg		Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5
300 mg/kg		Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5
1000 mg/kg		Number of examined	10	5
		No abnormality	10	5

Table 5 Urinary findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Urine volume (ml/24hr)		Osmotic pressure (Osm/kg)		Na (mEq/24hr)		K (mEq/24hr)		Cl (mEq/24hr)	
		N	Mean S.D.	N	Mean S.D.	N	Mean S.D.	N	Mean S.D.	N	Mean S.D.
Male	Control	10	4.1 ±0.7	10	2.189 ±0.234	10	0.581 ±0.069	10	1.268 ±0.143	10	0.817 ±0.075
	100 mg/kg	10	4.9 ±1.4	10	1.892 ±0.375	10	0.584 ±0.092	10	1.245 ±0.162	10	0.887 ±0.123
	300 mg/kg	10	4.7 ±0.8	10	2.017 ±0.324	10	0.555 ±0.127	10	1.287 ±0.157	10	0.880 ±0.146
	1000 mg/kg	10	6.8* ±4.2	10	1.647** ±0.505	10	0.568 ±0.218	10	1.325 ±0.291	10	0.912 ±0.270
Female	Control	10	6.3 ±4.1	10	1.429 ±0.500	10	0.535 ±0.138	10	1.069 ±0.263	10	0.758 ±0.167
	100 mg/kg	10	5.2 ±2.0	10	1.525 ±0.370	10	0.538 ±0.121	10	1.010 ±0.173	10	0.755 ±0.126
	300 mg/kg	10	5.9 ±1.9	10	1.234 ±0.295	10	0.515 ±0.161	10	0.957 ±0.206	10	0.703 ±0.190
	1000 mg/kg	10	4.9 ±1.9	10	1.395 ±0.284	10	0.509 ±0.177	10	0.896 ±0.242	10	0.648 ±0.200

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

Table 5 - continued
Urinary findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Number of animals	Color		pH			Protein	Glucose	Ketone body	Bilirubin	
			PY	Y	6.5	8.0	8.5					
Male	Control	10	0	10	0	6	4	3	5	2	10	10
	100 mg/kg	10	0	10	0	3	7	1	8	1	10	10
	300 mg/kg	10	0	10	0	6	4	5	4	1	10	10
	1000 mg/kg	10	0	10	0	4	6	4	5	1	10	10
Female	Control	10	1	9	0	2	8	9	1	0	10	10
	100 mg/kg	10	0	10	1	3	6	6	4	0	10	10
	300 mg/kg	10	0	10	0	5	5	9	1	0	10	10
	1000 mg/kg	10	0	10	0	4	6	9	1	0	10	10

Not significantly different from control.
Abbreviation: PY, pale yellow; Y, yellow.
Grade sign: -, none; ±, trace; †, slight; ††, moderate; †††, severe; ††††, very severe.

Table 5 - continued
Urinary findings
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Number of animals	Occult blood	Urobilinogen (mg/dl)
Male	Control	10	10	10
	100 mg/kg	10	10	10
	300 mg/kg	10	10	10
	1000 mg/kg	10	10	10
Female	Control	10	10	10
	100 mg/kg	10	10	10
	300 mg/kg	10	10	10
	1000 mg/kg	10	10	10

Not significantly different from control.
Grade sign: -, none; ±, trace; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

Table 5 - continued
Urinary findings
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Number of animals	Urinary sediment					
			Epithelial cells	Erythrocytes	Leukocytes	Casts	Crystals	
Male	Control	10	10	10	10	10	10	10
	100 mg/kg	10	10	10	10	10	10	10
	300 mg/kg	10	10	10	10	10	10	10
	1000 mg/kg	10	10	10	10	10	10	10
Female	Control	10	10	10	10	10	10	10
	100 mg/kg	10	10	10	10	10	10	10
	300 mg/kg	10	10	10	10	10	10	10
	1000 mg/kg	10	10	10	10	10	10	10

Not significantly different from control.

Grade signs are as follows.

Epithelial cells: -, < 3/field; +, 3/field ≤ and < 10/field; ++, 10/field ≤ and < 20/field; +++, ≥ 20/field.
 Erythrocytes: -, < 10/field; +, 10/field ≤ and < 30/field; ++, 30/field ≤ and < 100/field; +++, countless.
 Leukocytes: -, < 3/field; +, 3/field ≤ and < 20/field; ++, 20/field ≤ and < 40/field; +++, ≥ 40/field.
 Casts: none; +, ≥ 1/all field.
 Crystals: -, < 10/field; +, 10/field ≤ and < 20/field; ++, 20/field ≤ and < 30/field; +++, countless.

Table 6 Hematological findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Leukocytes (10 ³ / μ L)	Erythrocytes (10 ⁴ / μ L)	Hemoglobin (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Reticulocyte (%)	Platelets (10 ⁴ / μ L)	PT (sec)	APTT (sec)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	6.84	899	15.2	46.1	51.2	17.0	33.1	2.4	61.4	15.3	22.3
		S.D.	± 0.94	± 16	± 0.3	± 0.9	± 0.5	± 0.2	± 0.6	± 0.3	± 2.4	± 0.8	± 1.2
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.26	900	15.2	45.9	51.1	16.9	33.2	2.3	64.4	15.8	22.6
		S.D.	± 0.97	± 12	± 0.3	± 1.0	± 0.8	± 0.2	± 0.5	± 0.3	± 4.1	± 1.5	± 1.4
	300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.62	899	15.2	45.6	50.7	16.9	33.4	2.1	65.6*	15.6	22.5
		S.D.	± 0.83	± 22	± 0.4	± 1.0	± 0.7	± 0.2	± 0.5	± 0.1	± 4.2	± 1.1	± 1.3
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	6.90	913	15.5	46.3	50.7	16.9	33.4	2.0*	63.6	15.1	21.8
		S.D.	± 0.78	± 24	± 0.4	± 1.1	± 0.5	± 0.2	± 0.4	± 0.2	± 3.0	± 0.5	± 1.0
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	4.54	790	14.1	41.6	52.7	17.8	33.8	2.3	73.9	14.0	19.3
		S.D.	± 0.80	± 13	± 0.2	± 0.6	± 0.4	± 0.1	± 0.2	± 0.3	± 4.5	± 0.3	± 0.6
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.75	780	14.0	40.9	52.5	18.0*	34.3**	2.2	76.4	14.2	18.9
		S.D.	± 0.44	± 14	± 0.3	± 0.8	± 0.5	± 0.1	± 0.2	± 0.4	± 4.6	± 0.2	± 0.6
	300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.71	783	14.2	40.8	52.2	18.1**	34.7*	2.1	74.9	14.0	19.1
		S.D.	± 0.58	± 16	± 0.3	± 0.7	± 0.8	± 0.2	± 0.7	± 0.5	± 2.6	± 0.5	± 0.9
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.59	801	14.4	41.9	52.4	18.0	34.3*	2.3	76.0	14.0	18.7
		S.D.	± 0.47	± 20	± 0.5	± 1.0	± 0.6	± 0.2	± 0.5	± 0.2	± 4.1	± 0.3	± 0.5

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

Table 6 - continued Hematological findings
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Differential leukocyte count									
		Eosinophil (%)	Neutrophil (%)	Lymphocyte (%)	Basophil (%)	Monocyte (%)	Large unstained cell (%)				
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.0	20.9	75.1	0.2	1.8	1.1			
	S.D.	±0.2	±2.6	±2.9	±0.1	±0.3	±0.3				
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.0	20.7	75.2	0.3	1.7	1.1			
	S.D.	±0.2	±3.5	±4.0	±0.2	±0.5	±0.3				
	300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.0	21.4	74.6	0.2	1.9	0.9			
	S.D.	±0.3	±5.2	±5.7	±0.1	±0.5	±0.3				
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.1	21.4	74.5	0.2	1.8	1.1			
	S.D.	±0.3	±4.4	±5.2	±0.1	±0.5	±0.4				
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.1	15.7	81.0	0.1	1.2	1.0			
	S.D.	±0.2	±4.2	±4.3	±0.1	±0.3	±0.2				
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.2	16.2	80.4	0.1	1.2	0.9			
	S.D.	±0.3	±5.0	±5.1	±0.0	±0.3	±0.2				
	300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.0	15.8	80.7	0.1	1.3	1.1			
	S.D.	±0.2	±4.1	±4.1	±0.1	±0.4	±0.3				
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	1.0	17.4	79.3	0.2	1.2	0.9			
	S.D.	±0.2	±2.4	±2.6	±0.1	±0.3	±0.3				

Not significantly different from control.

Table 7 Biochemical findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	T. Protein (g/dL)	Albumin (g/dL)	A/G ratio	α_1 -Globulin (%)	α_2 -Globulin (%)	β -Globulin (%)	γ -Globulin (%)	Albumin (%)	T. Bilirubin (mg/dL)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	5.8	3.9	1.37	15.7	8.4	14.5	3.6	57.9	0.0
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.05	± 0.9	± 0.5	± 0.5	± 0.5	± 0.9	± 0.0
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.8	3.8	1.37	15.5	8.7	14.4	3.5	57.8	0.0
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.08	± 0.8	± 0.4	± 0.7	± 0.5	± 1.5	± 0.0
	300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.8	3.8	1.35	15.5	8.7	14.7	3.7	57.4	0.0
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.09	± 0.6	± 0.4	± 0.7	± 0.7	± 1.7	± 0.0
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	5.8	3.9	1.36	15.9	8.6	14.6	3.4	57.6	0.0	
	S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.07	± 0.4	± 0.4	± 0.9	± 0.4	± 1.3	± 0.0	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	5.3	3.5	1.50	13.1	6.6	15.3	5.1	59.9	0.0
		S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.08	± 0.6	± 0.8	± 0.6	± 0.7	± 1.4	± 0.0
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.3	3.6	1.50	13.2	6.5	15.2	5.3	59.9	0.0
		S.D.	± 0.2	± 0.2	± 0.06	± 0.9	± 0.6	± 0.4	± 0.8	± 1.0	± 0.0
	300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	5.4	3.6	1.53	13.4	6.4	14.8	4.9	60.4	0.0
		S.D.	± 0.2	± 0.1	± 0.08	± 0.5	± 0.5	± 0.6	± 0.6	± 1.2	± 0.0
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	5.5*	3.7*	1.59*	13.3	6.3	14.6*	4.5	61.3*	0.0	
	S.D.	± 0.1	± 0.1	± 0.07	± 0.5	± 0.7	± 0.6	± 0.7	± 1.1	± 0.0	

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

Table 7 - continued
Biochemical findings
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	γ -GTP (IU/L)	ALP (IU/L)	T. Cholesterol (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)	Phospholipids (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	BUN (mg/dL)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	61	28	0.4	262	63	113	123	16.4
	S.D.	± 4	± 2	± 0.3	± 15	± 5	± 9	± 7	± 1.2	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		70	34*	0.3	260	67	118	128	17.4	
S.D.	± 14	± 7	± 0.2	± 23	± 7	± 9	± 11		± 1.8	
300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	66	35*	0.5	256	64	114	129	17.0	
S.D.	± 9	± 9	± 0.2	± 22	± 7	± 7	± 7	± 10	± 2.0	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	69	37*	0.4	260	72**	128**	130	17.2	
S.D.	± 13	± 10	± 0.3	± 28	± 4	± 7	± 7	± 7	± 1.6	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	69	30	0.8	194	71	137	125	19.8
	S.D.	± 10	± 8	± 0.2	± 16	± 8	± 17	± 15	± 2.1	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		67	30	0.7	192	69	132	119	20.1	
S.D.	± 16	± 16	± 0.3	± 25	± 6	± 12	± 12	± 12	± 2.5	
300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	71	35	1.1	196	70	133	125	19.6	
S.D.	± 19	± 24	± 0.4	± 29	± 7	± 12	± 14	± 14	± 1.1	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	62	28	1.1	203	78	146	127	20.4	
S.D.	± 5	± 5	± 0.5	± 21	± 7	± 14	± 8	± 8	± 1.1	

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

Table 7 - continued
Biochemical findings
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Creatinine (mg/dL)	IP (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)		
Male	Control	N	10	10	10	10	10		
		Mean S.D.	0.5 ±0.1	6.8 ±0.4	10.4 ±0.2	145.7 ±0.6	3.97 ±0.15	106.2 ±0.9	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	
		Mean S.D.	0.5 ±0.1	6.9 ±0.3	10.4 ±0.2	145.7 ±0.7	3.91 ±0.13	106.0 ±0.5	
	300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	
		Mean S.D.	0.5 ±0.0	7.0 ±0.3	10.4 ±0.2	145.5 ±0.9	4.01 ±0.10	106.2 ±0.7	
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	
		Mean S.D.	0.5 ±0.1	6.9 ±0.4	10.4 ±0.2	145.7 ±0.6	3.94 ±0.14	105.8 ±0.9	
	Female	Control	N	10	10	10	10	10	10
			Mean S.D.	0.5 ±0.0	7.3 ±0.8	10.3 ±0.3	144.3 ±0.7	4.61 ±0.34	106.8 ±1.1
		100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10
			Mean S.D.	0.5 ±0.0	7.3 ±0.7	10.0* ±0.3	144.2 ±0.9	4.53 ±0.35	106.6 ±1.2
300 mg/kg		N	10	10	10	10	10	10	
		Mean S.D.	0.5 ±0.1	7.4 ±0.5	10.2 ±0.2	144.7 ±0.6	4.47 ±0.24	106.8 ±1.0	
1000 mg/kg		N	10	10	10	10	10	10	
		Mean S.D.	0.5 ±0.0	7.3 ±0.6	10.1 ±0.2	144.6 ±0.6	4.65 ±0.34	107.1 ±1.0	

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

Table 8 Necropsy findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Organs and findings	Sex		Male						Female							
	Group and dose		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg		Control		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
	Number of animals		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Digestive system																
Liver																
Nodule, diaphragmatic			2	0	2	2	1	1	4	1	1	2	2	0	0	0
Urinary system																
Kidney																
Mass, unilateral, light gray			0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Genital system																
Oviduct			NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	1	0	0	0	1	0	1
Cyst, unilateral																

Not significantly different from control.

NA: not applicable.

No appreciable changes in all other organs and tissues.

Table 9 Organ weights
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Final body weight		Brain		Pituitary		Submaxillary glands		Submaxillary gland (Right)	
		(g)	(g)	(g/100 gB.W.)	(mg)	(mg/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	292.8	1.99	0.68	8.2	2.8	0.42	0.14	0.21	0.07
	S.D.	±17.7	±0.05	±0.03	±0.8	±0.1	±0.04	±0.01	±0.02	±0.00	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		291.6	1.96	0.67	8.2	2.8	0.41	0.14	0.21	0.07	
S.D.	±12.7	±0.03	±0.02	±0.7	±0.2	±0.02	±0.01	±0.02	±0.01		
300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	295.3	1.97	0.67	7.9	2.7	0.40	0.14	0.21	0.07	
S.D.	±14.0	±0.03	±0.04	±0.6	±0.2	±0.02	±0.01	±0.01	±0.00		
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	297.8	2.00	0.67	8.2	2.8	0.42	0.14	0.21	0.07	
S.D.	±9.1	±0.04	±0.02	±0.4	±0.2	±0.02	±0.01	±0.01	±0.00		
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	166.0	1.86	1.12	11.2	6.7	0.30	0.18	0.15	0.09
	S.D.	±8.6	±0.04	±0.05	±1.3	±0.7	±0.01	±0.01	±0.00	±0.00	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		166.4	1.85	1.11	11.2	6.8	0.31	0.19	0.16	0.09	
S.D.	±9.5	±0.03	±0.06	±0.8	±0.4	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01		
300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	164.4	1.83	1.11	11.5	7.0	0.30	0.18	0.15	0.09	
S.D.	±7.4	±0.03	±0.04	±1.3	±0.6	±0.02	±0.01	±0.01	±0.00		
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	161.7	1.82	1.13	10.7	6.6	0.30	0.18	0.15	0.09	
S.D.	±9.8	±0.04	±0.05	±1.4	±0.8	±0.02	±0.01	±0.01	±0.00		

Not significantly different from control.

Table 9 - continued Organ weights Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Submaxillary gland (Left)		Thyroids		Heart		Lungs		Thymus		
		(g)	(g/100 gB.W.)	(mg)	(mg/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		Mean	0.20	0.07	14.6	5.0	0.89	0.31	0.95	0.32	0.15	
	S.D.	±0.02	±0.00	±2.3	±0.7	±0.05	±0.01	±0.07	±0.01	±0.02	±0.01	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		0.20	0.07	13.7	4.7	0.89	0.31	0.93	0.32	0.15	0.05	
S.D.	±0.01	±0.00	±2.1	±0.7	±0.04	±0.01	±0.04	±0.01	±0.01	±0.01	±0.00	
300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	0.20	0.07	14.2	4.8	0.91	0.31	0.95	0.32	0.15	0.05	
S.D.	±0.01	±0.00	±1.3	±0.5	±0.04	±0.01	±0.05	±0.02	±0.01	±0.02	±0.01	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	0.21	0.07	15.3	5.2	0.91	0.31	0.93	0.31	0.15	0.05	
S.D.	±0.01	±0.00	±1.6	±0.4	±0.04	±0.01	±0.02	±0.01	±0.01	±0.01	±0.01	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	0.15	0.09	9.8	5.9	0.59	0.35	0.71	0.43	0.15	0.09
	S.D.	±0.01	±0.01	±1.9	±1.1	±0.03	±0.01	±0.04	±0.02	±0.02	±0.01	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		0.15	0.09	10.1	6.1	0.59	0.35	0.72	0.43	0.15	0.09	
S.D.	±0.01	±0.01	±1.5	±1.0	±0.02	±0.01	±0.04	±0.02	±0.02	±0.01	±0.01	
300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	0.15	0.09	10.2	6.2	0.59	0.36	0.70	0.42	0.15	0.09	
S.D.	±0.01	±0.00	±1.2	±0.7	±0.02	±0.01	±0.05	±0.02	±0.02	±0.02	±0.01	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	0.15	0.09	9.9	6.1	0.57	0.35	0.70	0.43	0.15	0.09	
S.D.	±0.01	±0.01	±1.0	±0.7	±0.04	±0.01	±0.05	±0.02	±0.02	±0.02	±0.01	

Not significantly different from control.

Table 9 - continued
Organ weights
Male, Female, Week 13

Sex	Group and dose	Liver		Spleen		Kidneys		Kidney (Right)		Kidney (Left)	
		(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	7.58	2.59	0.59	1.85	0.63	0.91	0.31	0.94	0.32
	S.D.	±0.61	±0.07	±0.04	±0.13	±0.02	±0.06	±0.01	±0.07	±0.01	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		7.50	2.57	0.58	1.84	0.63	0.92	0.31	0.93	0.32	
S.D.	±0.44	±0.06	±0.02	±0.09	±0.02	±0.05	±0.01	±0.01	±0.05	±0.01	
300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	7.47	2.53	0.60	1.84	0.62	0.92	0.31	0.92	0.31	
S.D.	±0.41	±0.05	±0.04	±0.06	±0.02	±0.03	±0.01	±0.01	±0.04	±0.01	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	7.62	2.56	0.60	1.86	0.62	0.93	0.31	0.93	0.31	
S.D.	±0.39	±0.08	±0.02	±0.06	±0.02	±0.04	±0.01	±0.01	±0.03	±0.01	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	4.23	2.55	0.45	1.27	0.76	0.67	0.40	0.60	0.36
	S.D.	±0.31	±0.09	±0.03	±0.27	±0.14	±0.25	±0.14	±0.04	±0.01	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		4.18	2.51	0.44	1.19	0.72	0.59	0.36	0.60	0.36	
S.D.	±0.18	±0.10	±0.02	±0.06	±0.04	±0.04	±0.03	±0.03	±0.01		
300 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	4.21	2.56	0.46	1.16	0.71	0.58	0.35	0.59	0.36	
S.D.	±0.27	±0.08	±0.04	±0.08	±0.04	±0.04	±0.02	±0.04	±0.04	±0.02	
1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	Mean	4.06	2.51	0.45	1.14	0.71	0.57	0.35	0.57	0.35	
S.D.	±0.27	±0.10	±0.03	±0.06	±0.03	±0.03	±0.01	±0.01	±0.03	±0.02	

Not significantly different from control.

Table 9 - continued
Organ weights
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Sex	Group and dose	Adrenals		Adrenal (Right)		Adrenal (Left)		Seminal vesicle		Prostate	
		(mg)	(mg/100 gB.W.)	(mg)	(mg/100 gB.W.)	(mg)	(mg/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)	(g)	(g/100 gB.W.)
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	43.2	14.8	20.5	7.0	22.6	7.7	1.08	0.37	0.50
	S.D.	±2.6	±0.8	±1.2	±0.5	±1.8	±0.4	±0.11	±0.02	±0.04	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		41.6	14.3	20.0	6.9	21.6	7.4	1.07	0.37	0.51	
S.D.	±3.0	±0.7	±1.3	±0.3	±2.0	±0.5	±0.04	±0.09	±0.04	±0.11	
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	42.7	14.5	20.5	7.0	22.2	7.5	1.02	0.35	0.50
	S.D.	±2.9	±0.8	±1.8	±0.5	±1.4	±0.4	±0.09	±0.03	±0.06	
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		42.5	14.3	20.5	6.9	22.1	7.4	1.09	0.37	0.49	
S.D.	±2.6	±1.0	±1.6	±0.6	±1.6	±0.6	±0.07	±0.01	±0.04		
Male	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	45.1	27.2	21.6	13.0	23.5	14.2	1.5	0.8	0.7
	S.D.	±2.6	±1.2	±1.5	±0.8	±1.5	±0.7	±0.1	±0.01	±0.04	
	100 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		45.8	27.6	22.2	13.4	23.6	14.3	1.5	0.8	0.7	
S.D.	±2.2	±1.6	±1.2	±0.8	±1.2	±0.9	±0.1	±0.01	±0.04		
Female	Control	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	46.4	28.2	22.0	13.4	24.3	14.8	1.5	0.8	0.7
	S.D.	±2.9	±1.6	±1.1	±0.5	±1.9	±1.1	±0.1	±0.01	±0.04	
	1000 mg/kg	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean		45.4	28.1	22.1	13.7	23.3	14.4	1.5	0.8	0.7	
S.D.	±3.6	±1.5	±1.7	±0.8	±2.1	±1.0	±0.1	±0.01	±0.04		

Not significantly different from control.

Table 10 Histopathological findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Organs and findings	Sex		Male												
	Group and dose		Control			100 mg/kg			300 mg/kg			1000 mg/kg			
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Digestive system															
Tongue															
Esophagus															
Stomach															
Duodenum															
Jejunum															
Ileum															
Cecum															
Colon															
Rectum															
Submaxillary gland															
Sublingual gland															
Parotid gland															
Liver															
Pancreas															
Respiratory system															
Nasal cavity															
Trachea															
Lung															
Mineralization, artery	7	3	0	0	3						7	3	0	0	3
Hematopoietic system															
Thymus															
Submaxillary lymph node															
Mesenteric lymph node															
Spleen															
Bone marrow (sternum)															
Bone marrow (femur)															
Atrophy, focal	10	0	0	0	0						9	1	0	0	1
Cardiovascular system															
Heart															
Aorta															

Not significantly different from control.
Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.
NR: no remarkable changes.
Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 10 - continued
 Histopathological findings
 Male, Female, Week 13

Organs and findings	Sex														
	Male						Female								
	Control		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg		Control		1000 mg/kg				
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total
Special sense organs															
Eye															
Harderian gland															
Cellular infiltration, lymphocyte	10	0	0	0	0			(0)	(0)						
Zybal's gland															
Dilatation, duct	10	0	0	0	0			(0)	(0)						
Musculoskeletal system															
M. biceps femoris															
Sternum															
Femur															
Integumentary system															
Integument															

Not significantly different from control.
 Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.
 NR: no remarkable changes.
 Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 10 - continued

Histopathological findings
Male, Female, Week 13

Study No. [REDACTED]

Organs and findings	Sex															
	Male						Female									
	Control		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg		Control		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg	
	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	-	+	++	+++	Total	
Urinary system																
Kidney	10	0	0	0	(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	10	0	0	0	(10)	
Tubule, basophilic	6	4	0	0	4	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	7	3	0	0	0	
Mineralization, corticomedullary																
Urinary bladder																
Genital system																
Testis																
Epididymis						NA	NA	NA	NA	NA						NA
Prostate						NA	NA	NA	NA	NA						NA
Seminal vesicle						NA	NA	NA	NA	NA						NA
Ovary						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Oviduct						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Uterus						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Vagina						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Mammary gland						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Endocrine system																
Pituitary						(10)	(10)	(10)	(10)	(10)						(10)
Cyst, anterior lobe	10	0	0	0	0	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	8	2	0	0	0	2
Thyroid						(10)	(10)	(10)	(10)	(10)						(10)
Parathyroid	9	1	0	0	1	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	8	2	0	0	0	2
Adrenal						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Nervous system																
Cerebrum						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Cerebellum						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Medulla oblongata						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Spinal cord						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Optic nerve						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)
Sciatic nerve						NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)	NR(10)						NR(10)

Not significantly different from control.

Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.

NR: no remarkable changes.

NA: not applicable.

Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

Table 10 - continued
 Histopathological findings
 Male, Female, Week 13

Sex	Female									
	Control		100 mg/kg		300 mg/kg		1000 mg/kg			
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Organs and findings	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Special sense organs										
Eye										
Harderian gland	NR(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	NR(10)	(10)	NR(10)
Cellular infiltration, lymphocyte	8	2	0	0	2	0	0	10	0	0
Zybal's gland	(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(10)	(10)	0
Dilatation, duct	9	1	0	0	1	0	0	10	0	0
Musculoskeletal system										
M. biceps femoris	NR(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	NR(10)	NR(10)	NR(10)
Sternum	NR(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	NR(10)	NR(10)	NR(10)
Femur	NR(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	NR(10)	NR(10)	NR(10)
Integumentary system										
Integument	NR(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	NR(10)	NR(10)	NR(10)

Not significantly different from control.
 Grade sign: -, none; +, slight; ++, moderate; +++, severe.
 NR: no remarkable changes.
 Figures in parentheses are number of animals with tissues examined histopathologically.

食品添加物のラットを用いる90日間反復投与毒性試験結果報告書(平成15年度)

1. 一般的事項

食品添加物の名称	ウルシロウ (Urushi Wax, ウルシの果実から得られた, グリセリンパルミタートを主成分とするものをいう.)
別名	なし
主成分/成分	ウルシ科ウルシ(Rhus verniciflua LINNE)の果実より, 融解, さらして得られたものである. 主成分はグリセリンパルミタートである.
常温における性状	淡黄色粒状固体(扁平, 径 5 mm程度), ワックス様
安定性	実施せず
溶解性	水に不溶, 冷エタノールに難溶, 熱エタノールに可溶, 油脂に可溶. ヘキサン(1 mg/mL)及びジクロロメタン(1 mg/mL)に可溶.

2. 投与量設定の根拠となった試験

試験の種類及び期間	14日間反復経口投与毒性予備試験					
動物種	ラット, F344/DuCrj, SPF					
投与経路	強制経口投与					
投与用量(mg/kg)	1群あたりの動物数	一般状態 体重 摂餌量	血液学的検査	血液生化学的検査	器官重量	剖検
0(対照)	雄3例	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
100	雄3例	異常なし	異常なし	尿素窒素の高値	腎臓重量の高値	腎臓肥大 腎盂拡張 尿管拡張
300	雄3例	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
1000	雄3例	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし

3. 90日間反復経口投与毒性試験

試験実施年度		平成15年度									
使用動物・系統		ラット, F344/DuCrj, SPF		1群あたりの動物数							
投与経路		強制経口投与		雄:10 雌:10							
		群 投与量(mg/kg) 性		対照 0		低用量 100		中用量 300		高用量 1000	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
体重				—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量 1) 投与78日, 2) 投与8日, 3) 投与29日, 4) 投与8及び71日				—	△1)	▽2)	▽3)	—	—	—	▽4)
一般状態		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科的検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	尿量の高値			—	—	—	—	—	—	△	—
	尿浸透圧の低値			—	—	—	—	—	—	▼	—
血液学的検査	MCHの高値			—	△	—	▲	—	—	—	—
	MCHCの高値			—	▲	—	△	—	—	—	△
	網状赤血球率の低値			—	—	—	—	—	—	▽	—
	血小板数の高値			—	—	△	—	—	—	—	—
血液生化学的検査	総蛋白質の高値			—	—	—	—	—	—	—	△
	アルブミン(量)の高値			—	—	—	—	—	—	—	△
	A/G比の高値			—	—	—	—	—	—	—	△
	β-グロブリン比の低値			—	—	—	—	—	—	—	▽
	アルブミン比の低値			—	—	—	—	—	—	—	△
	ALTの高値			△	—	△	—	△	—	△	—
	総コレステロールの高値			—	—	—	—	—	—	▲	—
	リン脂質の高値			—	—	—	—	—	—	▲	—
カルシウムの低値			—	▽	—	—	—	—	—	—	
剖検時体重(最終体重)				—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量(絶対重量)				—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量(相対重量)				—	—	—	—	—	—	—	—
剖検	肝臓	横隔膜面結節	2	4	0	1	2	2	1	0	0
	腎臓	灰白色腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	卵管	嚢胞	*	0	*	1	*	0	*	1	1
病理組織学的検査	肺	肺動脈	3	0	**	**	**	**	3	1	1
	骨髄	大腿骨部	0	2	**	**	**	**	1	1	1
	腎臓	尿細管	3	0	**	**	**	**	3	0	0
		皮髄境界部	0	4	**	**	**	**	0	3	3
	下垂体	前葉	0	0	**	**	**	**	0	2	2
	甲状腺		2	1	**	**	**	**	0	2	2
	ハーター腺		0	2	**	**	**	**	1	0	0
	ジンバル腺		0	1	**	**	**	**	0	0	0
NOEL(mg/kg)		雄:1000 mg/kg, 雌:1000 mg/kg									
NOELの推定根拠とした変化		<p>摂餌量の変化は、いずれも一過性の軽度なものであり、体重推移に変化は認められていないことから、NOELの推定根拠から除外した。尿検査では1000 mg/kg群の雄で尿量の高値及び尿浸透圧の低値が認められ、血液学的検査では1000 mg/kg群の雄で網状赤血球率の低値が認められた。しかし、変化の程度は生理的変動範囲内の軽度なもので、他の腎機能や造血系に関連するパラメータに変化は認められていないことから、被験物質投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。また、血液生化学的検査では1000 mg/kg群の雌で蛋白質系パラメータに変動がみられ、同群の雄でALT及び脂質系パラメータの変動が認められたが、変化の程度は生理的変動範囲内の軽度なもので、肝臓の病理組織学的検査で異常は認められていないことから、被験物質投与の影響ではないと判断し、NOELの推定根拠から除外した。その他、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査で有意差が認められるものもあったが、その発現に投与量との関連性がないことから、被験物質投与との関連性はないと判断した。</p>									

一、変化なし △, ▽ 5%有意差 ▲, ▼ 1%有意差 数値, 出現例数 *, 当該器官なし **, 検査せず